

# 香港 1997—2008 年甲型流感季节性波动与气候因素的相关性分析

郭貌 李克

**【摘要】** 目的 研究香港地区甲型流感的人群季节性波动与气候条件的相关性。方法 收集 1997—2008 年香港地区甲型流感病毒监测资料和相同时期的气候因素,采用广义相加模型(GAM),控制混杂因素,探索气候因素对甲型流感的人群季节性流行的潜在影响,同时对这种影响效应进行定量估计。结果 甲型流感的人群季节性波动与气候的相关关系比较复杂,所拟合的非线性效应经 $\chi^2$ 检验具有统计学意义( $P < 0.05$ )。4 种气候因素的影响效应表现为从高到低,再逐渐地回升中等的趋势,流感发生率最低时对应的气候因素值域分别是平均气温(17.95~24.10)℃、相对湿度(71.5~78.5)%、平均风速(18.3~24.0)km/h 与绝对湿度(4.37~4.80)mb。结论 甲型流感的人群季节性波动与平均气温、相对湿度、平均风速和绝对湿度之间存在复杂的相关性。

**【关键词】** 流行性感冒; 气候因素; 时间序列; 广义相加模型

**A retrospective analysis on the association between seasonality of influenza A and climate factors in human from 1997 to 2008, in Hong Kong** GUO Pi, LI Ke. Department of Public Health, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Corresponding author: LI Ke, Email: kli@stu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the association between seasonal dynamics of influenza A and climate factors in Hong Kong. **Methods** Data regarding monthly report on influenza A and climate during the period of 1997–2008 were collected. Generalized additive models were established to study the effects of climate factors on the seasonality of influenza A in human while confounders controlled and nonlinear effect determined. **Results** Results showed that the association between climate factors and the seasonality of influenza A was complicated. The nonlinear effects of climate factors on the epidemics of influenza A were significant, using  $\chi^2$  test ( $P < 0.05$ ). The effect of the factors including mean temperature, relative humidity, wind speed and absolute humidity on the seasonality of influenza A were similar, maximal at low scale, minimal at mid-rang scale and moderate at high one. The minimal effect intervals of the above factors were (17.95–24.10)℃, (71.5–78.5)%, (18.3–24.0) km/h and (4.37–4.80)mb respectively. **Conclusion** Data from this study suggested that the effect of climate factors on the seasonal dynamics of influenza A in human was complicated.

**【Key words】** Influenza; Climate factors; Time series; Generalized additive model

流感在人群中季节性循环与气候因素密切相关<sup>[1,2]</sup>,已有研究主要分析大气气温与相对湿度对人群流感发病率的影响<sup>[3-6]</sup>。2 项动物实验研究表明甲型流感在人群中的季节性波动与相对湿度和绝对湿度存在复杂相关性<sup>[7,8]</sup>,但是基于人群监测资料的流行病学研究未见报道。本研究回顾地收集 1997—2008 年香港地区甲型流感与气候的监测数据,分析甲型流感季节性变化与气候的潜在相关关系,同时为流感暴发的预警提供模型依据。

## 资料与方法

### 1. 资料及来源:

(1)流感监测资料:1997 年 1 月至 2008 年 12 月每月甲型流感病毒监测资料来自香港卫生署卫生防护中心病毒实验室定点监测结果。卫生防护中心病毒科接收的流感病类化验样本来自各个源头(公立及私家医院、政府及私家诊所),包含每月甲型流感病毒阳性样本数及受检样本总数。

(2)气候监测资料:1997 年 1 月至 2008 年 12 月的每月气候数据(包括平均气温、相对湿度、平均风速)取自香港天文台。绝对湿度可以用水汽压( $e$ )来

度量,计算方法参照文献[8]。

2. 统计学分析:采用时间序列广义相加 Poisson 模型(GAM),考虑延迟效应,初步确定预测变量的延迟效应期为 0~3 个月,给予气候因素合理的暴露窗。GAM 的预测因子与应变量之间的非线性关系由非参数形式确定<sup>[9]</sup>。因为绝对湿度基于相对湿度计算的,二者存在完全共线性,模型同时拟合它们会导致模型和参数估计不稳健,故逐步分析。

模型建立经过三个阶段:①确定流感病例数与气候因素之间能产生最强关联的延迟效应。首先,使用交叉相关分析筛选有统计学意义的延迟效应 lag,然后,把筛选出的气候因素纳入单因素模型确定相对危险度(RR),具有最大 RR 值表明关联性最强;②把第一阶段确定的关联性最强的气候因素纳入 GAM 进行分析;③模型诊断。GAM 的最终形式:

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

$$\log(\mu_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(\text{spe}_i) + \beta_2 \text{AR}(\text{inf}_i) + [S(\text{lagTM}, \text{df}) + S(\text{lagRH}, \text{df}) + S(\text{lagWS}, \text{df})] + S(\text{time}, \text{df})$$

式中,  $Y_i$  表示甲型流感阳性病例数每月时间序列;  $\log(\text{spe}_i)$  表示流感受检样本总数的对数值;  $\text{AR}(\text{inf}_i)$  表示甲型流感病例数自回归项;  $S$  表示自由度为  $\text{df}$  的平滑样条函数;  $\text{time}$  表示从 1997 年 1 月到 2008 年

12 月的月份序列;  $\text{lagTM}$ 、 $\text{lagRH}$  和  $\text{lagWS}$  分别表示带延迟效应的平均气温、相对湿度和平均风速。分析绝对湿度与流感季节性的相关关系时,用  $S(\text{lagAH}, \text{df})$  取代模型中的  $S(\text{lagRH}, \text{df})$ ,模型其他部分保持不变。

每月受检的流感样本总数纳入模型作为协变量校正样本总数的增加对阳性样本数造成的虚假增加趋势。时间项( $\text{time}$ )的平滑函数自由度为 3,平均气温、相对湿度和绝对湿度的自由度同为 3,平均风速的自由度为 2。平滑函数的自由度根据文献报道和敏感性分析确定。GAM 中自变量的统计学意义采用  $\chi^2$  检验,模型选择基于偏差(deviance)分析<sup>[10]</sup>。最后,用分类回归树(CART)方法对 GAM 非参数部分进行定量估计以确定非线性效应的范围。利用 SAS 9.1 软件进行统计学分析,  $\alpha = 0.05$  作为检验水平。

### 结 果

1. 基本信息:从时间序列图观察,香港地区自 1997 年 1 月至 2008 年 12 月的每月平均气温、相对湿度、平均风速、绝对湿度的时间序列比较平稳。受检样本总数大概从 2003 年(第 72 月份)开始明显增加。甲型流感阳性病例时间序列表现为一年双峰的模式(图 1)。

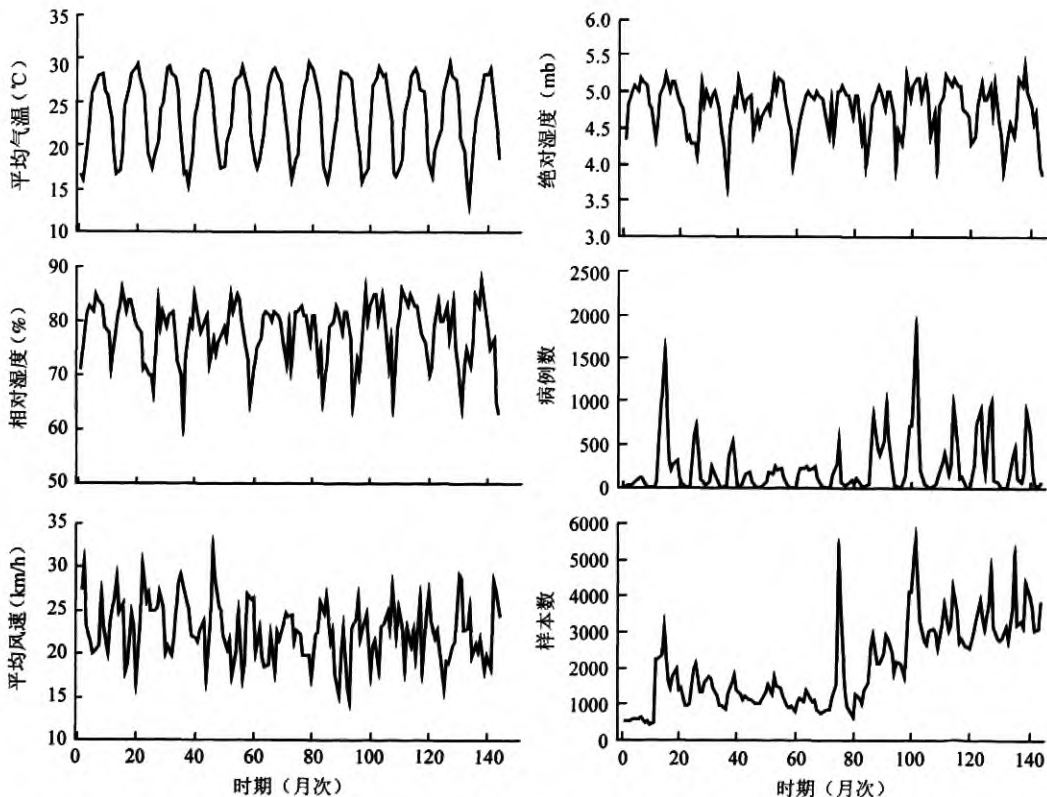


图 1 1997—2008 年香港每月气候因素与甲型流感监测数据的时间序列

2. 与甲型流感关联度最强的气候因素: 经过时间序列的交叉相关分析发现, 甲型流感发病与延迟 1~3 阶平均气温、0~1 阶相对湿度、0~1 阶绝对湿度、0 阶平均风速的交叉相关性差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。通过拟合单因素模型发现以下气候因素与甲型流感发病呈正相关: 1 阶平均气温 ( $RR = 1.0631$ )、0 阶相对湿度 ( $RR = 1.0241$ )、0 阶绝对湿度 ( $RR = 1.4770$ )、0 阶平均风速 ( $RR = 1.0046$ )。从交叉相关分析的结果来看, 甲型流感人群发病与上月份的平均气温、当月的相对湿度、绝对湿度和平均风速密切相关 (表 1)。

表 1 1997—2008 年香港甲型流感阳性病例数与带延迟效应气候因素的关联分析

滞后效应项	平均气温		相对湿度		绝对湿度		平均风速	
	RR 值	P 值	RR 值	P 值	RR 值	P 值	RR 值	P 值
0	1.0758	<0.05	1.0241*	<0.05	1.4770*	<0.05	1.0046*	<0.05
1	1.0631*	<0.05	1.0229*	<0.05	1.4477*	<0.05	0.9905	<0.05
2	1.0175*	<0.05	1.0009	0.46	1.0145	0.46	1.0130	<0.05
3	1.0295*	<0.05	1.0273	<0.05	1.5544	<0.05	1.0076	<0.05

注: \* 对应该延迟效应的气候因素与甲型流感发病的交叉相关分析有统计学意义

3. GAM 的建立: 以最大 RR 值作为关联度最强指标将对应气候因素纳入多变量 GAM 进行分析。由模型的拟合结果 (偏差分析) 得到如下信息: ① 平均气温、相对湿度、绝对湿度和平均风速的非线性效应有统计学意义 ( $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$ ); ② 将平均气温、相对湿度和平均风速拟合为非线性因子比作为线性因子分别能够使模型偏差减少 488.13、429.93、458.57, 使得模型整体拟合效果获得较大改善。绝对湿度与相对湿度对模型拟合效果的影响非常接近, 仅差异 0.96。

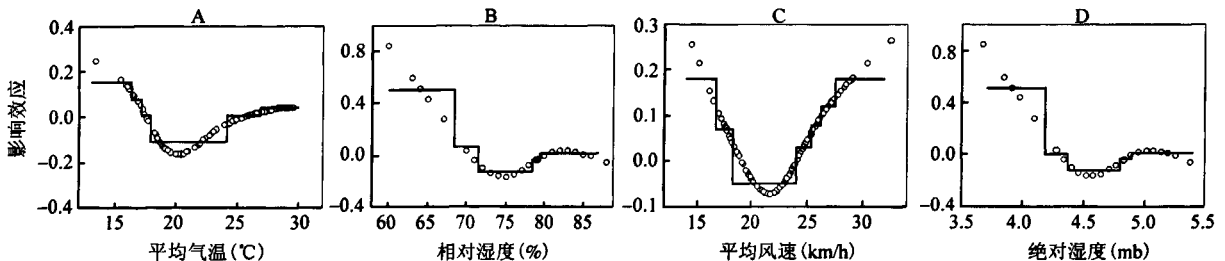
平均气温、相对湿度、平均风速和绝对湿度对甲型流感人群季节性波动的影响表现为非线性趋势。效应趋势 (图中散点分布趋势) 由高效应过渡到低效应区, 然后回升到中等效应 (图 2A)。当平均气温在 17.95~24.10 °C 之间时, 人群甲型流感的发病人

数是最少的; 当气温低于 17.95 °C 或者高于 24.10 °C 时, 人群中甲型流感病例会相对地增加。相对湿度、平均风速和绝对湿度对甲型流感发病的影响都表现为相对复杂的变化趋势, 而非单调的线性相关 (图 2B~D)。4 种气候因素的影响效应表现为从高效应过渡到低效应, 再逐渐地回升中等的趋势。依据 CART 分析, 相对湿度、风速与绝对湿度的最低影响效应区分别为 (71.5~78.5)%、(18.3~24.0) km/h、(4.37~4.80) mb。

4. 模型评估: 模型预测值反映出甲型流感的季节性波动, 个别较大波动值除外, 模型基本反映流感变化趋势。模型各参数的估计值稳定, 残差经过自相关性检验, 残差各阶相互独立 ( $P > 0.05$ ), 满足白噪声条件, 所构建的模型有效 (图 3)。

### 讨论

本研究通过模型分析并推断气候条件对人群甲型流感季节性波动具有复杂的影响效应, 这种曲线趋势 (非线性效应趋势) 与 Schaffer 等<sup>[7]</sup> 在 1976 年所做的实验结论相似, 他们发现空气相对湿度以一种非线性的方式对甲型流感病毒在空气中传播的稳定性产生影响, 这种影响表现为在相对湿度低时病毒的稳定性最强、在相对湿度较高时稳定性中等、在中等湿度时稳定性最差。Shaman 和 Kohn<sup>[8]</sup> 在重新分析已有研究并提出, 绝对湿度比相对湿度对甲型流感病毒在空气中传播和生存的影响大, 绝对湿度和相对湿度对甲型流感发病的影响表现出非线性趋势。虽然这些发现是来自动物实验研究, 但在人群中这种影响效应的作用方式也很可能存在。根据这些动物研究发现, 建立模型时将气候因素拟合为 GAM 中的平滑函数, 然后对平滑函数所刻画的非线性趋势进行统计学检验, 从参数估计和模型拟合分析该非线性趋势的可能性。GAM 能够对非线性变化趋势进行拟合, 但是不能对平滑函数刻画的非线性效应进行定量估计, 于是采用 CART 模型定量估



注: “○”表示复杂效应变化趋势, 折线表示 CART 对复杂效应的定量估计

图 2 气候条件对人群甲型流感的季节性波动潜在的复杂效应趋势

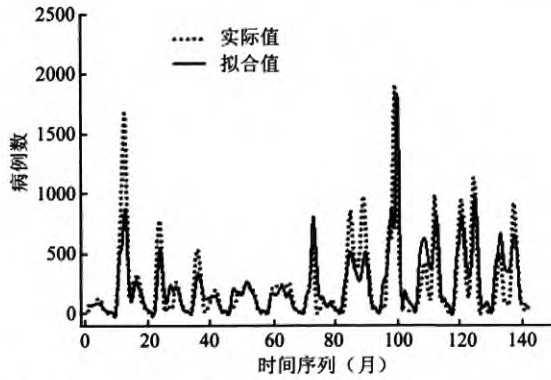


图3 甲型流感病例数实际观察值与模型拟合值的时间序列图

计非线性效应的变化,从而确定相应的气候条件变化范围。

本研究结果表明,香港地区甲型流感的人群季节性波动与气候条件的变化密切相关,即甲型流感的季节性分别与上月份的平均气温和当月的相对湿度、绝对湿度、平均风速有更大的相关性。在模型拟合过程中发现拟合相应气候因素进入方程时,模型的偏差明显减少,模型拟合效果极大改善,这说明气候因素对甲型流感的季节性存在有意义的影响。相比于线性拟合,非线性拟合能够更好地减少模型偏差,使模型的残差变为白噪声。经过分析,4种气候因素与甲型流感季节性波动不是单调的线性相关,相反,它们对甲型流感季节性波动的影响表现为从高到低、再逐渐地回升中等影响效应的趋势,流感发生率最低时对应的气候因素值域分别是平均气温(17.95~24.10)℃、相对湿度(71.5~78.5)%、平均风速(18.3~24.0)km/h与绝对湿度(4.37~4.80)mb,这暗示该气候条件范围可以抑制甲型流感在人群中的传播。

从甲型流感与气候监测的时间序列图可观察到流感受检样本总数大概从2003年开始增加,出现这一趋势是因为受到当年SARS暴发的影响,香港地区各种卫生资源倾向于呼吸道系统疾病的监测与预防导致送检样本数量增加,此时甲型流感阳性病例数也有所增加,这可能受到受检样本总数增加的影响,所以,有必要把受检样本总数作为协变量以校正虚假趋势,从而可真实地发现甲型流感的季节性波

动与气候条件的变化有某种相关性。

气候因素可能对人群甲型流感的季节性波动有复杂影响效应,气候与甲型流感的季节性波动之间的相关性是复杂的,但是由于人群流行病学研究本身具有很多未知的混杂因素,存在一定的局限性;再者,本研究从已有研究结果和疑点出发,仅分析甲型流感与人群发病的关系,对于乙型等其他类型流感与气候之间是否具有这种复杂相关性,尚无定论;还有,该模型仅利用香港地区的监测数据进行分析,在其他地区是否也支持这种复杂趋势,有待更深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Russell CA, Jones TC, Barr IG, et al. The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses. *Science*, 2008, 320(5874): 340-346.
- [2] Hampson AW. Epidemiological data on influenza in Asian countries. *Vaccine*, 1999, 17 Suppl 1: S19-23.
- [3] Tang JW, Lai FY, Wong F, et al. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect*, 2010, 138(2): 226-235.
- [4] Urashima M, Shindo N, Okabe N. A seasonal model to simulate influenza oscillation in Tokyo. *Jpn J Infect Dis*, 2003, 56(2): 43-47.
- [5] Chan PK, Mok HY, Lee TC, et al. Seasonal influenza activity in Hong Kong and its association with meteorological variations. *J Med Virol*, 2009, 81(10): 1797-1806.
- [6] Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, et al. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect*, 2004, 49(3): 222-228.
- [7] Schaffer FL, Soergel ME, Straube DC. Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol*, 1976, 51(4): 263-273.
- [8] Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(9): 3243-3248.
- [9] Hastie T, Tibshirani R. *Generalized Additive Models*. 1th ed. London: Chapman and Hall, 1990: 137-173.
- [10] Hii YL, Rocklöv J, Nq N, et al. Climate variability and increase in intensity and magnitude of dengue incidence in Singapore. *Glob Health Action*, 2009, 2. doi: 10.3402/gha.v2i0.2036.

(收稿日期: 2011-03-17)

(本文编辑: 万玉立)