

· 综述 ·

肾综合征出血热流行病学数学模型展望

郭秀花 曹务春 张习坦

肾综合征出血热(HFRS)流行病学研究从传统的经验性发展到理论性,数学模型已成为不可缺少的手段和工具,应用数学模型对 HFRS 发病率进行分析预测,目前主要采用的方法有:第一,时间序列模型预测。如:余录根^[1]拟合指数曲线、王秀等^[2]拟合余弦曲线、李来英、张小平^[3]建立微分方程、翁寿清等^[4]采用 Box-JenKins 模型作实验预测研究、梁刚等^[5]分段拟合方程。第二,回归分析预测。如: Peng 等^[6]、邵发道、孙怀玉^[7]、富英群、马燕^[8]进行多元线性回归分析。耿建平^[9]除了进行灰色预测外,同时进行多元线性回归分析。康殿民等^[10]采用病例对照条件 logistic 回归进行分析、谢玉桃等^[11]进行非条件 logistic 回归分析。第三,特殊模型。如:薛付忠、王洁贞^[12-14]建立三维三阶趋势面模型,进行了时空动态趋势预测、李学刚等^[15]进行了时空分布概率模型分析。Geng^[16,17]、翁寿清等^[18]、皮朝义^[19]、葛洪福^[20]、钱俊英、姜克俭^[21]建立 GM(1,1)模型。樊继忠等^[22]用可逆催化模型对其传播速度进行定量研究。杨晓霞等^[23]也用可逆催化模型。孙延斌、谢忠元^[24]、李洪杰等^[25]、王英秋、闫荣久^[26]应用了 MarKov 模型。

随着计算机技术的广泛应用,数学理论不断发展和流行病学知识日新月异,HFRS 流行病学的数学模型将更为多样,本文将可能采用的一些数学模型综述如下。

一、流行趋势的多因素综合分析时进行指标筛选

从上可知,对某地 HFRS 发病率的流行趋势分析,采用单因素的较多。进入 20 世纪 90 年代,不少学者根据专业知识,选取多个指标建立多元线性回归分析、灰色预测等数学模型,取得了较好的效果。但是,影响 HFRS 发病率的因素有很多,如气象因素:降雨量、降雪量、日照时间、平均气温和相对湿度等;地理条件:地形、水文、土壤、海拔高度和植被等;宿主因素:鼠种、黑线姬鼠密度、黑线姬鼠带病毒率、黑线姬鼠带病毒指数、褐家鼠密度、褐家鼠带病毒率、褐家鼠带病毒指数等;社会环境:人口密度、灭鼠力度、疫苗接种等。究竟哪些因素是影响 HFRS 发病率的主要因素?其各自的作用有多大?在利用多因素对流行趋势进行综合分析、综合评价时,最好先选取可能的各种因素,然后进行指标筛选。筛选指标的方法^[27]主要有:主成分分析、聚类分析等方法。

主成分分析^[28,29]是一种可由原来众多且相关的指标归

结为少数几个互相独立的综合因子,同时使原变量蕴藏的信息大部分由这些综合因子来反映的方法。采用聚类分析中的指标聚类方法,按照“物以类聚”的原则,根据要聚类指标的数值大小,运用统计学分析的方法,将比较相似或接近的指标归并为同一类,使得各类内的差异相对较小,类与类之间的差异相对较大。最后选取同一类中容易观测、较为灵敏的指标。

二、疾病监测或控制方案的综合评价

1. 秩和比(rank sum ratio,RSR)法综合评价:RSR 法^[30]是一整套较新的、功能很强的统计学分析方法,1988 年由我国著名的统计学家田凤调首创,该法简单、科学、直观、实用,不但运用范围广,而且功能很强,有重要的推广应用价值。在医学的各个领域应用很广,原 RSR 的编秩方法也得到了完善^[31,32]。

2. 模糊综合评价:模糊综合评价^[33]是模糊理论中较为重要、应用较多的方法,是根据给出的评分标准和实测值,经过模糊变换后对事物作出综合评价的一种方法,包括一级和多级综合评价。主要有两种情况,一是权重分明情况时的评价;另一是权重模糊情况时的评价。

目前,在医学研究中的应用很广泛,涉及各方面,成果也很多。在医院管理与评价、医药工作管理和分级、工作人员工作程序和工作量综合评价、医药科技队伍考评和成果评审、医药刊物评价、疾病研究和预测、保健质量综合分析、医药和医疗仪器质量及其疗效等方面都取得了比较满意的结果。

3. 可拓理论:物元分析已经在宏观决策方面取得了可喜的应用成效,在价值工程、新产品构思、经济管理、决策分析、人工智能等方面显示了重要的应用前景^[34]。物元分析中的可拓综合评判进行预测功能强、信息容量大、符合率较高。

周法莲等^[35]利用物元分析理论,首先给出了可拓综合评判在流行性脑脊髓膜炎(流脑)发病率预测中的应用。在对所给多指标数据样本进行统计和分类的基础上,确定各指标的权重,根据关联度的大小,确定流脑发病率的范围。预测结果的符合率为 92.31%,比用模糊综合评判方法符合率提高了 7.69%,给出了可拓理论在医学方面应用的一个尝试。对 HFRS 中疾病预测、疾病诊断、病例分析、病例的营养分析、医院管理及干部考评等进行综合评价时,提供了一种定量的、更为科学的方法。

三、防制方案的优化选取

为了降低 HFRS 发病强度和患者的病死率,做好预防工

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7021004)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院微生物流行病学研究所

第一作者现工作单位:100071 北京军医科学院数学教研室

作,经常要研制灭鼠新药、要研究易感人群疫苗接种的有效方法、治疗 HFERS 的较佳方案等。在这些方面的研究工作中,可应用正交设计、均匀设计。

1. 正交设计(orthogonal design)^[36]:该方法是在 20 世纪 50 年代由日本的田口玄一首创,对于因素较多、水平较少的实际问题效能较高,早已得到了世界的承认和广泛的应用。

2. 均匀设计(uniform design)^[37,38]:该方法是 1978 年由中国的数学家方开泰和王元提出的一种新的试验设计的方法,近些年有飞速的发展,其思想是应用数论将试验点均匀地散布在试验范围内,是探讨因素不同水平组合下(自变量取值)响应测量值的较佳结果。当各因素的水平数较多时,需要的试验次数就很多。而均匀设计可以考虑较多的试验因素,各因素的水平数较多时,也不必做许多次试验,且效能也很高。

四、其他数学模型

1. 研究影响发病多种因素之间的关联性及作用大小:典型相关^[39]分析是研究一组指标与另一组指标间关系的统计学方法,它将两组指标当作一个整体进行分析,寻找其相应的典型变量,因而将两组指标间的相关信息更加充分地挖掘出来。第一组变量经线性组合成典型变量 v_i ,第二组变量经线性组合成典型变量 w_i ,且 v_i 与 w_i 之间依次有最大可能的相关系数 r_i (称为第 i 对典型相关系数),各对典型相关变量所包括的相关信息互不交叉,即: $r_1 \geq r_2 \geq \dots$; $r(v_i, v_j) = 0$, $r(w_i, w_j) = 0$, $r(v_i, w_j) = 0$ 这里 $i \neq j$; v_i 和 w_i 的均数都为 0,方差为 1。应用典型相关可以研究影响 HFERS 发病多种因素之间的关联性及作用大小。

2. 人工神经网络:人工神经网络是近年来计算机科学、信息科学和医学交互发展形成的一门边缘学科。其中 BP(back propagation)^[40]神经网络即误差反传信息前馈神经网络应用很广^[41]。BP 神经网络通常包含一个输入层、一个或几个隐含层和一个输出层。从模拟生物的神经网络出发,其信息传递过程为由输入层到输出层单向传递。利用 BP 神经网络,可以用于 HFERS 疾病的诊断及患者的生存期预测等。

将模糊技术与神经网络技术进行有机结合,构成可自动处理模糊信息的模糊神经网络或自适应模糊系统。神经网络技术以生物神经网络为模拟基础,使人工智能更接近人脑的组织和并行处理等功能,它在模式识别、聚类分析和专家系统等方面已显示出了新的前景和新的思路,模糊技术以模糊逻辑为基础,抓住了人类思维中的模糊性特点,以模仿人的模糊综合判断推理来处理常规方法难以解决模糊信息处理的难题,使计算机应用扩大到了人文、社会和心理等领域。

3. 混沌学(chaos):混沌学^[42]是一门对复杂系统现象进行整体性研究的科学,它将表面的随机现象和系统的决定性机制结合起来,在以往只能看到随机性、不稳定性和非周期性的地方,发现了规律,并用数学方程式表达其特征。

混沌流行病学应用的混沌理论是一些已经形成或正在形成的数理方法。混沌理论在数理上一般由非线性动力方

程描述。非线性动力系统最易理解的形式: $X_{t+1} = KX_t(1 - X_t)$,其中 t 为时间, K 是系数, X 取值在 $[0, 1]$,当 $1 < K < 3$ 时,方程逐渐稳定于某一值;当 $3 < K < 3.57$ 时,方程呈周期变化;当 $3.57 < K < 4$ 时,方程呈混沌状态。在混沌流行病学中,也常用 $I_{t+1} = I_t e^{K(1-I_t)}$ 表达疾病流行过程。其中 I 代表连续时间群体的大小或传染病的发病密度,取值在 $[0, 1]$; K 是“调节”参数。混沌流行病学对于指导制定防疫政策、计划免疫方针等都将产生深远的影响。

混沌学理论在许多领域应用很广,在流行病学方面,已经用于百日咳^[43]、猩红热、流脑、肝炎和伤寒^[44,45]、麻疹^[46]的流行过程的动力学分析。有人高度评价并预测了混沌理论未来在流行病学的应用研究方面的广阔前景^[47,48],可以相信混沌学将被用于 HFERS 的流行动力学分析。另外,模糊理论、混沌理论、灰色理论、神经网络和物元分析等这些当代智能技术的新方向正在紧密结合,在流行病学将得到广泛的研究。

4. Meta 分析(Meta-analysis):这是一种对多个具有相同研究目的且互相独立的研究结果进行系统、综合定量分析的研究方法,是一种对已有的资料进行最佳利用的方法^[49]。Meta 分析过程包括:立题、收集资料、统计学分析、综合讨论、得出结论等步骤的完整过程。可以探讨用 Meta 分析对 HFERS 方面的第二手资料,收集已经存在的(发表与未发表的)各独立研究结果资料,而不是用每一个观察对象的原始数据,得到一个更为科学、可靠、综合的结论。

五、结语

从简单到综合,从单因素到多因素,使我们有可能对更多流行因素及其效应作定量分析,大大增加研究的实用性;在比较各种防疫方案,充分考虑优选疾病控制的策略时,对疾病监测质量进行综合评价,根据不同情况下的实际流行资料,观察不同地区、时间、各种人口年龄构成以及文化水平、社会经济地位等各异的群体中,某病的流行规模、流行速度和强度、流行转归等表现方面,数学模型起着不可替代的作用。

模型应是实际原型的模拟,而不是原型本身。利用各种数学模型探讨某个实际问题,就是要寻找最为符合实际规律的较好的模型,这一点很像“盲人摸象”,很难或者说不可能达到最佳的境界。即使使用了最复杂的数学处理而建立的数学模型,实际上同真正的现实情况还有不少距离。但是,随着数学模型发展的不断完善,随着更多的疾病防制的实践经验上升为理论,并将之模型化,从而指导防制疾病的实践,会有更多的数学方法渗入到 HFERS 流行病学,使得建立的各种数学模型逐步接近实际,为其理论和实践的发展服务。

参 考 文 献

- 1 余录根. 肾综合征出血热流行强度的模型预测. 中国卫生统计, 1996, 13(2): 49.
- 2 王秀, 王鑫, 薛家芹. 试用余弦曲线模型分析流行性出血热发病时间. 中华预防医学杂志, 1995, 29: 192.

- 3 李来英, 张小平. 起伏型时间序列分析方法在流行性出血热预测中的应用. 中国卫生统计, 1997, 14(3): 64.
- 4 翁寿清, 邵守坤, 徐效平, 等. 肾综合征出血热 Box-JenKins 模型研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 1998, 9: 246-249.
- 5 梁刚, 陈得礼, 袁光明, 等. 流行性出血热流行趋势及灭鼠对其影响的数学模型研究. 媒介与疾病, 1993, 4: 289-297.
- 6 Peng Bi, Wu XK, Zhang FZ, et al. Seasonal rainfall variability, the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome, and prediction of the disease in low-lying areas of China. Am J Epidemiol, 1998, 148: 276-281.
- 7 邵发道, 孙怀玉. 肾综合征出血热发生的逐步回归分析及预报研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 1998, 9: 241-245.
- 8 富英群, 马燕. 应用多元线性回归分析预测 HFRS 疫情. 中国公共卫生管理, 1991, 7: 227-230, 256.
- 9 耿建平. 陕西省户县肾综合征出血热流行预测的多变量数学模型. 第四军医大学学报, 1995, 16: 128-130.
- 10 康殿民, 王少军, 张静, 等. 肾综合征出血热危险因素的病例对照研究. 中国公共卫生, 1997, 13: 453-454.
- 11 谢玉桃, 胡国龄, 鲁猛厚, 等. 危重型肾综合征出血热临床状况的分析(非条件 Logistic 模型). 中国危重病急救医学, 1997, 9: 267-269.
- 12 薛付忠, 王洁贞. 用三维趋势面模型分析预测 HFRS 的时空动态趋势. 中国人兽共患病杂志, 1999, 15(6): 21-23.
- 13 薛付忠, 王洁贞, 马希兰. 用三维自回归趋势面模型预测 HFRS 的时空动态趋势. 山东医科大学学报, 2000, 38: 148-150.
- 14 薛付忠, 王洁贞. 三维趋势面模型在疾病时空动态分析中的应用. 中国卫生统计, 1999, 16: 338-341.
- 15 李学刚, 朱孔序, 张华, 等. 肾综合征出血热时空分布概率模型分析. 疾病监测, 1999, 14: 143-145.
- 16 Geng JP. Grey multivariable model with jump trend and its application in HFRS epidemiology. 2nd international system science and system engineering meeting. Beijing: international Academic Press, 1993, 8: 666-669.
- 17 Geng JP. Epidemic prediction of hemorrhagic fever with renal syndrome, using grey multivariable model. Journal of Systems Science and Systems Engineering, 1994, 3: 42-44.
- 18 翁寿清, 徐校平, 阮玉华, 等. 建德市肾综合征出血热 GM(1, 1) 模型预测研究. 中国公共卫生, 1999, 15: 645-646.
- 19 皮朝义. 南川县流行性出血热发病率的灰色预测. 解放军预防医学杂志, 1995, 13: 224-226.
- 20 葛洪福. 灰色预测 GM(1, 1) 模型在 HFRS 发病趋势预测中的应用. 现代预防医学, 2000, 27: 107.
- 21 钱俊英, 姜克俭. 灰色预测方法—对野鼠型出血热预测的探讨. 中国公共卫生, 1992, 8: 158-160.
- 22 樊继忠, 徐军, 张建光. 流行性出血热人群传播速度的定量研究. 徐州医学院学报, 1995, 15: 142-143.
- 23 杨晓霞, 徐军, 张建光, 等. 流行性出血热人群传播速度的定量研究. 广西预防医学, 1996, 2: 329-331.
- 24 孙延斌, 谢忠元. MarKov 模型在肾综合征出血热预测中的应用. 中国卫生统计, 1995, 12(6): 57.
- 25 李洪杰, 王虹, 魏宗仁. 龙海市流行性出血热发病趋势的 MarKov 模型预测. 现代预防医学, 1998, 25: 452-453.
- 26 王英秋, 阚荣久. 应用 MarKov 模型预测桦甸市肾综合征出血热流行趋势. 职业与健康, 2000, 16(9): 73-74.
- 27 郭秀花, 李爱国, 徐桂永, 等. 20 项肠杆菌酶学指标的筛选. 微生物学通报, 1998, 25: 24-26.
- 28 郭祖超. 医学统计学. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社, 2000. 247-251.
- 29 胡良平. 现代统计学与 SAS 应用. 北京: 军事医学科学出版社, 2000. 316-323.
- 30 田凤调. 秩和比法及其应用. 北京: 中国统计出版社, 1993. 1-44.
- 31 郭秀花, 周法莲. RSR 法秩次直接编秩法. 中国医院统计, 1996, 3: 250-251.
- 32 郭秀花, 周法莲, 田凤调. RSR 法中各指标按任意系数进行编秩的探讨. 中国医院统计, 1999, 3: 85-87.
- 33 贺仲雄. 模糊数学及其应用. 天津: 天津科技出版社, 1983. 346.
- 34 蔡文. 物元模型及其应用. 北京: 科学技术出版社, 1994. 271-273.
- 35 周法莲, 郭秀花. 可拓综合评判在流脑发病率预测中的应用. 数理医药学杂志, 1998, 11: 84-85.
- 36 方开泰, 马长兴. 正交与均匀试验设计. 香港: 香港浸会大学出版社, 2000. 25-55.
- 37 Fang KT, Li JK. Some new uniform designs, Technical Report, Math-041, Hong Kong Baptist College, Hong Kong, 1994.
- 38 郭秀花, 张学中, 徐桂永, 等. Logistic 回归模型介绍及其在均匀设计数据分析中的作用. 均匀设计理论及其应用研讨会论文集. 香港浸会大学, 1999. 358-363.
- 39 郭秀花, 李东, 徐桂永, 等. 典型相关在军队未婚战士生殖健康中的应用. 中国公共卫生, 2001, 17: 257-258.
- 40 Lippmann RP. An introduction to computing with neural networks. IEEE ASSP Magazine, 1987, 4: 22.
- 41 周利锋, 高尔生, 金丕焕. 人工神经网络在避孕研究中的应用. 生殖与避孕, 1998, 18: 160-166.
- 42 Gliack J. Chaos-Making a New Science. New York: Penguin, 1987.
- 43 方志平, 姜华. 百日咳流行过程混沌特性分析. 职业卫生与伤病, 2000, 15: 34-35.
- 44 王琰, 方自平. 高维混沌在疾病流行过程研究中的应用. 高校应用数学学报, 2000, 15A: 333-338.
- 45 王琰, 方自平. 猩红热流脑流行过程的混沌分维研究. 东北大学学报(自然科学版), 1999, 20: 351-354.
- 46 王琰, 朱伟勇. 麻疹流行过程的混沌分形. 东北大学学报(自然科学版), 1999, 20: 486-488.
- 47 魏善波. 混沌学在流行病学中的应用及前景. 国外医学社会医学分册, 1993, 10(2): 54-57.
- 48 张立洪. 混沌: 打开流行病研究的新窗口. 自然杂志, 1993, 7: 10-14.
- 49 王建华. 新世纪课程教材——流行病学(第 5 版). 北京: 人民卫生出版社, 2001. 167-170.

(收稿日期 2002-07-15)

(本文编辑: 尹廉)