

· SARS 传播动力学模型 ·

传染病模型在 SARS 防治中的应用

韩晓娜 李承毅 方立群 曹务春

严重急性呼吸综合征(SARS)传播模型和流行趋势预测仍是一个被广泛关心的问题。目前国内外研究人员作了大量 SARS 传染病模型的研究工作,主要包括流行病学数学模型、统计学模型和时空传播模型等,以下主要针对目前在 SARS 防治中构建的传染病模型进行论述。

一、传染病模型

流行病学数学模型是以生物学过程为基础的社会现象的数学概括^[1],是以数学关系式来反映疾病生态学的制约关系。它用简练的数学语言来描述制约疾病分布诸要素间动态关系的动力学模式,即用数学方法模拟疾病发生过程,通过对疾病复杂的流行过程的描述,来更深入地探讨流行过程的内在规律并据此提出预报、控制疾病发生的策略。

统计学模型通常是应用已得到的数据模拟流行过程得到拟合方程,是对某地某病既往经验值的回顾性相关分析或回归分析等^[1],所获得的关系值多体现局部意义,且其预测精确度受疾病流行区既往经验值的限制。

传染病的时空传播模型在考虑传染病时间维传播的同时考虑到空间维上传播的异质性,从而实现疾病传播的时空模拟和时空传播预测。

二、传染病模型在 SARS 防治中的应用

1. 流行病学数学模型在 SARS 防治中的应用:从 1840 年以来人们就试探运用各种简单的数学模型来建立流行病传播模型并进行预测,然而直到 20 世纪四五十年代,以微分方程为主的确定性模型才开始受到重视^[2]。其中最有影响的是 SIR 和 SIS 模型^[3]。SIR 模型是 Reed 和 Frost 在 1920 年首先提出的,它把人群分为三组:即未患病但可感染者 S、患者且可传染他人 I、治愈且终生免疫者 R。假设一个未患病但可感染者(S)以常数 β 被任一患者(I)感染,一例患者(I)以一个常数比例 γ 随机地康复且变为终生免疫者(R),这样三类人的演化方程为

$$dS/dt = -\beta S$$

$$dI/dt = \beta S - \gamma I$$

$$dR/dt = \gamma I$$

这就是 SIR 模型,麻疹是最典型的这类传染病。也有一

些患者在治愈后并不能获得免疫,可能再次感染,如肺结核和淋病等,这时人群也可分为三组:未患病但可感染者 S、患者且可传染他人 I、治愈但仍可感染者 S,这就是 SIS 模型。自 SARS 爆发以来,针对 SARS 传播模型的研究作了大量工作,根据侧重点的不同建立了不同的数学模型,但多数是以 SIR 模型为基础进行改进和优化。以下仅介绍几个有代表性的数学模型。

(1)SEIR 模型:2003 年 5 月,Lipsitch 等^[4]和 Riley 等^[5]的研究报告首次对 SARS 的传播特性及公共卫生防治措施有效性进行了定量分析,指出这种新型冠状病毒在不进行控制的情况下具有引起大流行的足够传染力^[6,7],足以造成大规模的流行,但通过采取有效的、基本的公共卫生措施,这种传染可以得到控制^[8]。研究中应用获得的 SARS 资料,利用整个观察期内描述病例的资料来调整模型的变化,计算了原始病例能够导致的二次感染病例数(基本传染数 R_0),认为 SARS 在新加坡和香港的传播中,1 例 SARS 患者平均可传染 2~4 人,即 R_0 值为 2~4。但这两个研究组同时都清楚地认识到现有数据对说明结果还不够确切,数据准确性和完整性存在某种程度的疑问,因为在一种新型疾病流行过程中,漏诊和误诊几乎是不可避免的,这会影响到对流行强度的估测,因此随着流行的发展,SARS 病例报告逐渐改善,基本传染数(R_0)则会被过高估计,控制措施的有效性则会被过低估计。因此在对我国 SARS 发病数据资料进行分析和确证的基础上,进一步研究 SARS 传播和流行的模式以及与公共卫生干预措施之间的关系,构建 SARS 数学模型是十分必要的。

(2)五分室确定性微分方程模型:根据已知 SARS 的疾病生态学,同时考虑 SARS 具有较高的病死率,对传播动力学过程有较大的影响,因此该模型在 SEIR 四分室模型的基础上增加病死者分室 D ^[8],则有 SEIRD 五分室模型^[9]。通过拟合和模拟,指出及时采取控制措施的重要性,提出只有通过有效的隔离和防护措施,降低接触率和感染效率^[9,10],使基本传染数(R_0)降至临界值 1 以下,则传播趋向终止,流行迅速得到控制。该研究指出 2003 年 SARS 流行的传播速率(指一个病例在单位时间内预期传播感染的新病例数) (0.5)较蚊媒传播的疟疾(0.218)还要快^[9],与登革热相当(0.545)^[10],但其基本传染数($R_0 = 3.5$)较低(疟疾 21.8、登革热 2.72、麻疹 15~20、天花 3~5)^[11],这主要是由于传染性期限较短的缘故(多数急性传染病的共同特点)^[12,13],因此流行的速度相当快。同时 2003 年 SARS 流行传播有很明显的

基金项目:国家“863”高技术研究发展计划专项基金资助项目(2003AA208412C)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院微生物流行病研究所 流行病研究室

通讯作者:曹务春,Email:caowc@nic.bmi.ac.cn

聚集性(家庭、医院、公共交通工具等),可在短期内形成大的流行,但通常造成大范围传播的前提是最先在小人群(如家庭、医院或公共交通工具内)引起流行,流行发生重叠、交错,最后融合和体现在整个人群的流行之中,因此在这种情况下可用确定性模型作为随机模型的近似,以避免随机方法带来复杂的数学问题。

(3)SARS 聚集性传播的模拟^[8]:运用 SARS 传播数学模型^[4],根据两个主要参数——接触率和感染效率的变动^[4,5],估算 SARS 在小人群中的传播,以及加强防护措施对控制医院内传播的作用。定量地给出了家庭内和医院内聚集性传播所需的接触率和感染效率的条件,从理论上提示了聚集性传播的机制。提出 SARS 新型冠状病毒较高的感染效率、家属和医护人员与患者不可避免的密切接触、某些特殊环境条件下接触率的增加是造成家庭内、医院内和公共交通工具内聚集性传播,进而产生“超级传播事件”(super-spread events)的主要因素^[12,14-17]。在 SARS 的传播动力学研究中,Lipsitch 等^[4]和 Riley 等^[5]同样都以接触率和感染效率作为主要参数,研究表明这两个参数是影响 SARS 传播过程、体现 SARS 传播规律以及与主要控制措施的作用密切相关的量化指标。以这两个参数为主构成的数学模型不但较好地表达了 SARS 在整个大人群中的传播过程^[4],也较好地表达了家庭内和医院内聚集性传播的情况。但影响这两个参数的相关因素不可能全部体现在模型计算中,因此对于其他对传播过程有影响的因素均有待于进一步的研究分析。

(4)六分室确定性模型:该模型应用于模拟 2003 年北京地区的 SARS 发病情况,将人群分为 6 个亚人群^[13],即易感人群(S)、暴露人群(E)、检疫人群(Q)、疑似人群(I_s)、确诊人群(I_p)和移出人群(R)。研究主要考虑到北京地区报告数据的有限性,用仅有的疑似病例、确诊病例、疑似排除病例、医院治愈病例和死亡病例的数据资料,将模型简化为疑似-确诊模型和单一-确诊模型两部分。由于 R_0 是传染性因素引起爆发性流行的重要确定参数,这项研究主要就基本传染数 R_0 在疾病流行传播中的作用,给出了基本传染数 R_0 的估计值范围(1.098~3.2524)。从北京地区爆发的 SARS 疫情可以看出,通过加强疑似病例的监测系统、快速而准确地报告感染病例、增加对公众疫情的透明度、严格采用公共卫生预防措施等方面的工作,能够早期发现病例、提高广大群众的防病意识、积极采取相应的预防隔离措施,进而有效地控制疫情的蔓延。该模型可以预测其他类似疾病的流行趋势,并对不同控制措施的效果进行评价。但是模型若能得到更多的临床及流行病学方面的数据资料,就能够更准确地估计相关参数值,从而更加准确地分析北京市 SARS 的传播流行情况。

2. 统计学模型在 SARS 防制中的应用:目前针对 SARS 流行传播的统计学模型研究相对较少,比较典型的有 logistic 回归模型和非线性增长曲线模型。回归模型通常是应用直线或曲线拟合原始流行数据,发现流行规律,对于比较复杂

的情况而言,非线性回归模型的拟合效果明显优于线性模型。其中 logistic 回归模型就是利用回归方法来预测 SARS 发病及流行趋势^[18],该模型从理论上探讨了预防措施对 SARS 发病的影响及流行特征的研究,模型的分析 and 预测均是在人群普遍易感、传播途径易于实现及综合预防指数相对不变的前提下进行的,若其中的一项发生改变(增强或减弱),均会影响流行高峰及流行态势的变化。同时应用统计学 logistic 回归方法分析要求各观察对象相互独立,因此在一般情况下不适用于人-人直接接触性传播的传染性疾病、遗传性疾病或家族聚集性疾病的发病因素研究,通常需经过适当的数学转换方法来解决。非线性增长曲线模型是基于以 Richards 增长曲线作为 SARS 累计病例的非线性回归曲线所建立的^[19,20],由于在 SARS 流行过程中要经过不同的发展时期,如局部爆发阶段、疫情扩大阶段、疫情控制消除阶段等,使得累计病例的发展趋势也发生相应的变化,因而对模型分时间段来拟合预测更为合理,模型参数的变化也说明控制措施对 SARS 疫情控制的效果,并且预测预报效果要比整体随时间变化的好,误差要小。总之,应用统计学分析方法可对疾病发病数据进行回顾性分析,对已知流行数据进行验证,同时应用如自相关分析、自回归分析或时间序列分析等方法可对疾病的流行趋势进行预测。但欲对另一种疾病流行趋势进行预测时则需应用另一组数据重新进行分析。

3. 时空传播模型在 SARS 防制中的应用:传染病传播具有多维性,除时间上的分布外另一重要方面就是空间上的分布,因此应用空间分析理论和技术,建立时空传播模型可以更直观地模拟与预测传染病的时空扩散过程。2003 年 SARS 疫情发生后,世界卫生组织及国内的新浪网每日发布 SARS 在全世界的可能感染病例以及在我国及北京等地区的 SARS 时空分布图^[21,22],但这主要是侧重于信息的发布与制图,未体现出疾病传播的其他信息。“飞点”传播模型的建立是根据 SARS 流行的明显特点——远距离跳跃式传播,这是点源扩散模型无法单独解决的问题。研究人员对我国 SARS 的传播时空分布态势进行了分析,结果发现 SARS 在空间上表现出明显的沿铁路交通线的“飞点”跳跃式传播特点,因此提出利用地理学中的空间分布定量描述的优势,耦合了交通工具内相对封闭环境的 SARS 点扩散模型及沿交通线不同站点之间有人员流动的 SARS 空间传播模型,从而建立 SARS 沿主要交通线周边区域扩散的“飞点”传播模型^[23],定量评估交通工具内 SARS 传播的主要影响因子,揭示 SARS 由疫区向非疫区扩散的流行规律,为 SARS 防制提供决策支持。人地互动逻辑模型从人地系统科学的理论和观点出发,提出了各种致病因子在人地互动过程中转移路径的逻辑模型,将 SARS 疫情的发展规律归纳为 5 种传播模式^[24]:异类病毒转移传播模式、家庭和社区接触传播模式、医院和门诊感染传播模式、市内随机扩散传播模式及“飞点”跳跃跨区传播模式。考虑到 SARS 作为一种传染病,其传播具有多维性,因此,应基于空间分析理论 SARS 多维传播的概念,对传

播的多维性进行研究,包括 SARS 走势的可预报性分析、SARS 确诊病例数的空间聚集性和扩散动态变化探测、SARS 空间传播的影响因子识别等。通过对 SARS 空间过程探测分析发现,整个 SARS 的空间聚集状态存在两个转折点,即人群对疾病的恐慌并迁移引起的疫情扩散和对疫情采取有效防治策略、定点医院成立后疾病的空间聚集、后期疾病得到有效控制呈零星发作状态而出现空间分散趋势。另有根据传染病发生传播机理,建立“接触性传染病时空传播模型”的研究^[25]。尽管这些模型都从空间的角度考虑 SARS 传播的过程,各研究的侧重点不同,但主要偏重于宏观尺度上的研究,应用有限的数据进行模拟,未能充分体现出时空传播模型在疾病预测方面的作用。

三、传染病模型在 SARS 防治应用中的发展前景

目前针对 SARS 构建的传染病模型较多,模型中涉及到大量的基本参数,因此参数如何确定是很重要的问题,同时构建模型依据的基础数据多来源于我国卫生部和中国疾病预防控制中心网上公布的数据,其数据有限且未包含病例足够详细的流行病学资料,因此很难作进一步的研究。针对目前传染病模型在 SARS 防治中的应用情况,应加强以下研究:①进一步明确模型中涉及到的参数的定义及估计方法。②考虑到 SARS 患者在未隔离前是在不同城市间流动的,可以引入城市网络模型的概念^[26],更好地了解 SARS 在多个城市间的传播情况。③采用分段模型模拟。由于 SARS 的传播受到多种因素的影响,不同的社会干预措施会产生完全不同的结果,因此,在建模时应着重考虑与自然流行的传染病模型的不同之处,针对不同的疫情发展阶段,采用不同的参数进行模拟。④考虑到 SARS 流行过程的特点,不仅仅在局部发生传播扩散同时有等级跳跃式传播流行,因此应将流行的时间因素与空间因素相结合,将基本的传播扩散与远距离跳跃式传播相结合,构建 SARS 时空传播模型,实现 SARS 传播的时空模拟与传播预测,更直观地观察流行的发展态势及病患的分布情况,为采取及时的控制措施提供依据。⑤考虑到地理空间环境与居民出行社会活动行为模式对 SARS 时空传播及控制机理的影响,可应用人工智能的多智能体方法,对 SARS 事件过程中的社会地理环境以及居民社会活动过程建模,开展基于多智能体技术的虚拟地理环境原型系统的研究,以进行 SARS 控制措施效果的评价,为 SARS 的防控提供科学决策支持。⑥进一步加强对 SARS 患者的流行病学调查资料的分析及随访工作,准确掌握流行病学信息(如患者现住址、发病地点、发病时间等),为更好地构建模型提供本底资料。

传染病模型的构建主要是对疾病的流行趋势进行预测,但疾病的传播流行是一种复杂的现象,针对这种复杂生物学过程的研究就需要不断纳入新兴学科知识,来探讨流行病复杂流行系统的特殊内在规律和描述方法,促进应用科学的根本性进步。随着模型研究的不断深入,新的理论和方法被不断地引入,也可以促进新方法的产生及新分支的形成。模型

的建立可将更多防治疾病的实际经验提升为理论,并将之模型化,随之反过来指导防治疾病的实际,从而更好地为疾病预防和控制工作服务。

参 考 文 献

- 1 耿贯一. 流行病学. 第一卷. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1997. 279-297.
- 2 Lilienfeld AM. 流行病学基础. 俞焕文,译. 上海:上海科技出版社, 1981. 227-238.
- 3 Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the Royal Society of London, Series A, 1927, 115:700-721.
- 4 Lipsitch I, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. www.sciencemag.org/cgi/rapidpdf/1086616v1.pdf
- 5 Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission dynamics of etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health intervention. www.sciencemag.org/cgi/rapidpdf/1086478v1.pdf
- 6 Rota PA, Oberste MS, Cooper B, et al. Published online. <http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/300/5624/1394.pdf>
- 7 Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. Published online 1 May 2003. www.aas.org/news/releases/2003/0501sars-marra.pdf
- 8 Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science, 2003, 300: 1884-1885.
- 9 吴开琛, 吴开录, 陈文江, 等. SARS 传播数学模型与流行趋势预测研究. 中国热带医学, 2003, 3: 421-426.
- 10 陈文江, 吴开琛, 李才旭, 等. 登革热、疟疾和丝虫病的传播动力学比较及其与防治效应关系的研究. 中国热带医学, 2003, 3: 147-149.
- 11 陈文江, 吴开琛, 吴开录, 等. 运用数学模型探讨 SARS 聚集性传播的机制. 中国热带医学, 2004, 4: 20-23.
- 12 Wang WD, Ruan SG. Simulating the SARS outbreak in Beijing with limited data. J Theoret Biol, 2004, 227: 369-379.
- 14 Shi YL. Stochastic dynamic model of SARS spreading. Chin Science Bull, 2003, 48: 1287-1992.
- 15 李立明. 传染性非典型肺炎的流行病学研究任重道远. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 335.
- 16 曾光. 传染性非典型肺炎防治工作中的几个问题. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 429-431.
- 17 彭国文, 何剑峰, 林锦炎, 等. 广东省传染性非典型肺炎流行病学及预防控制效果的初步研究. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 350-352.
- 18 王鸣, 杜琳, 周端华, 等. 广州市传染性非典型肺炎流行病学及预防控制效果的初步研究. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 353-357.
- 19 黄德生, 关鹏, 周宝森. Logistic 回归模型拟合 SARS 发病及流行特征. 中国公共卫生, 2003, 19: 1-2.
- 20 崔恒建, 李仲来, 杨华, 等. SARS 疫情预测预报中的分段非线性回归方法. 遥感学报, 2003, 7: 245-250.
- 21 李仲来, 崔恒建, 杨华, 等. SARS 预测的 SI 模型和分段 SI 模型. 遥感学报, 2003, 7: 345-349.
- 22 WHO. 2003, <http://www.who.int/csr/sars/en/>
- 23 杨崇俊, 刘冬林, 杨洪志, 等. 高访问量的“SARS 网络地理信息系统”解决方案. 遥感学报, 2003, 7: 256-259.
- 24 杨华, 李小文, 施宏, 等. SARS 沿交通线的“飞点”传播模型. 遥感学报, 2003, 7: 251-255.
- 25 阎守邕, 刘亚岚, 李小文, 等. SARS 空间传播模式及其在疫情监控信息系统设计中的应用. 遥感学报, 2003, 7: 266-272.
- 26 Wang JF. Modeling epidemic in space and time. Annual Conference of the Association of American Geographers, Los Angeles, US, 2002. http://convention.allacademic.com/aag2002/browse_panel.html?panel_id=752

(收稿日期: 2004-11-24)

(本文编辑: 张林东)