

中国基孔肯雅热暴发疫情关键 控制措施效果模拟

赵锦 刘如春 陈水连 陈田木

【摘要】目的 应用常微分方程(ODE)模型研究基孔肯雅热(CHIK)在社区暴发及流行的传播动力学规律,并评价灭蚊、病例隔离等关键控制措施的效果。**方法** 根据CHIK的疾病自然史建立适合CHIK暴发特点的ODE模型。收集中国CHIK暴发疫情数据,将模型与实际疫情数据拟合,获得模型关键参数,模拟无干预情况下的暴发疫情特点。然后加入灭蚊和隔离措施,评价不同干预措施的防控效果。**结果** ODE模型显示,在无干预的情况下,在11 000人的社区中输入1例病例,累计发病人数将超过941人,罹患率超过8.55%。不同时间采取隔离措施,结果显示,由于病毒已经在蚊虫中持续存在了一定时间,隔离效果不理想,发病人数和自然状态相比虽有降低,但疫情持续时间却未见减少;不同时间采取灭蚊措施,防控效果显著,越早灭蚊,效果越好;“灭蚊+隔离”措施的效果与只采取灭蚊措施的效果相同。**结论** 在CHIK的暴发疫情处置中,最重要的防控措施为灭蚊,但在不能杀灭所有蚊虫时需要采取病例防蚊隔离措施。

【关键词】 基孔肯雅热; 暴发; 灭蚊; 隔离; 常微分方程模型

A model for evaluation of key measures for control of chikungunya fever outbreak in China

Zhao Jin, Liu Ruchun, Chen Shuilian, Chen Tianmu. Changsha Center for Disease Control and Prevention, Changsha 410004, China

Corresponding author: Chen Tianmu, Email: 13698665@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the transmission pattern of Chikungunya (CHIK) fever in community and evaluate the effectiveness of mosquito control, case isolation and other key control measures by using ordinary differential equation (ODE) model. **Methods** According to natural history of CHIK, an ODE model for the epidemiological analysis of CHIK outbreak was established. The key parameters of the model were obtained by fitting the model with reported outbreak data of the first CHIK outbreak in China. Then the outbreak characteristics without intervention, the effectiveness of mosquito control and case isolation were simulated. **Results** Without intervention, an imported case would cause an outbreak in a community with population of 11 000, and cumulative case number would exceed 941 when the total attack rate was 8.55%. The results of our simulation revealed that the effectiveness of case isolation was not perfect enough when it was implemented alone. Although the number of cases could be decreased by case isolation, the duration of outbreak would not be shortened. Differently, the effectiveness of mosquito control was remarkable. In addition, the earlier the measure was implemented, the better the effectiveness would be. The effectiveness of mosquito control plus case isolation was same with mosquito control. **Conclusion** To control a CHIK outbreak, mosquito control is the most recommended measures. However, case isolation is also necessary as the supplementation of mosquito control.

【Key words】 Chikungunya fever; Outbreak; Mosquito control; Case isolation; Ordinary differential equation model

基孔肯雅热(chikungunya fever, CHIK)是由CHIK病毒(chikungunya virus, CHIKV)引起的一种急性传染病,通过感染病毒的伊蚊叮咬而传播,主要临床表现为发热、寒颤、皮疹、关节疼痛^[1]。1952年首次在坦桑尼亚证实了CHIK流行,1956年分离到

病毒。该病主要流行于非洲和东南亚地区,近年在印度洋地区造成了大规模流行^[2]。2010年9月我国广东省暴发了第一起,也是目前唯一一起CHIK社区暴发疫情^[3]。深入了解该起暴发疫情的传播动力学特点、开展防控策略研究具有重要的公共卫生意义。

本研究基于CHIK流行的自然史,建立带有蚊虫传播的易感者-潜伏期-染病者/隐性感染者-移出者(susceptible-exposed-infectious/asymptomatic-

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.014

作者单位:410004 长沙市疾病预防控制中心

通信作者:陈田木, Email: 13698665@qq.com

removed, SEIR) 模型对 CHIK 的暴发进行模拟研究。以中国唯一一起 CHIK 社区暴发事件进行模拟分析, 掌握 CHIK 在社区暴发的传播动力学规律, 并对不同时期采取隔离、灭蚊等干预措施的效果进行定量评价。

资料与方法

1. 典型案例收集: 在英文数据库 (PubMed) 以 “chikungunya virus” 和 “break out” 进行检索, 在中文数据库中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wanfang) 以 “基孔肯雅热” 和 “暴发” 进行检索。结果显示, 中国仅有一起社区暴发疫情 (2010 年 9 月广东省东莞市暴发的 CHIK 社区聚集性疫情^[4]), 疫情发生于东莞市某社区, 该社区共有 11 000 人, 9 月 4 日出现首例病例, 之后病例数陆续增加, 9 月 28 日当地疾病预防控制中心 (防控) 部门接到报告, 采取了灭蚊措施, 之后疫情开始下降, 10 月 10 日出现末例病例后无新发病例发生, 疫情结束。累计报告 129 名确诊病例, 罹患率为 1.17%。本研究以 9 月 28 日为界限, 将疫情分成无干预部分和干预部分, 用于模型拟合。

2. 建立疾病传播的数学模型:

(1) 自然状态下的传播模型: 本研究建立带有蚊虫叮咬传播的 SEIR 模型。模型将人群分为 6 类: 易感者 S_p 、潜伏期 E_p 、显性感染者 I_p 、隐性感染者 C_p 、隔离者 Q_p 、移出者 R_p ; 将伊蚊分为 3 类: 易感 S_m 、潜伏期 E_m 、传染期 I_m 。模型基于以下事实或假设: ① 人群中出现输入性病例后, 通过伊蚊叮咬的途径将病毒传播至伊蚊群体, 感染的伊蚊通过再次叮咬其他易感者传播疾病, 产生二代病例, 并重复在人和伊蚊之间循环传播。人体感染 CHIKV 后, 隐性感染者、病例均能将病毒传染给伊蚊。病毒在伊蚊体内复制, 因此, 伊蚊需要经过无传染性的潜伏期后才能发展为感染个体。设 β_p 为伊蚊传染人的传染率系数, β_m 为人传染伊蚊的传染率系数, 则新感染人群的速率为 $\beta_p S_p I_m$, 新感染伊蚊的速率为 $\beta_m S_m (I_p + C_p)$ 。② 考虑到 CHIK 为蚊媒传染病, 其传播与季节、气候等因素密切相关, 有明显的夏秋季高峰^[4], 有必要对模型进行季节性校正, 参考现有传染病季节性流行特征的模型校正方法^[5], 可用正弦函数校正 β_p 和 β_m 的效果。③ 易感者感染后, 经过潜伏期后发展为隐性感染者或者病例, 设隐性感染比例为 p , 人群 E_p 分别以 $p\omega_p$ 和 $(1-p)\omega_p$ 的速率转变为隐性感染者 C_p 和染病者 I_p , ω_p 为潜伏期的倒数。隐性感染者 C_p 和染病者 I_p 经过一

个传染期后, 两类人群的传染性消失, 通过蚊虫叮咬不能传播病毒, γ 为传染期的倒数。人群普遍易感且对该病的免疫力相同, 不考虑重复感染。④ 由于在暴发期间, 极少出现出生、死亡、人口流入、迁出, 在暴发疫情发生期间研究人群为一封闭且稳定的群体。⑤ 设自然状态下伊蚊的出生率为 a , 死亡率为 b , 流行期间蚊虫种群密度保持稳定, 则伊蚊出生率和死亡率相等, 即 $a=b$; 约 25% 新出生的幼蚊能通过垂直传播方式携带病毒; 被感染的伊蚊进入传染期后终生具有传染性。模型构建流程图见图 1。

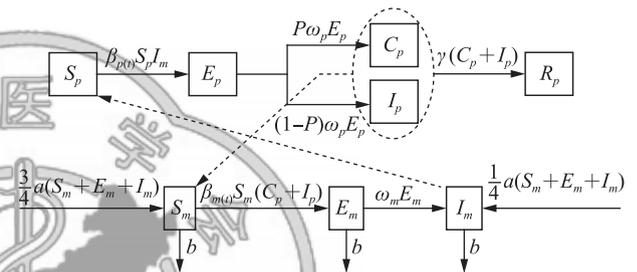


图 1 自然状态下 CHIK 传播流程

该模型微分方程如下:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_p}{dt} &= -\beta_p S_p I_m \\
 \frac{dE_p}{dt} &= \beta_p S_p I_m - \omega_p E_p \\
 \frac{dC_p}{dt} &= p\omega_p E_p - \gamma C_p \\
 \frac{dI_p}{dt} &= (1-p)\omega_p E_p - \gamma I_p \\
 \frac{dR_p}{dt} &= \gamma C_p + \gamma I_p \\
 \frac{dS_m}{dt} &= 3aN/4 - \beta_m S_m (C_p + I_p) - bS_m \\
 \frac{dE_m}{dt} &= \beta_m S_m (C_p + I_p) - \omega_m E_m - bE_m \\
 \frac{dI_m}{dt} &= aN/4 + \omega_m E_m - bI_m \\
 N &= S_m + E_m + I_m
 \end{aligned} \tag{1}$$

式中, β_p 、 β_m 、 ω_p 、 ω_m 、 p 、 γ 、 γ' 、 a 、 b 分别为伊蚊传染人的传染率系数、人传染伊蚊的传染率系数、人感染病毒后的潜伏期、伊蚊感染病毒的潜隐期、隐性感染者比例、病例恢复期系数、隐性感染者传染期系数、伊蚊出生率、伊蚊死亡率。

(2) 病例隔离: 病例隔离措施实施于疾病防控部门接到疫情报告当日及之后疫情控制前的每一天, 接到报告后, 首先进行病例搜索, 对符合病例定义的 CHIK 病例进行防蚊隔离, 之后发现 1 例则隔离 1 例。隔离后病例与伊蚊的接触途径被切断, 但隐性感染者由于未被隔离仍能通过伊蚊叮咬途径传播疾

病,同时已感染 CHIKV 的伊蚊仍能通过叮咬将病毒传播给易感者。该模型微分方程组如下:

$$\begin{aligned} \frac{dS_p}{dt} &= -\beta_p S_p I_m \\ \frac{dE_p}{dt} &= \beta_p S_p I_m - \omega_p E_p \\ \frac{dC_p}{dt} &= \rho \omega_p E_p - \gamma' C_p \\ \frac{dQ_p}{dt} &= (1-p)\omega_p E_p - \gamma Q_p \\ \frac{dR_p}{dt} &= \gamma' C_p + \gamma Q_p \\ \frac{dS_m}{dt} &= 3aN/4 - \beta_m S_m C_p - bS_m \\ \frac{dE_m}{dt} &= \beta_m S_m C_p - \omega_m E_m - bE_m \\ \frac{dI_m}{dt} &= aN/4 + \omega_m E_m - bI_m \\ N &= S_m + E_m + I_m \end{aligned} \quad (2)$$

其中, Q_p 表示被隔离的病例,隔离后的病例其病程与未隔离者相同。

(3) 灭蚊:采取灭蚊措施开始于疾病防控部门接到报告当日,在实际工作中常需要采用化学杀蚊及消除蚊虫滋生地的方式灭蚊。通常情况下,不可能在灭蚊当日就能彻底杀灭所有伊蚊,通常呈指数递减的趋势。即在“模型(1)”的基础上将伊蚊出生率设置为如下方程:

$$a = a_0 e^{-kt} \quad (3)$$

式中 a_0 表示干预当日的伊蚊出生率, k 为指数函数的参数。

(4) 隔离+灭蚊:本研究还模拟了隔离+灭蚊的综合防控措施。该措施实施后,病例不能通过伊蚊叮咬传播,同时所有伊蚊均被杀灭,亦不能将疾病有效传播。传播模型与“模型(3)”相同。

3. 参数估计^[6]:本研究所需要的参数共有 10 个,分别为: β_p 、 β_m 、 ω_p 、 ω_m 、 p 、 γ 、 γ' 、 a 、 b 、 k 。其中, β_p 和 β_m 值通过“模型(1)”和自然状态下的疫情数据拟合获得; k 通过模型与干预后的疫情数据拟合获得。其他参数通过查阅文献获得。研究显示,CHIK 潜伏期通常为 3~7 d^[7],本研究取中间值 5 d,则 ω_p 为 1/5; CHIK 的传染期为 7 d^[7],设 $\gamma' = \gamma = 1/7$; CHIK 感染者中隐性感染者比例为 3%~25%^[8],本研究取中间值 14%, $p = 14\%$;伊蚊感染后经 2~10 d 后才具传染性^[7],本研究取中间值 6 d,则 $\omega_m = 1/6$;伊蚊成蚊的平均寿命为 14 d^[9],故 $a = b = 1/14$ 。经垂直传播子一代的雌性伊蚊获得感染的比率为 25%^[10],见表 1。

4. 数学模拟:采用 Berkeley Madonna 8.3.18 软件进行数学模拟,数据录入和管理、以及相关制图采

表 1 ODE 模型参数的意义及取值

参数	定义	单位	范围	取值	来源方法
β_p	伊蚊传染人的传染率系数	1	>0	0.004	模型拟合
ω_p	人潜伏期系数	1	0.142 9 ~ 0.333 3	0.200	参考文献[7]
γ'	隐性感染者移出率系数	1	0~1	0.143	参考文献[7]
γ	显性感染者移出率系数	1	0~1	0.143	参考文献[7]
p	隐性感染者所占比例	1	0.03 ~ 0.25	0.140	参考文献[8]
β_m	人传染伊蚊的传染率系数	1	>0	90.949	模型拟合
ω_m	伊蚊感染病毒的潜伏期	1	0.1~0.5	0.167	参考文献[7]
a	伊蚊出生率	1	0~1	0.071	参考文献[9]
b	伊蚊死亡率	1	0~1	0.071	参考文献[9]
k	干预后的伊蚊出生率相关参数	1	>0	0.193	模型拟合

用 Excel 2003 软件,微分方程求解方法采用四阶龙格库塔法,容忍度为 0.001。曲线拟合优度的判定指标为模拟数据和实际数据的最小均方根 RMS)。

5. 参数敏感性分析:由于模型中部分参数通过查阅文献获得参考范围,选取其中间位数作为模型中该参数的取值。为验证参数的取值合理性,有必要对参数进行敏感性分析。将 ω_p 、 ω_m 、 p 等 3 个参数在其取值范围内均等地分为 1 000 份,计算各参数在取值范围内的 $\bar{x} \pm s$,并计算各参数、取 \bar{x} 、 $\bar{x} + s$ 、 $\bar{x} - s$ 时的发病数,并将其与实际取值计算的发病人数进行比较,从而判断参数对于模型的敏感性。

结 果

1. 模型拟合结果及自然状态下的模拟:通过模型与未干预状态下以及采取控制措施之后的数据拟合,结果显示,当 $\beta_p = 0.004$, $\beta_m = 90.949$, $k = 0.193$ 时模拟结果与实际数据最为接近。见图 2。

假设在自然状态下,不采取任何干预措施,模拟社区 CHIK 的流行过程,结果显示,该社区疫情持续时间超过 100 d,最终 >941 人发病,累计罹患率为 8.56% (95% CI: 8.03% ~ 9.08%);远超过实际 CHIK 暴发水平(实际 TAR 值为 1.17%,暴发持续时间 39 d)。见表 2。

2. 实施隔离措施下疾病流行模拟:分别在疫情发生后第 10、20、30、40、50、60 天实施隔离措施,则累计发病人数分别为 614、720、790、830、862、889,疫情持续时间均超过 100 d,见表 2。在采取隔离措施后的一段时间发病人数虽有所降低,但随着时间推移,发病数将趋于一致,不同时间段采取隔离措施的累计发病人数相差不大。见图 3。因此采取隔离措施对于疫情的控制不理想,不作为控制疫情的首位措施。

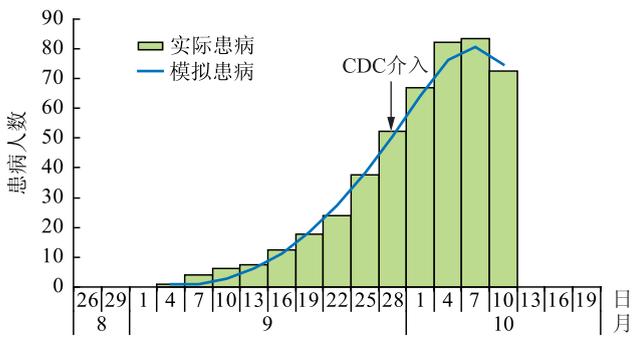


图2 模型与实际数据拟合结果

表2 自然状态和采取不同防控措施下发病人数和疫情持续时间模拟

干预措施	TAR值(%)	95%CI	暴发持续时间(d)
无干预	8.55	8.03 ~ 9.08	>100
隔离			
第10天	5.58	5.15 ~ 6.01	>100
第20天	6.55	6.08 ~ 7.01	>100
第30天	7.18	6.70 ~ 7.66	>100
第40天	7.55	7.05 ~ 8.04	>100
第50天	7.84	7.33 ~ 8.34	>100
第60天	8.08	7.57 ~ 8.59	>100
灭蚊			
第10天	0.50	0.37 ~ 0.63	30
第20天	1.59	1.36 ~ 1.82	45
第30天	2.99	2.67 ~ 3.31	56
第40天	4.35	3.96 ~ 4.73	66
第50天	5.55	5.13 ~ 5.98	75
第60天	6.58	6.12 ~ 7.05	84
隔离+灭蚊			
第10天	0.43	0.31 ~ 0.55	28
第20天	1.51	1.28 ~ 1.74	44
第30天	2.94	2.62 ~ 3.25	55
第40天	4.31	3.93 ~ 4.69	65
第50天	5.52	5.09 ~ 5.94	75
第60天	6.55	6.09 ~ 7.02	84

3. 实施灭蚊措施下疾病流行模拟: 分别在疫情发生后第 10、20、30、40、50、60 天实施灭蚊措施, 则累计发病人数分别为 55、175、329、478、611、724, 疫情持续时间分别为 30、45、56、66、75、84 d。罹患人数和疫情持续时间较自然状态均明显减少。第 10 天采取灭蚊措施时, 发病人数明显下降, 疫情持续时间也很短, 灭蚊效果明显。第 20 天开始采取灭蚊措施时, 病例数虽然也有所下降, 但效果已不如第 10 天灭蚊效果好。随着采取隔离措施的时间延后效果越差, 提示越早采取灭蚊措施, 疫情控制效果越好。见表 2 和图 3。

4. 实施灭蚊+隔离措施下疾病流行模拟: 假设在采取灭蚊措施的同时采取隔离措施, 且隔离率为 100%。分别在第 10、20、30、40、50、60 天实施灭蚊加隔离措施, 累计发病人数分别为 47、166、323、474、607、721。疫区持续时间分别为 28、44、55、65、75、

84 d。采取灭蚊加隔离措施后的发病人数和疫区持续时间与只采取灭蚊措施相比几无差别, 因此当采取灭蚊措施时, 再采取隔离措施意义不大。见表 2 和图 3。

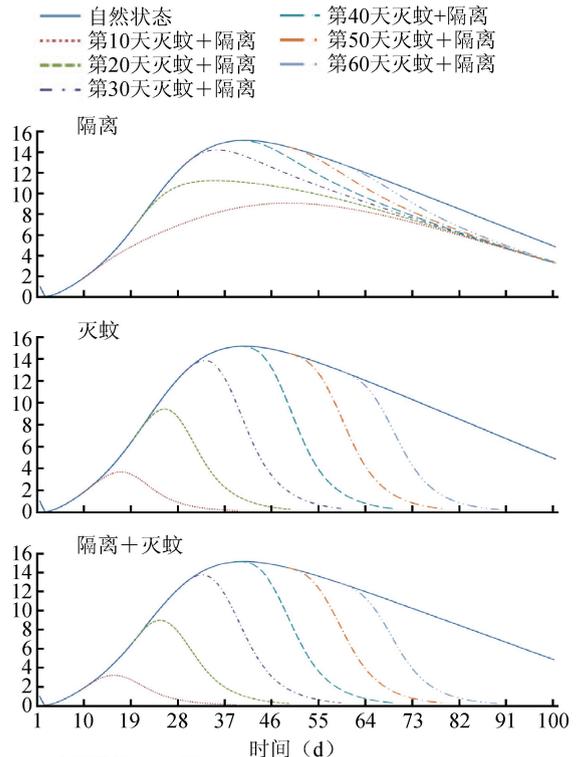


图3 不同时间采取不同干预措施的效果模拟

5. 参数敏感性分析: 敏感性分析结果模型对参数 ω_p 、 ω_m 、 p 均不敏感, 本研究取值与均在 1 s 之内, 说明本研究的取值合理。见图 4。

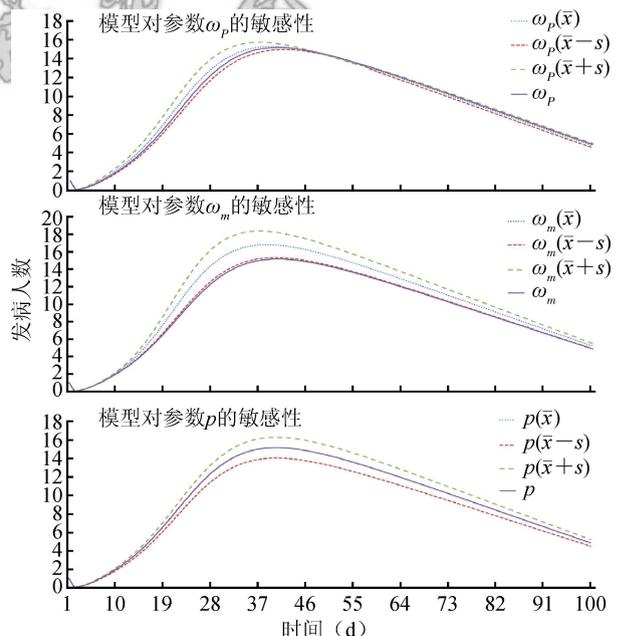


图4 参数敏感性分析

讨 论

自然状态下的 SEIR 模型模拟显示,疫情持续时间将超过 100 d,罹患率超过 8.55%。在不同时间段采取隔离措施,发病人数和自然状态相比虽有降低,但疫情持续时间并未减少,且随着时间推移,不同时间段采取隔离措施的发病数与自然状态相比将趋于一致,罹患人数相差不大,防控效果不理想。这是因为该病存在隐性感染者,且隐性感染者具有传染性,而隔离措施只能针对显性感染者,对于隐性感染者无效果,提示输入性疫情传播一段时间后,对于 CHIK 的暴发采取隔离措施并非最好的选择。在不同的时间段采取灭蚊措施,疫情都能很快得到控制,且越早采取措施效果越好,提示早期诊断及采取正确防控措施对于 CHIK 防控至关重要。同时也提示对于由媒介引起的传染病,消除传播媒介为最好的防控措施。采取灭蚊+隔离措施的防控效果与只采取灭蚊措施相比,在早期罹患人数虽有一定程度的降低,但随着时间推移,罹患人数将趋于一致,提示在采取灭蚊措施的前提下病例隔离仅是一个辅助措施。

以往对于蚊媒传染病的数学建模大都涉及到蚊虫每天叮人频率、带病毒蚊虫对人的感染效率、带病毒感染者对阴性蚊虫的感染效率等参数^[11],参数过多使得模型变得更为复杂,也影响了模拟结果的准确性,本研究对模型进行了简化,直接设置人感染系数、伊蚊感染系数两个参数,且参数由模型与实际疫情拟合所得,提高了参数取值的准确性,减少了过多参数对模拟结果的影响,提高了模型的准确性。本模型还考虑到了 CHIK 流行的季节性因素,引入了正弦函数对相关系数进行校正,且通过与实际疫情拟合算得干预后的伊蚊出生率相关参数,这都使得模型更加的贴合实际和具有代表性。

模拟结果显示,越早采取防控措施,CHIK 疫情持续时间和罹患人数越少。但由于 CHIK 临床症状缺乏特征性,加之不是常见病,医务人员对该病接触不多,容易误诊,一旦出现输入性病例,容易造成暴发流行。提示在现在人口高度流动、商贸往来频繁的背景下,加强对医务人员应进行新发传染病的培训尤为重要。在日常处理传染病疫情的过程中,医务人员往往第一位所想到的措施便是隔离病例,本研究显示,对于已经出现本地病例且伊蚊已经带毒的 CHIK 暴发疫情来说,病例隔离并不是首选措施。提示在实际的新发传染病疫情处置过程中一定要按照传染病所处的状态(如是否出现本地续发病

例)、疾病的自然史和流行特点,科学的选取最优防控方案,以提高疫情处置的有效性。

本研究存在局限性。首先,本模型是从系统动力学角度模拟疫情传播,没有考虑易感者和易感伊蚊的个体差异,易感者被传染期伊蚊叮咬后及易感伊蚊叮咬传染期患者后染病的系数可能存在一定的差异。其次,本研究通过与实际疫情拟合所得的伊蚊传染人及人传染伊蚊的传染率系数,如果有现场蚊密度监测数据进行支持,结果将更加真实。

参 考 文 献

- [1] Liu CF, Si H, Lu JH. The epidemic trend and control strategies of Chikungunya fever [J]. J Trop Med, 2009, 9(4): 463-466. (in Chinese)
- [2] Ministry of Health of the People's Republic of China. A blueprint for the diagnosis and treatment of Chikungunya fever [EB/OL]. (2008-05-29) [2011-02-20]. http://www.moh.gov.cn/sofpro/cms/previewjspfile/mohyz/cms_000000000000000073_tpl.jsp?requestCode=36039&CategoryID=6707. (in Chinese)
- [3] Zhang Y, Liu QY. Epidemic situation of chikungunya fever in China [J]. Chin J Vector Biol Control, 2011, 22(3): 289-292. (in Chinese)
- [4] Zhang QL, He JF, Wu D, et al. Maiden outbreak of chikungunya in Dongguan city, Guangdong province, China: Epidemiological Characteristics [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42830.
- [5] Waldoek J, Chandra NL, Lelieveld J, et al. The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology [J]. Pathog Glob Health, 2013, 107(5): 224-241.
- [6] Chen TM, He Q, Tan AC, et al. Development of a multiple transmission pathways dynamic model of hepatitis E and its application dynamics in Changsha [J]. Chin J Health Stat, 2014(2): 257-262. (in Chinese)
- [7] Ministry of Health of the People's Republic of China. A guide for chikungunya fever prevention and control [EB/OL]. (2012-06-11) [2015-03-05]. <http://www.moh.gov.cn/zhuzhan/wsbmgz/201304/08837445e7f54f1ca46bce6730b38582.shtml>. (in Chinese)
- [8] Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, et al. Clinical burden of chikungunya virus infection [J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(1): 2-3.
- [9] Huang GC, Huang DS, Fang Y, et al. The Dengue fever, *Aedes albopictus* and its control [J]. Strait J Pre Med, 2000, 6(1): 27. (in Chinese)
- [10] Mi ZQ, Zhang HL, Zhang YZ. Transovarial transmission of chikungunya virus in *Aedes albopictus* mosquito in Yunnan [J]. J Dali Univ, 1994, 3(2): 5-8. (in Chinese)
- [11] Newton EA, Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics [J]. Am J Trop Med Hyg, 1992, 47(6): 709-720.

(收稿日期:2015-03-10)

(本文编辑:万玉立)