

浙江省2011—2015年发热伴血小板减少综合征发病空间预测

吴昊澄 徐校平 吴晨 鲁琴宝 丁哲渊 林君芬

310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心公共卫生监测与业务指导所

通信作者:林君芬, Email: jflin@cdc.zj.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.011

【摘要】 **目的** 了解浙江省发热伴血小板减少综合征(SFTS)发病空间分布特征,预测发病区域及聚集性疫情发生概率。**方法** 收集2011—2015年浙江省SFTS发病个案数据,使用ArcGIS 10.0软件进行空间分析,利用Moran's *I*和G统计量探索空间自相关;采用趋势面分析发病趋势;以Kriging插值进行预测。**结果** 2011—2015年浙江省报告SFTS发病数逐年上升,报告发病地区扩大,发病时间和人群特征与既往研究结果相似;SFTS发病具有地区聚集性($P < 0.001$),全省发病自东北向西南方向呈下降趋势;采用Kriging预测精度较好,预测发病区域较为广泛,以安吉、岱山、天台县发生聚集性病例概率相对更高,内部地区预测误差小于边缘地区。**结论** Kriging插值预测SFTS发病较为准确,浙江省SFTS病例发生区域和水平均高于目前报告水平,以安吉、岱山、宁海、天台、三门、临海等地区发生聚集性疫情风险较高。

【关键词】 发热伴血小板减少综合征;空间自相关;Kriging插值;预测

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2015RCB008, 2014ZDA003, 2015ZHA003)

Spatial analysis and prediction of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Zhejiang province, 2011–2015

Wu Haocheng, Xu Xiaoping, Wu Chen, Lu Qinbao, Ding Zheyuan, Lin Junfen
Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding author: Lin Junfen, Email: jflin@cdc.zj.cn

【Abstract】 **Objective** To understand the distribution of the severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Zhejiang province, and predict the incidence and the probability of SFTS outbreak. **Methods** Based on the cases of SFTS from 2011–2015, software ArcGIS 10.0 was used to analyze the spatial distribution, Moran's *I* and Getis-Ord *G_i* were used to analyze the spatial autocorrelation. The incidence trend was explored by trend surface analysis, and the prediction was made by Kriging interpolation. **Results** The incidence of SFTS increased and the distribution expanded in Zhejiang from 2011 to 2015, the seasonal and the demographic characteristics of SFTS were similar to the previous research; there were regional clustering of the cases ($P < 0.001$); a downward trend was observed from northeast to southwest in terms of incidence of SFTS; the second-order disjunctive Kriging interpolation based on circular model and the indicator Kriging interpolation based on exponential model had higher prediction accuracy, the probabilities of outbreak in Anji, Daishan and Tiantai were high, the prediction deviation of inland was less than that of edge area. **Conclusion** The prediction of SFTS by Kriging interpolation had high accuracy, the incidence of SFTS was higher and the distribution of SFTS was larger than the results of surveillance, the risk areas for epidemic were Anji, Daishan, Ninghai, Tiantai, Sanmen and Linhai.

【Key words】 Severe fever with thrombocytopenia syndrome; Spatial autocorrelation; Kriging interpolation; Prediction

Fund programs: Medical Research Program of Zhejiang Province (2015RCB008, 2014ZDA003, 2015ZHA003)

发热伴血小板减少综合征(SFTS)是我国首次报道的一种新发出血热^[1]。浙江省自2011年首次发现SFTS病例以来,报告发病的区域不断扩大^[2];但由于该病并非法定报告传染病,存在地区报告偏倚,

且作为一种新发传染病,临床医师缺乏认识,易误诊和漏诊^[3-4];而多项研究也发现,健康人群中可能存在隐性感染或轻症病例^[5-7],因此目前的报告发病情况不能真实反映实际的流行。为此本文拟采用空间

统计方法分析浙江省 SFTS 的流行特征,并进行病例发生范围和强度以及聚集性疫情发生概率的预测。

资料与方法

1. 资料来源: SFTS 报告发病个案数据来源于“中国疾病预防控制中心信息系统”,资料收集时间段为 2011—2015 年,个案按“现住址”和“发病日期”导出,统计地区为浙江省。

2. 研究方法:

(1) 空间自相关分析^[8-10]: 包括全局空间自相关分析和局部空间自相关分析。目前空间流行病学常用统计量有 Moran's I 、Geary's C 和 G 统计量。其中, Moran's I 可用于进行全局或局部空间自相关分析,其值介于 -1 和 $+1$, 取值为正, 数据呈正相关, 越接近 $+1$, 表示观察变量的正空间相关性越强, 聚集性越高, 反之亦然; 取值接近 0 , 则数据越可能是随机分布。其次, G 统计量用于进行局部空间自相关分析, 识别具有统计显著性的高值(热点)和低值(冷点)的空间聚类, 如果单位区域的 $G_iZScore$ 高且 $P \leq 0.05$, 则表示有一个高值的空间聚类; 如果 $G_iZScore$ 低并为负数且 $P \leq 0.05$, 则表示有一个低值的空间聚类, 值越高, 聚类程度越大, 如果 $G_iZScore$ 接近 0 , 则表示不存在明显的空间聚类。

(2) Kriging 插值分析^[8, 11-12]: 该法是以区域变量理论为前提, 以半方差变异函数为工具, 以插值地图为表现形式, 研究那些在空间分布既有随机性又有结构性的现象, 通过有限的样本点数据对地图平面上的所有点位置的值进行估计, 采用这些估计值可以制作疾病地图, 其中 Kriging 插值分析是空间插值分析中常用方法之一, Kriging 插值在数学上被证明是最优、线性、无偏估计技术。最优是指估计的方差最小, 无偏是指平均预测误差的数学期望等于 0 , 线性是指估计值是样本的线性组合。Kriging 通过计算半方差进而根据邻近样本值估计未测点值, 拟合的半方差函数模型通常包括线性模型、指数模型、球状模型、高斯模型和圆形模型等, 模型中, 偏基台值 (R_i) 与基台值 ($R_0 + R_i$) 的比值反映了空间相关性的强弱, 值越大则空间相关性越强; 块金值 (R_0) 与基台值 ($R_0 + R_i$) 的比值则反映随机因素引起样本变异作用的大小, 值越大说明空间变异更多的是随机效应; 变程则反映了空间相关性的范围。

Kriging 插值分析中, 有多种半方差函数模型可以选择^[8, 11], 常用的模型有球状模型、指数模型、高斯模型、圆形模型等, 半方差函数模型及参数设置是否

合理, 一般通过以下指标进行综合比较: 预测误差均值 (mean) 和标化预测误差均值 (mean standardized) 越接近 0 越好, 预测误差均方根 (root-mean-square) 和平均标准误 (average standard error) 越小且越接近越好, 标化预测误差均方根 (root-mean-square standardized) 越接近 1 越好。

3. 统计学分析: 使用 ArcGIS 10.0 软件进行空间分析和地图绘制; 计算全局 Moran's I 探索 SFTS 的全局自相关性, 用局部 Moran's I 和 G 统计量探索空间热点区域; 用趋势面分析了解大尺度范围内的发病趋势; 用析取 Kriging (disjunctive Kriging) 进行发病数预测, 用指标 Kriging (indicator Kriging) 预测聚集性疫情出现的概率。检验水准取 0.05 。

结果

1. 流行概况: 2011—2015 年浙江省共报告 SFTS 194 例确诊病例, 其中各年份分别报告 9、25、31、57 和 72 例, 病例数呈逐年上升趋势; 报告发病的地区也在扩大, 从 2011 年的 4 个县, 到目前共有 21 个县 (23.33%) 发现病例, 另外有 69 个县暂无病例发现 (图 1); SFTS 发病具有明显的季节性特征, 其中 4—8 月为病例的高发季节, 占全年总病例数的 85.05%; 报告病例以 ≥ 50 岁人群为主, 占病例总数的 86.08%, < 20 岁共 3 例 (1.55%); 以女性病例居多, 男女病例为 $1: 1.425$; 职业分类以农民 (57.73%)、家务及待业 (29.90%) 为主。

2. 空间自相关分析: 全局自相关分析显示不具有显著性 (Moran's $I = 0.043 6$, $Z = 1.34$, $P = 0.18$)。

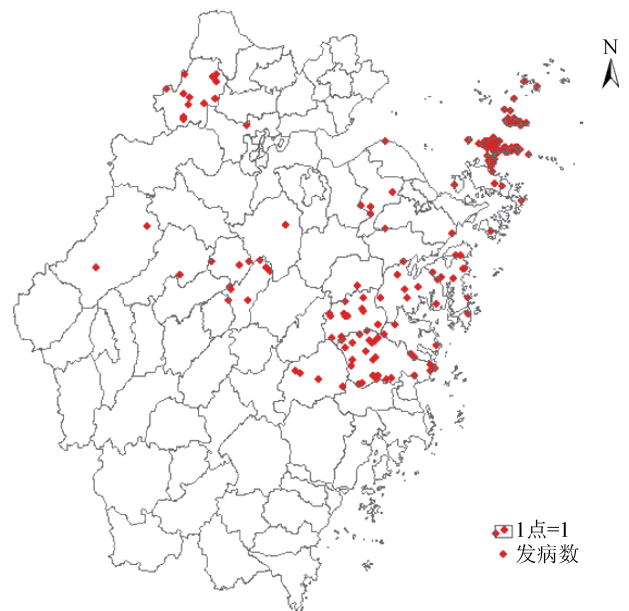
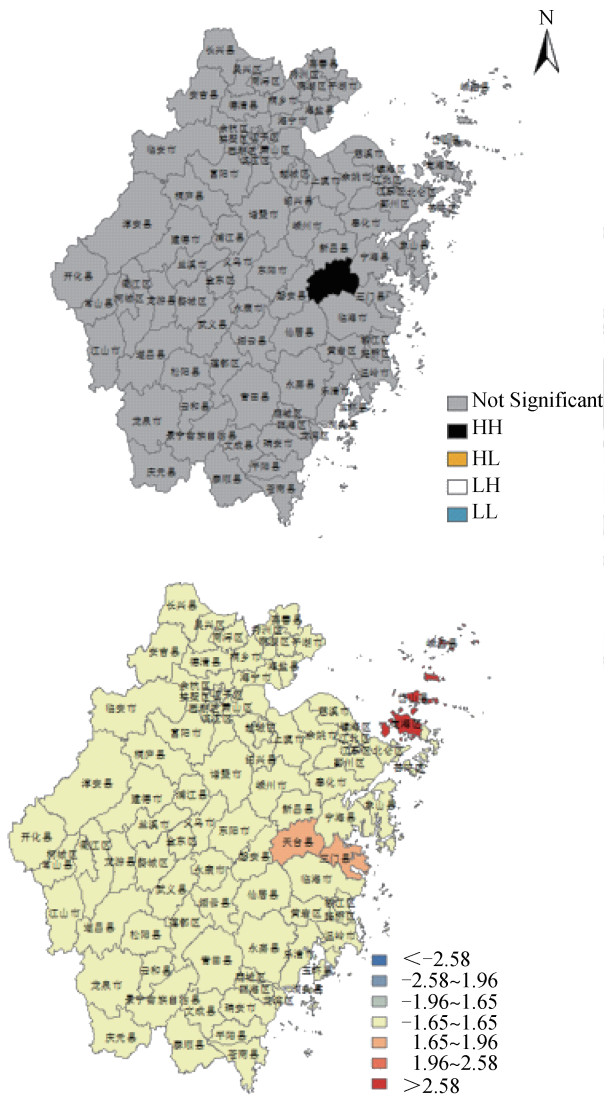


图 1 2011—2015 年浙江省 SFTS 发病地区分布

局部自相关Moran's *I*分析显示(图2),仅天台县为高发聚集区($Z=2.45, P=0.014$), 其余区域无统计学意义;而热点分析显示, SFTS的发病主要热点区域为岱山县($GiZ=5.23, P<0.001$)、定海区($GiZ=3.53, P<0.001$)和嵊泗县($GiZ=6.30, P<0.001$);其次为天台县($GiZ=1.73, P=0.084$)和三门县($GiZ=1.93, P=0.053$), 其 P 值略高于检验水准;说明SFTS发病具有地区聚集性, 上述5县(区)为疾病高发聚集区。热点分析 G 统计量显示的高发聚集性区域较局部自相关Moran's *I*统计量显示的区域更为广泛。



注: 上图发病聚集区图例分别为差异无统计学意义、高-高、高-低、低-高、低-低

图2 2011—2015年浙江省SFTS发病局部自相关分析

3. Kriging插值分析:

(1)数据正态性检验: 对原始数据进行正态性检验, 数据峰度为44.88, 偏度为6.53, 数据不符合正态分布($W=0.23, P<0.001$), 对数据进行对数转换

后, 偏度仍 >0 , 转换后数据仍不符合正态性分布($W=0.43, P<0.001$)。

(2)全局趋势面分析: 分析显示, SFTS发病自东北向西南方向上呈下降趋势, 而在西北-东南方向上趋势不明显(图3)。

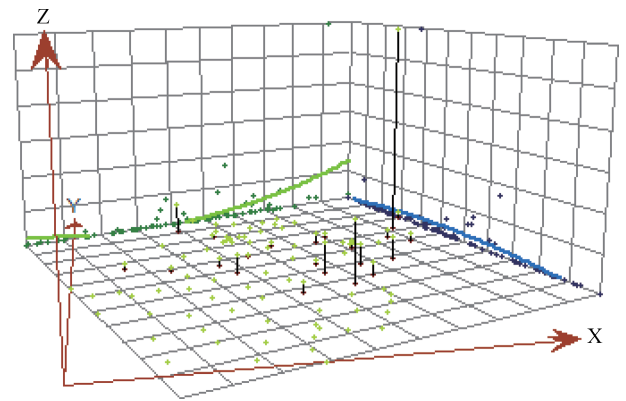


图3 2011—2015年浙江省SFTS发病趋势面分析

(3)发病预测模型筛选: 因数据非正态, 选择析取Kriging插值分析^[8], 选择常用的圆形半方差函数、球状半方差函数、指数半方差函数和高斯半方差函数进行交叉验证, 其中圆形模型和指数模型精度相对较高, 预测误差均值和标准化预测误差均值相对较低, 标准化预测误差均方根更接近1, 圆形模型和指数模型差异不大。因趋势面分析中显示发病在东北-西南方向上有递减趋势, 故而进行趋势消除, 其中二阶趋势消除模型精度最高(标准化预测误差均值: 一阶为-0.080 4, 二阶为0.000 1, 三阶为-0.007 9), 进一步对比各类模型二阶趋势消除后的诊断指标, 选择标准化预测误差均值最小的圆形模型。模型块金值为0.142 8, 偏基台值为0.507 8, 变程为150 229.1, 偏基台值与基台值的比例为78.05%, 说明数据空间相关性较强(表1、2)。

表1 析取Kriging法不同模型诊断指标比较

指 标	圆形	球状	指数	高斯
预测误差均值	-0.632 1	-0.681 8	-0.669 4	-0.864 9
预测误差均方根	9.472 7	9.453 4	9.417 5	9.363 1
标准化预测误差均值	-0.142 2	-0.158 7	-0.138 6	-0.229 6
标准化预测误差均方根	2.178 5	2.245 0	2.003 0	2.510 0
平均标准误	4.148 0	3.978 5	4.254 4	3.513 7

表2 二阶趋势消除后诊断指标比较

指 标	圆形	球状	指数	高斯
预测误差均值	0.040 8	0.031 1	-0.040 6	0.059 3
预测误差均方根	10.666 1	10.700 0	10.247 5	10.487 6
标准化预测误差均值	0.000 1	-0.001 2	-0.006 2	0.002 0
标准化预测误差均方根	1.317 3	1.295 3	1.186 5	1.382 2
平均标准误	6.969 8	7.117 8	7.738 6	6.549 5

(4) 发病预测：通过对预测图和实际发病地图的对比,预测发病区域更广泛,主要的高发区为岱山县、定海区、临海市、安吉县,此外在尚无病例报告的温州、嘉兴、衢州和丽水市的部分县(区)则可能存在散发病例。从图 4 可见误差较大的一般为地图边缘地区。

(5) 聚集性概率预测模型筛选：选用指标 Kriging 进行预测,由于分析采用的为 5 年的合计数据,同时目前疫情仍以散发病例为主,本研究拟以年均不少于 1 例病例为聚集性疫情易发生的标准,因此阈值设定为超过 4 例,仍选择常用的圆形半方差函数、球状半方差函数、指数半方差函数和高斯半方差函数进行交叉验证,其中,指数模型预测误差均值和标准化预测误差均值最小,标准化预测误差均方根最接近 1,因此选用指数模型(表 3)。

表 3 指标 Kriging 不同模型诊断指标比较

指 标	圆形	球状	指数	高斯
预测误差均值	0.012 1	0.009 3	0.000 6	0.030 2
预测误差均方根	0.256 1	0.252 5	0.245 5	0.275 4
标化预测误差均值	0.062 9	0.050 5	0.009 9	0.343 0
标化预测误差均方根	1.293 0	1.270 0	1.092 7	2.686 4
平均标准误	0.174 2	0.175 7	0.201 4	0.114 9

(6) 聚集性概率预测：通过指标 Kriging 预测发现,安吉、岱山、宁海、天台和三门县及临海市发生聚集性病例的概率相对更高,其次为义乌市及其周边区域,其余区域发生概率相对较低;地图边缘区域预测误差相对较大(图 5)。

讨 论

与既往研究结果类似^[13-14],浙江省自 2011 年以来,SFTS 病例总体以 ≥50 岁农村人群为主,女性略

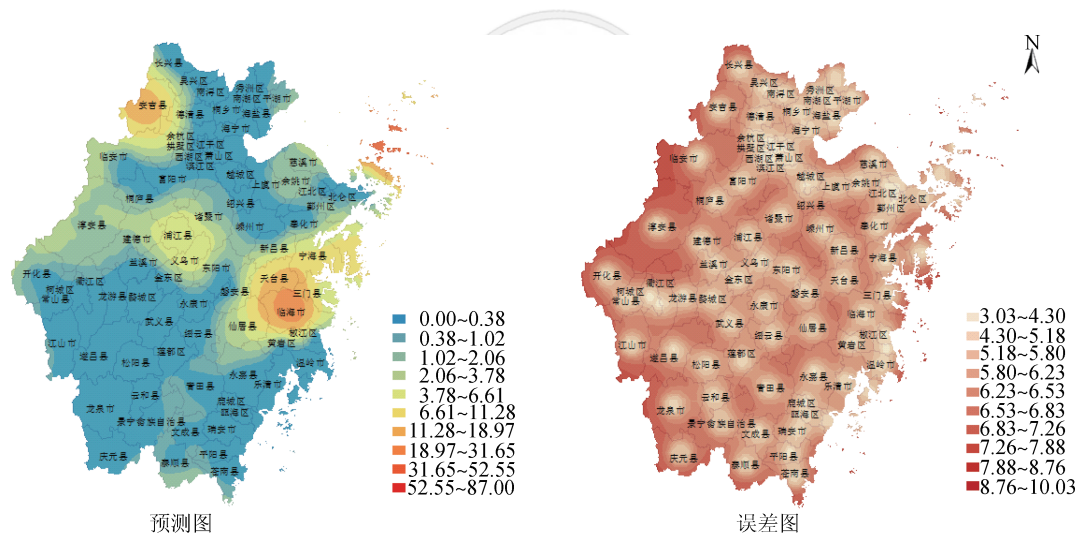


图 4 2011—2015 年浙江省 SFTS 发病预测例数及误差

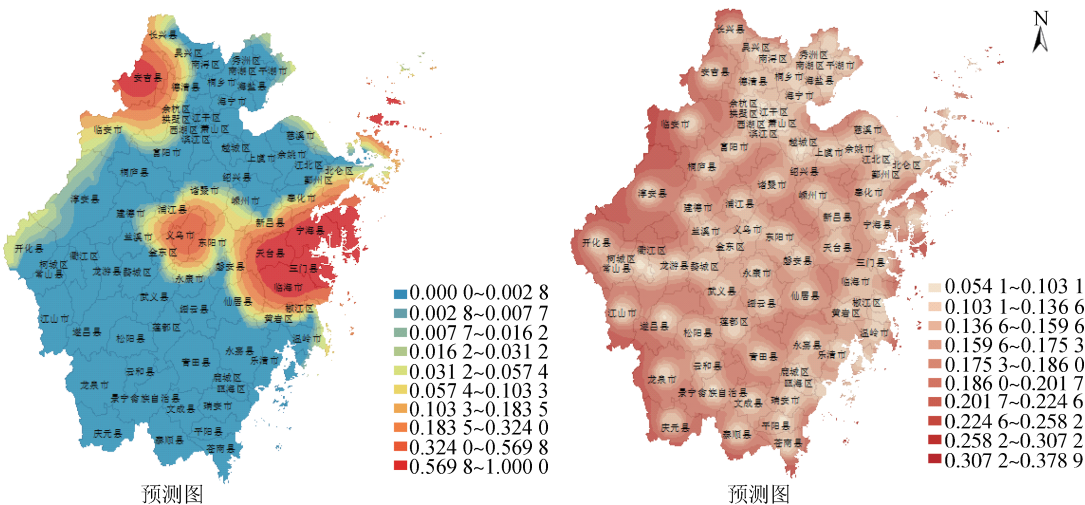


图 5 2011—2015 年浙江省 SFTS 聚集性发病预测概率及误差

多于男性,高发季节主要为春夏季,与蝉活动时间一致,疫情发生的流行病学特点未发生明显改变。因此,将5年的合计发病数据纳入统一分析相对恰当。

大多数疾病受地理环境、社会经济条件、生活习惯、气候条件的影响,在空间分布上表现出一定的规律性^[11]。有研究显示SFTS的发病与气候、行为等因素有密切关系^[15-16],提示SFTS发病可能存在空间分布关联。进一步通过空间自相关分析和半变异函数的结果,SFTS发病在局部空间上具有自相关性,同时,由于偏基台值与基台值的比例为78.05%,变程约在150 km范围,说明由空间自相关引起的变异占总变异的78.05%,数据空间相关性较强。另外,近年病原学研究也发现^[17-18],浙江省SFTS病毒S基因具有高度同源性,与其他省分离病毒具有一定差异,形成相对独立的一个分支。因此,可认为浙江省SFTS发病数据在空间分布上具有相关性,适合进行插值分析。

近年来,越来越多的研究发现,人群中存在SFTS的隐性感染者和轻症病例^[5,17,19],实际病例发生水平应高于目前的报告水平,从本文的发病预测图可见,浙江省SFTS预测发病比实际发病的区域更为广泛,其中尚无病例报告的青田县、莲都区、景宁县、缙云县、泰顺县、平阳县、苍南县、永嘉县、平湖市、磐安县等地可能有散在病例发生,其中部分预测区域与Sun等^[20]的血清阳性率调查结果吻合,也在一定程度上验证了预测的准确性;此外,插值分析是对所有点的预测形成连续的表面,突破了行政区划的界限,更符合疾病的实际分布情况。由于SFTS存在直接接触传播的案例和暴发疫情^[3,14],聚集性疫情的发生也是疾病防控的重点关注之一,通过预测显示,既往报告病例数较多的岱山、天台、安吉县及其周边地区发生聚集性疫情的可能性更高,提示应予以重点监测。

本研究存在不足。其一,与相关研究类似^[11,21],两种预测的误差均表现出“边缘效应偏倚”,即边缘地区误差较大的现象,提示对误差较大的边缘地区预测结果应保持慎重态度,同样提示在今后的研究中,如适当引入周边省份的数据,将有助于提高预测的精度。其二,对聚集性疫情定义的标准较为宽泛,会一定程度上导致预测的特异度下降,预测区域不够精确的问题,此外本文仅研究了空间特性,而没有引入疾病发生的时间特性,这也需要在今后的研究过程中加以考虑,以提高预测精准度。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1523-1532. DOI: 10.1056/NEJMoa1010095.
- [2] Sun JM, Chai CL, Lv HK, et al. Epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Zhejiang Province, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 25: 180-185. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.02.022.
- [3] 顾时平, 吴雪, 周斌, 等. 浙江省一起发热伴血小板减少综合征聚集性疫情调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(4): 364-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.015.
- [4] 马婷, 孙继民, 龚震宇, 等. 2014年浙江省发热伴血小板减少综合征流行特征分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2015, 31(11): 1023-1026. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2015.11.007.
- [5] 易波, 高丽, 孔志芳, 等. 宁波发热伴血小板减少综合征流行病学监测结果分析 [J]. *浙江预防医学*, 2015, 27(2): 127-130.
- [6] 张文帅, 曾晓燕, 周明浩, 等. 江苏省发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒血清流行病学调查 [J]. *疾病监测*, 2011, 26(9): 676-678. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2011.09.003.
- [7] 刘力, 官旭华, 邢学森, 等. 2010年湖北省发热伴血小板减少综合征的流行病学分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(2): 168-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.02.009.
- [8] 周晓农. *空间流行病学* [M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [9] 郑芸鹤, 刘新风, 任晓卫, 等. 2013年甘肃省甲型病毒性肝炎发病的空间聚集性分析 [J]. *疾病监测*, 2015, 30(8): 624-628. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.08.005.

- [10] 蒋征刚, 谢雨豪, 顾华, 等. 中国大陆地区2011年伤寒、副伤寒疫情 GIS 空间分析[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(11): 1437-1439. DOI: 10.11847/zgggws2015-31-11-21.
- Jiang ZG, Xie YH, Gu H, et al. Spatial distribution of typhoid and paratyphoid fever in mainland China, 2011: a GIS analysis [J]. Chin J Public Health, 2015, 31(11): 1437-1439. DOI: 10.11847/zgggws2015-31-11-21.
- [11] 颜仕鹏. 湖南省钩体病流行态势及空间分析[D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- Yan SP. Epidemic situation and spatial analysis of leptospirosis in Hunan province[D]. Changsha: Central South University, 2010.
- [12] 李朝晖. 空间流行病学在山丘型血吸虫病防治研究中的应用[D]. 大理: 大理学院, 2010.
- Li CH. The application of spatial epidemiology on schistosomiasis prevention in hill and mountain region[D]. Dali: Dali University, 2010.
- [13] 李昱, 周航, 牟笛, 等. 中国2011—2014年发热伴血小板减少综合征流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(6): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.013.
- Li Y, Zhou H, Mu D, et al. Epidemiological analysis on severe fever with thrombocytopenia syndrome under the national surveillance data from 2011 to 2014, China [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(6): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.013.
- [14] 何军, 王建军. 发热伴血小板减少综合征研究进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2016, 22(1): 31-34, 39.
- He J, Wang JJ. Advances on researches of severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. Anhui J Prev Med, 2016, 22(1): 31-34, 39.
- [15] 翟羽佳, 李傅冬, 尚晓鹏, 等. 气象因素与发热伴血小板减少综合征关联研究[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(2): 117-120.
- Zhai YJ, Li FD, Shang XP, et al. A study on the association between meteorological factors and severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. Zhejiang Prev Med, 2016, 28(2): 117-120.
- [16] 尤爱国, 杨建华, 唐晓燕, 等. 新布尼亚病毒感染致发热伴血小板减少综合征的危险因素分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(8): 704-708. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2015.08.004.
- You AG, Yang JH, Tang XY, et al. Risk factors of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) infected by SFTSV [J]. Chin J Zoonoses, 2015, 31(8): 704-708. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2015.08.004.
- [17] Zhang L, Ye L, Ojcius DM, et al. Characterization of severe fever with thrombocytopenia syndrome in rural regions of Zhejiang, China [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111127. DOI: 10.1371/journal.pone.0111127.
- [18] 邹辉, 王建跃, 仝振东, 等. 浙江省舟山市2011—2013年发热伴血小板减少综合征流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(12): 1371-1374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.012.
- Wu H, Wang JY, Tong ZD, et al. Epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Zhoushan, Zhejiang, 2011-2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(12): 1371-1374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.012.
- [19] Ye L, Shang XP, Wang ZF, et al. A case of severe fever with thrombocytopenia syndrome caused by a novel bunyavirus in Zhejiang, China [J]. Int J Infect Dis, 2015, 33: 199-201. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.02.003.
- [20] Sun JM, Zhang YJ, Gong ZY, et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in southeastern China and analysis of risk factors [J]. Epidemiol Infect, 2015, 143(4): 851-856. DOI: 10.1017/S0950268814001319.
- [21] 李森. 空间统计方法在喀什地区人源型黑热病分布中的应用[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2006.
- Li S. Application of spatial statistics on distribution of anthroponotic visceral leishmaniasis in Kashgar Oasis of Xinjiang [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2006.

(收稿日期: 2016-04-07)

(本文编辑: 张林东)