

中国肾综合征出血热流行特征及时空分析模型进展

陈俊江 国天赐 宋姝璇 邵中军 刘昆

空军军医大学军事预防医学系军队防疫与流行病学教研室,特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室,西安 710032

通信作者:刘昆, Email:liukun5959@qq.com

【摘要】 肾综合征出血热(HFRS)是一种由汉坦病毒引起的以发热、出血、充血、低血压休克及肾脏损害为主要临床特征的鼠传自然疫源性疾病,人主要通过接触鼠的排泄物、分泌物等方式感染HFRS。HFRS流行特征具有显著的人群差异、地理异质和季节消长特点,这些典型特征与宿主动物栖息环境和人类活动等因素密不可分。全球每年HFRS报告发病人数约15万~20万,我国病例数占全球的70%~90%,是遭受HFRS危害最严重的国家。本文详细综述了我国HFRS流行特征、传播影响因素以及相关生态学研究的模型与方法进展,以期了解我国HFRS的三间分布特征及传播的潜在影响因素,有助于开展HFRS疾病调查监测和预防控制工作。

【关键词】 肾综合征出血热; 流行特征; 影响因素; 时空分析

基金项目:国家自然科学基金(81803289); 军事医学创新工程(18CXZ011); 军队生物安全项目(A3705031902, A3702031906)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20191108-00794

Epidemiological characteristics and the development of spatiotemporal analysis models on hemorrhagic fever with renal syndrome in China

Chen Junjiang, Guo Tianci, Song Shuxuan, Shao Zhongjun, Liu Kun

Department of Epidemiology, School of Military Preventive Medicine, Air Force Medical University, Ministry of Education Key Lab of Hazard Assessment and Control in Special Operational Environment, Xi'an, 710032, China

Corresponding author: Liu Kun, Email: liukun5959@qq.com

【Abstract】 Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a rodent-borne disease of natural infectious focus caused by Hantavirus (HV) with clinical characteristics as fever, hemorrhage, hyperemia, hypotensive shock and renal damage. Through contacting the excreta or secretion of infected rats, human may get infected. The epidemiological characteristics of HFRS are significantly different in terms of population differences, geographical heterogeneity and seasonal variation, which are all closely related to the habitat of host animals and human productive activities. The reported number of HFRS is about 150 000 to 200 000 each year worldwide, and China accounted for 70%~90% of the total reported cases standing the most seriously infected country. In this study, we reviewed the epidemiological characteristics and the influencing factors of HFRS as well as the models and methods used in relevant ecological studies, in order to understand the distribution of time, regional and population and potential influencing factors on the transmission of HFRS better, so as to improve the strategies on investigation, monitoring, prevention and control of the diseases.

【Key words】 Hemorrhagic fever with renal syndrome; Epidemiologic characteristics; Influencing factors; Spatio-temporal analysis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81803289); Military Medicine Innovation Fund (18CXZ011); Military Biosafety Special Projects (A3705031902, A3702031906)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20191108-00794

一、我国肾综合征出血热流行特征

肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)是由布尼亚病毒科汉坦病毒属中不同血清型汉坦病毒(hantavirus, HV)引起的急性传染病。我国境内已发现有67种脊椎动物能够自然感染HV,主要宿主动物为野栖的黑线姬鼠、家栖的褐家鼠和小家鼠等。按照HV血清

分型和宿主动物类型,我国HFRS疫区主要分为两种:一种是由汉滩型病毒(hantaan virus, HTNV)引起,以黑线姬鼠等野外优势鼠种为主的野鼠型疫区;另一种是由汉城型病毒(Seoul virus, SEOV)引起,以褐家鼠、小家鼠等优势鼠种为主的家鼠型疫区^[1-2]。多年疾病监测数据表明:HFRS野鼠型疫区主要分布在东北的黑龙江省、吉林省、辽宁省和西北的

陕西省;家鼠型疫区主要分布于河北省、河南省、山西省、云南省等地区^[1,3-4]。近年来,大部分HFRS疫区正由野鼠型或家鼠型的单一型疫区逐渐向野鼠型和家鼠型疫区并存的混合型疫区演变^[5]。我国HFRS发病呈现显著的地区差异,发病率北方地区显著高于南方地区。HFRS流行特征具有显著的人群差异、季节消长和地理异质特点。

1. 时间分布特征:HFRS病例分布具有明显的季节性,呈春季和秋、冬季“双峰”流行^[3]。不同优势鼠种疫源地的高发季节不尽相同,野鼠型疫源地的高发季节为秋冬季,而家鼠型疫源地的高发季节为春季^[1]。赵文娜^[6]发现河北省1996—2011年HFRS疫情总体呈春季为主的双峰型分布,3—6月的发病数占总病例数的61%,11月到次年1月发病数占15%,表现出家鼠型疫区为主的时间分布特征,李洁^[7]在山东省也发现了HFRS类似季节性分布规律。刘晓冬^[8]在对辽宁省HFRS分布规律的研究中发现:沈阳市1997年前HFRS病例集中在10—12月份,表现为典型姬鼠型疫区的特征,而在1998年以后的大部分年份中,HFRS病例呈现3—5月和10—12月的2个发病高峰,疫区类型逐渐转变为以野鼠型为主的混合型疫区。Tian等^[9]发现HFRS的季节性分布与春、秋季的农业活动周期高度吻合,得出环境的季节性能影响当地啮齿类动物的活动及繁殖周期的结论。此外,也有学者认为HFRS呈现季节性分布且大部分地区春、夏季较秋、冬季发病率低,除与不同的病原类型有关外,春、夏季节高温不利于病毒的生存也可能是重要原因^[10],同时较高温度会降低啮齿动物之间以及啮齿动物与人类之间的密切接触频率^[11]。HFRS高发年份也呈现出时间周期性,黄立勇^[1]发现我国HFRS疫情高峰存在10~16年不等的长周期,山东省HFRS发病长周期为10年,河北省发病长周期为16年,吉林、陕西省同时存在1年短周期和10~16年长周期。

2. 地区分布特征:HFRS病例在我国各省、市、自治区均有分布,但HFRS发病率存在显著的区域差异,且呈现高度散发又相对集中的特点。HFRS自然疫源地分布特点:主要分布在海拔<500 m的平原和丘陵地带,东部季风区域的温带和亚热带的多水和丰水区域,以及喜湿动物地理区^[12]。HFRS发病主要以农村为主,城市地区发病数低于农村地区。北方明显高于南方,东部高于西部,病例主要集中在东北、华北地区和陕西省关中地区,黑龙江、山东、辽宁、陕西、河北、吉林、湖南、江西、广东和福建省报告病例数较多,约占全国病例总数的82.54%^[3]。2014年,报告病例数最多的前5个省份依次是黑龙江、山东、辽宁、陕西和河北^[3]。近些年,全国大部分地区HFRS发病率均有所下降,但陕西省关中地区HFRS仍持续高发,成为全国HFRS发病率最高的区域^[10]。

3. 人群分布特征:HV对所有人群普遍易感,但野鼠型和家鼠型不同疫区由于人群与鼠接触暴露机会不同,HFRS人群在年龄、性别和职业上均存在着显著性差异。HFRS病例的不同年龄组发病率差异明显,通常以20~50岁青壮年发病数最多(约占2/3以上^[13]),但近年来,无论是在全国还是在重点省份,HFRS发病人群中16~60岁年龄组所占比例逐年

下降,而60~69岁年龄组发病比例显著升高^[14]。自2010年起,≥60岁老年人群发病率已跃居首位;分析其原因,一方面可能与我国现行疫苗接种覆盖人群为16~60岁有关,另一方面由于大量农村青壮年进城务工,留守老年人成为农村农业生产活动主要劳动力,增大了老年人的暴露风险^[10]。我国大部分地区HFRS男性发病率高于女性,男女性别比约为3:1^[1,3]。也有研究表明:野鼠型疫区男性人群隐性感染者人数多于女性,而家鼠型疫区则是女性人群隐性感染者人数多于男性^[12]。HFRS发病通常以农民发病占比最高,约占总数的60%~80%,其次为从事野外作业的人群^[15]。在野鼠型疫区表现为农民发病占80%;而家鼠型疫区HFRS发病率因为暴露机会相当,职业差异较小^[6]。

二、HFRS传播流行的影响因素

作为一种鼠传自然疫源性疾病,HFRS的发生条件可简单概括为病原体HV通过宿主动物在自然界长期循环,HV与所处生态环境中动物构成稳定的生物群落以及群落各成员在进化过程中建立相对平衡的共生关系,人类偶然进入疫源地并接触感染HV后有可能发病,因此自然疫源地的生态环境、气候条件与人类活动等都是影响HFRS发生、传播和流行的重要因素。

1. 生态环境对HFRS传播流行的影响作用:生态环境是指生物个体、种群或群落生活地域的环境。HFRS疫源地的生态环境主要通过影响宿主群落、种群密度以及啮齿动物带毒率等方面影响人的HV感染率。生态环境中的土地覆盖类型,包括自然形成的土地覆盖类型和人为影响形成的土地利用类型,均可影响HFRS的传播流行。Yan等^[16]在分析我国HFRS流行的环境危险因素时发现农作物用地、林地、果园是影响HFRS分布的主要因素,而HFRS流行与海拔高度呈负相关性,病例主要分布在<500 m的地区,少见海拔>2 000 m地区。Xiao等^[17]应用logistic回归分析发现啮齿动物高病毒感染数随着海拔升高而减少。He等^[18]指出地理坐标和到海岸线的距离是气候与HFRS相关联地理变化的重要影响因素,通常在纬度越低、地理位置越靠近海岸或河岸的区域,HFRS疫情会更容易受到气候的影响。Xiao等^[19]在湖南省郴州市发现HFRS时空流行强度与当地降雨量和地表植被生长指数高度相关。靳铁治^[20]对西安市鼠密度进行调查时发现与渭河距离<300 m时野鼠密度显著增加,且带毒鼠主要分布于农田和撂荒地,提示河流与HFRS的传播密切相关,距离河流较近的地区鼠密度和鼠带毒率较高。同时,有学者研究发现我国HFRS各地区发病率与微量元素硒分布存在较高度度的耦合关系,严重缺硒地区HFRS发病率是其他地区的6倍,可能是因为硒对人体和鼠的免疫机能均有重要意义^[21-22]。此外,地区丰富的生物多样性可以降低HFRS的传播风险,Hu等^[23]在九华山林区监测时发现褐家鼠、黑线姬鼠等5种宿主动物的HV带毒率高达6.03%,但多样性的物种分布使该地区宿主动物密度仅为2.20%,人群HV感染风险也相对较低。田怀玉和童世庐^[24]研究生态传染病模型和环境影响因素时指出生态级联效应对疾病有复杂的

影响机制,不仅体现在环境影响病原体的体外存活和传播能力上,还体现在对宿主动物种群数量消长的影响作用上,二者又影响宿主动物病原体感染率和人类的接触暴露风险。此外,环境对多数自然疫源性疾病的影响通常有特定阈值效应,环境因素的综合效应影响着自然疫源性疾病流行的起伏变化。生态环境因素通常是影响一个地区鼠群落分布的最主要原因,但生态环境、鼠密度、鼠带毒率、人间疫情之间的复杂关系仍需更进一步研究。

2. 气候气象条件对 HFRS 传播流行的影响作用: HFRS 自然疫源地的地理环境通常相对稳定,而气候气象因素与区域内 HFRS 的季节性分布紧密联系^[2]。气候气象因素对于 HFRS 的传播影响,主要体现在对宿主动物鼠的种群密度及 HV 感染活性等方面的影响作用上。Yan 等^[16]发现 HFRS 发病率高的地区多发生在温带地区,Chen 和 Qiu^[25]也发现啮齿动物宿主首选温带地区生存,其原因可能是温带气候适宜啮齿动物的生存,其繁殖、捕食等行为较活跃,随着鼠类活跃性的增加,鼠群之间的接触机会增多,与人类接触的机会也随之增多。另有资料表明气温在 13℃~25℃时啮齿动物产仔率及胎仔成活率较高^[26],这会快速增加啮齿动物的种群密度,从而增加人的感染概率。Tian 等^[11]研究表明夏季高温对 HFRS 发病有保护作用,高温可能会限制啮齿动物的活动,或降低啮齿动物之间、啮齿动物与人类之间的接触频率。此外,夏季高温会降低 HV 的存活率,最终降低人间 HFRS 的发病率^[27-28]。余靛等^[29]发现在广东省若前一季节阴雨天气较多,则下一季的 HFRS 病例数就会增加。Tian 等^[30]也发现西安市黑线姬鼠的密度会随着土壤湿度的增加呈现快速上升趋势,而土壤湿度通常又与降雨量呈正比关系,所以随着降水量的增加,啮齿动物的密度也会增加^[31]。Zhang 等^[32]在我国东北发现降雨量、地表温度、湿度和南方涛动指数是当地 HFRS 疫情的危险因素,且存在 3~5 个月不等的滞后效应。Liang 等^[33]研究发现湿度高、降水量适中的温带地区 HFRS 发病率高于其他地方。诸多研究表明:温度、降水是影响啮齿动物密度和 HFRS 人间疫情的重要气象因素。此外,风速、日照量、蒸发量等也会直接或间接影响 HFRS 的传播。

3. 人类活动对 HFRS 传播流行的影响作用:人类活动与 HFRS 流行传播间的联系主要体现为人类活动与鼠的接触暴露风险,以及人类活动对 HV 疫源地生境改变等方面。通常从事农业生产和野外作业等活动的人群会增加与野鼠的接触机会,因而这类职业人群(如农民、林业人员、军人、建筑工人等)HFRS 发病风险较高。同时,人类活动对生态环境的剧烈改变也对 HFRS 的传播产生巨大影响^[34]。Fang 等^[35]发现人类活动对土地利用类型的改变可能会导致 HFRS 疫区类型的转变,城市化进程对地表覆盖的改变往往会导致鼠群落结构的改变,影响局部区域 HFRS 扩散的风险。林晓玲^[36]在研究湖南省 HFRS 传播影响因素中发现湘江中下游地区和长沙市的城镇建筑用地和耕地是 HFRS 传播流行的主要区域,HFRS 传播风险会随人迹指数的增加而升高。

值得注意的是,在不同地区或者不同生态环境系统的研

究中,同一种生态指标对 HFRS 传播流行的影响作用也不尽相同,如南方涛动指数是内蒙古自治区和长沙市 HFRS 流行的危险因素^[32,37],但在黑龙江省却是 HFRS 传播的保护因素^[38];同是夏、秋季发生的洪涝灾害,由于鲁西北平原地区地势平坦,土地类型多为农耕地,洪涝灾害使农作物减产并且破坏野鼠的栖息地从而减少野鼠的数量,使当地秋、冬季 HFRS 的发病率下降;而在鲁中南山区,森林覆盖面积大,地势高,农作物受洪涝灾害的影响较小,野鼠也会逃窜到地势较高处,增加与人类的接触,从而造成 HFRS 的暴发^[7]。人均收入水平在林区环境是 HFRS 的危险因素,因林地作业增加人均收入的同时也间接增加了人与鼠接触频率,而在其他环境下,人均收入水平高通常反映出住宿、卫生等条件好,减小了 HFRS 传播流行的风险,因而成为保护因素^[2]。由于人群感染 HV 的各个环节均受到多种因素的影响作用,地域生态的异质性导致不同地区影响 HFRS 疫情的主导因素可能存在差异,有时甚至会出现完全相反的作用。因此,积极开展各地区 HFRS 传播流行的生态学研究对当地 HFRS 针对性防控工作具有重要意义。

三、HFRS 时空分布常用研究方法和分析模型

HFRS 在我国属于乙类法定报告传染病,一经确诊即要求 24 h 内通过传染病监测信息网络直报。基于疾病监测系统的 HFRS 病例通常具有完整的时间和空间属性信息,因此在研究 HFRS 时空分布属性时,各类时间序列模型、截面数据模型和时空面板模型等可以从不同角度分析 HFRS 时空异质性的影响因素,对准确掌握疾病流行特征和宏观预测预警发挥着重要作用。

1. HFRS 时间变化规律的研究方法和分析模型:时间序列分析方法是研究 HFRS 时间变化规律最常用的方法,如自回归移动平均模型(autoregressive integrated moving average model, ARIMA)、人工神经网络模型(artificial neural networks model, ANNs)、灰色预测模型(grey model, GM)、小波分析模型(wavelet analysis model)、分布滞后非线性模型(distributed lag non-linear model, DLNM)等,该类方法对解释和预测 HFRS 发病率的动态变化有良好的应用效果。郭海强等^[39]利用 ARIMA 对全国 2004—2009 年 HFRS 月值疫情数据进行拟合分析,较好预测了 2010 年 HFRS 的发病率和死亡率。代翔宇^[40]应用 ARIMAX (autoregressive integrated moving average model-X, ARIMAX)对郴州市环境要素与 HFRS 疫情之间的关系进行时滞相关性分析,发现植被指数、鼠密度、月平均温度、降水量 4 个因素对 HFRS 具有显著影响作用,且存在 0~6 个月的时滞周期。He 等^[41]用 SARIMAX 模型(seasonal autoregressive integrated moving average with external variables, SARIMAX)分析 HFRS 季节序列的周期性,同时量化评估了 HFRS 发病率与温度、相对湿度、降雨量和归一化植被指数等环境因素之间的动态关系。小波分析模型作为一种重要的分析多时间跨度、非平稳时间序列的谱分析方法,可以对 HFRS 疫情周期性高发年份进行定位。黄立勇^[1]对我国 1980—2010 年 HFRS 月值发病率进行连续小波变

换分析,确定了我国 HFRS 各类型疫源地的流行周期特征,发现野鼠型疫源地 HFRS 疫情周期性通常较短,而家鼠型疫源地疫情周期性较长。DLNM 可以灵活描述时间序列数据之间潜在的非线性和延迟效应的量化关联,被广泛用于研究气象变量与人类健康的关系^[42]。许勤勤等^[43]发现青岛市 HFRS 发病率与温度之间存在显著的非线性和滞后关系,低温对发病风险影响最大,而且山东省 HFRS 发病率随着昼夜温度变化范围的增大而升高^[44]。GM 将无规律的原始数据按时间顺序累加处理生成均值,通过分析数据的变化规律对未来一段时间内疫情进行预测^[45]。翁寿清等^[46]通过该模型研究建德市 1970—1997 年 HFRS 长时间序列数据,进而准确预测了该市 1998—2002 年 HFRS 发病情况。王世文等^[47]应用加入傅里叶变换的灰色摆动模型对沈阳市 HFRS 发病率进行预测分析,结果表明该模型可以更好地拟合实际发病资料的周期性波动趋势。此外,人工神经网络模型(ANNs model)有灵活的非线性函数映射能力,在 HFRS 时间分布研究中也得到了较好应用^[48]。杨佳琦等^[49]应用神经网络在 HFRS 发病率预测过程中发现预测准确度达到 77.14%。

2. HFRS 空间分布差异的研究方法和分析模型:疾病的空间分布特征是流行病学研究中的重要内容,准确的数据分析能有效地发现疾病发生与流行的热点区域和影响因素,为制定干预措施提供准确的依据支持^[50]。空间聚类、空间自相关、空间差值和空间叠加等是研究空间分布特征的常用分析方法^[51]。

应用空间聚类分析可以确定疾病是否在地理位置上聚集。常用的空间自相关分析包括全局空间自相关分析和局部空间自相关分析^[52],用以揭示数据的空间关联类型和高危聚集区,以及随时间变化的空间格局的演变过程^[53]。时空聚集性扫描分析(Scan statistics),采用移动窗口法探测疾病的高发聚集区,可以直观反映出疫情的热点区域和时空维度的变化规律。耿亚辉等^[4]发现我国大陆地区 HFRS 年发病率在地市级和县(区)级均存在显著的空间自相关性。蔡亚男等^[54]发现河北省 HFRS 发病呈明显的空间相关性,而在应用空间扫描统计方法对 HFRS 发病率和时空聚集性进行分析后,发现河北省的 HFRS 疫情有中部向东北部传播扩大的动态变化趋势^[55]。方立群等^[56]应用地理信息系统对我国 HFRS 的分布情况进行了空间反距离权重插值分析,使用监测点数据建立预测模型,直观地展示了 HFRS 分布情况,指出黑龙江流域、黄河中下游地区、长江中下游地区及京杭大运河-淮河流域是我国 HFRS 的 4 个高发区。

当需要同时处理疫情数据横截面和时间序列两个维度信息时,面板数据分析是有效的评估方法^[57]。从计量经济学领域引入的面板数据是横截面数据和时序数据的综合体,通过将时间序列沿着空间方向扩展,或将截面数据沿着时间变化方向延伸,构成二维数据集,基于这种时空二维数据构建的面板数据模型能够控制不同时间和空间因素值的异质性,降低自变量多重共线性对结果的干扰,从而更好地识别和度量常规的时间序列分析和横断面数据分析所不

能发现的影响因素,既能分析某一时期各分析单元的分布规律,又能反映每个单元随时间变化的动态趋势^[58]。Fang 等^[59]用面板数据多因素模型分析山东省区(县)气象因素对 HFRS 发病率的驱动作用时发现降水与湿度对各区(县)HFRS 发病率滞后影响作用为 1 个月,而温度对 HFRS 发病率滞后效应为 2 个月。刘晓冬^[8]在对辽宁省进行单因素面板数据分析后发现月平均气温、累计降水量、相对湿度及其各自滞后 1 和 2 个月的效应均是 HFRS 发病的保护因素;而多因素面板数据分析却显示:除滞后 2 个月的月平均气温,当月累计降水量及滞后 1 个月的累计降水量外,其余气象因素均会对 HFRS 发病率产生显著影响。

我国是受 HFRS 危害最严重的国家,各级政府和卫生部门高度重视 HFRS 对人民群众健康的威胁,早在 1994 年就启动 HFRS 重点地区对 16~60 岁人群实施免费接种疫苗的政策。目前,我国大部分地区 HFRS 发病人数显著下降,但仍有一些地区的发病率居高不下,甚至出现反弹,而且疫源地范围也在逐步向南扩大。HFRS 疫情受到了疫源地生态环境和人类生产活动等多种因素的影响,而影响 HFRS 发生、传播和流行的重要因素不只是单独作用,通常是多因素共同影响的。因此,在对 HFRS 流行特征和影响因素进行分析研究时,不能单纳入个别因素,应该结合现场流行病学调查,综合考虑 HFRS 潜在影响因素,同时考虑疾病传播链会随着时间的推移而改变等情况,多方面筛选出灵敏度高、特异性好的模型,以期制定 HFRS 的宏观防控策略提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 黄立勇. 中国肾综合征出血热流行特征及周期性研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2012. DOI: CNKI: CDMD: 2.1012.427436.
- [2] Huang LY. Epidemiological characteristics and periodicity of hemorrhagic fever with renal syndrome in China [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2012. DOI: CNKI: CDMD: 2.1012.427436.
- [3] 方立群. 肾综合征出血热时空分布及环境危险因素研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009. DOI: 10.7666/d. J018673.
- [4] Fang LQ. Study on spatiotemporal distribution and environmental risk factors of hemorrhagic fever with renal syndrome [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, Chinese People's Liberation Army, 2009. DOI: 10.7666/d. J018673.
- [5] 王芹, 李建东, 张全福, 等. 2014 年全国肾综合征出血热监测总结和疫情分析[J]. 疾病监测, 2016, 31(3): 192-199. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2016.03.005.
- [6] Wang Q, Li JD, Zhang QF, et al. Surveillance for hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2014 [J]. Dis Surveill, 2016, 31(3): 192-199. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2016.03.005.
- [7] 耿亚辉, 王超, 胥芹, 等. 我国大陆地区肾综合征出血热时空分布及空间聚集性规律[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(5): 641-645. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2016.05.017.
- [8] Geng YH, Wang C, Xu Q, et al. Spatiotemporal distribution and spatial clustering of hemorrhagic fever with renal syndrome in the mainland of China [J]. J Cap Med Univ, 2016, 37(5): 641-645. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2016.05.017.
- [9] 张永振, 肖东楼, 王玉, 等. 中国肾综合征出血热流行趋势及其防控对策[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(6): 466-469. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.06.002.
- [10] Zhang YZ, Xiao DL, Wang Y, et al. The epidemic characteristics

- and preventive measures of hemorrhagic fever with syndromes in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25 (6) : 466-469. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.06.002.
- [6] 赵文娜. 河北省肾综合征出血热疫情特征及其相关因素分析[D]. 石家庄:河北医科大学, 2013. DOI: 10.7666/d.Y2336983. Zhao WN. Analysis about epidemiological characteristics and factors of HFRS in Hebei Province [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2013. DOI: 10.7666/d.Y2336983.
- [7] 李洁. 洪涝灾害事件对肾综合征出血热暴发的影响模式研究[D]. 济南:山东大学, 2016. DOI: 10.7666/d.Y3033788. Li J. The study of influence pattern for floods on the outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome [D]. Ji'nan: Shandong University, 2016. DOI: 10.7666/d.Y3033788.
- [8] 刘晓冬. 中国肾综合征出血热时空分布及气候因素对辽宁省HFRS影响的研究[D]. 济南:山东大学, 2012. DOI: 10.7666/d.Y2180130. Liu XD. A Study on the spatial and temporal distribution of HFRS in China and the impact of climate factors on HFRS in Liaoning province [D]. Ji'nan: Shandong University, 2012. DOI: 10.7666/d.Y2180130.
- [9] Tian HY, Yu PB, Bjørnstad ON, et al. Anthropogenically driven environmental changes shift the ecological dynamics of hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(1) : e1006198. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006198.
- [10] 李雪. 渭河流域肾综合征出血热时空特征及环境影响因素研究[D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学, 2018. Li X. Epidemiological characteristics and environmental risk factors of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Wei River basin, China [D]. Xi'an: Air Force Medical University, People's Liberation Army of China, 2018.
- [11] Tian HY, Yu PB, Cazelles B, et al. Interannual cycles of Hantaan virus outbreaks at the human-animal interface in Central China are controlled by temperature and rainfall [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (30) : 8041-8046. DOI: 10.1073/pnas.1701777114.
- [12] 陈化新, 罗成旺. 中国肾综合征出血热监测[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23 (1) : 63-66. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2002.01.018. Chen HX, Luo CW. Surveillance of hemorrhagic fever with renal syndrome in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2002, 23 (1) : 63-66. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2002.01.018.
- [13] 凌远理, 陈晓燕, 刘青连. 2011—2016年广州市海珠区肾综合征出血热流行特征分析[J]. *华南预防医学*, 2017, 43 (6) : 547-549. DOI: 10.13217/j.scjpm.2017.0547. Ling YL, Chen XY, Liu QL. Epidemiological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in Haizhu District of Guangzhou city, 2011-2016 [J]. *South China J Prev Med*, 2017, 43 (6) : 547-549. DOI: 10.13217/j.scjpm.2017.0547.
- [14] 华华, 陈淑红, 杨明, 等. 2007—2016年黑龙江省肾综合征出血热疫情分析[J]. *现代预防医学*, 2017, 44 (22) : 4033-4035, 4041. DOI: CNKI: SUN: XDYF.0.2017-22-001. Hua H, Chen SH, Yang M, et al. Analysis on the prevalence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Heilongjiang province from 2007 to 2016 [J]. *Mod Prev Med*, 2017, 44 (22) : 4033-4035, 4041. DOI: CNKI: SUN: XDYF.0.2017-22-001.
- [15] 贾战生, 杜虹, 张颖, 等. 加强危重型肾综合征出血热的救治研究进展[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26 (4) : 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.04.012. Jia ZS, Du H, Zhang Y, et al. Development of clinical treatment for critical patients with hemorrhagic fever and renal syndrome [J]. *Med Pharm J Chin PLA*, 2014, 26 (4) : 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.04.012.
- [16] Yan L, Fang LQ, Huang HG, et al. Landscape elements and Hantaan virus-related hemorrhagic fever with renal syndrome, People's Republic of China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13 (9) : 1301-1306. DOI: 10.3201/eid1309.061481.
- [17] Xiao H, Huang R, Gao LD, et al. Effects of humidity variation on the hantavirus infection and hemorrhagic fever with renal syndrome occurrence in subtropical China [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94 (2) : 420-427. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0486.
- [18] He JY, Christakos G, Wu JP, et al. Spatiotemporal variation of the association between climate dynamics and HFRS outbreaks in Eastern China during 2005-2016 and its geographic determinants [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12 (6) : e0006554. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006554.
- [19] Xiao H, Tian HY, Gao LD, et al. Animal reservoir, natural and socioeconomic variations and the transmission of hemorrhagic fever with renal syndrome in Chenzhou, China, 2006-2010 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8 (1) : e2615. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002615.
- [20] 靳铁治. 西安市肾综合征出血热及宿主动物时空动态分析[D]. 西安:西北大学, 2015. Jin TZ. Spatiotemporal dynamic analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome in Xi'an and host animals [D]. Xi'an: Northwest University, 2015.
- [21] Rayman MP. Selenium and human health [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822) : 1256-1268. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
- [22] Fang LQ, Goeijenbier M, Zuo SQ, et al. The association between hantavirus infection and selenium deficiency in mainland China [J]. *Viruses*, 2015, 7 (1) : 333-351. DOI: 10.3390/v7010333.
- [23] Hu XQ, Li SG, Liu H, et al. Diversity and distribution of host animal species of hantavirus and risk to human health in Jiuhua Mountain area, China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27 (11) : 849-857. DOI: 10.3967/bes2014.122.
- [24] 田怀玉, 董世庐. 生态传染病模型研究: 人兽共患病传播与环境影响因素[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51 (1) : 8-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.01.003. Tian HY, Tong SL. Recent advance in eco-epidemiological model: zoonotic disease transmission and environmental factors [J]. *Chin J Prev Med*, 2017, 51 (1) : 8-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.01.003.
- [25] Chen HX, Qiu FX. Epidemiologic surveillance on the hemorrhagic fever with renal syndrome in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 1993, 106 (11) : 857-863.
- [26] 白富春, 王文忠, 朱福福. 温度变化对小白鼠繁殖的影响[J]. *锦州医学院学报*, 1994, 15 (4) : 16, 26. Bai FC, Wang WZ, Zhu FF. The effects of temperature variation on mouse reproduction [J]. *J Jinzhou Med College*, 1994, 15 (4) : 16, 26.
- [27] Hardestam J, Simon M, Hedlund KO, et al. Ex vivo stability of the rodent-borne Hantaan virus in comparison to that of arthropod-borne members of the *Bunyaviridae* family [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73 (8) : 2547-2551. DOI: 10.1128/AEM.02869-06.
- [28] Kallio ER, Klingström J, Gustafsson E, et al. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment [J]. *J Gen Virol*, 2006, 87 (8) : 2127-2134. DOI: 10.1099/vir.0.81643-0.
- [29] 余靓, 梁丽君, 黄平, 等. 广东地区肾综合征出血热流行特征与气象因素的ARIMA模型分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20 (8) : 851-855. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.08.024. Yu L, Liang LJ, Huang P, et al. An ARIMA model of epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome and its meteorological factors in Guangdong [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2016, 20 (8) : 851-855. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.08.024.
- [30] Tian HY, Yu PB, Luis AD, et al. Changes in rodent abundance and weather conditions potentially drive hemorrhagic fever with renal syndrome outbreaks in Xi'an, China, 2005-2012 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9 (3) : e0003530. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003530.
- [31] 邵发道, 王廷正, 孙怀玉. 肾综合征出血热发生的逐步回归分析及测报研究[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 1998, 9 (4) : 241-245. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4692.1998.04.002. Tai FD, Wang TZ, Sun HY. The study on the stepwise regression analysis and forecast of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) [J]. *Chin J Vector Biol Control*, 1998, 9 (4) : 241-245. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4692.1998.04.002.
- [32] Zhang WY, Guo WD, Fang LQ, et al. Climate variability and hemorrhagic fever with renal syndrome transmission in Northeastern China [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (7) : 915-920. DOI: 10.1289/ehp.0901504.
- [33] Liang WF, Gu X, Li X, et al. Mapping the epidemic changes and risks of hemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi Province, China, 2005-2016 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 749. DOI: 10.1038/s41598-017-18819-4.

- [34] Pimentel D, Cooperstein S, Randell H, et al. Ecology of increasing diseases: population growth and environmental degradation [J]. *Hum Ecol*, 2007, 35 (6): 653-668. DOI: 10.1007/s10745-007-9128-3.
- [35] Fang LQ, Zhao WJ, de Vlas SJ, et al. Spatiotemporal dynamics of hemorrhagic fever with renal syndrome, Beijing, People's Republic of China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15 (12): 2043-2045. DOI: 10.3201/eid1512.081078.
- [36] 林晓玲. 使用生态位模型预测肾综合征出血热传播风险[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
Lin XL. Using ecological niche models to predict the transmission risk of hemorrhagic fever with renal syndrome [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2014.
- [37] Xiao H, Tian HY, Cazelles B, et al. Atmospheric moisture variability and transmission of hemorrhagic fever with renal syndrome in Changsha City, Mainland China, 1991-2010 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7 (6): e2260. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002260.
- [38] Li CP, Cui Z, Li SL, et al. Association between hemorrhagic fever with renal syndrome epidemic and climate factors in Heilongjiang Province, China [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2013, 89 (5): 1006-1012. DOI: 10.4269/ajtmh.12-0473.
- [39] 郭海强, 丁海龙, 曲波, 等. 应用 ARIMA 模型对全国 2004-2009 年肾综合征出血热疫情分析及预测 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2010, 26 (12): 1137-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2010.12.014.
- [40] Guo HQ, Ding HL, Qu B, et al. Epidemic information of hemorrhagic fever with renal syndrome in China from 2004 to 2009 in ARIMA model [D]. *Chin J Zoonoses*, 2010, 26 (12): 1137-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2010.12.014.
- [40] 代翔宇. 环境变化对长沙市肾综合征出血热传播的影响研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2013.
Dai XY. Study on influence of environmental changes on hemorrhagic fever with renal syndrome in Changsha city [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2013.
- [41] He JY, He JM, Han ZH, et al. Environmental determinants of hemorrhagic fever with renal syndrome in high-risk counties in China: a time series analysis (2002-2012) [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99 (5): 1262-1268. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0544.
- [42] Gasparini A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm [J]. *J Stat Softw*, 2011, 43 (8): 1-20. DOI: 10.18637/jss.v043.i08.
- [43] 许勤勤, 李润滋, 刘娅飞, 等. 基于分布滞后非线性模型的青岛市温度与肾综合征出血热的剂量反应关系 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2018, 56 (1): 90-96. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2017.597.
Xu QQ, Li RZ, Liu YF, et al. Effects of temperature on hemorrhagic fever with renal syndrome based on the distributed lag non-linear models in Qingdao City [J]. *J Shandong Univ: Health Sci*, 2018, 56 (1): 90-96. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2017.597.
- [44] Xu QQ, Li RZ, Rutherford S, et al. Using a distributed lag non-linear model to identify impact of temperature variables on haemorrhagic fever with renal syndrome in Shandong Province [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146 (13): 1671-1679. DOI: 10.1017/S095026881800184X.
- [45] 李秀君, 康殿民, 曹杰, 等. 时间序列模型在肾综合征出血热发病率预测中的应用 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2008, 46 (5): 547-549.
Li XJ, Kang DM, Cao J, et al. A time series model in incidence forecasting of hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *J Shandong Univ: Health Sci*, 2008, 46 (5): 547-549.
- [46] 翁涛清, 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 [J]. *中国公共卫生*, 1999, 15 (7): 645-646. DOI: 10.1361/105497199770335938.
Wen SQ, Xu XP, Ruan YH, et al. Model study on morbidity of hemorrhagic fever with renal syndrome in Jiande County [J]. *Chin J Public Health*, 1999, 15 (7): 645-646. DOI: 10.1361/105497199770335938.
- [47] 王世文, 杭长寿, 王华, 等. 我国汉坦病毒基因型和基因亚型的分布研究 [J]. *病毒学报*, 2002, 18 (3): 211-216. DOI: 10.3321/j.issn.1000-8721.2002.03.004.
Wang SW, Hang CS, Wang H, et al. Genotype and clade distribution of hantaviruses in China [J]. *Chin J Virol*, 2002, 18 (3): 211-216. DOI: 10.3321/j.issn.1000-8721.2002.03.004.
- [48] 李丽霞, 王彤, 范逢曦. BP 神经网络设计探讨 [J]. *现代预防医学*, 2005, 32 (2): 128-130. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2005.02.014.
Li LX, Wang T, Fan FX. Strategies about how to select the appropriate parameters for BP neural network [J]. *Mod Prev Med*, 2005, 32 (2): 128-130. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2005.02.014.
- [49] 杨佳琦, 陈露菲, 陈淑红, 等. BP 神经网络在肾综合征出血热发病率预测中的应用 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 16 (8): 717-720. DOI: CNKI: SUN: JBKZ.0.2012-08-025.
Yang JQ, Chen LF, Chen SH, et al. BP neural network in the incidence forecasting of hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2012, 16 (8): 717-720. DOI: CNKI: SUN: JBKZ.0.2012-08-025.
- [50] Hallett TB, Coulson T, Pilkington JG, et al. Why large-scale climate indices seem to predict ecological processes better than local weather [J]. *Nature*, 2004, 430 (6995): 71-75. DOI: 10.1038/nature02708.
- [51] 孟斌, 王劲峰, 张文忠, 等. 基于空间分析方法的区域差异研究 [J]. *地理科学*, 2005, 25 (4): 393-400. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0690.2005.04.002.
Meng B, Wang JF, Zhang WZ, et al. Evaluation of regional disparity in China based on spatial analysis [J]. *Sci Geograph Sin*, 2005, 25 (4): 393-400. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0690.2005.04.002.
- [52] Tiefelsdorf M, Boots B. A note on the extremities of local Moran's I_i^* and their impact on global Moran's I [J]. *Geogr Anal*, 1997, 29 (3): 248-257. DOI: 10.1111/j.1538-4632.1997.tb00960.x.
- [53] 张俊辉, 冯子健, 蒋敏, 等. 探索性空间数据分析在中国北方 6 省(区)布鲁氏菌病地区分布研究中的应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32 (12): 1278-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.12.022.
Zhang JH, Feng ZJ, Jiang M, et al. Using exploratory spatial data analysis (ESDA) on the regional distribution of human brucellosis in six provinces of north China: 2004-2007 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32 (12): 1278-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.12.022.
- [54] 蔡亚男, 韩旭, 魏亚梅, 等. 河北省 2005-2016 年肾综合征出血热时空聚集性分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40 (8): 930-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.011.
Cai YN, Han X, Wei YM, et al. Spatial-temporal cluster of hemorrhagic fever with renal syndrome in Hebei province, 2005-2016 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40 (8): 930-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.011.
- [55] Cai YA, Wei YM, Han X, et al. Spatiotemporal patterns of hemorrhagic fever with renal syndrome in Hebei Province, China, 2001-2016 [J]. *J Med Virol*, 2019, 91 (3): 337-346. DOI: 10.1002/jmv.25293.
- [56] 方立群, 曹务春, 陈化新, 等. 应用地理信息系统分析中国肾综合征出血热的空间分布 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24 (4): 265-268. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2003.04.005.
Fang LQ, Cao WC, Chen HX, et al. Study on the application of geographic information system in spatial distribution of hemorrhagic fever with renal syndrome in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24 (4): 265-268. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2003.04.005.
- [57] Hsiao C. Analysis of Panel Data [M] 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. DOI: 10.1017/CBO9780511754203.
- [58] 杨立群. 我国政府卫生支出及影响因素与预测研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011. DOI: 10.7666/d.Y1985476.
Yang LQ. Research on government health expenditure in China and its factors and forecasting [D]. Beijing: The Peking Union Medical College, 2011. DOI: 10.7666/d.Y1985476.
- [59] Fang LQ, Wang XJ, Liang S, et al. Spatiotemporal trends and climatic factors of hemorrhagic fever with renal syndrome epidemic in Shandong Province, China [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4 (8): e789. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000789.

(收稿日期: 2019-11-08)

(本文编辑: 斗智)