

流感大流行的疾病负担和经济影响研究进展

冯录召 余宏杰 杨维中

【关键词】 流行性感冒; 疾病负担; 经济
Progress on the study of disease burden and economic impact of next influenza pandemic FENG Lu-zhao, YU Hong-jie, YANG Wei-zhong. Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China
【Key words】 Influenza; Disease burden; Economy

甲型流感病毒常以流行形式出现,能引起世界性流感大流行。流感大流行是指当甲型流感病毒出现新亚型或旧亚型重现,人群普遍缺乏相应免疫力,病毒在人群中快速传播,从而引起流感在全球范围的广泛流行^[1]。历史上每次流感大流行都给人类健康和社会经济带来灾难性打击。20 世纪共发生 4 次流感大流行:1918 年的“西班牙流感”(H1N1 亚型),估计全球死亡人数超过 4000 万^[2],也有学者估计约 5000 万,甚至高达 1 亿^[3],25~45 岁人群的死亡率最高^[2];1957 年的“亚洲流感”(H2N2 亚型)和 1968 年的“香港流感”(H3N2 亚型),估计全球死亡数均为 100 万~400 万^[2,4],甚至高达 600 万,大部分死亡发生在老年人和儿童^[5];1977 年的“俄罗斯流感”,是 1950 年 H1N1 流行毒株的再现,20 岁以上人群因存在抗体很少感染,而学校中的儿童和青少年的罹患率较高^[5]。当前不断出现的高致病性禽流感动物疫情和人禽流感病例,为流感大流行的到来敲响了警钟^[6],世界卫生组织不断呼吁,世界各国也在积极应对可能再次袭击人类的流感大流行。

然而,下一次流感大流行能导致多少人发病、多少人住院、多少人死亡?大流行会对卫生保健系统产生多大压力?大流行中需优先考虑哪些干预措施,效果如何?这些都是制订流感大流行应对准备计划时,决策者需要考虑的问题^[7,8]。本文对近年来国际科学界开展的流感大流行疾病负担和经济影响相关研究进行系统综述,为我国流感大流行的应对准备提供借鉴,探索在我国开展此类研究的方法。

1. 研究所用数学模型:我们利用 PubMed 数据库和“google”搜索引擎,检索到 15 篇有关流感大流行疾病负担和经济影响研究的文章。正如不可能预测下一次流感大流行的发生、发展过程,也不可能准确预测大流行中发病、住院、死亡的人数^[9,10]。由于下一次流感大流行中的众多问题都存在不确定性,故多数研究采用数学模型模拟、预测的方法^[7-10]。以下分别对研究中所用的数学模型进行简介(表 1)。

(1) Monte-Carlo 数学模型:Monte-Carlo 称为随机模拟方法,又称为随机抽样或统计试验方法,其基本原理是,当所求解的问题是某种事件出现的概率或者是某个随机变量的期望值时,通过一种数字模拟“试验”,得到事件出现的频率或随机变数的平均值,作为问题的近似解。Monte-Carlo 模拟中,利用预先指定的概率分布描述变量的范围,模型迭代运行多次,将迭代结果汇集,计算均值、中位数、百分位数等描述性统计量^[7]。

表1 15 项估计流感大流行影响的研究所用数学模型及主要结果

研究	模型	研究地区	罹患率(%)	死亡例数	住院例数	门诊例数	经济影响(GDP)
疾病负担							
Meltzer ^[7]	Monte-Carlo	美国	15~35	8.9 万~20.7 万	31.4 万~73.4 万	1800 万~4200 万	713 亿~1665 亿 ^a
Doyle ^[8]	Monte-Carlo	法国	25	11.9 万	59.3 万	-	-
van Genugten ^[9]	静态模型	荷兰	10~50	1347~6733	3395~16977	-	-
van Genugten ^[10]	静态模型	荷兰 MHAD 地区	30	-	688	-	-
Wilson ^[11]	FluAid	新西兰	15~35	1576~3677	6939~16191	32.5 万~75.9 万	-
Wilson ^{[12] a}	FluAid	新西兰	15~35	1~2	6~14	239~803	-
Schopfloch ^[13]	FluAid	加拿大 Alberta 地区	25~35	间期 8.2~20.3 倍	间期 3.9~6.9 倍	间期 3.7~7.4 倍	-
Wilson ^[14]	FluAid	太平洋岛	15~35	650~1530	3540~8250	24.1 万~56.3 万	-
Menon ^[15]	Flusurge	英国	15~35	36 745	-	-	-
Anderson ^[16]	Flusurge	澳大利亚和新西兰	10~45	-	8455~150 087	-	-
Chun ^[17]	FluAid, Flusurge	韩国	25	1.3 万~4.9 万	5.0 万~20.2 万	498 万~921 万	-
经济影响							
McKibbin ^[18]	APG-Cubed	全球	-	140 万~1.42 亿	-	-	0.8%~12.6%
Rossi ^[19]	OEF	全球	1~25	-	-	-	5%~30%
Bloom ^[20]	OEF	亚洲	20	-	-	-	2.6%~6.5%
Douglas ^[21]	情景分析	美国	25~30	10 万~200 万	-	-	1.5%~5%

注: a 研究对象为 3074 名医生; b 流感大流行在美国所致直接、间接经济负担(美元)

Meltzer 等^[7]和 Doyle 等^[8]的研究中,将参数值和关键变量的概率分布值输入模型,产生下一次流感大流行所致疾病负担的估计,包括 3 个年龄组(0~19 岁、20~64 岁、65 岁及以上)高危、低危人群中死亡、住院、门诊和发病未就诊等健康结局的发生例数。输入的参数包括各年龄组人口数、总罹患率、病例在各年龄组的比例、高危人群的比例、流感病例的死亡率、住院率、门诊率等。同时, Meltzer 等^[7]估计了流感大流行对美国造成的门诊、住院和药物费用等直接经济负担,及病例的误工和由于早死而导致的寿命损失等间接经济负担。Doyle 等^[8]还比较了疫苗和抗病毒药物等干预措施在不同人群中定向使用的效果。研究中的参数值来源于文献、资料或专家意见,一些缺乏确切来源的关键变量值则应用 Monte-Carlo 方法模拟得到统计量^[7,8]。

(2)FluAid 和 Flusurge 计算机模型:共有 7 项研究利用 FluAid 或 Flusurge 模型估计无干预措施下,流感大流行的疾病负担和对卫生医疗资源的影响^[11-17]。FluAid 和 Flusurge 均是美国疾病预防控制中心开发的预测流感大流行影响的决定性模型^[22,23]。FluAid 的设计思路同 Meltzer 研究中计算大流行疾病负担的方法类似,但它未使用 Monte-Carlo 方法提供估计值的范围,而只计算疾病负担的最小、最可能和最大估计值^[22]。Flusurge 提供了大流行期间突然增加的医疗卫生服务需求,其构建利用了 Microsoft Excel 和 Visual Basic,其中对流感大流行所致死亡数和住院数的估计则来源于 FluAid^[23]。

FluAid 主要输入 3 个年龄组(0~19 岁、20~64 岁、65 岁及以上)的人口数、高危人群的比例、不同年龄组中高危、低危人群的死亡率、住院率和门诊率、总罹患率等指标,产生大流行导致的死亡、住院和门诊的最小、最大和最可能估计值^[22]。除人口数外,这些指标的默认值均来自于 Meltzer (1999 年)研究中对美国的估计值。Flusurge 通过输入各年龄组人口数和病床数、呼吸机数等医院资源的估计值,选择大流行的持续时间和总罹患率来估计住院数、所需病床数、重症监护病房(ICU)数和呼吸机的使用率等。Flusurge 也有不少默认值,如流感病例的平均住院天数、流感死亡病例发生在医院的平均比例等^[23]。两模型中的默认值均可根据当地的实际情况改变。

利用 FluAid 或 Flusurge 模型的 7 项研究均假设流感大流行第一波持续 8 周,均使用了当地的人口数据^[11-17]。除 Anderson 等^[16]研究中假设大流行罹患率为 10%、30%、45%,其余 6 项研究均假设为 15%~35%。有 3 项研究对高危人群的比例进行调整^[12,13,16],不同年龄组中高危、低危人群的死亡率、住院率和门诊率,7 项研究均使用了模型中的默认值。这可能反映不了研究地区的真实情况,而导致偏倚。

(3)静态模型:van Genugten 等^[9,10]利用静态模型的情景分析,模拟了不同干预情景下流感大流行在荷兰全国及 MHAD 地区的疾病负担及卫生需求。静态模型通过 Excel 电子表格实现,它将人口资料分为 3 个年龄组和高危、低危

人群。各年龄组高危、低危人群中的流感病例数等于未免疫人口数乘以年龄别罹患率。病例数乘以相应的住院率、死亡率得到流感所致住院数和死亡数。各种情景中,总罹患率假设为 30%,各年龄组高危、低危人群的住院率、死亡率参考季节性流感流行的相应指标^[9]。由于两项研究估计了不同的干预情景,故输入参数还包括干预措施的相关指标,如疫苗接种率、疫苗有效性等^[9,10]。

(4)流感大流行对社会经济影响的模型:有 4 项研究分别利用 APG-Cubed (Asia Pacific G-Cubed)模型、牛津经济预测模型和情景分析方法估计了下一次流感大流行对社会经济的宏观影响^[18-21]。

APG-Cubed 模型,又称 G-Cubed 亚太模型,基于 G-Cubed 宏观经济模型的理论方法,假设经济在长期内遵循新古典经济学原理,而在短期内存在价格刚性。其关注的重点是一个国家或部门同亚太地区的联系^[24]。有研究使用 APG-Cubed 模型估计一系列情景下,流感大流行对全球经济的宏观影响^[18]。

牛津经济预测模型(Oxford Economic Forecasting Model, OEF)是牛津经济预测机构开发的一个宏观经济模型,其应用非常广泛,主要预测各种经济现象对宏观经济的影响。牛津经济预测小组和亚洲开发银行的研究者分别使用了 OEF 模型对流感大流行对全球和亚洲的经济影响进行了测算^[19,20]。

情景分析,美国国会预算局的 Douglas^[21]依据历史上的流感大流行设计了严重(类似 1918 年大流行)和温和(类似 1957、1968 年大流行)两种情景,分析流感大流行对社会经济可能的短期及长期影响。

2. 流感大流行将造成的疾病负担和经济影响:下一次流感大流行对人群健康、医疗资源和社会经济均会产生巨大的影响,以下就现有研究中大流行可能导致的疾病负担、医疗资源负担、社会经济影响进行描述。

(1)大流行所致疾病负担:相关的研究显示,在无干预措施情况下,罹患率为 25%的流感大流行对美国 and 法国分别可导致 52.4 万和 59.3 万住院、14.8 万和 11.9 万死亡;死亡病例的 84%或 24%和住院病例的 40%分布在高危人群,50%的死亡发生在 20~64 岁组人群^[7,8]。利用 FluAid 和 Flusurge 软件开展的 7 项研究,结果用当地人口资料进行标化后显示,流感大流行发生时,门诊数、住院数、死亡数分别增长为大流行间期的 3.7、3.9 和 8.2 倍^[13],人群粗死亡率达 22/10 万~91/10 万,死亡病例的 83%和住院病例 22%~29%的发生在高危人群^[11,14]。荷兰的两项研究也显示类似的结果^[9,10](表 1)。

(2)大流行中医疗资源负担:5 项研究对流感大流行所致医疗资源负担也进行了估算,大流行发生时,各级医疗系统均呈现医务人员、医疗资源和重症监护资源的严重不足^[11,14-17]。大流行高峰期,每名医生每周需接诊的病例数平均为 42~99 例,甚至可达 527 例^[14],医院病床数的 40%将被

流感患者占据^[11],重症监护病床和呼吸机的需求量将超过现有能力的 200%^[15]。

(3)大流行所致经济影响:研究显示,在无大规模干预措施下,罹患率为 15%~35% 的流感大流行,估计对美国造成的直接和间接经济负担达 713 亿~1665 亿美元,其中死亡所致经济负担占总经济负担的 83%^[7]。4 项对大流行宏观经济影响预测的研究显示,随着大流行的强度增加,经济损失也呈线性增加。温和情景下,经济损失占全球 GDP 的近 0.8%^[18],亚洲 GDP 的 2.6%^[20],美国 GDP 的 1.5%^[21]。严重情景下,大流行影响持续时间较长,经济损失占美国 GDP 的 5%^[21],亚洲 GDP 的 6.5%^[20],全球 GDP 的 12.6%^[18],甚至高达 30%^[19],这将引发一场严重的经济危机,使全球进入经济萧条期。

3. 模型的局限性:通过以上对流感大流行疾病负担和经济影响研究的综述可看出,这些模型研究在某些方面存在不足。首先,流感大流行相关的不确定性意味着对其影响估计的任何模型都相对粗糙,大幅度提高估计的精确性很难。其次,这些模型均为决定性模型,它们不能描述大流行的传播动力学特征,仅提供了对大流行总体影响的估计。第三,现有模型的默认值均来自于发达国家的参数估计,对发展中国家并不适用。

此外,现有模型本身也存在一定局限性。Monte-Carlo 模型除误工之外,没有估算商业和社会中断所造成的经济损失^[7]。FluAid 相对简单,未考虑公共卫生干预措施的效果及大流行影响在城市和农村之间的差别^[11]。OEF 和 APG-Cubed 模型是宏观经济预测模型,它们对大流行经济影响的预测基于许多假设之上,同样受不确定性的影响^[18-21]。

我国目前尚未见流感大流行所致疾病负担和经济影响方面的研究报道。下一次流感大流行存在许多不确定性,在大流行的不同阶段卫生系统各部门的压力可能也不一样,提示我们应该及时调整流感大流行的相关应对策略。对于接种疫苗、使用抗流感病毒药物、社会隔离等干预措施,进行细节上的模拟也有助于我们提出操作性更强的应对方法和策略。

参 考 文 献

- [1] WHO. Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Geneva, Switzerland, WHO, 1999.
- [2] WHO. WHO global influenza preparedness plan: The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Geneva, Switzerland, WHO, 2005.
- [3] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(1): 15-22.
- [4] Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol*, 2001, 91(4): 572-579.
- [5] Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol*, 2000, 10(2): 119-133.
- [6] Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science*, 2003, 302(5650): 1519-1522.
- [7] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The Economic Impact of Pandemic Influenza in the United States: Priorities for Intervention. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5(5): 659-671.
- [8] Doyle A, Bonmarin I, Levy-Bruhl D, et al. Influenza pandemic preparedness in France: modeling the impact of interventions. *J Epidemiol Community Heal*, 2006, 60(5): 399-404.
- [9] van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC. Pandemic Influenza and Healthcare Demand in the Netherlands: Scenario Analysis. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(5): 531-538.
- [10] van Genugten ML, Heijnen ML. The expected number of hospitalizations and beds needed due to pandemic influenza on a regional level in the Netherlands. *Virus Res*, 2004, 103(1-2): 17-23.
- [11] Wilson N, Mansoor O, Baker M. Estimating the impact of the next influenza pandemic on population health and health sector capacity in New Zealand. *N Z Med J*, 2005, 118(1211): 1346-1355.
- [12] Wilson N, Baker M, Crampton P, et al. The potential impact of the next influenza pandemic on a national primary care medical workforce. *Hum Resour Heal*, 2005, 3(1): 7-12.
- [13] Schopflocher DP, Russell ML, Svenson LW, et al. Pandemic Influenza Planning: Using the U. S. Centers for Disease Control FluAid Software for Small Area Estimation in the Canadian Context. *Ann Epidemiol*, 2004, 14(1): 73-76.
- [14] Wilson N, Mansoor O, Lush D, et al. Modeling the impact of pandemic influenza on Pacific Islands. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(2): 347-349.
- [15] Menon DK, Taylor BL, Ridley SA. Modelling the impact of an influenza pandemic on critical care services in England. *Anaesthesia*, 2005, 60(10): 952-954.
- [16] Anderson TA, Hart GK, Kainer MA. Pandemic influenza-implications for critical care resources in Australia and New Zealand. *J Crit Care*, 2003, 18(3): 173-180.
- [17] Chun BC. Modelling the impact of pandemic influenza. *J Prev Med Pub Heal*, 2005, 38(4): 379-385.
- [18] McKibbin WJ, Sidorenko AA. Global macroeconomic consequences of pandemic influenza. Lowy Institute for International Policy, Brookings Institution, 2006.
- [19] Rossi V, Walker J. Assessing the Economic Impact and Costs of Flu Pandemics Originating in Asia. Oxford Economic Forecasting Group, 2005.
- [20] Bloom E, Wit V, Jose MJCS. Potential Economic Impact of an Avian Flu Pandemic on Asia. Asian Development Bank, ERD Policy Brief, No. 42, 2005.
- [21] Douglas HE. A Potential Influenza Pandemic: Possible Macroeconomic Effects and Policy Issues. Congressional Budget Office, U. S. Congress, 2005.
- [22] Meltzer MI, Shoemaker HA, Kohnaski M, et al. FluAid 2.0: A manual to aid state and local-level public health officials plan, prepare and practice for the influenza pandemic (Beta test version). Centers for Disease Control and Prevention, U. S. Department of Health and Human Services, 2000.
- [23] Zhang X, Meltzer MI, Wortley P. FluSurge2.0: a manual to assist state and local public health officials and hospital administrators in estimating the impact of an influenza pandemic on hospital surge capacity (Beta test version). Centers for Disease Control and Prevention, U. S. Department of Health and Human Services, 2005.
- [24] Lee JW, McKibbin WJ. Globalization and Disease: The Case of SARS. Brookings Discussion Papers in International Economics, No. 156, 2004.

(收稿日期: 2006-12-06)

(本文编辑: 尹廉)