• 监测 •

中国人感染H7N9禽流感危险区域 预警识别的研究

顾豪高 张王剑 徐浩 李鹏媛 吴洛林 郭貔 郝元涛 陆家海 张定梅

【摘要】目的 建立人感染 H7N9 禽流感发病危险预警模型,识别禽流感暴发高危险区域并提出预警。方法 收集 2013 年 2 月至 2014 年 6 月中国地市级人感染 H7N9 禽流感病例数据及同期地理、气象数据,通过空间自回归(SAR)模型和广义相加模型(GAM)拟合并量化地理和气象因素对发病的影响,综合两模型的预测结果建立发病危险预警地图。结果 2014年 2 月中国人感染H7N9 禽流感的实际发病地区全部位于研究构建的发病危险预测区域内;模型预测了疾病的空间移动趋势,对 2014年 4、5 月北方地区的新发疫情有准确的预警。结论 建立的模型短期预测准确度和精确度较好,可应用于疫情监测和预警领域,有助于早期区域预防疫情的流行及暴发。

【关键词】 H7N9禽流感; 危险因素; 预测

Predicating risk area of human infection with avian influenza A (H7N9) virus by using early warning model in China Gu Haogao', Zhang Wangjian', Xu Hao', Li Pengyuan', Wu Luolin², Guo Pi¹, Hao Yuantao¹, Lu Jiahai¹, Zhang Dingmei¹. 1 Department of Medical Statistic and Epidemiology, School of Public Health; 2 Department of Atmospheric Science, School of Environmental Science and Engineering, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

 ${\it Corresponding\ author:} Zhang\ Dingmei\ ,\ Email: zhdingm@mail.sysu.edu.cn$

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81201283) and National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10004-213, No. 2012ZX10004-902).

[Abstract] Objective To establish a risk early warning model of human infection with avian influenza A (H7N9) virus and predict the area with high risk of the outbreak of H7N9 virus infection. Methods The incidence data of human infection with H7N9 virus at prefecture level in China from February 2013 to June 2014 were collected, and the geographic and meteorological data during the same period in these areas were collected too. Spatial auto regression (SAR) model and generalized additive model (GAM) were used to estimate different risk factors. Afterwards, the risk area map was created based on the predicted value of both models, Results All the human infections with H7N9 virus occurred in the predicted areas by the early warning model in February 2014. The early warning model successfully predicted the spatial moving trend of the disease, and this trend was verified by two outbreaks in northern China in April and May 2014. Conclusion The established early warning model showed accuracy and precision in short-term prediction, which might be applied in the active surveillance, early warning and prevention/control of the outbreak of human infection with H7N9 virus.

(Key words) Avian influenza A (H7N9); Risk factors; Predicting

人感染 H7N9 禽流感的影响因素众多。但多数病例发病前曾有通过活禽市场与禽类直接接触史^[1]。尽管目前还没有确切证据表明 H7N9 禽流感

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.05.013

基金项目:国家自然科学青年基金(81201283);国家科技重大专项(2012ZX10004-213,2012ZX10004-902)

作者单位:510080 广州,中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系(顾豪高、张王剑、徐浩、李鹏媛、郭貔、郝元涛、陆家海、张定梅),环境科学与工程学院大气科学系(吴洛林)

通信作者:张定梅, Email:zhdingm@mail.sysu.edu.cn

可在人与人之间直接传播^[2],但在人口密度高的地区,人群会有更频繁的禽鸟交易且更易接触到病原体。有研究指出 61.3%的人感染 H7N9 禽流感病例同时伴有基础疾病^[3],而在空气质量差地区的人群可能呼吸系统更加脆弱^[4],发病风险更高^[5-6]。也有证据表明寒冷、干燥的气候条件对动物模型中禽流感病毒传播有增强作用^[7]。而量化不同因素对人感染 H7N9 禽流感暴发的影响,并进行发病高危区域预警,可为制定针对性干预措施及其实施提供科学依据。为此本研究计算活禽市场密度、人口密度、空

气质量达标(API<100)天数和月平均相对湿度以及月平均气温5个变量与人感染H7N9禽流感之间的相关度,利用针对地理人口因素的空间相关性分析和对气象因子的时间维度上的非线性分析,量化各危险因子对疾病发生的影响,建立人感染H7N9禽流感预警模型。

资料与方法

- 1. 数据来源:全国人感染 H7N9 禽流感病例的 发病日期和暴露地点资料(截至2014年6月1日)源 自国家卫生和计划生育委员会网站^[8]、WHO网站^[9] 和 Flutrackers 论坛^[10]。地市级年均人口数量、行政区域面积、空气质量达标天数等数据来自中国城市统计年鉴^[11],农贸市场数量来源于高德地图(www. amap.com),气象资料(2013年2月至2014年1月)包括月平均气温和月平均相对湿度来自中国气象科学数据共享服务网(http://cdc.cma.gov.cn)。
- 2. 建立模型:本研究采用空间自回归(SAR)模型^[12-14]。并基于最小二乘回归(OLS)基础上的空间相关性检验,选用空间滞后模型进行分析。其表达式

$$y = \rho W y + x_1 \beta_1 + x_2 \beta_2 + x_3 \beta_3 + \varepsilon$$

式中y为各地级市发病的空间平滑率(spatial rates,以邻近地区为单位的发病率计算); x_1 、 x_2 、 x_3 代表活禽市场密度、人口密度和空气质量达标天数3个危险因子; ρ 为空间回归系数;Wy是空间滞后因变量; β_1 、 β_2 、 β_3 为待估参数; ϵ 为随机误差。本研究的空间分析基于Queen相邻型空间权重矩阵[15]。

采用广义相加模型(GAM)分析气温和相对空气湿度非线性变量 $^{[16]}$ 。本研究假定第 t 月人感染 H7N9 禽流感日报告病例数 Y ,近似服从Poisson分布,期望值为 $^{\mu_{t}}$ 。其连接函数为对数函数,则表达式

$Y_t \sim \text{Poisson}(\mu_t)$

$$\ln(\mu_t) = f_1(x_{1t}) + f_2(x_{2t}) + f_3(seas)$$

式中 Y_t 是某地级市第t月的人感染H7N9禽流感报告病例数; $f_1(x_{1t})$ 、 $f_2(x_{2t})$ 、 $f_3(seas)$ 是自然样条函数(natural spline)^[17],其中 x_{1t} 、 x_{2t} 分别是对应地级市第t月平均气温和平均相对空气湿度,seas 是基于一年中月份的序列数据,以控制模型的季节性^[18],同时使各地级市的发病例数据保持时间上的可比性^[19]。采用GeoDa 1.6.5、R 3.1.1 软件计算。

3. 模型整合与危险预测: SAR 模型得出的

各地区发病率预测值反映该地区长期存在的发病风险,而GAM得出的预测值则反映各地区整体发病的动态趋势。一个地区特定时间的预测发病风险由2个模型的预测值共同组成(图1)。

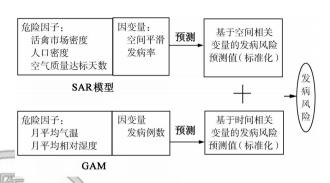


图1 我国各地级市人感染H7N9发病风险的双模型计算

将预测的月平均气温及其相对湿度(基于上一年同期数值)代入 GAM,可得到危险预测值,并与 SAR模型的风险预测值分别标准化后,共同计算最终的地区发病风险。预测模型的建立是基于前75%的病例样本量(330例),并采用后25%的发病数据(110例)作为预警模型的验证。

结 果

1. 发病概况:截至2014年6月1日我国人感染H7N9禽流感疫情除8例定位不详病例,本研究总病例样本量为440例。用于模型建立的330例(前75%的病例)其空间分布于55个地级市,主要集中在我国东部沿海地区(图2);发病时间呈现双峰分布,即2013年3、4月和2014年1月有明显的发病高峰(图3)。

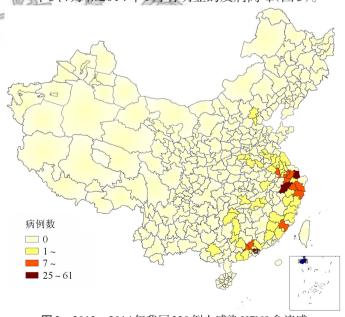


图2 2013-2014年我国330例人感染H7N9禽流感病例的空间分布

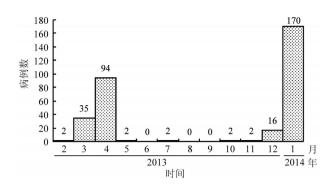


图3 2013-2014年我国330例人感染H7N9禽流感病例的 发病时间分布

2. 危险因子计算:

(1)SAR模型:对活禽市场密度、人口密度和空 气质量达标天数3个危险因子利用OLS得到其估计 结果(表1),其中活禽市场密度(P < 0.001)与人口 密度(P=0.008)对发病的影响有统计学意义。空间 自相关检验结果(表2)显示我国各地级市之间人感 染 H7N9 禽流感发病率存在很强的空间自相关 (Moran's I=22.42, P<0.001)。空间滞后模型估计 结果(表3)显示,新加入的空间回归系数相关性显 著(P<0.001)。对模型进行检验,空间滞后残差值 的 Moran's I统计量在检验水平下无正负相关关系 预测地图与实际发病地图发现,2月发病的26个地 (Moran's I=0.04, P=0.0380), 表明空间滞后模型 已经排除了空间自相关的情况,对数据的空间相关 分布拟合良好。

表1 采用OLS模型估计我国人感染H7N9禽流感的相关危险因子

变 量	β	8/20	t值的	P值
常数项	-2.177 212e-007	2.297 143e-007	-0.947 791 3	0.343 87
活禽市场密度(个/平方公里)	2.185 845e-006	5.869 016e-007	3.724 38	0.000 23
人口密度(人/平方公里)	2.804 045e-010	1.055 274e-010	2.657 173	0.008 23
空气质量达标天数	8.012 878e-010	6.813 669e-010	1.176 001	0.240 37

表2 OLS模型的空间自相关诊断结果

检验方法	d <i>f</i>	统计量	概率
Moran's I (error)	0.728 8	22.419 2	0.000 00
Lagrange Multiplier (lag)	1	539.488 7	0.000 00
Robust LM (lag)	1	62.085 0	0.000 00
Lagrange Multiplier (error)	1	485.172 0	0.000 00
Robust LM (error)	1	7.768 3	0.005 32

表3 利用空间滞后模型估计我国人感染 H7N9 禽流感的相关危险因子

变 量	β	S	t 值	P值
常数项	-6.749 415e-008	8.802 348e-008	-0.766 774 4	0.443 22
空间回归系数	0.951 83	0.013 571 51	70.134 4	0.000 00
活禽市场密度(个/平方公里)	2.568 521e-007	2.249 307e-007	1.141 917	0.253 49
人口密度(人/平方公里)	-1.230 354e-012	4.044 567e-011	-0.030 419 91	0.975 73
空气质量达标天数	2.121 116e-010	2.612 229e-010	0.811 994 7	0.416 79

(2)GAM:本文气温和相对空气湿度2个变量的 平滑自由度选择为4,季节性平滑自由度选择为3, 建立的模型能较合理解释潜在风险而不出现过度拟 合。模型的变量曲线拟合结果(表4)显示各变量的 拟合显著。图4显示各变量的曲线拟合情况。月均 气温变量的拟合曲线(图4A)显示气温5~20 ℃时 曲线拟合值维持在高位;月均相对空气湿度与拟合 值之间的曲线关系(图4®)显示高危值集中在50~ 65;发病的季节性较为明显,即1-12月逐月下降且 呈近似线性(图4C):为更直观体现2个变量对病例 预测值的共同影响,本研究构建了对病例预测值的 三维图形(图4D)。

表4 GAM的曲线拟合结果

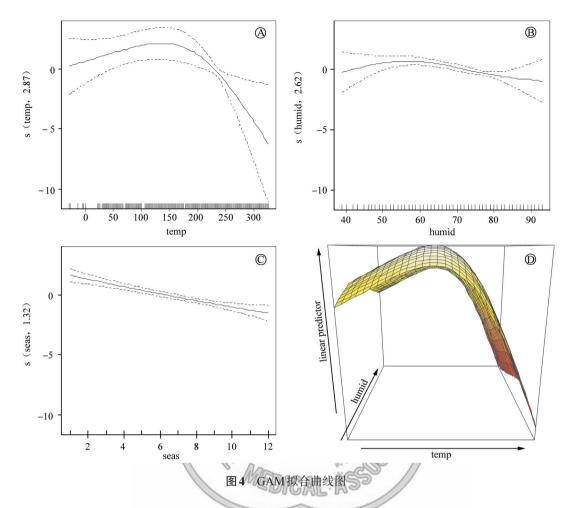
曲线变量	d <i>f</i>	F值	P值
s(temp)(月平均气温)	2.866	6.282	0.000 343
s(humid)(月平均相对湿度)	2.623	2.896	0.001 788
s(seas)(季节性)	1.320	1.536	1.11e-09

3. 危险地区预测模型的构建和验证:发病危险 预测(综合以上2个模型)按发病风险的标准差描绘 成标准差地图,实际发病情况(后25%病例)按发病 例数的具体值描绘成独特值地图(图5)。对比危险 级市全部位于地图的红色危险区域内,预测成功率 为100%;3月的模型预测成功率为86.7%(15个实际 发病城市中有13个位于发病预测危险区域中):4月

> 模型预测成功率为66.7%(18个实 际发病城市中有12个位于发病预 测危险区域中);5月模型预测成功 率为63.6%(11个实际发病城市中 有7个位于发病预测危险区域中)。

讨 论

人感染H7N9禽流感疫情具有 复杂的因果链。从染疫禽类输入、 染疫禽类间病毒扩散,到人群接触 染疫动物、暴露人群感染发病,各环 节中均存在多个危险因素。此外, 人感染 H7N9 禽流感还受到各地不 同疾病监测水平、实验室检测水平 和健康事业投入等社会因素的影 响。本研究选取活禽市场密度、人 口密度2个危险因子主要衡量人群 暴露的机会,气温和相对湿度主要 评价病毒扩散的风险,并与空气质



量共同作用于暴露人群的感染和发病。研究中未考量信息偏倚等社会因素的影响。考虑到我国不同地区发生人感染H7N9禽流感疫情存在明显的空间及季节性聚集,本研究将上述发病相关危险因子分别拟合进入2个模型,评估空间和时间与发病的相关性,再将两模型结合作出最终的危险预测模型。

在OLS模型中活禽市场密度、人口密度两变量与空间平滑发病率表现出显著的相关,回归系数均为正值。并与Fang等[20]的研究结果一致,表明活禽市场密度或人口密度较高的地区,人感染H7N9禽流感发病风险较高,对相关地区应加强疫情防控。空气质量达标天数与发病情况之间的相关关系并不明显,可能是该项指标不能精确反映当地实际的空气质量水平,或是"空气质量"这一变量对发病的直接作用相对较弱。在空间滞后模型中空间回归系数有显著相关性,模型拟合度较OLS提高,说明中国人感染H7N9禽流感疫情具有很强的空间相关性。但是其他回归系数的显著性均出现绝对值的下降,表明"活禽市场密度"、"人口密度"对发病的作用在某种程度上是通过空间邻近关系而表达。

在寒冷(5~20 ℃)和相对空气湿度低(50%~65%)的条件下,人感染H7N9禽流感发病风险较高,与以往研究结果相吻合^[20-21]。季节性变量显示在一年中的前6个月是发病高危月份,可见对于我国大部分地区而言,冬春季的气温和相对空气湿度是发病的高危险因素,此期间应更加警惕人感染H7N9禽流感疫情的暴发。

本研究将两模型得出的危险预测值标准化后相加,获得地区的特定发病风险。标准化的过程消除了两模型预测值之间量纲的差异,将两模型的预测值相加意味着两者的权重分配均等。在2014年2月的危险预测地图中3个高发病风险地带与实际发病聚集地(月病例数>2例)对应,验证了高发病风险区域。济宁、菏泽、六安、云浮4个地级市标记为低发病风险区域。实际情况证实无发病的4个地级市周围出现了不同程度的发病地区,表明该模型可在短期内准确预测所有的低发病风险区域。随着时间的推移,模型预测的准确度逐月下降,但仍能准确预测发病趋势。模型预测我国人感染H7N9

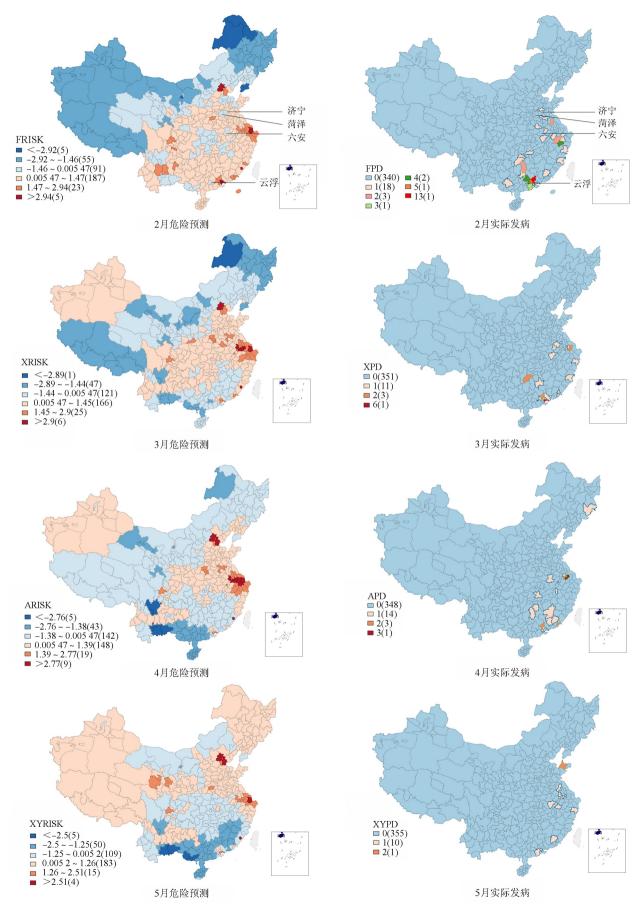


图5 2014年2-5月我国人感染H7N9禽流感危险预测和实际发病情况

禽流感发病高风险地区逐步从南方向北方移动,而 实际上2014年4、5月,在吉林省延边和山东省烟台 地区分别发生1例和2例病例,验证了模型预测的准 确性。

模型中北京地区有4个月一直被标记为高发病 危险预测区域,但实际上始终未出现病例。笔者认 为这是由于北京地区的孤立发病情况在SAR模型 中赋予了较高的空间权重,而积极的控制措施使疫 情未出现扩散,故该地区其后的发病例数始终为 零。与此相似,在危险预测模型的后3个月中,我国 西部地区由于处于适宜的发病温度和湿度,GAM对 这些地区的预测值增加,标记为高发病危险区域,然 而实际上由于人群暴露风险较低,即使气象条件符 合,也不易发生疫情。

综上所述,本研究拟合出的模型能在短期内较 准确地预测人感染H7N9 禽流感发病地区,具有实 用意义。而建立更精确的危险预测模型还有赖于纳 入更多的发病影响因素,以及选择更高的时空分辨 率和更准确的方法。

- [1] Ai J, Huang Y, Xu K, et al. Case-control study of risk factors for [15] Lin GW, Ma JX. Study on the Spatial statistical analysis of human infection with influenza A (H7N9) virus in Jiangsu province, China, 2013 [J]. Euro Surveill, 2013, 18 (26): 205 - 210.
- [2] Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China [J]. New Engl J Med, 2014, 370(6): 520-532.
- [3] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. New Engl J Med, 2013, 368(24):2277-2285.
- [4] Gordon SB, Bruce NG, Grigg J, et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(10): 823-860.
- [5] Sedlmaier N, Hoppenheidt K, Krist H, et al. Generation of avian influenza virus (AIV) contaminated fecal fine particulate matter (PM 2.5): genome and infectivity detection and calculation of immission[J]. Vet Microbiol, 2009, 139(1/2): 156-164.
- [6] Kumar R, Sharma SK, Thakur JS, et al. Association of air pollution and mortality in the Ludhiana city of India: a timeseries study[J]. Indian J Public Health, 2010, 54(2):98-103.
- [7] Lowen AC, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature [J]. PLoS Pathog, 2007, 3(10): 1470-1476.
- [8] The People's Republic of China National Health and Family Planning Commission. http://www.nhfpc.gov.cn/. (in Chinese) 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. http://www.

- nhfpc.gov.cn/.
- [9] World Health Organization. Situation updates-Avian influenza (WHO). [2014-07-04]. http://www.who.int/influenza/human_ animal interface/avian influenza/archive/en/.
- [10] Giuseppe. Flu Trackers 2013-15 Human Case List of Provincial/ Ministry of Health/Government Confirmed Influenza A (H7N9) Cases with Links. [2014-07-04]. http://www.flutrackers.com/ forum/showthread.php? t=202713.
- [11] The City Social Economy Investigation Division, the National Bureau of Statistics. China city statistical yearbook[M]. Beijing: China Statistics Press, 2013. (in Chinese) 国家统计局城市社会经济调查司. 中国城市统计年鉴[M]. 北 京:中国统计出版社,2013.
- [12] Huang QL, Tang XY, Zhou HX, et al. Comparison of four spatial regression models for screening disease factors[J]. Chin J Health Stat, 2013, 30(3): 334–338. (in Chinese)
 - 黄秋兰,唐咸艳,周红霞,等.四种空间回归模型在疾病空间数 据影响因素筛选中的比较研究[J]. 中国卫生统计,2013,30 (3):334–338.
- [13] Beale CM, Lennon JJ, Yearsley JM, et al. Regression analysis of spatial data [J]. Ecol Lett, 2010, 13(2): 246-264.
- 14 David S, Remontet L, Bouvier AM, et al. How to choose in practice a model to describe the geographic variation of cancer incidence? Example of gastrointestinal cancers from Cote-d' Or [J]. Rev Epidemiol Sante Publique, 2002, 50(5):413-425.
- leukemia using different spatial weight matrixes [J]. Chin J Dis Control Prev, 2013, 17(7):617–620. (in Chinese)
 - 林冠文,马金香. 不同空间权重矩阵在白血病空间统计分析中 的探讨[J]. 中华疾病控制杂志,2013,17(7):617-620.
- [16] Oviedo M, Dominguez A, Pilar MM. Estimate of influenza cases using generalized linear, additive and mixed models [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(1):298–301.
- Ding SJ, Tao BZ. Semiparametric regression model with natural spline and systematic error estimation [J]. J Wuhan Univ: Geomat Info Sci, 2004, 29(11): 964-967. (in Chinese) 丁士俊,陶本藻. 自然样条半参数模型与系统误差估计[J]. 武 汉大学学报:信息科学版,2004,29(11):964-967.
- [18] Qian Z, Lin HM, Stewart WF, et al. Seasonal pattern of the acute mortality effects of air pollution [J]. J Air Waste Manag Assoc, 2010,60(4):481-488.
- [19] Perrakis K, Gryparis A, Schwartz J, et al. Controlling for seasonal patterns and time varying confounders in time-series epidemiological models: a simulation study [J]. Stat Med, 2014, 33(28):4904-4918.
- [20] Fang LQ, Li XL, Liu K, et al. Mapping spread and risk of avian influenza A (H7N9) in China[J]. Sci Rep, 2013, 3:2722.
- [21] Zhang Z, Xia Y, Lu Y, et al. Prediction of H7N9 epidemic in China[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(2): 254-260.

(收稿日期:2014-10-21)

(本文编辑:张林东)