• 监测 •

昼夜温差对老年人群流感的影响 及亚组分析

劳家辉 刘志东 刘言玉 张静 姜宝法 250012 济南,山东大学公共卫生学院流行病学系 通信作者:姜宝法, Email:bjiang@sdu.edu.cn DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.11.007

【摘要】目的 探讨昼夜温差对北京市老年人群流感发病的影响,并进行亚组分析。方法 收集 2014—2016 年北京市≥60 岁老年人群流感日发病资料、逐日气象资料,并整理成时间序列形式。首先利用广义相加模型(GAM)探讨昼夜温差与日发病数之间是否为线性关系,然后利用分布滞后非线性模型(DLNM)定量评估昼夜温差对北京市老年人群流感发病的滞后效应。将研究人群按性别、年龄构成进行亚组分析。结果 研究期间北京市老年人群共发生流感 4 097 例,平均昼夜温差为 10.153 ℃。昼夜温差与老年人群流感日发病数之间呈线性关系,昼夜温差越大,流感日发病数越多。昼夜温差对日发病数的影响最长可至滞后 5 d,最大效应出现在滞后 0 d。昼夜温差每增加 1 ℃,老年人群流感的发病风险增加 2.0%(95% CI: 0.9%~3.0%)。昼夜温差增大时,各亚组人群的流感发病风险均增加。老年男性、老年女性、60~69岁人群、≥70岁人群的 RR值分别为 1.018(95% CI: 1.005~1.032)、1.021(95% CI: 1.007~1.035)、1.012(95% CI: 1.002~1.022)、1.025(95% CI: 1.012~1.039)。昼夜温差对老年女性流感发病的影响最长可至滞后 6 d,比老年男性(滞后 2 d)更长。结论 昼夜温差增大能增加北京市老年人群流感的发病风险,各亚组人群普遍受其影响。昼夜温差增大时,应加强老年人群流感的预防。

【关键词】 昼夜温差; 老年人群; 流感; 分布滞后非线性模型

基金项目:国家科技基础资源调查专项(2017FY101202)

Influence of diurnal temperature range on influenza incidence in the elderly Lao Jiahui, Liu Zhidong, Liu Yanyu, Zhang Jing, Jiang Baofa

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China Corresponding author: Jiang Baofa, Email: bjiang@sdu.edu.cn

[Abstract] Objective To understand the influence of diurnal temperature range (DTR) on influenza incidence in the elderly in Beijing and to conduct a subgroup analysis. Methods The incidence data of daily influenza cases in the elderly and daily meteorological data from 2014 to 2016 in Beijing were collected for this study. A generalized additive model (GAM) was used to explore whether the relationship between daily influenza cases and DTR is a linear one. A distributed lag non-linear model (DLNM) was established to quantify the lagged effect of DTR on daily influenza incidence in the elderly. The model was also used to estimate the effects of DTR on daily influenza incidence among various subgroups. Results A total of 4 097 influenza cases in the elderly were notified during study period. The mean DTR was 10.153 °C. A linear relationship between daily influenza incidence and DTR was detected by using GAM. DTR was significantly associated with daily influenza incidence between lag0 and lag5 with a maximal effect at lag0. An 1 °C increase of DTR was associated with a 2.0% increase in daily influenza incidence in the elderly (95%CI: 0.9%-3.0%). The RR values of males, females, people aged 60–69 years, people aged \geq 70 years were 1.018 (95%CI: 1.005-1.032), 1.021(95% CI: 1.007-1.035), 1.012 (95% CI: 1.002-1.022), 1.025 (95% CI: 1.012-1.039), respectively. The influencing time of DTR on females (lag6) was longer than males (lag2). Conclusions DTR was associated with increased risk of influenza in the elderly in Beijing. It is necessary to take targeted measures in the elderly to control the incidence of influenza when DTR becomes greater.

[Key words] Diurnal temperature range; Elderly; Influenza; Distributed lag non-linear model Fund program: Special Foundation of Basic Resources Survey of Ministry of Science and Technology (2017FY101202) 在全球变暖的背景下,气象因素的健康效应越来越受到关注。昼夜温差指一天中气温最高值与最低值之差,反映气温日变化的幅度^[1]。目前国内外已开展了多项昼夜温差健康效应的研究,提供了昼夜温差对死亡、心脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、精神分裂症等产生影响的证据^[2]。

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病^[3]。老年人群免疫功能降低,大多患有慢性病,在患流感时常引起较严重的并发症,是流感的高危人群^[4]。目前已有研究表明,气温、相对湿度、降雨量等气象因素对流感的发病产生影响^[5-6]。但尚缺少昼夜温差与流感关联的研究。本研究利用基于时间序列的统计学模型,定量评估昼夜温差对北京市老年人群流感发病的影响,并进行亚组分析,从而为老年人群流感的预防提供理论依据。

资料与方法

- 1. 研究对象及研究期间:选择北京市≥60岁 老年人群作为研究对象。研究期间为2014年1月 1日至2016年12月31日。
- 2. 资料来源:2014—2016年北京市老年人群流感逐日发病数据来源于中国CDC的国家法定传染病监测系统。本文所采用的数据,是系统中流行性感冒的"临床诊断病例"及"确诊病例",不含"疑似病例"。流感属于《中华人民共和国传染病防治法》中规定的丙类传染病,医生根据诊断标准(WS 285—2008)做出诊断后,应于24h内进行报告。同期逐日气象资料来源于中国气象科学数据共享服务网(http://data.cma.cn/),包括日最高气温、日最低气温、平均气温、相对湿度、日照时数、平均风速、平均气压、降雨量。取日最高气温与日最低气温之差为每日的昼夜温差。
- 3. 统计学分析:将逐日流感发病数、昼夜温差、其他气象因素整理成时间序列的形式。首先,利用广义相加模型(generalized additive model, GAM)判断昼夜温差与日发病数之间是否为线性关系。GAM是一种非参数模型^[7],在环境流行病学中常被用于判断环境暴露因素与健康结局之间是否为线性关系。然后,使用分布滞后非线性模型(distributed lag non-linear models, DLNM)定量评估昼夜温差对北京市老年人群流感发病的滞后效应。环境暴露因素的健康效应不仅在暴露当天或者暴露后某一天出现,而是在暴露后的一段时间内出现。DLNM能够分析暴露因素的分布滞后效应,从而克服单滞后模

型的缺陷^[8]。考虑到流感的潜伏期一般为 $1\sim4$ d,最短可至几个小时^[3],本研究将最长滞后时间设为7 d,滞后0 d(即当天)至滞后7 d分别用"lag0"~"lag7"表示。为避免在建模过程中出现多重共线性,在建模前采取 Spearman 相关分析计算各气象因素之间的相关性,规定相关系数较大(|r|>0.6)的气象因素不同时纳入模型^[9]。本研究所构建 GAM 和 DLNM 分别如下所示:

GAM: $\log[E(Y_i)] = \beta + s(DTR) + s(mete) + s(time)$ DLNM: $\log[E(Y_i)] = \beta + cb(DTR_{i,7}) + ns(mete,3) + ns(time,7 \times 3)$

在GAM中, E(Y_i)是老年人群流感日发病数的期望,连接函数选择 log 连接;β为截距;s(DTR)是昼夜温差的平滑样条函数;s(mete)是其他气象因素的平滑样条函数,用于控制其混杂作用;s(time)是时间变量的平滑样条函数,用于控制长期趋势和季节趋势。在DLNM中,cb(DTR_{i,7})是昼夜温差的交叉基矩阵,最长滞后期为7 d,用于定量分析不同滞后期昼夜温差对日发病数的影响;ns(mete,3)是其他气象因素的自然立方样条函数,自由度均设为3,用于控制其混杂作用;ns(time,7×3)是时间变量的自然立方样条函数,每年自由度设定为7,用于控制长期趋势和季节趋势。

在亚组分析中,将研究人群按性别分为老年男性、老年女性,按年龄分为60~69岁人群、≥70岁人群, 分别探讨昼夜温差与各亚组人群流感发病的关系。

利用3种方法进行敏感性分析以判断研究结果的可靠性:①改变最长滞后天数;②改变时间变量每年的自由度:③将滞后形式由分布滞后变为单滞后。

本研究使用R 3.5.1 软件进行数据分析,检验水准 α =0.05,双侧检验。

结 果

- 1. 描述性分析: 2014—2016年北京市老年人群流感发病4097例,其中男性2063例(50.4%)、女性2034例(49.6%)、60~69岁人群1773例(43.3%)、 \geq 70岁人群2324例(56.7%)。流感日发病数与昼夜温差的时间序列图见图1。可见,流感发病呈现明显的季节性,冬春多,夏秋少。昼夜温差在春季偏大,秋季偏小。研究期间北京市逐日气象因素基本情况见表1,平均昼夜温差为10.153 ∞ ,日平均气温和日平均相对湿度的均值分别是13.925 ∞ 和52.750%。
 - 2. 各气象因素的相关性:各气象因素的Spearman

相关系数见表2。日照时数与昼夜温差之间、平均气压与平均气温之间存在较强的相关性(|r|>0.6)。昼夜温差是本研究的研究变量,气温对流感的影响更具有代表性[10-11]。因此,为避免多重共线性,在后续的建模过程中不纳入日照时数及平均气压。平均气温、相对湿度、平均风速、降雨量将被纳入模型以控制其混杂作用。

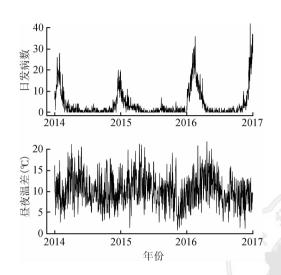


图 1 2014—2016年北京市老年人群流感日发病数、 昼夜温差的时间序列图

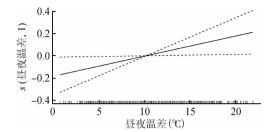
表1 2014-2016年北京市逐日气象因素的基本情况

	最小值	最大值	$\bar{x}\pm s$
昼夜温差(℃)	0.7	21.9	10.153 ± 3.755
平均气温(℃)	-14.3	32.6	13.925 ± 10.969
相对湿度(%)	8.0	99.0	52.750 ± 20.031
日照时数(h)	0.0	13.9	6.630 ± 4.072
平均风速(m/s)	0.6	6.6	2.102 ± 0.852
平均气压(kPa)	990.4	1 040.0	$1\ 013.026 \pm 10.045$
降雨量(mm)	0.0	253.5	1.450 ± 9.438
	•	•	

3. 昼夜温差与老年人群流感发病的关系:在GAM的结果中,昼夜温差对老年人群流感日发病数的影响有统计学意义(F=4.633,P=0.032)。昼夜温差与日发病数之间的暴露-反应关系见图2。可见昼夜温差与日发病数之间呈线性关系(自由度=1),昼夜温差越大,日发病数越多。图3是由DLNM

表2 2014-2016年北京市气象因素的 Spearman 相关系数矩阵

•					****		
气象因素	昼夜温差	平均气温	相对湿度	日照时数	平均风速	平均气压	降雨量
昼夜温差(℃)	1.000						
平均气温(℃)	0.145	1.000					
相对湿度(%)	-0.388	0.226	1.000				
日照时数(h)	0.657	0.230	-0.583	1.000			
平均风速(m/s)	0.031	0.056	-0.485	0.360	1.000		
平均气压(kPa)	-0.188	-0.878	-0.242	-0.146	-0.050	1.000	
降雨量(mm)	-0.264	0.171	0.434	-0.329	0.002	-0.231	1.000



注:s(昼夜温差,1)为昼夜温差的平滑样条函数 图2 昼夜温差与老年人群流感日发病数之间的 暴露-反应关系

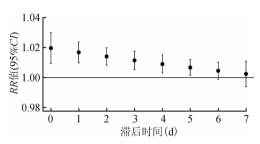


图3 不同滞后期昼夜温差对流感日发病数影响的 RR 值及 95%CI

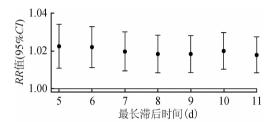
4. 敏感性分析结果:取效应值最大的 lag0 进行 敏感性分析。图 4 是改变最长滞后天数、时间变量 (time)每年的自由度时 lag0 的 RR 值及 95% CI。可 见,最长滞后天数及时间变量自由度的改变对结果 的影响不大。图 5 是将滞后形式由分布滞后变为单

滞后时不同滞后期的效应值。虽然由于滞后形式的改变导致了效应滞后期的变化,但是同样显示昼夜温差增大能增加流感的发病风险,且最大效应值(lag1, RR=1.022,95% CI: 1.010~1.035)与滞后形式为分布滞后时相比变化不大。以上敏感性分析的结果说明本研究结果是可靠的。

滞后期	男性	女性	60~69岁	≥70岁
lag0	$1.018(1.005 \sim 1.032)^a$	$1.021(1.007 \sim 1.035)^{a}$	1.013(0.998 ~ 1.027)	$1.025(1.012 \sim 1.039)^{a}$
lag1	$1.014(1.005 \sim 1.023)^a$	$1.020(1.010 \sim 1.030)^a$	$1.012(1.002 \sim 1.022)^a$	$1.020(1.011 \sim 1.029)^a$
lag2	$1.010(1.002 \sim 1.017)^{a}$	$1.019(1.011 \sim 1.027)^{a}$	$1.012(1.004 \sim 1.020)^{a}$	$1.016(1.008 \sim 1.023)^{a}$
lag3	1.006(0.999 ~ 1.014)	$1.017(1.009 \sim 1.026)^a$	$1.011(1.002 \sim 1.020)^a$	$1.012(1.004 \sim 1.020)^a$
lag4	1.004(0.996 ~ 1.014)	$1.015(1.006 \sim 1.023)^a$	$1.010(1.001 \sim 1.018)^a$	$1.008(1.001 \sim 1.016)^a$
lag5	1.002(0.995 ~ 1.009)	$1.012(1.005 \sim 1.019)^a$	$1.008(1.000 \sim 1.015)^a$	1.006(0.999 ~ 1.013)
lag6	1.001(0.994 ~ 1.008)	$1.009(1.001 \sim 1.016)^{a}$	1.005(0.997 ~ 1.013)	1.004(0.997 ~ 1.011)
lag7	1.000(0.989 ~ 1.011)	1.004(0.993 ~ 1.017)	1.002(0.990 ~ 1.015)	1.002(0.991 ~ 1.013)

表3 昼夜温差对各亚组人群流感日发病数影响的RR值及95%CI

注: aP<0.05



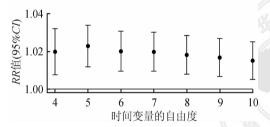


图4 改变最长滞后天数、时间变量(time)每年的 自由度时lag0的效应值

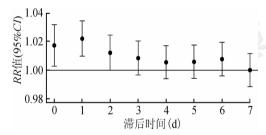


图5 滞后形式改为单滞后时不同滞后期昼夜温差 对流感日发病数影响的效应值

讨 论

气象因素的健康效应是近年来环境流行病学的热门研究方向。本研究利用基于时间序列的统计学模型,发现昼夜温差增大能增加北京市老年人群流感的发病风险。目前国内外已有的昼夜温差与呼吸道疾病的研究,大多提示昼夜温差增大与呼吸道疾病的发病之间呈正相关关系。一项日本的研究发现,周平均昼夜温差的增大会导致呼吸道合胞病毒感染的发病风险增加($RR=3.30,95\%CI:1.65\sim6.60$)[12]。Ge等[13]发现,昼夜温差每增加1°C,华山医院的呼吸

道感染就诊人数增加0.9% (95%CI:0.34%~1.55%)。在针对老年人群的研究中, Wang 等[14]发现, 昼夜温差的8d滑动平均值每增加1℃,北京市≥65岁老年人群呼吸道疾病急诊人数增加2.08% (95%CI:0.88%~3.29%)。Li等[15]发现,昼夜温差增大是广州市≥65岁老年人呼吸道感染发病的危险因素。这些研究结果与本研究的结果有一定的相似性。

目前尚缺少生物学层面的昼夜温差增大对流感发病影响的证据。但有研究指出,气温骤变会导致呼吸系统工作负荷增加^[16],肥大细胞炎症介质的释放增多与吸入空气的温度骤变有关^[17]。这可能导致昼夜温差增大时人体对病原体的抵抗力下降。Graudenz等^[18]发现,气温骤变会导致鼻腔炎症反应增加,导致鼻腔对病毒的清洁能力下降。老年人群体温调节能力差,黏膜上皮纤毛运动功能降低^[19],可能导致其在昼夜温差增大时表现出对病毒侵害的脆弱性。

另外,本研究发现,昼夜温差对老年人群流感日发病数的影响最长可至滞后5d。既往研究也发现昼夜温差的健康效应具有滞后性^[2]。出现这种滞后性的原因可能有两点:一是昼夜温差增大导致人体组织层面及分子层面的变化可能需要一定的时间;二是从流感病毒侵入人体到症状出现之间存在一段时间的潜伏期。

本研究还发现,昼夜温差增大时,各亚组人群的流感发病风险均增加。提示老年人群均应警惕因昼夜温差增大而导致的流感发病。昼夜温差对老年女性流感发病的影响最长可至lag6,比老年男性(lag2)更长。有研究指出,老年女性呼吸系统功能相较于老年男性更弱^[20]。这可能是老年女性更长时间地受昼夜温差影响的原因。

本研究所使用的GAM和DLNM是环境流行病学中常用的统计学模型,两种模型的基本特性及用途已经在方法部分提及。本研究的优势在于将两种模型

结合使用,使本研究在线性关系的判断和滞后效应的 定量分析两个方面均表现出了较强的方法合理性。

基于本研究结果,昼夜温差增大时,应加强老年人群流感的预防控制措施。对昼夜温差增大后出现的老年人群流感样病例保持警惕,积极进行病原学监测。养老院、老年活动室等老年人群聚集场所的工作人员应针对昼夜温差增大制定健康教育、病毒消杀等相关措施。老年人群应针对气温变化适当增减衣物,加强户外体育锻炼,降低身体对昼夜温差增大的敏感性。

本研究存在不足,未考虑研究期间人口年龄结构变化、病毒的变异以及人群免疫力的变化,需做进一步的研究。另外,本研究所使用的流感日发病数来源于国家法定传染病监测系统,存在一定的漏报情况,可能对研究结果产生一定的影响。

综上所述,昼夜温差增大能增加北京市老年人 群流感的发病风险,各亚组人群普遍受其影响。昼 夜温差增大时,应加强老年人群流感的预防。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 王洁,付桂琴,刘华悦,等. 石家庄昼夜温差与儿童哮喘就诊人数的关联[J]. 干旱气象,2018,36(1):130-135. DOI:10.11755/j.issn.1006-7639(2018)-01-0130.
 - Wang J, Fu GQ, Liu HY, et al. Relationship between diurnal temperature range and outpatients of childhood asthma in Shijiazhuang [J]. J Arid Meteor, 2018, 36 (1): 130–135. DOI: 10.11755/j.issn.1006–7639(2018)–01–0130.
- [2] Cheng J, Xu ZW, Zhu R, et al. Impact of diurnal temperature range on human health: a systematic review [J]. Int J Biometeorol, 2014, 58(9): 2011–2024. DOI: 10.1007/s00484-014-0797-5.
- [3] 李兰娟,任红.传染病学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
 - Li LJ, Ren H. Infectious Diseases [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [4] 王富华,谢铮,吕敏,等. 北京户籍老人免费流感疫苗接种情况 及城乡差异分析[J]. 北京大学学报:医学版,2013,45(3): 432-436. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2013.03.018. Wang FH, Xie Z, Lyu M, et al. Analysis of the difference in free
 - Wang FH, Xie Z, Lyu M, et al. Analysis of the difference in free influenza vaccination rates between old people in urban and rural areas in Beijing [J]. J Peking Univ: Health Sci, 2013, 45 (3): 432–436. DOI:10.3969/j.issn.1671–167X.2013.03.018.
- [5] Gomez-Barroso D, LeóN-Gómez I, Delgado-Sanz C, et al. Climatic factors and influenza transmission, Spain, 2010–2015 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(12):1469. DOI: 10.3390/ijerph14121469.
- [6] 陶燕,顾天毅,王砚,等. 兰州市城关区流行性感冒与气象因素的时间序列[J]. 兰州大学学报:自然科学版,2018,54(1):137-142. DOI:10.13885/j.issn.0455-2059.2018.01.020. Tao Y, Gu TY, Wang Y, et al. An analysis of the relationship
 - between meteorological factors and flu in Chengguan District, Lanzhou city [J]. J Lanzhou Univ: Nat Sci, 2018, 54(1): 137–142. DOI: 10.13885/j.issn.0455–2059.2018.01.020.
- [7] 贾彬. 广义可加模型及其在医学中的应用[D]. 太原:山西医科

- 大学,2005. DOI:10.7666/d.Y748506.
- Jia B. Generalized additive models and its application in medical fields [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2005. DOI: 10.7666/d.Y748506.
- [8] Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models [J]. Stat Med, 2014, 33 (5): 881-899. DOI: 10.1002/sim.5963.
- [9] Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research [J]. Malawi Med J, 2012,24(3):69-71.
- [10] 黄智峰,刘晓剑,杨连朋,等. 深圳市流行性感冒与气象因素的 关联性分析[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(10):1035-1038. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.10.016. Huang ZF, Liu XJ, Yang LP, et al. Association between
 - meteorology and influenza in Shenzhen [J]. Chin J Dis Control Prev, 2017, 21(10): 1035–1038. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017. 10.016.
- [11] Chong KC, Goggins W, Zee BC, et al. Identifying meteorological drivers for the seasonal variations of influenza infections in a subtropical city-Hong Kong[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12 (2): 1560–1576. DOI: 10.3390/ijerph 120201560.
- [12] Onozuka D. The influence of diurnal temperature range on the incidence of respiratory syncytial virus in Japan [J]. Epidemiol Infect, 2015, 143 (4): 813–820. DOI: 10.1017/S0950268814001 575.
- [13] Ge WZ, Xu F, Zhao ZH, et al. Association between diurnal temperature range and respiratory tract infections [J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(3): 222–225. DOI: 10.3967/0895–3988. 2013.03.009.
- [14] Wang MZ, Zheng S, He SL, et al. The association between diurnal temperature range and emergency room admissions for cardiovascular, respiratory, digestive and genitourinary disease among the elderly: a time series study [J]. Sci Total Environ, 2013,456–457;370–375. DOI:10.1016/j.scitotenv.2013.03.023.
- [15] Li TG, Yang ZC, Wang M. Diurnal temperature range may be the risk factor for respiratory tract infections among the elderly in Guangzhou, China[J]. Int J Biometeorol, 2014, 58(3): 309–310. DOI: 10.1007/s00484-013-0734-z.
- [16] Imai Y, Nobuoka S, Nagashima J, et al. Acute myocardial infarction induced by alternating exposure to heat in a sauna and rapid cooling in cold water [J]. Cardiology, 1998, 90 (4): 299-301. DOI:10.1159/000006862.
- [17] Togias AG, Naclerio RM, Proud D, et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement [J]. J Clin Invest, 1985, 76 (4): 1375–1381. DOI: 10.1172/JCI112113.
- [18] Graudenz GS, Landgraf RG, Jancar S, et al. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 1126–1132. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.005.
- [19] Ma YX, Zhao YX, Zhou JD, et al. The relationship between diurnal temperature range and COPD hospital admissions in Changchun, China [J]. Environ Sci Pollut Res, 2018, 25 (18): 17942–17949. DOI:10.1007/s11356–018–2013–3.
- [20] 翟群,袁永红,李张廉,等. 澳门老年人体质发展的性别和年龄特征分析[J]. 体育学刊,2004,11(5):61-64. DOI:10.16237/j. cnki.cn44-1404/g8.2004.05.017.
 - Zhai Q, Yuan YH, Li ZL, et al. Character analyze of Macao elderly fitness development on different gender and years [J]. J Phys Educ, 2004, 11 (5): 61–64. DOI: 10.16237/j.cnki.cn44–1404/g8.2004.05.017.

(收稿日期:2018-06-23) (本文编辑:斗智)