

北京市甲型H1N1早期流行的特征与时空演变模式

曹志冬¹, 曾大军¹, 王全意², 王小莉², 张 奕², 邓 瑛², 郑晓龙¹, 王飞跃¹

(1. 中国科学院自动化研究所复杂系统与智能科学重点实验室, 北京 100190;

2. 北京市疾病预防控制中心, 北京 100013)

摘要: 甲型H1N1正在全球快速传播, 中国因人口众多而成为受甲型H1N1潜在威胁最严重的地区之一。基于流行病学调查得到的8月15日以前的北京市甲型H1N1病例数据, 论文分析了甲型H1N1的流行病学特征, 并探讨了94起聚集爆发性事件的时空演变模式。论文还对比了北京市的甲型H1N1与2003年SARS的空间传播网络, 结果表明, 两次流行事件的空间传播模式具有类似模式, 朝阳区—海淀区—城市中心区(东城、西城、崇文、宣武)是影响北京市疫情发展的关键。在资源有限情况下, 重点关注这个三角地带的人群防控对减缓北京市甲型H1N1疫情会产生更积极的作用。北京市甲型H1N1的早期防控是有效和及时的。

关键词: 北京; 甲型H1N1; 流行病学分析; 时空演变模式; 空间传播网络

1 引言

甲型H1N1正在全球流行, 截止到2009年11月27日, 甲型H1N1已传播到207个国家和地区, 造成7820人死亡 (www.who.int/csr/don/2009_11_27a/en/index.html)。实际疫情则远比实际监测到的数字大, 11月中旬, 美国疾病预防控制中心(CDC)的科学家估计, 美国可能有2200万人被甲型H1N1感染, 死亡病例达3900人 (<http://blogs.sciencemag.org/scienceinsider/2009/11/new-estimates-s.html>)。6月中旬, 世界卫生组织(WHO)正式将甲型H1N1流行的警戒级别提升到六级, 这是自1968年以来WHO第一次宣布全球性的流感大流行。WHO和世界各国科学家一致认为甲型H1N1全球大流行的趋势已不可逆转, 大部分人群面临被感染的巨大威胁^[1]。

有效应对甲型H1N1流行最有效的方法是在人群中大规模接种疫苗以形成阻隔传染病传播的屏障^[2]。我国现阶段的疫苗生产能力不足以满足全体人民应对甲型H1N1感染的需求, 仅能保障少部分高危人群和必要人群, 如孕妇^[3]和医务人员^[4]。Shetty撰文称发展中国家普遍缺乏应对流感大流行的长期准备, 如充足的疫苗储备、健全的公共卫生体系, 相对于西方发达国家而言, 发展中国家更加依赖于缩小“社会距离”的防控策略^[5], 即严格限制人群活动, 管制人们的出行, 以迟滞传染病在人群中的传播, 降低疫情规模。

缩小“社会距离”的经济与社会代价是非常昂贵的^[6]。然而, 目前情势下, 我国除了大力生产和储备疫苗并提高救治效率外, 似乎没有比缩小“社会距离”更行之有效的方

收稿日期: 2009-09-16; 修订日期: 2009-12-05

基金项目: 美国自然科学基金 (IIS-0839990; IIS-0428241); 美国国土安全部项目 (2008-ST-061-BS0002); 卫生部项目 (2009ZX10004-315); 中国科学院项目 (2F07C01; 2F08N03); 博士后面项目 (20080440559); MOST项目 (2006AA010106); 国家自然科学基金 (40901219; 60621001); 北京市科委09年科研院所重点任务专项共同资助 [Foundation: US NSF, No.IIS-0839990; No.IIS-0428241; US DHS, No.2008-ST-061-BS0002; The Ministry of Health, No.2009ZX10004-315; Project of the Chinese Academy of Sciences, No.2F07C01; No.2F08N03; China Postdoctoral Science Fund, No.20080440559; MOST, No.2006AA010106; National Natural Science Foundation of China, No.60621001; No.40901219]

作者简介: 曹志冬, 博士, E-mail: caozd@lreis.ac.cn

通讯作者: 曾大军, E-mail: zengdaniel@gmail.com

法，这一方法曾在防控2003年SARS流行中取得很好效果。缩小“社会距离”的科学防控措施的制定需要充分、有效、及时的科学参考，它需要掌握甲型H1N1在人群中及在空间上传播扩散的规律，及早识别出高风险人群及其空间分布状况。资源有限且情势紧迫的情形下，无科学参考的盲目防控不仅带来巨大的经济与社会成本，而且会错失极为宝贵的控制时机。中世纪的欧洲经历了一次可怕的“黑死病”大流行^[7]，这次流行消灭了约30%~60%的欧洲人口，造成这一灾难性后果的主要原因是人们对疫病传播规律的一无所知，而错误的把这一切归因于神灵的惩罚。

科学防控策略需要对甲型H1N1的传播规律有充分而深刻的认识。快速认识并掌握其传播规律的有效途径主要有两类。一类是对实时获取的流行病学调查数据进行分析研究，快速将数据转变为知识并用于指导现实；另一类是充分借鉴历史经验，从历史事件中寻找映射当前事件的具有共性特征的规律。前一方式最为直接有效，数据信息的价值高，缺点是新发传染病爆发流行的可供研究的数据资料通常有限，且大多残缺不全。自4月底开始，许多科学家迅速展了对H1N1病例数据的研究，Fraser等人针对墨西哥早期出现的甲型H1N1病例进行了流行病学分析^[8]，得到了许多有重要参考价值的疫情信息。后一方式则以史为鉴，从而间接获取许多可指导科学防控的重要信息。这种方式对于新发传染病爆发流行尤其有用，如Cohen、Hayden^[9, 10]等人就强调并呼吁借鉴历史事件及其应对经验，以更好的应对甲型H1N1的全球大流行。人们如此忧虑甲型H1N1的全球大流行，可以说很大一部分是基于对1918年西班牙流感大流行历史重现的担心（www.cbc.ca/technology/story/2009/05/01/swine-flu-spanish-origin.html）。90年前的西班牙流感大流行直接导致几千万人丧生，是人类有文字记录以来最严重的流感大流行，时至今日，人们仍在不断探寻这次历史事件中的未解谜团^[11-15]。面对新发传染病的大规模流行，借鉴历史经验是非常有效且可靠的方式。

2009年5月中旬，甲型H1N1通过航空口岸输入中国，北京市疾病预防控制中心全程监控了所有北京市早期的甲型H1N1病例，获取了宝贵的第一手数据资料。本文主要以2009年8月15日前北京市的甲型H1N1病例为对象，分析北京市甲型H1N1流行早期的规律与时空演变模式，并将其与2003年北京市的SARS流行进行对比，探寻两者的异同，以便更好的总结规律，为目前正在流行的甲型H1N1的科学防控提供有益借鉴。

2 流行病学调查数据

实验数据为北京市疾病预防控制中心监测的北京市甲型H1N1的流行病学调查数据，调查内容包括姓名、年龄、性别、来自国家、航班号、发病时间及各类症状等39个项目。实验数据包含2009年8月15日以前的所有病例，累计病例数为744。北京市早期的甲型H1N1疫情大致经历了三个阶段(图1)：最初20天左右处于较为平稳的零散偶发阶段，随后是1个月左右的近似线性增长阶段，最后稳定在一个相对高位处振荡起伏。

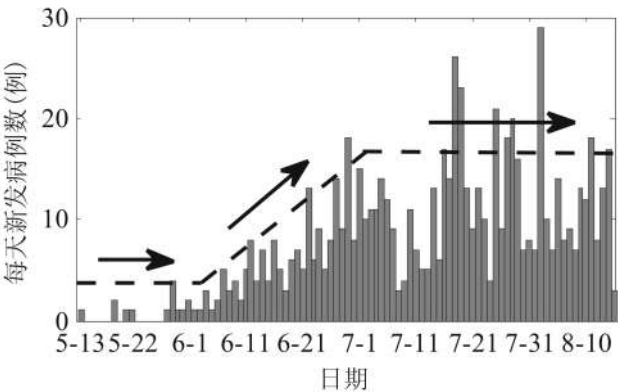


图1 北京市2009年每天新增甲型H1N1病例的变化情况

Fig. 1 Daily reporting of Influenza A H1N1 cases in Beijing, 2009

3 流行病学分析

2009年5月13日北京市出现第一例甲型H1N1病例(5月11日乘纽约—北京的航班抵京,5月13日出现甲型H1N1症状),随后便不断有源自于北美的输入性病例。截止到8月15日,累计出现744例甲型H1N1病例,其中,输入性病例为505例(67.8%),本地病例为179例(24.1%),输入性二代病例为60例(8.1%)。

甲型H1N1病例在北京市不同区县上的分布极不均匀,由各区县新发病例及其构成比的空间分布情况看出(图2a),朝阳区病例数最大(283例),其次为海淀区(127例),再其次为市中心区(包括东城、西城、崇文、宣武,115例),紧随其后的是昌平(57例)、丰台(55例)、顺义(37例)与大兴(35例),通州、石景山、密云、平谷、房山有零星病例出现(小于10例),怀柔、延庆与门头沟无甲型H1N1病例。

通过分析图2(a),可以探寻北京市甲型H1N1在不同区县传播的时空驱动力特征。输入性病例与非输入性病例(本地与输入性二代)受不同驱动要素主导。输入性病例主要通过国际航班进入北京市的各区县,非输入性病例主要受传染病传播动力学与人群行为活动主导。首都国际机场位于北京市东北部的顺义区,承担了所有国际航班流量,北京市几乎所有甲型H1N1的输入性病例均通过首都国际机场进入。然而,顺义区的甲型H1N1病例中,输入性所占比重并不大,远低于北京市输入性病例所占比例的平均值,与之相对,在朝阳区,不仅甲型H1N1病例人数最多,而且输入性病例所占比例也非常大,远高于北京市的平均水平。这种现象的出现可能因为:虽然,国际航班的乘客最先抵达位于顺义的首都国际机场,但人员疏散并不在顺义区,绝大部分乘客沿机场高速或地铁等封闭的交通方式进入朝阳区并疏散。在地理位置上与朝阳区邻近且经济活动密切的海淀区和城市中心区表现出与朝阳区类似的高病例数与高输入性传播,昌平、丰台、顺义与房山等郊区因经济活动相对欠发达而使输入性传播所占比例较少,怀柔、延庆与门头沟区因地处偏远而没有出现甲型H1N1病例。

北京市前6周的甲型H1N1病例几乎全为输入性(图2b, 2c),此时的防控策略主要是严防口岸、拒病毒于国门之外。6月上旬,非输入性病例人数及其所占比例逐渐增加,在7月中旬达到近50%的峰值。5月底,输入性二代病例在我国首次出现,此后,政府对甲型H1N1的防控策略逐渐由严防口岸转向社区重点监控与密切接触人群隔离,这使得本地人群中的疫情传播一直得到较好控制。7月中旬以后非输入性病例人数与比例均在下

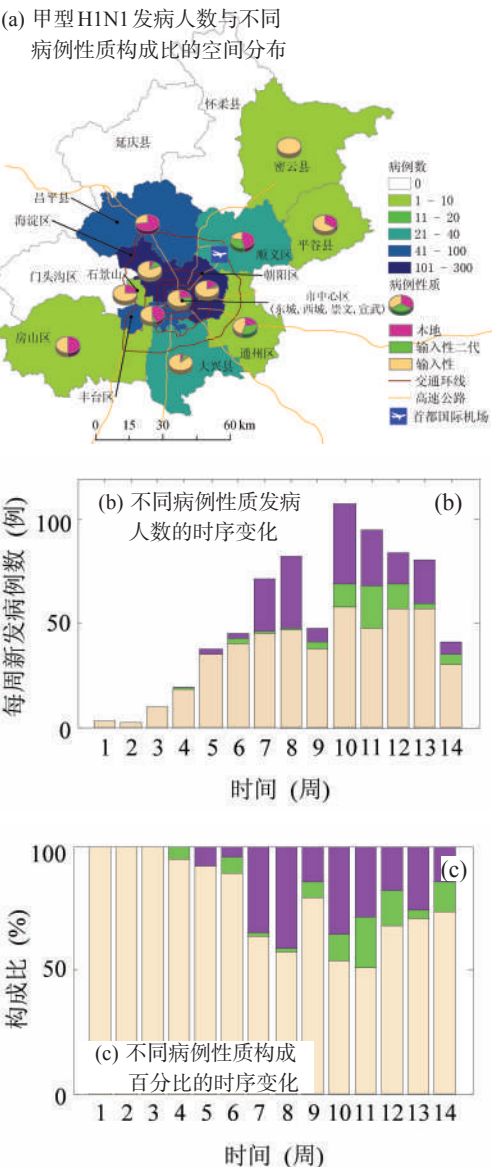


图2 甲型H1N1病例构成比的时空模式(第一周第一天为5月13日)

Fig. 2 Spatio-temporal distribution of Influenza A H1N1 cases in Beijing

降,表明政府采取的应对甲型H1N1的防控策略是有效和及时的。

由甲型H1N1病例的年龄分布看(图3),甲型H1N1患者中,大多为8~28岁的青少年,所有患者的平均年龄约为21.9岁。男性与女性病患的年龄分布较为一致,其中,男性患者的平均年龄约为22.15岁,女性患者的平均年龄约为21.64岁。

4 时空演变模式分析

截止到2009年8月15日,北京市共有94次甲型H1N1的聚集爆发事件,共计447个病例,约占所有病例人数的60%。从爆发时间排序的94次疫情爆发的规模分析(图4a),疫情爆发表现出一定的韵律特征。大部分的疫情爆发规模较小,波动起伏较为平稳,但每过一定时间间隔,总会突然出现异常波动。

为考查疫情爆发在时间上的演变模式,论文采用小波方法对图4(a)顶端的观测值进行小波分解(图4a的a3、d3、d2、d1)。a3是小波分解的趋势线,反映宏观的疫情环境变化。北京市甲型H1N1的早期流行经历了三次异常变动:第一次异常出现在6月底,持续时间较短;第二次出现在7月中旬,持续时间较长;第三次出现在8月上旬,持续时间处于前两次中间。进入6月份,甲型H1N1开始在国内人群间传播,人群高度聚集的学校成为高危场所,虽然防控重点已从围堵国门转向这些高危场所,但无法全部消除在这些场所聚集爆发的可能,因此疫情爆发出现第1次异常波动。7月初,学校陆续放暑假,学校聚集爆发风险大大降低,于是疫情重又进入正常波动阶段。不久,许多单位开始组织暑期活动(尤其是夏令营活动),再一次构成高危传播态势,并形成第2次异常波动,直到政府对暑期活动进行干预后才结束,疫情重新进入正常波动阶段。第3次异常主要因为生产、经济与文化活动。整体而言,有一半时间处于疫情异常爆发阶段,正常波动的时间几乎全部集中在前两个月(5、6月份),如此长时间没有出现异常疫情爆发主要得益于严防口岸输入性传播及对密切接触人群的追踪和隔离的防控政策。

为度量甲型H1N1聚集爆发在空间上的迁移模式,本文以相邻两次聚集爆发疫情的规模及其空间位置为基础,提出一个量化的度量指标——链结强度,其数学定义为:设相邻两次聚集爆发的规模分别为 n_i 与 n_j ,则链结强度为 $l_{ij} = \log(n_i \times n_j) = \log n_i + \log n_j$ 。

根据94次疫情爆发的次序、规模及其所在区县计算得到的结果如图4(b)所示。图示中把链结强度分为三级,分别采用红色、绿色和蓝色反映相邻疫情爆发之间大、中、小的链结强度。由图4(b)易知,甲型H1N1流行前期,链结强度大多在中、小之间徘徊,中间有一两次大的链结强度出现在朝阳区→市中心区和朝阳区→丰台区;中后期,大的链结强度连续出现,朝阳、海淀、顺义三区成为空间传播的关键节点;后期又有两次大的链结强度出现,市中心区与大兴区成为传播的重要节点。虽然,链结强度的出现受随机性的影响较大,但通过大量观察,可以识别出一些在传染病传播中扮演关键角色的重要区域。北京市甲型H1N1的早期传播中,朝阳区是最重要的关键节点,其次是市中心区、海淀区和顺义区。

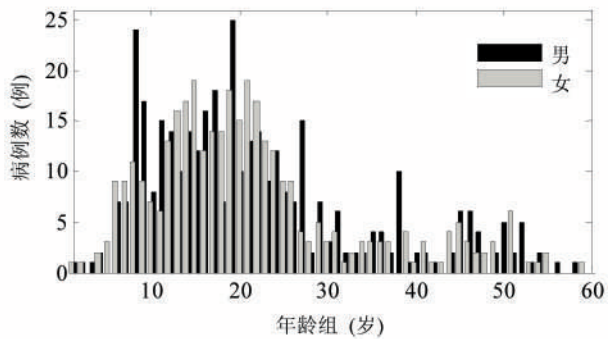


图3 甲型H1N1病例的年龄分布
Fig. 3 Age distribution in Influenza A H1N1 cases

5 空间传播网络分析

传染病的空间扩散与演变主要受到人群在空间上流动的影响。2003年，北京市爆发了SARS流行，成为全球受SARS危害最严重的城市。如今，北京市又爆发甲型H1N1流行。从2003年到2009年，北京市人群在空间上的活动模式没有根本性的变化，另外，甲型H1N1与SARS同为呼吸性传染病，其传播方式类同（主要是近距离接触飞沫）。在如此众多类似的环境与条件下，甲型H1N1与SARS在北京市的传播模式有何异同？2003年的SARS流行是否能够成为北京市早期的甲型H1N1流行提供疫情空间传播模式方面的有价值的借鉴？下面将对比甲型H1N1聚集爆发的空间迁移网络与SARS爆发的空间传播网络，虽然，用于构建空间传播网络的对象不同，但两个网络都一定程度上反映了北京人群流动所驱动的传染病空间扩散模式。

将图4(b)中所有的链结强度归并到北京市各区县上，构建甲型H1N1聚集爆发的空间迁移网络(图5a)。将各区县之间的链结强度分为大、中、小三类，分别用红、绿、蓝表示，可以发现北京市甲型H1N1在空间上存在三个较为明显的传播风险带(图5a)。朝阳、海淀、顺义与市中心区之间构成了北京市甲型H1N1的核心传播带，昌平、丰台、石景山、大兴与通州区构成了次级传播带，密云、平谷、房山、怀柔、延庆与门头沟则形成了外围传播带。核心传播带对疫情有着至关重要的影响，它推动了疫情的基本走势，次级传播带则受到核心传播带的直接影响，外围传播带的传播风险最小。

基于2003年北京市疾病预防控制中心监测到的流行病学调查数据，得到了408个传播链，共计624个节点。每个节点表示一个感染者，一个传播链表示两者感染者之间存在直接的传染关系，若A直接感染上了B，则A→B构成一个传播链。将2003年北京市的408个传播链归并到各区县上，得到北京市不同区县之间SARS传播的空间传播网络(图5b)。对比图5(a)与5(b)，可以发现整体上两者具有一定的类同性，SARS与甲型H1N1在北

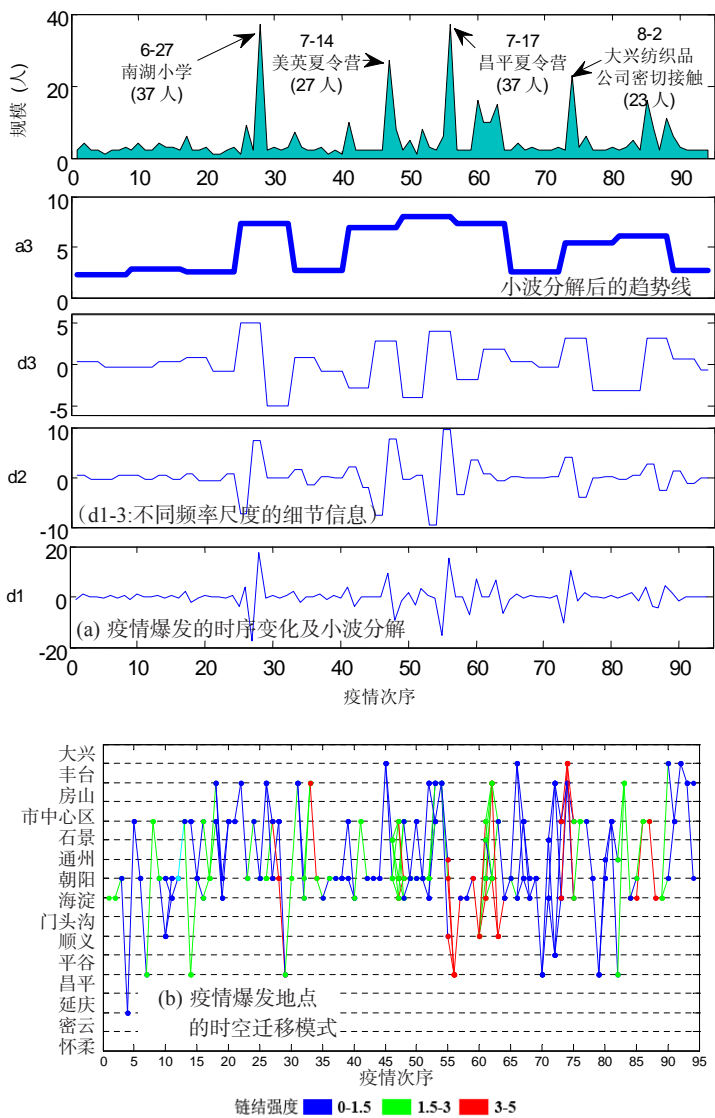


图4 北京市疫情爆发的时空演变模式。
Fig. 4 Spatio-temporal evolution of the epidemic of Influenza A H1N1 in Beijing.

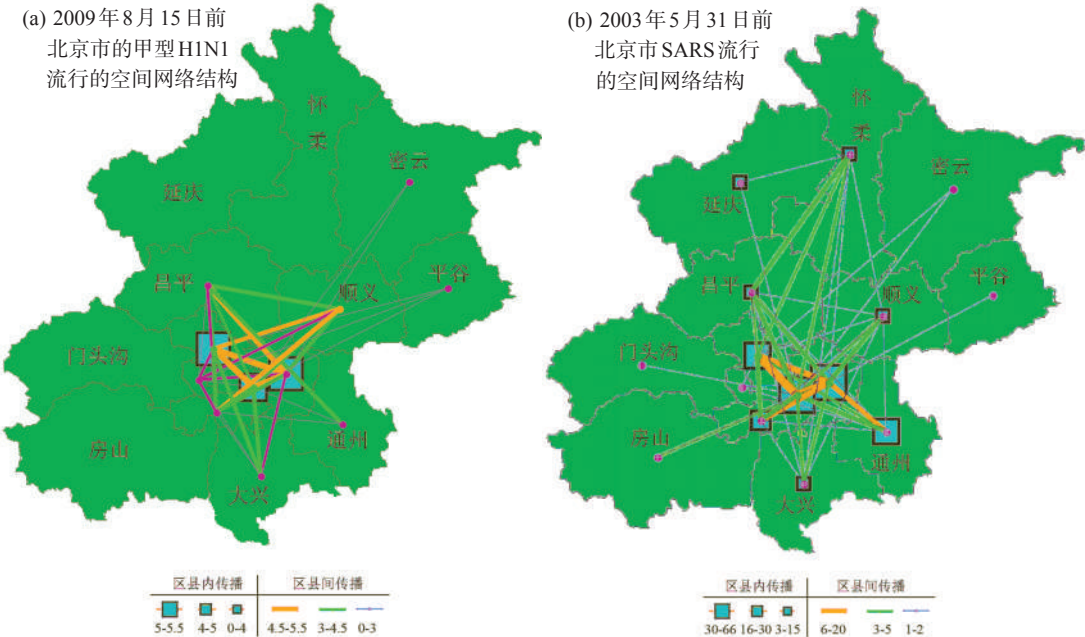


图5 SARS与甲型H1N1在北京市流行的空间网络模式

Fig. 5 Spatial transmission networks of the Beijing H1N1 epidemic and the Beijing 2003 SARS epidemic

北京市不同区县之间传播与迁移的空间路径有一定相似性。然而，两者也存在一些差异，这主要受三方面影响：

- (1) 同为呼吸性传染病，但甲型H1N1与SARS的传播特征仍具有一定差异，如感染率、潜伏期和感染期等存在一定差异。
- (2) 从2003年到2009年，虽然北京市人群在空间上的活动模式没有根本性变化，但仍有一些局部范围的调整。
- (3) 2003年SARS的整个疫情，以本地人群传播为主导（图5b），而2009年8月15日前北京市甲型H1N1疫情的一部分，以输入性传播为主导（图5a）。

对于同在北京市出现的两次呼吸性传染病流行事件，SARS的时空传播网络能够一定程度上照见甲型H1N1未来将要形成的空间传播模式。随着甲型H1N1传播的继续扩大，本地人群间传播将逐渐占据绝对优势，因而会使北京市甲型H1N1的空间传播模式逐渐趋近于2003年北京市SARS流行的空间模式。通过对比甲型H1N1(图5a)与SARS5(图5b)在北京的空间传播模式，可以探寻一些有价值的信息：

- (1) 朝阳—海淀—城市中心区的三角地带既是传播风险最高的区域，也是整个北京市甲型H1N1空间传播中的关键节点（图5）。这一结果表明，目前观测到的以朝阳—海淀—城市中心区为核心的传播风险带的形成绝非偶然，而是有一定必然性，因此，在整个疫情防控过程中，始终保持对这个三角地带的重点防控是非常必要的。
- (2) 对于通州区和怀柔区，SARS(图5b)的空间传播风险要远大于甲型H1N1(图5a)，表明这两个区县最终的传播风险将要远高于目前所观测到的风险情况。

6 总结

- (1) 论文系统分析了2009年8月15日以前北京市甲型H1N1的所有病例数据，在一般流行病学分析基础上，探讨了甲型H1N1在北京市爆发的时空演变模式。本文还对比了

2003年SARS流行与目前正在进行的甲型H1N1流行的空间传播网络,阐述了两种新发传染病在北京市不同区县之间的传播路径的异同。

(2) 目前,甲型H1N1病毒已在国内人群中扎根,绝大多数流感样病例均为甲型H1N1病例,且几乎全部为本地传播所导致。可以预见,除非全面接种疫苗或全面严格的限制生产、经济与文化活动,甲型H1N1在密集人群中的聚集爆发将会频繁出现,聚集爆发的疫情规模也会越来越大,出现频率会越来越高,我国甲型H1N1的防控形势极为严峻。

(3) 面对甲型H1N1即正在国内人群间大规模传播的严峻形势,尽可能多的生产疫苗并在人群中大范围接种是应对甲型H1N1流行的最有效、最可靠的控制方式。然而,中国人口庞大,目前疫苗生产能力仅能覆盖部分高风险或重点人群,难以形成有效阻隔甲型H1N1传播的屏障。因此,充分发挥多学科交叉优势,掌握甲型H1N1在人群中的传播规律与时空上的传播模式,为疫情准备、应急防控与资源调配提供有价值的参考已不仅是一个紧迫的科学问题,更是关乎人民生命安全与社会发展的国家重大利益。

(4) 对于SARS和甲型H1N1突发流行等重大公共卫生危机事件,其应急管理与控制已不仅仅是生命科学领域的事情,而是广泛涉及地理信息科学、计算与信息科学、心理与行为科学等多个科学领域。只有多学科的交叉融合,采取标本兼治的方略,从各个层面快速掌握从微观到宏观的疫情动态与传播规律,及时实施有效干预措施,方可实现对重大公共卫生事件的充分的科学防控。

参考文献 (References)

- [1] Butler D. Swine flu goes global. *Nature*, 2009, 458(7242): 1082-1083.
- [2] Collin N, de Radigues X, Task W H et al. Vaccine production capacity for seasonal and pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Vaccine*, 2009, 27(38): 5184-5186.
- [3] Jamieson D J, Honein M A, Rasmussen S A et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet*, 2009, 374(9688): 451-458.
- [4] Zarocostas J. Healthcare workers should get top priority for vaccination against A/H1N1 flu, WHO says. *British Medical Journal*, 2009, 339: 2877.
- [5] Shetty, P. Preparation for a pandemic: influenza A H1N1. *The Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(6): 339-340.
- [6] Cauchemez S, Ferguson, N M, Wachtel C et al. Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(8): 473-481.
- [7] Christensen P. The Black Death 1346-1353: The complete history. *Medical History*, 2006, 50(3): 412-413.
- [8] Fraser C, Donnelly C A, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): Early findings. *Science*, 2009, 324(5934): 1557-1561.
- [9] Cohen J. Swine flu outbreak: Past pandemics provide mixed clues to H1N1's next moves. *Science*, 2009, 324(5930): 996-997.
- [10] Hayden E C. Avian influenza aided readiness for swine flu. *Nature*, 2009, 459(7248): 756-757.
- [11] Chowell G, Ammon C E, Hengartner N W et al. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 241(2): 193-204.
- [12] Pickrell J. The 1918 pandemic: Killer flu with a human-pig pedigree? *Science*, 2001, 292(5519): 1041-1041.
- [13] Tyrrell D A J. Flu: The story of the great influenza pandemic of 1918 and the search for the virus that caused it. *Nature*, 2000, 403(6766): 137-138.
- [14] Murray C J, Lopez A D, Chin B et al. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: A quantitative analysis. *Lancet*, 2006, 368(9554): 2211-2218.
- [15] Oxford J S, Lambkin R, Elliot A et al. Scientific lessons from the first influenza pandemic of the 20th century. *Vaccine*, 2006, 24(24): 44-46.

Epidemiological Features and Spatio-temporal Evolution in the Early Phase of the Beijing H1N1 Epidemic

CAO Zhidong¹, ZENG Dajun¹, WANG Quanyi², WANG Xiaoli²,
ZHANG Yi², DENG Ying², ZHENG Xiaolong¹, WANG Feiyue¹

(1. *Key Laboratory of Complex Systems and Intelligence Science, Institute of Automation, CAS, Beijing 100190, China;*

2. *Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China)*

Abstract: Influenza A H1N1 has spread around the world with a horrifying speed. China has the largest population in the world, which makes China more vulnerable to Influenza A H1N1. Using the epidemiological survey data concerning 744 H1N1-infected patients in Beijing during May 13, 2009 to August 15, 2009, this paper presents the epidemiological features. Based on 94 H1N1 cluster outbreak events, we studied the pattern of spatio-temporal evolution during the early phase of Beijing 2009 H1N1 epidemic. We also compared the spatial transmission network of the early Beijing H1N1 epidemic with that of the Beijing 2003 SARS epidemic. The results indicate that both networks are consistent from the point of view of structure. The triangle zones of the city central districts (including Dongcheng, Xicheng, Chongwen and Xuanwu) - Chaoyang District - Haidian District are the key places to control H1N1 epidemic. With the limit of emergency resources, efforts should be made on public health to prevent these zones from the spread of H1N1 Influenza A H1N1 infection. The emergency control measures implemented in Beijing are effective and timely.

Key words: Beijing city; Influenza A H1N1; epidemiological analysis; spatio-temporal evolution; spatial transmission network