

2009年甲型H1N1流感大流行时空分布特征分析

蒋之犇^{1,3}, 白建军¹, 蔡俊⁴, 李瑞云², 金震宇^{2,5}, 徐冰^{2,3*}

(1. 陕西师范大学旅游与环境学院, 西安 710062; 2. 北京师范大学全球变化与地球系统科学研究院, 北京 100875;
3. 清华大学环境学院, 北京 100084; 4. 清华大学地球系统科学研究中心, 北京 100084;
5. 美国犹他大学地理系, 盐湖城 84112)

摘要: 本文利用球面距离的 RipleyK 函数, 分析了全球 2009 年甲型 H1N1 流感大流行早期疫情的点空间分布模式。同时, 通过对比 2000—2008 年甲型流感病例数据, 分析不同纬度国家 2009 年甲型 H1N1 流感新增病例数的时间序列特征及其与国家入境人数的相关性。结果表明, 2009 年甲型 H1N1 流感大流行早期疫情呈聚类分布, 其 L 函数值最大值区间与 65 个全球城市的最大值区间相同。78.5% 的病例分布在全球城市周围 600km 半径内。时间序列特征总体上类似于历年甲型流感, 但是北回归线以北部分国家在 6、7 月非甲型流感流行季节仍有大量病例出现。并且北回归线以北国家冬季暴发集中在第 45 周到第 48 周之间, 早于历年甲型流感流行时间。进一步分析认为, 全球城市是本次流感国际传播网络的关键节点。国际旅行是流感传播的重要途径, 并在本次流感大流行前期主导着流感跨国传播方向。同时不同纬度的环境条件对 2009 年甲型 H1N1 流感大流行有重要影响。

关键词: 2009 年 H1N1 流感; 流感大流行; 时空分布; Ripley'K 函数; 全球传播

DOI: 10.3724/SP.J.1047.2012.00794

1 引言

流感是全球最为关心的流行性疾病之一, 极易在人群中传染, 每年季节性流感引发近 3 到 5 百万例严重病例, 其中导致 25 到 50 万人死亡^[1]。以往的研究认为流感病毒的传播主要存在 3 种不同的方式: 气溶胶、飞沫和接触。现有研究成果进一步证明含病毒的气溶胶对流感传播起重要作用^[2], 这种通过空气中气溶胶传播的方式易受环境因素的影响。通过豚鼠攻毒实验发现流感病毒传播依靠相对湿度和温度两个气候因素: 低温干燥环境适于流感病毒的传播, 高温环境能阻止病毒通过气溶胶方式传播^[3-4]。沙曼等用同样方法分析了相对湿度、温度、蒸汽压 3 个环境变量对流感通过气溶胶传播的影响, 认为绝对湿度影响流感病毒的存活、传播和季节性变化^[5]。流感病毒传播机制上的研究, 有利于宏观上探索和理解流感病毒在人群中传

播的规律。在全球空间尺度上, 安尼斯和彼得研究后提出流感传播在温带地区主要通过气溶胶方式, 而在热带是通过接触方式传播的假设^[6]。另外, 厄尔尼诺特殊的气候条件也与当地流感流行存在关系^[7-8]。

除环境因素外, 全球化背景下日益频繁人类的活动对流感跨国传播的影响日益突出。每年国际移民或者跨境活动人数大约有 1.3 亿人, 占世界总人口的 2%^[9]。2005 年约有 1.91 亿人居住在非原籍国家^[10]。繁忙的国际航空线已经将世界各大都市紧密连接, 也为流感跨地域传播提供快速通道。格莱斯等评估航空旅行对流感地理传播的作用, 其初步的模拟结果表明, 如果 1968—1969 香港流感再次发生, 流感将迅速扩散到南北半球主要城市, 并且没有明显的季节性特征^[11]。SEIR 随机模型模拟显示多数情况下航空管制难以拖延流感传播, 除非在流行病初期停止所有国际旅行^[12]。

收稿日期: 2012-11-19; **修回日期:** 2012-11-21.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973”项目(2010CB530300、2012CB955501、2012AA12A407 和 2009AA122004); 国家自然科学基金项目(41271099、40971214)。

作者简介: 蒋之犇(1985-), 男, 浙江嵊州人, 在读硕士生, 主要从事地理信息技术应用及流行病方面的研究。

E-mail: zhibenjiang@gmail.com

* **通讯作者:** 徐冰(1970-), 教授。E-mail: bingxu@tsinghua.edu.cn

本文旨在通过分析 2009 年甲型 H1N1 流感大流行早期疫情地理空间分布特征,以及不同纬度地区 H1N1 流感病例的时间序列特征,研究全球化背景下不同纬度地区的环境差异,以及国际旅行对 2009 年甲型 H1N1 流感大流行的影响。同时本研究也为国家制定防控策略提供科学依据。

2 研究数据与方法

2009 年 3 月一种新的猪源甲型 H1N1 流感病毒在墨西哥出现并传播。4 月 29 日全球 9 个国家累计发现 148 个病例^[13],世界卫生组织宣布流感大流行警戒级别提高至 5 级。各国通过限制与疫情国家的旅行、强制入境检疫和隔离措施阻止疫情向本国扩散。6 月 11 日世界卫生组织将警戒级别调高至 6 级,这意味着 2009 年甲型 H1N1 流感已在全球流行。2009 年甲型 H1N1 流感大流行给人类健康和社会经济都带来严重损害。截至 2010 年 5 月 2 日,全球有超过 214 个国家和地区实验室确诊新型甲型 H1N1 流感病例,超过 18 001 人死亡^[14]。

(1)2009 年甲型 H1N1 大流行早期流感疫情空间分布数据来源于 FluTracker。该数据记录了 2009 年 3 月 15 日至 6 月 9 日之间的流感疫情及其空间位置,整体空间位置精度在 50km 内。

(2)Ripley'K 函数能描述不同空间尺度上的点分布模式,Ripley'K 估计值计算公式如式(1)^[15]:

$$\hat{K}(d) = \hat{\lambda}^{-1} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{w(l_i, l_j) I(d_{ij} \leq d)}{N} \quad (1)$$

式中,为研究尺度半径, $\hat{\lambda}$ 为研究区域内点密度, $w(l_i, l_j)$ 为边界校正函数, d_{ij} 为两点球面距离, N 为研究区域内点总数。 $I(d_{ij} \leq d)$ 是指示函数;当 d_{ij} 小于 d 时 $I=1$;否则 $I=0$ 。

由于本研究区域为全球,Ripley'K 函数计算中使用球面距离代替平面距离见式(2)^[16]。

$$d_{ij} = R_{\text{earth}} \arccos[\sin i_{\text{lat}} \sin j_{\text{lat}} + \cos i_{\text{lat}} \cos j_{\text{lat}} \cos(i_{\text{lon}} - j_{\text{lon}})] \quad (2)$$

$$\hat{L}(d) = R_{\text{earth}} (\arccos(1 - \hat{K}(t)/2\pi R^2) - d) \quad (3)$$

同时,为更容易比较观测值和理论值之间的差异,本文通过规格化函数 $\hat{L}(d)$ (式 3) 转化 Ripley'K 估计结果。使随机分布下, $\hat{L}(d)=0$,若 $\hat{L}(d)>0$ 时,为聚集分布;若 $\hat{L}(d)<0$,则为离散分布。为进一步评价结果,使用 Monte-Carlo 方法模

拟完全随机分布 20 次。该程序在 VS2008 环境下使用 C# 开发实现。

(3) 流感病例时间序列分析使用的 2009 年甲型 H1N1 流感以及 2000 - 2008 年全球各国甲型流感周新增病例数据均来自世界卫生组织 Flunet 数据库,而国际旅行分析使用的 2009 年各国入境人数来源于世界旅游组织(UNWTO)。在病例时间序列初步分析中,按照南北回归线将全球分为北回归线以北、赤道、南回归线以南 3 个地区分类汇总,并计算各地区平均国家周新增病例数。进一步的分析将各国周新增 2009 年甲型 H1N1,以及历年各国甲型流感病例线性标准化处理后,按照国家领土几何中心的纬度由北到南排序制图。对比分析同一时间不同纬度地区和不同时间同一纬度周新增病例数特征。最后,利用各国病例数和入境人数的相关系数评价 2009 年甲型 H1N1 流感周新增病例数与国际旅行的相关性。所有计算、Pearson 统计检验、制图在 R 2.13.0 中完成。

3 H1N1 流感时空分布特征分析

3.1 2009 年甲型 H1N1 流感大流行早期疫情空间分布特征分析

以球面距离的 Ripley'K 点分布模式分析结果(图 1)表明,2009 年 3 月至 6 月初间甲型 H1N1 流感疫情在不同空间尺度上都呈聚集分布。其中,无边界效应的甲型 H1N1 流感疫情和 65 个全球城市^[17]的 L 函数曲线的最大值相似,位于 1500km 左右。该距离近似于北美洲东西向宽度。同时考虑到航空运输是距离大于 1000km 的主要交通方式,我们推测甲型 H1N1 流感很有可能通过航空运输方式在全球城市之间进行跨国甚至跨洲的远距离传播。流感疫情点分布模式分析结果同时显示 2009 年甲型 H1N1 流感疫情 L 函数值在小于 600km 区间增长最为显著。空间统计分析发现位于以全球城市为中心 600km 半径范围内的疫情数为 7021 个,占总数的 78.50%。说明早期 2009 年甲型 H1N1 流感疫情主要分布在全球城市及其周边。

综上所述,2009 年甲型 H1N1 流感主要通过航空运输方式在全球城市之间进行跨国、跨洲的远距离传播,然后以全球城市为中心通过多种交通方式向周边扩散。这一过程中全球城市对流感的传播起关键作用。一方面由于全球城市交通密集,是构建全

球运输网络的重要枢纽,使得流感病毒引入不可避免。另一方面全球城市人口密度高,活动频繁,利于流感的传播。在没有大规模集体免疫的情况下,流感疫情一旦在全球城市出现将难以控制,并将迅速扩散。

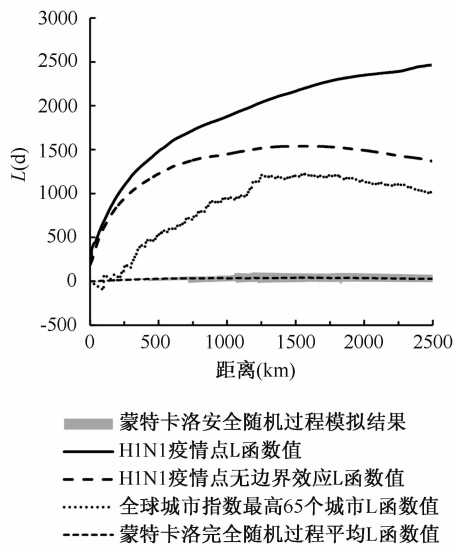


图1 基于球面距离的2009甲型H1N1疫情 $L(d)$ 值
Fig. 1 $L(d)$ plots for the outbreaks of pandemic influenza H1N1 2009 based on the spherical distance

3.2 不同纬度地区疫情时间特征分析

统计显示全球2009甲型H1N1流感周新增病例数存在两个峰值,分别出现在第26周和第46周。其中第26周共计62个国家出现疫情(占2009年暴发疫情国家数的57.14%),集中在美洲、欧洲中部、东南亚,以及非洲北部国家。随后20周中疫情国家增加到88个,新增国家分布在东欧、中亚、中非等地区。北回归线以北、赤道和南回归线以南国家分类汇总结果(图2、图3)发现不同纬度国家2009年H1N1流感暴发存在各自时间特征。北回归线以北地区周新增病例存在两个峰值,分别为第17周和第45周。赤道地区周新增病例在26周到达峰值,没有集中在一个季节。南回归线以南地区周新增病例在27周到达峰值,集中在冬季。可知温带地区国家2009年甲型H1N1流感主要集中在冬季暴发,然而在热带地区国家却不存在时间上的聚集。这一特征与历年甲型流感的时间分布特征基本一致,说明赤道地区和温带地区的不同环境对新出现2009年甲型H1N1流感传播仍有重要影响。

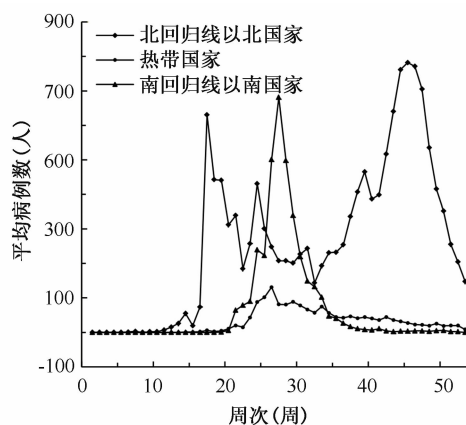


图2 2009年北回归线以北、赤道地区和南回归线以南国家周平均H1N1病例数
Fig. 2 The average weekly case number of pandemic influenza H1N1 2009 in 2009

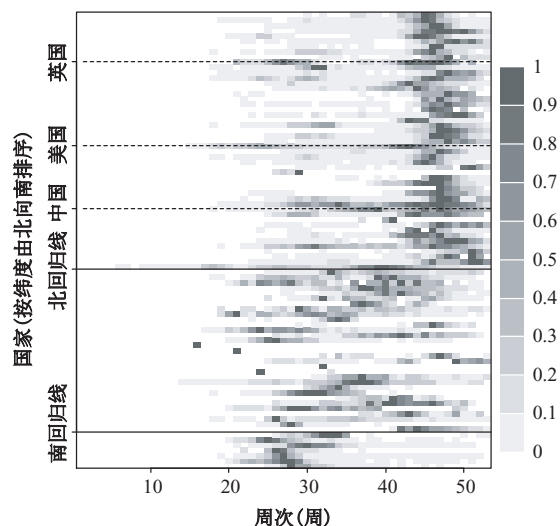


图3 2009年各国2009甲型H1N1病例数线性归一化结果(按纬度由北向南排序)
Fig. 3 The linear normalization of the weekly number of influenza A(H1N1) 2009 cases each country in 2009 ordered from north to south by latitude

对比2000-2008年全球甲型流感时间序列(图4)发现:2009年甲型H1N1流感大流行北回归线以北小部分地区第一次峰值处于6、7月,并非是该地区流感流行季节;第二次峰值暴发时间集中于第45周和第48周之间,早于历年甲型流感冬季流行时间。然而,南回归线以南国家暴发时间与历年甲型流感流行时间相似。我们推测形成这种现象的主要原因是人体没有针对新出现的甲型H1N1流感病毒的免疫力^[18-19]。虽然从历年全球甲型流感时间序列看,北回归线以北地区6、7月高温潮湿的气候条件并不适于流感病毒传播。但是由于人体缺

乏新型流感病毒的免疫能力,在相同情况下势必造成人群中易感者数量和密度增加从而提高易感者和感染者之间的接触率。这有利于病毒在人群中的流行,并抵消了不利环境因素的影响。而南回归线以南国家此时正处于冬季流感高发期,因此,其

病例峰值出现时间没有影响。到 2009 年冬季甲型 H1N1 流感已经在北回归线以北地区绝大多数国家出现。在群体缺乏免疫能力情况下,冬季低温干燥的气候条件增加流感病毒环境中的存活时间、存活率造成 2009 年冬季甲型 H1N1 流感迅速进入高发期。

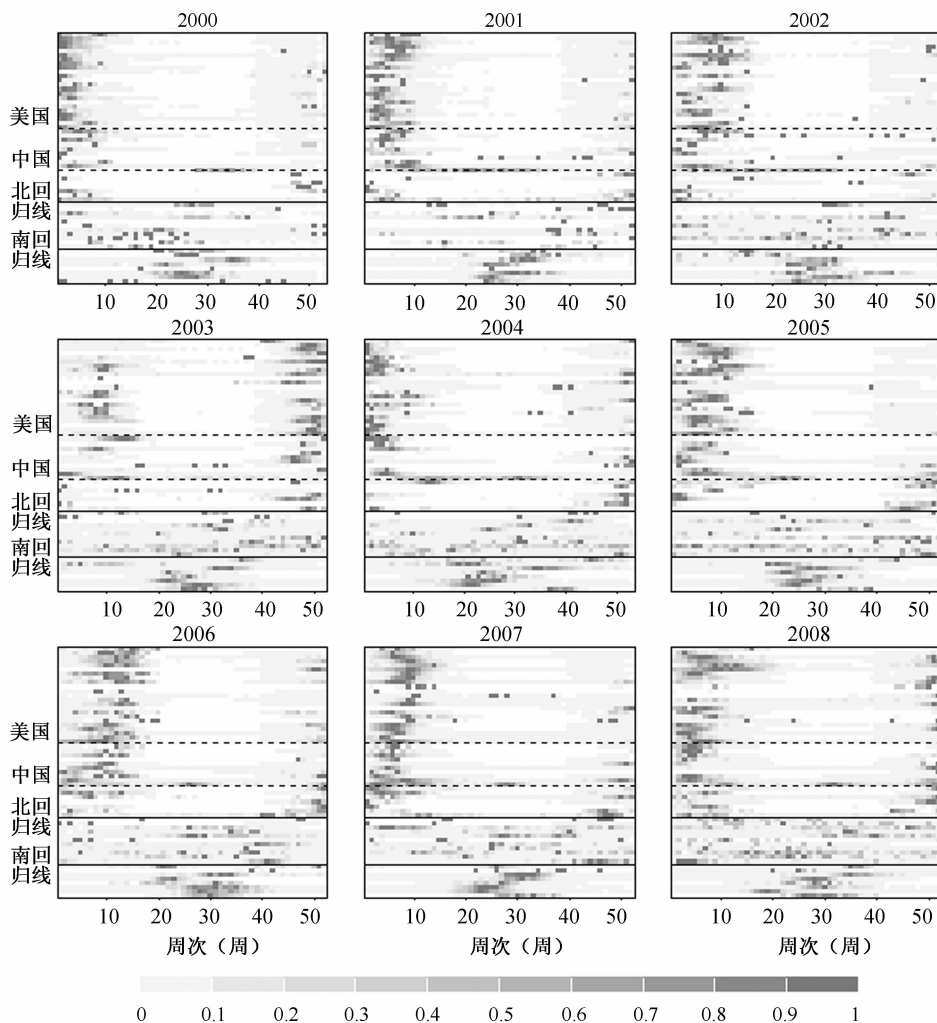


图 4 2000 - 2008 年各国周新增甲型流感病例数线性归一化结果(按纬度由北向南排序)

Fig. 4 The linear normalization of the weekly number of influenza A cases each country in 2000 - 2008 ordered from north to south by latitude

3.3 国际旅行入境人数和周报病例相关性分析

各国 2009 年甲型 H1N1 周新增病例数与国际旅行入境人数相关性系数(表 1),在第 19 周达到最高正相关性($r=0.703$, $p=2.37E-03$)。其中,第 19 周出现甲型 H1N1 疫情的 21 个国家中有 18 个 2009 年入境人数位于全球各国排名的前 50 位。然而第 19 周后两者相关系数开始降低,到第 27 周两者相关系数至最小值($r=0.324$, $p=1.67E-02$)。主要原因是早期除美国、墨西哥为最先暴发疫情国家外,其他国家以输入型病例为主,而输入性病例

与国际旅行人数有直接的相关性。相反流感大流行中后期国内病例占绝大多数,主要由国内气候环境、人口密度和分布等内部因素影响流感的传播。因此,各国报告周新增病例数与国际旅行入境人数相关系数呈现前高后低。

4 结论

本文主要探讨了 2009 年甲型 H1N1 流感大流行时空特征及其与国际旅行的相关性。空间分布

表 1 2009 年各国入境人数和 2009 甲型 H1N1 周报告
病例数相关系数

Tab. 1 The correlation coefficients of national arrivals and
weekly influenza A(H1N1) 2009 case number in 2009

序号	周次(周)	相关系数	p 值
1	17	0.048	9.52E-01
2	18	0.392	1.85E-01
3	19	0.703	2.37E-03
4	20	0.655	4.34E-03
5	21	0.556	5.88E-03
6	22	0.545	1.04E-03
7	23	0.543	6.22E-04
8	24	0.495	3.99E-03
9	25	0.502	2.05E-04
10	26	0.429	1.51E-03
11	27	0.324	1.67E-02
12	28	0.460	2.82E-04
13	29	0.543	7.23E-06

模式上 2009 年甲型 H1N1 流感大流行 3 月到 6 月初间疫情呈聚类分布。进一步分析认为,在全球化背景下全球城市交通便利、人口密集,利于流感的传播,对本次流感大流行全球传播起关键作用。同时,由于甲型流感感染者伏期内没有明显的症状,使得严格检疫措施很难起效。因此,除非完全终止所有人员交通来往,否则疫情输入和扩散无法避免。

2009 年甲型 H1N1 流感大流行总体时间分布规律与 2000—2008 年甲型流感相似:热带地区流感病例没有明显季节性规律,而温带地区则集中在冬季。不同于以往 SEIR 模型的研究结论,2009 年甲型 H1N1 流感大流行同样受季节性环境因素的制约,然而环境因素影响流感传播的机制并不清楚。另一方面,2009 年甲型 H1N1 流感大流行时间分布上也有别于历年甲型流感。北回归线以北部分国家在非流感流行季节的 6、7 月份仍有大量病例确诊,北回归线以北国家冬季暴发峰值时间集中于第 45 周和第 48 周之间,也早于历年甲型流感流行时间。

2009 年甲型 H1N1 流感病例数和入境人数相关性分析结果表明,国际旅行是流感传播的重要途径,并在流感大流行前期主导着流感跨国传播的方向。综合疫情空间分布特征分析认为,全球城市是流感国际传播网络的主要节点,而国际旅行则是关联这些节点的连接。

参考文献:

- [1] World Health Organizations (WHO). Influenza (Seasonal) [R]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>.
- [2] Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: A review of new studies[J]. J R Soc Interface, 2009, 6: 783–790.
- [3] Lowen A C, Steel J, Mubareka S, *et al.* High temperature (30 degrees C) blocks aerosol but not contact transmission of influenza virus[J]. J Virol, 2008, 82 (11):5650–5652.
- [4] Lowen A C, Mubareka S, Steel J, *et al.* Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature[J]. PLoS Pathog, 2007, 3(10):1470–1476.
- [5] Shaman J and Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality[J]. P Natl Acad Sci USA, 2009, 106(9):3243–3248.
- [6] Lowen A and Palese P. Transmission of influenza virus in temperate zones is predominantly by aerosol, in the tropics by contact: A hypothesis[J]. PLoS Curr, 2009, 1:RRN1002.
- [7] Flahault A, Viboud C, Pakdaman K, *et al.* Association of influenza epidemics in France and the USA with global climate variability[J]. International Congress Series, 2004, 1263:73–77.
- [8] Viboud C, Pakdaman K, Boelle P Y, *et al.* Association of influenza epidemics with global climate variability [J]. Eur J Epidemiol, 2004, 19(11):1055–1059.
- [9] Saker L, Lee K, Cannito B, *et al.* Globalization and infectious diseases: A review of the linkages[M]. Social, Economic and Behavioural Research, WHO, 2004.
- [10] United Nations Population Fund (UNFPA). Linking population, poverty and development [R]. <http://www.unfpa.org/pds/migration.html>.
- [11] Grais R F, Ellis J H, and Glass G E. Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza[J]. Eur J Epidemiol, 2003, 18 (11):1065–1072.
- [12] Cooper B S, Pitman R J, Edmunds W J, *et al.* Delaying the international spread of pandemic influenza[J]. PLoS Med, 2006, 3(6):845–855.
- [13] World Health Organizations (WHO). Influenza A (H1N1)– update 5 [R]. http://www.who.int/csr/don/2009_04_29/en/index.html.
- [14] World Health Organizations (WHO). Pandemic (H1N1) 2009– update 99 [R]. http://www.who.int/csr/don/2010_05_07/en/index.html.

- [15] Philip M D. Encyclopedia of Environmetrics [M]. USA: John Wiley & Sons, 2002, 1796 – 1803.
- [16] Liang L, Xu B, Chen Y L, *et al.* Combining spatial-temporal and phylogenetic analysis approaches for improved understanding on global H5N1 transmission [J]. PLoS ONE, 2010, 5(10): e13575.
- [17] Mike H, Samantba K, Andres M P. The A. T. Kearney Global Cities Index 2010[R]. USA: A. T. Kearney, 2011, 1 – 15.
- [18] Rizzo C, Rota M C, Bella A, *et al.* Cross-reactive antibody responses to the 2009 A/H1N1v influenza virus in the Italian population in the pre-pandemic period [J]. Vaccine, 2010, 28(20): 3558 – 3562.
- [19] Hancock K, Veguilla V, Lu X, *et al.* Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus [J]. N Engl J Med, 2009, 361(20):1945 – 1952.

Characterization of the Global Spatio-temporal Transmission of the 2009 Pandemic H1N1 Influenza

JIANG Zhiben^{1,3}, BAI Jianjun¹, CAI Jun⁴, LI Ruiyun², JIN Zhenyu^{2,5} and XU Bing^{2,3}

(1. College of Tourism and Environment, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China;

2. College of Global Change and Earth System Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

3. School of Environment, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

4. Center for Earth System Science, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

5. Department of Geography, University of Utah, Salt Lake City 84112, USA)

Abstract: In March of 2009, a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus was first discovered in Mexico and quickly spread to over 200 countries in less than two years. However, limited research has been conducted on the characterization of the global spatio-temporal transmission of the pandemic. Applying Ripley's K function based on the spherical distances, we analyzed spatial pattern of the outbreaks of the H1N1 pandemic from March 15, 2009 to June 9, 2009. Compared with other type A influenza occurred during 2000 – 2008, the 2009 H1N1 influenza showed generally similar temporal trend, but marked difference when we broke down the outbreak data of each country along the latitude. To look into the differences, we further associated the number of weekly cases of the H1N1 influenza with national arrivals through customs. Results show that the 2009 H1N1 influenza in early period was spatially clustered. The maximum value of the function L was identical to that of the 65 global cities, within which 79 percent of the outbreaks were distributed within a radius of 600 km. In addition, the correlation coefficients show that the highest positive correlation ($r=0.7$, $p=.002$) between national arrivals and weekly influenza cases lied in the 19th week. These findings suggest that global cities are the key nodes of the network which disseminates international travels, hence the viruses in the early period of the pandemic. It was found that the seasonal environmental factors also have impact on the influenza pandemic through applying time series analysis. Unexpectedly, some countries in the northern temperate zone reported more confirmed human cases in June and July when was thought not to be suitable for the transmission of the influenza. In the meantime, the winter peaks of cases for the countries that lie to the north of the tropic of cancer are clustered around the period between the 45th week and the 48th week, which is earlier than the common type A influenza season. It might partially due to the lack of immunity among the population against the pandemic A(H1N1)2009 virus.

Key words: 2009 H1N1; pandemic influenza; spatio-temporal distribution; Ripley'K function; global transmission