



疾病监测

Disease Surveillance

ISSN 1003-9961, CN 11-2928/R

《疾病监测》网络首发论文

题目: 2017年深圳市学校乙型/Yamagata系流感传播动力学研究及防控措施评价
作者: 梁静, 方琼, 陈田木, 钟剑明, 蔡琳, 曹丽, 林宝妮, 吴冬婷
收稿日期: 2018-12-17
网络首发日期: 2019-05-08
引用格式: 梁静, 方琼, 陈田木, 钟剑明, 蔡琳, 曹丽, 林宝妮, 吴冬婷. 2017年深圳市学校乙型/Yamagata系流感传播动力学研究及防控措施评价[J/OL]. 疾病监测. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2928.R.20190505.1413.002.html>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

2017年深圳市学校乙型/Yamagata系流感传播动力学研究及防控措施评价

梁静¹, 方琼¹, 陈田木², 钟剑明¹, 蔡琳¹, 曹丽¹, 林宝妮¹, 吴冬婷¹

1. 深圳市福田区疾病预防控制中心, 广东 深圳 518040; 2. 厦门大学公共卫生学院分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门 361102

✉通信作者 梁静, Tel:0755-82034377; Email:624468436@qq.com

摘要 目的 探讨2017年深圳市乙型Yamagata系(B/Y)流感在学校暴发疫情中的传播能力, 评价疫苗接种和隔离措施的防控效果。方法 运用SEIAR动力学模型对暴发现场调查数据进行模拟, 计算疫情的基本再生数(R_0)评价B/Y的传播能力; 设计SEIARV疫苗接种模型和SEIARQ隔离模型, 计算累计罹患率(TAR)和暴发持续时间(DO), 评价疫苗接种与隔离措施的防控效果。结果 2017年深圳市B/Y流感暴发疫情的 R_0 为5.97(95%CI: 3.66~8.28); 无干预措施下模拟疫情将持续52d, TAR为99.57%。模拟单独采取在疫情发生前接种流感灭活疫苗(IIV), 当接种比例为30%、50%和70%时, 接种三价流感灭活疫苗(IIV3)或四价流感灭活疫苗(IIV4)的TAR分别为80.51%/76.81%、65.07%/58.48%和44.06%/33.77%; 模拟单独采取疫情发生后应急接种, 当接种比例为30%、50%和70%时, 接种IIV3/IIV4的TAR分别为85.94%/82.46%、73.55%/67.03%和57.90%/47.54%; 当接种比例 $\geq 50\%$, 如采取疫情发生前疫苗接种+隔离的联合干预措施, TAR均 $< 1\%$; 如采取疫情发生后应急接种+隔离, TAR均 $< 5\%$ 。结论 2017—2018年流感季B/Y在学校暴发疫情中传播能力较强; 无论接种IIV3或IIV4, 高覆盖率的疫苗接种结合隔离措施是有效的流感防控措施。

关键词 乙型/Yamagata系流感; 暴发; SEIAR模型; 基本再生数; 流感疫苗

中图分类号 R511.7 文献标志码 A

Transmission dynamic of influenza B virus Yamagata lineage and assessment of infection control measures in schools in Shenzhen

Liang Jing¹, Fang Qiong¹, Chen Tianmu², Zhong Jianming¹, Cai Lin¹, Cao Li¹, Lin Baoni¹, Wu Dongting¹.

1. Futian District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518040, Guangdong, China; 2. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Xiamen 361102, Fujian, China.

✉Liang Jing, Email: 624468436@qq.com

Abstract Objective To analyze transmission dynamic of influenza B virus Yamagata lineage and assess the effects of vaccination and isolation measures for the outbreaks in schools in Shenzhen, 2017. Methods The susceptible-exposed-infectious/asymptomatic-removed (SEIAR) model was used to simulate the data from field investigation. Then the basic reproduction number (R_0) was calculated to evaluate the infectious ability of the virus. The SEIARV (vaccination) and SEIARQ (isolation) models were developed, then the cumulative incidence rate (TAR) and the duration of outbreak (DO) were calculated to evaluate the effectiveness of vaccination and isolation measures. Results At the end of 2017, the R_0 of the

收稿日期: 2018-12-17

基金项目: 福田区卫生公益性科研项目 (No.FTWS20160051) This study was supported by the Health and Public Welfare Research Project of Futian District (No.FTWS20160051)

作者简介: 梁静, 女, 广东省梅州市人, 主管医师, 医学学士, 主要从事传染病防控和免疫规划管理工作

网络首发时间: 2019-05-08 10:07:38 网络首发地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2928.R.20190505.1413.002.html>

B/Y influenza outbreak in Shenzhen was 5.97 (95% CI: 3.66~8.28); the epidemic would last for 52 days without any intervention and the TAR would be 99.57%. In the context of vaccination with inactivated influenza vaccine (IIV) before outbreak, when the vaccination rate was 30%, 50% and 70%, the TAR after vaccinations with IIV3 or IIV4 would be 80.51%/76.81%, 65.07%/58.48%, and 44.06%/33.77%. In the context of the emergent vaccination after outbreak, when the vaccination rate was 30%, 50%, and 70%, the TAR after vaccination with IIV3 or IIV4 was 85.94%/82.46%, 73.55%/67.03% and 57.90%/47.54%. In the context of combined intervention of vaccination and isolation before outbreak, when the vaccination rate is $\geq 50\%$, the TAR would be $< 1\%$. In the context of combined intervention of emergent vaccination and isolation after outbreak, when the vaccination rate is $\geq 50\%$, the TAR would be $< 5\%$. Conclusion Influenza B virus Yamagata-lineage has a strong ability to spread in school outbreaks. In the context of vaccination with IIV3 or IIV4, high coverage combined with isolation is an effective prevention and control measure.

Key words Influenza B/Yamagata-lineage virus; Outbreak; SEIAR model; Basic reproduction number; Influenza vaccine



流感病毒根据基质蛋白和病毒核蛋白，可以分为甲、乙、丙、丁 4 种型别，其中主要感染人类并且导致流行暴发的主要为甲型和乙型^[1]。全球乙型流感研究项目 (GIBS) 发现乙型流感是 21 世纪的常见病毒，主要包括乙型/Victoria 系 (B/V) 和乙型/Yamagata 系 (B/Y)，在 2000—2013 年间约占全球 26 个国家中监测病例的 20%^[2-3]。2017—2018 年全球多国的流感监测显示 B/Y 病例占比最大^[3-5]，在广东省由 B/Y 所致的学校暴发疫情高达 52%^[6]。国际上常用的流感灭活疫苗 (IIV) 根据乙型流感的组分不同分为三价 (IIV3) 和四价 (IIV4)，IIV3 按照每年世界卫生组织推荐组分选择乙型毒株的其中一系^[7]。2017 年前我国内地一直使用 IIV3，自 2018 年起我国批准 IIV3 和 IIV4 同时上市，深圳市为减少流感暴发疫情，对中小学人群推广流感疫苗免费接种，但 2017 年乙型流感的暴发流行使群众对流感疫苗的防控效果失去信心，可能会影响到学生的接种率。本研究拟运用易感者-潜伏期-显性/隐性感染者-移出者 (SEIAR) 动力学模型，模拟 2017—2018 年深圳市学校 B/Y 流感暴发疫情，估算 B/Y 的传播能力，评价疫苗接种 (IIV3/IIV4) 和隔离对疫情控制措施的防控效果。

1 资料与方法

收集 2017 年 11—12 月深圳发场所类别、易感人数、累计发病人数、疫情持续时间、已采取的措施等，由于流感的主要传播市来自不同街道和学校的 9 起由 B/Y 引起的学校暴发疫情数据，包括暴发时间、报告时间、暴途径为近距离的飞沫传播，本研究认为这 9 起疫情均为独立的暴发疫情。选取其中一起疫情模拟单一和综合使用常见措施的效果，包括在疫情发生前疫苗接种 (V_P)，疫情发生后单独隔离 (I_S)、单独应急接种 (V_D)、疫情发生前疫苗接种+隔离 (V_P+I_S)、应急接种+隔离 (V_D+I_S)。运用 SEIAR 动力学模型模拟 B/Y 型流感的自然传播规律，通过调整模型参数模拟隔离和疫苗接种措施防控效果^[6]。

1.1 无干预模型

按照传染病动力学模型原理^[8]，建立含隐性感染者的 SEIAR 无干预模型，总人群分为易感人群 (S)、暴露人群 (E)、显性感染者群 (I)、隐性感染者群 (A) 和恢复者群 (R)，假设人群总数保持恒定，易感者的接触情况相等，人群有同质性，由于研究的是短时间的暴发疫情，本研究假设在暴发疫情结束前恢复者的抗体水平仍然较高不会再次感染。微分方程如下，具体参数见表 1:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta S(I + \kappa A) \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S(I + \kappa A) - (1-p)\omega E - p\omega' E \\ \frac{dI}{dt} &= (1-p)\omega E - \gamma I \\ \frac{dA}{dt} &= p\omega' E - \gamma' A \end{aligned}$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \gamma' A$$

流程图如下：

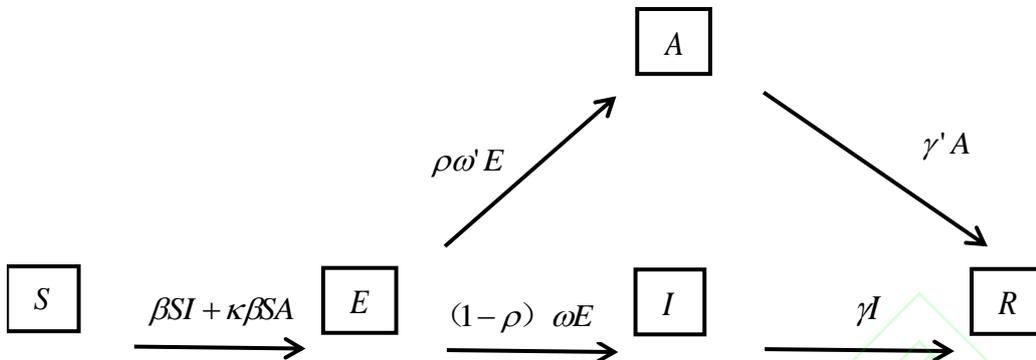


表1 SEIAR模型的参数定义及取值
Table 1 Parameter definition and value of SEIAR model

参数	意义	单位	取值	估计方法
β	传染率系数	1	^a	根据实际疫情拟合
κ	与显性感染者相比隐性感染者传染力系数	1	0.5000	参考文献[9-13]
ω	潜伏期系数	1/d	0.5263	参考文献[9-13]
ω'	隐性感染者潜隐期系数	1/d	0.8333	参考文献[9-13]
ρ	隐性感染比例	1	0.1400	参考文献[9-13]
γ	显性感染者移出率系数	1/d	0.2128	根据实际疫情获得
γ'	隐性感染者移出率系数	1/d	0.2439	参考文献[9-13]

注：a.根据实际疫情数据拟合获得

1.2 隔离模型(SEIARQ 模型)

假设 I 的隔离率为 100%，转为隔离人群 (Q) 中，但 A 仍存在传播能力，微分方程如下：

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta S \kappa A \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S \kappa A - (1-p)\omega E - p\omega' E \\ \frac{dI}{dt} &= (1-p)\omega E - \gamma I \\ \frac{dA}{dt} &= p\omega' E - \gamma' A \\ \frac{dQ}{dt} &= I - \gamma Q \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \gamma' A \end{aligned}$$

1.3 疫苗接种模型

1.3.1 疫苗保护率 (VE)

在 2017—2018 年流感季节中，中国香港研究发现，四价流感灭活疫苗 (IIV4) 对 B/Y 的 VE 为 65.3%^[14]；一项针对不匹配情况下 VE 的 Meta 分析发现，当 IIV3 与乙型流感流行株不匹配时，仍存在中等跨系保护^[15]，故本研究参考 2017—2018 年流感季加拿大的研究结果，认为当时不匹配的 IIV3

对 B/Y 的 VE 为 55%^[5]。

1.3.2 疫情发生前疫苗接种

假设疫情发生前部分人已接种过流感疫苗并产生抗体，则暴发时易感人群分为接种疫苗(S_v)和未接种疫苗(S)两类。接种疫苗人群用下标“v”加以区分，其易感性和传染性均降低 d 倍， $d = 1 - VE$ 。微分方程表示：

$$\begin{aligned}\frac{dS_v}{dt} &= -\beta S_v(1-d)^2(I_v + \kappa A_v) - \beta S_v(1-d)(I + \kappa A) \\ \frac{dE_v}{dt} &= \beta S_v(1-d)^2(I_v + \kappa A_v) + \beta S_v(1-d)(I + \kappa A) - (1-p)\omega E_v - p\omega' E_v \\ \frac{dI_v}{dt} &= (1-p)\omega E_v - \gamma I_v \\ \frac{dA_v}{dt} &= p\omega' E_v - \gamma' A_v \\ \frac{dR_v}{dt} &= \gamma I_v + \gamma' A_v \\ \frac{dS}{dt} &= -\beta S(I + \kappa A) - \beta S(1-d)(I_v + \kappa A_v) \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S(I + \kappa A) + \beta S(1-d)(I_v + \kappa A_v) - (1-p)\omega E - p\omega' E \\ \frac{dI}{dt} &= (1-p)\omega E - \gamma I \\ \frac{dA}{dt} &= p\omega' E - \gamma' A \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \gamma' A\end{aligned}$$

1.3.3 疫情发生后应急接种

本研究采用 SEIARV 模型，假设只对易感人群 S 接种疫苗，比例为 μ' ，实际工作中应急接种通常在短时间内完成（如 1d 内），因此本研究采用脉冲函数进行模拟，即 $\text{impulse}(\mu' S, t_0, t_i)$ 。其中， $\mu' S$ 为单位时间接种量， t_0 为应急接种实施时间， t_i 为脉冲函数重复时间间隔，本研究仅模拟接种一次，故 $t_i = \infty$ 。设免疫人群 (V) 在接种疫苗 10d 后产生抗体^[15]，假设接种疫苗后未产生抗体前仍会被感染，此人群为 V_1 ，已完成接种并产生抗体者为 V_2 ，单位时间由 V_1 转变为 V_2 的速率比例为 f ，而 V_1 有另一种可能因为接触 I 或 A 而被感染变成 E 。微分方程为：

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta S(I + \kappa A) - \text{impulse}(\mu' S, t_0, t_i) \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S(I + \kappa A) + \beta V_1(1-d)(I + \kappa A) - (1-p)\omega E - p\omega' E \\ \frac{dI}{dt} &= (1-p)\omega E - \gamma I \\ \frac{dA}{dt} &= p\omega' E - \gamma' A \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \gamma' A \\ \frac{dV_1}{dt} &= \text{impulse}(\mu' S, t_0, t_i) - \beta V_1(1-d)(I + \kappa A) - f d V_1 \\ \frac{dV_2}{dt} &= f d V_1\end{aligned}$$

1.4 参数估计及数据处理方法

1.4.1 计算基本再生数 (R_0)

本研究通过现场调查 2017 年 11—12 月发生在深圳市的 9 起由 B/Y 引起的学校流感暴发疫情的相关数据，包括暴发时间、报告时间、暴发场所类别、累计病例数、易感人数、疫情持续时间等，运用无干预模型对实际发病情况进行拟合，模拟获得每起疫情的传染率系数 (β)，参照公式计算出 R_0 （在易感人群中 1 个传染源在整个传染期内预期导致其他人感染的新病例数^[9]）。在本研究中用于判断流感在人群中的传播能力。公式如下：

$$R = \frac{\beta S(1-p)}{\gamma} + \frac{\beta S \kappa p}{\gamma'}$$

1.4.2 评价防控措施

选取其中 R_0 最接近平均值的一起暴发疫情，运用 SEIARQ 和 SEIARV 模型模拟干预措施的防控效果。累计罹患率 (TAR) 和暴发持续时间 (DO) 将用于判断防控措施效果。模型模拟使用

Berkeley Madonna 8.3.18 软件, 数据录入和相关制图使用 Excel 2010 软件。累计罹患率: 在疾病暴发流行期间, 患该病累计病例数占总人口数的百分比。

2 结果

2.1 暴发疫情的流行病学特征

本研究通过现场调查收集深圳市 2017 年 11—12 月间发生的 9 起由 B/Y 流感病毒引起的学校暴发疫情数据, 其中 7 起在小学, 2 起在中学。2017 年深圳市 6~14 岁中小学生的流感疫苗接种率仅为 0.27% (10038/3671084), 故本研究忽略学生自行接种流感疫苗的保护效果, 默认在校师生均为易感人群。易感人数为 1079~1683 人, TAR 为 0.47%~1.67%。代入无干预模型中, 拟合后数据与实际暴发疫情数据进行拟合优度检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 说明模型拟合效果理想。将拟合获得的 β 代入公式获得 R_0 最小 2.30, 最大 10.26, 平均为 5.97 (95%CI: 3.66~8.28), 见表 2。

表2 2017年深圳市9起学校B/Y流感病毒暴发疫情概况
Table 2 Information of 9 influenza B/Yamagata outbreaks in schools in Shenzhen, 2017

序号	学校名称	疫情发生日期 (年-月-日)	易感人群总数 (人)	累计患病数 (人)	暴发持续时间(d)	累计罹患率 (%)	拟合优度检验		基本再生数 R_0
							χ^2 值	P 值	
1	A 小学	2017-11-23	1380	23	21	1.67	7.287	0.30	5.99
2	B 小学	2017-12-10	1679	26	16	1.55	4.018	0.13	7.62
3	C 小学	2017-12-15	1151	16	23	1.39	0.681	0.88	10.26
4	D 小学	2017-12-15	1608	20	15	1.24	2.120	0.55	7.07
5	E 中学	2017-12-6	1531	18	24	1.18	9.216	0.10	9.71
6	F 小学	2017-12-17	1409	20	17	1.42	2.980	0.81	5.42
7	G 小学	2017-11-10	1498	7	8	0.47	0.251	1.00	2.35
8	H 中学	2017-11-24	1683	13	12	0.77	4.866	0.43	3.01
9	I 小学	2017-11-30	1079	18	24	1.67	4.399	0.99	2.30

2.2 选取疫情概况

选取其中基本再生数最接近平均值的一起小学流感暴发疫情进行防控措施效果拟合评价。疫情概况如下: 深圳市 A 学校共有学生 1300 名, 教职工 80 名, 开设 6 个年级 24 个班。二 (1) 班自 11 月 23 日开始陆续有学生出现发热、咳嗽、全身酸痛等症状, 至 11 月 30 日已有 18 名学生患病, 疾病预防控制中心专业技术人员接到报告后开展流行病学调查, 共采集 18 名患病学生咽拭子进行核酸 PCR 检测显示 B/Y 流感病毒阳性, 确认这是一起 B/Y 流感病毒引起的暴发疫情, 采取加强晨检、健康教育、隔离和停课 1 周的防控措施。自 12 月 3 日最后 1 例发病后最长潜伏期内无新发病学生, 疫情得到有效控制, 见图 1。

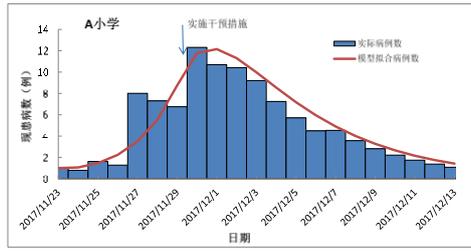


图1 A小学实际暴发疫情与模型拟合数据

Figure 1 Actual outbreak data and model fitting data in primary school A

2.3 防控措施效果

本研究将该疫情的流行过程分为2个阶段：无干预阶段（2017年11月23日至11月29日）和干预阶段（2017年11月30日至12月13日）。将疫情代入SEIAR模型进行曲线拟合，在无干预措施下的 $\beta_0=0.001$ ($\chi^2=7.287$, $P=0.300$)和综合干预 $\beta_1=8.71e-13$ ($\chi^2=8.924$, $P=0.980$)，拟合效果较好，代入公式计算获得 $R_0=5.99$ ，干预后再生数 $R_1=5.20e-09$ 。如果不采取任何干预措施，疫情将持续52d，全校累计感染人数为1374人，在疫情第18天达到高峰，当天新发病例数为112例(TAR=99.57%)。

2.3.1 单独隔离措施(Is)

假设从第8天接到疫情报告开始，模拟不同时间采取Is对疫情的干预效果。发现随着隔离日期的推后，从第8天至第12天，TAR上升明显，从5.23%升至24.37%。但DO变化不大，从46d升至57d，见表3和图2。

表3 模拟不同时间采取隔离措施的疫情发病情况

Table 3 Simulation of incidence in the context of isolation at different times in outbreak

干预措施	累计罹患率 (%)	暴发持续时间 (d)
无干预	99.57	52
现实干预后	2.17	22
疫情发生后不同时间采取单独隔离(Is)		
Is8	6.09	46
Is9	9.28	51
Is10	13.84	54
Is11	20.22	56
Is12	28.33	57

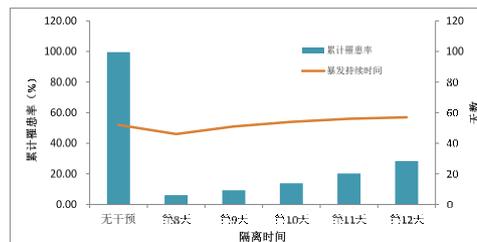


图2 模拟无干预措施和不同隔离时间的发病情况

Figure 2 Simulation of incidence in the context of non-interventions and isolation at different times

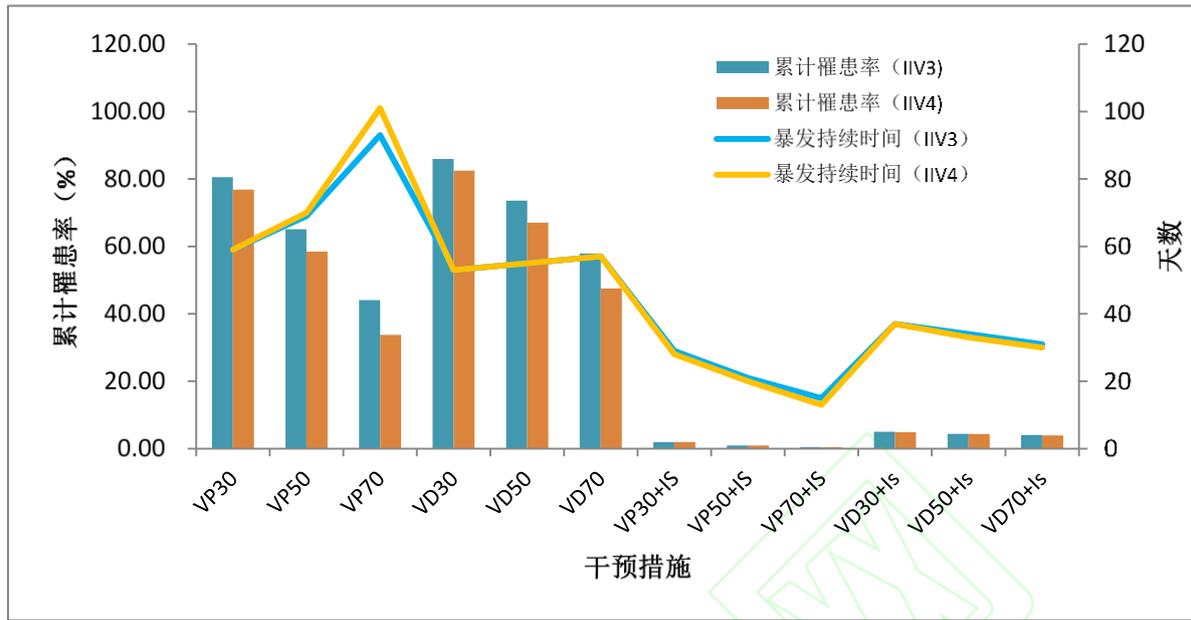
2.3.2 疫情发生前疫苗接种 (V_P)

假设在疫情发生前接种 IIV3 或 IIV4, 模拟不同接种比例下疫情发病情况, 结果显示单独采取 V_P 可有效降低 TAR。当接种比例为 50%, V_P (IIV3) 和 V_P (IIV4) 的 TAR 分别为 65.07% 和 58.48%, IIV4 与 IIV3 相比, TAR 降低 6.59%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.702$, $P<0.05$); 当接种比例为 70%, TAR 分别为 44.06% 和 33.77%, IIV4 与 IIV3 相比, TAR 降低 10.29% ($\chi^2=30.723$, $P<0.05$)。当采取 V_P+I_S 时, TAR 下降比例均较为明显, 无论 IIV3 还是 IIV4, 当接种比例 $\geq 50\%$, TAR 均 $<1\%$, 见表 4 和图 3。

表4 模拟采取不同疫苗接种措施的疫情发病情况
Table 4 Simulation of incidence in the context of different vaccination measures

干预措施	疫苗名称	累计罹患数 (人)	未患病数 (人)	χ^2 值	P 值	累计患病率 (%)	暴发持续时间 (d)
疫情发生前疫苗接种(V_P)							
V_P30	IIV3	1111	269	5.612	0.02	80.51	59
	IIV4	1060	320			76.81	59
V_P50	IIV3	898	482	12.702	<0.01	65.07	69
	IIV4	807	573			58.48	70
V_P70	IIV3	608	772	30.723	<0.01	44.06	93
	IIV4	466	914			33.77	101
疫情发生前接种+隔离 (V_P+I_S)							
V_P30+I_S	IIV3	27	1353	0.000	1.00	1.96	29
	IIV4	27	1353			1.96	28
V_P50+I_S	IIV3	13	1367	0.000	1.00	0.94	21
	IIV4	13	1367			0.94	20
V_P70+I_S	IIV3	6	1374	0.000	1.00	0.43	15
	IIV4	6	1374			0.43	13
单独应急接种 (V_D)							
V_D30	IIV3	1186	194	6.274	0.01	85.94	53
	IIV4	1138	242			82.46	53
V_D50	IIV3	1015	365	14.048	<0.01	73.55	55
	IIV4	925	455			67.03	55
V_D70	IIV3	799	581	29.713	<0.01	57.90	57
	IIV4	656	724			47.54	57
应急接种+隔离 (V_D+I_S)							
V_D30+I_S	IIV3	69	1311	0.031	0.86	5.00	37
	IIV4	67	1313			4.86	37
V_D50+I_S	IIV3	61	1319	0.009	0.93	4.42	34
	IIV4	60	1320			4.35	33
V_D70+I_S	IIV3	56	1324	0.038	0.85	4.06	31
	IIV4	54	1326			3.91	30

注: IIV3.三价流感灭活疫苗; IIV4.四价流感灭活疫苗; V_P .疫情发生前接种疫苗; V_D .疫情发生后应急接种疫苗; V_P+I_S .疫情发生前接种+隔离措施; V_D+I_S .疫情发生后应急接种+隔离措施; 30、50、70代表不同的接种比例



注: IIV3.三价流感灭活疫苗; IIV4.四价流感灭活疫苗; V_P .疫情发生前接种疫苗; V_D .疫情发生后应急接种疫苗; V_P+Is .疫情发生前接种+隔离措施; V_D+Is .疫情发生后应急接种+隔离措施; 30、50、70代表不同的接种比例

图3 模拟接种三价或四价流感疫苗在不同干预措施下发病情况

Figure 3 Simulation of incidence in the context of vaccination with IIV3 or IIV4 under different interventions

2.3.3 疫情发生后应急接种 (V_D)

假设在疾病预防控制中心接到报告后立刻采取应急接种, 将不同的接种比例代入 SEIARV 模型中, 结果显示单独采取 V_D 虽然可以降低 TAR, 但效果不如 V_P 明显。当接种比例为 50%, V_D (IIV3) 和 V_D (IIV4) 的 TAR 分别为 73.55% 和 67.03%, 与 V_P 相比差异有统计学意义 ($\chi^2_{IIV3}=23.309$, $\chi^2_{IIV4}=21.576$, P 均 <0.05), 当接种比例为 70%, TAR 分别为 57.90% 和 47.54%, 与 V_P 相比差异有统计学意义 ($\chi^2_{IIV3}=52.872$, $\chi^2_{IIV4}=54.194$, P 均 <0.05)。当采取 V_D+Is , 接种 IIV3 或 IIV4, TAR 均 $<5\%$ 。

最有效的单独干预措施是第 8 天单独 Is, TAR 降至 5.23%, DO 为 46d; 在联合干预措施中, $V_{P70\%}$ (IIV4) +Is 是最有效的措施, 可将 TAR 降至 0.43%, DO 为 13d, 见表 3、表 4 和图 3。

3 讨论

乙型流感在 5~17 岁学龄儿童中感染非常普遍^[3,6,16], 学龄儿童不仅在学校, 在家庭和社区的流感传播中也发挥非常重要的作用^[7], 因此对乙型流感在学龄儿童中的传播模式进行研究和防控措施评价非常重要。本研究运用 SEIAR 模型拟合发现 2017 年底的 B/Y 流感病毒传播能力很强, R_0 平均 5.97 (95%CI: 3.66~8.28), 考虑与多年来 B/Y 流感病毒在我国并非优势毒株, 且流感疫苗接种比例较低导致易感人群堆积有关^[3,6]。本次结果高于既往关于总人群流感传播能力的研究 (1.2~2.3) ^[1,17-18], 低于一项关于流感病毒在学校流感突发公共卫生事件传播能力的研究 (8.2) ^[11], 可能与学校的高人口密度和高人口接触水平有关, 故应该更加重视学校流感防控措施评价的研究。

本研究发现, 隔离是发生暴发疫情后最有效的单独防控措施, 但随着隔离日期推后效果有所下降, 因此保障学校疾病监测系统正常运转, 尽早发现并隔离病例对流感暴发疫情防控有重要意义^[19]。在流感疫苗紧缺或者接种比例较低的地区, 发生流感暴发疫情后, 应重点落实病例隔离措施; 然而居家隔离的不规范往往引起社区流感暴发, 故通过疫苗接种提高人群免疫力应该作为预防流感暴发的首选措施^[16,20]。

本研究结果显示,针对 B/Y 导致的流感暴发疫情, IIV4 降低 TAR 的效果优于 IIV3^[15], V_P 与 V_D 相比显示出更好的防控效果^[21], 如果接种比例达到 70%, 接种 IIV4 可使 TAR 进一步减少 10.29%。Crépey 等^[22]2015 年首次运用模型模拟得到, 如果美国在 2000—2013 年用四价流感疫苗替换三价流感疫苗可减少 16% 的 B 型流感发病。该研究针对人群为报告病例, 包含暴发和散发病例, 而本研究主要针对暴发病例, 疾病的再生数高于散发病例, 所以疫苗的保护率有所下降。

由于群体免疫作用, 对学龄儿童开展流感疫苗接种可以间接保护未接种的学生或社区人群, 降低流感发病数, 减少缺勤缺课等^[22-23]。本研究将疫苗保护率和群体免疫效应加入 SEIAR 模型中, 更准确地反映接种疫苗后疫苗保护失败和群体免疫对疾病传播的影响, 并在国内首次将 IIV3 和 IIV4 的防控效果进行对比评价。结果显示, 无论使用 IIV3 还是 IIV4, 单独采取疫苗接种对疫情防控效果不理想, 但是当疫苗接种比例维持在 50% 以上, 同时结合学校的隔离措施, 可有效防止流感暴发疫情的发生。Tricco 等^[24]针对疫苗不匹配时 VE 的 Meta 分析发现, IIV3 对不匹配的乙型流感存在中等跨系保护。Darvishian 等^[25]在 2017 年首次使用广义线性混合模型根据流感病毒的流行株和病毒活动强度的疫苗匹配计算调整后的疫苗效力, 针对老年人检测阴性病例对照进行 Meta 分析发现, 当出现流感区域性和广泛暴发的时候, 无论疫苗是否匹配, 对于预防实验室确诊流感是有效的。因此疾病预防控制部门在开展学校集中流感疫苗接种前, 应加强疫苗预防作用的宣教, 如遇 IIV4 紧缺, 用 IIV3 替换对流感防控仍然有效; 同时需要提高接种意愿, 运用群体免疫达到全人群预防的效益, 并在发现流感病例后及时采取隔离措施。

本研究所运用的 SEIAR 动力学模型建立在假设人群同质性良好, 接触率和易感性一致的前提下, 忽略了个人行为改变对易感性的影响, 可能导致实际防控效果被高估。另外, 有部分流感自然史的相关参数(如潜伏期、隐性感染比例、病程等)来自于文献, 尽管有研究表明 SEIAR 模型对这些参数不敏感^[9], 但本研究的取值可能会对结果造成一定的影响。并且由于我国的 IIV4 刚上市, 而既往 IIV3 的疫苗接种比例并不高, 缺乏更接近实际的疫苗保护率数据, 故本研究关于疫苗保护率的数据来自参考文献, 可能与实际保护效果有差异。在深圳市实施中小學生免费接种流感疫苗后, 可有效填补我国儿童流感疫苗保护效果的研究空白, 后续将加大相关研究力度, 为以后政策推广提供数据支持。



梁静: 模型构建、作图及论文撰写方琼: 论文构思及修改陈田木: 模型构建及数据分析指导钟剑明: 数据收集及整理蔡琳: 论文数据分析曹丽: 数据收集及整理林宝妮: 论文数据分析吴冬婷: 英文翻译 ORCID: 0000-0001-7335-1643

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2018年版)[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.020.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guidelines for influenza (2018th edition)[J]. *Chin J Infect Control*, 2018, 17(2): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.020.
- [2] Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015, 9(Suppl 1): 3-12. DOI: 10.1111/irv.12319.
- [3] Yang J, Lau YC, Wu P, et al. Variation in influenza b virus epidemiology by lineage, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(8): 1536-1540. DOI: 10.3201/eid2408.180063.
- [4] Flannery B, Chung JR, Belongia EA, et al. Interim estimates of 2017-18 seasonal influenza vaccine effectiveness—United States, February 2018[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(4): 1020-1025 DOI: 10.1111/ajt.14730.
- [5] Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, et al. Early season co-circulation of influenza A(H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(5). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.5.18-00035.
- [6] 康敏, 谭小华, 杨宇威, 等. 广东省 2017—2018 年冬季流感流行特征研究[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(8): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.011.

- Kang M, Tan XH, Yang YW, et al. Epidemiological characteristics of influenza in Guangdong province, during winter of 2017-2018[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(8): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.011.
- [7] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2018-2019)[EB/OL]. (2018-09-21) [2019-12-10]. <http://guide.medlive.cn/guideline/16537>.
Chinese Center for Disease Control and Prevention. China's influenza vaccine vaccination technical guide (2018-2019)[EB/OL]. (2018-09-21) [2019-12-10]. <http://guide.medlive.cn/guideline/16537>.
- [8] Arino J, Brauer F, Van Den Driessche P, et al. Simple models for containment of a pandemic[J]. *J Roy Soc Interface*, 2006, 3(8): 453-457.
- [9] 陈田木, 刘如春, 张锡兴, 等. 长沙市甲型 H1N1 流感流行干预措施效果的数学模拟[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(2): 205-210.
Chen TM, Liu RC, Zhang XX, et al. Simulating the effects of intervention strategies on the epidemic of influenza A(H1N1) using dynamic model in Changsha city[J]. *Chin J Health Stat*, 2015, 32(2): 205-210.
- [10] Longini IM Jr, Nizam A, Xu SF, et al. Containing pandemic influenza at the source[J]. *Science*, 2005, 309(5737): 1083-1087. DOI: 10.1126/science.1115717.
- [11] Chen T, Chen TM, Liu RC, et al. Transmissibility of the influenza virus during influenza outbreaks and related asymptomatic infection in mainland China, 2005-2013[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166180. DOI: 10.1371/journal.pone.0166180.
- [12] Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus[J]. *Science*, 2009, 326(5953): 729-733. DOI: 10.1126/science.1177373.
- [13] Liu RC, Leung RKK, Chen TM, et al. The effectiveness of age-specific isolation policies on epidemics of influenza A (H1N1) in a large city in central South China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132588. DOI: 10.1371/journal.pone.0132588.
- [14] Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, et al. Interim estimate of influenza vaccine effectiveness in hospitalised children, Hong Kong, 2017/18[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(8). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.18-00062.
- [15] Sun YZ, Bian C, Xu K, et al. Immune protection induced on day 10 following administration of the 2009 A/H1N1 pandemic influenza vaccine[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14270. DOI: 10.1371/journal.pone.0014270.
- [16] Matias G, Haguinet F, Lustig RL, et al. Model estimates of the burden of outpatient visits attributable to influenza in the United States[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 641. DOI: 10.1186/s12879-016-1939-7.
- [17] Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1)[J]. *BMC Med*, 2009, 7: 30. DOI: 10.1186/1741-7015-7-30.
- [18] Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings[J]. *Science*, 2009, 324(5934): 1557-1561. DOI: 10.1126/science.1176062.
- [19] Chen TM, Huang YX, Liu RC, et al. Evaluating the effects of common control measures for influenza A (H1N1) outbreak at school in China: a modeling study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177672. DOI: 10.1371/journal.pone.0177672.
- [20] Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern infectious disease epidemiology[M]. New York, NY: Springer, 2010. DOI: 10.1007/978-0-387-93835-6.
- [21] Nichol KL, Tummers K, Hoyer-Leitzel A, et al. Modeling seasonal influenza outbreak in a closed college campus: impact of pre-season vaccination, in-season vaccination and holidays/breaks[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9548. DOI: 10.1371/journal.pone.0009548.
- [22] Crépey P, De Boer PT, Postma MJ, et al. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015, 9(Suppl 1): 39-46. DOI: 10.1111/irv.12318.
- [23] Gaglani MJ. Editorial commentary: school-located influenza vaccination: why worth the effort?[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(3): 333-335. DOI: 10.1093/cid/ciu344.
- [24] Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Medicine*, 2013, 11:153. DOI:10.1186/1741-7015-11-153
- [25] Darvishian M, Van Den Heuvel ER, Bissielo A, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies[J]. *Lancet*, 2017, 5(3): 200-211. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30043-7.