

· 学科进展与展望 ·

国家自然科学基金重大项目“基于现代信息技术研究传染病时空传播与流行规律”研究成果综述

方立群¹ 马家奇² 周晓农³ 姜庆五⁴ 宫鹏⁵ 曹务春¹

(1 军事医学科学院微生物流行病学研究所, 北京 100071; 2 中国疾病预防控制中心信息中心, 北京 102206;

3 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 上海 200025; 4 复旦大学, 上海 200433;

5 中国科学院遥感应用研究所, 北京 100101)

[摘要] 本文简要介绍了项目在传染病流行病学数据整合及其共享分析技术平台建设、血吸虫病时空动态传播的多尺度量化模型、血吸虫病时空传播和动态预测模型、肾综合征出血热时空分布与传播规律、生态流行病学、传播风险预测等方面取得的重要创新性研究成果。

[关键词] 重大项目, 传染病, 现代信息技术, 流行规律, 研究成果

当今, 全球新传染病不断出现, 已控制的传染病死灰复燃, 对人类健康和生命安全造成严重的危害。我国是世界上传染病发病最多的国家之一, 虽然已建立起较完备的流行病学监测网, 积累了大量的传染病疫情和媒介生物方面的信息数据, 但大多是分散、孤立的资料, 技术上也难于实现集成分析与联合处理, 极大地限制了其在指导预防策略和措施制定方面发挥应有的作用。其根本原因是缺乏统一的数据结构标准和分析技术平台, 没有可以进行比较分析的共有的时间和空间基础。传染病的发生与流行是病原体、环境、媒介及宿主之间相互作用的结果, 其影响因素多且有明显的区域性差异, 在时空传播上具有显著的多尺度效应, 要理解传染病的时空传播与流行规律, 不仅需要多方面研究手段, 而且需要各种相关信息数据的支持。应用快速发展的现代信息技术开展传染病的时空传播与流行规律研究是传染病防控研究的新趋势, 不仅能动态分析传染病的时间与空间分布特征, 而且可以从全新的角度和方式来研究和认识传染病, 从其发生和流行的环境来观察传染病, 深化对传染病的监测和预警, 有利于发现重点疫区, 为制订适宜的防治策略和措施奠定基础, 从而, 为大面积的监测提供经济、有效的方法, 为突发疫情的有效控制提供决策依据。

1 概况

国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)从国家经济、社会、科技发展的需要出发, 选择当前预防医学研究领域具有前瞻性、基础性、战略性的重大科学问题, 由生命科学部(2009年9月以后本项目划归新成立的医学科学部管理)、地球科学部联合组织实施预防医学领域第一个国家自然科学基金重大项目。目的是通过整合我国已有的大量传染病流行病学数据和较完善的传染病流行病学监测和报告系统, 建立针对重要传染病的综合分析技术方法和信息共享技术平台, 分析在我国快速发展过程中不同类型传染病的流行规律变化及其主要的自然和社会因素, 建立流行病学动态模型, 为传染病预防体系的有效运作提供科学的决策依据。

该重大项目负责人由中国人民解放军军事医学科学院微生物流行病学研究所的曹务春研究员和中国科学院遥感应用研究所的宫鹏研究员担任, 总经费800万元。下设4个课题:(1)我国重要传染病流行病学数据的收集与整合及其共享分析技术平台的建立;(2)传染病流行与地理环境因素关系分析;(3)重要传染病环境相关因素流行病学模型的建立;(4)不同时空尺度的传染病流行规律研究及其模拟与分析。项目实施过程中注重学科交叉、优势

本文于2010年10月22日收到。

互补、积极合作与学术交流,实现了课题之间的资源与信息共享。项目组每年召开一次学术研讨会,课题组之间进行不定期的学术研讨与合作研究讨论,有许多研究成果由项目组内不同课题组共同完成。项目于2007年11月进行了中期交流与评估,对项目及各课题前期的研究工作进行了广泛深入的研讨,认真评估了研究的进展情况,检查了国际合作与交流计划的执行情况,并对项目后期的实施方案提出了咨询评估意见。各课题组在后期的研究中进一步凝炼科学问题,突出重点,在显示各自特色的同时,重视抓住科学、合理、充分地应用地理信息技术研究传染病流行规律这一核心内容开展研究;并对已构建的模型加强验证。通过项目组全体成员5年的共同努力,全面完成了计划任务书的研究内容,达到了预期的研究目标。

2 项目取得的重要研究进展

该项目属预防医学与地理信息技术相结合的跨学科交叉研究,以血吸虫病、肾综合征出血热等对我国人民健康威胁较大的重要传染病为研究对象,通过整合我国已有的大量传染病流行病学数据和较完善的传染病流行病学监测和报告系统,建立针对重要传染病的综合分析技术方法和信息共享技术平台,分析在我国快速发展过程中不同类型传染病的流行规律变化及其主要的自然和社会因素,建立重要传染病的流行病学动态模型,为传染病预防体系的有效运作提供科学的决策依据。主要创新性研究成果有:

2.1 传染病流行病学数据整合及共享分析技术研究

首次建立了“中国血吸虫病环境数据库”、“中国肾综合征出血热综合数据库”、“传染病综合信息数据库”、“不同类型试验区血吸虫病空间数据库”、“全国湿地数据库”、“全球迁徙鸟类数据库”等。建立了具有时间、空间、人群3个维度信息集合的传染病流行病学数据资源模型,引入球面坐标进行空间位置的计算,发展了基于球面坐标的3维地理信息和遥感一体化的大尺度地空间信息技术。

开发出“流行病学网络地理信息系统”、“传染病防治及应急处置决策支持系统”,以及血吸虫病、肾综合征出血热、流感等重点传染病地理信息应用系统。在汶川地震灾区传染病症状监测、卫生学流行病学侦察及传染病防控,以及玉树地震灾区公共卫生监测、移动疫情应急监测和卫生流行病学调查中

实现了利用空间数据定位,动态展示监测点和前方工作组的现场工作位置空间分布分析,使信息交流和展示更加准确,及时获得现场的监测信息、卫生流行病学本底等,为应急防控决策提供了有力支持。以上研究结果发表在 *Bull World Health Organ* (2009, 87: 619—623)等期刊上。构建的相关环境基础数据库在公共卫生领域得到充分应用, *Nature* (2009, 458: 134)对相关研究结果进行了专题报道。

2.2 传染病时空动态分布研究

基于钉螺个体的空间位置,阐明了多尺度钉螺的时空分布模式,发现钉螺个体间相互吸引,分布的基本成分是个体群,而不是单个体,提出了钉螺“广义负二项分布”新模式。基于遥感数据与钉螺生态学研究结果,建立了新的湖沼地区钉螺孳生地探测方法,提出湖沼地区“钉螺指数”概念,经现场验证该方法能自动、半自动地确定我国湖沼地区钉螺孳生地的位置与范围。以随机过程为理论依据,建立了血吸虫病高风险区域探测技术,并将其与钉螺孳生地的遥感提取技术相结合确定高风险钉螺孳生地。建立了用于钉螺分布与密度预测的小尺度钉螺孳生地分布模型,并用于指导钉螺孳生地监测。明确了我国肾综合征出血热发病时空热点地区的动态变化特征,阐述了我国肾综合征出血热疫源地时空动态变迁、人群发病的季节性变化特征、流行强度变化特征以及血清型分布模式,为肾综合征出血热采取有针对性的防控策略提供了科学依据。有关研究结果发表在 *Emerg Infect Dis* (2009, 15: 2043—2045); *Acta Trop* (2008, 107: 217—223); *Geospatial Health* (2007, 2: 75—84)等期刊上。

2.3 传染病环境危险因素研究

结合血吸虫病疾病负担伤残调整寿命年(Disability adjusted life year, DALY)的调查与计算,完成了人群感染率与血吸虫病疾病负担间的关系式,可用于血吸虫病干预措施的评价;系统开展了钉螺与环境因素关系的研究,对钉螺暴露于低温环境下的温度-时间-死亡率的关系、钉螺冷驯化现象、钉螺的耐寒机制、钉螺生存与水淹时间开展了实验研究,对钉螺的耐寒机制、大雪对钉螺生存的影响进行了现场研究,明确了温度、微生态环境及水位变化等对钉螺分布的影响。

在肾综合征出血热环境危险因素的景观流行病学研究中,定量评估了土壤类型、土地利用、植被、海拔、气候等自然与社会因素对我国肾综合征出血热传播流行的影响,发现土地利用、气象等对我国不同

类型疫区肾综合征出血热发生与流行的影响具有空间异质性,并利用长期监测数据分析了环境因素在我国肾综合征出血热疫源地类型变化中的影响,为探索上世纪 80 年代以来我国肾综合征出血热疫源地类型发生变化的原因提供了科学依据。

在家鼠型疫区(北京市)、混合型疫区(山东省)和野鼠型疫区(大兴安岭林区)选择研究现场开展流行病学调查研究,结合应用空间流行病学、计量经济学等研究方法,分析了土地利用类型、气象因素、厄尔尼诺指数及其滞后效应、社会经济因素等对不同类型疫区肾综合征出血热传播流行的影响。有关研究结果发表在 *Emerg Infect Dis* (2007, 13: 1301—1306); *PLoS Negl Trop Dis* (2010, 4: e789); *Geospatial Health* (2007, 2: 59—73); *Ecohealth* (2008, 5: 137—148); *Am J Trop Med Hyg* (2008, 78: 188—194) 等期刊上。

2.4 传染病传播风险预测与模拟研究

建成了从个体到全国尺度基于过程的血吸虫病传播模型,并利用实地调查和自主研发的无线传感器网络环境实时监测系统获得的数据对模型进行验证,取得了开创性、有特色的研究成果。建立了血吸虫病气候预测模型、钉螺温度-生存模型、血吸虫扩散模型等,对血吸虫病可能传播的范围、血吸虫传播指数、钉螺适宜的孳生地范围进行了预测,预测年限外延至 2050 年和 2070 年时段,提出了我国血吸虫病流行区边界的监测任务与重点。

建立了钉螺孳生地适宜性评估模型、血吸虫病空间传播预测模型来评估气候变化、南水北调等对血吸虫病传播的影响。以主要的景观格局因素作为定量研究血吸虫病传播影响程度的指标,进行景观格局分析,结合贝叶斯时空模型,构建了复合模型(景观动态模型+贝叶斯时空模型)用于研究血吸虫病时空传播动力学;对单纯人畜化疗、人畜同步化疗和大面积灭螺、牛全部淘汰和人群化疗等血吸虫病防控措施的效果进行了计算机模拟,结果表明目前我国血吸虫病的防治应采取因地制宜的综合治理措施,不能“一刀切”。在传染源众多的大山区,应开展灭螺和化疗并重的综合防治措施;而在难以消灭钉螺的湖区,可以实施以控制传染源为主的综合防治措施,并适宜地开展有效的灭螺,为最终消灭血吸虫病奠定基础。在肾综合征出血热家鼠型疫区(北京市)、混合型疫区(山东省)和野鼠型疫区(大兴安岭林区)选择研究现场开展流行病学调查研究,应用时间序列泊松模型、面板数据模型、最大熵模型等建立

人群与宿主动物肾综合征出血热传播风险预测模型,对人间肾综合征出血热的传播风险、动物感染汉坦病毒进行预测与模拟分析,为不同类型疫区传播风险预测奠定了基础。有关研究结果发表在 *Environ Health Persp* (2010, 118: 915—920); *PLoS Negl Trop Dis* (2008, 2: e250); *Am J Trop Med Hyg* (2009, 80: 678—683); *Int J Parasitol* (2006, 36: 895—902); *Parasitol Int* (2008, 57: 121—131) 等期刊上。

2.5 空间流行病学理论、方法及相关的基础研究

利用遥感与地理信息系统技术,分层次、分类型建立钉螺可能孳生地的监测体系,在大尺度上(如全国层面),根据 30 年的气温数据与血吸虫病空间分布的拟合,建立了血吸虫病可能的流行区与非流行区的监测方法;在中尺度上(如流域层面),根据土地覆被状况,建立了适宜钉螺孳生地的监测方案;在小尺度上(如具体到某个湖泊或河流),根据适宜钉螺孳生的“冬陆夏水”与“无草不见螺”的基本知识,利用遥感与地理信息系统技术自动、半自动确定钉螺孳生地的位置与面积,建立了钉螺可能孳生地靶区的监测技术;建立了基于遥感、地理信息系统、全球定位系统和空间统计学为一体的探测活跃传播点(Active transmission sites, ATS)的框架模型,并验证了不同尺度下钉螺的影响因素不同的观点,首次利用该模型框架明确地演示了影响因素的非线性及其解决方案;提出以降低人和耕牛粪便污染钉螺孳生地为核心的控制血吸虫病传染源为主的综合性防治新策略,并在湖沼型为主的血吸虫病重点流行区进行了现场试点研究,取得显著效果。

通过采集不同景观地区的湖北钉螺样本,应用现代生物信息技术对长江中下游地区湖北钉螺群体的遗传结构进行了分析,发现湖北群体遗传变异程度最高,江苏群体最低,江苏和江西群体间具有较高的遗传分化程度,安徽与湖南群体间则分化程度较小,总群和群体内基因交流不高,因而杂合度较高,而群体间分化系数表明群体间分化较低,遗传变异主要来自群体内的个体间。根据不同的 DNA 分子序列的遗传特征将我国大陆湖北钉螺群体可分为 4 个主要类群,即长江中下游地区群体、云南和四川的高山型群体、广西内陆山丘型群体和福建沿海山丘型群体;弄清了新疫区北京市肾综合征出血热疫源地的性质,从分子水平上确定了当地流行株的型别和亚型,掌握了动物宿主及人群感染汉坦病毒的基因变异特征,并在 3 个高发聚集区中相邻的 2 个聚

集区内发现汉坦病毒的基因重组现象;发现北京不同生境中宿主动物群落结构、种群密度、优势种及汉坦病毒感染率存在显著差异,以养殖场、垃圾场、建筑工地及菜(果)园感染率最高;首次从我国大林姬鼠检测到 *Amur* 型汉坦病毒,并提出了其与 *Soo-chong* 型汉坦病毒同种的新观点。有关研究结果发表在 *Lancet* (2008, 732: 1793—1795); *New Engl J Med* (2009, 360: 121—128); *Am J Trop Med Hyg* (2008, 78: 833—837); *J Med Virol* (118: 1792—1795); *Virus Res* (2007, 130: 292—295); *Ann Trop Med Parasit* (2008, 102: 541—552) 等期刊上。

综上所述,项目在传染病流行病学数据整合及其共享分析技术平台建设、血吸虫病时空传播的多尺度定量化模型、预测模型的构建与验证、肾综合征出血热时空分布与传播规律、生态流行病学、传播风险预测等方面都取得了重要的创新性研究成果,尤其在多尺度过程模型研建、基于过程的 GIS 分析技术研究、多学科环境信息数据库建设及传染病空间流行病学研究的相关理论与方法方面取得了长足的进步,不仅为更加有效地监测血吸虫病和肾综合征出血热二种传染病的疫情,完善监测网络、合理有效地将现代信息技术应用于两种传染病的研究,也为其他媒介传播疾病、地方病以及环境相关疾病的研究提供了新的技术方法。项目发表研究论文 157 篇,其中在 *Emerg Infect Dis*, *Environ Heal Persp*, *PLoS NTD*, *PLoS ONE*, *Am J Trop Med Hyg*, *N Engl J Med* 和 *Lancet* 等 SCI 收录的国际学术期刊上发表论文 77 篇,发表的论文被 *Lancet*, *Clin Microbiol Rev*, *PLoS Med*, *Annu Rev Microbiol*, *Emerg Infect Dis* 等 SCI 杂志引用 322 次,单篇最高被引 53 次。项目组成员受邀为 *Lancet*, *Emerg Infect Dis*, *Am J Trop Med Hyg*, *Trop Med Intern Health*, *BMC Infect Dis*, *BMC Microbiol*, *PLoS ONE*, *Int J Infect Dis*, *Int J Geogr Infect Sci* 等相关的 SCI 杂志评审论文,并担任 *PLoS Negl Trop Dis*, *Geospatial Health*, *Parasitol Intern*, *Parasit Vect*, *Intern J Rem Sens*, *GISci Rem Sens* 等相关国际杂志的编委。该项目出版了《传染病流行病学》、《空间流行病学》、《流行病学方法与模型》、《传染病流行病学数据共享平台设计与实现》和

《中华人民共和国人口与环境变迁地图集》5 部专著,总结了当前该研究领域的发展概况与最新发展水平,系统阐述了相关的研究方法和理论、技术及应用等;内容涉及多领域、多学科知识的综合交叉与应用,是我国本领域第一批参考用书,促进了学科的发展。

另外,获专利 2 项、软件著作权登记证书 4 个;培养相关领域博士后 7 名,博士研究生 31 名,硕士研究生 30 名;博士学位论文“湖沼地区血吸虫病高风险区域的空间分析及重点钉螺孳生地的探测”获全国优秀博士学位论文、“肾综合征出血热时空分布及环境危险因素研究”获全军优秀博士学位论文提名,另有 5 篇博士学位论文获得院、校优秀学位论文;获中华预防医学会科技成果一等奖 2 项、北京市科学技术一等奖 1 项。目前,空间流行病学已成为预防医学研究中的重要领域,通过项目的实施,培养和凝聚了国内跨学科领域的研究人才,形成了具有国际竞争力的团队;开展了与国内外同行的广泛交流与合作,组织承办了相关国际学术会议 7 次,项目研究成果应邀在 31 个国际学术研讨会中进行了交流,通过交流该项目的研究成果,扩大了我国在该领域的国际影响,引起国内外同行的关注。传染病流行病学数据库、环境资源数据库、数据资源模型及应用共享模型的建立及应用,促进了我国本领域相关研究资源的共享,并将在我国传染病监测、预警及传染病应急防控方面发挥更重要的作用。本项目的研究成果推动了我国空间流行病学的发展,提高了现代信息技术在我国传染病监测中的应用水平,引领我国该领域学术发展的方向,提高了我国在国际本领域的学术地位。在本项目研究工作的基础上,项目组有 3 项课题获得了国家“十一五”重大传染病防治科技重大专项资助,1 人获得国家杰出青年科学基金。

在北京举行的重大项目结题验收会上,鉴于该项目有关研究取得的重要进展,专家组一致通过验收,同意按期结题,项目完成情况总体评价为“特优”;专家组建议项目组利用已建立起的交叉学科技术平台和资源共享机制,继续合作,进一步推进现代空间信息技术在传染病防控和预防医学领域的应用。

REVIEW OF THE ACHIEVEMENTS OF NSFC MAJOR PROGRAM: STUDIES ON SPATIOTEMPORAL PATTERNS AND EPIDEMIC CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS DISEASES BASED ON MODERN INFORMATION TECHNOLOGIES

Fang Liqun¹ Ma Jiaqi² Zhou Xiaonong³ Jiang Qingwu⁴

Gong Peng⁵ Cao Wuchun¹

(1 Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071;

2 Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206;

3 National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200025;

4 Fudan University, Shanghai 200433; 5 Institute of Remote Sensing Applications, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

Abstract This report briefly introduces the important and innovative achievements of the major program concerning the platform development of integration, sharing, and analysis technologies for epidemiologic data of infectious diseases, multi-scale quantitative models of space-time distribution of schistosomiasis, process-based prediction models and dynamic prediction models of schistosomiasis, spatiotemporal patterns and spread characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome, ecological epidemiology and transmission risk prediction of hemorrhagic fever with renal syndrome.

Key words major program, infectious diseases, modern information technologies, epidemiology, achievements

· 资料 · 信息 ·

多个材料学科自然科学基金重点项目取得重要进展

北京工业大学韩晓东教授负责的自然自然科学基金重点项目“1 维纳米材料的实验纳米力学”(50831001),最近取得重要进展,相关结果发表在《自然通讯》上。课题组和西安交通大学、约翰霍普金斯大学合作,共同研究了高能电子对玻璃态 SiO₂ 小尺度力学行为的影响。发现低强度电子辐照可以大幅提高微纳尺度下玻璃态 SiO₂ 在室温附近的塑性变形能力。无电子辐照时玻璃态 SiO₂ 球的流变应力远大于有电子辐照时的流变应力。原位透射电镜拉伸试验表明,高能电子辐照下玻璃态 SiO₂ 纳米线,均匀延伸率超过 200%。分子动力学研究表明, SiO₂ 内部的结构缺陷和价键缺陷,如悬空键等会促进不同 Si-O 键之间的原子互换使得塑性的载体,即原子团簇的转动和迁移成为可能。这些研究成果的重要意义在于它将会对该类材料在微纳尺度上的加工和集成产生重要的指导意义,从而为脆性材料,如氧化物玻璃的应用开辟了新的途径。同时也拓宽了电子束这一常规材料表征工具在材料加工方面的应用。

中国科学院物理研究所汪卫华研究员负责的自然自然科学基金重点项目“大块非晶合金形变机理的研究”(50731008)同样取得重要进展,相关结果发表在《物理评论快报》和《物理评论》B 辑上。

在非晶合金研究中玻璃转变和形变是两个非常

重要的基本科学问题。汪卫华研究组和日本东北大学合作发现非晶合金的塑性形变和玻璃转变密切相关。通过进一步考察玻璃转变和塑性形变的关系,他们发现非晶合金的塑性形变的基本单元(切向转变区域)和玻璃转变的基本弛豫之一“Beta 弛豫”在激活能上几乎相等,这说明非晶的形变和玻璃转变有共同的结构起源,该成果发表在《物理评论》B 辑上。

最近,汪卫华研究组用非平衡态统计力学方法系统研究了锯齿流变现象和非晶塑性机理之间的关联,发现脆性非晶合金(塑性应变<5%)的剪切带动力学具有混沌行为特点,锯齿分布成峰状分布,具有一定的相关作用维数及正的 Lyapunov 维数。而韧性非晶合金在变形过程中可以演变成自组织临界状态,表现为锯齿大小的幂指数规律分布,是非晶合金具有塑性的重要机制之一。研究表明,在韧性非晶合金中,单个锯齿并不对应一条剪切带的传播或扩展,而是多个剪切带之间协同运动的结果。这对人们认识非晶合金的塑性变形机理,控制剪切带的形成和发展,提高非晶合金的塑性具有重要意义,该成果发表在《物理评论快报》上。

(工程与材料科学部 供稿)