

疾病传播动力学研究中的流行模拟方法

蔡全才^{1,2}, 姜庆五^{1*}, 郭强³, 徐勤丰⁴, 程翔⁵, 孙庆文⁵, 赵根明¹

(1. 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室, 上海 200032; 2. 第二军医大学卫生勤务学系流行病学教研室, 上海 200433; 3. 第二军医大学训练部, 上海 200433; 4. 复旦大学管理学院统计学系, 上海 200433; 5. 第二军医大学基础医学部数学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:**建立疾病传播动力学研究中模拟流行的方法。**方法:**在建立传染病传播动力学模型的基础上,采用 Vanguard DecisionPro 软件中的 Markov 模型方法模拟疾病流行,以北京 SARS 流行模拟及模型的抽象研究为例说明其应用。**结果:**DecisionPro Markov 模型可以直观地描述疾病传播动力学模型。在 Markov 模型中,各模型参数取值可以随时调整,并可通过编程实现;可以观察模型状态变量的实时变化,预测疾病的流行趋势;通过敏感性分析功能,可以研究模型变量之间相互作用的规律;通过想定研究方法,可以定量评价输入参数变化对流行的影响。实例研究发现,该方法很适合流行模拟研究,可以用于干预措施效果的定量评价。**结论:**DecisionPro Markov 模型方法是一种较为理想的模拟疾病流行的方法,可以用于传播动力学模型的抽象研究。

[关键词] 疾病传播动力学;流行模拟;Markov 模型;严重急性呼吸综合征

[中图分类号] R 181.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)03-0310-04

A method for simulating epidemic in transmission dynamics study

CAI Quan-cai^{1,2}, JIANG Qing-wu^{1*}, GUO Qiang³, XU Qin-feng⁴, CHENG Xiang⁵, SUN Qing-wen⁵, ZHAO Gen-ming¹

(1. Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Epidemiology, Faculty of Health Services, Second Military Medical University, Shanghai 200433; 3. Department of Training, Second Military Medical University, Shanghai 200433; 4. Department of Statistics, Fudan University, Shanghai 200433; 5. Department of Mathematics and Physics, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

[ABSTRACT] **Objective:** To develop a method for simulating epidemic in transmission dynamics study. **Methods:** Markov model in software Vanguard DecisionPro based on transmission dynamics model was used to mimic epidemic. As an example, epidemic simulation and abstract study of epidemic model of SARS in Beijing were done to illustrate its application. **Results:** DecisionPro Markov model described the epidemic model visually. In the Markov model, values of parameters were modified easily by programming method. Real-time change of state variables was observed, which could predict the trend of epidemic. By sensitive analysis, we were able to study the interaction between model variables and by scenario method, we could evaluate impacts of value changes of input variables on epidemic quantitatively. It was found that our method was an appropriate method for epidemic simulation research and could be used to quantitatively evaluate the effectiveness of intervention measures. **Conclusion:** DecisionPro Markov model is ideal in epidemic simulation and can be used to make an abstract study of transmission dynamics model.

[KEY WORDS] disease transmission dynamics; epidemic simulation; Markov model; severe acute respiratory syndrome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(3): 310-313]

从理论上讲,只要建立了传染病传播动力学模型,就可以通过计算器或电子表格方法计算出模型各状态变量在某个时刻的值。对于简单模型,确实如此。但是,对于复杂模型,计算器计算显然无法胜任。电子表格虽然具有强大的计算功能,然而它不具备动态计算能力,也就是说不能自动计算模型各状态变量取值随流行时间变化而发生变化的情况。所以,电子表格也不能用于复杂模型的模拟。Markov Chain Monte Carlo (MCMC)方法可以用

于复杂模型的模拟^[1],并可以通过 WinBugs 软件编程实现。然而,具有明晰状态变量转换关系的流行模型与 WinBugs 模型在描述方式上具有很大的差别。复杂流行模型要转换为 WinBugs 模型相当困

[基金项目] 国家教育部防治非典科技攻关项目(No. 10);上海市科委非典防治专项科研基金(NK2003-002)。

[作者简介] 蔡全才(1969-),男(汉族),博士,副教授,硕士生导师。

* Corresponding author. E-mail: qwjiang@shmu.edu.cn

难,研究人员必须具备相当高的 WinBugs 软件编程水平。即使成功建立了 WinBugs 模型,进一步的研究仍然需要大量的编程。所以,对于一般研究人员来说,采用 WinBugs 进行模拟研究周期长,普适性差。

Vanguard DecisionPro for Windows 是一种强大的商业决策支持和模拟软件^[2]。其中,Markov 模型模块可以用于模拟商业利益的动态变化情况。目前,尚未见把 DecisinPro 软件用于传染病传播动力学的报道。本研究探讨其在疾病流行模拟中应用的可能和具体方法,并以北京 SARS 流行模拟为例说明其在传播动力学研究中的具体应用。

1 原理和方法

1.1 建立 Markov 模型

DecisionPro Markov 模型采用树状层次结构方式来描述模型,疾病流行模型无需大的改动即可直接移植到 DecisionPro Markov 模型中。它本质上是一个对流行模型具有清晰定义的数据库。用于描述模型的树状结构仅仅是一种显示方式,反映了对模型各个组成成分的具体详细的定义,对于模型的运行并不起直接作用。DecisionPro 软件中用于定义 Markov 模型的语言称为 DScript™,是 JavaScript 编程语言的扩展。它与 JavaScript 语法相同,但更为强大。在 Markov 模型中,结点是基本的表示单位。一个结点可以定义一个参数、一个状态变量或变量之间的相互关系。DScript 可以处理数列和矩阵,一个简单的结点定义可以包含一个完整的流行数据库,在流行模拟研究中具有重要的价值。此外,其具有的条件语句功能可以轻松实现流行模拟中参数的动态赋值。下面简述 Markov 模型的构建过程。在新建一个 Markov 模型时,将自动产生 1 个根结点(Root node)和 2 个状态结点(State node),结点名称和结点数都可以根据模型需要改变。假设有一人群 100 人,其中 17 个患者、83 个健康人,1 年以后 20% 健康人将患病。要描述这样一个模型,只需编辑根结点为 $Root := mkv(83, Healthy, 17, Sick, 0, Dead)$,然后再编辑 Healthy 结点为 $Healthy := mkv(80\%, Healthy, 20\%, Sick)$ 即可。对于任何一个复杂的流行模型都可以采用类似的方法轻易构建出 Markov 模型。Markov 模型可以单步执行或指定时间范围执行以模拟疾病流行过程。

1.2 研究某个或某些状态变量在某段时间内动态变化情况

在菜单中选择 Tool→Markov→State-Graph,指定根结点、拟研究的状态结点名称(多个

结点之间以逗号分隔)以及时间范围(单位一般为天,0 代表状态变量初始状态,1 代表流行第 1 天,其他以此类推)。上述操作可以图示所选变量在指定时间内动态变化情况。如选择菜单中的 State Table,将以表格形式给出所选状态变量逐日值。

1.3 情景想定研究

通过创建不同的结点定义,以描述模型不同的输入值集合,可以代表不同的情景想定,如采取某种措施、不采取某种措施或采取综合性措施。具体方法:选择菜单 Tool→Scenario,在 Value assignments 编辑框中输入一系列与特定想定情景相关的结点定义,命名并保存想定。在执行某个特定的想定时,Value assignments 中输入的值组合将替代原始值以得到情景想定模拟结果。

2 实例分析

2.1 建立 SARS 传播动力学模型

以北京 SARS 流行数据为基础,建立了图 1 所示的 SARS 传播动力学模型。流行模型中的参数通过北京实际的流行数据进行估计或拟合获得。

2.2 建立 Markov 模型

图 2 显示的是按照 SARS 传播动力学模型建立起来的 Markov 模型的第 1 个页面。模型变量或参数的具体定义隐含在结点中,如 $Sc := mkv(Lamda_cp, Ecp, Lamda_c, Ec1, 1 - Lamda_cp - Lamda_c, Sc)$ 、 $Icp := mkv(rp, Rcp, 1 - rp, Icp)$ 。有些措施相关参数通过条件语句赋值,如 $e := IF(Stage \leq 50, 0.99, 0.035)$ 、 $g := IF(Stage \leq 50, 1, 0.4)$ 。

2.3 研究状态变量在流行期间动态变化情况

指定 I_c1 (模型估计的社区人群每日新增临床诊断病例数)、 I_h1 (模型估计的医院人群每日新增临床诊断病例数)为研究结点,时间范围为 0~100 d,研究变量值随时间变化情况见图 3。从图中可以看出, I_c1 、 I_h1 分别于流行第 51 天(2003 年 4 月 21 日)、第 52 天达到高峰,这与北京实际的流行情况相似。如果在根结点左侧增加结点计算再生数,如 $Rvalue := determinant(Rmatrix)$ 、 $Rmatrix := [[Rcc, Rhc], [Rch, Rhh]]$ 、 $Rcc := (Root, (1 - \exp(-Lamda_cc1)) * Sc)$ (Rhc, Rch, Rhh 计算类似于 Rcc),则可用于动态监测再生数变化,从而用于预测疫情变化趋势。

2.4 干预措施情景想定研究

由于北京市主要干预措施的出台时间均在 4 月 20 日前后,所以我们主要探讨干预措施对第二阶段(4 月 20 日以后)流行的影响。本研究假定了 10 种干预情景,以定量评价各种主要干预措施对于流行控制的贡献。也就是

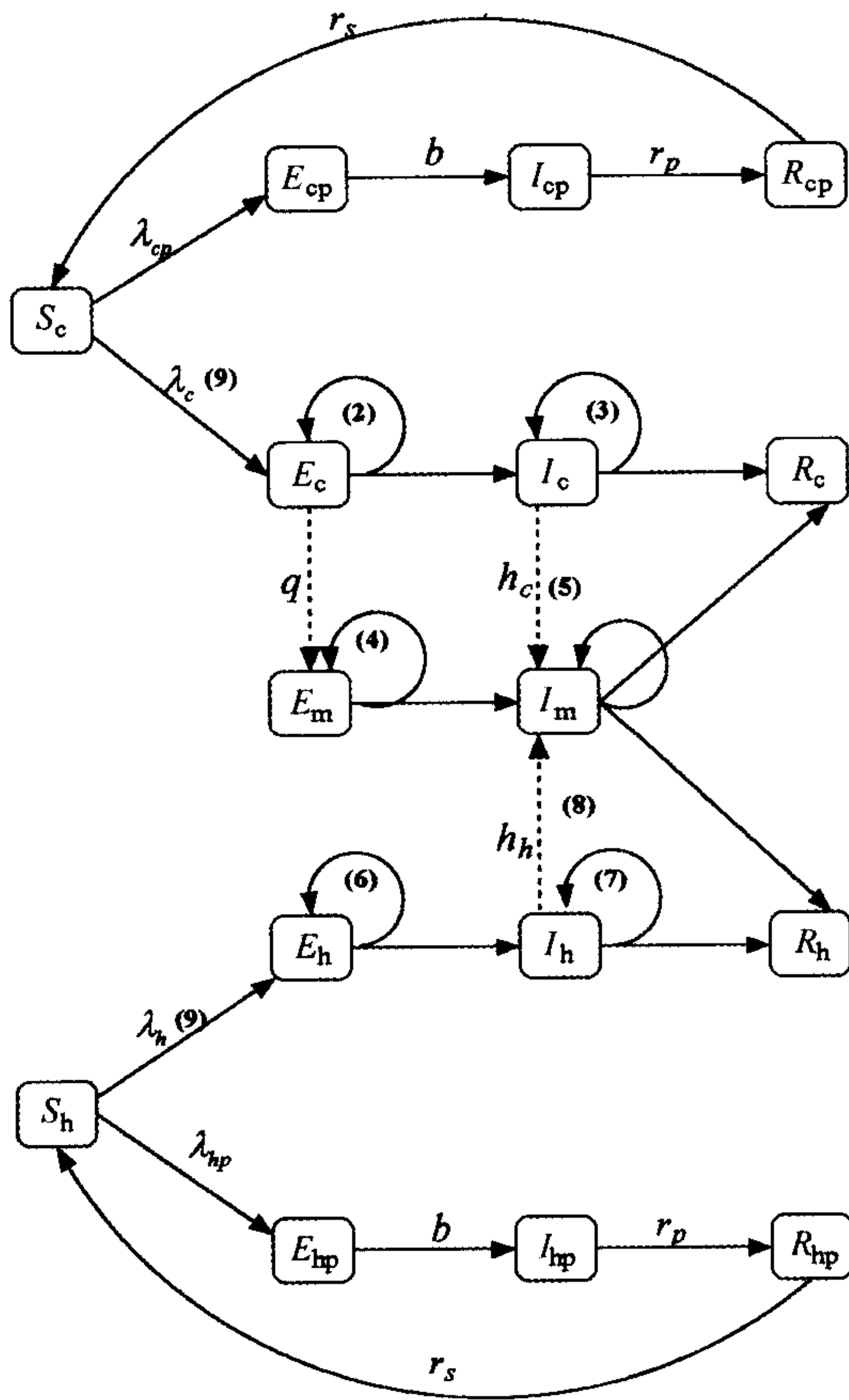


图1 SARS传播动力学模型的总体结构
Fig 1 Structure of SARS epidemic model

S, E, I and R in the structure graph represent state variables. Variable S represents susceptible persons in the population; variable E represents infected persons during the incubation period; variable I represents symptomatic persons who got active infection; and variable R represents infected person of the population who have recovered and acquired immunity, or persons who died from the infection. Transition between the state variables can be simply represented by $S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R$. The subscript c represents the community population, h the hospital population, p the population infected by a background pathogen, and m quarantined or isolated population under case management. The symbols above the lines with arrow represent the transition rates of the state variables. The numbers in the structure graph will be described by corresponding substructure graphs(omitted)

在干预情景模拟研究时,首先把第二阶段各种参数的取值均恢复到第一阶段(4月20日之前)的取值,然后根据干预情景想定单独改变其中的某个或某些控制措施相关参数,观察流行第87天(5月27日)时的累计临床诊断病例数、当天新增临床诊断病例数以及总再生数的变化情况,结果见表1。从表1中可以看出,如果在第二阶段不采取强有力的综合性措施(第一种情景假定),在流行第87天时累计的临床诊断病例将达到48 653例,第87天的新增临

床诊断病例将达到5 227例,总再生数为1.44,流行尚没有得到控制。北京市实际上所采取的综合性措施(第二种情景)估计使累计临床诊断病例减少了45 665例(减少93.86%),在第87天时流行已完全得到了控制。第3~10种情景假定是探讨仅采取某种干预措施(其他措施同第一阶段)的情况下是否能控制住SARS疫情。

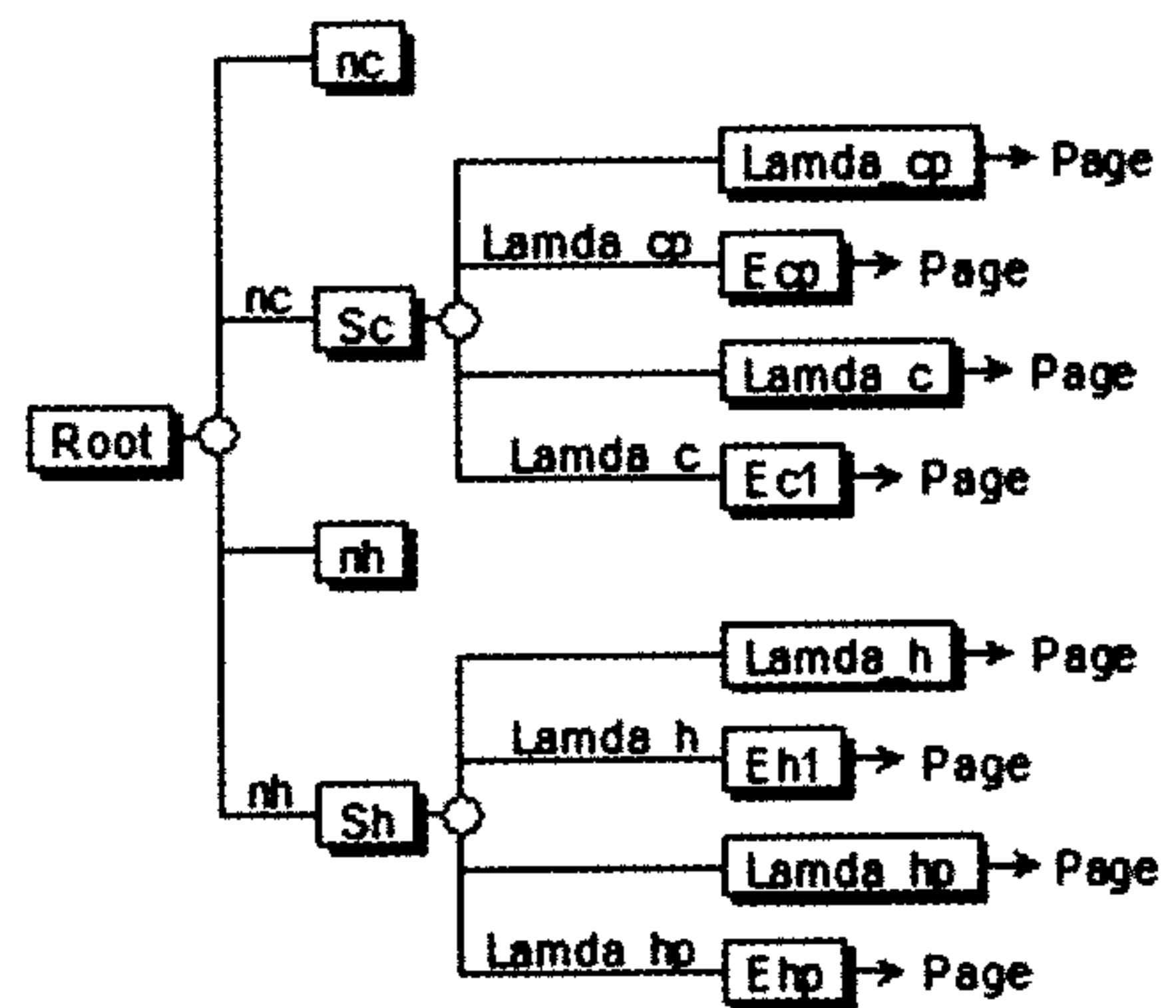


图2 SARS传播动力学模型的 DecisionPro Markov 模型
Fig 2 DecisionPro Markov model of SARS epidemic model

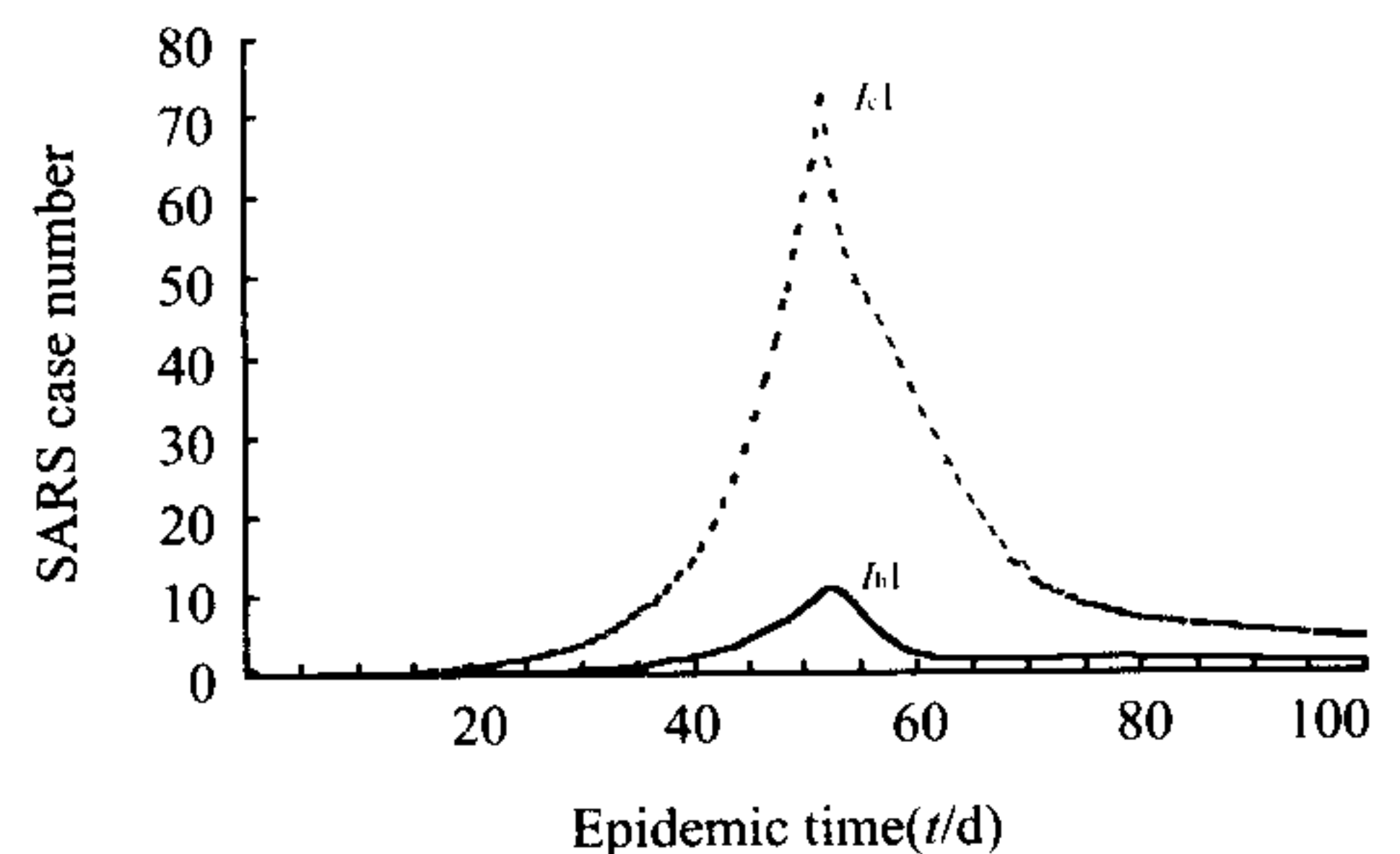


图3 北京 SARS 流行期间估计的状态变量 $I_{c,1}$ 、 $I_{h,1}$ 变化情况
Fig 3 Estimated state variables $I_{c,1}$ and $I_{h,1}$ during SARS epidemic in Beijing

3 讨论

DecisionPro 软件用户界面友好,容易使用。其提供的 Markov 模型方法可以非常直观地描述传播动力学模型。在 Markov 模型中,各模型参数取值可以随时调整,并可通过编程实现;可以观察模型状态变量的实时变化;通过敏感性分析功能,可以研究模型变量之间相互作用的规律;通过想定研究方法,可以定量评价输入参数变化对流行的影响。用于传播动力学研究,可以模拟流行过程,预测未来疫情变化趋势,动态描述再生数变化情况,模拟不同措施对流行影响,从而用于定量评价干预措施效果。DScript编程语言语法简单,容易理解,功能强大,完

表1 北京 SARS 爆发主要干预措施效果评价

Tab 1 Evaluation on effectiveness of main intervention measures of SARS outbreak in Beijing

Scenario ^a	Cumulative number of cases ^b		Number of new probable cases increased ^d	Total reproductive number ^d
	Number	Percentage of decrease (%) ^c		
(1) No comprehensive measures were taken, which were the same as those of the first stage	48 653	-	5 227	1.44
(2) Comprehensive intervention measures Beijing had actually taken	2 988	93.86	5	0.03
(3) $e=0.035^f$	7 985	83.59	334	0.08
(4) $e=0$	7 083	85.44	250	0.05
(5) $k=0.5$ and $q=0.32^f$	39 696	18.41	3 993	1.39
(6) $k=0.5$ and $q=1$	36 227	25.54	3 559	1.38
(7) $k=0$ and $q=0.32$	39 531	18.75	3 978	1.38
(8) $k=0$ and $q=1$	35 997	26.01	3 522	1.38
(9) $g=0.4$	21 156	56.52	1 761	0.79
(10) $g=0$	7 628	84.32	278	0.07

^a: Indicates the scenarios about intervention measures taken in the second epidemic stage ($t > 50$ d, t represents number of epidemic days); ^b: Cumulative number of probable cases was calculated on the 87th epidemic day ($t=87$ d), i. e. May 27, 2003; ^c: The percentage of decrease in cumulative number of probable cases compared with the first scenario; ^d: On the 87th epidemic day; ^f: Parameter e stands for the effectiveness of hospital-wide contact precautions for reducing nosocomial infection, parameter k for quarantine, parameter g for case isolation, and parameter q for average daily quarantine rate

全适合模型模拟的需要。对于一般研究人员来说,采用 DScript 进行模拟研究编程,容易掌握,开发周期短,普适性好。

实例研究发现,即使是非常复杂的 SARS 传播动力学模型,也很容易用 Markov 模型进行描述。采用 Markov 模型方法可以方便地模拟 SARS 流行过程,监测各个状态变量的动态变化。除了模型中固有的状态变量以外,Markov 模型还可以通过增加计算结点以了解模型以外变量的变化情况,如累计病例数、再生数等。尤其是再生数计算,可以用于预测疫情变化趋势。

情景想定研究方法为干预措施效果定量评价和模型的抽象研究提供了一种非常好的手段。在实例研究中,通过第 1、2 种干预情景模拟结果的对比,可以看出北京市 4 月 20 日左右采取的措施对 SARS 疫情控制起到了关键性的作用。从第 3、5、9 种情景假定的结果可以看出,北京市在第二阶段采取的措施中对控制疫情贡献最大的是改善医务人员个人防护水平的努力,减少累计病例达 83.59%。其次是病例隔离措施,减少累计病例达 56.52%。这两种措施 $t=87$ d 时的总再生数 R 值均小于 1,说明疫情

已能够得到控制。进一步加强这两项措施效果(第 4、10 种情景假定),有助于疫情控制。对 SARS 疫情控制贡献最小的是对密切接触者的追踪检疫(第 5 种情景假定),减少累计病例仅达 18.41%。分别调整检疫率、检疫效率至极端值($q=100\%$ 或 $k=0$),对控制疫情的贡献率仍然较小(第 6~8 种情景假定),总再生数 R 均在 1 以上,说明北京市所采取的检疫措施对疫情控制的贡献是有限的,单独采取检疫措施不足于控制疫情。

总之,DecisionPro Markov 模型方法是一种较为理想的流行模拟研究方法,可以用于传播动力学模型的抽象研究。

[参考文献]

- [1] O'Neill PD. A tutorial introduction to Bayesian inference for stochastic epidemic models using Markov chain Monte Carlo methods [J]. *Math Biosci*, 2002, 180: 103-114.
- [2] Vanguard DecisionPro for Windows 4. 0. 23 software. <http://www.vanguardsw.com/updates/decisionpro40>, 2004-03-01.

[收稿日期] 2005-01-28

[修回日期] 2005-02-24

[本文编辑] 贾泽军,邓晓群