

气温对广州市儿童手足口病发病影响的研究

刘伟, 董智强, 胡文穗, 康燕, 韩志刚, 侯建荣

广州市疾病预防控制中心, 广东 广州 510440

摘要: **目的** 探讨气温对广州市儿童手足口病发病的影响, 为制订科学、有效的防控措施提供依据。 **方法** 收集广州市 2013–2017 年 0~14 岁儿童手足口病发病资料及同期气象资料, 采用分布滞后非线性模型 (distributed lag non-linear model, DLNM) 分析气温对儿童手足口病发病的影响。 **结果** 控制湿度、风速、降雨量等混杂因素的影响后, 气温对手足口病发病的影响呈非线性, 且存在明显的滞后效应, 中高温对手足口病发病的影响出现的更早且持续时间更长; 当气温为 13.2℃ 时, 累积发病风险最低 ($RR=0.66$, 95% $CI: 0.64\sim 0.98$), 当气温为 26.2℃ 时, 累积发病风险最高 ($RR=5.38$, 95% $CI: 5.16\sim 5.62$); 气温对手足口病的影响无明显性别差异, 但 0~1 岁和 7~14 岁儿童手足口病发病对气温更敏感。 **结论** 气温对广州市儿童手足口病发病有一定的影响, 26.2℃ 时发病风险最高, 0~1 岁和 7~14 岁儿童是发病敏感人群。 **关键词:** 手足口病; 气温; 分布滞后非线性模型

中图分类号: R512.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2019)08-0958-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.08.017

Effect of temperature on the morbidity of childhood hand, foot and mouth disease in Guangzhou city

LIU Wei, DONG Zhi-qiang, HU Wen-sui, KANG Yan, HAN Zhi-gang, HOU Jian-rong

Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, Guangdong 510440, China

Abstract: **Objective** To explore the impact of temperature on the morbidity of childhood hand, foot and mouth disease (HFMD) in Guangzhou city, and to provide a basis for formulating scientific and effective prevention and control measures.

Methods We collected the data regarding the morbidity of HFMD in children aged 0–14 years and meteorological data in Guangzhou city during 2013–2017. The distributed lag non-linear model was used to analyze the effect of temperature on the morbidity of childhood HFMD. **Results** After controlling the confounders including relative humidity, wind speed and rainfall, the effect of temperature on HFMD was non-linear, and with a significant delayed effect. The effect of medium and high temperature on the incidence of HFMD appeared earlier and lasted longer. The cumulative incidence risk was the lowest when the temperature was 13.2℃ ($RR=0.66$, 95% $CI: 0.64\sim 0.98$), but the highest when the temperature was 26.2℃ ($RR=5.38$, 95% $CI: 5.16\sim 5.62$). No significant gender differences were found in the effect of temperature on HFMD, but the incidence of HFMD in children aged 0–1 and 7–14 years was more sensitive to temperature. **Conclusions** Temperature has a certain impact on the incidence of childhood HFMD in Guangzhou city. The incidence risk is found to be the highest when the temperature is 26.2℃, and children aged 0–1 and 7–14 years are sensitive population.

Key words: hand, foot and mouth disease; temperature; distributed lag non-linear model

手足口病 (hand, foot and mouth disease, HFMD) 主要是由 coxsackievirus A16 (Cox A16) 和 enterovirus 71 (EV 71) 肠道病毒引起的常见传染病, 多发生于

作者简介: 刘伟 (1983–), 男, 湖北省黄冈人, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 疾病的预防与控制。刘伟和董智强为共同第一作者。

0~5 岁儿童^[1]。自 2006 年以来, 我国手足口病发病率呈上升趋势^[2]。气温、湿度等气象因素对手足口病的影响已有部分报道, 但结果并不一致^[3]。为进一步探讨气温对手足口病发病的影响, 本文对广州市 2013–2017 年 0~14 岁儿童手足口病发病情况进行分析, 结果报道如下。

[13] Dholam KP, Chouksey GC. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients aged 18–45 years: a case-control study to evaluate the risk factors with emphasis on stress, diet, oral hygiene, and family history[J]. Indian J Cancer, 2016, 53(2):244–251.

[14] Feller L, Altini M, Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer[J]. Oral Oncol, 2013, 49(9):887–892.

[15] 何保昌, 陈法, 刘芳萍, 等. 福建省非吸烟人群口腔癌发病影响

因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(10):1261–1265.

[16] Chen F, He BC, Yan LJ, et al. Influence of oral hygiene and its interaction with standard of education on the risk of oral cancer in women who neither smoked nor drank alcohol: a hospital-based, case-control study[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2017, 55(3):260–265.

收稿日期: 2019-01-22

1 资料与方法

1.1 资料来源 广州市 2013–2017 年 0~14 岁儿童手足口病发病数据来源于中国疾病预防控制中心的传染病报告信息管理系统,同期气象资料来源于广州市气象局网站,包括气温、气压、降雨量、风速以及相对湿度 5 项气象数据。

1.2 研究方法 采用服从泊松分布的分布滞后非线性模型 (distributed lag non-linear model, DLNM) 来估计气温对儿童手足口病发病的影响^[4],同时将季节性 & 长期趋势、气压、降雨量、风速、相对湿度、节假日 (包括周六日) 以及寒暑假纳入模型加以控制。基本模型如下:

$$Y_t = poisson(\mu_t)$$
$$log(\mu_t) = \alpha + \beta TEM_{t,l} + ns(AP, df = 3) + ns(Rain, df = 3) + ns(WS, df = 3) + ns(RH, df = 3) + ns(time, df = 4 \times 5) + \gamma Holiday + \delta SH$$

其中, t 是观测日期; Y_t 是第 t 天的发病人数; α 是截距; $TEM_{t,l}$ 是应用 DLNM 对日发病人数和日均气温建立的交叉基矩阵, β 为其系数; AP 、 $Rain$ 、 WS 、 RH 分别表示日均气压、降雨量、风速和相对湿度; $ns()$ 为自然样条函数,并根据相关研究设置其自由度 (df) 为 3^[3, 5]; $time$ 为时间序数变量,用于控制季节及长期趋势, df 设置为 4/年, $Holiday$ 和 SH 分别为法定节假日和寒暑假, γ 和 δ 分别为其系数。

1.3 统计分析 采用 R3.5.1 进行描述性统计分析,利用 dlnm2.3.5 软件包对日均手足口病发病数据和气象因素建立 DLNM 模型^[6],以最低日均气温 (3.4 ℃) 和最高日均气温 (31.1 ℃) 的平均值 (约 17.5 ℃) 作为基线温度计算不同温度及滞后天数手足口病发病的 RR 值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 2013–2017 年,广州市共报告 0~14 岁儿童手足口病 327 010 例,占全部病例的 99.4% (327 010/329 001),其中又以 0~5 岁儿童为主,占总发病数的 83.2% (273 774/329 001)。日均发病 179.18 例,其中男性为 109.58 例,女性为 69.51 例,0~1 岁儿童为 56.94 例,2~3 岁为 65.91 例,4~6 岁为 32.58 例,7~14 岁为 23.65 例。日均气温、气压、降雨量、风速以及相对湿度依次为 21.93 ℃, 1 004.97 hPa, 6.47 mm, 2.28 m/s 和 79.89%。手足口病日均发病人数、各气象因素均呈明显的季节趋势,5–7 月为手足口病发病高峰,9 月为发病次高峰。见表 1,图 1。

2.2 气象因子与手足口病日发病人数相关性分析 手足口病日发病人数与气温、气压、降雨量、风速以及

相对湿度相关性均有统计学意义 ($P < 0.05$),其中与气温、降雨量及相对湿度呈正相关,与气压和风速呈负相关。除降雨量和风速相关性无统计学意义外,其它各项气象因素间相关性均有统计学意义。见表 2。

表 1 2013–2017 年广州市 0~14 岁儿童手足口病日均发病人数及气象因素

变量	$\bar{x} \pm s$	Min	$M(P_{25}, P_{75})$	Max
总日均发病人数 (例)	179.18 ± 180.63	0	103 (32, 306.75)	1 016
男	109.58 ± 110.94	0	62 (19, 186.5)	631
女	69.51 ± 70.24	0	39 (12.25, 119)	385
0~1 岁	56.94 ± 57.78	0	31 (8, 102)	242
2~3 岁	65.91 ± 66.23	0	40 (14, 104)	380
4~6 岁	32.58 ± 41.51	0	17 (6, 41)	361
7~14 岁	23.65 ± 25.87	0	12 (3, 42)	115
日均气温 (℃)	21.93 ± 6.14	3.40	23.40 (17.10, 27.20)	31.10
日均气压 (hPa)	1 004.97 ± 6.73	985.70	1 004.60 (999.80, 1 010.30)	1 027.70
日均降雨量 (mm)	6.47 ± 16.41	0.00	0.00 (0.00, 4.075)	164.10
日均风速 (m/s)	2.28 ± 1.00	0.60	2.00 (1.525, 2.80)	8.10
日均相对湿度 (%)	79.89 ± 10.49	31.00	81.00 (74.00, 88.00)	100.00

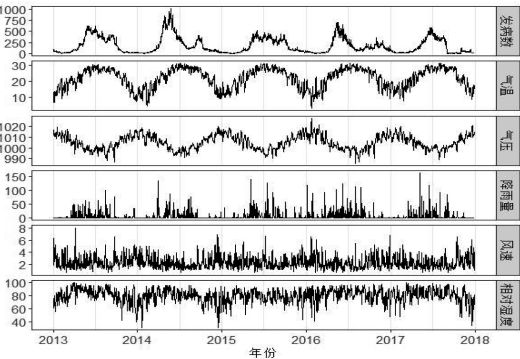


图 1 2013–2017 年广州市 0~14 岁儿童手足口病日发病人数及气象因素分布情况

表 2 2013–2017 年广州市 0~14 岁儿童手足口病日发病人数与气象因素间相关性分析

指标	日发病人数	气温	气压	降雨量	风速	相对湿度
日发病人数	1.000					
气温	0.605 *	1.000				
气压	-0.598 *	-0.869 *	1.000			
降雨量	0.177 *	0.131 *	-0.273 *	1.000		
风速	-0.114 *	-0.310 *	0.230 *	-0.029	1.000	
相对湿度	0.229 *	0.316 *	-0.438 *	0.387 *	-0.356 *	1.000

注: * $P < 0.05$ 。

2.3 气温对手足口病发病的影响 控制气压、降雨量、风速、相对湿度以及节假日和寒暑假后,设置最大滞后天数为 12 d,建立日均气温和滞后天数对手足口病发病影响的模型。结果显示,不同的滞后天数,气温与手足口病日发病数均呈非线性关系,并且不同的温度对手足口病发生的滞后模式也不同。当日均气温为 26.2 ℃,手足口病发病风险在当天达到最大 ($RR = 1.35$, 95% CI : 1.31~1.40),滞后第 1 天急剧下降 ($RR = 0.91$, 95% CI : 0.89~0.93),随后缓慢上升,在滞后第 4 d 再次达到一个小高峰 ($RR = 1.20$, 95% CI : 1.18~1.21),呈倒“N”形分布;低温对手足口病发病的影响

在滞后 2 d 达到最高 ($RR=1.32, 95\%CI:1.24\sim1.42$), 呈倒“V”形分布。见图 2。

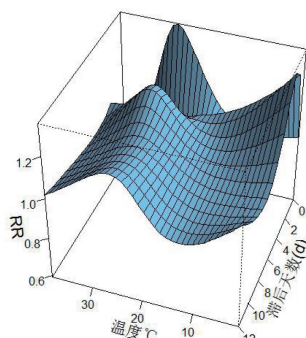


图2 不同滞后时间下温度对广州市 0~14 岁儿童手足口病发病的影响

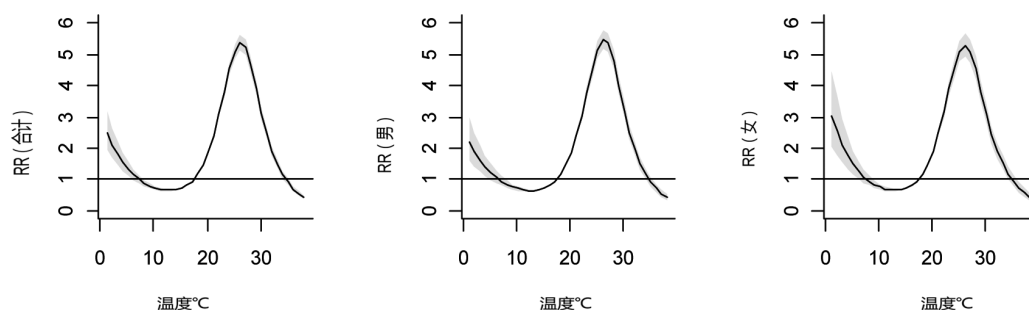


图3 气温对不同性别 0~14 岁儿童手足口病发病累积滞后效应(滞后 12 d, 参考气温 17.5 °C)

2.3.2 气温对手足口病发病的累积滞后效应年龄差异 相较于 2~3 岁和 4~6 岁年龄段儿童, 气温对 0~1 岁和 7~14 岁年龄段儿童手足口病发病的累积滞后效应影响更大。随着气温的上升, 各年龄段儿童手足口病发病风险的滞后模式均呈倒“N”字形, 约在 10 °C ~ 13 °C 累积发病风险均为最低, 各年龄段累积 RR 值依

2.3.1 气温对手足口病发病的累积滞后效应性别差异 分析气温对 0~14 岁儿童手足口病发病 12 d 累积滞后效应显示, 在 2013~2017 年广州市日均平均气温 3.40 °C ~ 31.10 °C 范围内, 低温阶段随着气温的上升, 手足口病发生风险逐渐下降, 当气温升至 13.2 °C 时, 发病风险降至最低 ($RR=0.66, 95\%CI:0.64\sim0.98$), 随着气温的进一步上升, 发病风险急剧上升, 当升至 26.2 °C 时, 累积发病风险达到最高 ($RR=5.38, 95\%CI:5.16\sim5.62$), 之后随着气温继续上升, 发病风险快速回落。气温对男女童手足口病发病的累积滞后效应模式与总人群类似, 但低温对女童发生手足口病的影响略强于对男童的影响。见图 3。

次为 0.69 (95%CI:0.65~0.72)、0.65 (95%CI:0.61~0.69)、0.50 (95%CI:0.43~0.59) 和 0.68 (95%CI:0.62~0.75); 约在 26 °C ~ 27 °C 各年龄段累积发病风险达到最高, 累积 RR 值依次为 5.96 (95%CI:5.49~6.49)、4.63 (95%CI:4.33~4.96)、5.88 (95%CI:5.35~6.47) 和 7.06 (95%CI:6.15~8.10)。见图 4。

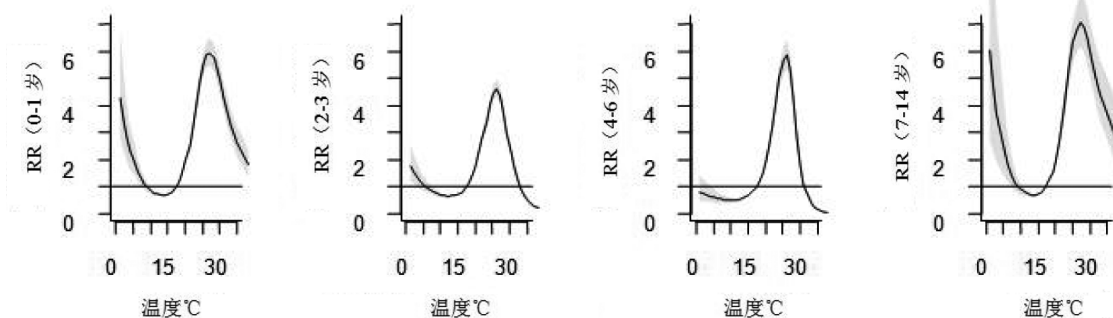


图4 气温对不同年龄组 0~14 岁儿童手足口病发病累积滞后效应(滞后 12 d, 参考气温 17.5 °C)

3 讨论

广州市儿童手足口病发病呈明显的双峰分布, 5~7 月为发病主峰, 9 月为发病次峰。与我国^[7-9]、新加坡^[10]及马来西亚^[11]等相关报道基本一致, 与芬兰^[12]、日本^[13]等报道单峰分布不同, 其原因一方面可能与各地所处的纬度有关^[8], 与中国广东、广西、香港及新加坡等相比, 芬兰、日本等纬度相对较高; 另一方面可能

与各地手足口病感染的病毒种类有关, 基于实验室的研究显示 Cox B 病毒仅在 6 月份出现一次高峰, 而 EV 病毒在 6~7 月以及 9~10 月出现两次高峰^[14], 具体机制有待进一步研究。绝大部分患者集中在 0~14 岁, 又以 0~5 岁为主, 且男生多于女生, 与相关报道一致^[7]。提示在 5~9 月加强对 0~14 岁儿童, 特别是 0~5 岁儿童手足口病预防工作, 可能对预防此病在广州

市的流行具有积极作用。

本研究显示,气温对广州市手足口病发病的影响呈非线性,且具有明显的滞后效应。中高温(26.2℃)引起手足口病发病风险的上升在当天到达最大,且在滞后第4d出现次高峰;低温(1.2℃)导致的发病风险上升则在滞后第2d达到最高,提示中高温对手足口病发病的影响不仅出现的更早而且持续时间更长,与 Xu 等^[3]对北京的报道的结果基本一致。可能是由于不同温度下,肠道病毒的生存、复制和传播具有一定的差异造成的^[5],但具体机制有待进一步研究。

发病风险累积滞后效应分析显示,广州市手足口病累积发病风险在 13.2℃降至最低,随着气温的上升或下降,发病风险均呈明显上升趋势,当气温上升至 26.2℃时,发病风险累积滞后效应升至最高,之后急剧下降。与台湾报道的 EV71 感染率在 13℃开始上升,至 26℃时达到最高后开始下降一致^[15]。一方面可能是温度通过影响手足口病病毒的活性和传播能力进一步影响儿童手足口病的感染^[16];另一方面适宜的温度可促进儿童进行户外活动,导致相互接触的机会增多,进一步增加手足口病感染的风险^[17]。

气温对不同性别儿童手足口病发病的影响基本一致,差异仅表现在女童对低温更敏感,即在低温下女童感染手足口病的风险更高,虽然尚不能给出明确的解释,但这对制订科学的防控措施具有一定的参考价值。0~1岁和7~14岁儿童手足口病发病对气温敏感性更高,与 Xu 等^[3]报道一致,原因可能与儿童自身抗体浓度以及户外活动频率有关。新加坡的一项涉及 856 个儿童的研究显示^[18],婴儿体内的 EV71 抗体在出生一个月即开始急剧衰减,1~11 月龄儿童(52 人)中无一人检测到 EV71 抗体,2 岁以后 EV71 抗体检出率迅速上升。相对更小年龄段儿童,7~14 岁儿童户外活动频率受气温影响可能更小,在不适宜的气温(如寒冷)下户外活动可能更频繁,从而增加了手足口病感染的风险。

本文采用 DLNM 模型分析气温对手足口病的影响,通过纳入滞后效应有效避免了仅使用当天或者当周的数据带来的高估或者低估当天的气温对发病的影响。不足之处在于本文的数据来源于传染病报告信息管理系统,导致一些选择性偏倚将不可避免存在,如何控制偏倚,提高数据质量是将来需要解决的问题。

参考文献

- [1] Li Jie, Sun Ying, Du Yiwei, et al. Characterization of coxsackievirus A6- and enterovirus 71-associated hand, foot and mouth disease in Beijing, China, from 2013 to 2015[J]. *Front Microbiol*, 2016,7:452-455.
- [2] 胡跃华,肖革新,郭莹,等. 2008-2011 年中国大陆手足口病流行特征分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014,18(8):693-697,747.
- [3] Xu M, Yu W, Tong S, et al. Non-linear association between exposure to ambient temperature and children's hand-foot-and-mouth disease in Beijing, China[J]. *PLoS One*, 2015,10(5):e126171.
- [4] Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models[J]. *Stat Med*, 2014,33(5):881-899.
- [5] 王金玉,李盛,董继元,等. 气温对兰州市手足口病发病的滞后效应研究[J]. *中国卫生统计*, 2018,35(1):38-42.
- [6] Gasparrini A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm[J]. *J Stat Softw*, 2011,43(8):1-20.
- [7] 蒋丽娜,谭毅,王晶,等. 2008-2015 年广西手足口病流行病学特征及时空聚集性分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017,21(4):340-344.
- [8] Wang P, Goggins WB, Chan EY. Hand, foot and mouth disease in Hong Kong: a time-series analysis on its relationship with weather[J]. *PLoS One*, 2016,11(8):e161006.
- [9] 戴莹,雷亚克,黄丹钦,等.湖北省 2016 年手足口病流行病学及病原学特征分析[J]. *实用预防医学*, 2018,25(10):1242-1244.
- [10] Hii YL, Rocklöv J, Ng N. Short term effects of weather on hand, foot and mouth disease[J]. *PLoS One*, 2011,6(2):e16796.
- [11] Chua KB, Kasri AR. Hand, foot and mouth disease due to enterovirus 71 in Malaysia[J]. *Virol Sin*, 2011,26(4):221-228.
- [12] Blomqvist S, Klemola P, Kaijalainen S, et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland[J]. *J Clin Virol*, 2010,48(1):49-54.
- [13] Onozuka D, Hashizume M. The influence of temperature and humidity on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Japan[J]. *Sci Total Environ*, 2011,410-411:119-125.
- [14] Druyts-Voets E. Epidemiological features of entero non-poliovirus isolations in Belgium 1980-1994[J]. *Epidemiol Infect*, 1997,119(1):71-77.
- [15] Chang HL, Chio CP, Su HJ, et al. The association between enterovirus 71 infections and meteorological parameters in Taiwan[J]. *PLoS One*, 2012,7(10):e46845.
- [16] Chen C, Lin H, Li X, et al. Short-term effects of meteorological factors on children hand, foot and mouth disease in Guangzhou, China[J]. *Int J Biometeorol*, 2014,58(7):1605-1614.
- [17] Bélanger M, Gray-Donald K, O'Loughlin J, et al. Influence of weather conditions and season on physical activity in adolescents[J]. *Ann Epidemiol*, 2009,19(3):180-186.
- [18] Ooi EE, Phoon MC, Ishak B, et al. Seroepidemiology of human enterovirus 71, Singapore[J]. *Emerg Infect Dis*, 2002,8(9):995-997.

收稿日期:2018-12-14