重庆市手足口病接触率及感染力分析

赵佳楠, 薛超, 仲连发, 赵继军*

青岛大学复杂性科学研究所, 青岛 266071

* 联系人, E-mail: jjzhao@qdu.edu.cn

2016-01-11 收稿, 2016-04-07 修回, 2016-04-11 接受, 2016-07-11 网络版发表

国家自然科学基金(61503207)资助

摘要 基于重庆市2008年第17周~2011年第52周手足口病分年龄组的数据, 分析了重庆市手足口病的季节性模式及各年龄所占比例, 应用催化模型、时间序列易感者-感染者-康复者(time series susceptible infected recovered, TSIR)模型分别估计了重庆市手足口病不同年龄的感染率及随时间变化的人群接触率, 研究了重庆市手足口病感染的高风险年龄以及手足口病接触率的季节性。结果表明, 重庆市手足口病的发病呈现春季和冬季的两个高峰: 5~6月大高峰, 11~12月小高峰; 患者主要集中在5岁以下儿童, 2岁儿童患病的最多; 不同年龄组手足口病的感染率不同: 3~4岁年龄组感染率最高, 因此3~4岁儿童被手足口病传染的风险最大; 在成人中感染率在35~39岁较高; 人群接触率呈现季节性: 寒暑假期间接触率增加。

关键词 手足口病, 季节性, 重庆市, 接触率, 感染率

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由多种人肠道病毒引起的常见传染病, 主要传染5岁以下儿童, 是我国法定报告管理的丙类传染病^[1]。引起手足口病的病原体主要有肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxsackievirus A16, CVA16), 它们均属于小RNA病毒肠道病毒属成员, 其中EV71感染致手足口病在我国更为多见^[1,2]。至2015年10月31日止, 2015年我国报告的手足口病发病数为1767931人, 死亡114人(www.wpro.who.int/emerging_diseases/HFMD/en/)。手足口病对我国儿童的健康带来了严重威胁。2015年12月3日, 国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)发布公告: 中国医学科学院医学生物学研究所自主研发肠道病毒71型灭活疫苗生产注册申请获批通过(<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/136853.html>)。与其他儿童间传染的疾病类似, 手足口病疫苗的接种计划(如接种覆盖率、接种年龄等)及其他手

足口病控制手段的实施, 需以手足口病的流行特征及传播规律为理论指导。目前, 对手足口病的研究主要集中在分子生物学^[2~5]、流行病学^[4,6]、临床医学^[7]等方面, 目的是从根本上认识手足口病的发病机制和流行特征, 为手足口病疫苗和治疗药物的研究、防控决策提供指导^[8]。然而对手足口病动态传播特性及各年龄感染风险的研究较少。

在我国, 手足口病有明显的季节性: 我国北方在每年的6月手足口病到达发病高峰; 南方手足口病除了在每年的6月有一个峰值外, 在秋冬季节又有一个较低峰值。通常认为气候因素(如降水量、平均气温、平均相对湿度、平均气压、光照时长等)影响手足口病的季节性^[9~13]。但相似地区的气候因素对手足口病季节性的影响结果并不统一。例如, 在山东省相对湿度与手足口病发病数呈正相关^[9]; 而在江苏省, 相对湿度对手足口病的发病数没有显著的影响^[10]。此外, 社会因素(如学校开学)也会对手足口病的季节性有

引用格式: 赵佳楠, 薛超, 仲连发, 等. 重庆市手足口病接触率及感染力分析. 科学通报, 2016, 61: 2475-2482

Zhao J N, Xue C, Zhong L F, et al. Analysis of contact rates and force of infection of Hand-foot-mouth disease in Chongqing, China (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 2475-2482, doi: 10.1360/N972016-00038

影响^[14]. 在欧美国家, 一些在儿童之间传播的传染病(如水痘), 其在儿童间或人群间的接触率本身的季节性变化已被证实是影响疾病季节性传播的根本驱动因素^[15]. 作为儿童间传染的疾病, 手足口病的人群接触率极有可能其本身也具有季节性变化.

从全国范围来看, 由于2~3岁儿童的手足口病发病人数最多, 通常被认为是风险最高的年龄组^[16]. 但关于传染病的被感染风险, 则应以感染力(force of infection)来衡量, 用来反映个体被感染的风险程度, 感染力越高表明被传染的风险越高^[17]. 2~3岁人群发病人数多是因为这个年龄的易感者比例最高, 而其他较高年龄的儿童有可能有相似甚至更高的传染风险, 但由于易感者人数大幅度减少, 感染者人数也会比2~3岁人群的感染者人数少很多. 在手足口病的控制中, 不同年龄感染风险的情况不可忽视. 因此, 对于手足口病这种主要在儿童中传染的疾病, 有必要分析各年龄组的感染力. 另一个对各年龄组感染风险分析的原因来自于对现有EV71抗体阳性水平数据的分析判断. 我国手足口病的血清学数据并不详细, 但根据现有文献, EV71抗体的阳性水平在6个月及以下婴儿中具有较高的水平, 1岁开始, EV71抗体水平上升, 到3~4岁后上升速度减缓^[18-20]. Yu等人^[21]对安徽省六安市2008年手足口病暴发前及暴发后6个年龄组(6个月、1岁、3岁、6岁、9.5岁、13岁)EV71抗体阳性率的统计提供了不同年龄组EV71抗体阳性率水

平数据(图1). 2008年, 安徽阜阳市手足口病开始了较大规模的流行暴发, 暴发后阜阳市的手足口发病数大量增加^[22]. 根据Vynnycky和White^[23]的方法发现, 2008年手足口病暴发后不同年龄组的手足口病感染风险不同, 不同年龄组的感染风险可能存在区域差异.

本文以重庆市为例, 分析手足口病在该市不同年龄组的感染风险及接触率的季节性变化. 重庆市是我国西南地区唯一的直辖市, 人口密度相对西南地区其他省份较大. 另外, 重庆市手足口病具有典型的南方的季节性模式, 即每年有两个发病高峰, 5月出现第一个峰值, 11~12月出现第二个小峰值(图2). 本文基于2008~2011年重庆市手足口病的报告发病数, 首先计算重庆市手足口病的各年龄组报告发病数所占比例, 以了解发病主要集中的年龄段, 然后估计各年龄组的感染力, 以发现感染手足口病风险高的年龄组, 最后分析重庆市手足口病随时间变化的接触率, 并对比学校假期与接触率变化模式从而揭示季节性产生的可能因素. 本文的研究结果可为重庆市手足口病的预防提供依据.

1 数据资料

本文研究的数据资料为重庆市2008年第17周到2011年第52周手足口病患者数据, 来源于中国疾病预防控制中心(www.phsciencedata.cn). 2008年5月2日, 即第17周, 中国将手足口病纳入丙类法定传染

图1 安徽省2008年手足口病暴发前后EV71血清学数据. (a) EV71抗体阳性率随年龄变化曲线; (b) $-\ln(\text{EV71 的抗体阴性率})$ 随年龄的变化. 在2008年手足口病暴发之前, 1~13岁的5个年龄的 $-\ln(\text{EV71 的抗体阴性率})$ 近似是直线的, 说明这5个年龄的感染力相同^[22], 而在2008年手足口病暴发以后, $-\ln(\text{EV71 的抗体阴性率})$ 不再呈直线, 说明不同年龄感染力不同

Figure 1 The age-specific proportion of individuals who were seropositive to EV71 before and after the 2008 HFMD outbreak in Fuyang, Anhui Province. (a) The proportion of the population that was seropositive before and after the 2008 outbreak (solid line and dotted line, respectively); (b) the proportion of the population that was $-\ln(\text{observed proportion seronegative})$. Before the 2008 outbreak, the plot of $-\ln(\text{observed proportion seronegative})$ against the age from 1 to 13 years old follows a straight line. This reflects the fact that the force of infection is identical for ages from 1 to 13 years old. After the 2008 outbreak, the plot does not follow a straight line, meaning that the force of infection is not identical anymore

图2 2008~2011年重庆市手足口病报告发病数的时间序列

Figure 2 The time series of HFMD reported cases for Chongqing from May 2008 to December 2011

病^[24]. 数据中包含24个年龄组, 0~9岁每个年龄1个年龄组, 10~79岁每5个年龄1个年龄组.

本文计算用到的数据还有重庆市2008年总人口数和2008~2011年的年出生人口数, 数据来源于国家数据统计网(<http://data.stats.gov.cn/>). 2008年重庆市总人口数为3257万人, 2008~2011年出生人口数分别为28.56万人、28.21万人、29.43万人、28.67万人. 重庆市的气候数据来源于国家数据统计网, 气候数据包括2008~2011年的月平均气温、相对湿度、降水量和日照时数.

因为没有官方的重庆市幼儿园寒暑假放假时间, 假设幼儿园与小学的放假时间一致. 参照百度网的信息, 假设每年暑假放假时间为7月中旬到9月1日(第29~36周), 寒假放假时间为农历的腊月中旬到农历正月十六(2009年第3~7周, 2010年第6~10周, 2011年第4~8周). 春节在2009, 2010, 2011年分别为第5, 8, 6周. 国庆节放假时间为每年的第40周.

2 方法

在分析重庆市2008~2011年手足口病数据之前, 做出了如下的假设: 新生儿出生半年后即进入易感人群, 在6个月之内受母体免疫的保护.

分析2008~2011年每个年龄组占全年总报告发病数的比例, 并找出发病率高的年龄组.

2.1 重庆市手足口病各年龄组的感染力

不同年龄组的感染力可通过对血清学数据或手足口病的报告发病数进行估计得出. 全国手足口病血清学数据并不详细, 重庆市也没有手足口病的血

清学数据, 所以使用重庆市手足口病的报告数来估计.

用催化模型(catalytic model)计算重庆市手足口病不同年龄组的感染力 λ_i ^[17,23]:

$$\frac{dS}{da} = -\lambda_i S(a), \quad (1)$$

其中 λ_i 为第*i*个年龄组的感染力, $S(a)$ 为年龄为*a*时易感者所占的比例. 可求得第*i*年龄组的感染力为

$$\lambda_i = -\frac{1}{\Delta a} \ln \frac{1-p_i}{1-p_{i-1}} (i=1, 2, \dots, 24), \quad (2)$$

其中, Δa 是第*i*个年龄组的年龄跨度, p_i 为到年龄组*i*时的报告数据占所有报告数的比例, $1-p_i$ 即为到年龄*i*时仍为易感者的比例.

2.2 重庆市手足口病的接触率

用TSIR模型计算重庆市手足口病的接触率 $\beta(t)$ ^[15]. TSIR模型将人群分为易感者(susceptible)、感染者(infectious)、恢复者(recovered).

$$X(t+1) = X(t) + B(t) - \frac{Y^r(t+1)}{\rho}, \quad (3)$$

$$Y(t+1) = \beta(t)Y(t)X(t), \quad (4)$$

$\beta(t)$ 为接触率, 是单位时间两个个体间的平均有效(足以引起传染的)接触率. $X(t)$ 表示*t*时刻的易感者人数. $Y^r(t+1)$ 是*t+1*时刻报告的感染人数. ρ 为报告率, 即报告发病数与实际发病数的比例. $B(t)$ 为在*t*时刻的出生人数, 每周的出生人口数等于年出生人口数除以52或53周, $Y(t+1)$ 为在*t+1*时刻的实际感染人数, $Y(t+1)=Y^r(t+1)/\rho$. $X(0)$ 为*t=0*时易感者的人数. 假设个体之间的接触是随机的.

考虑时间步长为传染间隔(serial interval). 传染间

隔是初始病例和次生病例临床发病之间的时间长度. 因为手足口病的潜伏期平均3~5 d, 病程7~10 d^[1], 所以设传染间隔为2周. 每个传染间隔内的报告数为两周的报告数相加, 出生人数为两周的出生数相加.

根据重庆市手足口病报告发病数估计报告率 ρ , 计算给定时间段的累计报告感染者数和累计出生人数, 然后线性拟合. 对公式(3)不同 t 值累加后的结果为

$$\sum_{k=0}^{t-1} B(k) = 1/\rho \sum_{k=1}^t Y^r(k) + X(t) - X(0), \quad (5)$$

让 $D(t) = X(t) - \bar{X}$, $D(t)$ 为拟合线的残余, $\bar{X}$ 为平均易感者人数, 则 $X(t) - X(0) = D(t) - D(0)$, 则公式(5)转换为公式(6), 拟合线的斜率为 $1/\rho$.

$$\sum_{k=0}^{t-1} B(k-d) = 1/\rho \sum_{k=1}^t Y^r(k) + D(t) - D(0), \quad (6)$$

求得 ρ 后, 根据公式(3)和(4)可计算接触率, 发现重庆市手足口病的接触率 $\beta(t)$ 变化模式.

3 总结与讨论

图3(a)是重庆市手足口病2008~2011年各年龄组

报告发病数占比, 即各年龄组报告发病数占总报告发病数的比例. 2岁以前发病比例随着年龄的增长而增加, 到2岁时到达最高, 4年平均约为总报告数的26%, 随后各年龄发病数所占比例迅速降低, 5岁及5岁以下儿童占总报告数的93%, 7岁以后的发病数极低. 分年度计算的不同年龄组发病率模式(图3(b))与各年龄组报告发病数占比相似, 即2岁前发病率随年龄增加, 2岁组发病率最高, 2岁后发病率随年龄迅速降低.

图3(b)中的各年龄组发病率是经过报告率 ρ 修正后的发病率. 根据2.2节求出的2008~2011年重庆市手足口病的报告率分别为1.59%, 3.77%, 7.76%及7.76%. 图3(b)中的插图为未经 ρ 修正的各年龄组发病率. 由于2008, 2009年的报告率低于2010, 2011年的报告率, 因此插图中2008, 2009年的发病率幅度低于2010, 2011年的发病率幅度. 即使不考虑报告率, 2008~2011年每年发病率的年龄分布模式与经报告率修正后的发病率的年龄分布模式类似.

图3(c)是重庆市手足口病2008~2011年的感染力 λ_i

图3 2008~2011年重庆市各年龄组占总报告发病数的比例、各年龄组的发病率及各年龄组的感染力

Figure 3 Age distributions of the proportion of reported cases, the incidence rate, and the force of infection for HFMD for Chongqing, 2008–2011

在年龄上的分布. 感染力 λ_i 在3~4岁时最大, 每年约为60%~80%. 从重庆市手足口病不同年龄的传染风险来看, 重庆市手足口病3~4岁时被感染的风险最大. 2岁儿童的感染力比较大, 同时具有较高的易感者比例, 所以感染者最多. 0和1岁儿童的易感者人数最多, 但由于这两个年龄组的感染力分别仅为2岁组的16%和53%, 因此0和1岁年龄组的报告发病率远低于2岁组. 3, 4岁儿童的感染力最高, 易感者人数远少于2岁儿童组, 所以报告发病数低于2岁年龄组. 在我国, 没有关于免疫之前的儿童疾病感染力的分析, 而在欧美国家对儿童疾病的感染力分析的较多. 瑞典1895~1986年的免疫前百日咳数据分析发现百日咳感染力在6岁时最大^[17], 而重庆市手足口病感染力最大年龄组是3~4岁组. 在成年人中, 35~39岁的感染风险最大, 每年为20%~40%. 第六次人口普查, 2010年我国妇女的平均生育年龄是28.18岁^[25], 35~39岁多为儿童父母, 与儿童的接触高, 所以35~39岁的感染力较高, 被感染的风险增加.

重庆市手足口病2008~2011年接触率 $\beta(t)$ 本身呈季节性变化(图4), 且与学校或幼儿园的开学放假一致. 接触率 $\beta(t)$ 在寒假刚放假时开始上升, 在春节后停止增长或者开始下降; 接触率 $\beta(t)$ 在暑假期间整体呈现上升的趋势, 开学后接触率有所下降; 接触率 $\beta(t)$ 到国庆节又有短暂的上升. $X(0)$ 的取值尝试了很多, $X(0)=2008$ 年重庆市总人口数 $\times q$, q 为易感者占人口的比例, 由于 q 未知, 将 q 取值0.01~0.2, 间隔0.01. 发现 $X(0)$ 的大小只影响到了 $\beta(t)$ 的幅度大小, 对 $\beta(t)$

的变化模式没有影响.

接触率 $\beta(t)$ 取决于疾病的传播方式(如通过空气的传播、虫媒传播等)及传染病的类型, 受人群行为、气候因素等的影响^[23]. 对于有明确的发病季节性的儿童间传染病, $\beta(t)$ 受儿童集聚变化的影响, 暑假期间的接触率显著低于儿童上学期间的接触率^[15,17,26]. 接触率 $\beta(t)$ 也会受气候的影响, 即 $\beta(t)$ 的变化会与某气候数据的变化相一致, 例如, 非洲尼日尔麻疹的接触率 $\beta(t)$ 与雨季的季节性存在很强的一致性: 当每年的降雨量开始下降时, 麻疹的传播率或接触率开始增加; 而当降雨量开始上升时, 麻疹的接触率开始下降^[27]. 重庆市的平均气温、相对湿度、降雨量及日照时数每年有显著的变化周期(图5), 但降雨量及日照时数的年周期与重庆市手足口病接触率的变化周期之间没有任何一致性. 尽管平均气温和相对湿度的部分峰值对应着接触率的低谷, 但接触率在2月的快速增加及在4月的开始减少并没有与平均气温和相对湿度的变化相对应. 不能排除平均气温和相对湿度在夏季会对接触率有一定影响, 但接触率 $\beta(t)$ 的季节性变化与学生假期及国庆节小长假在时间上更为吻合.

在疾病的传播过程中, 某时刻发病率或发病数的增加取决于该时刻易感者人数是否大于阈值 $\gamma/\beta(t)$, 其中 γ 为恢复率, 即当 $X(t) > \gamma/\beta(t)$ 时, $dY(t)/dt > 0$ ^[26]. 因此发病数的动态曲线并不与接触率的动态曲线吻合, 发病数的峰值往往滞后于接触率的峰值. 根据疾病传播的强度, 儿童间传染病接触率的峰值会比发病率的峰值早1~3个月, 如脊髓灰质炎在美国的传播和麻疹

图4 2008~2011年重庆市手足口病的接触率 $\beta(t)$

Figure 4 Estimates of the contact parameter of HFMD for Chongqing, 2008~2011

图5 接触率与每月的气候因素平均值之间的比较。(a) 月平均气温; (b) 月相对湿度; (c) 月降雨量; (d) 月日照时数

Figure 5 Comparison between the estimates of the contact parameter and the monthly weather averages. (a) The mean monthly temperature; (b) the mean monthly relative humidity; (c) the mean monthly rainfall; (d) the mean monthly hours of sunshine

在非洲的传播^[27,28]。手足口病在重庆市5月及11月的发病峰值晚于春节后 $\beta(t)$ 峰值和开学前 $\beta(t)$ 峰值2~3个月。

因为发病风险人群主要集中在5岁以下儿童,所以接触率 $\beta(t)$ 的变化很大程度上取决于儿童接触率的变化。接触率 $\beta(t)$ 在假期里整体呈现上升的趋势,是因为寒暑假的放假使得儿童接触到的人群发生了变化,放假以前主要是儿童与同班和同校儿童之间的接触,而放假后更多的是通过社区与人群之间的接触,包括儿童与儿童之间的接触,也有儿童与其他年龄人群的接触。手足口病病毒不仅可以通过胃肠道传播、呼吸道传播,也可因接触到患者口鼻分泌物、皮肤及黏膜疱疹液或被污染的手和物品等引起传播^[1]。接触率增加不仅是患病儿童与人群的直接接触增加,还有可能是间接接触的增加,例如,儿童去社区、商场、游乐城的娱乐设施玩耍,健康个体通过接触留有手足口病病毒的公共设施间接地接触了患病儿童。国庆假期后接触率 $\beta(t)$ 的增加,可能是因为国庆节7天假期是我国的法定假期,儿童的家长也放假了,很多家长会选择这个时候带孩子去外地游玩,也有外地的家长带孩子来重庆游玩,儿童与人群之间的接触会增加,因此国庆节时接触率 $\beta(t)$ 会增

加。而接触率2008和2009年都在国庆以后开始上升,可能是因为患者不能及时去医院导致报告数据有延时导致的。以上推论需要进一步进行验证。手足口病从开始传染到暴发需要时间,所以发病高峰期在5, 11~12月。研究发现,重庆市手足口病的接触率的季节性变化与欧美国家的儿童传染病的季节性不同,欧美国家儿童疾病接触率是开学后增加^[15],而重庆市手足口病是放假后增加,说明社区接触在我国儿童手足口病的传播中起了很大的作用。

基于2008年第17周~2011年第52周的重庆市手足口病数据,对重庆市手足口病的季节性及各年龄感染力进行了分析。假期中手足口病的传播有所增加,所以应该加强儿童,尤其是3, 4岁儿童在放假期间的预防。家长应督促儿童养成良好的卫生习惯,避免与手足口病患者的接触,在放假期间应避免带儿童到人群聚集空气流通差的公共场所。政府机关应督促公共设施,如商场、社区的儿童设施的消毒工作。在假期中,卫生行政部门的疾控机构应把对手足口病的宣传重心转移到社区,尽量减少社区内接触。本文只对总人群接触率的变化进行了假设分析,关于不同年龄的接触率对手足口病的影响还有待进一步

研究. 从疾病控制中心获得的数据中, 儿童分类为“幼托儿童”、“散居儿童”和“学生”, 因此未入托儿所的0~2岁幼儿及未入幼儿园的3~5岁儿童均被归类为了散居儿童. 尽管有许多研究发现, 我国手足口病的发病率以散居儿童为高, 但均未讨论这类儿童发病

率高是因为年龄(0~2岁易感者比例最高)还是由于未入幼儿园和托儿所导致. 这里由于模型的局限也没有讨论不同儿童群体的不同接触率的季节性可能对手足口病发病季节性的影响, 这个问题有待深入研究.

参考文献

- 1 Ministry of Health, P.R.China, Guideline on preventions and controls of hand-foot-mouth disease of 2008 (in Chinese). Capital J Public Health, 2008, 2: 146–148 [中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2008 版). 首都公共卫生, 2008, 2: 146–148]
- 2 Dong X N, Ying J, Chen Y H, et al. The analysis of epidemiology of enterovirus 71 isolates from 1970 to 2004 (in Chinese). Chin Sci Bull, 2007, 52: 1021–1027 [董晓楠, 应剑, 陈应华, 等. 1970–2004 年全球肠道病毒 71 型分离株的分子流行病学分析. 科学通报, 2007, 52: 1021–1027]
- 3 Tan E L, Chow V T, Quak S H, et al. Development of multiplex real-time hybridization probe reverse transcriptase polymerase chain reaction for specific detection and differentiation of Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 61: 294–301
- 4 Van T P, Thao N T T, Perera D, et al. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005. Emerg Infect Dis, 2007, 13: 1733–1741
- 5 Ooi M H, Solomon T, Podin Y, et al. Evaluation of different clinical sample types in diagnosis of human enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease. J Clin Microbiol, 2007, 45: 1858–1866
- 6 Podin Y, Gias E L, Ong F, et al. Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: Lessons from the first 7 years. BMC Public Health, 2006, 6: 180
- 7 Tseng F C, Huang H C, Chi C Y, et al. Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: Analysis of sentinel physician surveillance data. J Med Virol, 2007, 79: 1850–1860
- 8 Cao Z D, Zeng D J, Wang Q Y, et al. An epidemiological analysis of the Beijing 2008 hand-foot-mouth epidemic (in Chinese). Chin Sci Bull, 2010, 55: 764–772 [曹志冬, 曾大军, 王全意, 等. 2008 年北京市手足口病流行的规律与传播机制. 科学通报, 2010, 55: 764–772]
- 9 Liu Y X, Wang X J, Pang C K, et al. Spatio-temporal analysis of the relationship between climate and hand, foot, and mouth disease in Shandong Province, China, 2008–2012. BMC Infect Dis, 2015, 15: 146
- 10 Liu W, Ji H, Shan J, et al. Spatiotemporal dynamics of hand-foot-mouth disease and its relationship with meteorological factors in Jiangsu Province, China. PLoS One, 2015, 10: e0131311
- 11 Huang Y, Deng T, Yu S C, et al. Effect of meteorological variables on the incidence of hand, foot, and mouth disease in children: A time-series analysis in Guangzhou, China. BMC Infect Dis, 2013, 13: 134
- 12 Lin H L, Zou H, Wang Q Z, et al. Short-term effect of El Niño-southern oscillation on pediatric hand, foot and mouth disease in Shenzhen, China. PLoS One, 2013, 8: e65585
- 13 Wang C, Fang C, Cao W C, et al. Analysis on impact of meteorological factors on incidence of hand, foot and mouth disease based on Bayes spatial-temporal theory (in Chinese). Chin J Epidemiol, 2015, 36: 476–480 [王超, 方立群, 曹务春, 等. 基于 Bayes 时空分析探讨气象因素对手足口病的影响. 中华流行病学杂志, 2015, 36: 476–480]
- 14 Zhong L F, Zhang Z C, Zhao J J. Age-structured model and analysis of hand foot and mouth disease in China (in Chinese). Chin J Dis Control Prevent, 2015, 7: 651–654, 687 [仲连发, 张志诚, 赵继军. 基于年龄结构的中国大陆手足口病流行特性的分析. 中华疾病控制杂志, 2015, 7: 651–654, 687]
- 15 Jackson C, Mangtani P, Fine P, et al. The effects of school holidays on transmission of varicella zoster virus, England and Wales, 1967–2008. PLoS One, 2014, 9: e99762
- 16 Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008–12: An epidemiological study. Lancet Infect Dis, 2014, 14: 308–318
- 17 Rohani P, Zhong X, King A A. Contact network structure explains the changing epidemiology of pertussis. Science, 2010, 330: 982–985
- 18 Lu C Y, Lee C Y, Kao C L, et al. Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan. J Med Virol, 2002, 67: 217–223
- 19 Lee M S, Chiang P S, Luo S T, et al. Incidence rates of enterovims 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008–09. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6: e1476
- 20 Luo L, Xing W J, Liao Q H, et al. Research progress on seroepidemiological study of enterovirus 71 and eoxsackievirus A16 infection among children (in Chinese). Chin J Prev Med, 2015, 49: 184–188 [罗莉, 邢薇佳, 廖巧红, 等. 儿童肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A16 型感染血清流行病学研究进展. 中华预防医学杂志, 2015, 49: 184–188]

- 21 Yu H Y, Wang M L, Chang H W, et al. Prevalence of antibodies against enterovirus 71 in children from Lu'an City in Central China. *Jpn J Infect Dis*, 2011, 64: 528–532
- 22 Zhao Y N, Liu P, Shi J P, et al. The Research about outbreak of hand, foot, and mouth disease in Fuyang China, in 2008 (in Chinese). *Math Pract Therory*, 2009, 20: 86–91 [赵永男, 刘萍, 史峻平, 等. 2008年中国阜阳手足口病爆发的研究调查. 数学的实践与认识, 2009, 20: 86–91]
- 23 Vynnycky E, White R G. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. New York: Oxford University Press, 2010
- 24 Sun J L, Zhang J. A review on the advancement of epidemiology on hand-foot-mouth disease (in Chinese). *Chin J Epidemiol*, 2009, 30: 973–976 [孙军玲, 张静. 手足口病流行病学研究进展. 中华流行病学杂志, 2009, 30: 973–976]
- 25 Fu C H, Zhang L H, Li Y Z. Characteristics of the changes of population fertility in China based on the sixth census (in Chinese). *Statist Res*, 2013, 1: 68–75 [傅崇辉, 张玲华, 李玉柱. 从第六次人口普查看中国人口生育变化的新特点. 统计研究, 2013, 1: 68–75]
- 26 Keeling M J, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton: Princeton University Press, 2008
- 27 Ferrari M J, Grais R F, Bharti N, et al. The dynamics of measles in sub-Saharan Africa. *Nature*, 2008, 451: 679–684
- 28 Martinez-Bakker M, King A A, Rohani P. Unraveling the transmission ecology of polio. *PLoS Biol*, 2015, 13: e1002172

Analysis of contact rates and force of infection of Hand-foot-mouth disease in Chongqing, China

ZHAO JiaNan, XUE Chao, ZHONG LianFa & ZHAO JiJun

Complexity Science Institute, Qingdao University, Qingdao 266071, China

Hand-foot-mouth disease (HFMD) is primarily caused by enterovirus 71 and coxsackieviruses A16, and usually transmitted among children under five years old. HFMD has been a significant public health challenge in China. In 2015, there were 1767931 cases and 114 deaths reported in China. To understand the transmission of the disease, we examined the age-specific force of infection (FOI) and the transmission rate of HFMD in Chongqing using data from May 2008 to December 2011. Chongqing is the only municipality in the southwest part of China. It has the largest population density compared with other cities in the area, and its has a typical seasonality pattern of HFMD that was found in the southeastern part of China. The FOI of HFMD for Chongqing might be different between age groups, because we had an observation that the FOI of HFMD was identical among age groups before the 2008 outbreak, but was heterogeneity after the outbreak in Fuyang, Anhui Province. Regard to the transmission rate, we studied whether it changed during the year and studied the possible connection of changing in transmission rate with school closure and with holidays. Data of HFMD reported cases were obtained from the Data-center of China Public Health Science; demography data and meteorological data were obtained from the National Bureau of Statistics of China. We used catalytic model to estimate the age-specific FOI of HFMD for Chongqing, and used Time Series Susceptible Infectious Recovered (TSIR) model to estimate the time varied transmission rate of HFMD. In the TSIR model, the serial interval was assumed to be two weeks based on the fact that the incubation period of HFMD was 3–5 days and the infectious period was about 7–10 days. We calculated the proportion of HFMD incidence for each age group. Our results show that: the incidence of HFMD in Chongqing had two peaks, one in spring and one in winter; proportion of cases among children under six years old were 93%, with the largest fraction of cases among 2–3 years old; the FOIs in different age groups were different, FOI of 3–4 years old age group was the highest, and FOI of 35–39 years old was relatively higher than that of other adults; transmission rate among individuals changed during the year; transmission rate increased during summer and winter vacations, meaning that in China the transmission rate of HFMD in community was higher than the transmission rate in school. Control measures of HFMD should focus on young children, especially 3–4 years old, in community during summer and winter vacations.

Hand-foot-mouth disease, seasonality, Chongqing, the contact rate, force of infection

doi: 10.1360/N972016-00038