

第600次学术讨论会·生物气溶胶与人类健康、国家生物安全及大气污染

呼吸道传染病气溶胶传染致病机理及预测方法

钱华*, 章重洋, 郑晓红

东南大学能源与环境学院, 南京 210096

* 联系人, E-mail: qianh@seu.edu.cn

2017-11-11 收稿, 2017-11-27 修回, 2017-11-30 接受, 2018-02-01 网络版发表

国家自然科学基金(51378103)和国家重点研发计划(2017YFC0702800)资助



摘要 近十多年来, 多次爆发的呼吸道传染病反复说明了控制呼吸道传染病的重要性. 病人呼出的微生物气溶胶包含大量携带病原体的飞沫和飞沫核, 它们是呼吸道传染病传播的重要载体. 本文就病人呼出气溶胶的蒸发、散布特性及微生物在其中的凋亡特性展开了讨论, 总结了呼出气溶胶散布机理以及预测方法的研究进展, 特别是2003年严重急性呼吸综合征(SARS)爆发后的多学科综合研究进展. 阐述了飞沫传播、短距离空气传播和长距离空气传播疾病的传播特性、致病机理和相关的风险预测模型, 并根据致病机理给出了感控预防措施. 本综述更新了目前对呼吸道传播疾病的理解, 为制定呼吸道传染病的预防和控制措施打下基础.

关键词 生物气溶胶, 呼吸道传染病, 飞沫, 短距离, 感染风险

近十多年来, 一次次爆发的呼吸道传染病反复说明了研究人体呼出生物气溶胶的重要性, 如2003年出现的非典疫情^[1], 2009年H1N1流感^[2]和2013年的中东呼吸综合征(MERS)^[3]爆发. 随着城市化进程的加速, 现代大城市拥挤状况的恶化, 潜在生物恐怖威胁的增加^[4], 可能使得传染性疾病的传播更加快速. 患有传染病的病人呼出气流中包含大量携带病原体的飞沫和飞沫核等, 病原体通过生物气溶胶传播给易感染人群是呼吸道传染病传播的重要方式, 了解人体呼出生物气溶胶的蒸发、散布及微生物在其中的凋亡特性以及感染风险对于呼吸道传染病的预防和控制有着重要作用.

众多疾病爆发案例表明呼吸道传染病大多是在室内环境中爆发, 尤其是医院环境. 医院通过对感染病人进行治疗和隔离, 对防止疾病传播起到重要作用, 然而传染病爆发期间医院里患传染病病人数量会急剧增加, 导致病房中病人之间、病人与医护人员之间交叉感染风险大大提高. 2003年中国香港、广州、

北京以及越南、新加坡和加拿大的部分医院爆发严重急性呼吸综合征(SARS)交叉传播事件, 揭示了在医院创造安全健康环境的重要性^[1,5~7]. 呼吸道疾病爆发时期医护人员受感染的风险较高, 世界卫生组织(WHO)数据统计显示全球超过20%的SARS感染者是医护人员(http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/). MERS爆发时, 同样发现医护人员感染风险很高^[3], 2014年2月17至4月26日沙特Jeddah出现的128例病例中39例为医护人员(http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_09_May_2014.pdf?ua=1), 这表明现有的呼吸道感染控制手段还有待改进, 以降低医院呼吸道传染病的交叉感染风险, 为医护人员、住院病人和访客创造健康环境.

研究表明呼吸道传染病传播方式除了接触传播外, 还主要包括飞沫传播和空气传播. 飞沫传播主要通过大的飞沫(直径小于5 μm)传播, 患病人员喷溅的大飞沫直接沉积在易感染人员的鼻腔或口腔黏膜上, 病原体进入人体从而导致感染引发相应的疾病^[8]. 空

引用格式: 钱华, 章重洋, 郑晓红. 呼吸道传染病气溶胶传染致病机理及预测方法. 科学通报, 2018, 63: 931-939

Qian H, Zhang C Y, Zheng X H. The function of aerosols in transmitting and infecting of respiratory infectious diseases and its risk prediction (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 931-939, doi: 10.1360/N972017-01070

气传播是病人产生的病原体(病毒或细菌)通过细小的飞沫核(直径小于5 μm)在空气中扩散传播给易感染人员,从而引起感染和患相应的疾病^[8]. 呼吸道传染病感染风险和气流组织、病人与易感染人群之间距离、通风量等因素相关. 图1显示了患病人员呼出含微生物气溶胶的散布特点及其感染风险特性. 认识呼吸道传染病的传播特性,以及准确预测空气传染病的感染概率,有助于采取措施降低室内尤其是医院环境的呼吸道传染病交叉感染风险. 本文回顾了近年来呼吸道传染病飞沫和空气传播的传播机理研究进展和风险预测机制的发展现状.

1 呼吸活动导致含微生物气溶胶的产生

当病人在进行呼吸、说话、唱歌、咳嗽、打喷嚏等呼吸活动时,会产生携带病原体的飞沫,由于人员的个体差异,在进行不同呼吸活动时气流流速各不相同,所产生的飞沫数量和粒径分布也不同. Zhu等人^[9]利用粒子图像速度场仪(particle image velocimetry, PIV)测量的咳嗽产生的气流速度平均值高达11.2 m/s,最高速度达22 m/s,能够影响的区域超过2 m范围, Habchi等人^[10]获得了同样的结果. Chao等人^[11]利用PIV测量了人体张口呼吸速度,发现咳嗽时的平均

呼出气流速度为11.7 m/s,讲话时为3.9 m/s. Kwon等人^[12]测得男性咳嗽时的平均呼出气流速度为15.3 m/s,说话时为4.07 m/s;女性咳嗽时的平均呼出气流速度为10.6 m/s,说话时为2.31 m/s. Tang等人^[13]使用Schlieren成像技术测量的最大口腔和鼻腔呼吸气流速度分别为1.3和1.4 m/s,打喷嚏时则为4.5 m/s. Xu等人^[14]也利用Schlieren成像技术测量了18个不同性别的健康人员在站立、躺卧时,只使用口部或者鼻子的正常呼吸呼出气流速度,得出的平均呼出气流速度为1.08~1.64 m/s. 除了呼出气流速度存在差异外,不同呼吸行为下产生的飞沫数量和粒径范围也有显著差别. 有研究表明,一次打喷嚏可以呼出40万~200万颗飞沫,相比较之下一次咳嗽大概呼出10万颗飞沫,而大声说话呼出约3000颗飞沫,飞沫直径尺寸分布在1~2000 μm ^[15,16]. Fairchild和Stampfer^[17]利用光学颗粒计数法(OPC)测量了呼出的飞沫直径,发现大部分飞沫小于0.3 μm ,很少一部分(<2%)的飞沫直径大于1 μm . Xie等人^[18]设计了一个小腔室用于通过显微镜观察载玻片上收集的飞沫,发现飞沫粒径分布主要集中于10~1000 μm . Papineni和Rosenthal^[19]发现用光学颗粒物计数法和电子显微镜(AEM)测量的结果迥然不同. Cheng等人^[20]用Grimme测量则发现

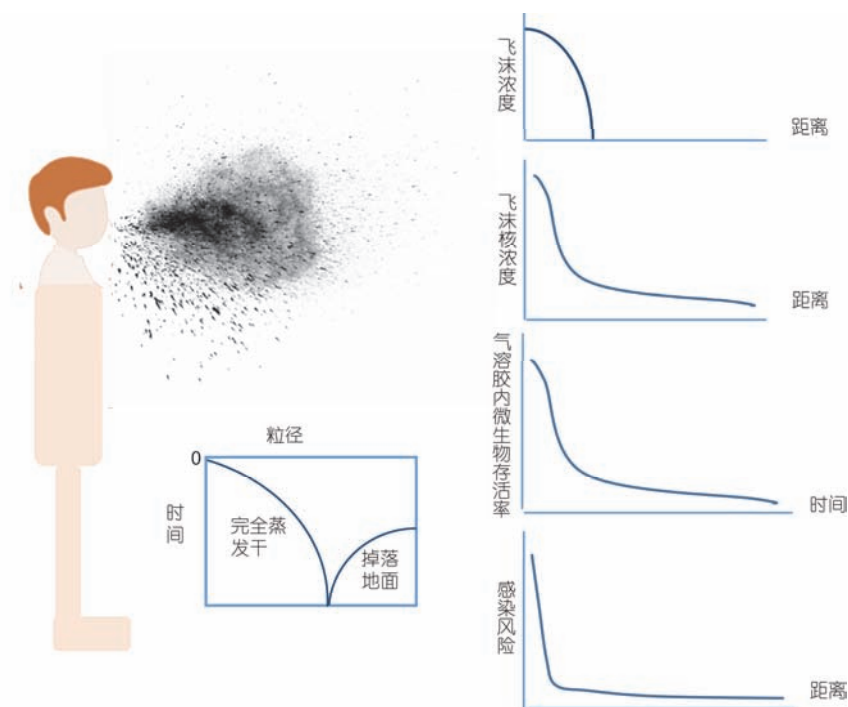


图1 (网络版彩色)病人呼出含微生物气溶胶、气溶胶内微生物存活率和感染风险示意图

Figure 1 (Color online) The illustration of infector exhaling bio-aerosols, viability of microorganism in aerosols and infection risk

咳嗽的飞沫数量浓度分别为 5.82×10^8 , 1.94×10^8 , 1.98×10^7 , $7.63 \times 10^5 \text{ m}^{-3}$, 对应粒径尺寸范围为0.3~0.4, 0.4~0.5, 0.1~1和1~5 μm . Lindersley等人^[21]测量了病人呼出污染物, 发现病人得了流感以后每次咳嗽平均呼出75400个颗粒物(900~302200), 流感治愈后每次咳嗽平均呼出52200个颗粒物(1100~308600). 由于人员个体差异和测量手段的不同, 气流出口流速以及飞沫尺寸分布的测量结果差异很大, 但是在实际条件下呼出气流受到空气阻力的作用, 病人呼出的射流在短距离范围内快速衰减, 因而一些研究^[22]使用在不同呼吸活动期间产生的呼出气流速度的近似值(例如, 正常呼吸1 m/s, 谈话5 m/s, 咳嗽10 m/s, 打喷嚏20~50 m/s)对生物气溶胶扩散特性进行深入的分析和研究, 这些近似值与大部分实验值的量级一致.

在空气充分混合的环境(混合通风环境), 由于呼出的气流相比较周围空气温度高、密度低, 因此会向上弯曲, 导致呼出的气流距离不会超过1.5 m^[24,25]. 呼出气流中飞沫主要受到重力和空气的拉拽力作用, 大粒径的飞沫(>100 μm)在重力作用下会在数秒内下沉到地面, 100 μm 以下的飞沫在数秒内会蒸发干^[26~28]. 由于飞沫中通常含有溶质(如氯化钠), 飞沫蒸发干后会形成飞沫核. 飞沫核的粒径通常小于5 μm , Fennelly等人^[29]发现病人自然咳嗽(非人工诱导)形成的飞沫核粒径峰值为2.1~3.3 μm . 由于呼出气流的距离不会超过1.5 m, 因此飞沫的传播距离不会超过1.5 m, 很多文献也将2 m作为空气传播(飞沫核为载体)和接触传播(含飞沫传播)的临界距离, 然而飞沫传播和空气传播最主要的区别应该是能否通过飞沫核传播病原体从而导致感染的发生. Liu等人^[8]考察了两个站着的发热假人之间的飞沫和飞沫核的暴露量及其影响因素, 如: 距离、温度和湿度. 他发现仅考虑飞沫核的浓度衰减情况时短距离空气传播感染的风险远远高于远距离空气传播感染的风险. 在假人呼出方向1.5 m距离范围内飞沫核浓度存在一个明显下降的阈值. 结果表明尽管飞沫传播和短距离空气传播都发生在短距离范围内, 但其致病机理完全不同, 因此不能由感染距离是否小于2 m来判断呼吸道疾病是由飞沫传播还是通过空气传播的. Qian等人^[30]将空气传播的传染病预测模型Wells-Riley方程和计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)结合起来预测感染风险(暴露水平)的空间分布, 其结果也显示, 近距离的空气传播感染风险远大于远距

离传播感染风险. Zhou等人^[25]基于射流理论研究了置换式通风条件下患病人员呼出气流的滞留现象, 发现除了呼出气流速度、阿基米德数(Ar)外, 不同的温度梯度对呼出气流的渗透长度有着显著的影响. Zhou等人^[25]的研究结果解释了Qian等人^[24]在实验中观测到的现象: 置换通风环境下人员呼出射流的渗透长度远长于混合通风环境. 在热分层的环境中, 人员呼出的射流会在一定的高度波动, 夹带的污染物滞留在房间中某一高度, 稳定滞留高度随温度梯度变化呈现幂律关系. 在某些极端情况下, 例如热分层情况下人员呼出的飞沫能否传到1.5或2 m以外, 飞沫核浓度急剧下降的阈值是否为1.5 m, 还需要进一步的研究和讨论. 此外, 相对湿度对飞沫的状态影响极大, 较高的相对湿度会大大减缓飞沫的蒸发速度, 使得飞沫变成飞沫核的时间大大延长. 但另外一方面, 由于飞沫不容易蒸发, 导致大粒径的飞沫沉降到地面的速度会大大加快.

2 气溶胶内微生物的存活特性

病人呼出的飞沫携带大量病原体, 致病微生物离开其宿主并雾化成生物气溶胶会受到各种环境因素的影响, 随着时间的推移逐渐丧失活性. 活性可以定义为微生物繁殖的能力^[15], 即使病原体仍然活着, 如果不能繁殖, 它可能被认为是不具有危害性的, 因为它已经失去了在确定的微环境中重新建立群体的能力^[15]. 影响飞沫中病原体生存的因素包括飞沫中的介质、温度、相对湿度、氧敏感性以及紫外或电磁辐射. 如果病原体在传播过程没有丧失活性且被易感染人员吸入一定剂量, 那么就可能造成疾病感染. 一个有趣的现象是, 微生物气溶胶内的微生物的死亡率在初始阶段迅速下降, 随后逐渐减缓^[31~34]. 初始快速死亡过程持续5~20 min, 初始快速死亡过程和随后的缓慢死亡过程中的死亡率随时间分别呈线性函数和对数函数关系, 微生物的初始死亡率远高于缓慢死亡率. 相关研究认为快速死亡过程与飞沫的急剧蒸发过程有关^[31~34], 研究人员^[35,36]观测了飞沫中微生物前5 min的快速死亡率. Xie等人^[37]观测了特氟龙表面上大液滴内微生物死亡过程, 发现微生物的大量死亡是发生在大飞沫即将干燥的时候. 在飞沫高速蒸发过程中, 飞沫的盐分浓度、温度和氧浓度都在飞速变化, 从而造成了微生物大量失去活性. 如果在初始快速死亡阶段, 微生物的活性丧失导致

易感染人员吸入的活性病原体量达不到相应的感染量,那么不会发生远距离的感染.但是,如果在飞沫的快速蒸发过程中,飞沫中所含的病原体没有丧失活性,并附着在飞沫核上长时间悬浮于空气中,当其被易感染人员吸入一定剂量后,就容易造成感染.

相对湿度是影响气溶胶内微生物存活的重要因素,另外相对湿度受空气温度的影响,因此温度对气溶胶内微生物的影响也不可忽略.一般认为有包膜病毒(大部分呼吸道病毒、流感病毒)在较低湿度下(20%~30%)存活时间较长;无包膜病毒(腺病毒、鼻病毒和脊髓灰质病毒)在较高湿度下(70%~90%)存活时间更长,相比较而言,低湿度条件下微生物气溶胶的传播风险更大. Harper^[31]将4种病毒(痘苗、甲型流感、脊髓灰质炎和委内瑞拉马脑脊髓炎)在不同温度、相对湿度以及黑暗环境下雾化,考察病毒在长时间内的生存率.研究发现在相同的相对湿度下,病毒在较低温度下的存活率高于较高温度.牛痘、流感和委内瑞拉马脑脊髓炎病毒在低相对湿度(17%~25%)下显示出较高的存活率,而脊髓灰质炎病毒在高相对湿度(80%~81%)存活率最大.另一项研究^[38]测量了直径均值约2.0 μm 的气溶胶中微生物的存活率,根据3种相对湿度(20%, 50%, 80%)条件下的静态腔内3种雾化呼吸道病毒(腺病毒4和7和副流感3)的存活情况,研究人员发现腺苷病毒在80%相对湿度下存活率高,而副流感病毒在相对湿度为20%时存活率更高. Davis等人^[39]在28~30℃及89%, 51%和32%相对湿度下对腺病毒12的动态气溶胶进行研究,发现随着相对湿度的增加病毒的存活率增加. Theunissen等人^[40]证实肺炎衣原体在温度为15~25℃,相对湿度为95%的空气中存活率最高.许多研究建议提高空气的相对湿度以降低感染风险,40%以上的相对湿度可以显著降低流感病毒的感染概率^[41].有些研究则认为绝对湿度对流感的存活影响更大^[42]. Yang等人^[43]测量了由各种培养基组成的液滴中的流感A的存活率,他们发现在所有培养基和黏液中,相对湿度接近100%或低于50%时病原体存活率最高.当相对湿度从84%降低到50%时,流感A病毒与相对湿度之间的关系取决于液滴组成:盐溶液中的存活率显著降低,补充有蛋白质的液滴中没有显著变化,而流感A病毒死亡率随盐溶液中的盐浓度线性增加.流感A病毒的生物活性存在三种情况:人体内(相对湿度类似于100%),具有高生存率;气溶胶内,较湿环境下(相对湿度50%

至接近100%)具有较低的存活率并受到培养基成分的影响;干燥条件(相对湿度<50%),具有高生存力.这一结果也许能解释气溶胶中流感的存活率与湿度以及被人体吸入呼吸道后造成流行性感冒之间的关系. Cassanova等人^[44]则发现SARS病毒在高湿(相对湿度>80%)和低湿(相对湿度<20%)环境下存活率都显著大于中间湿度(50%).

当大颗粒物被吸进呼吸道时会被鼻腔或上呼吸道纤毛黏住从而阻止其进入下呼吸道,然而细微颗粒物的惯性比较小,很容易深入至人的下呼吸道直至肺部底层.病原体微生物粒径范围广泛,一般来说细菌细胞和孢子的感染性微生物的粒径范围为0.3~10 μm ,真菌孢子为2.0~5.0 μm ,病毒为0.02~0.30 μm ^[15].病人呼出的微生物气溶胶中的病原体在飞沫蒸发干后会附着在飞沫核上,飞沫核粒径绝大部分在5 μm 以下. Wells等人^[45]于1948年做了一组实验,把2组健康兔子分别暴露于含有肺结核菌粒径为2~3 μm 和12 μm 的颗粒中.实验发现暴露于2~3 μm 颗粒的兔子几乎全部感染上肺结核,而暴露于12 μm 颗粒中的兔子只有6%感染上肺结核,从而进一步证明了细微颗粒即飞沫核是空气传播疾病病原体的载体.

3 呼吸道传染病感染概率的预测方法

呼吸道传染病通过飞沫和空气(飞沫核)传播受到诸多因素的影响,如呼吸特点(喷出飞沫的速度、飞沫尺寸、数量)、病原体的数量、病原体的种类、飞沫在不同室内环境中的蒸发和散布特性、病原体在飞沫及飞沫核中的存活率、传播环境(温度、湿度)、飞沫核被易感人员吸入时的入肺过程、易感人员的易感性等,其中有些参数难以精确确定,如微生物活性及感染性、易感人员的抵抗力等会出现较大范围的不同.有些影响因素和对其理解更是近年来刚刚被发现,因此很难从机理上预测呼吸道传染病的感染概率.但和其他传染病一样,结合统计概念也发展出了很多呼吸道传染病的预测模型.如传染病中的SI模型(适用于疾病不会反复发作)、SIS模型(适用于病人可以反复多次得病)、SIR模型(使用于病人治愈后具有终生免疫力)、SIRS模型(适用于病人治愈后带暂时免疫力)等也用来预测呼吸道传染病的感染风险和传播概率.在利用这些模型进行传染风险预测时,根据病人的感染历史统计数据计算有效接触率,然而忽略了环境因素等对感染风险的影响.有效接触是指

接触后发生感染并发生疾病传播,这类接触分为直接接触和间接接触.有效接触率定义为暴露于有效致病的感染因子的百分比^[46].预测传染性新病例是预测疾病感染风险最基础的方法,每一代流行病发生的新病例数 C 可以根据式(1)进行计算^[46]:

$$C = rIS, \quad (1)$$

式中, I 是感染者的数量, S 是易感人数, r 是有效接触率以病原体的致病剂量确定.

Wells^[23]于1955年发展了一个“quanta”概念,1个quanta即1个人达到致病量的最少病原体的数目.如果易感人群吸入了1个quanta量的病原体就可能被感染.根据感染病人释放的一定quanta的病原体,可以算出易感人员的感染风险 r :

$$r = \frac{qpt}{Q}, \quad (2)$$

式中, p 是人体呼吸的通风量(m^3/h); Q 是房间通风量(room airflow rate, m^3/h); q 是病人的quanta产生量(quanta/h); t 为暴露时间(h).

把式(2)代入式(1)即可得到感染风险预测模型

$$P = \frac{C}{S} = rI = \frac{qpt}{Q} I, \quad \text{这就是所谓的MA(Mass Action)}$$

模型. MA模型没有考虑不同quanta数量下的平均感染概率,如果quanta值很高,计算出的感染概率可能会超过1,感染概率显然过高. Riley等人^[47]认为平均感染概率服从Poisson分布,即吸入1个quanta数量的病原体有63.2%的感染概率($1 - e^{-1}$),他们于1978年提出Wells-Riley方程:

$$P = \frac{C}{S} = 1 - e^{-Iqpt/Q}, \quad (3)$$

实际上基于SI模型,一样可以推出这样的公式:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{pq}{Q} IS, \quad (4)$$

对式(4)求积分同样可以得出Wells-Riley方程.

Wells-Riley方程基于如下假设: (1) 该传染病仅通过飞沫核传播,而没有其他途径; (2) 飞沫核均匀散布在整个空间的空气中,也就是说空气在房间中是充分混合的,房间各处的浓度相等,即房间内任何一处被感染的概率相等; (3) 飞沫核的浓度在整个感染时间内是稳定的,即感染者呼出的病原体量(quanta值)、感染者的数量、通风量等在整个感染时间内是稳定的; (4) 忽略病原体在飞沫、飞沫核上的死亡率; (5) 忽略通过泄漏、过滤或沉降等方法移出

房间空气中的飞沫核数. Riley利用Wells-Riley方程成功地预测了美国一所小学的麻疹爆发情况,该方程及其改进方程也被广泛用来预测各种空气传染疾病的爆发情况^[48-54],甚至用来评估请病假和通风系统之间的关系^[55].

Wells-Riley方程的quanta量是根据被感染情况反算得到,与经典的SI模型相比较它可以获得通风量的作用并能得到在不同房间不同通风量下的quanta值(或有效接触率).虽然Wells-Riley方程能够定量给出通风量和呼吸道传染病风险之间的关系,但是未能考虑飞沫、飞沫核的散布、病原体死亡率等影响.从呼吸道疾病的感染机理可以知道,近距离的飞沫传播和短距离空气传播的感染风险显著高于远距离的空气传播.因此采用Wells-Riley方程,利用感染者短距离感染的数会高估quanta的产生量.若感染者身边没有易感人员,而感染了远处的感染人员,利用远距离感染人员数据又会低估了quanta的产生量. Qian等人^[30]将CFD模型和Wells-Riley方程结合起来,可以预测感染风险在不同通风系统下的空间分布,呼出病原体浓度高的地方感染风险大,低的地方感染风险小.该模型成功地解释了香港Prince Wells医院被感染人员的分布情况,但未能考虑飞沫散布和蒸发过程,以及病原体初始快速死亡阶段和缓慢死亡阶段的死亡率. Li等人^[56]发展的EITS模型(环境感染传播模型),可以在一定程度上用来考虑沉降对感染风险的影响.

4 讨论

随着对人体呼出飞沫在不同室内环境中散布、运动、蒸发规律理解的加深,对呼吸道传染病感染机理的认识也越发加深,但是这些理解还没有和风险预测模型很好地结合起来预测和评估不同传染病的感染风险.对于暖通专业基本上还是基于示踪气体、飞沫或飞沫核浓度来评估通风系统和感染措施的有效性;对于感染控制和医学专业,大多数以微生物测量为依据,二者都有失偏颇.但是随着数据的不断丰富,应该能够将风险模型和飞沫散布特征及微生物凋零特性结合起来,从而更加准确地预测感染风险.

对于呼吸道传染病的飞沫及空气传播的感染控制上,要降低感染风险的工程措施,除了表面消毒降低接触传播概率外,从通风模式上可以有: (1) 切断短距离的飞沫传播和短距离空气传播风险.由于短

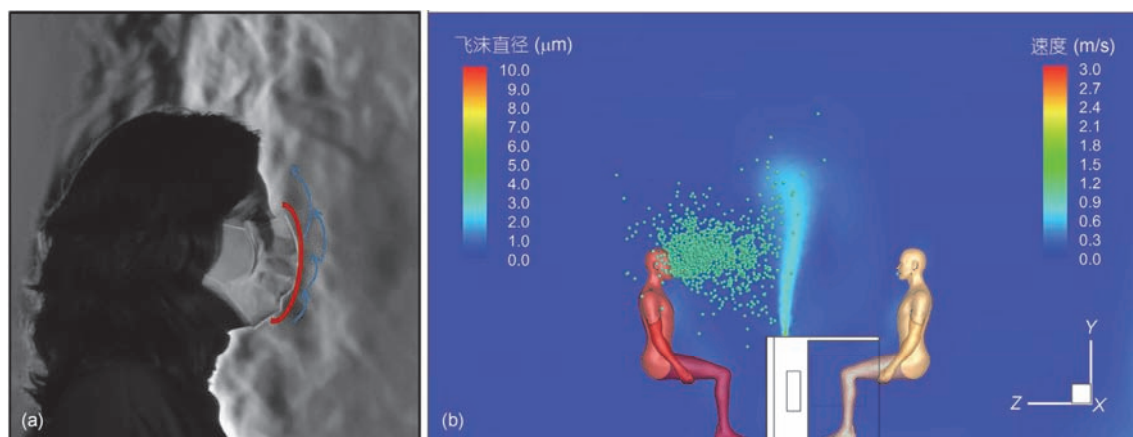


图2 切断短距离空气传播的一些方法. (a) 感染病人佩戴口罩; (b) 气流切断短距离传播

Figure 2 Some suggesting means to cut off droplet-borne and short-range airborne routes of respiratory infectious diseases. (a) Mask weared on infectors; (b) airflow curtain to cut-off short range airborne

距离的飞沫传播和空气传播风险远高于长距离的空气传播, 因此切断短距离空气传播可以显著降低感染风险. 相应的措施包括: 通过给病人带上口罩(图2(a))^[57], 降低呼出的射流速度使得其被人体发热所产生的热羽流所捕获; 合理控制室内的气流组织、温度梯度及湿度, 降低飞沫短距离喷射距离; 也可以采用一些气流隔断手段, 切断呼出射流(图2(b)), 使得短距离的空气传播风险降低到长距离空气传播. (2) 利用气流方向, 防止呼吸道传染病的房间之间的传播, 例如, 机械通风利用送风和回风风量差产生的负压、自然通风利用风压和热压控制气流方向, 降低房间之间的传播风险. (3) 提高有效通风量, 降低长距

离空气传播风险; 增加的有效通风量, 包括室外新风量和过滤处理后的风量. (4) 对气流组织优化, 提高通风效率等.

控制呼吸道传染病这一问题涉及到医学、流体力学、公共卫生学、环境等多学科, 2003年非典爆发以后, 各学科合作研究取得了一系列的进展, 但由于呼吸道传染病具有潜伏性、传播过程具有瞬间性、生物差异性和实验室难再现性等特点, 其研究还没有能够做到精细化定量阶段, 各种感控措施和方法主要还是基于经验. 以其感染机理和预测方法为核心的诸多科学问题亟待多学科进一步合作研究, 为实现呼吸道传染病的科学感染控制奠定理论基础.

参考文献

- 1 Zhong N S, Zheng B J, Li Y M, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*, 2003, 362: 1353–1358
- 2 Van Kerkhove M D, Vandemaële K A H, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: A global pooled analysis. *PLoS Med*, 2011, 8: e1001053
- 3 Kim C J, Choi W S, Jung Y, et al. Surveillance of the middle east respiratory syndrome (MERS) coronavirus (COV) infection in healthcare workers after contact with confirmed MERS patients: Incidence and risk factors of MERS-COV seropositivity. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 880–886
- 4 Balali-Mood M, Moshiri M, Etemad L. Medical aspects of bio-terrorism. *Toxicon*, 2013, 69: 131–142
- 5 Guan Y, Peiris J S M, Zheng B, et al. Molecular epidemiology of the novel coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2004, 363: 99–104
- 6 Hsu L Y, Lee C C, Green J A, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: Clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9: 713–717
- 7 Parry J. SARS may have peaked in Canada, Hong Kong, and Vietnam. *Br Med J*, 2003, 326: 947
- 8 Liu L, Li Y, Nielsen P V, et al. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air*, 2017, 27: 452–462

- 9 Zhu S W, Kato S, Yang J H. Study on transport characteristics of saliva droplets produced by coughing in a calm indoor environment. *Build Environ*, 2006, 41: 1691–1702
- 10 Habchi C, Ghali K, Ghaddar N. Transient transport model of particles resulting from high momentum respiratory activities: Inter-personal exposure. *Build Environ*, 2015, 94: 54–67
- 11 Chao C Y H, Wan M P, Morawska L, et al. Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *J Aerosol Sci*, 2009, 40: 122–133
- 12 Kwon S B, Park J, Jang J, et al. Study on the initial velocity distribution of exhaled air from coughing and speaking. *Chemosphere*, 2012, 87: 1260–1264
- 13 Tang J L W, Nicolle A D, Klettner C A, et al. Airflow dynamics of human jets: Sneezing and breathing—Potential sources of infectious aerosols. *PLoS One*, 2013, 8: e59970
- 14 Xu C W, Nielsen P V, Liu L, et al. Human exhalation characterization with the aid of schlieren imaging technique. *Build Environ*, 2017, 112: 190–199
- 15 Cole E C, Cook C E. Characterization of infectious aerosols in health care facilities: An aid to effective engineering controls and preventive strategies. *Am J Infec Control*, 1998, 26: 453–464
- 16 Duguid J P. The size and the duration of air-carriage of respiratory droplets and droplet-nuclei. *J Hyg*, 1946, 44: 471–479
- 17 Fairchild C I, Stampfer J F. Particle concentration in exhaled breath—Summary report. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1987, 48: 948–949
- 18 Xie X J, Li Y G, Sun H Q, et al. Exhaled droplets due to talking and coughing. *J Royal Soc Interface*, 2009, 6: S703–S714
- 19 Papineni R S, Rosenthal F S. The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med*, 1996, 10: 105–116
- 20 Cheng Y H, Wang C H, You S H, et al. Assessing coughing-induced influenza droplet transmission and implications for infection risk control. *Epidemiol Infect*, 2016, 144: 333–345
- 21 Lindsley W G, Pearce T A, Hudnall J B, et al. Quantity and size distribution of cough-generated aerosol particles produced by influenza patients during and after illness. *J Occup Environ Hyg*, 2012, 9: 443–449
- 22 Chen C, Zhao B. Some questions on dispersion of human exhaled droplets in ventilation room: Answers from numerical investigation. *Indoor Air*, 2010, 20: 95–111
- 23 Wells W F. *Airborne Contagion and Air Hygiene*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1955
- 24 Qian H, Li Y, Nielsen P V, et al. Dispersion of exhaled droplet nuclei in a two-bed hospital ward with three different ventilation systems. *Indoor Air*, 2006, 16: 111–128
- 25 Zhou Q, Qian H, Ren H G, et al. The lock-up phenomenon of exhaled flow in a stable thermally-stratified indoor environment. *Build Environ*, 2017, 116: 246–256
- 26 Liu L, Wei J, Li Y, et al. Evaporation and dispersion of respiratory droplets from coughing. *Indoor Air*, 2017, 27: 179–190
- 27 Wells W F. On air-borne infection study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Hyg*, 1934, 20: 619–627
- 28 Xie X, Li Y, Chwang A T Y, et al. How far droplets can move in indoor environments-revisiting the wells evaporation-falling curve. *Indoor Air*, 2007, 17: 211–225
- 29 Fennelly K P, Martyny J W, Fulton K E, et al. Cough-generated aerosols of mycobacterium tuberculosis—A new method to study infectiousness. *Am J Resp Crit Care Med*, 2004, 169: 604–609
- 30 Qian H, Li Y G, Nielsen P V, et al. Spatial distribution of infection risk of sars transmission in a hospital ward. *Build Environ*, 2009, 44: 1651–1658
- 31 Harper G J. Airborne micro-organisms: Survival tests with four viruses. *J Hyg*, 1961, 59: 479–486
- 32 Ferry R M, Maple T G. Studies of the loss of viability of stored bacterial aerosols. I. *Micrococcus candidus*. *J Infect Dis*, 1954, 95: 142–159
- 33 Ferry R M, Brown W F, Damon E B. Studies of the loss of viability of stored bacterial aerosols. II. Death rates of several non-pathogenic organisms in relation to biological and structural characteristics. *J Hyg*, 1958, 56: 125–150
- 34 Dunklin E W, Puck T T. The lethal effect of relative humidity on air-borne bacteria. *J Exp Med*, 1948, 87: 87–101
- 35 Ehresmann D W, Hatch M T. Effect of relative humidity on the survival of airborne unicellular algae. *Appl Microbiol*, 1975, 29: 352–357
- 36 Cox C S. Aerosol survival of pasteurilla tularensis disseminated from the wet and dry states. *Appl Microbiol*, 1971, 21: 482–486
- 37 Xie X J, Li Y G, Zhang T, et al. Bacterial survival in evaporating deposited droplets on a teflon-coated surface. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 73: 703–712
- 38 Miller W S, Artenstein M S. Aerosol stability of three acute respiratory disease viruses. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967, 125: 222–227
- 39 Davis G W, Griesemer R A, Shaddock J A, et al. Effect of relative humidity on dynamic aerosols of adenovirus 12. *Appl Microbiol*, 1971, 21: 676–679

- 40 Theunissen H J, Lemmens-den Toom N A, Burggraaf A, et al. Influence of temperature and relative humidity on the survival of chlamydia pneumoniae in aerosols. *Appl Environ Microbiol*, 1993, 59: 2589–2593
- 41 Noti J D, Blachere F M, McMillen C M, et al. High humidity leads to loss of infectious influenza virus from simulated coughs. *PLoS One*, 2013, 8: e57485
- 42 Metz J A, Finn A. Influenza and humidity—Why a bit more damp may be good for you! *J Infect*, 2015, 71: S54–S58
- 43 Yang W, Elankumaran S, Marr L C. Relationship between humidity and influenza a viability in droplets and implications for influenza's seasonality. *PLoS One*, 2012, 7: e46789
- 44 Casanova L M, Jeon S, Rutala W A, et al. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Appl Environ Microbiol*, 2010, 76: 2712–2717
- 45 Wells W F, Ratcliffe H L, Crumb C. On the mechanics of droplet nuclei infection. 2. Quantitative experimental airborne tuberculosis in rabbits. *Am J Hyg*, 1948, 47: 11–28
- 46 Riley R L, O'Grady F. *Airborne Infection: Transmission and Control*. New York: The Macmillan Company, 1961
- 47 Riley E C, Murphy G, Riley R L. Airborne spread of measles in a suburban elementary-school. *Am J Epidemiol*, 1978, 107: 421–432
- 48 Beggs C B, Noakes C J, Sleight P A, et al. The transmission of tuberculosis in confined spaces: An analytical review of alternative epidemiological models. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7: 1015–1026
- 49 Nicas M. Regulating the risk of tuberculosis transmission among health care workers. *Am Ind Hyg Assoc J*, 2000, 61: 334–339
- 50 Rudnick S N, Milton D K. Risk of indoor airborne infection transmission estimated from carbon dioxide concentration. *Indoor Air*, 2003, 13: 237–245
- 51 Hella J, Morrow C, Mhimbira F, et al. Tuberculosis transmission in public locations in tanzania: A novel approach to studying airborne disease transmission. *J Infect*, 2017, 75: 191–197
- 52 Yan Y H, Li X D, Shang Y D, et al. Evaluation of airborne disease infection risks in an airliner cabin using the lagrangian-based wells-riley approach. *Build Environ*, 2017, 121: 79–92
- 53 Gao X L, Wei J J, Cowling B J, et al. Potential impact of a ventilation intervention for influenza in the context of a dense indoor contact network in Hong Kong. *Sci Total Environ*, 2016, 569: 373–381
- 54 Yates T A, Khan P Y, Knight G M, et al. The transmission of mycobacterium tuberculosis in high burden settings. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 227–238
- 55 Seppanen O, Fisk W J, Lei Q H. Ventilation and performance in office work. *Indoor Air*, 2006, 16: 28–36
- 56 Li S, Eisenberg J N S, Spicknall I H, et al. Dynamics and control of infections transmitted from person to person through the environment. *Am J Epidemiol*, 2009, 170: 257–265
- 57 Li Y G. The secret behind the mask. *Indoor Air*, 2011, 21: 89–91

Summary for “呼吸道传染病气溶胶传染致病机理及预测方法”

The function of aerosols in transmitting and infecting of respiratory infectious diseases and its risk prediction

Hua Qian^{*}, Chongyang Zhang & Xiaohong Zheng

School of Energy and Environment, Southeast University, Nanjing 210096, China

^{*} Corresponding author, E-mail: qianh@seu.edu.cn

The significance of respiratory infectious diseases has been iterated by outbreaks of severe acute respiratory syndromes (SARS), influenza A (H1N1), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), etc. in recent decades. Those outbreaks of infectious diseases mostly occur in indoor environment. The exhaled droplets and droplet nuclei, the residues of droplets, from the infector are considered as the main transmitted vehicles of respiratory infectious diseases. When the infectors are breathing, speaking, coughing, sneezing, etc., they will exhale droplets with different numbers, sizes and speeds. Large droplets will deposit on floor quickly due to gravity, while small droplets will evaporate in seconds. The droplets spreading distance varies with temperature, humidity and air distribution systems. The distance is usually less than 2 m. Some studies also find that there exists a threshold distance of droplet nuclei spreading, where droplet nuclei concentration decreases quickly, indicating that short distance airborne infection risk is much higher than long distance airborne infectious diseases. The viability of microorganism in droplets is related to temperature, relative humidity, sensation of oxygen, exposure in ultraviolet, etc. The death rate of microorganism in droplets is much higher at beginning seconds due to evaporation, iterating the higher risk of short-range infection. Some studies also show that the pathogens survived well in low RH or high RH, which indicates the significance of controlling RH in indoor environment not only for thermal comfort but also for risk control.

Wells-Riley equation is introduced here, which is developed by Riley and formulated on following assumptions: the infectious diseases are transmitted via droplet nuclei only; the distribution of droplet nuclei in the room is uniform; the death rate of pathogens is ignored. Wells-Riley equation and its revised models have been used to predict cross-infection risk and have clarified the important role of ventilation rate on reducing risk of airborne infection. However, the models for estimating risk of respiratory infectious diseases almost based on statistical methods. It needs to be improved to evaluate the role of close range, droplet-borne and short-range airborne infection risk. Some methods to cut off short-range airborne routes are also introduced. With the improved understanding of the spread, movement and evaporation of human exhaled droplets in different indoor environment, the understandings of transmission routes of respiratory infectious diseases deepen. However, these understandings have not been well integrated with the risk prediction model to predict and evaluate the infection risk of respiratory infectious diseases. There is a need to combine the model for predicting dispersion of droplets with the viability and pathogenicity of microbes, which can help human evaluate risk and take proper public means to reduce the cross-infection.

According to the current understanding of transmission route of respiratory infectious diseases, in addition to reducing the contact probability by surface disinfection, the ventilation methods can be applied to reduce cross-infection. It is suggested to cut off the spread of droplet borne and short-range airborne, of which infection risk is much higher than that of long range airborne. Improving the effective ventilation rate can reduce the risk of long-range airborne. Airflow direction between rooms can be controlled by pressurization to prevent cross-infection between rooms.

To control respiratory infectious diseases efficiently, it needs cooperation of engineering, medical, fluid mechanics, public health, environment and other disciplines. After the outbreak of SARS in 2003, much progress has been made. However, due to incubation, instantaneous, biological diversity of respiratory infectious diseases, it is extremely difficult to do fine quantitative study. A variety of infection control measures and methods are mainly based on experience. Many scientific problems, such as the mechanism of infection and the method of prediction, need further studies in multi disciplines.

bio-aerosols, respiratory diseases, expiratory droplets, short-range route, infectious risk

doi: 10.1360/N972017-01070