

风险评估

频率匹配 Hald 模型在非伤寒沙门菌感染散发病例归因中的应用研究

张力匀^{1,2}, 白莉², 梁骏华³, 王晔茹², 齐妍², 刘兆平², 杨杏芬¹, 王彝白纳², 吴永宁^{1,2}(1. 南方医科大学公共卫生学院, 广东广州 510515; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022;
3. 广东省疾病预防控制中心, 广东广州 511430)

摘要:目的 探索频率匹配模型在食源性致病菌食物归因中的应用, 识别导致我国某省 2016—2020 年非伤寒沙门菌(NTS)感染散发病例的主要食物来源, 为精准防控提供科学依据。方法 通过食源性疾病监测系统 and 食品污染物风险监测系统收集并整理患者和食物来源 NTS 血清型数据, 采用 Hald 模型, 纳入病例和食物共有的血清型开展归因分析。结果 NTS 感染散发病例归因于畜肉的比例最高, 为 35.67%, 其中猪肉的贡献比例高达 22.37%; 其次是蛋及蛋制品, 归因比例为 33.83%; 归因于禽肉和水产动物的比例分别是 19.28% 和 11.22%。通过归因识别发现单相鼠伤寒可能是导致该省 NTS 病例的优势血清型。结论 采用 Hald 模型获得猪肉是某省 NTS 感染散发病例的重要病因食品, 为该省 NTS 的污染控制提供了线索, 为应用频率匹配模型解决散发病例归因问题提供了范式, 该模型可拓展应用于对其他省份感染散发病例的归因研究。

关键词: 非伤寒沙门菌; 食源性疾病; 散发病例; 归因分析; 频率匹配模型

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2023)08-1160-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2023.08.005

Source attribution for sporadic nontyphoidal *Salmonella* cases using the frequency-matching Hald modelZHANG Liyun^{1,2}, BAI Li², LIANG Junhua³, WANG Yeru², QI Yan², LIU Zhaoping², YANG Xingfen¹,
WANG Yibaina², WU Yongning^{1,2}(1. School of Public Health, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510515, China;
2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China;
3. Guangdong Center for Disease Control and Prevention, Guangdong Guangzhou 511430, China)

Abstract: Objective This study aimed to provide scientific evidence for precise prevention measures by utilizing a frequency matching model to identify the primary food sources contributing to sporadic cases of nontyphoidal *Salmonella* (NTS) in a Chinese province from 2016 to 2020. **Methods** Data on NTS serotypes from both patients and food sources were collected and analyzed through the Foodborne Disease Surveillance Report System and the Food Contaminant Risk Surveillance System. Source attribution was determined using the Hald model, considering serotypes common to human cases and food sources. **Results** The analysis revealed that livestock meat was responsible for 35.67% of NTS sporadic cases, with pork contributing significantly at 22.37%. Eggs and egg products accounted for 33.83% of NTS sporadic cases, while poultry and aquatic animals contributed 19.28% and 11.22%, respectively. According to the source attribution analysis, monophasic *Salmonella typhimurium* appeared to be the dominant serotype causing NTS cases in the province. **Conclusion** This study concluded that pork plays a crucial role as an etiological food source for sporadic NTS cases in the province, as determined by the Hald model. These findings provide valuable insights into the prevention and control of NTS-related contamination. Moreover, the application of frequency matching models to address source attribution in sporadic cases can be extended to other provinces for similar investigations.

收稿日期: 2023-04-11

基金项目: 中国自然青年基金(32202185)

作者简介: 张力匀 男 在读研究生 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: liyunzhangz@163.com

通信作者: 吴永宁 男 研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: wuyongning@cfssa.net.cn

王彝白纳 女 副研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: wangiibaina@cfssa.net.cn

吴永宁和王彝白纳为共同通信作者

Key words: Nontyphoidal *Salmonella*; foodborne disease; sporadic cases; source attribution; frequency matching model

非伤寒沙门菌(Nontyphoidal *Salmonella*, NTS)是引起人类腹泻的重要病原菌,食源性传播占比高达 98%。据 2015 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的全球食源性疾病负担报告估计,NTS 导致了 406 万健康寿命年的损失,位列食源性致病菌疾病负担的首位^[1]。NTS 是我国重要的社区食源性致病菌,也是细菌性食源性疾病暴发事件的主要病因致病菌^[2]。NTS 的传播以动物性食品为主,包括猪、鸡、蛋与蛋制品等多种食物来源,然而由于不同动物性食品与临床病例中 NTS 的污染特征存在明显差异,例如上海地区肠炎沙门菌在食品中流行率为 3.2%,但在病例中却高达 30.8%^[3],NTS 病例的重要病因食物来源不明,致使食源性疾病精准控制策略的制定缺乏科学证据。因此,建立明确的 NTS 污染食物与疾病之间的相关关系,是降低食源性 NTS 感染的关键。

食源性疾病归因分析是一种可以确定各食物对食源性疾病相对贡献的方法^[4]。归因结果可以作为食源性疾病防控措施制定的重要科学证据^[5]。目前,常用的归因方法包括微生物学分型方法、暴发调查溯源分析、散发病例的病例对照研究和 Meta 分析、比较暴露评估方法以及专家启发法^[4]。其中基于致病菌分型和统计学建模的微生物学分型归因方法是目前国际先进的和公认的可以用于确定食源性疾病食物归因的方法,该方法是通过比较致病菌亚型在病例和食物来源中的分布,定量估计各食物来源对病例的相对贡献,从而确定食源性疾病病例的重要食物来源,可用于对非伤寒沙门菌病^[6]、单核细胞增生李斯特菌病^[7]、弯曲杆菌病^[8]和产志贺毒素大肠杆菌病^[9]的归因分析,并已在荷兰^[9]、意大利^[10]、澳大利亚^[11]、美国^[12]、新西兰^[13]等多个国家的归因实践中得到成功应用。

我国目前关于 NTS 的归因研究主要是针对暴发病例,但暴发病例仅是所有 NTS 感染病例中的极小部分^[6],且其归因结果可能不能代表我国 NTS 污染食物与散发病例的归因关系。对散发病例的归因溯源无法采用常规的微生物学的方法。目前我国尚未有针对 NTS 感染散发病例建立相应的归因方法,致使导致感染的食物来源不明。本文拟采用频率匹配模型中的 Hald 模型,以我国某省 2016—2020 年 NTS 感染散发病例的实际归因分析为例,探讨频率匹配模型在食源性致病菌食物归因中的应用,解决散发病例溯源归因困难的问题。

1 资料与方法

1.1 资料

通过食源性疾病监测系统收集到我国某省 2016—2020 年 NTS 感染散发病例数据,整理获得经实验室确证的血清型数据;通过食品污染物风险监测系统获得各类食物来源的 NTS 污染数据,同时纳入该省 2020 年开展的畜禽产品专项调查中的鸡肉和猪肉的 NTS 数据。所有食品来源均为零售环节的样品。

随后对食物进行分类,按食物类别整理 NTS 血清型数据。其中食物可分为畜禽肉、蛋与蛋制品、水产动物、米面制品、即食食品和混合食品。其中畜禽肉可以进一步区分为禽肉、畜肉、未知畜禽肉,禽肉包括鸡肉、鸭肉、鹅肉、鸽子肉、未知禽肉,畜肉包括猪肉、牛肉、羊肉、未知畜肉,水产动物包括螺类和其他水产动物。

研究中排除由伤寒、副伤寒血清型导致的病例和污染的食物,并排除食物中的米面制品、即食食品、混合食品、未知畜禽肉、未知禽肉、未知畜肉涉及的血清型数据,最终将病例和食物来源中共有的 NTS 血清型纳入归因模型进行分析。

1.2 方法

Hald 模型基于贝叶斯框架,整合不同食物暴露和致病菌亚型感染能力的差异,通过比较病例和各种食物来源的 NTS 血清型分布,将 NTS 导致的病例归因到各种食物来源。

本文对初始 Hald 模型做出了调整,采用的 Hald 模型公式为:

$$o_i \sim \text{Poisson} \left(\sum_j \lambda_{ij} \right) \quad \text{式(1)}$$

$$\lambda_{ij} = r_{ij} \times a_j \times q_i \quad \text{式(2)}$$

具体来说,假定致病菌亚型导致的实际病例数服从泊松分布,其期望值定义为食物来源中某亚型的占比、亚型特异性因子和食物特异性因子的乘积。其中 o_i 代表由亚型 i 导致的实际病例数, λ_{ij} 表示由食物来源 j 的亚型 i 导致的预期病例数, r_{ij} 是食物来源 j 中亚型 i 的相对占比。模型中有两个重要的待估参数,分别是 a_j 和 q_i , a_j 是来源特异性因子,综合反映了某食物来源作为 NTS 载体的能力,包含某种食物对致病菌负荷的能力、食物的不同特征对致病菌污染率和生长繁殖的影响以及食物膳食消费量等因素; q_i 是亚型特异性因子,代表致病菌不同亚型导致人群的感染力,与致病菌生存能力、致病性或者群体免疫性等多种因素相关。

为使 q_i 更好地描述不同 NTS 血清型导致人群 NTS 感染能力的区别,模型假设 NTS 各血清型的致病能力、居民食物消费量和消费行为习惯在 2016—2020 年内保持稳定,在研究期内未发生重大变化。此外,若某种血清型在某年没有数据,则假定此血清型在该年未检出。

赋予 a_j 和 q_i 参数的先验参数均为 $Exp(0.001)$, 各类食物对疾病的归因贡献比例可用下式表示:

$$\frac{\sum_{i=1}^I \lambda_{ij}}{\sum_{j=1}^J \sum_{i=1}^I \lambda_{ij}} \quad \text{式(3)}$$

模型求解基于贝叶斯方法,并采用蒙特卡罗马尔科夫链(Markov Chain Monte Carlo, MCMC)和 Gibbs 抽样,估计模型未知参数的均值,获得 a_j 和 q_i 的后验分布。运行 3 条独立的马尔科夫链,共 10 000 次迭代。对于每条链,都有 1 组不同的起始值,其广泛地分散在目标分布中。当不同的链之间的方差不大于每个单独链内部的方差时,就认为发生了收敛。

模型在 OpenBUGS(Version 3.2.3)中设置,并采用 R(Version 4.2.2)进行分析。

2 结果

2.1 患者与食物中 NTS 血清型分布情况

通过食源性疾病监测系统,共获得 NTS 感染散发病例数 11 008 例,涉及 187 个血清型;通过食品污染物风险监测系统和食品中 NTS 污染状态专项调查,共获得 1 262 份 NTS 食物样本,包含 99 个血清型。表 1 描述了病例和各种食物来源的血清型

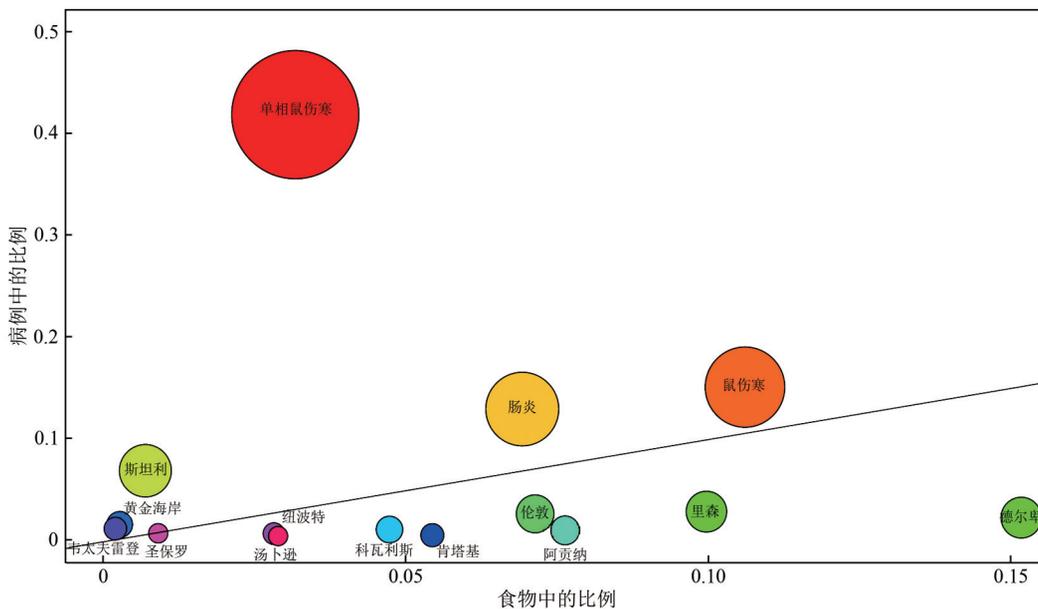
数据条数和涉及血清型数,以及纳入归因分析的相对应的数据。

表 1 病例和食物来源 NTS 分离株总数及血清型描述

Table 1 Number of NTS isolates from human cases and food sources

来源	总数/n	血清型(总数)	纳入模型数/n(%)	血清型(纳入模型)
病例	11 008	187	10 671(96.94)	70
螺类	134	40	126(94.03)	35
其他水产	117	37	113(96.58)	33
蛋与蛋制品	64	20	61(95.31)	17
牛肉	44	18	35(79.55)	14
猪肉	466	31	428(91.85)	27
羊肉	32	9	30(93.75)	8
鸡肉	272	41	262(96.32)	32
鸭肉	118	32	109(92.37)	25
鹅肉	9	7	8(88.89)	6
鸽子肉	6	5	6(100)	5

从归因建模角度来看,致病菌血清型可以分为 3 类:病例和至少 1 种食物来源中共同发现的亚型、仅在病例中发现的血清型以及仅在至少 1 种食物来源中发现的血清型。模型中仅纳入病例和食物共有的血清型,共涉及 70 种血清型。虽然病例中纳入的血清型仅占总检出血清型的 37.43%(70/187),但已涵盖了 96.94%(10 671/11 008)的病例,共纳入 1 262 条食物来源 NTS 数据,涉及的血清型占比为 70.71%(70/99)。图 1 描述了 NTS 血清型在食物和病例中的分布,病例中的优势血清型分别为单相鼠伤寒(40.53%, 4 462/11 008)、鼠伤寒(14.69%, 1 617/11 008)和肠炎(12.61%, 1 388/11 008);而食物中的优势血清型为德尔卑(16.09%, 203/1 262)、鼠伤寒(10.78%, 136/1 262)和里森



注:图中圆圈的大小代表不同 NTS 血清型数量

图 1 病例和食物中 NTS 血清型分布情况

Figure 1 Distribution of NTS serotypes in human cases and food sources

(10.46%, 132/1 262)。

2.2 归因结果

通过 Hald 模型获得某省在 2016—2020 年 NTS 感染散发病例归因于各种食物来源的比例。由图 2 可知,NTS 感染散发病例归因于畜肉的比例是 35.67%,其中猪肉是导致 NTS 感染散发病例感染的首位病因食物,比例为 22.37%,牛肉和羊肉分别为 11.99% 和 1.31%;其次是蛋及蛋制品,归因比例为 33.83%。归因于禽肉的比例是 19.28%,其中鸽子肉的比例最高,为 12.62%,鸭肉、鸡肉和鹅肉的比例分别是 4.25%、1.39% 和 1.01%;归因于水产动物的比例相对较低(11.22%),其中螺类的比例为 3.07%,其他水产动物的比例是 8.15%。

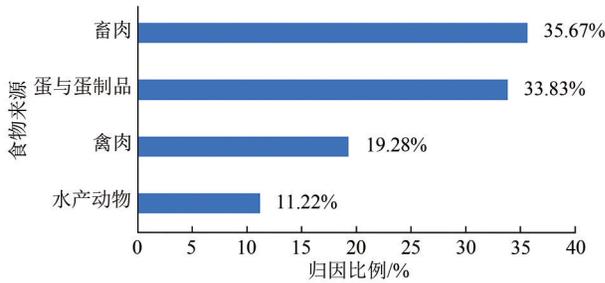


图2 某省 2016—2020 年 NTS 感染散发病例食物归因结果
Figure 2 The proportion of NTS sporadic cases attributed to different foods in a province from 2016 to 2020

图 4 显示的是 NTS 不同血清型特异性因子 q 及其 95% 可信区间, q 值与致病菌的生存能力以及群体免疫性等多种因素相关。需要注意的是, q 值的大小只反映其相对排序,并不直接反映血清型的毒力大小。单相鼠伤寒、黄金海岸和斯坦利的 q 值排序靠前,表明其引起人群感染发病的能力可能较高,提示单相鼠伤寒、黄金海岸比其他 NTS 血清型在食物处理过程中的存活能力或引起疾病的能力

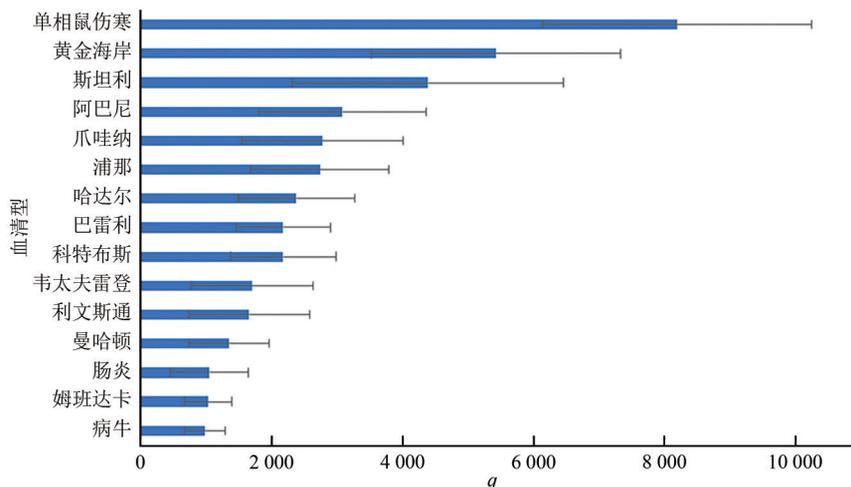


图4 不同 NTS 血清型 q 值结果
Figure 4 Different NTS serotype- q

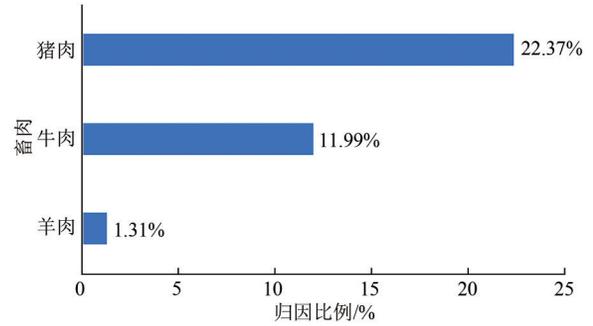


图3 某省 2016—2020 年 NTS 感染散发病例畜类细分的归因结果

Figure 3 The proportion of NTS sporadic cases attributed to livestock meats in a province from 2016 to 2020

可能较高。

3 讨论

本研究首次利用频率匹配 Hald 模型对我国 NTS 感染散发病例进行定量归因研究,识别发现畜肉是导致我国某省 NTS 感染散发病例的首位食物,贡献比例高达 35.67%,其中猪肉的比例最高,为 22.37%。2021 年我国食源性疾病暴发调查数据分析显示,由微生物性致病因子导致的发病人数最多,其中尤以 NTS 引起的暴发事件数和病例数最多^[2]。在对 2002—2017 年肉及肉制品相关的暴发病例归因分析发现,NTS 是引起暴发事件最常见的致病菌,其中畜肉中的猪肉是引起暴发事件的重要食物类别之一^[14]。暴发病例和散发病例的归因均显示猪肉是导致 NTS 病例的主要食品,这可能与猪肉中 NTS 污染水平以及我国居民猪肉消费量较高有关。Meta 分析显示,我国猪肉中 NTS 阳性率为 17%^[15];据 2020 版《中国统计年鉴》报告,2019 年我国猪肉的消费位居肉类中第 1 位,人均年消费量为 20.3 kg,占肉类消费总量的 75%^[16]。该省的归因结

果与欧美国家禽肉是主要的归因食物有较大的区别,美国将48%的NTS感染散发病例归因于鸡肉,鸡肉是NTS感染最重要的病因食品,而猪肉的贡献不到1%^[12];欧盟对2006—2009年NTS病例进行归因研究,识别到蛋鸡是NTS感染的重要病因食品,贡献比例高达43.8%^[17]。由于各国居民的膳食消费模式和饮食习惯存在差异,归因结果也有较大的区别,因此不能依据国外的归因结果来制定本国的食源性疾病预防策略,这也体现了我国开展食源性疾病食物归因分析的必要性和重要性。

频率匹配 Hald 模型考虑了不同致病菌亚型导致 NTS 感染的差异^[6],研究提示单相鼠伤寒和黄金海岸是该省人群 NTS 感染控制需要重点关注的血清型,而食物中最常见的德尔卑血清型可能对人群感染的能力相对较弱。需要注意的是, q_i 参数是由多个影响因素组成的混合参数,包含了致病菌不同分型在全食物链上的生存能力和导致人群致病的能力,其估计值不能直接说明某个致病菌分型的毒力较高,也不能用于描述某个分型能够导致更严重的疾病或有较高的死亡率,但其可以提示某个分型在食物链中的生存能力等^[6]。有研究表明,相比其他血清型,感染都柏林血清型的病例有较高的死亡率,但相关的归因分析并未发现都柏林血清型有较高的 q_i ,这提示该血清型可能在食物链中的生存能力较弱。 q 值是仅限于在单次研究中用于对亚型特异性因子进行排序的相对数,不同研究之间的 q 值不具有可比性。

基于致病菌分型数据的频率匹配归因方法是目前食源性致病菌污染控制领域的热点,各国食品安全管理机构也意识到基于归因结果的精准防控是降低食源性疾病风险的核心。例如丹麦通过对 NTS 感染病例的归因分析,发现进口的肉与肉制品是导致本国人群感染的主要食品,依据该结果丹麦兽医和食品管理局加强了对进口肉的持续监测^[18]。此外,据美国食品药品监督管理局估计,每年23%的食源性 NTS 感染是由鸡和火鸡导致的,食品安全监督服务局(Food safety and inspection service, FSIS)分析发现2017—2021年鸡肉样品中沙门菌阳性率已下降了50%,然而人群的发病率却没有显著变化,离预期的发病率下降23%的目标相距较远,FSIS 宣布下一阶段需要采用更精准的基于分型数据的归因结果来制定更细致的防控策略^[19]。构建食源性疾病归因模型,开展本国病例的归因研究,确定食物-致病菌亚型对公共卫生健康的影响,明确需要优先管控的食物和致病菌亚型,是实现“同一健康”框架下到2030年食源性疾病预防率下降40%

目标的前提和依据。

本研究的不确定性主要是由于纳入分析的食物并未涵盖全部食品,且不同类别食物的样本数存在差异,这可能会给归因结果带来一定的不确定性;此外纳入模型的数据还排除了无法区分食物种类的未知禽肉、未知畜肉和未知畜禽肉,也可能导致一部分数据的缺失,也是不确定性的来源。本研究没有考虑消费量、消费行为模式等因素,这可能会对归因结果有一定的影响,是本研究主要的局限性,也是下一步的研究重点。

本研究采用的 NTS 频率匹配 Hald 定量归因模型,解决了我国 NTS 感染散发病例无法进行食物归因的问题。在技术层面,本研究提供了基于致病菌分型数据和风险建模的食源性疾病预防路径,丰富了微生物定量风险表征技术;在应用层面,本研究实践探索了基于致病菌分型数据的频率匹配归因方法在我国食源性疾病预防控制领域的应用。基于本研究现有的归因模型,可以获得我国不同地区 NTS 感染散发病例的定量归因数据;也可以拓展到对不同食源性致病菌的归因分析,获得我国不同地区、不同致病菌、不同食物对食源性疾病的贡献。依据归因研究结果,可提供食源性疾病预防精准控制的科学证据,如要加大对该省市售畜肉中 NTS 污染监督控制,对优势血清型进行重点关注,以期降低食源性疾病预防率。

参考文献

- [1] HAVELAAR A H, KIRK M D, TORGERSON P R, et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010[J]. PLoS Med, 2015, 12(12): e1001923.
- [2] 李红秋,贾华云,赵帅,等.2021年中国大陆食源性疾病预防监测资料分析[J].中国食品卫生杂志,2022,34(4): 816-821.
LI H Q, JIA H Y, ZHAO S, et al. Analysis of foodborne disease outbreaks in Chinese mainland in 2021[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2022, 34(4): 816-821.
- [3] YANG X, JIN K, YANG F, et al. Nontyphoidal *Salmonella* Gastroenteritis in Baoshan, Shanghai, China, 2010 to 2014: An etiological surveillance and case-control study[J]. Journal of Food Protection, 2017, 80(3): 482-487.
- [4] PIRES S M, EVERS E G, VAN PELT W, et al. Attributing the human disease burden of foodborne infections to specific sources[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2009, 6(4): 417-424.
- [5] BATZ M B, DOYLE M P, MORRIS J G, et al. Attributing illness to food[J]. Emerging Infectious Diseases, 2005, 11(7): 993-999.
- [6] HALD T, VOSE D, WEGENER H C, et al. A Bayesian approach to quantify the contribution of animal-food sources to

- human salmonellosis[J]. Risk Analysis, 2004, 24(1): 255-269.
- [7] LITTLE C L, PIRES S M, GILLESPIE I A, et al. Attribution of Human *Listeria monocytogenes* infections in England and Wales to ready-to-eat food sources placed on the market: Adaptation of the hald *Salmonella* source attribution Model [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2010, 7(7): 749-756.
- [8] BOYSEN L, ROSENQUIST H, LARSSON J T, et al. Source attribution of human *Campylobacteriosis* in Denmark [J]. Epidemiology and Infection, 2014, 142(8): 1599-1608.
- [9] MUGHINI-GRAS L, VAN PELT W, VAN DER VOORT M, et al. Attribution of human infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) to livestock sources and identification of source-specific risk factors, The Netherlands (2010-2014) [J]. Zoonoses and Public Health, 2018, 65(1): e8-e22.
- [10] MUGHINI-GRAS L, BARRUCCI F, SMID J H, et al. Attribution of human *Salmonella* infections to animal and food sources in Italy (2002—2010): adaptations of the Dutch and modified Hald source attribution models [J]. Epidemiology and Infection, 2014, 142(5): 1070-1082.
- [11] GLASS K, FEARNLEY E, HOCKING H, et al. Bayesian Source attribution of Salmonellosis in South Australia: attribution of Salmonellosis in South Australia [J]. Risk Analysis, 2016, 36(3): 561-570.
- [12] GUO C, HOEKSTRA R M, SCHROEDER C M, et al. Application of bayesian techniques to model the burden of human Salmonellosis attributable to U.S. food commodities at the point of processing: adaptation of a danish model[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2011, 8(4): 509-516.
- [13] MULLNER P, JONES G, NOBLE A, et al. Source Attribution of food-borne zoonoses in New Zealand: a modified Hald model [J]. Risk Analysis, 2009, 29(7): 970-984.
- [14] ZHAO J, CHENG H, WANG Z, et al. Attribution analysis of foodborne disease outbreaks related to meat and meat products in China, 2002—2017 [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2022, 19(12): 839-847.
- [15] SHEN W, CHEN H, GENG J, et al. Prevalence, distribution, serovar, and antibiotic resistance of *Salmonella* spp. isolated from pork in China: A systematic review and meta-analysis [J]. International Journal of Food Microbiology, 2022, 361: 109473.
- [16] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴—2020 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2020.
National Bureau of Statistics of the People's Republic of China. China statistical yearbook—2020 [M]. Beijing: China Statistics Press, 2020.
- [17] PIRES S M, DE KNEGT L, HALD T. Estimation of the relative contribution of different food and animal sources to human *Salmonella* infections in the European Union [J]. EFSA Supporting Publications, 2011, 8(8): 184E.
- [18] HALD T, LO FO WONG D M A, AARESTRUP F M. The Attribution of human infections with antimicrobial resistant *Salmonella* bacteria in Denmark to sources of animal origin [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2007, 4(3): 313-326.
- [19] Food Safety and Inspection Service. Reducing *Salmonella* in poultry [EB/OL]. (2021-10-19) [2023-03-10]. <http://www.fsis.usda.gov/inspection/inspection-programs/inspection-poultry-products/reducing-salmonella-poultry>.