



Research Public Health—Article

COVID-19大流行期间流感活动呈“断崖式”下降——佩戴口罩、人员流动变化及SARS-CoV-2干扰的作用

韩莎莎^{a,b,#}, 张婷^{c,#}, 吕岩^{d,#}, 赖圣杰^e, 戴佩希^f, 郑建东^g, 杨维中^c, 周晓华^{a,g,h,*}, 冯录召^{c,*}

^a Beijing International Center for Mathematical Research, Peking University, Beijing 100871, China

^b Harvard Medical School, Harvard University, Boston, MA 02115, USA

^c School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

^d Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China

^e WorldPop, School of Geography and Environmental Science, University of Southampton, Southampton SO17 1BJ, UK

^f Division for Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

^g Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100871, China

^h National Engineering Laboratory of Big Data Analysis and Applied Technology, Peking University, Beijing 100871, China

ARTICLE INFO

摘要

Article history:

Received 9 November 2021

Revised 13 December 2021

Accepted 26 December 2021

Available online 2 February 2022

关键词

流行性感冒

佩戴口罩

限制人员流动

SARS-CoV-2 干扰

非药物干预措施

一般情况下,每年冬季是季节性流感高发季节,但在当前新冠病毒肺炎(COVID-19)大流行期间,全球季节性流感活动呈“断崖式”下降。为应对即将到来的流感季节,亟需弄清这种前所未有的流感低水平流行的原因。本文中,我们探索了一种国家特异性推理模型,利用该模型估计中国、英国和美国这三个国家中佩戴口罩、人员流动变化(国际和国内)以及严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)干扰的影响。结果发现,在这些地区增加一周佩戴口罩的干预措施,流感活动可减少11.3%~35.2%。实施一周的限制人员流动措施对国际(流感活动可减少1.7%~6.5%)和国内社区(流感活动可减少1.6%~2.8%)的影响较小。2020—2021年,仅佩戴口罩这一项干预措施就可使阳性率下降13.3%~19.8%。仅人员流动变化可使阳性率降低5.2%~14.0%,其中,79.8%~98.2%归因于国际旅行限制。SARS-CoV-2干扰仅在2019—2020年具有统计学显著效应。中国北方地区及英国的阳性百分比分别降低7.6%(2.4~14.4)和10.2%(7.2~13.6)。探索所得出的结果对了解非药物干预措施和其他呼吸系统疾病背景下的流感演变有一定意义,有助于制定卫生政策,并可为公共卫生措施的个性化设计提供信息。

© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

季节性流感病毒一年四季均可在世界各地流行,一般来说每个半球的冬季为高发季节。然而,自首次报告严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)以及采取非药物干预措施(NPI)减轻该病毒影响以来,流感活动

一直保持较低水平,流感季节世界各地实验室均未检测到流感暴发,流感似乎“销声匿迹”[1–3]。在北半球国家,中国、英国和美国呼吸监测系统的数据表明,2020—2021年流感季节期间流感活动水平较既往五年平均水平下降92.4%~99.9%[4–6]。南半球的寒冷季节与北半球相反,但情况类似,连续两个流感季节流感病毒的流行度显著降

* Corresponding authors.

E-mail addresses: azhou@math.pku.edu.cn (X.-H. Zhou), fengluzhao@cams.cn (L. Feng).

These authors contributed equally to this work.

低[7–8]。

流感活动全球“断崖式”下降的现象，使得通过针对性疫苗接种计划应对即将到来的流感流行这一举措充满不确定性[1–3]，亟需对该现象的原因进行彻底调查。尽管新冠肺炎（COVID-19）大流行和相应干预措施与流感活动下降有关联[7,9]，但每种具体NPI措施与SARS-CoV-2干扰促成流感活动度长期下降的方式仍不明确。实验室和临床环境[10–11]以及模拟模型[12]结果证实，公共场所佩戴口罩、限制人员流动（如国际旅行和国内流动减少）以及保持社交距离这些措施在减少呼吸道感染方面非常有效。此外，数据显示流感病毒的传播被季节性鼻病毒流行病阻断[13]，但一种病毒的传播力度也可能因另一种病毒的传播而增强[14–15]，因此SARS-CoV-2的干扰机制在很大程度上尚不明确。

然而，在季节性流感背景下，即使不考虑SARS-CoV-2干扰，揭示高度相关的NPI措施的作用也不失为一个挑战。广泛用于评估各项NPI对SARS-CoV-2传播的影响的跨国模型不适用于季节性流感[16]，因为病毒抗原进化、气候条件、社会人口统计学特征、流感流行毒株和亚型以及各国流感疫苗接种覆盖率差异很大[17–18]。本文中，我们开发了一种国家特异性推理模型，利用该模型估计各项NPI及SARS-CoV-2干扰的效应。该方法基于长期流感监测数据和人员流动变化，并通过对比替代假设情景下的潜在流感活动度来确定个体效应[19]。我们评估了增加一周NPI的短期效应（以阳性百分比的减少百分比表示），以及NPI和SARS-CoV-2干扰在流感季节中的长期效应（以阳性百分比的绝对减少表示）。

2. 方法

2.1. 研究数据

从中国、英国和美国的公共来源平台收集有关流感、人员流动性（国际和国内）以及佩戴口罩干预措施的数据。所有数据均获自公共平台，总结于附录A中的表S1。我们注意到，COVID-19期间国内人员流动性的变化可能反映了多种高度相关的与流动性有关的NPI，包括人员活动限制以及保持社交距离（见补充方法和附录A中的表S2）。由于临床流感就诊可能受NPI措施影响[18]，因此将实验室监测数据报告的阳性检测百分比作为流感活动度的指标。分别考虑中国北方和中国南方地区，因为南北地区季节性流感模式存在巨大差异[9]。在中国北方地区、英国和美国，流感季节持续16–20周（中国北方地区，第49–14周；英国，第50–13周；美国，第48–15周），而在

中国南方地区，流感季节持续的时间要长得多（23周，第45–15周）。

2.2. 流感监测数据

2011–2021年的病毒学数据获自相应的政府网站、中国国家流感中心[4]、英国公共卫生部[6]以及美国疾病控制和预防中心（CDC）[5]。中国国家流感监测网络系统监测在中国流行的流感病毒，由位于中国大陆300多个城市的554家哨点医院和407家网络实验室组成。英国公共卫生部Respiratory DataMart System用于系统监测在英格兰流行的流感和其他呼吸道病毒，由代表英格兰所有9个地区的14家实验室每周报告病毒检测结果。美国流感监测系统负责监督美国流感病毒监测情况，并由CDC以及位于50个州、波多黎各、关岛和哥伦比亚特区的400多家公共卫生和临床实验室整理。每周病毒学数据，包括呼吸道标本流感检测阳性百分比，均由相应的政府流感监测网站发布。每周阳性百分比参见附录A中的图S1。

如文献[9]所述，流感流行期开始定义为阳性百分比保持在10%以上至少两周的第一周，结束定义为阳性百分比至少连续三周降至10%以下的最后一周。在中国北方地区、英格兰和美国，流感活动度通常在冬季达到顶峰，而在中国南方地区，夏季流感也可能活跃。流感季节代表了2011–2020年9次流感流行的重叠时期。流感季节的开始和结束分别定义为9次流感流行开始和结束的中位数。

2.3. 人员流动数据

使用归一化国际入境旅行量衡量四个领域的国际人员流动。2011–2021年间英国入境旅行信息获自英国运输部[41]，代表了英格兰的入境旅行情况。2011–2021年间，中国北方和南方地区的入境旅行以上海市统计局发布的每月上海入境旅行行为代表[42]。2011–2021年间美国入境旅行数据获自美国运输部[43–44]。使用过去 M 周的人员流动平均值估计每周人员流动性，以解释人员流动变化与实验室检测和报告之间的延迟[45]。在基线，假设英格兰和美国的 $M=2$ ，中国北方和南方地区的 $M=4$ ，因为上述延迟在中国持续时间更长。我们对延迟 M 进行了广泛的敏感性分析。在归一化过程中，由于人员流动性以稳定的年趋势增加，而流感活动度由于流行毒株的差异而以高度不规则的年际模式演变[46]，因此使用各年份第一个月的平均值按比例缩减每周人员流动性。

通过高德地图[47]收集2019–2021年间中国北方和南方地区国内人员流动数据，该地图提供了中国国家流感监测网络覆盖的每个城市中智能手机用户每日相对人员流入

量。如上所述，使用人员流动平均法将每日人员流入量汇总到周水平中。2019—2020年的人员流入量直接投射到2011—2018年，无需调整，因为分析中去除了年度趋势。英国和美国的国内人员流动性分别根据英国和美国的交通数据进行估算。从英国国家统计局[48]和美国交通部[43, 49]分别收集每月发布的国内交通数据。如月度数据不可用，将季度流量数据平均分配给各月份来估计每月的人员流量。在英国，由于仅2020年的每月自行车数据可用，我们将2020年国内人员流动性估计为车辆和自行车流量的平均值。同样地，使用流动平均和归一化法估计英国和美国的每周国内人员流动性。流动性数据总结参见附录A中的表S3。国际和国内流动性参见附录A中的图S2。

2.4. 佩戴口罩指数数据

我们收集了SARS-CoV-2传播开始至2021年第28周期间佩戴口罩这一干预措施的相关数据。在中国，佩戴口罩规定从2020年第4周（1月23日）开始实施（信息来自参考文献[50]），直至2021年第28周结束。在英国，从2020年第30周（7月23日）至2021年第28周（7月19日）期间[51]实施佩戴口罩规定。我们将实施期间的佩戴口罩指数表示为1，其他情况下表示为0。美国CDC从2020年第14周直到最后一周期间推行强制佩戴口罩令，2021年第22周至第29周期间，在非医疗保健环境下完全接种COVID-19疫苗的人出现短期增多[52]。我们将佩戴口罩的程度估计为在CDC佩戴口罩建议期间推行强制佩戴口罩令的州数所占的比例，因为各州政府并未同时遵守CDC推行的强制佩戴口罩令。我们在本文中称数据为口罩指数，通过疫苗接种数据（附录A中的图S13）进行调整，以估计出随时间变化的佩戴口罩干预措施。戴口罩指数如图S3所示。

2.5. 方法总结

该模型由两个自校正正则化多元回归模型组成，均使用最小绝对收缩和选择运算符（LASSO）方法进行动态训练和正则化，并分别对这四个地区进行拟合。建模参数捕获了一周干预的短期影响。我们通过对比未给予NPI与给予单独干预措施情况下估算的流感活动度，估计了干预对流感季节的影响。我们通过比较从2011年至SARS-CoV-2第一份报告期间的数据与2011年至NPI开始期间的数据得出的流感活动度，估计了SARS-CoV-2干扰的影响。NPI开始与SARS-CoV-2第一份报告之间的时间延迟可使我们识别出SARS-CoV-2干扰的影响。我们假设2020—2021年期间的气候条件、社会人口特征、流感传

播能力和流感疫苗接种覆盖率与往年相比不存在显著性差异。我们还假设这些外部因素对流感的影响具有一致性，可通过既往流感活动度获知外部因素的影响。

2.6. 多元回归模型

我们开发了两个自我校正正则化多元回归模型，用以预测每周的流感活动度。这两种回归模型均使用LASSO方法进行动态训练和正则化；与自回归综合移动平均模型[53–54]不同，这两种模型可将自行选择的流感活动度的多个滞后（最多52个）作为模型输入因素。回归模型描述如下：

首先，我们使用含 N 个流感活动度滞后以及当前国内人员流动（以 V_t 表示）与国际人员流动（以 W_t 表示）的线性组合的多元回归模型，拟合仅人员流动变化下的阳性百分比（以 Y_t^{mob} 表示）。流感季节期间仅纳入国际人员流动；进行了一项考虑全年国际人员流动的敏感性分析，并与基线分析进行比较。 S_t 表示流感季节。

该模型表示为

$$Y_t^{\text{mob}} = \alpha + \sum_{n=1}^N \beta_n Y_{t-n}^{\text{mob}} + \gamma V_t + \theta W_t S_t + \varepsilon_t \quad (1)$$

式中， α 、 β_n 、 γ 和 θ 是参数， ε_t 表示误差项， $\varepsilon_t \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ ，表示方差为 σ^2 的正态分布。参数 α 和 β_n 分别采集流感季节期间流感活动度与国内和国际人员流动之间的相关性。采用模型（1）预测各种情况下的流感活动度，涉及限制人员流动和SARS-CoV-2传播的不同假设。根据全球报告最初几例COVID-19病例的第一周（即2020年第一周），预测不存在SARS-CoV-2传播情况时的流感活动度[55]。

其次，我们考虑一个随时间变化的佩戴口罩干预措施，用 D_t^{mas} 表示，即时间 t 时佩戴口罩干预情况。与人员流动变化相关的佩戴口罩干预措施和NPI是本研究的重点，被称为两个主要NPI；其他可能影响流感活动度的NPI被称为次要NPI。我们使用 Y_t^{npi} 表示所有NPI的流感阳性百分比。由于 Y_t^{mob} 能够计算与人员流动变化相关的NPI，因此可将 Y_t^{npi} 和 Y_t^{mob} 的差异归因于佩戴口罩干预措施和次要NPI的影响。请注意，如果佩戴口罩干预措施随时间而变化，则可能需要单独考虑这一干预措施的影响。我们纳入了佩戴口罩干预措施的 L 个滞后，以解释口罩使用存留的影响以及遵从性的延迟[11]。根据 R^2 标准选定 L 的最佳值，该值可反映出实现每周最大减少量所需的累计干预时间。

将所有NPI下的流感活动度建模为

$$Y_t^{\text{npi}} = Y_t^{\text{mob}} \cdot e^{\mu \cdot I + \tau (\sum_{l=0}^L D_{t-l}^{\text{mas}}) + \xi_l}, \quad l=1, \dots, L \quad (2)$$

式中， ξ_l 表示正态分布的误差项，平均值为0，方差为 ϵ^2 ，

$\xi_t \sim N(0, \epsilon^2)$; I 是一个指标, 如果一周内至少存在一个次要NPI, 则 $I=1$, 否则为0。参数 τ 表示佩戴口罩干预措施增加一周的影响。参数 μ 采集次要NPI的影响。本文中, 如所观察, Y_t^{mob} 是通过第一个回归模型(1)在限制人员流动情况下的预测值而得出。在仅采取限制人员流动措施[即不存在次要NPI ($I=0$) 或口罩干预措施 ($\sum_{l=0}^L D_{t-l}^{mas} = 0$)]时, Y_t^{npi} 等于 Y_t^{mob} 。最后, 我们开发了模型(2), 用以预测仅采取佩戴口罩干预措施时的流感活动度, 其中 Y_t^{mob} 的值是根据假定未采取限制人员流动措施时的正常人员流动而估计得出。在scikit-learn 0.24.2中使用Python(版本3.6.13; Python Software Foundation, 美国)实施该模型。该代码公开可用[56]。补充方法中详细说明了基线和敏感性分析的参数选择。

3. 结果

3.1. 佩戴口罩的影响

在佩戴口罩干预的现实背景下, 佩戴口罩干预措施延长一周能明显降低所有四个地区的阳性检查百分比, 百分比平均降低范围为11.3%~35.2% (附录A中的表S4)。在华北和华南地区, 达到每周最大降低量(即纳入的佩戴口罩的估计滞后时间)所需的累计干预时间分别为13周和

11周; 而在英国和美国所需时间更长, 分别为24周和35周(表S4)。考虑到佩戴口罩干预措施的长期影响, 我们估计, 在2020—2021年流感季节期间, 与未给予NPI的情况相比, 仅推行佩戴口罩规定即可使华北地区的阳性百分比降低19.8 [95%置信区间(CI), 15.8~24.8], 使华南地区降低16.6 (95% CI, 13.1~21.5), 使英国降低13.3 (95% CI, 9.7~16.6), 使美国降低15.2 (95% CI, 11.9~18.5) (表1和图1)。推行佩戴口罩令的时间点不同时可出现较大变异性。例如, 在华北地区, 佩戴口罩规定于2019—2020流感季节结束之前开始, 估计仅推行佩戴口罩规定可使流感阳性率降低12.3 (95% CI, 8.1~17.0)。在美国, 佩戴口罩令于2019—2020流感季节结束时开始, 未发现显著影响[图1(a)、(d)和表1]。

在英国, 佩戴口罩令于2019—2020年流感季节结束后开始推行。

3.2. 人员流动变化的影响

与佩戴口罩干预措施相比, 人员流动变化的影响较小。我们估计, 在流感季节期间限制国际人员流动一周, 华北地区当前一周的流感活动度立即降低4.5%。其对华南地区、英国和美国的影响相似, 流感活动度降低范围为1.7%~6.5%。国内限制人员流动的措施的影响较为接近,

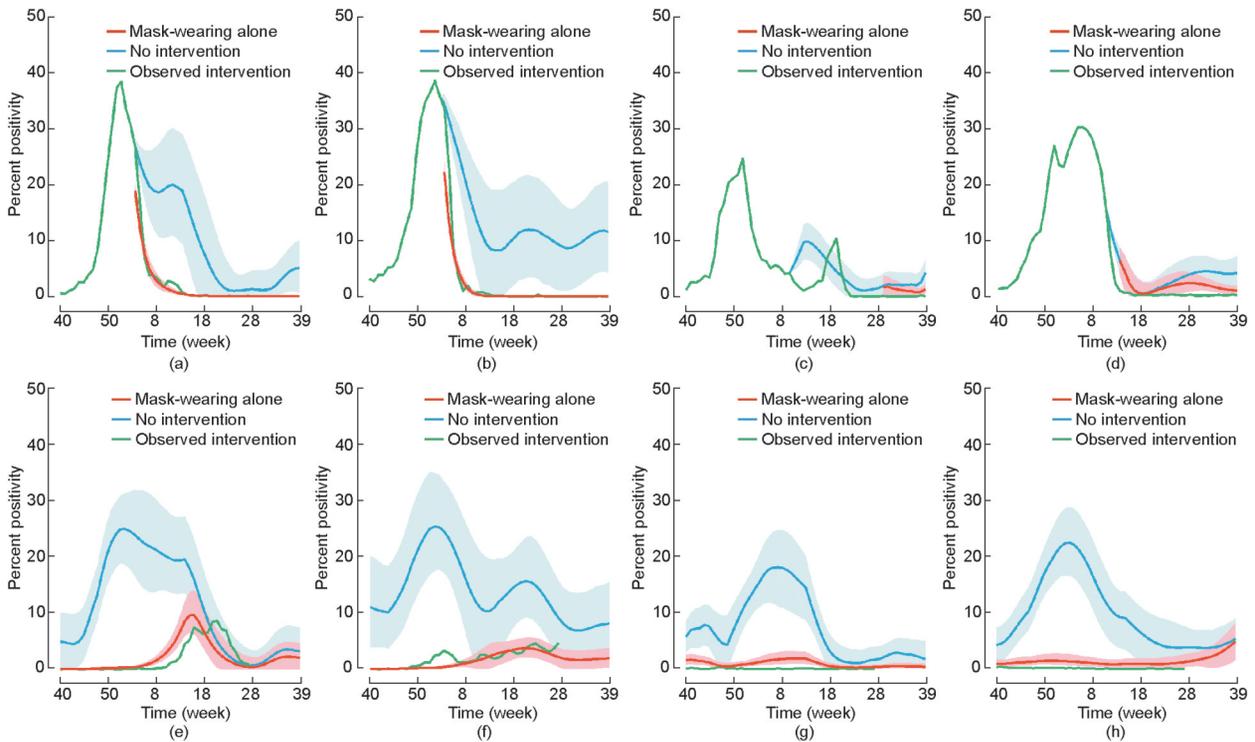


图1. 仅佩戴口罩、未给予干预措施情况下估计的流感活动度和观察的活动度。(a) 华北地区2019—2020流感季节的每周阳性百分比; (b) 同(a), 但(b)表示华南地区; (c) 同(a), 但(c)表示英国; (d) 同(a), 但(d)表示美国; (e) 同(a), 但(e)表示2020—2021年; (f) 同(e), 但(f)表示华南地区; (g) 同(e), 但(g)表示英国; (h) 同(e), 但(h)表示美国。阴影面积是指95% CI。

表1 流感季节佩戴口罩和限制人员流动以及SARS-CoV-2干扰的估计影响

Non-pharmaceutical interventions	Percent positivity							
	Northern China		Southern China		England		The United States	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
In 2019–2020								
Relative to no NPIs								
Mask-wearing alone	12.3	(8.1, 17.0)	11.7	(6.8, 16.8)	— ^a	— ^a	0	(0, 0)
Mobility change alone	5.6	(2.0, 9.9)	3.1	(−0.2, 7.5)	0.2	(0.1, 0.6)	0.7	(0.2, 1.5)
Observed NPIs	11.2	(6.4, 16.4)	10.2	(5.0, 15.6)	1.4	(0.9, 1.9)	1.3	(0.8, 1.9)
Relative to no SARS-CoV-2								
SARS-CoV-2	7.6	(2.4, 14.4)	4.3	(−1.4, 12.1)	10.2	(7.2, 13.6)	2.9	(−1.1, 8.3)
In 2020–2021								
Relative to no NPIs								
Mask-wearing alone	19.8	(15.8, 24.8)	16.6	(13.1, 21.5)	13.3	(9.7, 16.6)	15.2	(11.9, 18.5)
Mobility change alone	14.0	(8.0, 18.9)	5.2	(1.4, 9.0)	10.4	(3.9, 16.6)	9.5	(2.8, 18.0)
Observed NPIs	21.2	(16.7, 26.8)	16.0	(12.2, 21.1)	14.6	(10.6, 18.2)	16.2	(12.8, 19.8)
Relative to no SARS-CoV-2								
SARS-CoV-2	2.1%	(−1.5, 8.9)	0.7	(−1.6, 4.8)	1.5	(−2.0, 5.4)	1.2	(−2.2, 6.1)

^a In England, the mask-wearing order started after the end of the 2019–2020 influenza season.

流感活动度降低范围为1.6%~2.8% (表S4)。此外,虽然各地区采取限制人员流动措施的时间点和力度存在一定差异(图S2),但国际出行限制比国内出行限制的影响更大(附录A中的图S4)。在2020—2021流感季节,限制人员流动措施使华北地区的阳性百分比降低14.0(95% CI, 8.0~18.9),使华南地区降低5.2(95% CI, 1.4~9.0),使英国降低10.4(95% CI, 3.9~16.6),使美国降低9.5(95% CI, 2.8~18.0)(表1和图2);而79.8%~98.2%的降低可归因于国际出行限制(表S4)。在2019—2020流感季节,只有中国实施了短期的限制人员流动措施,我们估计限制人员流动措施可使华北地区降低5.6(95% CI, 2.0~9.9),使华南地区降低3.1(95% CI, 0.2~7.5)[图2(a)、(b)和表1]。

3.3. SARS-CoV-2干扰的影响

SARS-CoV-2在整个流感季节传播时具有明显的影响。在2019—2020流感季节中,我们估计SARS-CoV-2干扰使华北地区和英国的阳性百分比分别降低7.6(95% CI, 2.4~14.4)和10.2(95% CI, 7.2~13.6),使华南地区和美国分别降低4.3(95% CI, 1.4~12.1)和2.9(95% CI, 1.1~8.3)(表1和图3)。仅在华北地区和英国观察到显著性降低,在这两个地区,SARS-CoV-2病毒在流感季节高峰期开始传播,随后出现小幅反弹[图3(a)和(c)]。在2019—2020年流感季节中,湖北省也发现了SARS-CoV-2干扰的巨大影响(平均12.0, 95% CI, 4.3~25.3)(附录A中的图S5)。然而,在2020—2021年期间,这四个地区均

未发现SARS-CoV-2干扰的显著影响。

在敏感性分析中,我们发现平滑方法和训练窗口对估计效果的影响很小,但排除季节性指标可能对人口流动变化产生小幅的负面影响(附录A中的图S6至图S8)。我们还对美国进行了州水平分析,结果与针对美国进行的分析结果一致(附录A中的图S9至图S12)。

4. 讨论

虽然已发现国际旅行在2009年流感大流行的甲型(H1N1)流感病毒传播中产生重要作用[20],但从样本量有限且依从性低的临床试验中获得的佩戴口罩方面的证据与机制研究[11,21–23]的结论之间似乎存在争议。我们的研究表明,在这四个地区的大规模群体研究中,仅推行佩戴口罩措施可大大降低流感活动度,与合并给予NPI的效果相当。限制人员流动措施对抑制流感季节的流感活动度最为有效,国际人员流动限制措施对仅在冬季出现流感高峰暴发的地区(如华北地区、英国和美国)的作用更大,而国内人员流动限制措施对存在流感第二次夏季高峰暴发的地区(如华南地区)的作用更大。

重要的是应注意:根据COVID-19期间对佩戴口罩措施的实际接受程度、佩戴口罩令的依从性、口罩供应及使用口罩的习惯可能高于往年等因素可获知口罩干预的高度有效性[11]。在中国,达到每周最大降低百分比所需的佩戴口罩估计周数比其他地区短得多,这与文献中报道的不

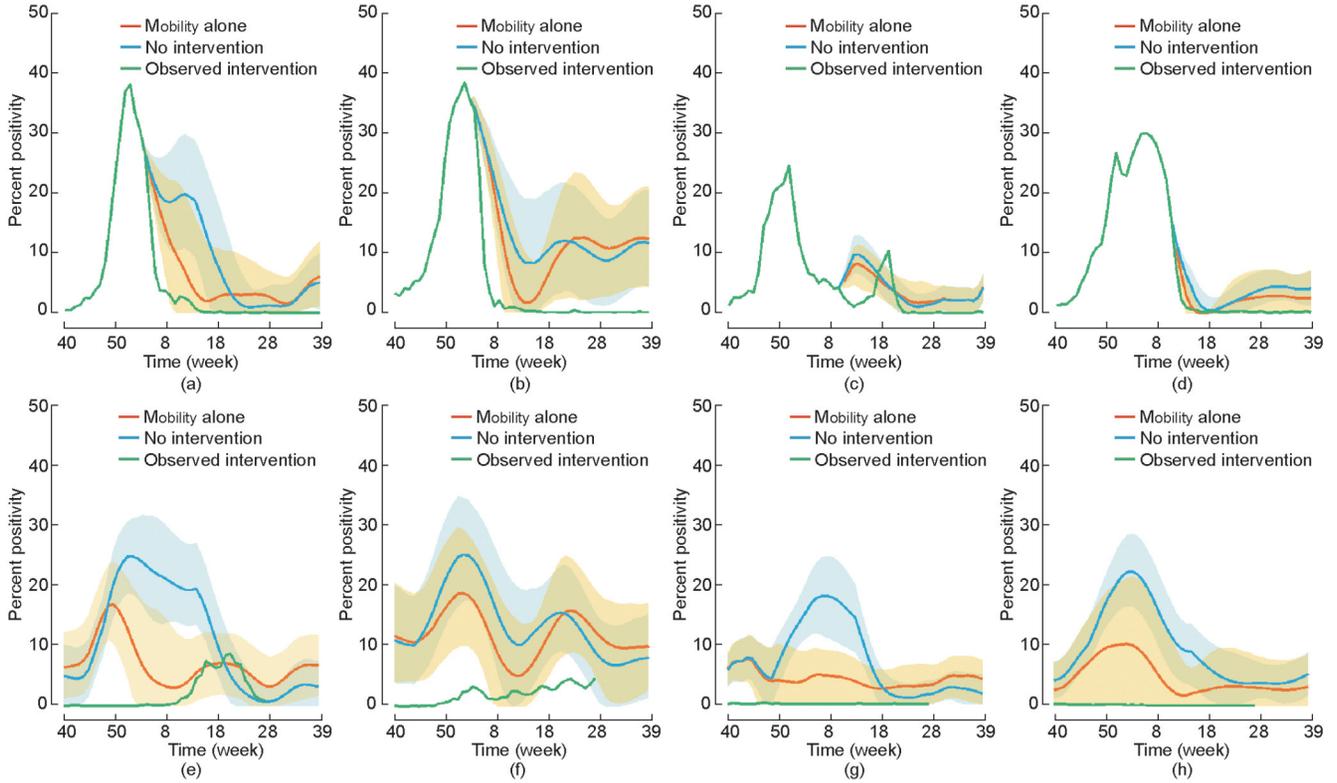


图2. 仅出现人员流动变化、未给予干预措施时估计的流感活动度和观察的活动度。(a) 华北地区2019—2020流感季节的每周阳性百分比。(b) 同(a), 但(b)表示华南地区。(c) 同(a), 但(c)表示英国。(d) 同(a), 但(d)表示美国。(e) 同(a), 但(e)表示2020—2021年。(f) 同(e), 但(f)表示华南地区。(g) 同(e), 但(g)表示英国。(h) 同(e), 但(h)表示美国。阴影面积是指95% CI。

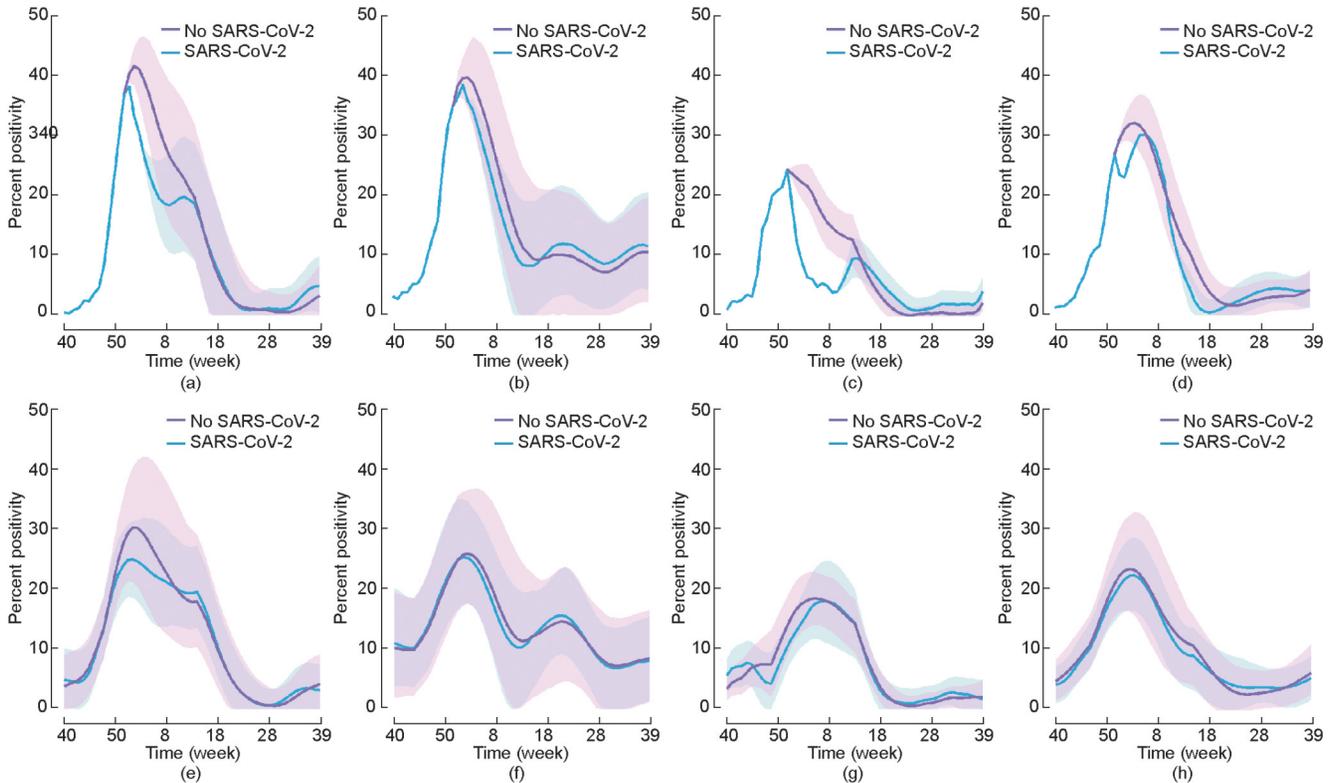


图3. 在未出现SARS-COV-2传播和出现SARS-COV-2传播的情况下(均未给予COVID-19 NPI)估计的流感活动度。(a) 华北地区2019—2020流感季节的每周阳性百分比;(b) 同(a), 但(b)表示华南地区;(c) 同(a), 但(c)表示英国;(d) 同(a), 但(d)表示美国;(e) 同(a), 但(e)表示2020—2021年;(f) 同(e), 但(f)表示华南地区;(g) 同(e), 但(g)表示英国;(h) 同(e), 但(h)表示美国。阴影面积是指95% CI。

同人群之间佩戴口罩的行为差异一致[23]。虽然这四个地区限制人员流动的短期影响相似，但流感季节的长期影响可能大不相同。这些差异可能是由于人员流动相关NPI的不同持续时间和长期影响所致。值得注意的是，仅中国的国内人员流动在2020年年初下降后逐渐恢复至几乎正常的水平；到2021年第28周时，所有四个地区的国际人员流动均保持在非常低的水平（图S2）。

我们发现在这四个地区内，SARS-CoV-2干扰的影响有所不同，其对华南地区和美国的影响特别小。这很可能是由于2020年年初这两个地区SARS-CoV-2的低传播率所致，因为病毒干扰的程度主要依赖于干预病毒的传播[15, 24]。值得注意的是，2019—2020年流感季节期间SARS-CoV-2干扰对湖北省的影响很大，该省大部分地区普遍存在SARS-CoV-2社区传播。然而，干扰也可能取决于循环菌株[25—26]。

本研究从多个方面对文献内容加以解释。首先，虽然NPI与减轻SARS-CoV-2传播之间存在广泛的相关性，但据我们所知，本文首次考察了它们的个体效应和SARS-CoV-2对季节性流感的干扰以及长期干扰，因COVID-19大流行已存在一年以上。与早期检出的新型SARS-CoV-2病毒不同，多个国家已建立了流感的病毒学监测系统，可为监测和评估流感传播提供高质量的流行病学和实验室数据。我们依靠长期监测数据来独立估计每个地区的个体影响。其次，我们发现在这四个地区内，佩戴口罩均比限制人员流动措施更为有效，但是相对优势取决于采取NPI的时间点和持续时间。鉴于成本相对较低[27—28]，认为短期佩戴口罩属于应对流感大流行时接种流感疫苗的伴随方法，或者属于重度并发症发生风险较高或疫苗有效性较低人群中重度季节性流行病的伴随方法[29—30]。最后，我们研究的观点可提供一个起点，用以了解SARS-CoV-2干扰对流感传播的影响。SARS-CoV-2干扰的结果表明，其影响会随着流感季节的时机和SARS-CoV-2社区传播的速度而变化，这为更深入地了解病毒生态学提供了宝贵的信息。

本研究有几个局限性。首先，我们使用实验室和临床监测系统报道的阳性百分比，但收集的流感样本总数在开始采取NPI后也有所下降。然而，这一下降恰逢2019—2020流感季节结束，此时流感监测自然下降；2020—2021流感季节收集的采样标本恢复正常[8]。其次，虽然在所有四个地区，2019—2021年流感季节与最近的其他季节之间的流感疫苗接种行为不存在显著差异[31—33]，但在英国和美国，年度流感疫苗接种量以较小的数值稳步增加，这可能导致这两个地区受到的影响被略微高估。第

三，我们利用COVID-19疫苗数据来解释COVID-19大流行演变时佩戴口罩的经时变化，但佩戴口罩令的有效性也可能取决于使用的口罩类型[11]和存在的其他个人防护行为（如手部卫生和咳嗽礼仪）。第四，对SARS-CoV-2干扰的分析依赖于2019—2020年流感季节的病毒学数据，由于潜在的不同循环菌株，将估计值外推到其他季节可能不准确。此外，我们的国内人员流动数据是从手机用户和公共交通统计数据中收集，这可能仅提供人类出行变化的不完整特征[34]。虽然这是一个局限性，但在这四个地区中，COVID-19期间国内人员流动模式的变化与每个地区人员流动相关的NPI紧密吻合（附录A中的图S13和表S3）。因此，我们关于国内人员流动的结果支持早期研究的学校停课等举措[35]。最后，虽然美国各州的结果与美国总体的结果一致，但其他大型研究地区之间各城市仍可能存在异质性。

在政策层面，流感的全球大幅降低为了解佩戴口罩和限制人员流动措施的个体影响提供了良好机会，并为应对流感和其他呼吸道传染病的干扰提供了良好的开端。这些发现对预测未来的流感季节[36]以及指导医疗政策和医疗资源的分配[37]具有重大价值。确定和开发通用型流感疫苗对于流感控制仍然至关重要。但是，考虑到佩戴口罩对流感负担的负面影响相对较低[38—39]，我们的研究结果表明：短期佩戴口罩可视为疫苗接种覆盖率低的人群应对季节性和大流行流感时流感疫苗接种的协调措施，或者无法接种流感疫苗时，呼吁重新审视佩戴口罩在世界卫生组织（WHO）大流行性流感干预指南中的作用[40]。

致谢

本研究得到了国家自然科学基金（82041023和81773546）、中国医学科学院（CAMS）医学科学创新基金（2020-I2M-1-001）、中国医学科学院流感大流行应对与公共卫生应急系统基金（2021P062QG008）、比尔及梅琳达·盖茨基金会（2021P057QG006）和首都卫生发展科研专项基金（2021-1G-3013）的支持。本研究的资助者在研究设计、数据收集、数据分析、数据解释或手稿撰写方面没发挥任何作用。

作者的贡献

周晓华和冯录召指导了本研究。韩莎莎为本研究提供设计方案。韩莎莎、张婷、吕岩和戴佩希负责收集数据。韩

莎莎、张婷和吕岩进行分析。韩莎莎、张婷、吕岩、赖圣杰、周晓华和冯录召对研究结果进行解释。韩莎莎和张婷负责手稿撰写。赖圣杰、郑建东、杨维中、周晓华和冯录召对稿件进行相应的注释和修订。所有作者均已认可最终提交的稿件。

Compliance with ethics guidelines

Shasha Han, Ting Zhang, Yan Lyu, Shengjie Lai, Peixi Dai, Jiandong Zheng, Weizhong Yang, Xiao-Hua Zhou, and Luzhao Feng declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.12.011>.

References

- [1] Rubin R. Influenza's unprecedented low profile during COVID-19 pandemic leaves experts wondering what this flu season has in store. *JAMA* 2021; 326(10):899–900.
- [2] Jones N. How COVID-19 is changing the cold and flu season. *Nature* 2020; 588(7838):388–90.
- [3] Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(37):1305–9.
- [4] Chinese National Influenza Center. Chinese influenza weekly report [Internet]. Beijing: Chinese National Influenza Center; 2021 Jul 23 [cited 2021 Aug 26]. Available from: http://www.chinaivdc.cn/cnic/en/Surveillance/WeeklyReport/202107/t20210723_232159.htm.
- [5] US Centers for Disease Control and Prevention. Past weekly surveillance reports [Internet]. US Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2021 Dec 27; cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>.
- [6] Public Health England. Annual flu reports [Internet]. [updated 2021 Jun 24; cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.gov.uk/government/statistics/annual-flu-reports>.
- [7] Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun* 2021;12(1):1001.
- [8] WHO FLUMART OUTPUTS [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://apps.who.int/flumart/Default?ReportNo=12>.
- [9] Feng L, Zhang T, Wang Q, Xie Y, Peng Z, Zheng J, et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat Commun* 2021;12(1):3249.
- [10] Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020;26(5):676–80.
- [11] Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al.; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2020;395(10242):1973–87.
- [12] Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andreae MO, et al. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. *Science* 2021; 372(6549):1339–43.
- [13] Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe* 2020;1(6):e254–62.
- [14] Turner PE, Chao L. Prisoner's dilemma in an RNA virus. *Nature* 1999; 398(6726):441–3.
- [15] Schultz-Cherry S. Viral interference: the case of influenza viruses. *J Infect Dis* 2015;212(11):1690–1.
- [16] Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland MTA, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020;584(7820):257–61.
- [17] Dalziel BD, Kissler S, Gog JR, Viboud C, Bjørnstad ON, Metcalf CJE, et al. Urbanization and humidity shape the intensity of influenza epidemics in US cities. *Science* 2018;362(6410):75–9.
- [18] Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(48):30547–53.
- [19] Imbens GW, Rubin DB. Causal inference for statistics, social, and biomedical sciences: an introduction. Cambridge: Cambridge University Press; 2015.
- [20] Khan K, Arino J, Hu W, Raposo P, Sears J, Calderon F, et al. Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. *N Engl J Med* 2009; 361(2):212–4.
- [21] Xiao J, Shiu EYC, Gao H, Wong JY, Fong MW, Ryu S, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings—personal protective and environmental measures. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):967–75.
- [22] Leffler CT, Ing E, Lykins JD, Hogan MC, McKeown CA, Grzybowski A. Association of country-wide coronavirus mortality with demographics, testing, lockdowns, and public wearing of masks. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(6): 2400–11.
- [23] Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, van der Westhuizen HM, et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(4):e2014564118.
- [24] Ge S, Zheng D, Zhao Y, Liu H, Liu W, Sun Q, et al. Evaluating viral interference between influenza virus and Newcastle disease virus using real-time reverse transcription–polymerase chain reaction in chicken eggs. *Virology* 2012;9:128.
- [25] He D, Lui R, Wang L, Tse CK, Yang L, Stone L. Global spatio-temporal patterns of influenza in the post-pandemic era. *Sci Rep* 2015;5:11013.
- [26] Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, et al. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science* 2008; 320(5874):340–6.
- [27] World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Calibrating long-term non-pharmaceutical interventions for COVID-19: principles and facilitation tools [Internet]. [updated 2021 Jul 30; cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332099>.
- [28] Courtemanche C, Garuccio J, Le A, Pinkston J, Yelowitz A. Strong social distancing measures in the United States reduced the COVID-19 growth rate. *Health Aff* 2020;39(7):1237–46.
- [29] Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol* 2019;19(6):383–97.
- [30] Chung JR, Flannery B, Gaglani M, Smith ME, Reis EC, Hickey RW, et al. Patterns of influenza vaccination and vaccine effectiveness among young US children who receive outpatient care for acute respiratory tract illness. *JAMA Pediatr* 2020;174(7):705–13.
- [31] Flu Vaccination Coverage. Flu vaccination coverage, United States, 2019–20 influenza season [Internet]. US CDC Centers for Disease Control and Prevention; 2020 Oct 1 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1920estimates.htm>.
- [32] Megan CL, Anup S, Megan H, Helen F, Kimberly N, Omar P, et al. Early-season influenza vaccination uptake and intent among adults—United States, September 2020 [Internet]. US CDC Centers for Disease Control and Prevention; 2020 Dec 21 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/nifs-estimates-sept2020.htm>.
- [33] National Institutes for Food and Drug Control. System for the administration of lot release of biological products. Beijing: National Institutes for Food and Drug Control; [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://bio.nifdc.org.cn/pq/search.do>. Chinese.
- [34] Liu K, Ai S, Song S, Zhu G, Tian F, Li H, et al. Population movement, city closure in Wuhan, and geographical expansion of the COVID-19 infection in China in January 2020. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2045–51.
- [35] Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact

- assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health* 2020;5(5):e279–88.
- [36] Han S, Zhang T, Lyu Y, Lai S, Dai P, Zheng J, et al. The incoming influenza season—China, the United Kingdom, and the United States, 2021–2022. *China CDC Wkly* 2021;3(49):1039–45.
- [37] Zhang T, Wang Q, Leng Z, Yang Y, Yang J, Chen F, et al. A scenario-based evaluation of COVID-19-related essential clinical resource demands in China. *Engineering* 2021;7(7):948–57.
- [38] Macias AE, McElhane JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine* 2021; 39(Suppl 1):A6–14.
- [39] Troeger CE, Blacker BF, Khalil IA, Zimsen SRM, Albertson SB, Abate D, et al.; GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1):69–89.
- [40] Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, et al.; World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis* 2006;12(1):88–94.
- [41] Department for TransportUK. Road traffic statistics: statistics and data about the vehicle miles travelled by vehicle type, road category and region [Internet]. London: UK Department for Transport; [updated 2021 Dec 14; cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/road-trafficstatistics>.
- [42] Shanghai Bureau of Statistics. International travel statistics [Internet]. Shanghai: Shanghai Bureau of Statistics; [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://tjj.sh.gov.cn/ydsj56/>. Chinese.
- [43] US Department of Transportation Bureau of Transportation Statistics. Data bank 28IM-T-100 and T-100(f) international market data, US and foreign air carriers traffic and capacity data [Internet]. Washington, DC: US Department of Transportation Bureau of Transportation Statistics; 2020 Mar 12 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.bts.gov/browse-statistical-productsand-data/bts-publications/data-bank-28im-t-100-and-t-100f-international>.
- [44] US Department of Transportation. US international air passenger and freight statistics report [Internet]. Washington, DC: US Department of Transportation; 2021 Oct 8 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.transportation.gov/policy/aviation-policy/us-international-airpassenger-and-freight-statistics-report>.
- [45] Quenel P, Dab W, Hannoun C, Cohen JM. Sensitivity, specificity and predictive values of health service based indicators for the surveillance of influenza A epidemics. *Int J Epidemiol* 1994;23(4):849–55.
- [46] Yang W, Lipsitch M, Shaman J. Inference of seasonal and pandemic influenza transmission dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(9):2723–8.
- [47] MapGaode. Ranking of major cities in China on their willingness to migrate [Internet]. Gaode Map; [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://trp.autonavi.com/migrate/page.do>. Chinese.
- [48] Office for National Statistics. OS visits to the UK: thousands—NSA [Internet]. London: Office for National Statistics; [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.gov.uk/government/organisations/office-for-national-statistics>.
- [49] US Department of Transportation. Transportation services index [Internet]. Washington, DC: US Department of Transportation; [updated 2021 Dec 21; cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.transtats.bts.gov/OSEA/TSI/>.
- [50] Chen W, Wang Q, Li Y, Yu H, Xia Y, Zhang M, et al. Early containment strategies and core measures for prevention and control of novel coronavirus pneumonia in China. *Chin J Prev Med* 2020;54(3):239–44.
- [51] Public HealthUK. The health protection (coronavirus, wearing of face coverings in a relevant place) (England) regulations 2020 (revoked) [Internet]. UK Public Health; 2020 Jul 24 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukSI/2020/791/2021-03-08>.
- [52] National Center for Immunization and Respiratory Diseases Division of Viral Diseases. Interim public health recommendations for fully vaccinated people [Internet]. US CDC Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2021 Nov 19; cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html>.
- [53] Yang S, Santillana M, Kou SC. Accurate estimation of influenza epidemics using Google search data via ARGO. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(47): 14473–8.
- [54] Aiken EL, Nguyen AT, Viboud C, Santillana M. Toward the use of neural networks for influenza prediction at multiple spatial resolutions. *Sci Adv* 2021; 7(25):eabb1237.
- [55] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199–207.
- [56] Han S, Zhang T, Yan L. ShashaHan-collab/InfluenzaForecastNPI: v1.0.0. 2022 [Internet]. Zenodo; [updated 2021 Jan 9; cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://github.com/ShashaHan-collab/InfluenzaForecastNPI>.