

无锡市2005—2010年儿童流感相关超额住院估计

冯录召 费方荣 李飒 钱燕华 祖荣强 余宏杰

【摘要】 目的 估计2005—2010年无锡市0~14岁儿童流感相关超额住院率。方法 收集无锡市14家二级及以上医院流感及肺炎、呼吸系统疾病住院资料及我国南方病毒学监测数据,拟合负二项回归模型,估计流感相关超额住院情况。结果 2005—2010年无锡市0~14岁儿童住院率平均为91.6‰(79.2‰~99.3‰),其中,呼吸系统疾病住院占总住院人数的54.2%,流感及肺炎住院占38.1%。年均流感及肺炎超额住院率为1.28‰(95%CI:0.29‰~4.84‰),呼吸系统疾病超额住院率为2.18‰(95%CI:0.61‰~6.79‰)。甲型H1N1流感在2009年导致993例流感及肺炎超额住院和1 042例呼吸系统疾病超额住院,对应的超额住院率分别为1.14‰和1.20‰。结论 无锡市季节性流感和甲型H1N1流感大流行对0~14岁儿童产生相当的超额住院。

【关键词】 季节性流感;甲型H1N1流感;超额住院;负二项回归;儿童

Influenza-associated-excess-hospitalization in children, Wuxi city, Jiangsu province, 2005–2010

Feng Luzhao¹, Fei Fangrong², Li Sa¹, Qian Yanhua³, Zu Rongqiang⁴, Yu Hongjie¹. 1 Division of Infectious Disease, Key Laboratory of Surveillance and Early-warning on Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Wuxi City Center for Disease Control and Prevention; 4 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: Yu Hongjie, Email: yuhj@chinacdc.cn

This work was supported by grants from the China-US Collaborative Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (No. 5U2GGH000018-02) and Major Program of Wuxi Bureau of Health (No. G201201).

【Abstract】 **Objective** To estimate the rates due to influenza-associated-excess-hospitalization in children aged 0–14 years in Wuxi city, Jiangsu province in 2005–2010. **Methods** We collected data on hospitalization due to influenza, pneumonia and other respiratory diseases from fourteen 2nd level or above hospitals in Wuxi, as well as data on influenza virological surveillance in southern China to fit the negative binomial regression models, to estimate the rate on influenza-associated-excess hospitalization. **Results** During 2005–2010, an average annual hospitalization rate appeared as 91.6‰ (79.2‰–99.3‰). Among the total hospitalization cases, respiratory diseases accounted for 54.2%, while both influenza and pneumonia accounted for 38.1%. The average annual influenza-associated-excess-hospitalization rates due to influenza and pneumonia appeared as 1.28‰ (95% CI: 0.29‰–4.84‰), while 2.18‰ (95% CI: 0.61‰–6.79‰) due to respiratory diseases. In 2009, A (H1N1) pdm induced influenza pandemic caused 993 excess hospitalizations due to influenza/pneumonia and 1 042 excess hospitalizations due to respiratory diseases, with rates as 1.14‰ and 1.20‰ respectively. **Conclusion** Both seasonal and pandemic A (H1N1) pdm influenza caused considerable burden on hospitalization in children aged 0–14 years in Wuxi.

【Key words】 Seasonal influenza; A (H1N1) pdm; Excess hospitalization; Negative binomial regression; Children

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.018

基金项目:中美新发和再发传染病合作项目(5U2GGH000018-02);无锡市卫生局重大项目(G201201)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制处 传染病监测预警重点实验室(冯录召、李飒、余宏杰);浙江省疾病预防控制中心(费方荣);江苏省无锡市疾病预防控制中心(钱燕华);江苏省疾病预防控制中心(祖荣强)

冯录召、费方荣同为第一作者

通信作者:余宏杰, Email: yuhj@chinacdc.cn

流感的季节性流行和大流行可导致严重的疾病负担。流感的季节性流行各年龄组人群均易感,但儿童的罹患率最高,孕妇、老年人、儿童、慢性病患者等高危人群感染后更易出现严重的并发症^[1]。流感疾病负担研究对确定干预措施的优先顺序可提供重要证据,阐述流感导致的住院负担可通过两种途径:一是建立基于人群的住院监测系统,该方法可直接估计实验室确诊流感导致的住院率,但耗费巨大^[2,3];二是基于已有住院信息系统登记的肺炎、呼吸系统疾病等住院信息,通过拟合模型的方法,估计流感相关的超额住院^[2,4]。后者通过收集历史数据,易于操作,因此,该方法在欧美发达国家及我国香港特区应用广泛^[4-8],我国内地类似研究开展较少。本研究通过收集2005—2010年无锡市14家二级及以上医院信息,利用国际通用的负二项回归模型,对季节性流感和甲型H1N1流感引起的超额住院进行估计,以了解流感对儿童住院的影响,为我国流感防控策略和措施的制定和完善提供科学依据。

资料与方法

1. 研究现场:选择电子化住院登记信息系统覆盖范围较广、运行时间较长的江苏省无锡市作为研究现场。无锡市位于江苏省南部,属亚热带季风气候,辖6个城区和2个县级市,经济发达。2010年全市常住人口530万,全市卫生医疗机构共1999家,其中综合医院57家,社区卫生服务中心(站)、卫生院、村卫生室874家。该市自1997年开始在部分医院运用电子化住院登记信息系统,目前覆盖了8家三级医院、17家二级医院及45家一级医院。

2. 住院数据收集和整理:经调查,排除专科性医院及住院信息系统不完善的医院,本研究共纳入19家二级及以上医院,收集了2005—2010年《医院出院病人调查表》个案数据。经评估,14家医院6年间数据稳定、质量较好,包括5家三级医院(无锡市人民医院、市第二人民医院、市第四人民医院、市中医院、市中西医结合医院)、9家二级医院(市第六人民医院、市康复医院、江阴市人民医院、宜兴市人民医院、宜兴市中医院、宜兴市第二医院、锡山区人民医院、锡山人民分院、惠山区人民医院)。全市2005—2010年每年住院患者总数的统计来源于无锡市卫生局。

参考国内外流感超额住院研究常用的疾病种类,根据出院主要诊断的国际疾病分类第10版(ICD-10)编码,本研究将流感及肺炎(ICD-10为

J09-J18)、呼吸系统疾病(ICD-10为J00-J99)定义为流感相关疾病住院^[9,10]。分不同年份、周次和年龄(0~11月龄、1~4岁、5~14岁)统计出院主要诊断为上述两类疾病的患者,及全部患者数。年份、周次根据患者的入院日期确定。

3. 流感病毒学监测数据:流感病毒学监测数据来源于全国流感监测网络。因无锡市每周检测的标本数较少,基于前期的研究经验,我们将处于南方15个省份的病毒学监测数据合并分析^[9]。鉴于2005年至2009年4月,监测网络主要采用病毒分离,2009年5月甲型H1N1流感大流行发生后采用RT-PCR检测,我们对不同方法和季节的阳性标本数进行了校正和标化^[9]。

4. 疾病实际住院率的估计:由于无锡全市住院患者的信息无法获得,因此不能直接计算流感及肺炎、呼吸系统疾病的住院率及总住院率,考虑到涉及的14家医院2005—2010年平均占全市总住院的42%且该比例稳定,假设14家医院住院患者和该市其他医疗机构住院患者的疾病构成和年龄构成一致,通过统计的无锡市每年常住人口数及全市住院病例总数,可估算不同类别疾病分年龄组的住院率。

5. 流感相关超额住院的估计:选择负二项回归模型拟合住院数据和流感病毒学数据,每周住院数为结局变量,不同亚型流感病毒的阳性率为预测变量,log作为联接函数。方程如下:

$$Y_{it} = \alpha \exp \{ \beta_0 + \beta_1 [t_i] + \beta_2 [t_i^2] + \beta_3 [\sin(2\pi t_i)/52] + \beta_4 [\cos(2\pi t_i)/52] + \beta_5 [\sin(2\pi t_i)/26] + \beta_6 [\cos(2\pi t_i)/26] + \beta_7 [A(H1N1)_i] + \beta_8 [A(H3N2)_i] + \beta_9 [B_i] + \beta_{10} [A(H1N1)pdm_i] \}$$

其中 Y_{it} 代表第 t_i 周的住院数, t_i 代表连续周次, α 是位移变量,等于人口数的log值, β_0 代表截距, β_1 和 β_2 分别解释住院的线性和非线性趋势, β_3 、 β_4 和 β_5 、 β_6 解释季节性趋势(分别代表全年周期和半年周期); $\beta_7 \sim \beta_{10}$ 分别代表与A(H1N1)、A(H3N2)、B型和A(H1N1)pdm阳性率的相关系数。模型的拟合优度用偏差除以自由度检测。某亚型流感病毒相关的超额住院数为完整模型预测值和将该亚型协变量系数设置为零的预测值的差值;每周超额住院数的合用以计算全年的流感相关超额住院数及率。

6. 统计学分析:为避免病毒学监测数据和住院数据的短期波动引起的混杂效应,增加模型的拟合优度,本研究使用3周移动平均的方法对住院数据和病毒学数据进行平滑处理。数据清理、分析和模型拟合,运用SAS 9.3软件进行分析。

结 果

1. 儿童流感相关疾病的观察住院率: 2005—2010 年, 14 家医院住院患者人数为每年 23.4 万 ~ 32.2 万, 占全市住院总数(每年 54.2 万 ~ 76.3 万)的 41.9% (其中 2007 年最低为 37.8%, 2006 年最高为 45.3%)。14 家医院中 0~14 岁儿童每年住院患者人数为 3.0 万 ~ 3.7 万, 外推至无锡全市, 6 年间全市住院率平均为 91.6‰ (79.2‰ ~ 99.3‰); 其中, 呼吸系统疾病住院占总住院人数的 54.2% (52.6% ~ 55.9%), 流感及肺炎住院占 38.1% (36.3% ~ 39.7%)。儿童住院率最高的年龄组为 1~4 岁 (206.1‰), 0~11 月龄次之 (124.1‰), 5~14 岁儿童住院率较低 (42.5‰); 呼吸系统疾病、流感及肺炎住院率的年龄模式与总住院率类似(表 1)。

表 1 无锡市 2005—2010 年 14 家医院流感相关疾病住院及估计的全市住院率

年龄组/ 年份	入院患者总数		呼吸系统疾病住院		流感及肺炎住院	
	住院数	住院率 (%)	住院数(占入院总数的比例, %)	住院率 (%)	住院数(占入院总数的比例, %)	住院率 (%)
0~11 月龄						
2005	2 064	82.0	986(47.8)	39.2	717(34.7)	28.5
2006	2 328	92.4	1 127(48.4)	44.8	849(36.5)	33.7
2007	2 997	146.7	1 506(50.3)	73.7	1 062(35.4)	52.0
2008	3 195	147.5	1 566(49.0)	72.3	1 135(35.5)	52.4
2009	3 325	146.6	1 692(50.9)	74.6	1 199(36.1)	52.8
2010	3 131	138.0	1 607(51.3)	70.8	1 158(37.0)	51.0
小计	17 040	124.1	8 484(49.8)	61.8	6 120(35.9)	44.6
1~4 岁						
2005	18 065	180.9	10 431(57.7)	104.4	7 330(40.6)	73.4
2006	19 170	170.1	11 142(58.1)	98.9	7 771(40.5)	68.9
2007	19 775	216.6	11 580(58.6)	126.8	7 846(39.7)	85.9
2008	21 066	221.3	12 072(57.3)	126.8	8 405(39.9)	88.3
2009	21 265	217.0	12 531(58.9)	127.9	8 817(41.5)	90.0
2010	21 951	235.5	12 481(56.9)	133.9	9 044(41.2)	97.0
小计	121 292	206.1	70 237(57.9)	119.4	49 213(40.6)	83.6
5~14 岁						
2005	10 137	39.4	5 004(49.4)	19.5	3 701(36.5)	14.4
2006	9 960	39.4	4 692(47.1)	18.6	3 357(33.7)	13.3
2007	9 043	42.1	4 078(45.1)	19.0	2 706(29.9)	12.6
2008	9 657	40.9	4 202(43.5)	17.8	2 769(28.7)	11.7
2009	11 833	46.8	6 153(52.0)	24.3	4 185(35.4)	16.6
2010	11 446	45.4	5 855(51.2)	23.2	4 288(37.5)	17.0
小计	62 076	42.5	29 984(48.3)	20.5	21 006(33.8)	14.4
合计						
2005	30 266	79.2	16 421(54.3)	43.0	11 748(38.8)	30.7
2006	31 458	80.6	16 961(53.9)	43.4	11 977(38.1)	30.7
2007	31 815	97.5	17 164(53.9)	52.6	11 614(36.5)	35.6
2008	33 918	96.1	17 840(52.6)	50.5	12 309(36.3)	34.9
2009	36 423	97.5	20 376(55.9)	54.6	14 201(39.0)	38.0
2010	36 528	99.3	19 943(54.6)	54.2	14 490(39.7)	39.4
小计	200 408	91.6	108 705(54.2)	49.7	76 339(38.1)	34.9

2. 流感相关疾病住院的季节性: 无锡市儿童在 6 年间的总住院率和呼吸系统疾病、流感及肺炎的住院率均呈现一定的季节性, 每年的住院率在不同季节出现高峰和次高峰, 但不同年龄组间差异较大(图 1)。0~11 月龄、1~4 岁两个低年龄组儿童, 总住院率和两类疾病的住院率高峰均出现在冬春季节(12 月至次年 2 月), 夏季 7—8 月也出现一个高峰, 但低于冬季高峰(图 1:A 和 B)。5~14 岁年龄组儿童, 每年 7—8 月的夏季住院率高峰, 显著高于冬春季高峰(图 1:C)。

3. 流感相关超额住院: 负二项回归模型(图 2)估计结果(表 2)显示, 2005—2010 年, 平均每年流感病毒导致的流感及肺炎超额住院为 1 114 (95%CI: 250~4 208), 其中 2010 年最低(802), 2009 年最高(1 805); 对应的年均流感及肺炎超额住院率为 1.28‰ (95%CI: 0.29‰ ~ 4.84‰), 最低和最高超额住院率分别为 0.92‰ (2010 年) 和 2.08‰ (2009 年)。平均每年流感病毒相关的呼吸系统疾病超额住院为 1 892 (95%CI: 531~5 901), 年均呼吸系统疾病超额住院率为 2.18‰ (95%CI: 0.61‰ ~ 6.79‰)。

4. 不同亚型/亚型流感相关超额住院: 2005—2008 年期间, 季节性 A(H1N1)、A(H3N2) 和 B 型流感病毒共同循环, 均导致一定的流感及肺炎、呼吸系统疾病超额住院。不同年份内各亚型流感病毒所致超额住院数和住院率有差异, 2005 年 A(H3N2) 所致超额住院比例最高(分别占两类疾病住院的 42% 和 51%), 2006 年以季节性 A(H1N1) 为主 (66% 和 53%), 2007 年 A(H3N2) 和 B 型同占优势, 2008 年以季节性 A(H1N1) 和 B 型为主。2009 年, 3 种亚型的季节性流感病毒和甲型 H1N1 流感病毒均导致一定的超额住院, 但甲型 H1N1 流感相关超额住院所占比例最高。甲型 H1N1 流感在 2009 年导致 993 例流感及肺炎超额住院(占当年超额住院的 55%) 和 1 042 例呼吸系统疾病超额住院(占 41%), 对应的超额住院率分别为 1.14‰ 和 1.20‰ (表 2)。

讨 论

流感的住院负担是全面理解流感健康负担的重要组成部分。本研究利用间接方法阐述流感的季节性流行和大流行的超额住院, 可以作为流感超额死亡、基于人群的流感住院监测等研究的重要补充^[3,9-12]。

2005—2010 年, 无锡市 0~14 岁儿童的呼吸系统疾病、流感及肺炎平均每年的实际住院率为

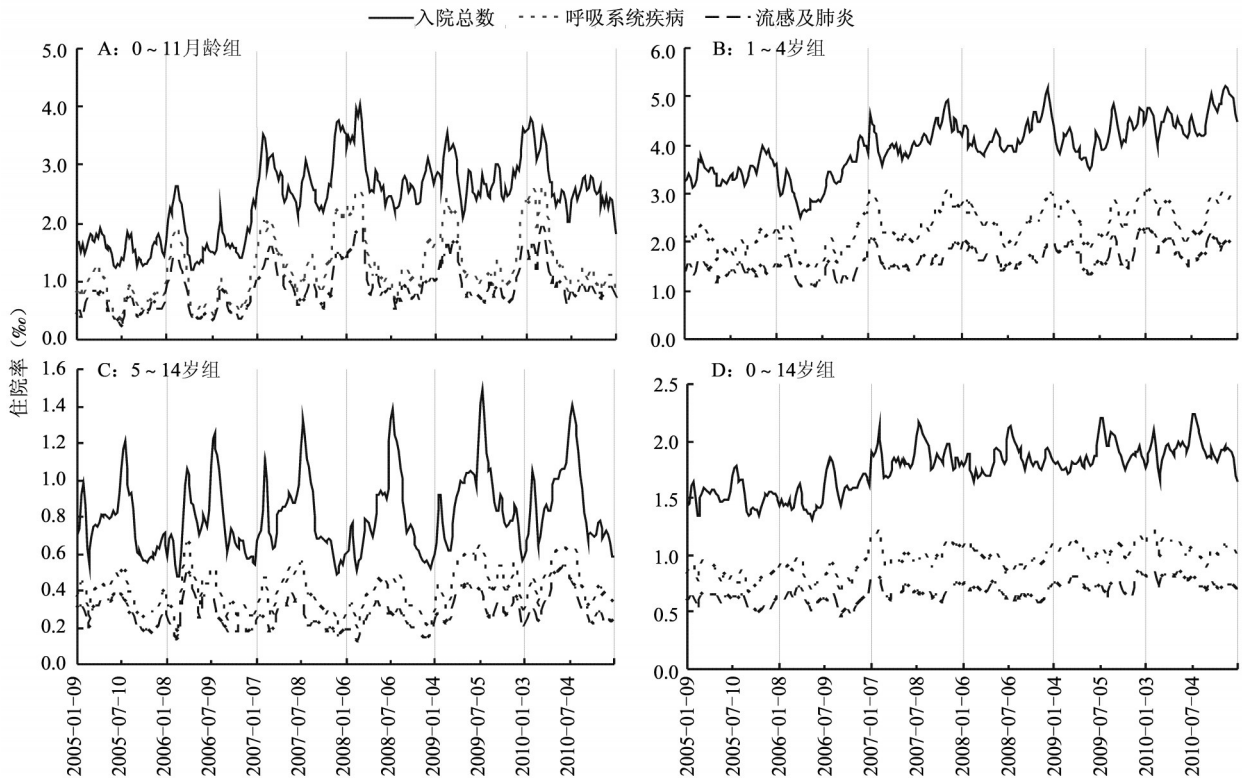


图1 不同年龄组儿童的总住院率及呼吸系统疾病、流感及肺炎住院率

表2 2005—2010年无锡市0~14岁儿童流感相关超额住院

住院诊断/ 年份	流感相关超额住院数					流感相关超额住院率(%)				
	型别/亚型合计 (95%CI)	A(H1N1)	A(H3N2)	B型	A(H1N1) pdm09	型别/亚型合计 (95%CI)	A(H1N1)	A(H3N2)	B型	A(H1N1) pdm09
流感及肺炎										
2005	1 259(225 ~ 4 600)	481	525	254	-	1.43(0.25 ~ 5.21)	0.54	0.59	0.29	-
2006	1 072(314 ~ 3 754)	703	24	345	-	1.24(0.36 ~ 4.35)	0.81	0.03	0.40	-
2007	864(19 ~ 4 040)	40	407	418	-	1.00(0.02 ~ 4.68)	0.05	0.47	0.48	-
2008	881(189 ~ 3 595)	405	118	358	-	1.02(0.22 ~ 4.15)	0.47	0.14	0.41	-
2009	1 805(666 ~ 5 088)	307	261	244	993	2.08(0.77 ~ 5.86)	0.35	0.30	0.28	1.14
2010	802(89 ~ 4 169)	0	185	399	218	0.92(0.10 ~ 4.78)	0.00	0.21	0.46	0.25
均值	1 114(250 ~ 4 208)	322	253	336	606	1.28(0.29 ~ 4.84)	0.37	0.29	0.39	0.70
呼吸系统疾病										
2005	2 325(746 ~ 6 545)	596	1 197	531	-	2.63(0.84 ~ 7.41)	0.67	1.35	0.60	-
2006	1 582(519 ~ 5 050)	833	57	692	-	1.83(0.60 ~ 5.85)	0.97	0.07	0.80	-
2007	1 979(359 ~ 6 176)	53	1 036	891	-	2.29(0.42 ~ 7.16)	0.06	1.20	1.03	-
2008	1 521(387 ~ 5 106)	498	292	731	-	1.76(0.45 ~ 5.89)	0.57	0.34	0.84	-
2009	2 524(831 ~ 6 802)	377	610	496	1 042	2.91(0.96 ~ 7.83)	0.43	0.70	0.57	1.20
2010	1 419(345 ~ 5 726)	0	432	769	218	1.63(0.40 ~ 6.56)	0.00	0.49	0.88	0.25
均值	1 892(531 ~ 5 901)	393	604	685	630	2.18(0.61 ~ 6.79)	0.45	0.69	0.79	0.72

49.7%和34.9%，而流感相关年均超额住院率分别为2.18%和1.28%（占实际住院的3%），这与其他国家和地区利用类似方法估计的流感超额住院率是类似的。美国疾病预防控制中心专家利用泊松回归模型估计的5岁以下儿童1979—2001年期间美国流感相关的呼吸和循环系统疾病年均超额住院率为1.08%^[4]，利用负二项回归模型估计的1993—2007年期间1岁以下和1~4岁儿童的平均超额住院率分

别为1.51%和0.39%^[5]。Wong等^[6]估算我国香港特区1996—2000年0~14岁儿童流感相关急性呼吸系统疾病、流感及肺炎的年均超额住院率分别为1.63%和0.70%。另外，本研究利用模型方法估计的流感超额住院率，与2010—2012年湖北荆州市一项基于人群的实验室确诊流感住院病例监测估计的流感住院率也是可比的^[3]。

研究结果显示，不同季节间流感所致超额住院

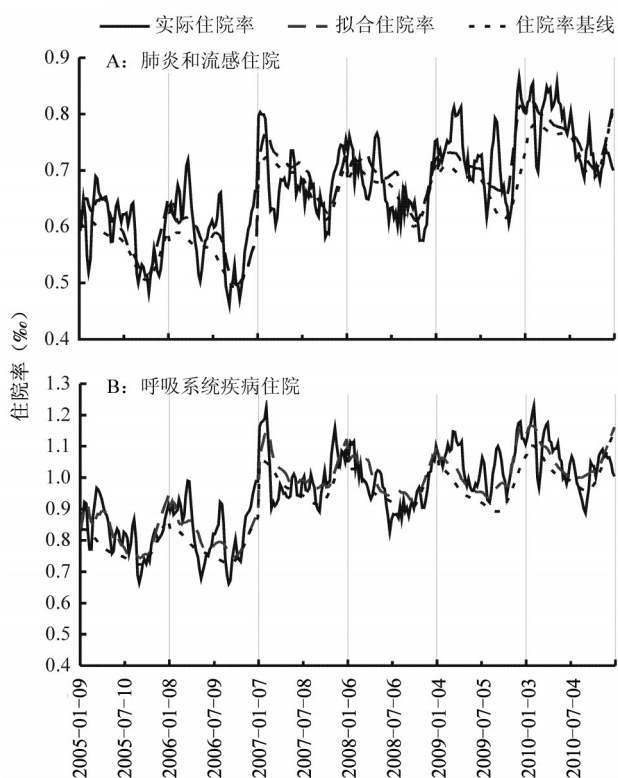


图2 负二项回归模型拟合的0~14岁儿童流感及肺炎、呼吸系统疾病的住院率

的差异,主要归因于不同季节中各型别、亚型的流感病毒活动强度的不同。同我国其他研究类似^[3,9,10],在大流行间期(2005—2008年),B型流感所致超额住院占34%(流感及肺炎)至38%(呼吸系统疾病),其中2007、2008年B型流感占41%~48%,与A(H3N2)和A(H1N1)两种亚型所致超额住院负担类似。2009年流感及肺炎、呼吸系统疾病超额死亡率分别为2010年的2.3和1.8倍,主要体现在甲型H1N1流感病毒大流行的影响。甲型H1N1流感病毒主要累及儿童,并于2009年在儿童中导致更多的超额住院。

本研究存在一定局限性:①受无锡市住院信息系统覆盖范围及数据质量的影响,本研究只纳入了14家二级及以上医院,对全市提供住院服务的全部医疗机构的代表性,需要进一步探索。②本研究采用出院主要诊断为流感及肺炎、呼吸系统疾病的病例进行估计,由于各医院医生诊疗习惯的差异,可能对病例的诊断及ICD编码存在错误分类现象,存在一定的偏倚。③仅覆盖14家医院,样本量相对较小,对年龄组进行更精细的划分后模型拟合效果不好或无法拟合,因此虽然各亚年龄组(如0~11月龄、12~23月龄、2~4岁等)的流感住院负担可能差异较大,但无法估计其超额住院。

综上所述,本研究利用间接的回归模型方法,基

于已有的住院信息系统数据和流感病毒学监测数据,估计季节性流感和甲型H1N1流感大流行相关的超额住院,是流感住院负担评估的一种尝试。该方法成熟、易于操作,与基于人群的住院监测相比成本较低,可考虑将来选取有代表性的地区,在更大范围内估计我国流感相关的超额住院,为我国流感防控策略和措施的进一步完善提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] WHO. Factsheet: Influenza (Seasonal) [OL]. [2014-03-24]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- [2] WHO. A practical guide for designing and conducting influenza disease burden studies: section 2: Studies indirectly measuring the disease burden of influenza [OL]. [2014-03-24]. http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/documents/docs/GuideforDesigningandConductingInfluenzaStudies.pdf.
- [3] Yu H, Huang J, Huai Y, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010–2012 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2014, 8(1): 53–65.
- [4] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States [J]. *JAMA*, 2004, 292(11): 1333–1340.
- [5] Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008 [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(10): 1427–1436.
- [6] Wong CM, Yang L, Chan KP, et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(4): e121.
- [7] Scuffham PA. Estimating influenza-related hospital admissions in older people from GP consultation data [J]. *Vaccine*, 2004, 22(21/22): 2853–2862.
- [8] Newall AT, Wood JG, Macintyre CR. Influenza-related hospitalization and death in Australians aged 50 years and older [J]. *Vaccine*, 2008, 26(17): 2135–2141.
- [9] Yu H, Feng L, Viboud CG, et al. Regional variation in mortality impact of the 2009 A(H1N1) influenza pandemic in China [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7(6): 1350–1360.
- [10] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003–2008 [J]. *Bull World Health Organ*, 2012, 90(4): 279–288.
- [11] Chen X, Jiang Y, Wang SJ, et al. Estimates of Excess Mortality attributed to Influenza in Qingdao, 2001–2008 [J]. *Dis Surveil*, 2010, 25(4): 289–293. (in Chinese)
陈鑫,姜勇,汪韶洁,等. 2001—2008年山东省青岛市流行性感冒超额死亡估计 [J]. *疾病监测*, 2010, 25(4): 289–293.
- [12] Jin ZP, Zhu JL, Wu WX, et al. Outpatient visit due to influenza like illness in 2 sentinel hospitals in Jinhua, Zhejiang, 2009–2012 [J]. *Dis Surveil*, 2013, 28(2): 101–104. (in Chinese)
金祝平,朱军礼,吴位新,等. 2009—2012年浙江省金华市2所流感哨点监测医院门诊流感样病例就诊负担分析 [J]. *疾病监测*, 2013, 28(2): 101–104.

(收稿日期:2014-04-09)

(本文编辑:王岚)