

应用调整 Serfling 回归模型估计北京市 5 岁以下儿童病毒性腹泻相关超额病例数

贾蕾 王小莉 吴双胜 马建新 李洪军 高志勇 王全意

100013 北京市疾病预防控制中心北京市预防医学研究中心传染病地方病控制所(贾蕾、王小莉、吴双胜、高志勇、王全意); 100021 北京市朝阳区疾病预防控制中心传染病地方病控制科(马建新); 101100 北京市通州区疾病预防控制中心传染病地方病控制科(李洪军)

通信作者:王全意, Email:bjcdcxm@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.022

【摘要】 目的 构建调整 Serfling 回归模型,估计北京市 2011 年至 2015 年 5 月 23 日病毒性腹泻相关 <5 岁儿童超额腹泻病例数。方法 利用北京市 2 家儿童专科医院 <5 岁儿童急性腹泻周就诊病例数,拟合调整 Serfling 回归模型,估计其病毒性腹泻相关超额病例数。结果 北京市 2011 年第 8~10 周、40~42 周,2012 年第 40~46 周,2013 年第 43~49 周,2014 年第 45 周直到 2015 年第 11 周为病毒性腹泻流行周。2 家儿童专科医院各年度流行周 <5 岁儿童病毒性腹泻相关超额就诊病例数分别为 911(95%CI: 261~1 561)、1 998(95%CI: 1 250~2 746)、1 645(95%CI: 891~2 397)、2 806(95%CI: 1 938~3 674)、1 822(95%CI: 614~3 031) 例,分别占同期全部 <5 岁儿童腹泻就诊病例数的 40.38%(95%CI: 11.57%~69.19%)、44.21%(95%CI: 27.66%~60.77%)、45.08%(95%CI: 24.42%~65.69%)、60.87%(95%CI: 42.04%~79.70%) 和 66.62%(95%CI: 22.45%~110.82%)。估计北京市 2011 年至 2015 年 5 月 23 日 <5 岁儿童病毒性腹泻相关超额就诊病例数为 18 731(95%CI: 10 106~27 354) 例。结论 冬季是 <5 岁儿童病毒性腹泻发病及就诊高峰。调整 Serfling 回归模型提示:应关注致急性胃肠炎病毒,尤其是诺如病毒的病原学变化。

【关键词】 病毒性腹泻; 调整 Serfling 回归模型; 超额病例数

基金项目: 北京市自然科学基金(7132045)

Estimation of excess numbers of viral diarrheal cases among children aged <5 years in Beijing with adjusted Serfling regression model Jia Lei, Wang Xiaoli, Wu Shuangsheng, Ma Jianxin, Li Hongjun, Gao Zhiyong, Wang Quanyi

Institute of Infectious Disease and Endemic Disease Control, Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China (Jia L, Wang XL, Wu SS, Gao ZY, Wang QY); Department of Infectious Disease and Endemic Disease Control, Chaoyang District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China (Ma JX); Department of Infectious Disease and Endemic Disease Control, Tongzhou District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 101100, China (Li HJ)

Corresponding author: Wang Quanyi, Email:bjcdcxm@126.com

【Abstract】 Objective To estimate the excess numbers of viral diarrheal cases among children aged <5 years in Beijing from 1 January 2011 to 23 May 2015. **Methods** The excess numbers of diarrheal cases among the children aged <5 years were estimated by using weekly outpatient visit data from two children's hospital in Beijing and adjusted Serfling regression model. **Results** The incidence peaks of viral diarrhea were during 8th-10th week and 40th-42nd week in 2011, 40th-46th week in 2012, 43rd-49th week in 2013 and 45th week in 2014 to 11th week in 2015 respectively. The excess numbers of viral diarrheal cases among children aged <5 years in the two children's hospital were 911(95%CI: 261-1 561), 1 998(95%CI: 1 250-2 746), 1 645 (95%CI: 891-2 397), 2 806(95%CI: 1 938-3 674) and 1 822(95%CI: 614-3 031) respectively, accounting for 40.38% (95%CI: 11.57%-69.19%), 44.21% (95%CI: 27.66%-60.77%), 45.08% (95%CI: 24.42%-65.69%), 60.87% (95%CI: 42.04%-79.70%) and 66.62% (95%CI: 22.45%-110.82%) of total outpatient visits due to diarrhea during 2011-2015, respectively. Totally, the excess number of viral diarrheal cases among children aged <5 years in Beijing was estimated to be 18 731(95%CI: 10 106-27 354) from 2011 to

23 May 2015. **Conclusions** Winter is the season of viral diarrhea for children aged <5 years. The adjusted Serfling regression model analysis suggested that close attention should be paid to the etiologic variation of viruses causing acute gastroenteritis, especially the etiologic variation of norovirus.

【Key words】 Viral diarrheal; Adjusted Serfling regression model; Excess case number

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (7132045)

病毒性腹泻的主要病原体为轮状病毒和诺如病毒,其中轮状病毒是儿童重症腹泻的主要病原体,诺如病毒是所有年龄组急性胃肠炎的首要原因。新诺如病毒基因型出现并流行期间(2002—2003年及2006—2007年),相关病例可增加近50%^[1]。以往国内外常用Serfling回归模型估算流感超额住院率和发病率^[2-5],但针对病毒性腹泻导致的超额发病情况还未见报道。有学者认为,调整Serfling模型的灵敏度及特异度均远高于传统Serfling回归模型^[6]。为此本研究利用北京市2家儿童专科医院2011年1月1日至2015年5月23日的<5岁儿童急性腹泻周就诊病例数,建立腹泻病例调整Serfling回归模型,估算北京市病毒性腹泻流行期间,<5岁儿童的超额病例数,为防治工作提供数据支持。

资料与方法

1. 相关定义:腹泻为每日排便 ≥ 3 次,且粪便性状异常,如稀便、水样便,黏液便、脓血便或血便等。急性腹泻定义为腹泻持续时间<14 d。

2. 数据来源:<5岁儿童急性腹泻周就诊病例数据源自“北京市肠道门诊早期监测预警系统”,按照发病日期统计。该系统于2008年4月启用,覆盖全市300余家肠道门诊,所有就诊资料均要求24 h内录入系统^[7]。

3. 分析方法:调整Serfling回归模型和传统的Serfling回归模型不同,并不人为剔除预先设定的流行期数据,而是先用观察值直接进行Serfling回归,删除大于拟合值的观察值后,第二次进行Serfling回归,重新从观察值中删除大于二次回归中95%CI上限值后,第三次进行Serfling回归,并重复以上过程,直到 R^2 不再上升为止。即首次Serfling回归中,将拟合值作为剔除观察值的阈值,从第二次Serfling回归起,将95%CI上限值作为剔除观察值的阈值。在预测流感流行期,调整Serfling回归模型比传统Serfling回归模型有更高的灵敏度、特异度以及预警提前量^[6]。

参考既往北京市病毒性腹泻流行的时间特点^[8-10],定义每年1~14周和39~52周为病毒性腹泻流行季。以北京市2家儿童专科医院2011—2015年5月23日的<5岁儿童周腹泻就诊病例数为因变量,

周次为自变量,应用调整Serfling回归模型拟合儿童腹泻病例基线,方程如下:

$$Y_t = a + bt + ct^2 + dt^3 + f \sin\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + g \cos\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + h \sin\left(\frac{4\pi t}{52}\right) + i \cos\left(\frac{4\pi t}{52}\right) + e_t$$

式中 Y_t 是 t 周2家儿童专科医院腹泻就诊病例数, t 为连续的周次($t=1, 2, 3, \dots, 212$), a 是 Y 轴上的截距, b, c, d, f, g, h, i 为回归系数,其中 $a + bt + ct^2 + dt^3$ 反映儿童腹泻就诊病例的长期趋势, $f \sin\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + g \cos\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + h \sin\left(\frac{4\pi t}{52}\right) + i \cos\left(\frac{4\pi t}{52}\right)$ 反映了季节周期性, e_t 是误差项,经多次迭代计算,将 R^2 最高一次拟合方程的腹泻就诊病例基线95%CI上限作为流行阈值。将每年1~14周和39~52周内,连续观察 ≥ 2 周超过流行阈值的时间定义为病毒性腹泻的流行周,流行周内儿童腹泻就诊病例数与拟合值的差值即为监测点病毒性腹泻相关的超额儿童腹泻就诊病例数。

4. 统计学分析:数据录入和初步整理采用Excel软件,统计分析使用R3.0.1软件。Serfling回归模型的回归系数采用最小二乘法进行估计,回归系数采用方差分析进行检验,检验水准为 $\alpha=0.05$;模型拟合效果通过决定系数 R^2 ($0 \leq R^2 \leq 1$)判断,表示因变量 Y_t 的总变异中,可由自变量 t 组合解释的部分所占比重, R^2 越大,表示模型拟合效果越好。

结 果

1. 一般情况:2011年第1周至2015年第20周,北京市共有178 581名<5岁儿童因肠道症状就诊,其中到2家儿童专科医院就诊者87 550人,占总就诊量的49.02%。每周就诊人数最少26人,最多889人,分别出现在2011年第4周和2014年第1周, $M=403$ 人。儿童腹泻就诊病例除夏秋细菌性肠道传染病多发季节高发外,在冬春季也有较为明显的就诊高峰。

2. 调整Serfling回归模型拟合:经三次Serfling回归,回归模型均有统计学意义,前两次拟合的调整 R^2 逐次增大,第三次调整 R^2 小于第二次回归结果,故采用第二次Serfling回归模型($F=230.1, P<$

0.001), 模型决定系数 $R^2=0.9312$, 调整 Serfling 回归模型拟合结果见表 1。周儿童腹泻就诊病例数基线和流行阈值见图 1。2011 年第 8~10 周、第 40~42 周; 2012 年第 40~46 周; 2013 年第 43~49 周; 2014 年第 45 周直到 2015 年第 11 周为病毒性腹泻流行周。

表 1 北京市 2 家儿童专科医院 <5 岁儿童腹泻病例调整 Serfling 回归模型拟合结果

变 量	β	s_e	t 值	P 值
截距项	292	20.10	14.527	<0.001
t	0.456 5	0.708 3	0.644	>0.05
t ²	-0.002 66	0.007 055	-0.377	>0.05
t ³	-0.000 006 434	0.000 020 45	0.315	>0.05
sin(2 π t/52)	-148.8	6.786	-21.933	<0.001
cos(2 π t/52)	-206.3	7.196	-28.672	<0.001
sin(4 π t/52)	-19.18	7.394	-2.594	<0.05
sin(4 π t/52)	1.106	6.764	1.635	>0.05

3. 儿童腹泻就诊超额病例数估计: 2011 年至 2015 年 5 月 23 日北京市 2 家儿童专科医院 <5 岁儿童超额腹泻就诊病例数分别为 911 (95%CI: 261 ~ 1 561)、1 998 (95%CI: 1 250 ~ 2 746)、1 645 (95%CI: 891 ~ 2 397)、2 806 (95%CI: 1 938 ~ 3 674)、1 822 (95%CI: 614 ~ 3 031) 例(图 2), 分别占同期全部 <5 岁儿童腹泻就诊病例数的 40.38% (95% CI: 11.57%~69.19%)、44.21%(95%CI: 27.66%~60.77%)、45.08%(95%CI: 24.42%~65.69%)、60.87%(95%CI: 42.04%~79.70%) 和 66.62% (95%CI: 22.45%~110.82%), 合计超额病例数为 9 182 (95%CI: 4 954 ~ 13 409) 例, 占流行周观察病例数的 51.67% (95% CI: 27.88%~75.46%)。按照 2 所儿童专科医院就诊量占全市就诊量的比例, 估计北京市同期 <5 岁儿童病毒性腹泻相关超额就诊病例数为 18 731 (95%CI: 10 106 ~ 27 354) 例。

讨 论

因受就诊率和医生诊断率及报告率的影响, 目前我国报告的感染性腹泻诊断符合率极低^[11-12]。感染性腹泻可由多种细菌、病毒

和寄生虫引起。其中诺如病毒引起的感染性腹泻是首要原因。有研究表明 2010 年 4 月至 2011 年 12 月北京市门诊采集的 <5 岁腹泻儿童粪便标本中, 诺如病毒检出率高于其他病原^[13], 同期监测数据也显示, <5 岁门诊腹泻患儿诺如病毒阳性率 (18.71%) 高于其他致腹泻病毒^[9]。

Serfling 回归模型通常用于分析流感相关超额病例数或死亡率^[2-5]。本研究假设每年冬春季 <5 岁儿童急性腹泻超额就诊病例数与病毒性腹泻流行有本质联系。分析结果表明, 调整 Serfling 回归模型能够解释每年 93.12% 的儿童腹泻就诊病例, 拟合优度较好。北京市 2011 年第 8~10 周、第 40~42 周; 2012 年第 40~46 周; 2013 年第 43~49 周; 2014 年第 45 周至 2015 年第 11 周为病毒性腹泻流行周, 报告儿童超额腹泻就诊例数占当年同期就诊数的比值分别为 40.38%、44.21%、45.08%、60.87% 和 66.62%。综合 2011 年以来的数据, 病毒性腹泻可造成儿童腹泻就诊病例上升 51.67%。

目前我国尚难以单独统计轮状病毒或诺如病毒等导致急性胃肠炎病例数的变化, 而应用调整 Serfling 回归模型, 可及时观察是否发生就诊病例数

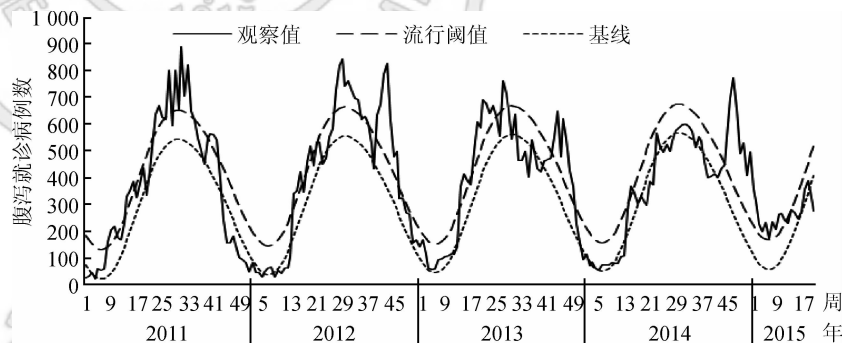


图 1 北京市 2 家儿童专科医院 <5 岁儿童腹泻病例实际观察值、基线和流行阈值

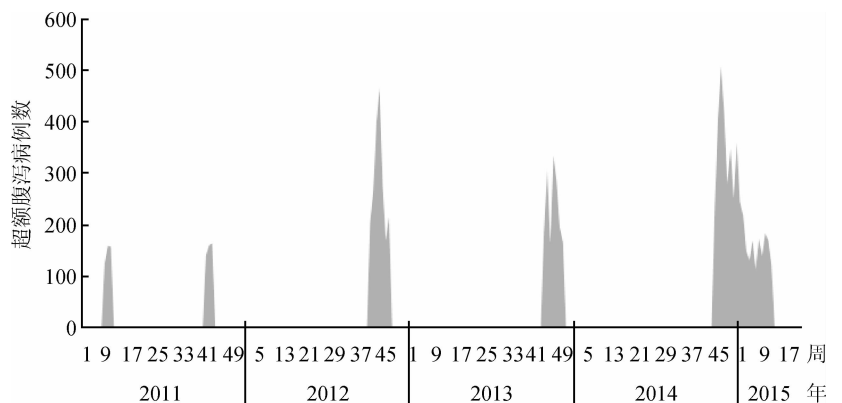


图 2 2011 年至 2015 年 5 月 23 日不同流行周北京市 2 家儿童专科医院病毒性腹泻相关 <5 岁儿童超额腹泻病例数分布

的异常增高。本文数据分析表明,2014—2015年度病毒性腹泻流行周中,<5岁儿童腹泻超额就诊例数及其占流行周观察病例数的比值均较往年出现明显上升,且流行持续19周,远远高于前3个监测年度,这是否意味可造成流行的急性胃肠炎病毒的病原学已出现变化,并在儿童中传播,值得关注。结合以往监测结果,提示近期尤其应重视诺如病毒的病原学变化。同时,就<5岁儿童急性腹泻就诊情况而言,除2011年外,冬季急性腹泻患儿的就诊高峰均不低于夏季流行高峰,提示应纠正夏秋季是感染性腹泻高发季节的观念,以提高诊断符合率,在儿童中减少病毒性腹泻的传播。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(8): 1198-1205. DOI: 10.3201/eid1908.130465.
- [2] Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths [J]. *Public Health Rep*, 1963, 78(6): 494-506. DOI: 10.2307/4591848.
- [3] 吴双胜, 杨鹏, 王小莉, 等. 应用Serfling回归模型估计北京市流行性感胃相关超额流感样病例数 [J]. *国际病毒学杂志*, 2011, 18(6): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2011.06.005. Wu SS, Yang P, Wang XL, et al. Estimate the excess numbers of influenza-like illness cases attributed to influenza in Beijing by Serfling regression model [J]. *Int J Virol*, 2011, 18(6): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2011.06.005.
- [4] Liao, CM, Chang SY, Chen SC, et al. Influenza-associated morbidity in subtropical Taiwan [J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(5): 589-599. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.09.019.
- [5] 陈鑫, 姜勇, 汪韶洁, 等. 2001—2008年山东省青岛市流行性感胃超额死亡估计 [J]. *疾病监测*, 2010, 25(4): 289-293. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2010.04.013. Chen X, Jiang Y, Wang SJ, et al. Estimate of excess mortality attributed to influenza in Qingdao, 2001-2008 [J]. *Dis Surveill*, 2010, 25(4): 289-293. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2010.04.013.
- [6] 窦相峰, 吴晓娜, 贾蕾, 等. 北京市肠道传染病早期预警监测信息系统构建 [J]. *首都公共卫生*, 2010, 4(3): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7830.2010.03.015. Dou XF, Wu XN, Jia L, et al. The construction of electronic gastrointestinal clinic surveillance and reporting system in Beijing [J]. *Cap J Public Health*, 2010, 4(3): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7830.2010.03.015.
- [7] Wang XL, Wu SS, MacIntyre CR, et al. Using an adjusted Serfling regression model to improve the early warning at the arrival of peak timing of influenza in Beijing [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119923. DOI: 10.1371/journal.pone.0119923.
- [8] 贾蕾, 高志勇, 刘潇潇, 等. 北京市5岁以下腹泻输液儿童病毒病原学分布及相关因素分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(1): 39-41. Jia L, Gao ZY, Liu XX, et al. Analysis on pathogen distribution and related factors of the diarrheal children under 5 years through intravenous infusion in Beijing city [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2015, 19(1): 39-41.
- [9] 严寒秋, 李伟红, 高志勇, 等. 2011年北京地区婴幼儿病毒性腹泻病原学研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(10): 919-956. Yan HQ, Li WH, Gao ZY, et al. Etiology of viral diarrhea among children under 5 years old in Beijing in 2011 [J]. *J Pathog Biol*, 2014, 9(10): 919-956.
- [10] 邓莉, 贾立英, 钱渊, 等. 北京地区婴幼儿诺如病毒与轮状病毒所致腹泻的临床比较分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(4): 398-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.04.022. Deng L, Jia LY, Qian Y, et al. Comparative analysis on clinical manifestations for gastroenteritis caused by norovirus and rotavirns in infants and young children [J]. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(4): 398-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.04.022.
- [11] 吴晓娜, 贾蕾, 刘桂荣, 等. 北京市2004—2009年痢疾样病例流行病学特征分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2011, 15(10): 872-875. Wu XN, Jia L, Liu GR, et al. Analysis of the epidemiological characteristics of dysentery-like cases from 2004 to 2009 in Beijing [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2011, 15(10): 872-875.
- [12] 刘白薇, 高志勇, 王全意, 等. 北京市2013—2014年肠道门诊腹泻患者中诺如病毒感染的流行病学及临床特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(4): 383-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.019. Liu BW, Gao ZY, Wang QY, et al. Epidemiological and clinical features of norovirus infection among diarrhea patients from the enteric clinics in Beijing, 2013-2014 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(4): 383-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.019.
- [13] Qu M, Deng Y, Zhang X, et al. Etiology of acute diarrhea due to enteropathogenic bacteria in Beijing, China [J]. *J Infect* 2012, 65(3): 214-222. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.04.010.

(收稿日期: 2015-06-04)

(本文编辑: 张林东)