

· 基础理论与方法 ·

Rogerson 空间模式监测方法在传染病实时监测中的应用

刘巧兰 李晓松 冯子健 马家奇

【导读】 探讨 Rogerson 空间模式监测方法在中国传染病实时监测中的应用。文中介绍该方法的原理,以中国疾病预防控制中心监测流行性脑脊髓膜炎为例,探索关键参数如 K 、 H 、 n_0 和 τ 的设置、模拟监测过程及解释结果等。结果表明 Rogerson 空间模式监测方法能够连续不断地监测传染病疫情变化,及时发出预警信息,同时确定传染病病例发生的时间和地点。Rogerson 空间模式监测方法能够做到实时和动态监测,克服多重检验问题,为传染病早期防控提供可靠信息,因此在传染病聚集性探测和实时分析中具有重要应用价值。

【关键词】 Rogerson 空间模式监测方法; 传染病监测

Study on the application of Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method in real-time surveillance for infectious diseases LIU Qiao-lan*, LI Xiao-song, FENG Zi-jian, MA Jia-qi. Department of Health Statistics, School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: FENG Zi-jian, Email: zijianf@hotmail.com

【Introduction】 Application of Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method was discussed in real-time surveillance and early monitoring for infectious diseases. Theory of Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method was introduced in detail. Data from the program on 'Monitoring epidemic cerebrospinal meningitis with Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method' by the Chinese Center for Disease Control and Prevention provided evidence as how to choose crucial parameters such as K , H , n_0 and τ , how to simulate surveillance process and how to interpret results. Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method seemed to be able to continuously monitor the changes of infectious diseases. New cases could be added to this model at any moment and this model could provide early warning information in time when the excess of cases occurred. Simultaneously it could provide the time and site of the extra cases. Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method could implement dynamic and real-time surveillance for infectious diseases. Simultaneously it could avoid the problem of multiple tests that causing large type I error. It greatly helped in providing reliable information for controlling infectious diseases in early epidemic period. Hence, it had important value of application in early warning on infectious diseases.

【Key words】 Rogerson Spatial Pattern Surveillance Method; Surveillance for infectious diseases

建立和完善传染病早期预警系统是防控传染病的重要手段之一,传染病的聚集性探测(cluster detection)与实时分析(real-time analysis)是建立传染病早期预警系统的重要基础,正成为全球公共卫生研究热点。进入 21 世纪,发达国家开始探讨和开发先进的聚集性统计方法和计算机网络开展传染病早期预警^[1,2]。我国于 2004 年初开始建立全国传染病疫情网络直报系统,先进的聚集性探测方法和实时监测方法有待于进一步探索。传染病实时监测不

同于常规意义上的传染病时-空(time-space)聚集性分析,后者主要是回顾性、静态地分析传染病在时间(temporal)上聚集的同时也分析空间(spatial)上聚集,而前者能够迅速而实时地探测新发病例在空间和时间上的变化,实现传染病动态的监测和早期预警。本文介绍目前国际上较先进的 Rogerson 空间模式监测方法,以流行性脑脊髓膜炎(流脑)为例,探讨其在我国传染病实时监测中的应用价值。

基本原理

假设研究区域被划分为 m 个子区域,每个区域中的病例数为 N_i 。 N_i 在没有聚集性的无效假设条件下是服从 Poisson 分布的随机变量,实际观察病例数为 n_i ,每个子区域人口数的期望值为 ξ_i ^[3-5]:

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30571618);WHO 基金资助项目(P/2004/CHN/CSE/1.1/001, activity code: 03.01.04.AW.01-02)

作者单位:610041 成都,四川大学华西公共卫生学院卫生统计学教研室(刘巧兰、李晓松);中国疾病预防控制中心疾病控制与应急处理办公室(冯子健),公共卫生监测与信息服务中心(马家奇)

通讯作者:冯子健,Email: zijianf@hotmail.com

$$H_0: E[N_i] = \lambda \xi_i, i = 1, 2, \dots, m$$

式中, λ 是整个人群的传染病发病率。在无效假设下, 总病例数 $N = N_1 + N_2 + \dots + N_m$ 对于未知的参数 λ 是充分统计量, 实际观察总病例数为 $n, N = n$, 因此, 给定 n , 各子区域的传染病发生率是从参数为 $p' = (p_1, \dots, p_m)$ 多项分布总体中抽得的样本:

$$p_i = \xi_i / \sum_j \xi_j, i, j = 1, 2, \dots, m$$

$$H_1: E[N_i] = \lambda \xi_i (1 + \alpha_{ij} \epsilon), i = 1, 2, \dots, m, \alpha_{ii} = 1$$

式中, ϵ 是一个正的系数。把第 j 个子区域当作第 i 个子区域的“传染源”, α_{ij} 表示第 i 与第 j 个子区域接近程度, 它是两区域距离 d_{ij} 的单调非增函数, 先忽略传染病聚集情况, 则用指数形式表示 α_{ij} 。

$$\alpha_{ij} = \exp\left(-\frac{d_{ij}}{\tau}\right), i \neq j$$

式中, τ 是其度量参数, 选择大的 τ 值, 对探测大范围的聚集性比较敏感; 而小的 τ 值对小范围的聚集比较敏感, 通常 τ 取值跨度很大, 比如, 在给定的资料中, 取值 1~10 或 10~20, 探测结果可能完全一样, 也即一定范围内其取值对结果影响不大。在无效假设的条件下构造得分检验统计量(score test)。

$$U_j = \sum_{i=1}^m \alpha_{ij} [n_i - E(N_i)] = n \sum_{i=1}^m \alpha_{ij} (r_i - p_i)$$

式中, $r_i = n_i/n, i = 1, 2, \dots, m$, 在此基础上, 构建探测研究区域的聚集性统计量为 Tango 统计量:

$$C_G = (r - p)' A (r - p)$$

式中, r 和 p 是在 1~ m 个区域里实际发生率的向量和期望发生率的向量; A 是 $m \times m$ 矩阵, 其元素即是 α_{ij} 。 C_G 可以回顾性地检验研究区域传染病有无空间聚集性, 随着时间推移, 当有新病例发生, 重复用该检验进行统计分析带来多重检验问题, 增大了犯 I 型错误的概率, 本来没有传染病聚集性却很容易判断有聚集性。为了克服多重检验问题, 而且希望当新病例不断出现而增加到模型的时候, 在很短的时间里, 就能探测其有无聚集性, 这里引进条件期望和累计(Cusum)的思想^[6,7]。 C_G 在第 l 个观察 $C_{G,l}$ 之后, 并以前面 $l-1$ 个观察值的 $C_{G,l-1}$ 为条件。

$$E(C_{G,l} | C_{G,l-1}) = p'u$$

$$u_k = [r_{l-1}(f) - p]' A [r_{l-1}(f) - p]$$

式中, u 是一个向量, $r_{l-1}(f)$ 每个地区的传染病实际发病率, 并假设病例 l 在地区 f 中。 $C_{G,l}$ 经过正态转换, 统计量为 Z_l

$$Z_l = \frac{C_{G,l} - E(C_{G,l} | C_{G,l-1})}{\sigma_{C_{G,l} | C_{G,l-1}}^2}$$

式中, $\sigma_{C_{G,l} | C_{G,l-1}}^2 = p'(diaguu') - (p'u)^2$ 是条件方差。 Z_l 监控 C_G 期望值的变动, 当统计量 C_G 不同于它的期望值的时候, Z_l 会是很大的正值。该检验能够用在非正态资料中, 把非正态资料分割成样本量为 n_0 的样本, 然后获得平均 \bar{Z}_{n_0} , 并用累计和统计量来探测 \bar{Z}_{n_0} 增加^[3,6,8,9]。

$$S_t = \max(0, S_{t-1} + \bar{Z}_{n_0} - k), S_0 = 0$$

式中, t 是分割后样本顺序号, 当 S_t 超过了定义的域值 h , 警戒信号就会被触发, 这里的 h 和 k 是两个根据不同的传染病而设定的界值。 h 是报警界值, k 是疾病变化幅度界值, 一般 \bar{Z}_{n_0} 的标准差取 $\sigma = 1/\sqrt{n}$, 固而 $h = H\sigma, k = K\sigma$ ^[3]。本文数据转换及预处理在 SAS 软件中实现, 地理空间描述在 ArcGIS 9.0 软件中实现, Rogerson 空间模式监测方法主要在 ClusterSeer 2.0 软件中实现。

实例分析

1. 流脑资料来源于中国疾病预防控制中心 (CDC) 的 2004 年全国传染病疫情网络直报系统 (不包含香港、澳门、台湾及新疆建设兵团数据), 该系统报告数据较为及时和详细, 每个个体传染病病例一经发现, 全国各级医疗卫生机构在第一时间通过网络直接报告到中国 CDC, 报告病例包括的信息有发病时间和地点、诊断时间和结果及病例性别、年龄、住址等。地理坐标数据来源于地理信息及经纬度网络查询系统^[10], 地理坐标主要是各省、直辖市行政中心经纬度。

2. Rogerson 空间模式监测方法关键是针对不同传染病设定不同的参数。由于我国以往没有详细的流脑个体数据记录, 无法得到历史的参考参数, 参照国外文献也并不合适, 本研究反复模拟和修订, 设置了几组参数 (表 1)。 τ 对警报次数影响不大, 但以省和直辖市为基本分析单位, 因此 τ 取较大值, 均设为 $\tau = 10$; 在 n_0 和 τ 不变的情况下, 参数 H 与 K 设置越小, 警报次数越多, 相应可能错误报警次数也越多, 如表 1 显示, 全年警报次数从 7 次到 29 次不等, 模型参数的设置主要依据该传染病历年发病情况及其危害程度来决定。以第 5 组参数为例解释其意义。 $n_0 = 4$ 表示每 4 个病例为一组 (batch) 分割

流脑数据, H 和 K 是警戒值控制参数, $K = 0.6$, 表示容许统计量 Z_i 在 $2K$, 即 1.2 倍标准差范围内变动, 超过这个范围, 即为异常, 实际上由于进行 n_0 分割, 则 $k = K\sigma = 0.3$, 其中, $\sigma = 1/\sqrt{4} = 0.5$ 。当把 Z_i 所有超过界值的值累加, 即统计量 S_i 超过警戒值 $h = 6/\sqrt{4} = 3$ 的时候, 就会发出报警。在设置了这些参数的条件下, 获得平均步长 (average run length) $ARL_0 = 7400$, $ARL_1 = 15$, 可以预测其误报和漏报情况: 即使流脑没有异常增加或聚集性, 可能监测 $7400 \times 4 = 29\ 600$ 个病例也会有有一次误报; 即使传染病有异常增加或聚集性的时候, 也可能没有及时“报警”, 可能会延迟 $15 \times 4 = 60$ 个病例才“报警”, 从探测时间的及时性上解释为漏报。

表1 流脑 Rogerson 空间模式监测的几组参数设置

组别	n_0	H	K	警报次数
1	4	6	0.5	22
2	4	4	0.5	29
3	10	6	0.4	21
4	10	4	0.6	27
5	4	6	0.6	18
6	4	6	0.8	8
7	4	7	0.8	7
8	4	7	0.6	14

3. 在设置第 5 组参数的条件下, 模拟 2004 年全国流脑监测, 获得相应的监测结果。图 1 显示, 全年流脑警戒信号被触发 18 次, 与 X 轴平行的直线为警戒线。表 2 具体说明了警报情况, 第一次警戒信号触发发生在 2004 年 1 月 17-18 日, 中国 CDC 可以监测到 2004 年流脑第一次预警, 发生地点由强到弱排序为青海、上海、新疆三个地区, 这时, 全国累积流脑病

例数达 146 例, 警报发生在第 143 例与第 146 例之间; 第二次警报发生在 2004 年 2 月 24 日, 警报地点由强到弱排序为青海、宁夏、西藏、贵州, 这时全国累积流脑病例达到 624 例, 警报发生在第 617 例与第 624 例之间。可见, 青海省流脑全年警报了 12 次, 聚集性强度有 8 次排在首位; 西藏自治区全年共警报 6 次, 4 次排在首位; 北京市共报警 13 次, 3 次排在首位; 宁夏回族自治区共报警 10 次, 2 次排在首位; 甘肃省共报警 4 次, 1 次排在首位。提示对青海、北京、西藏、宁夏等地需要高度关注, 谨防流脑流行; 另外, 甘肃、贵州、新疆、天津等地有流脑聚集现象。

实际情况是, 2004 年全年流脑共发病 2731 例, 通过采用地理信息系统 (GIS) 可以获得全国各省流脑发病情况的空间分布图 (图 2)^[11], 图 2 中颜色由绿到红, 示发病率逐渐增高, 其中报警次数比较多的是青海、北京、西藏、宁夏、贵州等地, 全年发病率均在 0.35/10 万以上。

讨 论

理论上, Rogerson 空间模式监测可以每天 24 h 不间断地监测各地传染病发生情况, 一旦有疫情, 能够及时发出预警信息, 为进一步防控传染病提供可靠的信息^[3]。假如是在 2004 年 5 月 5 日, 于上述参数设定的情况下, 中国 CDC 监测系统可以发出第 8 次报警, 显示青海、西藏、北京、天津、辽宁地区有流脑聚集现象。Rogerson 空间模式监测方法的优势在于不同地方发生的传染病病例连续不断地累加到模型中, 可以连续探测其聚集性的变化, 及时报警, 同

表2 2004 年中国 CDC 监测系统流脑警报情况 (基于第 5 组参数)

序号	2004 年警报发生时间 (月-日)	警报地点 (按聚集性强度大小排列)	警报时全国累积 病例数范围	警报时 累计和值
1	01-17 至 01-18	青海、上海、新疆	143~146	3.0692
2	02-24	青海、宁夏、西藏、贵州	617~624	3.2272
3	03-19	宁夏、青海、北京	1048~1052	3.4128
4	03-27	西藏、青海、北京、宁夏、天津、上海	1261~1269	3.0407
5	04-07	西藏、北京、天津、上海、宁夏	1499~1504	3.2152
6	04-20	青海、宁夏、北京	1768~1771	3.3019
7	04-25 至 04-26	北京、天津、上海、内蒙古、宁夏	1860~1864	3.3467
8	05-05	青海、西藏、北京、天津、辽宁	1963~1966	3.2440
9	05-13 至 05-14	北京、吉林、天津	2028~2031	3.1054
10	05-23 至 05-24	宁夏、北京、青海、天津、甘肃、山西、陕西、贵州	2086~2089	3.7874
11	05-28 至 05-29	青海、宁夏、辽宁、黑龙江、贵州、新疆	2112~2116	3.3786
12	06-06	北京、宁夏、新疆、陕西	2152~2156	3.7543
13	07-15 至 07-18	青海、北京、新疆、天津	2251~2254	3.2492
14	07-30 至 08-01	青海、新疆、甘肃、云南、北京、陕西	2280~2283	3.4009
15	08-22	西藏、甘肃、黑龙江、新疆、四川、贵州	2320~2323	3.4391
16	09-12 至 09-14	青海、宁夏、云南、北京、重庆、四川、	2349~2352	3.5129
17	09-27 至 09-28	甘肃、北京、四川、重庆	2366~2369	3.4049
18	12-10 至 12-11	西藏、青海	2576~2579	3.0151

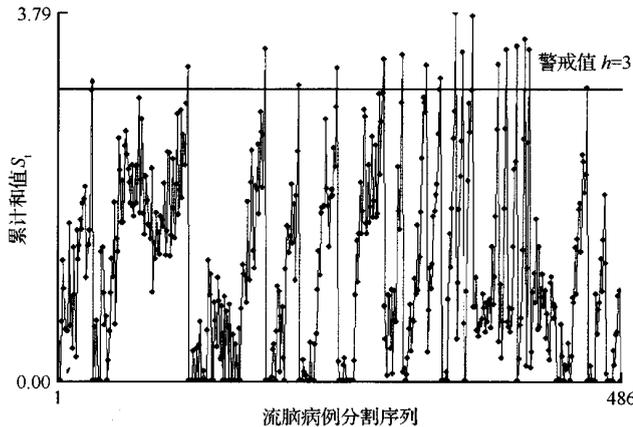


图1 2004 年中国 CDC 监测系统流脑监测情况

出来聚集而报警。对于流脑进一步分析到县或乡层次可能不合适,统计量 Z_t 是 $C_{G,t}$ 经过正态转换而来,分析到各县乡可能因病例数太少,而不满足正态的假设,则不合适的用^[3,4]。对于某些发病率较高的传染病,比如病毒性肝炎、肾综合征出血热等,在某些县 CDC 层面上,基本分析单位可以具体到每个村甚至每个组、每个学校,如果有疫情,通过 Rogerson 空间模式监测方法非常迅速地预警,准确地确定病例发生的时间和地点,为有效快速预防和控制传染病提供有力的决策依据。

由于 Rogerson 空间模式监测方法的统计量构造的特殊性,某地区实际发生率是某地区两次报警之间的病例数比所有地区两次报警之间发病总数所得,因此,监测报警比较敏感。而报警是一个相对概念,比如 2004 年 7-8 月是流脑低发季节,但是第 5 组参数结果显示,7-8 月报警 3 次。分析发现,在这两月中,由于全国有 7 个省流脑发病为 0,4 个省发病只有 1 例,发病较多的有四川(13 例)、新疆(12 例)、贵州(10 例)、甘肃(10 例)、云南(7 例)、黑龙江(6 例)、北京(4 例)、青海(4 例)、西藏(2 例)等地区,在考虑暴露人口的基础上,相对而言,上述地区发病“较高”而“报警”。

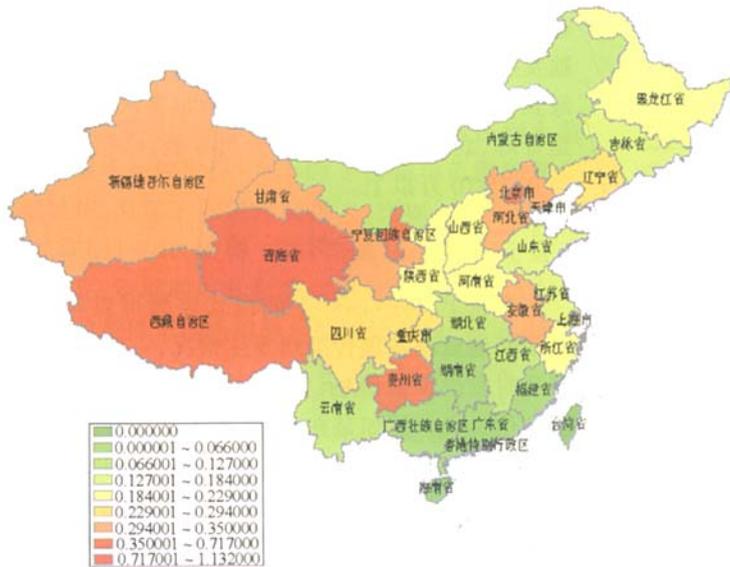


图2 2004 年全国流脑发病情况的 GIS

时能避免多重检验问题。把 2004 年流脑数据按时间顺序截断为 1-2 月、1-3 月、1-4 月、1-5 月 4 个数据库,模拟不间断地重复地监测,则相应地报警次数为 2、4、7、11 次(表 2),后面的数据库模拟的报警时间与前面数据库模拟的报警时间完全吻合,比如,2 月 24 日中国 CDC 发出第二次报警,4 个数据库的结果完全一致,因此该方法克服了不断重复检验使结果偏移的缺陷。

该方法可在中国 CDC 的层面上,以省、直辖市为基本分析单位进行实时监测模拟,也可以把分析单位细化到全国各市、县,甚至乡镇。对于流脑分析到市可能更准确,图 2 显示安徽省流脑全年发病率较高,但全年并未报警,可能因为本方法没有考虑到暴露人口密度所致,如果分析单位细化,可以改善信息结构,安徽省个别发病较高的市、县也许可以探测

有两种方式可以处理上述报警,其一,低发季节报警阈值设定得高些而不报警;其二,以暴露人口作为权重修正期望发生率,使发病数较少的西藏、青海、北京等地区不报警,仍然使发病数较多的新疆、四川、贵州等地区报警。

Rogerson 空间模式监测方法参数的设定是该方法最复杂也是最有意义的步骤^[3,7],参数的设定可以根据不同地区和不同传染病灵活调节,甚至同一个传染病不同季节也可以调节,这是其优点,但如何确定我国流脑及其他传染病实时监测的参数,确定什么样的漏报和误报水平,以什么区域(省、县或乡)为最小单位来确定参数都需要利用以往的监测资料、现场调查及实验室检测资料,但我国难以获得以往个体水平监测数据。本文对流脑病例所设几组参数,主观性比较强,比如第 5 组参数,根据误报概率

与 ARL₀ 近似指数关系^[3], 可以近似获得控制一年误报概率为 8.8%, 为什么要设置这样的误报概率并没有实际依据。因此, 以 2004 年及此后连续几年数据为基线, 同时, 需要结合现场流行病学调查资料和实验室检测的资料, 来探索模型的可靠性和各地区不同传染病参数体系及参数设置原则; 各地区根据实际情况及各参数之间的关系, 确定主要参数的标准。实际工作者可以根据该原则和标准, 选择合适的参数, 避免主观设定参数; 通过几年监测积累, 不断修订参数, 作为基础对照, 为今后的传染病监测提供更准确的基础信息。

参 考 文 献

[1] Michael MW, Tsui Fu-Chiang, Jeremy UE. The emerging science of very early detection of disease outbreaks. J Public Health Management and Practice, 2001, 7(6): 50-58.
 [2] William BL. Roundtable on bioterrorism detection: information

system-based surveillance. J Am Med Informatics Association, 2002, 9(2): 105-115.
 [3] Rogerson PA. Surveillance systems for monitoring the development of spatial patterns. Statistics in Medicine, 1997, 16: 2081-2093.
 [4] Rogerson PA, Yamada I. Monitoring change in spatial patterns of disease: comparing univariate and multivariate cumulative sum approaches. Statistics in Medicine, 2004, 23: 2195-2214.
 [5] Tango T. A class of tests for detecting "general" and "focused" clustering of rare diseases. Statistics in Medicine, 1995, 14: 2323-2334.
 [6] Levin B, Kline J. The cusum test of homogeneity with an application in spontaneous abortion epidemiology. Statistics in Medicine, 1985, 4: 469-488.
 [7] 万崇华, 康春阳. 累计法和//杨树勤. 出生缺陷的统计监测和季节性分析. 1 版. 成都: 四川科学技术出版社, 1998: 80-112.
 [8] O'Brien SJ, Christie P. Do Cusum have a role in routine communicable disease surveillance? Public Health, 1997, 111: 255-263.
 [9] Brook D, Evans DA. An approach to the probability distribution of Cusum Run Lenth. Biometrika, 1972, 59: 538-549.
 [10] http://www. hjqing. com/fund/jingwei/.
 [11] 戚晓鹏, 吕繁, 何武. 地理信息系统在流行病学中的应用及开发. 中华流行病学杂志, 2004, 25(11): 997-999.

(收稿日期: 2007-04-19)
 (本文编辑: 张林东)

• 疾病控制 •

86 例肠易激综合征患者贝飞达治疗效果分析

牛月花 刘青苗 崔少波

肠易激综合征 (IBS) 是一种常见的消化系统疾病。近年来有学者注意到肠腔内菌群失调在 IBS 发病机制中的重要地位^[1]。本文就贝飞达治疗 86 例 IBS 中的作用做初步分析, 以观察益生菌及其产物治疗 IBS 的可行性。

1. 资料与方法: 研究对象为 2006 年 8 月至 2007 年 6 月在晋城市人民医院消化科就诊的腹泻型 IBS 患者 86 例 (男 28 例, 女 58 例), 年龄 15~70 岁, 病程 6 个月至数年, 均有不同程度的腹泻、腹痛、腹胀症状。病历诊断标准参照 IBS 的罗马 III 诊断标准。随机分为 2 组, 治疗组 46 例, 给予贝飞达 (双歧三联活菌胶囊, 海斯药业生产) 0.42 g (每天 3 次口服), 曲美布汀片 0.1 g (每天 3 次口服), 疗程 4 周; 对照组 40 例, 给予思密达 3 g (每天 3 次口服), 曲美布汀 0.1 g (每天 3 次口服), 疗程 4 周。以症状改善情况评价疗效。显效: 疗程结束后症状消失; 有效: 疗程结束后, 症状改善或部分改善或消失; 无效: 疗程结束后, 症状无明显变化。总有效率 = 显效率 + 有效率。率的比较采用 χ^2 检验, 显著性水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2. 结果: 两种治疗方法患者腹泻、腹痛、腹胀症状改善情况见表 1。结果显示: 症状改善依次为腹泻、腹胀、腹痛, 与腹

胀症状比较, χ^2 分别为 0.123 和 4.42; 治疗组与对照组比较: 腹泻、腹胀症状改善显著 (χ^2 分别为 4.17 和 4.94, $P < 0.05$), 腹痛症状改善两组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.18$, $P > 0.05$), 故认为贝飞达能提高 IBS 治疗有效率, 且对腹泻、腹胀症状的改善明显优于腹痛。

3. 讨论: IBS 病因未明, 可能与肠道动力功能紊乱, 内脏敏感性增高及精神因素等有关^[2]。近年来研究发现, 肠道内菌群失调在 IBS 发病中起重要作用^[1]。研究发现约 50%~80% 的 IBS 存在肠道菌群失调, IBS 患者粪便中微生物数量明显少于正常人, 尤其是双歧杆菌、乳酸杆菌和大肠埃希菌, 部分 IBS 患者有小肠细菌过度生长现象^[1]。贝飞达主要成分为双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌, 它可使肠道双歧杆菌、乳酸杆菌显著增加, 大便 pH 值显著下降, 在肠黏膜表面形成一道生物屏障, 抑制病原体和条件致病菌侵入, 并延迟结肠传输时间, 维持肠道正常的生理功能, 使症状缓解。本研究显示: 贝飞达能有效地改善腹泻型 IBS 患者的腹痛、腹泻、腹胀症状, 且腹泻、腹胀症状改善明显优于腹痛症状的改善, 经济实用, 无副作用, 实为一种治疗 IBS 的有效新疗法。

表1 86 例 IBS 患者两种治疗方法疗效比较

组别	例数	腹 泻				腹 胀				腹 痛			
		显效	有效	无效	有效率 (%)	显效	有效	无效	有效率 (%)	显效	有效	无效	有效率 (%)
治疗组	46	26	16	4	91.3	24	17	5	89.2	18	15	13	71.7
对照组	40	16	14	10	75.0	14	14	12	70.0	16	11	13	67.4

参 考 文 献

[1] 李延青. 加强益生菌对肠易激综合征治疗的研究. 中华消化杂志, 2006, 26: 433-434.

[2] 卢光新, 杨小军, 杨洁, 等. 替加色罗联合聚乙二醇治疗便秘型肠易激综合征临床观察. 中华消化杂志, 2006, 26: 553-554.

(收稿日期: 2007-08-10)
 (本文编辑: 张林东)