

利用回归模型估计流感相关死亡研究进展

陈鑫 冯录召 张强 余宏杰

【关键词】 流行性感冒; 死亡; 回归模型; 估计

Progress on the study of estimating influenza-associated deaths under regression models CHEN Xin¹, FENG Lu-zhao², ZHANG Qiang¹, YU Hong-jie². 1 West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2 Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: FENG Lu-zhao, Email: fenglz@chinaCDC.cn

This work was supported by a grant from the China-US Collaborative Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (No. 5U2GGH000018-02)

【Key words】 Influenza; Deaths; Regression models; Estimating

流感的季节性流行和大流行会产生巨大的疾病负担,其导致的死亡负担远远高于实际登记的流感死亡,这主要受以下因素影响:首先,流感通常表现为急性呼吸道感染,临床表现缺乏特异性,从症状、体征很难与其他呼吸道疾病鉴别诊断,而目前流感病毒的实验室检测在临床上应用较少,尤其是包括我国在内的许多发展中国家^[1]。其次,流感导致的死亡多为病毒感染引起的并发症或诱发患者原有基础疾病加重,无明确实验室结果的情况下,通常将并发症或基础疾病登记为这些病例的根本死因^[2]。第三,流感病例进展为重症时,原有上呼吸道感染症状已不明显,病例排毒量较低或已不再排毒,同时受检测方法灵敏度、特异度影响,此时采集的病例呼吸道标本较难或不能检测到流感病毒^[3]。因此,如仅用确诊流感病例直接测算,流感死亡负担将被大大低估。国际上通常使用统计模型方法,利用流感相关疾病的死亡来估计流感导致的超额死亡^[1,2]。

本文利用PUBMED数据库,检索到利用统计模型估计流感相关死亡的英文文献47篇(论著39篇,综述5篇,读者来信、评论3篇),其中利用回归模型的21篇。本文重点对利用回归模型估计流感相关死亡研究的方法和结果进行系统综述,可为我国流感疾病负担估计方法的建立和确定奠定基础,为阐述我国季节性流感和流感大流行导致的死亡、住院负担、流感预防控制和疫苗接种策略与措施的制定提供科学依据。

1. 流感相关疾病和死亡定义:

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.027

基金项目:中美新发和再发传染病合作项目(5U2GGH000018-02)

作者单位:610041 成都,四川大学华西公共卫生学院(陈鑫,张强);中国疾病预防控制中心疾病控制与应急处理办公室(冯录召、余宏杰)

通信作者:冯录召,Email: fenglz@chinaCDC.cn

(1)流感相关疾病:39篇估计流感死亡负担的论著,均使用了流感相关疾病。流感相关疾病多基于国际疾病分类第9版本(ICD-9)或第10版本(ICD-10)编码的死亡登记数据进行统计^[4,5]。文献中最常用的是根本死因登记为以下3类的死亡:流感和肺炎(pneumonia and influenza disease, P&I, ICD-9: 480-487, ICD-10: J10-J18),呼吸和循环系统疾病(respiratory and circulatory disease, R&C, ICD-9: 390-519, ICD-10: I00-I99 和 J00-J99),全死因(all-cause deaths, AC, ICD-9: 全部, ICD-10: 全部)^[1,2,6-10]。个别研究还采用了根本死因登记2类疾病的死亡,即缺血性心脏病(IHD)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)^[8,11]。

(2)流感相关死亡率:又称流感超额死亡率,是流行期的流感相关疾病死亡率与非流行期死亡率的差值^[2]。非流行期指流感病毒活动强度较弱或无流感活动的季节,如温带地区的夏季,可通过流感监测数据确定。计算非流行期的流感相关疾病死亡率,多数利用统计模型拟合死亡登记数据,建立一个死亡率基线。不同的统计模型,建立死亡率基线的方法和基线值也不同。

2. 统计模型:估计流感相关死亡的统计模型主要有6类:率差模型、Serfling 回归模型、稳健回归模型、求和自回归滑动平均(ARIMA)模型,随机傅里叶估计模型和泊松回归模型等^[12]。

率差模型可用于流感季节性不明显的热带和亚热带地区,通过流感病毒学监测数据定义流感流行期、流行季节间期和夏季基线期,利用流行期死亡率和流行季节间期、夏季基线期死亡率的差值计算流感超额死亡率;美国、中国香港和荷兰曾先后使用此模型^[12-16]。稳健回归模型用于流感季节性明显的温带地区,美国用此方法进行122个城市流感及肺炎死亡的实时监测^[12]。ARIMA模型利用死亡数据进行动态拟合、预测和超额死亡估计;预测精度较高,但估计超额死亡时,可能存在过度拟合现象并导致超额死亡率的低估,适用于温带地区^[12]。随机傅里叶估计模型也适用于温带地区,能识别超额死亡发生的时期,但需结合病毒学数据判断,日本用此模型估计本国流感相关死亡^[12,17]。Serfling 回归模型和泊松回归模型应用广泛,其原理和应用情况如下。

(1)Serfling 回归模型:该类模型由Serfling^[11]于1963年首先提出,并利用美国108个城市的死亡数据估计1954—1960年的流感超额死亡率;1987年,Lui和Kendal在Serfling方法的基础上构建了循环回归模型(cyclical regression model)^[4];Simonsen等^[2,18]1997和2005年先后对循环回归模型进行改进(表1)。

线性回归模型的原理:用于研究因变量与自变量之间的

表1 Serfling 回归模型和泊松回归模型的历史发展

模型	国家和地区	研究时期(年)	数据类型	研究指标	关键点
Serfling 回归模型					
Serfling	美国	1954—1961 ^[1]	周数据	P&I, AC, 心血管和肾疾病	1. 基线拟合时去除流感大流行期间(1957、1958年)的死亡数据。 2. 通过线性趋势傅里叶序列估计每周期望死亡数, 建立死亡基线。 3. 流行阈值: 期望死亡数加1.64倍标准差。 4. 流行周: 观察死亡数连续2周或以上超过流行阈值。 5. 超额死亡计算: 流行周的观察死亡数减去死亡基线。
Lui(循环回归)	美国	1972—1985 ^[6]	月数据	P&I, AC	1. 基线拟合时去除流行月的死亡数据。 2. 用前5年非流行期数据拟合第6年的死亡基线, 反复多次, 计算整个研究时期的死亡率基线。 3. 流行阈值、超额死亡计算: 同 Serfling ^[5] 。
Simonsen(循环回归)	美国	1972—1992 ^[2]	周数据	P&I, AC	1. 基线拟合时去除流行周(第40周至次年第20周)数据。 2. 死亡基线拟合模型及方法: 同 Lui ^[10] 。 3. 流行阈值、流行周定义和超额死亡计算: 同 Serfling ^[5] 。
		1968—2001 ^[14]	月数据	P&I, AC	1. 使用曲线平滑函数处理原始数据。 2. 基线拟合时去除流行月(11月至次年4月)死亡数据。 3. 死亡基线拟合、流行阈值、流行月定义和超额死亡率计算: 同 Lui ^[10] 。
泊松回归模型					
Thompson	美国	1990—1999 ^[7]	周数据	P&I, R&C, AC	1. 纳入死亡数据、流感、RSV病毒学数据, 拟合死亡基线。 2. 超额死亡计算: 观察死亡数减去死亡基线(流感效应设为0)。
Wong	中国香港	1996—1999 ^[8]	周数据	P&I, R&C, AC, IHD, COPD	1. 引入流感病毒感染和死亡的滞后效应。 2. 使用谱分析确定流感相关死亡的季节性函数周期。 3. 纳入气象学数据(平均温度和相对湿度)。 4. 死亡基线拟合、超额死亡计算: 同 Thompson ^[11] 。
Chow(负二项回归)	新加坡	1996—2003 ^[9]	月数据	P&I, R&C, AC	1. 纳入死亡数据、病毒学数据、气象学数据。 2. 利用残差的自相关和偏自相关函数判断模型拟合优度。 3. 死亡基线拟合、死亡率预测值和超额死亡计算: 同 Thompson ^[11] 。
Newall	澳大利亚	1997—2004 ^[10]	月数据	P&I, R&C, AC	1. 选择使用了泊松回归模型和负二项回归模型。 2. 死亡基线拟合、预测死亡率计算: 同 Thompson ^[11] 。 3. 超额死亡计算: 预测死亡率减去死亡率基线。

线性关系, 流感流行所致的流感相关死亡数与时间(年/流感季节、月、周等)存在线性关系, 可用线性回归模型进行拟合。Serfling 回归模型建模的前提假设是: 流感相关死亡数或率跟流感病毒的流行有本质联系, 流感相关疾病死亡的季节周期性呈正弦曲线^[9]。首先在流感季节中定义流感流行期, 流行期内可能发生流感超额死亡。流行期的死亡数设为缺失值, 将流行期之外的单位时间(月或周)内观察死亡数带入 Serfling 回归模型拟合死亡率基线。利用周死亡数据拟合流感相关死亡基线的 Serfling 回归模型:

$$Y_t = a + bt + ct^2 + d \sin(2\pi t/52) + f \cos(2\pi t/52) + e,$$

式中 Y_t 为每周死亡数, t 为所研究时间序列的连续周数, a 为截距, b 为线性时间趋势, c 为非线性时间趋势, d 和 f 为死亡数的季节性变化, e 为残差。模型中系数估计采用最小二乘法。 $a + bt + ct^2$ 描述流感相关死亡变化的长期趋势, $d \sin(2\pi t/52) + f \cos(2\pi t/52)$ 描述其季节周期性。基线的95%可信区间上限为流行阈值。观察死亡数连续2周或以上超过流行阈值的周定义为流行周, 流行周的观察死亡数减去死亡基线到每周的流感超额死亡, 汇总后利用人口数据计算研究时期内的流感超额死亡率。通过对回归方程的假设检验判断拟合的模型是否有统计学意义, 模型拟合效果通过决定系数 R^2 判断^[6], R^2 越大, 表明拟合效果越好。

(2) 泊松回归模型: 该类模型由 Thompson 等^[7]于2003年首先提出使用, 并估计了美国1990—1999年流感相关死亡。2004年, 香港 Wong 等^[8]将气象数据作为协变量纳入模型, 同时考虑了流感病毒引起死亡的滞后效应(流感病毒感染、检出与死亡有时间上的滞后, 一般用0~3周), 并提出采用谱分析确定流感相关死亡的季节性函数周期。2006年, Chow 等^[9]将数据设为服从负二项分布, 采用负二项回归模型, 估计新加坡1996—2003年的流感超额死亡。2008年, Newall 等^[10]用此模型估计澳大利亚流感超额死亡(表1)。

泊松回归模型假设因变量 Y 服从参数为 λ 的泊松分布, 影响 λ 的因素为 X_1, X_2, \dots, X_n , 取联接函数为对数, 则: $\log(\lambda) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$, 通过对因变量 Y 取对数, 转化成线性回归模型, 就可以借助线性回归模型的性质解决非线性模型的建模、参数估计、模型评价等一系列问题。用周数据估计流感超额死亡的泊松回归模型通常表示为:

$$Y = \alpha \exp \{ \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \sum [\beta_3 \sin(2\pi t/52) + \beta_4 \cos(2\pi t/52)] + \beta_5 [A(H1N1)] + \beta_6 [A(H3N2)] + \beta_7 [B] + \beta_8 X \}$$

式中 Y 为某年龄组的周死亡数; α 是偏移校正量, 等于年龄别人口数的对数; t 为所研究时间序列的连续周数; β_0 为截距, β_1 为流感死亡的线性时间趋势, β_2 为非线性时间趋势, β_3 和 β_4 为

流感死亡的季节性变化, $\beta_s \sim \beta_t$ 为流感活动强度的系数用流感病毒各型或亚型的阳性率表示, β_x 为协变量的相关系数, X 为其他协变量。死亡基线定义: 将模型中流感病毒的协变量值设为零时的死亡数。超额死亡数: 实际死亡数或预测死亡数与死亡基线的差值。流感病毒与死亡的滞后效应, 用死因监测数据与不同滞后周数(0~3周)的病毒学数据之间的相关系数判断, 选取相关系数最大的周为最佳滞后周^[8]。流感相关死亡周期采用谱分析判断, 选择谱密度最大值所对应的周期^[8]。残差的自相关和偏自相关函数图可判断模型的拟合优度^[18, 20]。

拟合泊松模型后, 需检验残差是否为过度离散(over dispersion), 用 Pearson χ^2 值和偏差统计量(deviance)除以自由度均 ≤ 1 , 说明数据拟合好; 反之, 为过度离散。因负二项回归容许方差比均数大, 而泊松回归要求方差与均数相等^[10], 因此如检验结果为过度离散, 可将数据设为服从负二项分布, 再重新拟合, 即使用负二项回归模型。

(3) 研究结果: 北美、欧洲发达国家和澳大利亚、新加坡、中国香港、日本等国家和地区的研究结果表明, 流感流行不管在温带地区, 还是在亚热带和热带地区, 每年均可导致大量的超额死亡。流感感染引起流感和肺炎超额死亡率为 2.9/10 万人年~13.5/10 万人年, 全死因超额死亡率为 9.2/10 万人年~29.3/10 万人年, 各研究的估计结果差异较大, 但流感相关呼吸及循环系统疾病(R&C)死亡率的估计值较接近, 范围为 9.9/10 万人年~13.8/10 万人年^[7-10, 21, 22](表 2)。美国、中国香港、新加坡估计了不同年龄组中流感导致的超额死亡, 流感在 ≥ 65 岁老年人中导致的超额死亡占流感相关死亡的 90%以上^[6-10]。对不同型别/亚型的流感病毒, Serfling 回归模型结果显示 A(H3N2) 为优势毒株的流感季节中发生的超额死亡比 A(H1N1) 和 B 型流感病毒优势季节多^[2, 18, 20, 23]; 泊松

回归模型估计亦提示, A(H3N2) 流感病毒导致的超额死亡多于其他型别或亚型^[7-9]。

(4) Serfling 回归模型和泊松回归模型的比较:

①模型拟合原理和数据需求: Serfling 回归模型和泊松回归模型拟合死亡基线的原理不同, 前者通过定义流行期、非流行期后, 用流行期之外的死亡数据拟合基线, 使用 5 年及以上的按周/月整理的死因数据即可计算流感超额死亡, 不需流感病毒学数据^[12]。泊松回归模型将死亡数据、流感病毒学数据均拟合入模型中, 将流感病毒效应设为 0 时即定义为死亡基线, 故该模型需与死亡数据时空范围均匹配的流感病毒学监测数据。此外, 泊松回归模型可以选择其他协变量纳入模型, 如与上述 2 种数据时空范围一致的呼吸道合胞病毒(RSV)数据, 气象数据等^[12]。

②模型适用条件: Serfling 回归模型可用于流感季节性较明显的温带地区估计季节性流感和流感大流行的死亡负担, 尤其是那些缺少连续、稳定流感监测数据的国家^[6]。泊松回归模型估计流感季节性流行和大流行导致的死亡负担需要 ≥ 5 年的死因监测数据和病毒学数据, 既可用于温带, 也可用于流感病毒常年循环、季节性不明显的热带和亚热带地区^[22]。

③2 种模型的优缺点: 2 种模型利用相同死亡数据估计的流感超额死亡结果有可比性。Serfling 模型可用于那些病毒学监测数据欠缺的国家或地区, 但该模型在拟合死亡基线值时仅用了非流行期数据, 这种统计推断尚需更多证据支持^[19]。泊松回归模型对流感季节性不明显的热带、亚热带地区适用, 同时纳入了死亡数据和病毒学数据, 估计、比较不同型别或亚型流感病毒导致的死亡, 在流感病毒的活动强度与流感死亡率之间建立起因果关系, 同时通过纳入 RSV、气象等混杂因素, 从而消除其影响。但该模型对病毒学监测数据的质量要求高。

3. 流感相关死亡估计中的关键问题:

(1) 研究方法和结果的差异: 现有监测体系无法追踪到流感导致的全部死亡, 流感死亡负担仅能通过各种统计模型对流感超额死亡数、率及范围进行间接估计, 任何模型产生的估计结果均不能精确代表实际的流感死亡水平。尽管各种模型的估计结果具有可比性, 但需比较不同研究涉及的地区、时间范围、气候、流感疫苗应用水平、人口年龄结构和慢性病患病情况等因素^[10]。因流感病毒的抗原易变, 不同季节的流行范围和活动强度会存在较大差异。同时, 不同的数据类型(周或月)对估计结果也会有影响, 利用周数据估计流感超额死亡更合理, 但要考虑病毒活动跟流感相关死亡的滞后效应, 不同类别死亡的滞后效应调整问题较复杂。使用月数据不需考虑滞后效应问题^[10]。

(2) 死因类别的选择: 流感病毒感染不仅引起肺炎, 还可导致原有呼吸系统、心血管系统基础疾病加重而死亡。长期以来, 多

表 2 Serfling 回归模型和泊松回归模型估计不同国家和地区流感超额死亡率

国家或地区	研究时期(年)	模型	数据类型	研究人群	流感超额死亡率(/10万人年)		
					P&I	R&C	AC
美国	1967—1979 ^[21]	Serfling	月数据	全人群	4.6	-	11.9
	1972—2002 ^[22]	Serfling	周数据	≥ 65 岁	-	65.0	-
	1990—1999 ^[7]	泊松	周数据	全人群	3.1	13.8	19.6
				≥ 65 岁	22.1	98.3	132.5
	1976—2002 ^[22]	泊松	周数据	全人群	-	9.9	-
				≥ 65 岁	-	72.4	-
加拿大	1967—1979 ^[21]	Serfling	月数据	全人群	4.3	-	9.2
英国	1967—1979 ^[21]	Serfling	月数据	全人群	13.5	-	29.3
法国	1967—1979 ^[21]	Serfling	月数据	全人群	9.4	-	21.5
日本	1967—1979 ^[21]	Serfling	月数据	全人群	5.0	-	21.2
意大利	1970—2001 ^[22]	Serfling	月数据	> 65 岁	14.1	-	98.7
澳大利亚	1967—1979 ^[21]	Serfling	月数据	全人群	3.9	-	20.0
	1997—2004 ^[10]	泊松、负二项	月数据	≥ 65 岁	17.6	91.3	116.4
中国香港	1996—1999 ^[4]	泊松	周数据	全人群	4.1	12.4	16.4
				≥ 65 岁	39.3	102.0	136.1
新加坡	1996—2003 ^[9]	负二项	月数据	全人群	2.9	11.9	14.8
				≥ 65 岁	46.9	155.4	167.8

数国家使用根本死因登记为P&I和R&C的死亡及AC估计流感死亡负担^[24,25]。其中P&I能特异性地反映流感病毒的活动,但因漏掉了流感导致的其他死因(如心血管疾病),会低估流感的死亡负担^[26]。用AC计算流感超额死亡,包括了流感所导致的全部死亡,但高估流感的效应^[2]。利用R&C估计流感死亡负担相对客观,其敏感性比P&I高,特异性比AC强^[26]。

(3) Serfling 回归模型的2周判断原则:比使用单周判断原则更能避免偶然性波动所导致的误判^[1]。单周的实际观察值高于流行阈值,可能受数据迟报、误报或其他因素影响。但单周升高会在拟合基线时引起残差平方和增大,导致期望值标准差增大,对超额死亡低估,故用期望值替代这些周的观察值后再重新计算、拟合。

4. 模型对我国的借鉴意义:当前,甲型H1N1流感仍在全球流行,此次大流行的严重性和影响评估已成为国际科学界关注的焦点。我国是世界上人口数最多的国家,地域广阔,南北方气候差异较大,覆盖了温带、亚热带甚至部分热带地区。流感的季节性流行和大流行在我国可能导致相当数量的住院和死亡,但目前尚未看到对流感死亡负担的描述。南北方的流感季节性差异,使流感疾病负担的测量更加复杂。通过对我国死亡数据和病毒学监测数据进行回顾性分析、拟合,以阐述流感季节性流行和大流行在我国不同地区、人群中所导致的死亡负担,对流感疾病负担估计、流感疫苗应用策略和防控措施的制定均具有重要的参考价值。

参 考 文 献

- [1] Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep*, 1963, 78 (6): 494-506.
- [2] Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health*, 1997, 87(12): 1944-1950.
- [3] Thompson WW, Comanor L, Shay D. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *J Infect Dis*, 2006, 194 Suppl 2: S82-90.
- [4] WHO. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death, based on recommendations of the ninth revision conference, 1975. Geneva, Switzerland: WHO, 1977.
- [5] WHO. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death, based on recommendations of the tenth revision conference, 1992. Geneva, Switzerland: WHO, 1992.
- [6] Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health*, 1987, 77(6): 712-716.
- [7] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 2003, 289(2): 179-186.
- [8] Wong CM, Chan KP, Hedley AJ, et al. Influenza-associated mortality in Hong Kong. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11): 1611-1617.
- [9] Chow A, Ma S, Ling AE, et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(1): 114-121.
- [10] Newall AT, Wood JG, MacIntyre CR. Influenza-related hospitalization and death in Australians aged 50 years and older. *Vaccine*, 2008, 26(35): 4411-4412.
- [11] Wong CM, Yang L, Chan KP, et al. Influenza associated hospitalization in a subtropical city. *PLoS Med*, 2006, 3(4): 485-492.
- [12] WHO. A practical guide for designing and conducting influenza disease burden studies: section 2. Studies Indirectly Measuring the Disease Burden of Influenza, 2009: 13-17.
- [13] Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol*, 1980, 112 (6): 798-811.
- [14] Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*, 2000, 342(4): 232-239.
- [15] Chiu SS, Lau YL, Chan KH, et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2002, 347(26): 2159-2162.
- [16] Jansen AGSC, Sanders EAM, Hoes AW, et al. Influenza- and respiratory syncytial virus associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J*, 2007, 30(6): 1029-1031.
- [17] Ohkusa Y, Shigematsu M, Taniguchi K, et al. NIID model for estimation of excess mortality in 2002/2003 season (in Japanese). *Infect Agent Surveill Report*, 2003, 24(11): 288-289.
- [18] Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, et al. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med*, 2005, 165(3): 265-272.
- [19] Foppa IM, Hossain MM. Revised estimates of influenza-associated excess mortality, United States, 1995 through 2005. *Emerg Themes Epidemiol*, 2008, 26(5): 1-10.
- [20] Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(5): 694-699.
- [21] Viboud C, Grais RF, Lafont BAP, et al. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis*, 2005, 192(6): 233-248.
- [22] Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influe Other Rspi Viru*, 2009, 3(1): 37-49.
- [23] Rizzo C, Viboud C, Montomoli E, et al. Influenza-related mortality in the Italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine*, 2006, 24(42-43): 6468-6475.
- [24] Gregg MB, Dowdle WR. Morbidity and mortality surveillance-USA IN: Selby P (ed): *Influenza: Virus, vaccines and strategy*. London and New York: Academic Press, 1976: 79-88.
- [25] Assaad F, Cockburn WC, Sundaresan TK. Use of excess mortality from respiratory diseases in the study of influenza. *Bull WHO*, 1973, 49(3): 219-233.
- [26] Barker WH, Mullooly JP. Underestimation of the role of pneumonia and influenza in causing excess mortality. *Am J Public Health*, 1981, 71(6): 643-645.

(收稿日期:2010-01-11)

(本文编辑:尹廉)