

上海市 2005—2012 年猩红热流行特征和发病趋势分析

任宏 王晔 陈明亮 袁政安 李燕婷 黄埔 胡家瑜

【摘要】 目的 系统分析 2005—2012 年上海市猩红热发病特征及健康人群 A 组链球菌 (GAS) 携带状况, 探讨健康人群 GAS 监测和组合模型预测技术在猩红热早期预警中的应用。方法 使用国家法定传染病报告数据分析上海市猩红热的流行特征。构建自回归移动平均模型 (ARIMA) 和人工神经网络 (ANN) 组合模型, 对猩红热月度报告发病率进行分析和预测。采用 GAS 分离培养、菌型鉴定试验、*emm* 分型和超抗原基因检测技术, 监测猩红热流行期间健康人群 GAS 携带状况, 并计算 GAS 标准化带菌率。结果 2005—2012 年上海市共报告猩红热病例 9410 例, 以散发为主, 发病呈现季节性和周期性。2011 年报告发病率达到高峰, 年均报告发病率 6.012/10 万, 患者以 4~8 岁年龄段托幼儿童和学生为主, 郊区人群发病率显著高于市区, 发病的性别差异无统计学意义。单纯 ARIMA 模型、ARIMA-GRNN 组合模型和 ARIMA-BPNN 组合模型的平均相对误差 (MER) 分别为 0.268、0.432 和 0.131。使用预测效果最优的 ARIMA-BPNN 组合模型进行预测, 2013 年 1—6 月上海市猩红热月度发病率将波动在 0.446/10 万至 3.467/10 万。2008 年和 2010 年上海市 <15 岁社区健康人群未发现 GAS 带菌者, 而 2012 年带菌率为 1.180%, 标准化带菌率为 1.092%。2012 年分离获得 18 株 GAS, 其中 15 株为 *emm* 12.0 型 (83.33%)。结论 上海市猩红热报告发病率将继续小幅上升。社区健康人群 GAS 带菌率监测和组合模型预测技术可用于猩红热的早期预警。

【关键词】 猩红热; A 组链球菌; 发病特征; 组合模型

Study on the epidemiological characteristics and incidence trend of scarlet fever in Shanghai, 2005–2012 REN Hong, WANG Ye, CHEN Ming-liang, YUAN Zheng-an, LI Yan-ting, HUANG Pu, HU Jia-yu. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China
Corresponding author: HU Jia-yu, Email: jyhu@scdc.sh.cn
This work was supported by a grant from the Key Discipline Construction of Public Health in Shanghai (No. 12GWZX0101).

【Abstract】 Objective To systemically analyze the epidemiological characteristics, molecular markers of circulating group A *Streptococcus* (GAS) isolates and the incidence trend of scarlet fever in Shanghai from 2005 to 2012 as well as to explore the practice of GAS isolates surveillance program and the combined mathematical model in the early warning of scarlet fever. **Methods** The morbidity series of scarlet fever were retrieved to analyze and fit the combined mathematical model which comprised an autoregressive integrated moving average (ARIMA) model and a neural network. GAS isolates surveillances programs were implemented on community healthy population, using the *emm* typing and superantigens detecting method in Shanghai during the epidemic period of scarlet fever in 2008, 2010 and 2012. The standardized prevalence of GAS isolates was estimated with the demographic data. **Results** From 2005 to 2012, there were a total of 9410 scarlet fever cases reported in Shanghai including local registered residents and immigrant population, showing that the distribution of patients as sporadic. The morbidity kept rising with seasonal and periodical variations and the peak was in 2011. The average morbidity was 6.012 per 100 000 persons. Morbidity in the suburban was significantly higher than that in the urban areas. Children at 4 to 8 years old were easy to be involved. The mean error rate of single ARIMA model, ARIMA-GRNN and back propagation

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.010

基金项目: 上海市公共卫生重点学科建设计划 (12GWZX0101)

作者单位: 200336 上海市疾病预防控制中心

任宏、王晔同为第一作者

通信作者: 胡家瑜, Email: jyhu@scdc.sh.cn

artificial neural network combined model were 0.268, 0.432 and 0.131 respectively. The predicted incidence of scarlet fever in 2013 would keep fluctuating within a narrow range from 0.446 to 3.467 per 100 000 persons. A total number of 4409 throat swab samples were collected through the GAS isolates surveillance programs in 2008, 2010 and 2012. The standardized prevalence of GAS isolates in each year were 0.000%, 0.000% and 1.092%. 18 GAS isolates were identified and 15 isolates (83.33%) belonged to *emm* 12.0. **Conclusion** The morbidity of scarlet fever would continue to maintain an upward trend in Shanghai and the techniques used in GAS isolates surveillance program and in the combined mathematical model could be applied for the early warning system on scarlet fever.

【Key words】 Scarlet fever; Group A *Streptococcus*; Epidemic characteristics; Combined mathematical model

猩红热是重点防治的法定乙类传染病。近 10 年上海市猩红热报告发病率一直稳定在较低水平, 但 2011 年报告发病率陡然上升, 达到历史发病率的 3~10 倍, 并发生一起较大规模的学校暴发^[1]。为有效监测和早期预警猩红热疫情, 上海市自 2008 年起在 <15 岁社区自然人群中开展 A 组链球菌(GAS)带菌率、*emm* 分型及超抗原基因分型监测, 并采用组合数学模型法对 2005—2012 年猩红热月度报告发病率进行分析和预测^[2], 结果报告如下。

资料与方法

1. 数据来源: 2005—2012 年上海市猩红热发病率和三间分布数据来源于中国疾病预防控制中心信息系统。此期间上海市全市人口及户籍人口数据(分性别和年龄)由上海市公安局提供。

2. 社区健康人群 GAS 带菌率监测:

(1) 抽样方法: 于 2008、2010 和 2012 年猩红热流行期(5 月和 12 月)各开展 1 次社区健康人群 GAS 带菌率监测。采用多阶段分层随机抽样法, 在中心城区、近郊区和远郊区各随机抽取 1 个区(县), 每个区(县)随机抽取 3 个社区, 按照年龄分成 3 层(0~4、5~9、10~14 岁), 每个年龄层内随机抽取 25~30 名 <15 岁在上海市居住满半年以上的居民作为监测对象。在知情同意原则下, 采集每名监测对象的基本信息(性别、年龄、职业和户籍等)和 1 份咽拭标本备用。

(2) 菌型鉴定: 根据猩红热诊断标准(WS 282-2008 附录 A)流程, 采用 GAS 分离培养试验和鉴定试验。检测试剂采用血琼脂平板和链球菌乳胶凝集法检测试剂盒(法国生物梅里埃公司), 试剂均在有效期内使用, 严格按说明书进行操作。检测设备使用 VITEK 全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)。链球菌乳胶凝集法判断依据: 在 2~10 min 内出现明显颗粒样凝集者为阳性, 反之无颗粒样凝集者为阴性。

(3) *emm* 分型及超抗原基因检测: 根据美国疾病预防控制中心推荐流程和 *emm* 基因通用引物(上游 5' -TAT TCG CTT AGA AAA TTA A-3', 下游 5' -GCA AGT TCT TCA GCT TGT TT-3')^[2], 使用 PCR 法检测 11 种超抗原(*speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、*ssa* 和 *smeZ*)^[3]。

3. 组合模型原理和方法^[4,5]: 本研究在单纯自回归移动平均模型(autoregressive integrated moving average model, ARIMA)的基础上, 以加法串联形式构建 ARIMA 和人工神经网络(artificial neural network, ANN)的组合模型。使用 2005 年 1 月至 2012 年 6 月累计 90 个月的猩红热月度发病率数据进行模型拟合, 以 2012 年 7—12 月的发病率数据进行模型验证, 并对 2013 年 1—6 月的猩红热发病率进行预测。组合模型的构建步骤:

(1) ARIMA 模型: 根据猩红热月度发病率数据具有季节性和周期性的特征, 使用 ARIMA 季节乘积模型进行数据拟合, 计算每个时间变量(月度)的发病率预测值, 作为组合模型的输入变量。发病率序列平稳化和 ARIMA 季节乘积模型的构建原理同文献[6,7]。

(2) 神经网络模型及参数: 选择 BP 人工神经网络(back propagation artificial neural network, BPNN)和广义回归神经网络(generalized regression neural network, GRNN)作为人工神经网络代表模型, 以加法形式构建 ARIMA-ANN 组合模型。其中 BPNN 的输入层选择 2 个神经元, 隐含层选择 3 个神经元, 输出层选择 1 个神经元。为提高模型的泛化能力, 避免过度拟合, BPNN 选择贝叶斯正规化算法^[8]。网络训练参数中隐含层选择双曲正切 S 形传递函数(hyperbolic tangent sigmoid transfer function, tansig), 输出层选择纯线性传递函数(pure linear transfer function, pureline), 训练函数选择贝叶斯正规化函数(trainbr)。GRNN 由 1 个径向基网络层和 1 个线性网络层组成, 隐含层传递函数选择高斯函数,

使用 Sprecht 法确定光滑因子 (spread) 的取值^[9]; 输出层选择 pureline 函数。

(3) ARIMA-ANN 组合模型: 将 ARIMA 模型输出的拟合值 (predicted values) 和相对应的时间变量 (月度) 建立一个 2 维矩阵作为 ANN 的输入变量, 将相对应的猩红热真实发病率数据建立一个 1 维矩阵作为 ANN 的目标变量, 数据经归一化处理, 通过参数调整获得组合模型的最优训练结果。

(4) 模型验证和预测: 以 2012 年 7—12 月猩红热发病率数据进行模型验证, 以平均相对误差 (the mean error rate, MER) 作为参考指标, 评价单纯 ARIMA 模型, ARIMA-GRNN 组合模型和 ARIMA-BPNN 组合模型的预测效能。使用最优模型对 2013 年 1—6 月的猩红热发病率进行预测。

4. 统计学分析:

(1) 使用 SPSS 17.0 软件 (Chicago, IL, USA) 的 Descriptive statistics 模块, 对上海市猩红热的流行特征和 GAS 带菌率监测数据进行描述性统计分析和率的标准化计算 (使用 2008、2010 和 2012 年上海市户籍人口统计资料作为标准化人口数据)。使用 SPSS 17.0 软件 Expert Modeler 模块和 MATLAB version 7.0 (Natick, USA) 神经网络工具箱, 以 2005—2012 年猩红热月度发病率数据为基础, 构建单纯 ARIMA 模型、ARIMA-GRNN 组合模型和 ARIMA-BPNN 组合模型。

(2) 使用 EVIEWS 5.0 软件 (www.eviews.com) 单位检验模块 (augmented Dickey-Fuller test, ADF test) 和 X-12-ARIMA 季节调整程序模块^[10], 对猩红热发病数据进行序列稳定性检验和季节性趋势检验。

结 果

1. 流行特征:

(1) 发病率: 2005—2012 年上海市共报告猩红热病例 9410 例 (包含户籍常住人口和外来人口), 年均报告发病率为 6.012/10 万, 无死亡病例。其中 2011 年猩红热报告发病率最高, 2009 年猩红热报告发病率较低 (表 1)。此外还包括一起暴发疫情 (发病 52 例)^[1]。

(2) 分布特征: 猩红热月度发病率呈现季节性和周期性 (稳定性检验: $F=78.24, P<0.001$), 每年出现 2 个发病高峰, 分别在 4—6 月和 11—12 月。年均报告发病率男女性比为 1.756:1, 差异无统计学意义 (多元线性回归分析: $t=1.408, P=0.183$)。病例

表 1 2005—2012 年上海市猩红热报告病例和发病率 (/10 万)

年份	男性		女性		合计	
	病例数	发病率	病例数	发病率	病例数	发病率
2005	468	6.863	268	3.975	736	4.304
2006	380	5.547	217	3.195	597	3.362
2007	633	9.189	343	5.010	976	5.252
2008	464	6.808	226	3.337	690	3.719
2009	276	4.022	165	2.410	441	2.339
2010	278	4.034	142	2.057	420	2.190
2011	2217	31.660	1224	17.390	3441	14.950
2012	1285	18.280	824	11.620	2109	8.984
年均报告	-	10.880	-	6.194	-	6.012
合计	6001	-	3409	-	9410	-

注: 按性别报告发病数采用常住人口 (含外来人口) 报告病例数; 按性别报告发病率采用户籍人口数 (不含外来人口) 近似值代替常住人口数; 年均报告发病率 = 常住人口报告病例总数 / 暴露人口总数, 本文以上海市户籍人口数近似值替代暴露人口数

分布以 4~8 岁年龄组为主, 共 7319 例, 占报告发病例数的 77.78%。职业分布与年龄一致, 以学生和婴幼儿居前两位, 共 6858 例, 占报告发病例数的 92.10% (表 1)。郊区人群发病率高于市区, 两者发病率之比为 3.146:1, 差异有统计学意义 (多元线性回归分析: $t=2.301, P=0.039$); 发病地区分布以闵行区、浦东新区、松江区、奉贤区和徐汇区占前五位, 共 7526 例, 占报告发病例数的 79.98%。

2. 社区健康人群 GAS 带菌率:

(1) GAS 带菌率: 2008、2010 和 2012 年全市共开展 3 次社区健康人群的猩红热带菌率监测, 抽取 < 15 岁社区健康人群 4409 人作为监测对象, 其中男性 2084 人, 女性 2325 人。各年度监测对象的性别和职业均衡可比。3 年监测对象 GAS 带菌率分别为 0.000%、0.000% 和 1.180%, 标准化带菌率分别为 0.000%、0.000% 和 1.092% (表 2)。

(2) *emm* 分型和超抗原基因检测: 2012 年监测共分离出 18 株 GAS, 超抗原基因 *speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、*ssa* 和 *smeZ* 的携带率分别为 66.67%、88.89%、100.00%、33.33%、33.33%、16.67%、0%、0%、0%、100.00% 和 100.00%, 其中携带 ≥6 种超抗原基因的分离株为 9 株 (50.00%), 见表 3。18 株中发现 3 种 *emm* 基因型, 其中 *emm*1.0 型 3 株 (16.67%)、*emm*12.0 型 6 株 (33.33%)、*emm*12.19 型 9 株 (50.00%), 以 *emm*12.0 型为主 (15 株, 83.33%)。超抗原基因 *speG*、*ssa* 和 *smeZ* 存在于全部 3 种 *emm* 基因型 (表 3)。

3. 发病趋势分析:

(1) ARIMA 模型: 2005 年 1 月至 2012 年 6 月上

表 2 上海市社区健康人群 GAS 带菌率

年龄 (岁)	2008 年				2010 年				2012 年			
	调查人数	带菌人数	带菌率 (%)	标准人口	调查人数	带菌人数	带菌率 (%)	标准人口	调查人数	带菌人数	带菌率 (%)	标准人口
0~	459	0	0.000	352 644	471	0	0.000	414 606	518	0	0.000	439 622
5~	516	0	0.000	350 563	443	0	0.000	346 413	524	8	1.527	361 755
10~14	444	0	0.000	439 582	514	0	0.000	400 190	520	10	1.923	387 864
合计	1419	0	0.000	1 142 789	1428	0	0.000	1 161 209	1562	18	1.180	1 189 241
标化率	0.000				0.000				1.092			

注:年龄别标准人口数为上海市户籍常住人口(不含外来人口)

表 3 18 株 GAS 的超抗原基因和 emm 基因携带率

超抗原基因型别	emm 基因携带率(%)			
	emm1.0 (n=3)	emm12.0 (n=6)	emm12.19 (n=9)	合计 (n=18)
speA	3(100)	0(0)	9(100.00)	12(66.67)
speC	3(100)	6(100)	7(77.78)	16(88.89)
speG	3(100)	6(100)	9(100.00)	18(100.00)
speH	0(0)	6(100)	0(0)	6(33.33)
speI	0(0)	6(100)	0(0)	6(33.33)
speJ	3(100)	0(0)	0(0)	3(16.67)
speK	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
speL	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
speM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ssa	3(100)	6(100)	9(100.00)	18(100.00)
smeZ	3(100)	6(100)	9(100.00)	18(100.00)

海市猩红热月度发病率呈现季节性和周期性。对序列进行自然对数变换、1 阶普通差分 and 1 阶周期为 12 的季节差分后,经 ADF 检验显示序列平稳 ($t=-12.31, P<0.001$)。根据固定 R^2 最大,贝叶斯信息准则 (Bayesian Information Criterion, BIC) 最小和模型简化原则,结合模型拟合结果 (Stationary $R^2=0.305, R^2=0.777, BIC=-2.271, Ljung-Box Q=19.66, P=0.236$) 和参数估计结果 (表 4), 最优模型为 $ARIMA(1, 1, 0) \times (0, 1, 1)_{12}$, 故方程式 $\ln Y_t = \varepsilon_t - 0.326 \times \ln Y_{t-1} + 0.801 \times \varepsilon_{t-12}$ 。

表 4 ARIMA 模型参数

参数	估计值	s_e	t 值	P 值
常数	0.006	0.016	0.379	0.706
AR_1	-0.326	0.110	-2.956	0.004
SMA_{12}	0.801	0.190	4.208	0.000

(2) ARIMA-ANN 组合模型: 将 ARIMA 模型输出的拟合值和相对应的时间变量 (月度) 建立一个 2×77 维矩阵作为 ANN 的输入变量, 将相对应的猩红热真实发病率数据建立一个 1×77 维矩阵作为 ANN 的目标变量, 分别训练 ARIMA-GRNN 组合模型 (Spread=0.03) 和 ARIMA-BPNN 组合模型。使用 2012 年 7—12 月猩红热发病率数据验证模型预测

效能, 结果显示: 首月预测效果最佳的模型是 ARIMA-GRNN 组合模型, MER 为 0.170; 前 3 个月预测效果最佳模型是 ARIMA-BPNN 组合模型, MER 为 0.157; 后 3 个月预测效果最佳的模型是单纯 ARIMA 模型, MER 为 0.078; 6 个月预测效果最佳的模型是 ARIMA-BPNN 组合模型, MER 为 0.131 (表 5、6)。

表 5 ARIMA 模型和组合模型的验证效果

预测时段 (2012 年)	真实值 (/10 万)	ARIMA 模型		ARIMA-GRNN 组合模型		ARIMA-BPNN 组合模型	
		验证值	MER	验证值	MER	验证值	MER
7 月	0.247	0.382	0.547	0.205	0.170	0.311	0.259
8 月	0.145	0.187	0.290	0.108	0.255	0.139	0.041
9 月	0.119	0.183	0.538	0.126	0.059	0.137	0.151
10 月	0.281	0.314	0.117	0.090	0.680	0.237	0.157
11 月	0.780	0.813	0.042	0.214	0.726	0.699	0.104
12 月	1.363	1.259	0.076	0.409	0.700	1.263	0.073

表 6 ARIMA 模型和组合模型在不同时段的 MER

预测时段 (2012 年)	预测类型	ARIMA 模型	ARIMA-GRNN 组合模型	ARIMA-BPNN 组合模型
7 月	首月	0.547	0.170	0.259
7—9 月	前 3 个月 MER	0.458	0.161	0.157
10—12 月	后 3 个月 MER	0.078	0.702	0.111
7—12 月	6 个月 MER	0.268	0.432	0.131

(3) 模型预测: 选择 ARIMA-BPNN 组合模型预测 2013 年上海市猩红热月度发病率, 结果显示 2013 年 1—6 月上海市猩红热预测发病率分别为 1.051/10 万、0.466/10 万、1.181/10 万、2.261/10 万、3.451/10 万和 3.467/10 万, 较 2012 年同期 (0.843/10 万、0.473/10 万、0.780/10 万、1.223/10 万、1.691/10 万和 1.039/10 万) 略有小幅上升。

讨 论

由于自然环境、GAS 致病力和耐药性的变化以及某些未知原因^[11,12], 近年来上海市猩红热报告发病率大幅度上升, 并出现局部暴发^[1]。本研究回顾上海市 2005—2012 年猩红热的流行特征, 并采用健

康人群 GAS 带菌率监测和组合模型技术预测疫情。

8 年间上海市猩红热主要以散发为主, 发病呈现季节性和周期性, 2011 年报告发病率最高, 年均报告发病率为 6.012/10 万, 以 4~8 岁年龄段儿童为主, 郊区人群发病率显著高于市区, 性别特征的差异无统计学意义。健康人群 GAS 带菌率监测显示, 2008 年和 2010 年上海市 <15 岁社区健康人群未发现 GAS 带菌者, 而 2012 年带菌率为 1.180%, 标准化带菌率为 1.092%。2012 年分离的 18 株 GAS 以 *emm12.0* 型为主 (83.33%), 同 Chen 等^[1]2011 年的报道, 确认上海市 2011—2012 年流行的 GAS 主要以 *emm12.0* 型为主。超抗原基因检测发现携带 ≥6 种超抗原基因的分离株为 9 株 (50.00%), 且与猩红热临床表现发热、皮疹以及侵袭性感染密切相关的红疹毒素中超抗原 *speA* 和 *speC* 的携带率分别为 66.67% 和 88.89%。既往研究大多聚焦猩红热患者或密切接触人群的 GAS 的携带率、*emm* 分型和超抗原基因检测^[9,12]。本研究发现在猩红热流行期间, <15 岁社区健康人群的 GAS 带菌状况与当年度猩红热的流行特征基本一致, 结果提示 2011—2012 年上海市猩红热发病率升高, 可能与人群中 GAS 带菌状况变化有关。但 GAS 的携带率、*emm* 分型及超抗原检测技术能否应用于猩红热的早期预警, 以及作为预警指标的灵敏度和特异度如何判别, 仍有待进一步探讨。

根据传染病发病率数据具有线性和非线性的双重特征, 本研究在单纯 ARIMA 模型基础上, 以加法形式构建 ARIMA-ANN 组合模型, 预测上海市猩红热的发病趋势。研究显示: 首月预测效果最佳的模型是 ARIMA-GRNN 组合模型, MER 仅为 0.170; 前 3 个月预测效果最佳的模型是 ARIMA-BPNN 组合模型, MER 为 0.157; 后 3 个月预测效果最佳的模型是单纯 ARIMA 模型, MER 为 0.078; 整体预测效果最佳的模型是 ARIMA-BPNN 组合模型, MER 为 0.131。为此选择预测效能最优的 ARIMA-BPNN 组合模型预测 2013 年上海市猩红热报告发病率, 结果显示 2013 年 1—6 月猩红热发病率将波动在 0.446/10 万至 3.467/10 万间, 发病率较 2012 年同期有小幅上升。但模型预测结果与 2013 年实际发病情况是

否吻合有待进一步评估。

参 考 文 献

- [1] Chen M, Yao W, Wang X, et al. Outbreak of scarlet fever associated with *emm12* type group A *Streptococcus* in 2011 in Shanghai, China. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(9): e158-162.
- [2] Commons R, Rogers S, Gooding T, et al. Superantigen genes in group A streptococcal isolates and their relationship with *emm* type. *J Med Microbiol*, 2008, 57: 1238-1246.
- [3] Beall B. Atlanta: 2008. <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepindex.htm>.
- [4] Zhang GP. Time series forecasting using a hybrid ARIMA and neural network model. *Neurocomputing*, 2003, 50: 159-175.
- [5] Zhu Y, Xia JL, Wang J, et al. Comparison of predictive effect between the single auto regressive integrated moving average (ARIMA) model and the ARIMA-generalized regression neural network (GRNN) combination model on the incidence of scarlet fever. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(9): 964-968. (in Chinese)
朱玉, 夏结来, 王静, 等. 单纯 ARIMA 模型和 ARIMA-GRNN 组合模型在猩红热发病率中的预测效果比较. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(9): 964-968.
- [6] Box GEP, Jenkins GM. Time series analysis: forecasting and control. San Francisco: Holden Day, 1976: 181-218.
- [7] Liu Q, Liu X, Jiang B, et al. Forecasting incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in China using ARIMA model. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 218.
- [8] Chua CG, Goh ATC. A hybrid Bayesian back-propagation neural network approach to multivariate modeling. *Int J Numer Anal Methods Geomech*, 2003, 27(8): 651-667.
- [9] Sprecht DE. A general regression neural network IEEE. *Trans Neural Networks*, 1991(2): 568-576.
- [10] Findley DF, Monsell BC, Bell WR, et al. New capabilities and methods of the X-12-ARIMA seasonal adjustment program. *Bus Econ Stat*, 1998, 16(2): 127-177.
- [11] Gagliotti C, Nobile L, Milandri M, et al. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(8): 1153-1156.
- [12] Liang Y, Liu X, Chang H, et al. Epidemiological and molecular characteristics of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* collected between 2005 and 2008 from Chinese children. *J Med Microbiol*, 2012, 61 Pt 7: 975-983.

(收稿日期: 2013-03-10)

(本文编辑: 张林东)