

疾病监测

Disease Surveillance

ISSN 1003-9961, CN 11-2928/R

《疾病监测》网络首发论文

题目: 2008-2017年广东省手足口病流行趋势变化特征的 Joinpoint 回归模型分析
作者: 曾四清, 孙立梅, 钟豪杰, 谭小华, 杨芬, 龙遗芳
收稿日期: 2018-07-03
网络首发日期: 2018-12-08
引用格式: 曾四清, 孙立梅, 钟豪杰, 谭小华, 杨芬, 龙遗芳. 2008-2017年广东省手足口病流行趋势变化特征的 Joinpoint 回归模型分析[J/OL]. 疾病监测.
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2928.R.20181206.1653.002.html>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

2008—2017年广东省手足口病流行趋势变化特征的 Joinpoint 回归模型分析

曾四清¹, 孙立梅², 钟豪杰², 谭小华², 杨芬², 龙遗芳²

作者单位: 1. 广东省疾病预防控制中心, 广东省公共卫生研究院, 广东 广州 511430

2. 广东省疾病预防控制中心, 广东 广州 511430

✉通信作者 曾四清, Tel: 020-31051979, Email:seit@cdcp.org.cn

摘要 目的 了解广东省手足口病流行趋势变化特征。方法 通过国家“传染病报告信息管理系统”收集 2008 - 2017 年手足口病发病资料, 通过《广东统计年鉴》收集人口资料; 采用 Joinpoint 回归模型进行分析。结果 2012 年为广东省手足口病年发病率趋势变化转折点, 2008 - 2012 年间呈快速上升趋势 ($\beta_1=72.552$, $P=0.001$), 2012 - 2017 年间呈小幅波动上升趋势, 但差异无统计学意义 ($\beta_2=6.647$, $P=0.588$); 男、女性年发病率趋势变化不平衡, 男性变化速度高于女性。年平均月发病率呈现“快升缓降”的“单峰”趋势变化特点, 5 月份为峰值和转折点; 1 - 5 月间发病率呈快速上升趋势, 月发病率变化百分比 (APC) 为 138.33% ($P=0.002$), 5 - 12 月间呈较缓下降趋势, APC 为 -19.19% ($P=0.002$); 2008、2013 和 2017 年的月发病率趋势变化有 2 个转折点, 其余年度均只有 1 个转折点。年龄组发病率呈现“高升快降低拖尾”的趋势变化特点, 2~岁组和 15~19 岁组为转折点; 从 0~岁组至 2~岁组, 发病率呈上升趋势, 年龄组发病率变化百分比 (APC) 为 17.32% ($P=0.001$); 从 2~岁组至 15~19 岁组, 发病率呈下降趋势, APC 为 -44.81% ($P=0.000$); 从 15~19 岁组至 ≥ 85 岁组, APC 为 -2.66% ($P=0.148$), 呈现极低位拖尾现象。结论 广东省手足口病经历了几年快速上升后, 进入了小幅波动上升时期, 目前仍处在高发态势; 年度发病率趋势变化存在性别差异; 月发病率趋势变化存在两种模式, 存在显著的季节性变化; 幼儿是高危人群, 是重点防控对象, 防控措施要更有针对性。

关键词 手足口病; 流行趋势; 年度变化百分比; Joinpoint 回归分析

Joinpoint regression model analysis on epidemiological trends of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008 - 2017

Zeng Siqing¹, Sun Limei², Zhong Haojie², Tan Xiaohua², Yang Fen², Long Yifang².

1. Guangdong Provincial Institute of Public Health, Guangdong Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, Guangdong, China;

2. Guangdong Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, Guangdong, China

✉ZENG Siqing, Email:seit@cdcp.org.cn

Abstract Objective To analyze the change in the epidemiological trends of hand foot and mouth disease (HFMD) in Guangdong province. Methods The incidence data of HFMD in Guangdong during 2008-2017 were collected from National Notifiable Infectious Disease Reporting Information System, and population data in Guangdong during this period were collected from Guangdong Statistical Yearbook. The epidemiological trends of HFMD were analyzed by using Joinpoint

收稿日期: 2018-07-03

作者简介: 曾四清, 男, 湖北省黄冈市人, 硕士, 主任医师, 主要从事传染病预防控制研究

网络首发时间: 2018-12-08 09:10:49 网络首发地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2928.R.20181206.1653.002.html>

regression model. Results The incidence trend of HFMD began to change in 2012. From 2008 to 2012, the incidence rate of HFMD increased sharply ($\beta_1=72.552, P=0.001$), and from 2012 to 2017, the incidence increased with slight fluctuation, the difference had no significance ($\beta_2=6.647, P=0.588$). The incidence change trend was not parallel between males and females, the change extent in males exceeded that in females. The incidence increase sharply from January to May and peaked in May, then it began to decline, the monthly annual percent change (APC) was 138.33% ($P=0.002$). From May to December, the incidence of HFMD declined slightly, the monthly APC was -19.19% ($P=0.002$). Two joinpoints were detected among the trend change of the monthly incidence rate of HFMD in 2008、2013 and 2017 years respectively and only one joinpoint was found in the other years. The age specific incidence was characterized by high level in age group from 0~ to 2~ years (Age group APC=17.32%, $P=0.001$), decrease rapidly from age group 2~ years to 15~19 years (APC= -44.81%, $P=0.000$), and keeping at low level from age group 15~19 years to ≥ 85 years (APC= -2.66%, $P=0.148$). Conclusion The annual incidence of HFMD in Guangdong first showed a rapid increase and then slight increase with fluctuation during 2008-2017. The trend change of annual incidence rate was significantly different between male and female. Two models were found in the trend change of monthly incidence rate and there were significant seasonal variations. Very most of the HFMD case were among young children, so they were the key object for prevention and control. Prevention and control measures should be more targeted.

Key words Hand foot and mouth disease; Epidemiological Trend; Annual Percent Change; Joinpoint Regression Analysis

2008年以来,广东省手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)发病率一直高居不下,位居全国前列^[1-2],是重点防控的传染病。深入了解其流行趋势变化特征对科学防控十分重要。Joinpoint回归分析(joinpoint regression, JPR)^[3]采用数理统计分析方法寻找转折点,把较长时期发病率的变化趋势分成若干有统计学意义的区段进行分析,具有传统回归分析方法不能实现的分析功能。目前,国内尚未见相关分析报道。因此,本研究利用其分析 HFMD 发病率的时间和年龄趋势变化特征,以便为开展防控工作提供参考。

1 材料和方法

1.1 资料来源

2008—2017年广东省 HFMD 报告发病数来源于国家“传染病报告信息管理系统”,人口数来源于《广东统计年鉴》、“广东统计信息网”等。

1.2 分析方法

以上年末和本年末人口数的平均数作为本年的人口数。采用 Excel 2013 软件建立数据表,采用 SPSS 19.0 软件进行描述性分析、分布一致性检验等;采用 joinpoint regression program (JRP) 4.5.0.1 进行 JPR 分析,建立回归模型,计算回归系数(Slope/ β_1, δ_k)、发病率年度变化百分比(annual percent change, APC)和发病率平均年度变化百分比(average APC, AAPC)及其 95%可信区间(95%CI),进行趋势变化比较分析(pairwise comparison)等^[3-4]。

设发病率 y_i 为因变量,分别设年度(2008—2017年)、月份(1—12月)、年龄组(分为 0~、1~、2~、...、9~、10~、15~、...、80~、85~岁组共 26 个年龄组,序号数依次为 1 至 26)为自变量 x_i ,建立各自系列观察值 $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$,其中, $x_1 \leq \dots \leq x_n, i=1, 2, \dots, n$ 。由于分年度、月份和年龄组的发病率(或发病数)分别只有 10、12 和 26 组观察值,样本量都小于 100,故采用 Lilliefors 修正 K-S 法(统计量 Z)进行正态性检验^[5]。

JPR 模型分析的基本思想是通过模型拟合将一个长期趋势线分成若干有统计学意义的趋势区段,各段用连续的线性进行描述。如果 y_i 服从正态分布,则采用线性 JPR 模型(1)进行分析,表达式为: $E[y_i|x_i]=\beta_0+\beta_1x_i+\delta_1(x_i-\tau_1)^++\dots+\delta_k(x_i-\tau_k)^+$; 如果 y_i 服从泊松分布或指数分布,则选用对数线性 JPR 模型(2)进行分析,表达式为: $E[y_i|x_i]=e^{\beta_0+\beta_1x_i+\delta_1(x_i-\tau_1)^++\dots+\delta_k(x_i-\tau_k)^+}$ 。式中 τ_k 为未知的转折点,当 $(x_i-\tau_k)>0$ 时, $(x_i-\tau_k)^+=(x_i-\tau_k)$, 否则 $(x_i-\tau_k)^+=0$ ^[4,6-7]。采用网格搜索法(grid search method, GSM)、Monte Carlo 置换检验(permutation test)和修正贝叶斯信息准则(modified Bayesian information criterion, MBIC)进行转折点分析、参数估计和模型选择,MBIC 值最小时的模型即为最优

模型^[3-4,6-7]。如果 y_i 分布不确定, 则同时采用模型 (1) 和 (2) 进行预分析, 比较二者的均方差 (mean squared errors, MSE) 大小, 选择 MSE 较小者为拟合的模型^[6-7]。

GSM 是将参数所处的空间划分成网格, 每一个交点对应一个规划方案, 然后在设定的区间内以固定步长逐点计算对应方案的性能指标, 以确定最优参数。进行 JPR 模型分析时, GSM 创建“转折点”全部可能位点的网格, 计算每种情况下的误差平方和 (the sum of squared errors, SSE) 和 MSE, 选择 MSE 最小时的网格位点为最优转折点; JPR 模型的回归系数 β_0 、 β_1 、 δ_1 、...、 δ_k 等参数估计值均采用 GSM 计算。

置换检验的基本原理是: 设定转折点的最小值为 MIN, 最大值为 MAX。无效假设 H_0 设转折点个数为 k_a , 备选假设 H_1 设转折点个数为 k_b , 其中 $k_a < k_b$, 开始时, $k_a = \text{MIN}$, $k_b = \text{MAX}$ 。如果拒绝 H_0 , k_a 就增加 1, 如果不拒绝 H_0 , k_b 就减少 1, 再进行检验。经过多次检验, 直到 $k_a = k_b$ 。此时, $k = k_a = k_b$, k 就是置换检验分析出的有统计学意义的转折点个数, 此时的模型就是筛选出的模型。进行置换检验时, 如果对所有的拟合模型都直接进行全数据集计算, 计算量大耗时长。因此, 采用随机数值生成器抽取 Monte Carlo 置换数据集样本进行简化计算, 利用 Bonferroni 校正法设定多重检验的显著性水平。

2 结果

2.1 基本情况

2008—2017年广东省各年 HFMD 发病数和发病率见表 1。

表1 2008—2017年广东省手足口病发病数和发病率 (/10万)
Table 1 Case number and incidence (/100 000) of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008-2017

年度	发病数			发病率		
	男	女	合计	男	女	合计
2008	32 198	16 684	48 882	64.45	34.90	50.00
2009	60 750	32 010	92 760	118.74	65.38	92.65
2010	146 011	80 084	226 095	275.38	160.70	219.82
2011	177 613	96 901	274 514	323.03	194.79	262.12
2012	210 757	120 452	331 209	378.75	241.66	313.97
2013	222 475	136 759	359 234	400.20	270.28	338.29
2014	262 038	167 998	430 036	467.17	331.04	402.50
2015	227 121	146 461	373 582	400.30	286.46	346.34
2016	224 229	145 506	369 735	392.10	279.54	338.46
2017	247 318	162 138	409 456	428.09	310.51	372.27

2.2 时间趋势变化特征分析

2.2.1 年发病率趋势分析

经检验, 总发病率, 男性和女性年发病率均呈正态分布 (Z 值分别为 0.233、0.256 和 0.197, $df=10$, P 值分别为 0.133、0.062 和 0.200, 均 $P>0.05$)。因此, 采用模型 (1) 进行分析。总年发病率趋势变化分析结果见图 1。转折点在 2012 年 (95%CI: 2010~2015), 回归方程为: $E[y_i|x_i] = -145 640.141 + 72.552x_i - 65.905(x_i - 2012)^+$; y_i 为年发病率, x_i 为年度数, MBIC=5.38, MSE=3 764.40。2008—2012 年间呈快速上升趋势 ($\beta_1=72.552$, $t=7.168$, $P=0.001$), 2012—2017 年间呈小幅波动上升趋势, 但差异无统计学意义 ($\beta_2=6.647$, $t=0.578$, $P=0.588$)。

男、女性年发病率趋势变化不平衡 ($P=0.004$), 见图 2。男性年发病率趋势变化转折点在 2012 年 (95%CI: 2010~2015), 回归方程为: $E[y_i|x_i] = -173 487.065 + 86.427x_i - 83.674(x_i - 2012)^+$; MBIC=4.80, MSE=2 184.57。2008—2012 年间呈快速上升趋势 ($\beta_1=86.427$, $t=7.211$, $P=0.001$), 2012—2017 年间呈小幅波动上升趋势, 但差异无统计学意义 ($\beta_2=2.753$, $t=0.211$, $P=0.841$)。女性年发病率转折点在 2013 年 (95%CI: 2010~2015), 回归方程为: $E[y_i|x_i] = -105 090.431 + 52.351x_i - 50.785(x_i - 2013)^+$; MBIC=4.65, MSE=1 445.70。2008—2013 年间呈较快上升趋势 ($\beta_1=52.351$, $t=9.434$, $P=0.000$), 2013—2017 年间呈小幅波动上升趋势, 但差异无统计学意义 ($\beta_2=1.567$, $t=0.119$,

$P=0.910$)。

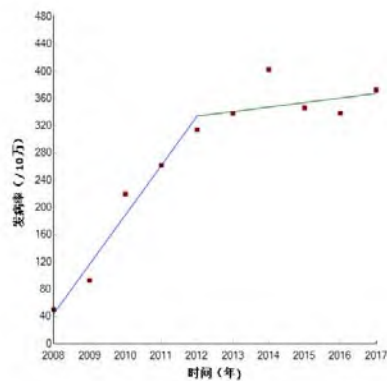


图1 2008—2017年广东省手足口病年发病率趋势变化图

Figure 1 Incidence trend change of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008-2017

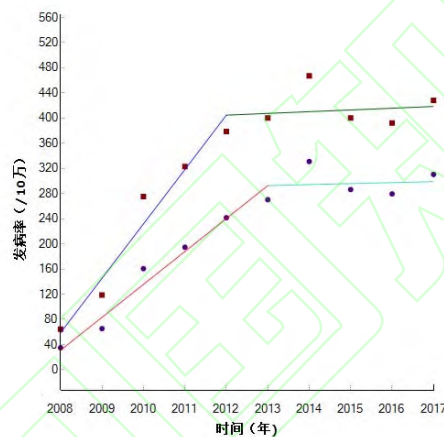


图2 2008—2017年广东省男、女性手足口病年发病率趋势变化图

Figure 2 Gender specific incidence trend change of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008-2017

2.2.2 月发病率趋势分析

对各年同一月份的病例数进行正态性检验，10月份病例数不呈正态分布 ($Z=0.283$, $df=10$, $P=0.023$)，其余月份均呈正态分布 (Z 值在 0.127 与 0.231 之间,均 $df=10$, P 值在 0.200 与 0.140 之间, P 值均 >0.05)，因此，根据各年同一月份的平均发病数计算年平均月发病率，经检验其呈正态分布 ($Z=0.137$, $df=12$, $P=0.200$)；对各年度的月发病率进行正态性检验，2008年 ($Z=0.324$, $df=12$, $P=0.001$)、2016年 ($Z=0.248$, $df=12$, $P=0.041$) 和 2017年 ($Z=0.255$, $df=12$, $P=0.031$) 的月发病率不呈正态分布，其余各年度呈正态分布 (Z 值在 0.137 与 0.221 之间,均 $df=12$, P 值在 0.200 与 0.110 之间, P 值均 >0.05)。因此，采用模型 (1) 和 (2) 进行预分析，选择其中 MSE 较小者为拟合的模型。

年平均月发病率拟合模型 (1) 时，有 2 个转折点， $MBIC=6.46$, $MSE=4\ 936.44$ ；拟合模型 (2) 时，有 1 个转折点， $MBIC=7.27$, $MSE=1\ 859.60$ 。根据 MSE 大小，选择模型 (2)，回归方程为： $E[y^i/x^i] = e^{-0.143 + 0.868x_i - 1.082(x_i - 5)^+}$ ， x_i 为月份数。同理，各年月发病率均拟合模型 (2)，见表 2 和图 3。

5 月份 (95%CI: 4~6 月) 为年平均月发病率趋势变化转折点，1—5 月间发病率呈快速上升趋势。

势，5—12 月间呈较缓下降趋势。分年度看，200、2013 和 2017 年各有 2 个趋势变化转折点，分别在 5 和 8 月、6 和 9 月、6 和 10 月；其余年度均只有 1 个转折点，分别在 5 月、6 月或 4 月；分别有 5 年、4 年和 1 年的 5 月、6 月和 4 月为转折点。

表2 2008—2017年广东省手足口病月发病率趋势变化Joinpoint分析结果
Table 2 Monthly incidence trend change of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008-2017

年度	全区间分析			区段 1		区段 2			区段 3			
	起止月份 (月)	AAPC (%)	AAPC 的 95%CI	起止月份 (月)	APC (%)	APC 的 95%CI	起止月份 (月)	APC (%)	APC 的 95%CI	起止月份 (月)	APC (%)	APC 的 95%CI
2008	1-12	-33.55*	-47.5~-15.8	1-5	847.68*	51.5~5826.4	5-8	58.51*	-81.6~-6.3	8-12	10.69	-30.7~76.7
2009	1-12	-3.02	-14.1~9.5	1-4	266.02*	25.5~967.9	4-12	-8.99*	-16.1~-1.3			
2010	1-12	-4.92	-18.4~10.8	1-5	71.10*	23.7~136.6	5-12	21.18*	-30.2~-11.0			
2011	1-12	1.61	-13.2~18.9	1-6	89.32*	25.2~186.2	6-12	-13.80	-25.8~0.1			
2012	1-12	-3.56	-15.8~10.4	1-5	75.77*	25.8~145.5	5-12	15.88*	-23.7~-7.2			
2013	1-12	5.78	-14.9~31.5	1-6	69.96*	17.2~146.5	6-9	-5.43	-58.4~114.7	9-12	-57.88	-84.4~13.9
2014	1-12	-12.67	-29.4~8.0	1-5	136.91*	43.5~291.2	5-12	28.75*	-37.3~-19.1			
2015	1-12	0.47	-17.2~21.8	1-6	97.67*	39.8~179.5	6-12	21.37*	-32.5~-8.3			
2016	1-12	-6.29	-22.4~13.2	1-5	116.73*	6.8~339.7	5-12	18.34*	-31.2~-3.1			
2017	1-12	14.72	-5.0~38.6	1-6	68.52*	7.9~163.3	6-10	7.24	-32.0~69.0	10-12	-77.05	-98.3~216.1
平均	1-12	-5.3	-21.4~14.0	1-5	138.33*	53.0~271.2	5-12	19.19*	-27.3~-10.2			

注：*表示差异有统计学意义

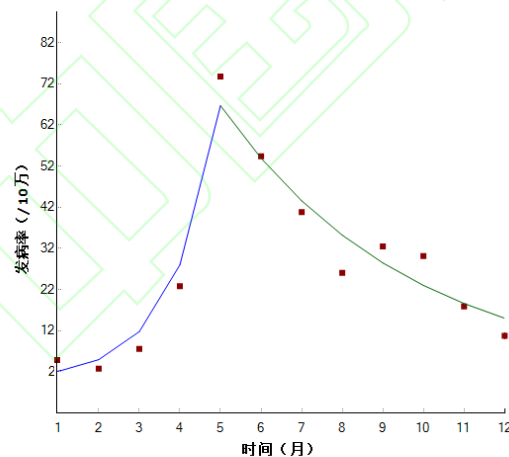


图3 2008—2017年广东省手足口病年平均月发病率趋势变化图
Figure 3 Annual average monthly incidence trend change of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008-2017

2.3 发病率年龄趋势分析

对各年同一年龄组的病例数进行正态性检验，10~15 岁组 ($Z=0.269, df=10, P=0.039$) 和 80~85 岁组 ($Z=0.267, df=10, P=0.042$) 病例数不呈正态分布，其余年龄组均呈正态分布 (Z 值在 0.114 与 0.251 之间,均 $df=10, P$ 值在 0.200 与 0.074 之间, P 值均 >0.05)，因此，根据各年同一年龄组的平均发病数计算年平均年龄组发病率，经检验其不呈正态分布 ($Z=0.369, df=26, P=0.000$)；对各年度的年龄

组发病率进行正态性检验，均不呈正态分布（ Z 值在 0.336 与 0.380 之间,均 $df=26$,均 $P=0.000$ ）。因此，采用模型（2）进行分析，见表 3 和图 4。回归方程为：

$$E[y_i|x_i]=e^{8.462+0.160x_i-0.754(x_i-3)^++0.567(x_i-12)^+}$$

x_i 为年龄组序号数，MBIC=6.11，MSE=998.15。

2~岁组（95%CI:2~岁组至 4~岁组）和 15~19 岁组（95%CI:7~岁组至 25~29 岁组）为年平均年龄组发病率趋势变化转折点，0~岁组至 2~岁组间发病率呈上升趋势，2~岁组至 15~19 岁组间呈快速下降趋势，15~19 岁组至 ≥85 岁组间趋势变化差异无统计学意义，呈现极低位拖尾。分年度看，2008 年有 3 个趋势变化转折点，分别在 2~、5~和 15~19 岁组；2013 年只有 1 个转折点，在 15~19 岁组；其余 8 年均均有 2 个转折点，大多在 2~（2017 年在 3~岁组）和 15~19 岁组。

表3 2008—2017年广东省手足口病发病率年龄趋势变化Joinpoint分析结果

Table 3 Age-group specific incidence trend change of hand, foot and mouth disease in Guangdong, 2008-2017

年度	全区间分析			区段 1			区段 2			区段 3		
	起止年龄组	AAPC (%)	AAPC 的 95%CI	起止年龄组	APC (%)	APC 的 95%CI	起止年龄组	APC (%)	APC 的 95%CI	起止年龄组	APC (%)	APC 的 95%CI
2008#	0~至 85~	- 25.16*	-32.2~- 17.4	0~至 2~	81.52*	64.2~100.7	2~至 5~	- 32.56*	-37.7~- 26.9	5~至 15~	- 47.94*	-50.5~- 45.3
2009	0~至 85~	- 25.98*	-34.0~- 17.0	0~至 2~	80.67*	60.7~103.1	2~至 15~	- 45.17*	-46.7~- 43.6	15~至 85~	-5.14	-10.7~-0.8
2010	0~至 85~	- 28.46*	-34.7~- 21.7	0~至 2~	35.35*	21.9~50.3	2~至 15~	- 45.01*	-46.5~- 43.5	15~至 85~	-4.18	-9.3~-1.3
2011	0~至 85~	- 28.44*	-34.9~- 21.3	0~至 2~	29.51*	17.1~43.3	2~至 15~	- 46.97*	-48.6~- 45.3	15~至 85~	-1.58	-6.6~-3.7
2012	0~至 85~	- 27.09*	-33.5~- 20.1	0~至 2~	33.79*	23.8~44.6	2~至 15~	- 45.54*	-46.8~- 44.3	15~至 85~	-3.44*	-6.8~-0.0
2013	0~至 85~	- 29.72*	-35.6~- 23.3	0~至 15~	- 38.85*	-45.5~-31.4	15~至 85~	-5.92	-28.5~- 23.8			
2014	0~至 85~	- 28.35*	-34.4~- 21.8	0~至 2~	22.64*	6.9~40.8	2~至 15~	- 44.20*	-46.2~- 42.1	15~至 85~	-4.39	-10.2~-1.8
2015	0~至 85~	- 29.43*	-35.4~- 22.9	0~至 2~	-1.16	-8.1~-6.3	2~至 10~	- 50.33*	-52.0~- 48.6	10~至 85~	- 10.06*	-12.7~- 7.4
2016	0~至 85~	- 27.41*	-33.2~- 21.1	0~至 2~	21.40*	4.2~41.4	2~至 15~	- 43.15*	-45.5~- 40.7	15~至 85~	-4.56	-11.3~-2.7
2017	0~至 85~	- 24.91*	-29.8~- 19.7	0~至 3~	-7.4	-25.1~-14.4	3~至 15~	- 44.83*	-53.8~- 34.1	15~至 85~	-0.75	-16.0~- 17.2
平均	0~至 85~	- 27.72*	-33.4~- 21.5	0~至 2~	17.32*	8.3~27.1	2~至 15~	- 44.81*	-46.2~- 43.4	15~至 85~	-2.66	-6.2~-1.1

注：*表示差异有统计学意义；#区段 4：年龄组 15~至 85~，APC (95%CI) = -2.87 (-6.9~1.4)

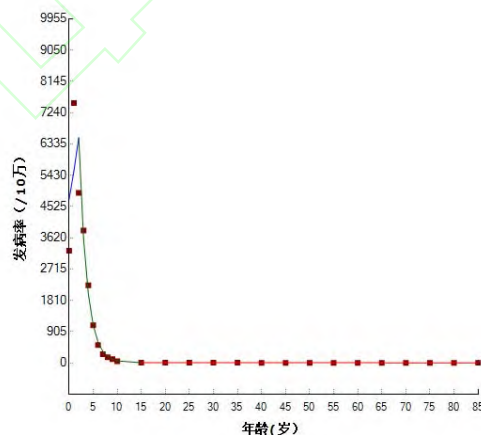


图4 2008—2017年广东省手足口病年平均年龄组发病率趋势变化图

Figure 4 Annual average age-group specific incidence trend change of HFMD in Guangdong, 2008-2017

15岁以下年龄组年均发病率拟合模型(2)。转折点在2~岁组(95%CI:2~岁组至4~岁组),0~岁组至2~岁组间APC为17.87%(95%CI:1.4%~37.0%);2~岁组至15~19岁组间APC为-45.18%(95%CI:-47.5%~-42.7%)。回归方程为: $E[y_i|x_i]=e^{8.460+0.164x_i-0.765(x_i-3)^+}$ 。 x_i 为年龄组序号数(1至12),MBIC=7.35,MSE=2 441.85。

3 讨论

JPR模型在癌症和慢性病流行病学趋势分析中应用较多^[8-11],少见用于伤害、传染病和文献计量学研究等^[12-14]。2008年以来,广东省HFMD年发病率总体呈上升趋势,2012年以后较以前上升速度明显放缓,从此进入高位小幅波动上升期。我国2008年才开始将HFMD纳入法定传染病管理,疫情报告质量逐年提升,而且实际疫情也处在上升通道中^[1-2],因此,形成了2012年之前的快速上升趋势;2012年之后,疫情报告质量渐趋稳定,同时,防控措施产生了更好的效果。男、女性发病率趋势变化不平衡,男性发病率及其变化速度均高于女性,其趋势变化转折点男性比女性早1年,其原因有待探讨。可见,广东省HFMD防控任务仍然艰巨,应该采取更有针对性的防控措施,早日促成稳定的疫情下降趋势。

HFMD年平均月发病率呈现“快升缓降”的“单峰”“1个转折点”趋势变化特征,下降速度显著低于上升速度;多数年度的月发病率只有1个趋势变化转折点,少数有2个转折点。可见,广东省HFMD月发病率流行趋势变化主要是“单峰”“1个转折点”常规模式,也可能是“单峰”“2个转折点”特殊模式。如果某年呈现特殊模式,就不是单纯季节因素所能解释的,有可能是优势毒株发生了改变等因素所致^[2,15]。可见,季节因素和优势毒株在其流行模式和趋势变化中起着双重决定作用。既要针对季节性因素,把握好控制关键期;也要积极主动开展病原监测,及时发现优势毒株变化,以便采取更有针对性的防控措施。

年龄组发病率呈现由低向高年龄组“高升快降低拖尾”变化特征。患者和隐性感染者均为本病传染源,粪-口途径是主要传播途径;人群对HFMD相关肠道病毒普遍易感,感染后一般可获得长期而牢固的型特异性免疫,但缺乏对异型病毒感染的交叉保护,优势流行株的改变可能引起新一轮暴发流行,人群可反复感染而发病^[1,16]。新生儿的EV71和Cox A16中和抗体水平最高,接近成年人水平;7月龄后迅速衰减,1岁后下降至最低水平;之后随年龄增加感染EV71和Cox A16比率增高,其抗体阳性率也增高,至5岁之后达到80%~95%^[17];幼儿卫生意识较差,良好的卫生习惯尚未养成,密切接触频繁,也增加了感染和传染的机会。因此,HFMD在幼儿中最易发生,趋势变化速度最快,是特别重点防控对象。

综上,JPR模型可为传染病流行趋势变化特征分析提供新的方法,能发现传统分析方法不能揭示的某些特征,为更有针对性地采取防控措施提供参考。

作者贡献:

曾四清:负责数据收集和整理,数据分析,文章撰写

孙立梅、钟豪杰:参与文章修改

谭小华、杨芬、龙遗芳:参与数据收集和整理

参考文献

- [1] 赵奇,朱俊萍.中国手足口病的流行状况及病原谱变化分析[J].病毒学报,2015,31(5):554-559. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002776.
Zhao Q, Zhu JP. Prevalence and analyses of the changing etiology of hand, foot and mouth disease in China[J]. *Chin J Virol*, 2015, 31(5): 554-559. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002776.
- [2] 冀天娇,谭小华,刘冷,等.广东省2008—2015年手足口病流行病学特征及病原学监测分析[J].病毒学报,2016,32(6):713-720. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003067.
Ji TJ, Tan XH, Liu L, et al. Epidemiology characteristics and pathogen surveillance of hand, foot and mouth disease in Guangdong province, China, 2008-2015 [J]. *Chin J Virol*, 2016, 32(6): 713-720. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003067.

- [3] Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates[J]. *Stat Med*, 2000, 19(3): 335-351. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
- [4] Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program. Version 4.5.0.1-June 12, 2017. [EB/OL]. (2017-06-12)[2017-07-05]. <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint>.
- [5] 朱红兵, 何丽娟. 关于用 SPSS 中单样本 K-S 检验法进行正态分布等的一致性检验时适用条件的研究[J]. 首都体育学院学报, 2009, 21(4): 466-470. DOI: 10.14036/j.cnki.cn11-4513.2009.04.019. Zhu HB, He LJ. A study on appropriate conditions in consistency test of normal distribution by single sample K-S check in SPSS[J]. *J Cap Inst Phy Edu*, 2009, 21(4): 466-470. DOI: 10.14036/j.cnki.cn11-4513.2009.04.019.
- [6] Division of Cancer Control and Population Sciences National Cancer Institute. Joinpoint help manual 4.6.0.0[EB/OL] (2018-04-09)[2018-05-10]. https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/Joinpoint_Help_4.6.0.0.pdf.
- [7] Telli H, Saraçlı S. Joinpoint regression analysis and an application on Istanbul stock-exchange[J]. *Alphanumeric J*, 2014, 2(1): 44-49. DOI: 10.17093/aj.56252.
- [8] Pickle LW, Hao YP, Jemal A, et al. A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 30-42. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.30.
- [9] Qiu DM, Katanoda K, Marugame T, et al. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004)[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(2): 443-448. DOI: 10.1002/ijc.23911.
- [10] 曾红梅, 郑荣寿, 张思维, 等. 1989-2008 年中国恶性肿瘤死亡趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(7): 525-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.07.011.
Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, et al. Trend analysis of cancer mortality in China between 1989 and 2008[J]. *Chin J Oncol*, 2012, 34(7): 525-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.07.011.
- [11] López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(1): 54-62. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70232-7.
- [12] Bandi P, Silver D, Mijanovich T, et al. Temporal trends in motor vehicle fatalities in the United States, 1968 to 2010—a joinpoint regression analysis[J]. *Inj Epidemiol*, 2015, 2: 4. DOI: 10.1186/s40621-015-0035-6.
- [13] Chapin-Bardales J, Rosenberg ES, Sullivan PS. Trends in racial/ethnic disparities of new AIDS diagnoses in the United States, 1984-2013[J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27(5): 329-334.e2. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.04.002.
- [14] Hung BT, Long NP, Hung LP, et al. Research trends in evidence-based medicine: a joinpoint regression analysis of more than 50 years of publication data[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121054. DOI: 10.1371/journal.pone.0121054.
- [15] 张萌, 龙遗芳, 杨芬, 等. 2017 年广东省秋季手足口病疫情高发流行特征及因素分析[J]. 疾病监测, 2018, 33(1): 37-41. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2018.01.009.
Zhang M, Long YF, Yang F, et al. Characteristics of high incidence of hand, foot and mouth disease and related factors in autumn of 2017 in Guangdong[J]. *Dis Surveill*, 2018, 33(1): 37-41. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2018.01.009.
- [16] 占华剑, 柯昌文. 全球手足口病流行现状及分子流行病学研究进展[J]. 华南预防医学, 2011, 37(5): 34-38, 41.
Zhan HJ, Ke CW. Global epidemic situation and molecular epidemiology of hand, foot and mouth disease[J]. *South China J Prev Med*, 2011, 37(5): 34-38, 41.
- [17] 罗莉, 邢薇佳, 廖巧红, 等. 儿童肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A16 型感染血清流行病学研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(2): 184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.02.018.
Luo L, Xing WJ, Liao QH, et al. Research progress on seroepidemiological study of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 infection among children[J]. *Chin J Prev Med*, 2015, 49(2): 184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.02.018.