

# 柬埔寨利用世界卫生组织的方法确定流感的季节性阈值和预警阈值：在热带和亚热带地区有效利用流感监测资料

Sovann Ly,<sup>a</sup> Takeshi Arashiro,<sup>b,c,d</sup> Vanra Ieng,<sup>b</sup> Reiko Tsuyuoka,<sup>b</sup> Amy Parry,<sup>b</sup> Paul Horwood,<sup>e</sup> Seng Heng,<sup>a</sup> Sarah Hamid,<sup>f</sup> Katelijin Vandemaële,<sup>g</sup> Savuth Chin,<sup>h</sup> Borann Sar,<sup>i</sup> Yuzo Arima<sup>c</sup>

通讯作者：Yuzo Arima (电子邮箱：arima@niid.go.jp)

**目的：**确定柬埔寨流感的季节性阈值、预警阈值、以及流感传播强度，以便及时启动预防措施或提高流感防控级别。

**方法：**利用柬埔寨2009–2015年流感样病例监测和流感病例实验室监测资料，计算3个指标以监测流感流行强度，3个指标分别为：所有门诊病例中流感样病例的比例、流感样病例中流感阳性病例的比例、以及二者的乘积。根据世界卫生组织的方法建立了4个阈值水平（季节性流行、中度流行、高度流行、大流行预警），另外根据世界卫生组织对齐法（World Health Organization alignment method）也对流感的传播强度进行了分级。按照3个指标确定阈值的情况，对3个指标进行了比较。

**结果：**使用包含实验室检测结果的两个指标确定阈值时，流感表现出明显的季节性。使用综合变量（包含症状监测和实验室检测结果的指标）建立阈值时预报季节性流行开始时间的错误最少，而且在监测流感流行强度时最有效。与温带国家不同，症状性指标用于监测流感活动或用于建立阈值时效果均不太理想。

**结论：**在热带国家，监测和评估流感流行一直具有挑战性，如果有合适的指标，那么流感阈值可以帮助我们及时启动流感防控措施。根据本研究结果，柬埔寨卫生部将进一步提高医学人员和大众对流感的认知。本研究对于热带/亚热带国家以及卫生资源紧缺的国家也具有重要指导作用，流感传播强度的级别可用来评估可能发生的流感大流行的严重程度，同样也可用于评估季节性流感流行的严重程度。

**在**温带地区，由于流感的发病率和死亡率较高，因此造成巨大的疾病负担和经济负担<sup>1-4</sup>。而流感在热带和亚热带国家的疾病负担目前尚不明确，尽管有越来越多的证据提示流感在这些国家的疾病负担与在温带国家的疾病负担相当<sup>3-7</sup>。此外，尽管每年的数据会有所变化，但流感的季节性特征在大部分热带和亚热带地区也能观察到<sup>8-11</sup>。因此，有必要对流感监测数据进行实用有效地分析，在热带和亚热带地区为决策者制定流感防控策略提供依据。

柬埔寨国家流感中心于2006年建立，该中心的流感哨点监测资料显示了近期柬埔寨的流感流行具有明显的季节性<sup>12,13</sup>。根据流感样病例（influenza-like illness, ILI）中流感阳性的比例，流感高峰季节出现在6—12月，与雨季正好吻合，但是这些发现并未被用于指导公共卫生实践。在国家层次上建立

明确的流感流行季节和流行强度级别的阈值可以及时指导启动公共卫生防控措施，如提高预防意识、提高防控措施级别以及分配卫生资源等。许多国家已经使用了不同的方法对流感的流行季节进行预测，如：目测法（visual inspection）预设常量值法（pre-set constant values）以及移动流行法（the moving epidemic method）等<sup>8,14-16</sup>

近期研究结果显示，柬埔寨使用世界卫生组织推荐的一种简单方法来建立流感的季节性阈值和大流行预警阈值，以更好地为公共卫生决策者制定流感防控策略提供依据<sup>17</sup>。世界卫生组织推荐的方法不仅能够用于监测季节性流感的流行强度，也可用于监测潜在的流感大流行的流行强度。2009年流感大流行中我们吸取的教训是：世界卫生组织和全球大部分国家都没有做好评估轻度流感大流行严重程度的准备，因此

<sup>a</sup> 柬埔寨卫生部，传染病控制司，柬埔寨金边

<sup>b</sup> 世界卫生组织驻柬埔寨代表处，柬埔寨金边

<sup>c</sup> 日本国立传染病所，传染病监测中心，日本东京

<sup>d</sup> 东京医科齿科大学医学院，日本东京

<sup>e</sup> 柬埔寨巴斯德研究所，病毒科，柬埔寨金边

<sup>f</sup> 世界卫生组织西太区办公室，新发疾病监测及应急处，菲律宾马尼拉

<sup>g</sup> 世界卫生组织，全球流感项目，瑞士日内瓦

<sup>h</sup> 柬埔寨国家公共卫生研究所，国家公共卫生实验室，柬埔寨金边

<sup>i</sup> 美国疾病预防控制中心，流感项目，柬埔寨金边

投稿日期：2017年1月10日；发表日期：2017年3月15日

doi: 10.5365/wpsar.2017.8.1.002

不能及时进行风险管理及沟通。按照国际卫生条例制定委员会的建议，世界卫生组织正在制定流感大流行严重程度评估 (Pandemic Influenza Severity Assessment, PISA) 框架<sup>18</sup>。如果要评价流感大流行的严重程度，与历史数据的比较显得尤为重要。建立流感预警阈值可以用来比较流感大流行期间和既往季节性流感的数据。据我们所知，本文是热带/亚热带国家中最早评估和利用世界卫生组织的方法来建立阈值的研究之一。

## 方法

### 柬埔寨的流感监测系统

柬埔寨的流感监测系统有两个重要组成部分：(1) 每周的流感样病例症状监测，(2) 流感样病例病人标本进行流感病毒实验室检测。这两部分内容均来自流感监测哨点。尽管柬埔寨还有一个急性重症呼吸道疾病 (severe acute respiratory illness, SARI) 监测系统，但由于该系统仅有近3年的数据，由于SARI病例数量太少而无法进行阈值建立，因此未纳入到本研究。

本研究的研究期间从2009年第1周至2015年第25周，共有8个监测哨点开展监测，包括4家卫生服务中心 (health centres, HCs)，分别位于马德望、磅针、贡布及蒙多基里省；此外，还有分别位于金边市和暹粒省的两家儿童医院以及位于柴桢和茶胶省的两家综合医院。并不是所有的哨点医院都能提供整个研究期间内的数据，以下哨点仅提供了较短时间段内的数据：磅针及蒙多基里省的卫生服务中心（提供了2010年以后的数据），柴桢中心医院（提供了2009年中期以后的数据），茶胶省医院（提供了2009–2012年数据）。因此，研究期间的每个特定时间段内有大约6–8个哨点医院提供数据。

流感样病例的定义为：不明原因突然发热（体温 $>38^{\circ}\text{C}$ ），伴有咳嗽和/或咽痛。尽管由于监测方案每年会有较小的调整导致每年采集的样本数量有所不同，但是每个哨点医院每周大约会采集5–10份流感样病例的鼻咽拭子。除马德望省外，所有的样本均在国家公共卫生实验室和/或柬埔寨巴斯德研究所进行流感病毒检测，马德望省由于检测设备在本省，因此不需要送检。使用商售试剂盒进行病毒RNA提取，并按照标准方案使用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 进行核酸扩增<sup>12,13</sup>。

### 监测流感流行强度的数据来源和指标

从哨点监测系统的4个数据来源提取以下数据：(1) 新

就诊的门诊病人人数，(2) 流感样病例数，(3) 从流感样病例采集的标本送实验室检测数，(4) 采集的标本中流感病毒阳性数。使用2010年第18周至2014年第17周的数据来建立阈值，共867 266名门诊病例，36 885名流感样病例，9136份流感样病例的标本，1482名实验室确诊的流感病例。由于2009年发生了流感大流行，因此建立阈值时未使用2010年第18周之前的数据。每周都计算3个指标：(1) 所有门诊患者中流感样病例的比例 (ILI比例)，(2) ILI病例中实验室确诊流感病毒阳性的比例 (阳性比例)，(3) ILI—流感的综合变量 (合成指标)，即ILI比例和阳性比例的乘积，该指标由Tay等提出<sup>19</sup>。

### 建立流感季节性阈值和预警阈值，对流行强度进行分级

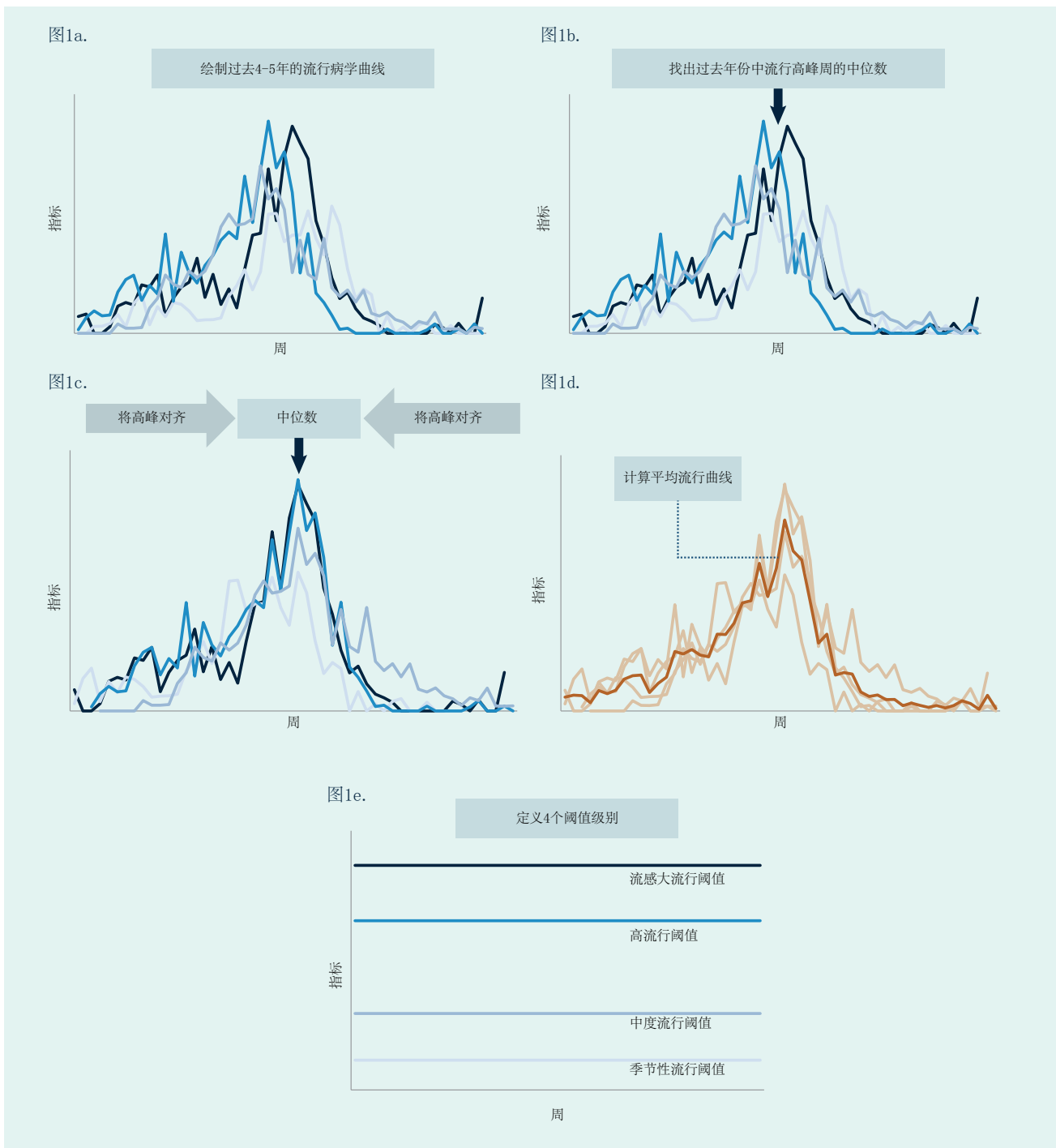
我们对世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 全球流感流行病学监测标准 (WHO手册) 中描述的方法进行了一些调整，分别为上面提到的三个指标建立了流感季节性阈值和预警阈值<sup>17</sup> (图1)。

首先，为了确定不同的阈值，我们先以周为单位绘制了过去4–5年的流行病学曲线 (图1a)；然后我们找到这些年份中流感高峰季节所在周的中位数 (图1b)；接下来将各年度的流感高峰所在周在周中位数处对齐 (图1c)；最后通过计算这些年每周的算术平均数，得出一条平均流行病学曲线，这条曲线显示了流感流行季节的时间分布和数量范围 (图1d)。

最终我们确定了4个级别的阈值：(1) 季节性流行，(2) 中等流行强度，(3) 高流行强度，(4) 流感大流行预警 (图 1e)。由于各个阈值与具体情况有关，因此我们根据不同方法制定了一系列的阈值，包括世界卫生组织指南中推荐的季节性流行及流感大流行预警的方法<sup>17</sup>、Tay等人发表文献中提到的方法<sup>19</sup>、还有经过关键利益相关者讨论后提出的阈值。最终的阈值是基于国内外专家考虑技术性和可行性并经多次深入讨论后达成一致意见确定下来的。

对于季节性阈值，因为我们假设流感的季节性分布大约是半年流行季，半年非流行季，所以我们使用整个研究期间内各周值的中位病作为流感季节的开始<sup>17</sup>。对于中等流行强度的阈值，我们把它定义为高流行强度阈值和季节性阈值之间的一个比较温和的水平，我们探索地使用了研究期间流行季节 (也就是高于季节性阈值的那些周) 的各周值的均值和中位数作为阈值。高流行强度的阈值是指比季节性阈值平均水平更高一些的值，我们比较了均数流行病学曲线和中位数流行病学曲线的高峰值<sup>17,19</sup>。流感大流行阈值是

图1. 世界卫生组织的4级阈值建立方法示意图（改编自世界卫生组织全球流感流行病学监测标准），该示意图是基于柬埔寨2009—2015年流感样病例中流感病毒阳性比例的数据绘制的。



- A. 绘制过去4年或5年的流行曲线，X轴表示“周”，Y轴表示指标。
- B. 找出过去这些年流行高峰周的中位数。
- C. 移动各年份的流行曲线，使各年份的流行高峰周与步骤“B”中确定的中位高峰周对齐。
- D. 计算每周的各年份平均值，并将每周的平均值绘制成平均流行曲线。
- E. 确定阈值级别。

针对流行极其严重的季节，如流感大流行，我们计算了各年峰值的95%和90%可信区间的上限以及第95位或第90位百分位数<sup>17,19</sup>。基于上述4个阈值水平，流感的流行强度被分为5个类别：（1）非流行季节，（2）低流行季节，（3）中等流行季节，（4）高流行季节，（5）大流行季节。

## 评估阈值

将2009年第1周到2015年第25周的三个指标的值分别绘制在标有阈值的图中。当指标的值超过季节性阈值时意味着流感季节开始，如指标值降到季节性阈值以下则标志着流行季节结束。我们使用每年季节性阈值被超越的次数来评估季节性阈值的准确性，根据以往的数据认为柬埔寨每年只有一个流感流行季节<sup>10,12,13</sup>，如果出现多次的流感流行季节，则被认为是“假警报”。我们还比较了两种传统的判断流感季节开始的方法：首周规则，当指标值超过阈值的第一周即认为是流感流行季节已经开始；连续两周规则，当指标值连续两周超过阈值时，认为是流感流行季节的开始<sup>19</sup>。在敏感性分析时，我们加入了2009/2010年度的数据重新计算了阈值，以估计那一次流感大流行对指标和阈值的影响程度。2014年第18周以后的数据为我们提供了一个机会，因为这个数据未被用来计算阈值，所以我们可以使用这个数据对阈值进行评估，实际应用中也是这样。

## 伦理学声明

流感样病例监测系统和流感监测系统是由柬埔寨卫生部组织建立的公共卫生活动，已通过柬埔寨国家伦理委员会批准。本研究未纳入可能含有个人识别信息的数据。

## 结果

### 比较不同指标以监测流感流行强度

根据2009年–2015年的数据计算3个指标进行绘图，ILI病例所占比例显示了每周之间变异很大，且无明显的季节性；但是使用流感阳性比例以及综合变量作图则能显示出明显的季节性，多数年份（5/6）的高峰季节为10–12月（图2）。

### 季节性阈值和流感大流行阈值以及流行强度分级的建立和评价

建立了4个级别的阈值（表1），定义了5类流行强度（表2）。每个阈值是基于下列描述的标准确定的。

## 季节性阈值

图2显示了对于流感阳性比例和综合变量这2个指标来说，多数年份中每年只有一个流感流行季节（图2），如果利用首周规则判断，大部分年份中季节性阈值会被多次超过（表2）。尽管3个指标均显示出有一年出现多个流行季节的情况，但是使用流感样病例比例这个指标显示的出现流行季节的次数最多，而综合变量这个指标显示的次数则最少。如果使用连续两周规则判断，无论是哪个指标，都明显地降低了出现流行季节的次数。值得注意的是，如果使用综合变量，那么每年都显示只有一个流行季节。

## 大流行预警阈值

根据世界卫生组织指南建议的方法<sup>17</sup>以及澳大利亚一项研究中使用的方法<sup>19</sup>，我们探索了一系列的可信区间和百分位数值，并采用了平均流行曲线高峰的90%可信区间的上限作为大流行的阈值（图2）。对于流感阳性比例和综合变量这2个指标来说，90%可信区间的上限值一直高于第百分之90分位数或百分之95分位数的值（数据未展示）。使用流感样病例比例这个指标时，唯一1次超过大流行预警阈值的就是2009年发生的流感大流行（表3）。

## 高流行阈值

本研究中使用了平均值流行曲线的最大峰值作为高流行的阈值（图2），因为平均值流行曲线与中位数流行曲线二者很接近，而且当纳入或不纳入2009–2010年流感大流行年份数据进行敏感性分析时，结果显示当用于确定阈值的数据年份较少时，使用平均值流行曲线更稳定（资料未展示）。如果根据流感阳性比例及综合变量来判断，2009年流感大流行尚未达到高流行的阈值（表3）。

## 中度流行阈值

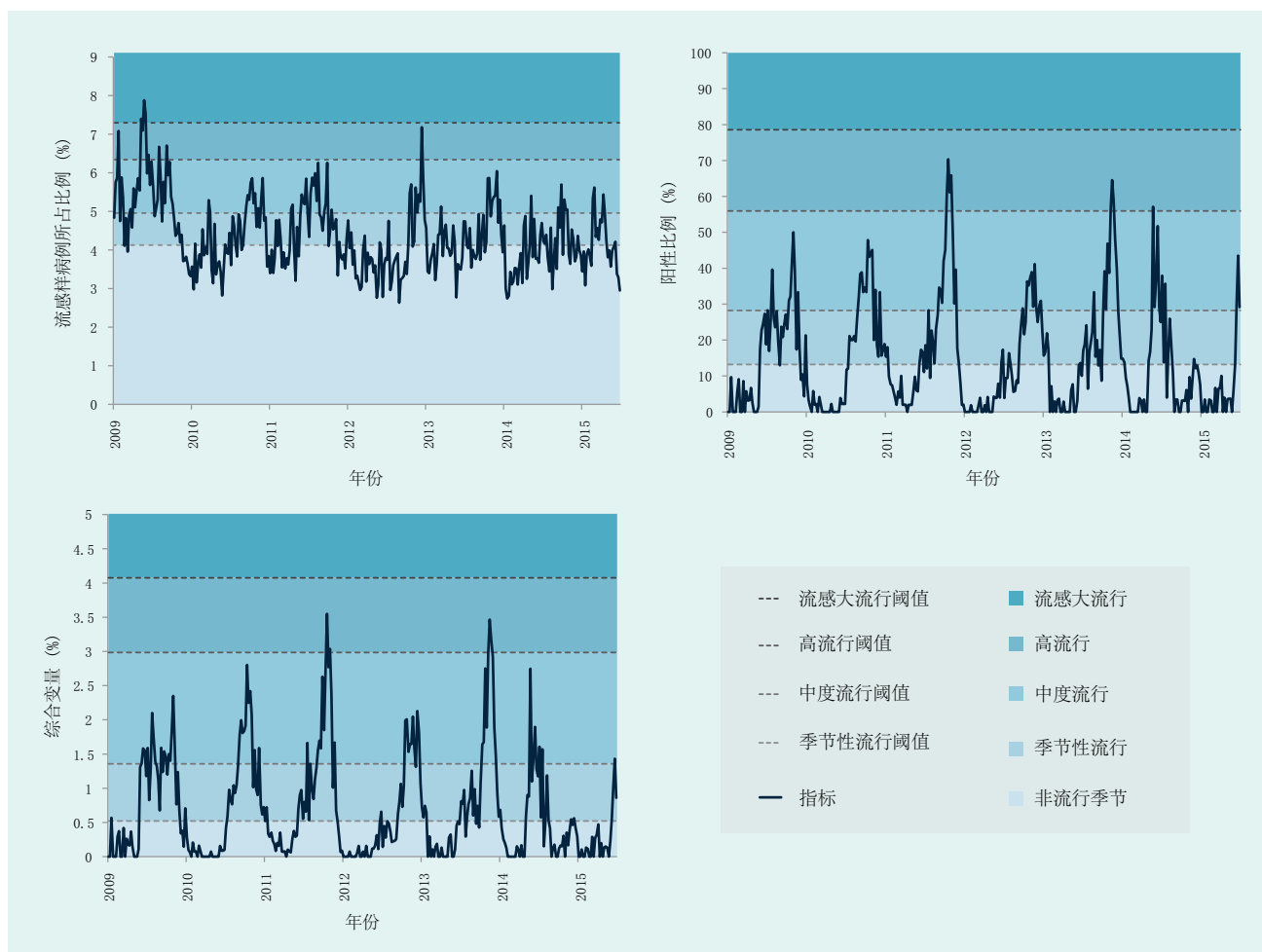
我们使用平均值而非中位数来确定中度流行阈值，是因为使用平均值能更好地显示低流行强度和中等流行强度之间的各周的分布（图2）。按照流感流行季节中的数据分布，如果使用中位数确定阈值，则阈值会在一个比较低水平，与季节性阈值非常接近，从而对于实际操作的指导意义不大。

### 使用2009年流感大流行数据进行阈值的敏感性分析，并将该阈值应用于2014–2015年的数据

最后，我们将2009年流感大流行的数据纳入重新计算



图2. 根据2009–2015年监测数据计算3个指标并进行作图，并在图中标出不同阈值和流行强度分级；三个指标分别为：（1）门诊病例中流感样病例的比例（ILI比例）（2）流感样病例中实验室确诊流感病毒阳性的比例（阳性比例）（3）流感样病例比例与阳性病例的乘积（综合变量）。



阈值，以检验纳入该数据后是否对这三个指标确定的阈值造成影响。结果显示，当纳入2009–2010年数据时，用流感样病例比例这个指标确定的阈值明显升高（图3），而用另外两个指标确定的阈值则变化不大。2014年18周以后的监测数据在确定阈值时没有被纳入，当把建立的阈值应用到2014年18周以后的数据时，情况也类似（表2和图2）。

## 讨论

本研究根据世界卫生组织的方法建立流感季节性流行阈值以及大流行预警阈值，我们针对3个现成的指标探索了一系列的阈值，并最终为柬埔寨建立了具有可操作性的流感阈值。在国内外相关人员共识的基础上，确定了4个流感流行强度的阈值，以此界定流感季节的开始，以及不同的流感流行强度：低、中、高和大流行。

在比较不同指标对监测流感流行强度的作用时，我们发现基于症状的流感样病例比例这个指标未能显示出明显的季节性。但是，流感病毒阳性比例和综合变量这两个包含实验室信息的指标则显示出在柬埔寨通常每年有一个流感流行季节。另外，在整个研究期间，如果使用连续两周规则判断流感流行季节的开始时间，综合变量这个指标的误判最少。

使用2009年流感大流行数据进行阈值敏感性分析，结果显示仅对流感样病例比例这一指标影响较大。2009年大流行期间流感样病例比例的明显增加可能是因为公众意识增强所致，更多的流感样病例去医院就诊和/或医生更倾向于将病人归为流感样病例，而实际上并非是发病率的真正增加。实际上，在2009年流感大流行期间，柬埔寨甲型流感病毒(H1N1)pdm09仅占有所有流感病毒型别的1/3（数据未展示）。这些发现进一步证实了包含实验室检测结果的指标和阈值的稳定性。

表1. 不同阈值对应的3个指标的值, 3个指标分别为: (1) 门诊病例中流感样病例的比例 (ILI病例比例) (2) 流感样病例中实验室确诊流感病毒阳性的比例 (阳性比例) (3) 流感样病例比例与阳性病例的乘积 (综合变量)。

阈值级别	流感样病例比例 (%)	流感阳性比例 (%)	综合变量 (%)
季节性	4.1	13.2	0.5
中度流行	5.0	28.2	1.4
高流行	6.3	56.0	3.0
大流行	7.3	78.6	4.1

表2. 对三个指标分别2009-2015年各周值的中位数作为季节性阈值, 使用首周规则或连续两周规则得到的每年流行季节的次数。3个指标分别为: 流感样病例比例, 流感阳性比例和综合变量。

流行季节*	流感样病例比例		流感阳性比例		综合变量	
	首周**	连续两周***	首周**	连续两周***	首周**	连续两周***
2009/2010	5	2	3	1	2	1
2010/2011	7	3	1	1	1	1
2011/2012	6	2	4	1	1	1
2012/2013	7	2	3	3	3	1
2013/2014	9	4	6	1	6	1
2014/2015	10	5	3	1	4	1

\* 从每年第18周到下一年第17周

\*\* 起始或终止于超过阈值的第一周时

\*\*\* 起始或终止于连续2周超过阈值时

本研究结果显示综合变量是一个比较实用的指标, 可能是由于该指标同时考虑了症状监测和实验室检测两方面的内容, 所以该指标对于判断流感病例的真实增加具有较高的特异性。例如, 2009年流感大流行期间流感样病例比例非常高, 但是流感病毒阳性比例却较低, 这时综合变量这个指标就能更好地解释这种情况。同样, 当流感病毒阳性比例高而流感样病例比例低时, 综合变量比单独使用流感病毒阳性比例更为保守, 从而减少假阳性误判。此外, 当实验室检测样本数量有限或较少时, 可能会导致流感病毒阳性比例波动较大, 这时将症状监测的数据考虑进来就更具实用性了。

最后, 本研究中提出的5种流行强度可应用于PISA框架公约中的季节性流感及潜在流感大流行<sup>18</sup>。而综合变量由于能够考虑到大流行期间潜在的公众意识提高、就医行为增加及报告增加等因素, 因此对于评估流感大流行尤为实用。因为柬埔寨是受到人感染禽流感病毒影响的国家之一, 因此该国对流感大流行的应对准备对本国和国际流感防控尤为重要<sup>20</sup>。

本研究具有一些局限性, 首先, 评估的数据仅来自每个监测点每周5-10份标本, 而且整个研究期间, 报告数据的监测点数量在6-8个之间波动。尽管如此, 数

据的数量和分布足以描述季节性特征以及建立阈值。其次, 哨点监测系统包括公立医院及卫生服务中心, 但并不包括私人诊所, 因此可能不能代表柬埔寨的全人群。为更全面了解全国的流感疾病负担, 下一步开展一些专项调查如卫生资源利用调查尤为重要。最后, 由于受到样本量的限制, 本研究中将儿科与非儿科数据合并起来进行阈值的确定, 而通常儿科流感病毒阳性比例要高于其他人群; 但是, 儿科和其他科的监测数据显示每年的季节性趋势相似 (数据未展示)。总之, 为评估流感流行强度, 在解释阈值时需要与其他信息如流感病毒亚型和其他指标进行综合考虑。

本研究结果具有实际的公共卫生意义, 一旦确定了指标、阈值和分级, 我们就可以实施具体的公共卫生行动<sup>21</sup>, 例如当监测数据超过阈值时即可启动风险沟通。柬埔寨的公共卫生人员和公众对流感的了解仍然很少, 关于流感季节性的信息才刚刚出现。因此, 根据本研究结果, 首先要做的事情是卫生部需考虑提高医务人员和公众的认知: (1) 流感的一般知识及其季节性, (2) 预防措施如呼吸道预防和手卫生等, (3) 预防抗生素滥用。我们考虑通过多种渠道传播这些信息, 如新闻稿, 互联网, 海报和国家呼吸系统疾病和流感通报等。从长远来看, 季节性阈值将有助于判断接种流感疫苗的时间<sup>10,11,21</sup>, 由于热带地区流感流行季节开始的时间变

**表3. 根据三个指标判断的2009—2015年流感季节中不同流行强度\*的持续周数，三个指标分别为流感样病例的比例，流感阳性比例和综合变量**

流行季节**	非流行季节 (周)	低流行 (周)	中度流行 (周)	高流行 (周)	大流行 (周)
<b>流感样病例的比例</b>					
2009/2010	21	9	15	4	3
2010/2011	25	15	12	0	0
2011/2012	21	17	14	0	0
2012/2013	36	8	7	1	0
2013/2014	29	16	7	0	0
2014/2015	27	16	9	0	0
<b>流感阳性比例</b>					
2009/2010	26	18	8	0	0
2010/2011	26	14	12	0	0
2011/2012	28	11	9	4	0
2012/2013	29	13	10	0	0
2013/2014	27	15	7	3	0
2014/2015	38	7	6	1	0
<b>综合变量</b>					
2009/2010	25	14	13	0	0
2010/2011	25	16	11	0	0
2011/2012	25	15	10	2	0
2012/2013	33	10	9	0	0
2013/2014	28	14	8	2	0
2014/2015	38	9	5	0	0

\* 对于季节性流行，是根据是否连续两周超过阈值判定的，对于其他流行强度，则是按照第一周超过阈值判定的。

\*\* 每年第18周开始持续到下一年度的第17周

化较大，因此有必要持续评估流感疫苗的接种时间。

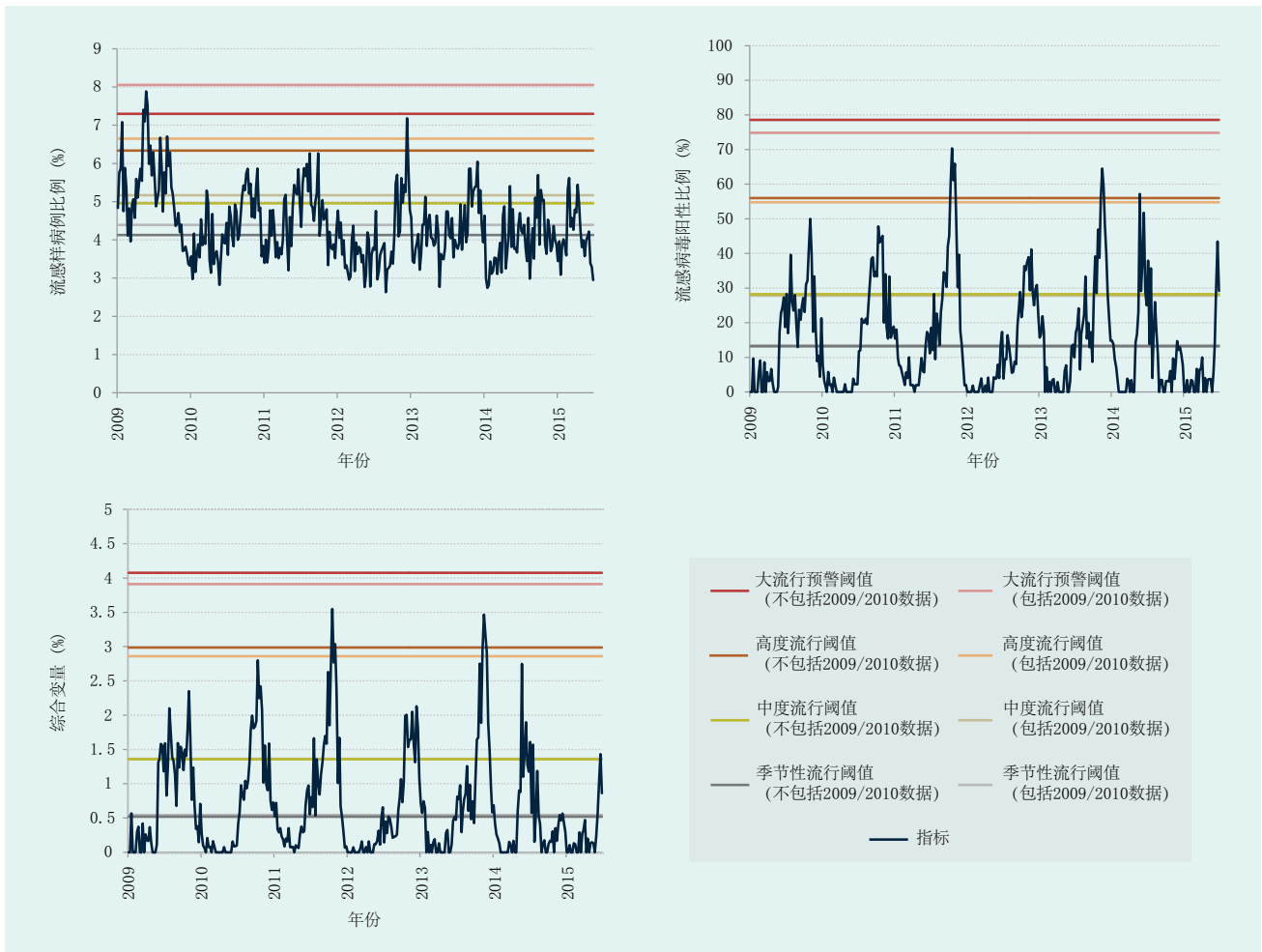
虽然一个国家的经验不具有普遍性，但我们的研究结果对于全球流感防控提供了新的思路，尤其是对热带和亚热带国家。首先，在热带和亚热带国家，ILI症状监测可能不是监测流感流行强度的合适指标。但是欧洲、美国 and 澳大利亚等温带地区国家通常使用ILI这个指标监测流感流行强度<sup>14-16,19</sup>。在热带和亚热带地区，由于多种可导致急性呼吸系统疾病的病原常年流行，因此ILI病例缺乏明显季节性可能是该地区的特点<sup>8-11,21-32</sup>。近期一些有实验室检测数据的研究显示，在绝大部分国家包括非温带国家，流感具有明显的季节性，因此建议使用流感病毒阳性比例以及综合变量来评估流感流行强度<sup>8-11,21-32</sup>。另外，我们的研究结果显示综合变量对于评估流感流行比较实用，这一点与澳大利亚温带地区的研究结果一致<sup>19</sup>，该结果强调了使用多种信息来源指导评估的重要性。考虑到柬埔寨及其它热带和亚热带国家相似的监测系统<sup>21-28</sup>，我们的方法可能也适用于这些国家。

柬埔寨全国共有8个哨点，每星期约收集35份样本，这足以描述流感的流行强度。此外，文献

显示热带和亚热带国家有一些独特的流感流行特征<sup>9-11,27,29</sup>：（1）每年的季节性流行的开始时间和高峰时间会有很大不同；（2）季节性流行的开始时间更平缓；（3）流行季节与非流行季节在流行幅度上差别不明显。本研究也观察到这些特征（图2）。因此在这些地区根据合适的指标设置明确的阈值具有特别重要的意义，可以有效和高效地支持常规公共卫生沟通和资源分配<sup>21</sup>。除了各级卫生部门的领导，来自WHO、美国疾病预防控制中心以及其它组织的全球共同努力也支持了在非温带地区很多资源有限的国家建立全国流感监测系统<sup>10,11,21-34</sup>。我们相信现在正是最大程度利用流感监测数据的时候，为国内和全球公共健康评估和响应等活动提供依据。

本研究发现使用包含实验室信息的两个指标能够展示柬埔寨流感的明显季节特征，从而确定了不同流行强度的阈值和级别。包含症状和实验室数据的综合变量对于判断流感开始流行的时间特异性最好，而且在监测流行强度时也最有效。这种级别分类不但可以评估季节性流感，而且也能评估潜在的流感大流行，有利于国家流感大流行的准备。本研究结果对热带、亚热带以及资源有限的国家都具有重要的影响意义。

图3. 纳入/不纳入2009年流感大流行数据时，根据3个指标建立阈值的敏感性分析



**利益冲突**

无。本文作者与本研究的主题或内容无任何组织、机构、财务、政治或个人利益方面的关系。

**经费支持**

无。

**致谢**

感谢哨点医院和卫生服务中心、柬埔寨国家公共卫生研究院、美国疾病预防控制中心驻柬埔寨办事处等机构对流感样病例监测和流感监测系统的大力支持；感谢Kazunori Oishi、Tamano Matsui、Nobuo Ohta和东京医科齿科大学本科生海外学习奖学金对柬埔寨流感阈值建立项目的支持。

**参考文献**

1. Fact sheet on Influenza (seasonal). Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>, accessed 31 December 2016).
2. Molinari N-AM, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007 Jun 28;25(27):5086–96.
3. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al.; Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med*. 2016 24 Mar;13(3):e1001977.
4. Cheng PY, Palekar R, Azziz-Baumgartner E, Iuliano D, Alencar AP, Bresee J, et al. Burden of influenza-associated deaths in the Americas, 2002–2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015 Aug;9 Suppl 1:13–21.
5. Ng S, Gordon A. Influenza Burden and Transmission in the Tropics. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(2):89–100.
6. Simmerman JM, Uyeki TM. The burden of influenza in East and South-East Asia: a review of the English language literature. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008 May;2(3):81–92.



7. Yang L, Ma S, Chen PY, He JF, Chan KP, Chow A, et al. Influenza associated mortality in the subtropics and tropics: results from three Asian cities. *Vaccine*. 2011 Nov 08;29(48):8909–14.
8. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, Bhuiyan MU, Mah-E-Muneer S, Al Mamun A, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012 Sep 15;206(6):838–46.
9. Durand LO, Cheng PY, Palekar R, Clara W, Jara J, Cerpa M, et al. Timing of influenza epidemics and vaccines in the American tropics, 2002–2008, 2011–2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 May;10(3):170–5.
10. Saha S, Chadha M, Al Mamun A, Rahman M, Sturm-Ramirez K, Chittaganpitch M, et al. Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. *Bull World Health Organ*. 2014 May 01;92(5):318–30.
11. Hirve S, Newman LP, Paget J, Azziz-Baumgartner E, Fitzner J, Bhat N, et al. Influenza seasonality in the tropics and subtropics—When to vaccinate? *PLoS One*. 2016 Apr 27;11(4):e0153003.
12. Mardy S, Ly S, Heng S, Vong S, Huch C, Nora C, et al. Influenza activity in Cambodia during 2006–2008. *BMC Infect Dis*. 2009 Oct 15;9(1):168.
13. Horm SV, Mardy S, Rith S, Ly S, Heng S, Vong S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza viruses circulating in Cambodia from 2009 to 2011. *PLoS One*. 2014 Oct 23;9(10):e110713.
14. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Mott J, Ortiz de Lejarazu R, et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Jul;7(4):546–58.
15. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Beauté J, Jorgensen P, et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015 Sep;9(5):234–46.
16. Overview of influenza surveillance in the United States. Atlanta: The United States Centers for Disease Control and Prevention; 2015 (<https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>, accessed 31 December 2016).
17. Global epidemiological surveillance standards for influenza. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza\\_surveillance\\_manual/en/](http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/), accessed 31 December 2016).
18. Strengthening response to pandemics and other public-health emergencies. Geneva: World Health Organization; 2011 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA64/A64\\_10-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_10-en.pdf), accessed 31 December 2016).
19. Tay EL, Grant K, Kirk M, Mounts A, Kelly H. Exploring a proposed WHO method to determine thresholds for seasonal influenza surveillance. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e77244.
20. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*. 2005 Sep 29;353(13):1374–85.
21. Lucero MG, Inobaya MT, Nillos LT, Tan AG, Arguelles VLF, Dureza CJC, et al. National influenza surveillance in the Philippines from 2006 to 2012: seasonality and circulating strains. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec 19;16(1):762.
22. Azziz-Baumgartner E, Alamgir ASM, Rahman M, Homaira N, Sohel BM, Sharker MAY, et al. Incidence of influenza-like illness and severe acute respiratory infection during three influenza seasons in Bangladesh, 2008–2010. *Bull World Health Organ*. 2012 Jan 01;90(1):12–9.
23. Chadha MS, Broor S, Gunasekaran P, Potdar VA, Krishnan A, Chawla-Sarkar M, et al. Multisite virological influenza surveillance in India: 2004–2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 May;6(3):196–203.
24. Chittaganpitch M, Supawat K, Olsen SJ, Waicharoen S, Patthamadilok S, Yingyong T, et al. Influenza viruses in Thailand: 7 years of sentinel surveillance data, 2004–2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 Jul;6(4):276–83.
25. Khamphongphane B, Ketmayoon P, Lewis HC, Phonekeo D, Sisouk T, Xayadeth S, et al. Epidemiological and virological characteristics of seasonal and pandemic influenza in Lao PDR, 2008–2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 May;7(3):304–11.
26. Kosasih H, Roselinda, Nurhayati, Klimov A, Xiyan X, Lindstrom S, et al. Surveillance of influenza in Indonesia, 2003–2007. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 May;7(3):312–20.
27. Western Pacific Region Global Influenza Surveillance and Response System. Epidemiological and virological characteristics of influenza in the Western Pacific Region of the World Health Organization, 2006–2010. *PLoS One*. 2012;7(5):e37568.
28. Radin JM, Katz MA, Tempia S, Talla Nzussouo N, Davis R, Duque J, et al. Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006–2010. *J Infect Dis*. 2012 Dec 15;206 Suppl 1:S14–21.
29. Bi-weekly influenza situation update. Manila: World Health Organization Regional Office for the Western Pacific; 2016 ([http://www.wpro.who.int/emerging\\_diseases/Influenza/en/](http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/Influenza/en/), accessed 31 December 2016).
30. Flu Express. Hong Kong SAR (China): Department of Health; 2016 ([http://www.chp.gov.hk/en/guideline1\\_year/29/134/441/304.html](http://www.chp.gov.hk/en/guideline1_year/29/134/441/304.html), accessed 31 December 2016).
31. Pacific Syndromic Surveillance. New Caledonia: Pacific Public Health Surveillance Network; 2016 (<http://www.spc.int/phs/PPHSN/Surveillance/Syndromic.htm>, accessed 31 December 2016).
32. Weekly Report. China: Chinese National Influenza Center; 2016 (<http://www.chinaivdc.cn/cnic/en/Surveillance/WeeklyReport/>, accessed 31 December 2016).
33. Steffen C, Debellut F, Gessner BD, Kasolo FC, Yahaya AA, Ayebazibwe N, et al. Improving influenza surveillance in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ*. 2012 Apr 01;90(4):301–5.
34. Polansky LS, Outin-Blenman S, Moen AC. Improved Global Capacity for Influenza Surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):993–1001.