

2010-2014年澳大利亚新南威尔士州季节性流感相关急诊需求

David J Muscatello^a, Kendall J Bein^b and Michael M Dinh^{b,c}

通讯作者: David Muscatello (电子邮箱: david.muscatello@unsw.edu.au)

背景: 医疗机构数据库中记录的流感诊断病例数通常会低估流感对健康和医疗卫生的影响。本研究旨在估算澳大利亚新南威尔士州因流感所致的医院急诊科总需求以及非住院的急诊需求。

方法: 我们用广义相加时间序列模型, 估算2010-2014年澳大利亚新南威尔士州每周的流感实验室确诊病例与每周的呼吸系统疾病、感染性疾病、心血管疾病以及各种原因的总急诊就诊率以及非住院急诊就诊率之间的关系。急诊就诊类型依据急诊诊断编码确定, 如无诊断记录, 则依据疾病症状进行判断。

结果: 全人群每年因流感所致的呼吸系统疾病、感染性疾病、心血管疾病以及所有原因的就诊率估计值分别为120.6//10万/年(99.9%可信区间为102.3-138.8)、79.7/10万/年(99.9%可信区间为70.6-88.9)、14.0/10万/年(99.9%可信区间为6.8-21.3)和309.0/10万/年(99.9%可信区间为208.0-410.1)。在呼吸系统疾病就诊者中, 流感所致的就诊率在5岁以下儿童组和85岁以上老人中最高。儿童组的感染性疾病和所有原因的就诊率最高, 心血管疾病就诊率在各年龄组间无显著差异。不同年份和不同年龄组的就诊率有很大变化, 而且在某些年份或某些年龄组中没有显示出统计学关联。73.4%的呼吸系统疾病不需要住院, 而其他类别疾病非住院的比例更高些。约1%的急诊就诊、10%以上的呼吸系统疾病或感染性疾病就诊与流感相关。

讨论: 在新南威尔士州, 流感与医院就诊所造成的巨大疾病负担有关, 而且各年份的疾病负担各不相同。

流感仍然是一个公共卫生挑战¹。流感与全球人群每年不同的超额死亡人数有关^{2,3}。流感是疫苗可预防疾病¹, 其对发病和死亡的影响程度尚不清楚。因此, 估计各种情形下的流感疾病负担是世界卫生组织(World Health Organization, 简称WHO)的优先任务⁴。目前只有少数研究估计了流感对较轻健康结局的影响, 包括医院急诊就诊等⁵⁻⁸。人们越来越认识到, 流感的影响已经超出了呼吸系统疾病, 涉及了循环系统疾病以及其他疾病^{2,9}。

流感相关疾病在医院数据库以及死亡数据库中记录的非常少, 如果仅统计流感实验室确诊病例, 那么会明显低估流感对人群的影响。在澳大利亚, 医院急诊科通常将流感病例诊断为发热、非特异性感染或非呼吸系统疾病¹⁰。在流感季节, 高热惊厥的患儿增多¹¹。因此, 统计学的时间序列分析被用来估计全人群流感相关的发病和死亡^{2,10,12}。

本研究采用时间序列分析来估计2010-2014年澳大利亚新南威尔士州不同年份和不同年龄组流感相关的急诊就诊率、就诊数量及就诊比例。由于部分急诊病

例需要住院治疗, 被纳入住院病例的估计, 因此我们还对非住院急诊情况进行了估计。

方法

研究设计和地点

本研究是对新南威尔士州2010-2014年五年间的管理信息系统数据库中的急诊就诊记录的回顾性、生态学时间序列分析。新南威尔士州是澳大利亚人口最多的州, 面积超过80万平方公里, 多样化的城乡人口共计750万^{13,14}。

数据来源

研究所用数据包括研究时间段内新南威尔士州急诊科数据库中的所有就诊记录¹⁵。数据库包含了新南威尔士州大多数公立医院常规收集的急诊病例的管理信息和临床信息。排除标准为: 在研究时间段内未提交数据的医院, 既往就诊后预约的随诊, 到达医院时以及从其他医院转诊到医院时死亡的病例¹⁵。人群分母数据来自澳大利亚统计局¹⁴。

^a 澳大利亚, 新南威尔士大学, 公共卫生与社区医学学院

^b 阿尔弗雷德王子医院, 急诊部

^c 悉尼大学, 急诊医学系

投稿日期: 2017年4月18日; 发表日期: 2017年9月25日

doi: 10.5365/wpsar.2017.8.2.002

在数据分析之前，我们为急诊数据库中的每一次就诊指定了唯一的临床类别。根据记录的主要急诊诊断编码来确定类别，必要时根据就诊临床症状进行分类，这些临床症状在既往文献中已给出定义，而且也包括每种诊断的实例¹⁵。医生在每次急诊接诊时，从医院的电子病例医疗记录信息系统清单中为病例选择一个诊断名称，然后信息系统会根据医院的诊断分类标准为病例分配一个诊断编码。各医院信息系统的诊断分类标准有所不同，可以是国际疾病分类ICD-9 (International Classification of Diseases versions 9, ICD-9) 或ICD-10, 或医学临床术语系统命名法 (Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terminology, SNOMED-CT)。

为估计流感对人群健康的影响，在回归分析中使用代表每周人群流感发病率变化的时间序列作为自变量。澳大利亚所有微生物实验室确诊的流感病例均应报告给地区和州卫生部门，因此我们使用新南威尔士州的流感报告病例数来准备时间序列。去除个人识别信息的州级的病例报告数据来自国家级卫生部门¹⁶。

结局

我们将呼吸系统疾病、感染性疾病、心血管疾病以及所有原因合计的就诊率作为时间序列模型的结局变量。流感与心血管疾病不良结局之间的关系已经众所周知，并经常被纳入流感相关死亡的研究中⁹。使用时间序列方法估计流感疾病负担时，使用所有原因的就诊可以最大程度地估计流感相关的疾病负担²。

对全部急诊就诊率和非住院急诊就诊率进行时间序列分析时，按照全人群以及各年龄组分别分析，年龄分组按照WHO流感负担估算指南的建议，分为0-4岁、5-14岁、15-49岁、50-64岁、65-84岁、和85岁及以上⁴。

分析

我们使用半参数广义相加模型，对流感的时间序列进行急诊结局的回归分析。时间序列模型中，每种临床类别、年龄、住院情况均以每周急诊就诊率为因变量（结局）。每个时间序列模型包含研究时间段内全部260周的观测值。

考虑到流感实验室检测数量以及由此所致的流感报告病例数逐年明显增加，因此，对每年的流感病例周报告病例数作为单独的变量进行分析^{2,17}。除分析年份外，其余各年份的流感时间序列设为零。

急诊就诊量的时间序列变化大部分不是由流感引起的，而可能是由于季节因素或其他非线性因素所致。因此，在模型中包括了自然三次平滑曲线（连续周数）作为非参数自变量¹²。

对于一个给定的临床类别、年龄组和住院情况分组，模型方程式为：

$$\begin{aligned} \text{Expected}(\text{visit rate}) = & \beta_0 + \beta_1(\text{ChristmasNewYear}) + \beta_2(\text{SchoolHoliday}) + \beta_3(\text{Easter}) + \\ & \beta_4(\text{JanuaryWeek2}) + \left[\sum_{\text{year}=2010}^{2014} \beta_{5,\text{year}}(\text{influenza}_{\text{year}}) \right] + \beta_6 t + \text{spline}(t) \end{aligned}$$

在该方程式中，“Christmas”（圣诞节）、“New Year”（元旦）、“SchoolHoliday”（学校放假）、“Easter”（复活节）、“January Week 2”（一月第二周）作为节日指示变量（赋值为0或1），急诊量低的时期，通过使用所有原因急诊的周分布箱式图来识别。 $\text{influenza}_{\text{year}}$ 变量为每年季节性流感报告病例数的周时间序列。 β 值为各参数自变量的模型参数估计值， β_0 为模型截距。基于既往研究，我们将平滑曲线自由度定为31¹²。

用流感参数估计值 ($\beta_{5,\text{year}}$) 乘以每周流感变量观测值 ($\text{influenza}_{\text{year}}$)，获得与流感变量相关的就诊量周估算值。用年中人口估计值将每年就诊次数转换为年就诊率。

将估算的流感相关的就诊量和急诊总就诊量分别作为分子和分母，计算各种结局类型以及各年龄组的流感相关急诊就诊比例。

由于估算值涉及多个年份、年龄组和就诊类别，因此计算99.9%可信区间 ($\alpha = 0.001$) 以减少因机会所致的统计学差异。我们使用的公式为：参数估计值 $\pm 3.290 \times$ 标准误，其中3.290为标准正态分布的99.9%临界值 (z 值)。五年均值可信区间的标准误为五年平均值标准误平方和除以5（平均的年数）的平方根。无统计学差异的年估计值作为0被包括在平均值中，标准误计为零。

用SAS 9.4（美国，卡里，SAS）进行统计分析¹²，过程和选项依照文献中所描述的方法。假定为正态分布模型残差，并用残差的分位数-分位数图 (QQ图) 进行检验。在残差模型中使用自相关图对序列自变量无时间相关性（自相关）进行检验。

敏感性分析

敏感性分析是为了评估流感发病率是否与就诊类型相关，因为就诊类型可能是由流感所导致，另外将伤害就诊率也对流感报告病例时间序列进行了回归分析。

伦理学

本研究经新南威尔士州人口与卫生服务研究伦理委员会批准。研究数据中不包含病例个人识别信息。

结果

研究数据的特征

2010年1月至2014年12月，急诊就诊记录共计1180万次，其中到115家医院的1080万次就诊记录符合纳入标准，782万次（72.8%）为非住院急诊就诊。

在本研究所包含的临床类别中，伤害所占比例最大（平均就诊率=117次/10万/周），其次是呼吸系统疾病（49.0次/10万/周）、心血管疾病（44.2次/10万/周）和感染性疾病（22.9次/10万/周）。在非住院的急诊就诊中，情况也类似。流感实验室检测数量呈显著的逐年增加趋势，整个研究期间共有44308例流感报告病例，其中几乎半数（20744例，46.8%）报告于2014年。

模型拟合

在老年人群中除了心血管疾病外，每个临床类别和年龄组至少发现一个有统计学显著性的假期效应。去除一些远离正常的极端观测值以及一些残差自相关后，QQ图显示模型对观测值的拟合度较好。

主要结果

每个临床类别中均有明显的流感相关超额就诊率，尤其是呼吸系统疾病和感染性疾病。2012年、2013年和2014年的超额最突出（图1）。

2012年呼吸系统疾病的急诊超额就诊率在5岁以下儿童组（939.0次，99.9%可信区间为559.4–1318.7/10万人口/年）和85岁及以上年龄组（987.7次，99.9%可信区间为793.4–1181.9/10万人口/年）最高（图S1，表S1，附件1）。对于感染性疾病，2012年急诊超额就诊率在5岁以下儿童组最高（821.6次，99.9%可信区间为657.8–985.4/10万人口/年）（图S2，表S1）。2011年，心血管疾病的急诊超额

就诊率较难区分，85岁及以上年龄组最高（433.0次，99.9%可信区间为179.8–686.3/10万人口/年）（图S3，表S1）。2012年在所有原因的急诊就诊中，超额就诊率还是在5岁以下儿童组（2368.0次，99.9%可信区间为1544.1–3191.8/10万人口/年）和85岁及以上年龄组（1778.4次，99.9%可信区间为1060.0–2496.9/10万人口/年）最高（图S1，表S1）。

对2010–2014年计算平均急诊就诊率，发现年龄和呼吸系统疾病就诊率估计值之间呈现U形关系，根据可信区间的大小，5岁以下儿童组和65岁以上年龄组的就诊率要高于15–64岁年龄组。对于感染性疾病而言，就诊率估计值在5岁以下年龄组最高，其次为5–14岁年龄组，差异有统计学意义。5岁以下年龄组的感染性疾病就诊率估计值明显高于该年龄组的呼吸系统疾病就诊率估计值。心血管疾病急诊就诊率估计值仅在5–14岁、15–49岁和65–84岁年龄组较为明显，但各年龄组间无统计学差异。所有原因的急诊就诊率估计值在5岁以下年龄组最高，之后随年龄增长逐渐下降，50–64岁年龄组最低，之后又随年龄增长逐渐上升，85岁及以上年龄组就诊率估计值约为5岁以下年龄组估计值的一半（表1）。

在全人群中，流感相关的呼吸系统疾病的年均急诊就诊率为120.6/10万人口/年（99.9%可信区间为102.3–138.8/10万人口/年），每年就诊次数为8887次/年（99.9%可信区间为7548–10227次/年）。而感染性疾病的流感相关急诊就诊率为79.7/10万人口/年（99.9%可信区间为70.6–88.9/10万人口/年），每年就诊数为5856次/年（99.9%可信区间为5192–6519次/年）。心血管疾病的流感相关急诊就诊率为14.0/10万人口/年（99.9%可信区间为6.8–2.3/10万人口/年），每年就诊数为1033次/年（99.9%可信区间为499–1567次/年）。全人群各种原因合计的流感相关的年均急诊就诊率为309.0/10万人口/年（99.9%可信区间为208.0–410.1/10万人口/年），年就诊数为22619次/年（99.9%可信区间为15268–29969次/年）（表1）。

50岁以下年龄组中，总急诊就诊率和非住院急诊就诊率估计值之间无统计学差异。在老年组，非住院急诊就诊率远远低于总急诊就诊率估计值，尤其是呼吸系统疾病和感染性疾病。对全人群来说，非住院急诊就诊次数和总急诊就诊次数估计值相近。对各年计算平均值，也呈现上述模式特征。上述结果提示，患流感相关疾病的老年人更可能住院（表S2和S4，附件1）。

与总急诊就诊情况相比，非住院急诊就诊也呈现了类似的有统计学关联的模式（表1）。全人群流感相关的非住院的呼吸系统疾病年均急诊就诊率为

图1. 2010-2014年新南威尔士州全人群流感周报告病例数观测值，以及所有原因和各临床类别（心血管疾病、感染性疾病、呼吸系统疾病）的流感相关和非流感相关（本底）的急诊就诊率估算值和实际观测值（/10万人口/周）（n = 260周）

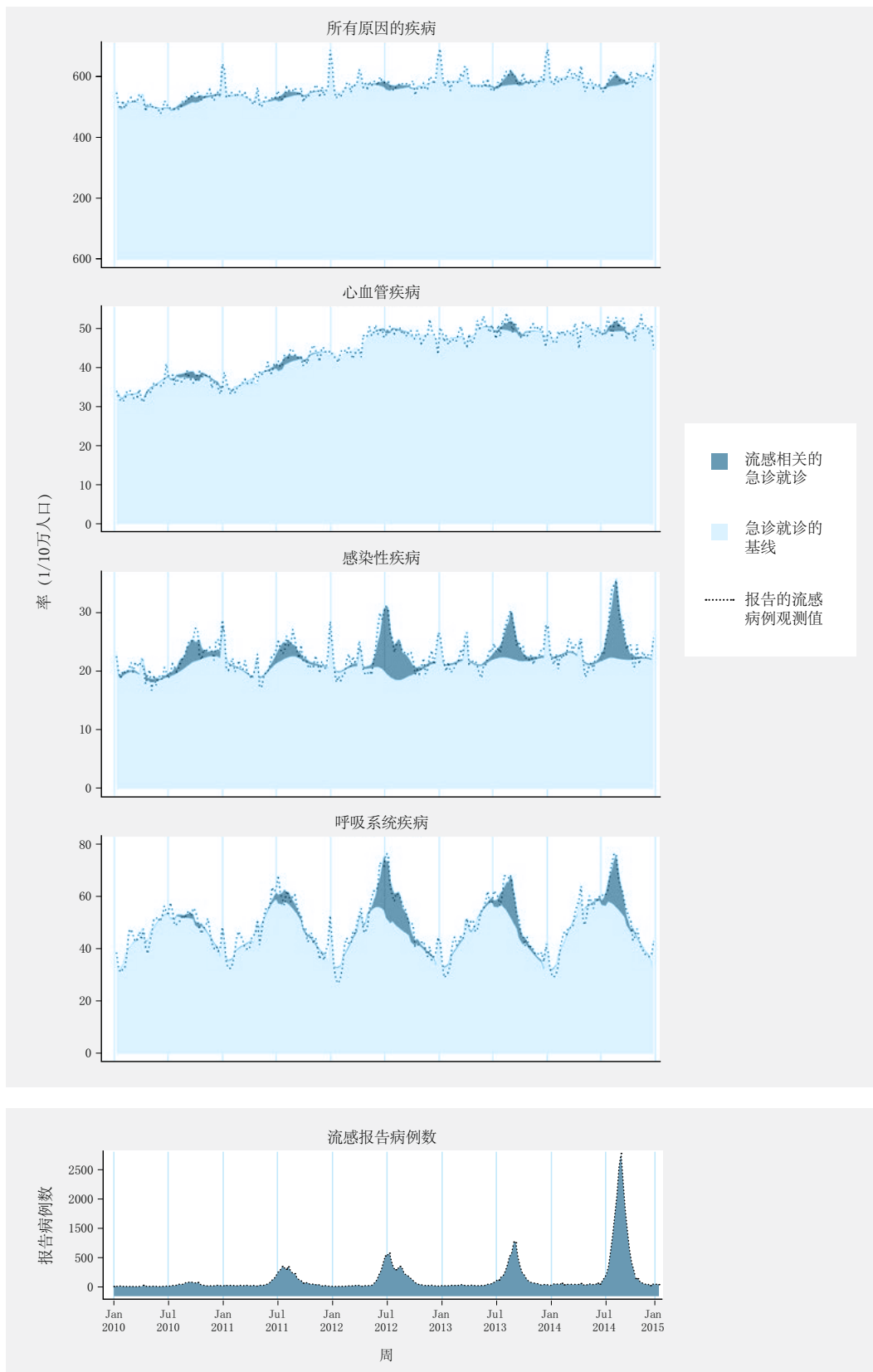


表1. 2010-2014年新南威尔士各临床类别疾病和各年龄组流感相关的年均急诊就诊率 (/10万口人/年) 及急诊就诊数

临床类别	年龄组 (岁)	就诊率	(99.9% CI)	就诊数	(99.9% CI)
呼吸系统疾病	0 - 4	187.8	(111.9 to 263.7)	902	(537 to 1266)
	5 - 14	106.9	(71.2 to 142.6)	976	(651 to 1301)
	15 - 49	80.7	(72.6 to 88.9)	2845	(2558 to 3132)
	50 - 64	95.0	(80.7 to 109.3)	1275	(1085 to 1465)
	65 - 84	178.6	(160.1 to 197.1)	1724	(1544 to 1903)
	≥ 85	208.6	(115.1 to 302.0)	335	(200 to 470)
	全年龄组	120.6	(102.3 to 138.8)	8887	(7 548 to 10 227)
感染性疾病	0 - 4	361.0	(291.2 to 430.8)	1740	(1405 to 2076)
	5 - 14	144.1	(123.3 to 165.0)	1304	(1117 to 1492)
	15 - 49	57.9	(51.2 to 64.6)	2035	(1800 to 2269)
	50 - 64	24.8	(20.1 to 29.6)	336	(272 to 401)
	65 - 84	25.6	(19.7 to 31.6)	248	(191 to 305)
	≥ 85	45.5	(25.2 to 65.8)	68	(38 to 99)
	全年龄组	79.7	(70.6 to 88.9)	5856	(5192 to 6519)
心血管疾病	0 - 4	-3.4	(-5.8 to -0.9)	-16	(-28 to -4)
	5 - 14	6.3	(2.8 to 9.7)	57	(26 to 89)
	15 - 49	5.7	(1.9 to 9.6)	203	(67 to 339)
	50 - 64	0.0	(0.0 to 0.0)	0	(0 to 0)
	65 - 84	16.7	(0.2 to 33.2)	152	(2 to 301)
	≥ 85	17.0	(-63.3 to 97.3)	28	(-82 to 138)
	全年龄组	14.0	(6.8 to 21.3)	1033	(499 to 1567)
所有原因	0 - 4	1013.9	(692.1 to 1 335.8)	4856	(3315 to 6397)
	5 - 14	455.5	(311.7 to 599.3)	4115	(2820 to 5410)
	15 - 49	175.3	(102.8 to 247.7)	6174	(3625 to 8724)
	50 - 64	49.3	(15.7 to 82.9)	668	(213 to 1123)
	65 - 84	194.3	(125.0 to 263.6)	1870	(1199 to 2540)
	≥ 85	506.9	(318.4 to 695.5)	761	(475 to 1047)
	全年龄组	309.0	(208.0 to 410.1)	22 619	(15 268 to 29 969)

注：无统计学差异的年估计值被包括在均值中为零，标准误为零。CI=可信区间。统计学差异的阳性结果以粗体显示，阴性结果以斜体显示。

88.5/10万人口/年（99.9%可信区间为74.7-102.3/10万人口/年），占呼吸系统疾病流感相关年均急诊就诊数的73.4%。非住院的流感相关的感染性疾病年均急诊就诊率为69.8/10万人口/年（99.9%可信区间为61.9-77.7/10万人口/年），占感染性疾病流感相关年均急诊就诊数的87.4%。非住院的流感相关的心血管疾病年均急诊就诊率为12.2/10万人口/年（99.9%可信区间为7.9-16.5/10万人口/年），占心血管疾病流感相关年均急诊就诊数的87.1%。所有原因的流感相关的非住院急诊超额就诊率为287.1/10万人口/年（99.9%可信区间为196.2-378.0/10万人口/年），占流感相关年均超额急诊就诊数的92.8%（表2）。

呼吸系统疾病急诊就诊中每年平均有4.7%与流感相关，而呼吸系统疾病非住院急诊就诊中平均有5.6%与流感相关。感染性疾病的急诊就诊中，每年平均有6.7%与流感相关，而感染性疾病非住院急诊就诊中平均有8.4%与流感有关。心血管疾病中的相应比例分别为0.6%和1.1%，所有原因的急诊就诊中相应比例分别为1.1%和1.3%。5-14岁年龄组感染性疾病的相应比例最高，分别为12.4%和13.6%（表S5，附件1）。

敏感性分析

以伤害就诊率对流感发病率进行回归分析时，在2013年5-14岁年龄组中发现了二者间的统计学关联，流感相关的伤害急诊就诊率为208.5/10万人口/年（99.9%可信区间为44.9-372.2/10万人口/年）。2012年7个年龄组中的6个年龄组以及2014年7个年龄组中的3个年龄组均未发现有统计学关联（表S6，附件1）。流感相关的伤害急诊就诊比例为0.6%。

讨论

本研究估计平均大约有1%的急诊就诊与流感相关，10%以上的呼吸系统疾病或感染性疾病急诊就诊与流感相关，而且与流感相关的急诊集中发生在冬季中期至早春阶段。在所有原因的急诊中，与流感相关的急诊就诊率超过300/10万人口/年，其中，流感相关的呼吸系统疾病就诊率为121/10万人口/年，流感相关的感染性疾病就诊率为80/10万人口/年。可能与流感相关的心血管疾病就诊率为14/10万人口/年，尽管与呼吸系统疾病和感染性疾病的急诊就诊相比，心血管疾病在各年和各年龄组中未显示出与流感有统计学关联。根据急诊就诊的类别，流感相关的疾病负担在小年龄组和高年龄组中最大。5岁以下儿童中，与流感有关的

所有原因的就诊率超过1000/10万人口/年，85岁及以上老人与流感有关的所有原因的就诊率超过400/10万人口/年。大约3/4的流感相关的呼吸系统疾病急诊不需要住院，而87%的流感相关的感染性疾病急诊不需住院、93%的流感相关的所有原因的急诊就诊不需住院。与老年人相比，低龄儿童的住院可能性更低。

在流感大流行后，2010-2014年新南威尔士州流感相关的呼吸系统疾病急诊就诊率估计值为121/10万人口/年，明显低于加拿大安大略省以及美国纽约市其他时段的估计值^{5,8}。造成差异的原因可能包括不同时间的流感活动水平和毒力、流感疫苗的覆盖率和疫苗效果、医疗服务的可及性和费用、或者不同的模型方法等因素。本研究中流感大流行后的年份为2010年，当年的流感活动水平确实非常低，而且本研究的模型方法可能比其他研究中的模型方法所获得的估计值更保守¹²。

解释不同年份流感引起的疾病负担不同时，需要了解当年流感的流行毒株以及流感疫苗的效果。澳大利亚对一些高危人群实施流感疫苗免费接种，其中最大的目标人群是老年人，65岁及以上年龄组人群在研究时间段内的流感疫苗接种率约为70%¹⁸。而年龄较小人群的流感疫苗接种率明显较低，50-64岁年龄组人群约为33%，更年轻组的人群则低于20%¹⁹。

2010年澳大利亚的流感流行株为2009甲型H1N1流感病毒，但病毒流行水平较低（表S7，附件1）。这种低流行强度与较低水平的流感相关急诊数量相一致，尽管在低年龄组人群尤其是感染性疾病的急诊量仍较大。

2011年，甲型H3N2流感病毒和2009甲型H1N1流感病毒共同流行，但总体流行水平仍较低（表S7）。流感疫苗的保护效果也较好，针对2009甲型H1N1流感病毒的保护率可达70%以上^{20,21}。高年龄组人群由于以前存在的免疫力，所以对2009甲型H1N1流感病毒的易感性较低^{2,12,19,22,23}。上述因素都可能是造成2010-2011年流感相关急诊数水平较低的原因。

在研究期间内，2012年是流感流行水平最高的一年，甲型H3N2流感病毒为优势流行株，其次是B型流感病毒（表S7）。因此在所研究的几个年份中，2012年是全人群以及5岁以下儿童呼吸系统疾病或感染性疾病急诊就诊量最高的年份，65岁以上人群的呼吸系统疾病、感染性疾病以及所有原因的急诊就诊率也最高。2012年，澳大利亚针对甲型H3N2流感病毒的疫苗保护率低至30%，这可能是由于甲型H3N2流感病毒发生

表2. 2010-2014年新南威尔士各临床类别和各年龄组流感相关的非住院急诊就诊率 (/10万口人/年) 和急诊就诊数

临床类别	年龄组 (岁)	就诊率	(99.9% CI)	就诊数	(99.9% CI)
呼吸系统疾病	0-4	276.8	(185.9 to 367.8)	1337	(896 to 1778)
	5-14	142.7	(106.5 to 179.0)	1295	(968 to 1621)
	15-49	69.0	(61.9 to 76.2)	2432	(2182 to 2682)
	50-64	54.2	(44.9 to 63.4)	727	(605 to 850)
	65-84	70.6	(59.9 to 81.4)	682	(578 to 787)
	≥85	30.6	(2.4 to 58.8)	49	(8 to 91)
	全年龄组	88.5	(74.7 to 102.3)	6525	(5511 to 7538)
感染性疾病	0-4	319.5	(258.2 to 380.7)	1539	(1245 to 1833)
	5-14	131.6	(112.8 to 150.5)	1191	(1021 to 1361)
	15-49	53.3	(47.7 to 59.0)	1875	(1677 to 2073)
	50-64	18.5	(14.9 to 22.2)	251	(202 to 300)
	65-84	11.9	(7.1 to 16.6)	113	(69 to 158)
	≥85	<i>-15.3</i>	(-22.8 to -7.7)	-22	(-32 to -11)
	全年龄组	69.8	(61.9 to 77.7)	5121	(4547 to 5694)
心血管疾病	0-4	<i>-2.2</i>	(-4.2 to -0.2)	-11	(-21 to -1)
	5-14	5.8	(2.7 to 8.9)	53	(25 to 82)
	15-49	9.3	(5.4 to 13.2)	329	(191 to 467)
	50-64	5.6	(1.3 to 9.9)	77	(17 to 136)
	65-84	12.8	(4.2 to 21.4)	116	(38 to 194)
	≥85	22.0	(-6.2 to 50.3)	30	(-11 to 70)
	全年龄组	12.2	(7.9 to 16.5)	900	(586 to 1214)
所有原因	0-4	1090.0	(787.1 to 1392.8)	5235	(3780 to 6690)
	5-14	432.0	(301.3 to 562.7)	3903	(2726 to 5080)
	15-49	174.2	(109.7 to 238.8)	6141	(3869 to 8413)
	50-64	89.4	(37.5 to 141.3)	1177	(497 to 1857)
	65-84	122.3	(52.1 to 192.4)	1106	(473 to 1739)
	≥85	<i>-93.9</i>	(-178.7 to -9.1)	-132	(-252 to -13)
	全年龄组	287.1	(196.2 to 378.0)	20997	(14 383 to 27 611)

注：无统计学差异的年估计值被包括在均值中为零，标准误为零。CI=可信区间。统计学差异的阳性结果以粗体显示，阴性结果以斜体显示。

抗原漂移所致。而针对B型流感病毒的疫苗保护率也只有中等水平（56%）²⁴。

2013年流感流行水平总体较低。甲型H3N2流感病毒仍为优势流行株（表S7）。与邻近年份相比，低年龄组人群的流感相关的急诊就诊量较为明显。2013年针对甲型H3N2流感病毒的疫苗保护率达到67%²⁴，这可能是高年龄组人群在2013年流感相关急诊就诊率低于邻近年份的原因。

2014年时，甲型H1N1流感病毒成为优势流行株，甲型H3N2流感病毒也同时流行。在研究时间段内，2014年是流感流行强度第二高的年份（表S7）。2014年流感疫苗针对甲型H1N1流感病毒的保护率为55%，针对甲型H3N2流感病毒的保护率低至26%²⁴，这可能是造成该年度高年龄组人群流感相关急诊就诊率较高的原因。

本研究具有一些局限性。在新南威尔士州，急诊病例的诊断记录是医生常规工作的一部分，受过疾病分类培训的卫生信息管理人员不负责此项工作。信息系统随时间发生的变化可能会导致诊断记录和其他信息的不一致。而且各医院的诊断分类也各不相同¹⁵。我们没有其它病毒如呼吸道合胞病毒的信息，因此可能会引起残余混杂。我们使用的流感报告数也可能有偏倚存在，因为是否进行流感实验室检测由医务人员决定，流感病例是由各级医疗机构报告的。但是，流感病例报告的地理分布范围很广，而且只针对流感进行报告，因此特异性较好。

新南威尔士州共有186个急诊部，其中有19%的急诊部在研究时间段内未向急诊信息收集数据库进行报告，另有3%未被纳入研究。因此，本研究会低估全州的水平。然而未参加本研究的医院以及被排除的医院均为偏远地区的小型地区医院¹⁵。不过，本研究所用数据包括了全州公立医院大约87%的急诊就诊量²⁵。新南威尔士州的急诊几乎均为公立服务^{26,27}。

很难解释为何流感相关的就诊与伤害存在统计学关联。即使我们将统计水准设定较高，也可能由于机会造成二者出现阳性关联。由于天气或者其他因素可能与流感流行季节变化同步，因此可能会出现无法测量的混杂。因患流感而在家休息，可能会使发生伤害的机会更少，但是否如此尚需进一步研究。

在模型中我们使用的是全人口而非分年龄组的人群流感报告病例数，这可能是导致流感相关急诊估算值为负数的原因，但实际上估计值不可能为负数。模型中使用分年龄组人群的流感报告病例数可能会提高估计的准确程度，但尚需进一步研究。

总之，在新南威尔士州，季节性流感与医院急诊的巨大疾病负担有关，与全人群的疾病负担也有关，而且各年份的疾病负担有所不同。在一些年份中，急诊最多的人群为低龄儿童和老年人。疫苗保护率的不同可能解释了流感对免疫力相对较好的老年人群造成的影响。为了降低人群流感发病率，需要改进流感疫苗和接种策略以保护低龄儿童和老年人。流感监测信息可以用来预测和管理急诊需求高峰，有利于对工作量、人员及床位管理方面进行改进。改进流感防控措施可能会显著减少流感对急诊造成的冲击。

利益冲突

所有作者均与本文无利益冲突。

经费资助

本研究由新南威尔士州临床创新奖管理局以及新南威尔士州急诊医疗研究所资助（编号为ACI/D14/2288）。

致谢

我们感谢新南威尔士州卫生局以及健康档案连接中心允许本研究获取和连接所需数据。

参考文献

1. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1733–45. pmid:14643124 doi:10.1016/S0140-6736(03)14854-4
2. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al.; GLaMOR Collaborating Teams. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11):e1001558. pmid:24302890 doi:10.1371/journal.pmed.1001558
3. Cheng P-Y, 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 Respi Viruses*. 2015 Aug;9 Suppl 1:13–21. pmid:26256291 doi:10.1111/irv.12317
4. A manual for estimating disease burden associated with seasonal influenza. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/influenza/resources/publications/manual_burden_of_disease/en/, accessed 15 April 2017).
5. Schanzer DL, Schwartz B. Impact of seasonal and pandemic influenza on emergency department visits, 2003–2010, Ontario, Canada. *Acad Emerg Med*. 2013 Apr;20(4):388–97. pmid:23701347 doi:10.1111/acem.12111
6. Self WH, Griffin MR, Zhu Y, Dupont WD, Barrett TW, Grijalva CG. The high burden of pneumonia on US emergency departments during the 2009 influenza pandemic. *J Infect*. 2014 Feb;68(2):156–64. pmid:24140066 doi:10.1016/j.jinf.2013.10.005
7. Guo RN, Zheng HZ, Ou CQ, Huang LQ, Zhou Y, Zhang X, et al. Impact of influenza on outpatient visits, hospitalizations, and deaths by using a time series poisson generalized additive model. *PLoS One*. 2016 02 19;11(2):e0149468. pmid:26894876 doi:10.1371/journal.pone.0149468

8. Olson DR, Heffernan RT, Paladini M, Konty K, Weiss D, Mostashari F. Monitoring the impact of influenza by age: emergency department fever and respiratory complaint surveillance in New York City. *PLoS Med.* 2007 Aug;4(8):e247. pmid:17683196 doi:10.1371/journal.pmed.0040247
9. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart.* 2016 Dec 15;102(24):1953–6. pmid:27686519 doi:10.1136/heartjnl-2016-309983
10. Muscatello DJ, Amin J, MacIntyre CR, Newall AT, Rawlinson WD, Sintchenko V, et al. Inaccurate ascertainment of morbidity and mortality due to influenza in administrative databases: a population-based record linkage study. *PLoS One.* 2014 05 29;9(5):e98446. pmid:24875306 doi:10.1371/journal.pone.0098446
11. Polkinghorne BG, Muscatello DJ, Macintyre CR, Lawrence GL, Middleton PM, Torvaldsen S. Relationship between the population incidence of febrile convulsions in young children in Sydney, Australia and seasonal epidemics of influenza and respiratory syncytial virus, 2003-2010: a time series analysis. *BMC Infect Dis.* 2011 10 26;11(1):291. pmid:22029484 doi:10.1186/1471-2334-11-291
12. Muscatello DJ, Newall AT, Dwyer DE, Macintyre CR. Mortality attributable to seasonal and pandemic influenza, Australia, 2003 to 2009, using a novel time series smoothing approach. *PLoS One.* 2013 06 03;8(6):e64734. pmid:23755139 doi:10.1371/journal.pone.0064734
13. Area of Australia - States and Territories. Canberra: Geoscience Australia; 2017 (<http://www.ga.gov.au/scientific-topics/national-location-information/dimensions/area-of-australia-states-and-territories>, accessed 25 August 2017).
14. 3101.0 - Australian Demographic Statistics, Mar 2016. Canberra: Australian Bureau of Statistics; 2016 (<http://www.abs.gov.au/Ausstats/abs@.nsf/mf/3101.0>, accessed 3 November 2016).
15. Dinh MM, Berendsen Russell S, Bein KJ, Chalkley D, Muscatello D, Paoloni R, et al. Understanding drivers of Demand for Emergency Service Trends in Years 2010-2014 in New South Wales: An initial overview of the DESTINY project. *Emerg Med Australas.* 2016 Apr;28(2):179–86. pmid:26840615 doi:10.1111/1742-6723.12542
16. Influenza (laboratory confirmed) public dataset. Canberra: Australian Department of Health; 2017 (http://www9.health.gov.au/cda/source/pub_influ.cfm, accessed 24 August 2017).
17. Kelly HA, Grant KA, Tay EL, Franklin L, Hurt AC. The significance of increased influenza notifications during spring and summer of 2010-11 in Australia. *Influenza Other Respi Virus.* 2013 Nov;7(6):1136–41. pmid:23176174 doi:10.1111/irv.12057
18. HealthStats NSW - Influenza and pneumococcal immunisation. North Sydney: New South Wales Health; 2016 (<http://www.healthstats.nsw.gov.au/>, accessed 15 April 2017).
19. Muscatello DJ, Barr M, Thackway SV, Macintyre CR. Epidemiology of influenza-like illness during pandemic (H1N1) 2009, New South Wales, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jul;17(7):1240–7. pmid:21762578 doi:10.3201/eid1707.101173
20. Kelly HA, Sullivan SG, Grant KA, Fielding JE. Moderate influenza vaccine effectiveness with variable effectiveness by match between circulating and vaccine strains in Australian adults aged 20-64 years, 2007-2011. *Influenza Other Respi Virus.* 2013 Sep;7(5):729–37. pmid:23078073 doi:10.1111/irv.12018
21. Levy A, Sullivan SG, Tempone SS, Wong KLM, Regan AK, Dowse GK, et al. Influenza vaccine effectiveness estimates for Western Australia during a period of vaccine and virus strain stability, 2010 to 2012. *Vaccine.* 2014 Oct 29;32(47):6312–8. pmid:25223268 doi:10.1016/j.vaccine.2014.08.066
22. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009 Nov 12;361(20):1945–52. pmid:19745214 doi:10.1056/NEJMoa0906453
23. Muscatello DJ, Cretikos MA, Macintyre CR. All-cause mortality during first wave of pandemic (H1N1) 2009, New South Wales, Australia, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2010 Sep;16(9):1396–402. pmid:20735923 doi:10.3201/eid1609.091723
24. Sullivan SG, Carville KS, Chilver M, Fielding JE, Grant KA, Kelly H, et al. Pooled influenza vaccine effectiveness estimates for Australia, 2012-2014. *Epidemiol Infect.* 2016 Aug;144(11):2317–28. pmid:27125368 doi:10.1017/S0950268816000819
25. Annual Report - Annual Report 2014–15 NSW Health. North Sydney: New South Wales Health; 2016 (<http://www.health.nsw.gov.au/annualreport/Pages/annualreport15.aspx>, accessed 15 April 2017).
26. 4390.0 - Private Hospitals, Australia, 2014–15. Canberra: Australian Bureau of Statistics; 2016 (<http://www.abs.gov.au>, accessed 15 April 2017).
27. Emergency department care 2014–15: Australian hospital statistics. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2016 (<http://www.aihw.gov.au/publication-detail?id=60129553619>, accessed 3 November 2016).