

1990~2021年全球5岁以下腹泻患儿的疾病负担分析及趋势预测

邓颖,张敏怡,汪诗奥,范顺昌,陈佳琪,冼举贤,陈清

南方医科大学公共卫生学院流行病学系,广东 广州 510515

摘要:目的 系统分析全球5岁以下儿童腹泻疾病负担情况。方法 本研究基于全球疾病负担(GBD 2021)研究数据,采用Joinpoint回归模型评估1990~2021年各国家(地区)和GBD区域5岁以下儿童腹泻的发病率与死亡率(/10万)及其年均变化百分比(AAPC)。同时,通过平滑曲线回归分析腹泻负担与社会人口指数(SDI)之间的相关性,并对特定腹泻病原体所致的疾病负担进行分析。利用斜率指数和集中指数衡量不同SDI水平人群间的差异,采用贝叶斯年龄-时期-队列模型(BAPC)预测未来趋势。结果 1990~2021年,全球腹泻发病率(AAPC=-3.65)和死亡率(AAPC=-5.15)持续下降。2021年发病率和死亡率最高的年龄组为新生儿(<28 d),发病率为138 058.74/10万,死亡率为251.14/10万。轮状病毒是腹泻相关死亡的首位病原体。相关性分析与斜率指数结果显示,SDI与发病率之间存在显著负相关关系。集中指数从1990年的-0.293下降至2021年的-0.314。性别差异无统计学意义。BAPC模型预测显示,2022~2050年腹泻发病率将持续下降,至2050年男性和女性预计分别为23 448.04/10万和29 932.59/10万。结论 尽管全球腹泻疾病负担持续下降,未来趋势亦显示将进一步下降,但其在新生儿及低SDI地区仍造成较大影响。轮状病毒仍为全球腹泻死亡的主要病原体,不同国家(地区)和GBD区域的主要病原体存在差异。应加强对易感人群的针对性干预措施,以进一步减轻腹泻相关疾病负担。

关键词:5岁以下儿童;腹泻病;病因;疾病负担;全球比较;趋势

Global burden and predicted trends of diarrheal disease in children under five from 1990 to 2021

DENG Ying, ZHANG Minyi, WANG Shiao, FAN Shunchang, CHEN Jiaqi, XIAN Juxian, CHEN Qing

Department of Epidemiology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To conduct a comprehensive analysis of the global burden of diarrheal diseases in children under 5 years. **Methods** The data from the Global Burden of Disease (GBD) 2021 were analyzed to assess the incidence, mortality rates and average annual percentage changes (AAPC) of diarrhea among children under 5 years across nations(regions) and GBD regions from 1990 to 2021 using joinpoint regression. Smoothed curve regression was employed to explore the correlation of diarrheal disease burden with the Social Development Index (SDI) and for analyzing the burden of specific diarrheal pathogens. The Slope and Concentration Indices quantified disparities across SDI levels and the future trend were projected by the Bayesian Age-Period-Cohort (BAPC) model. **Results** From 1990 to 2021, the global incidence (AAPC: -3.65) and mortality (AAPC: -5.15) rates of diarrheal diseases declined steadily in children below 5 years. In 2021, neonates (<28 days) were the most affected, with an incidence rate of 138 058.74 per 100 000 and a mortality rate of 251.14 per 100 000. Rotavirus was the leading cause of death. The incidence rate of diarrheal diseases was negatively correlated with SDI, and the Concentration Index decreased from -0.293 in 1990 to -0.314 in 2021 without a significant gender difference. The BAPC model suggested that the global incidence rate of diarrheal diseases tends to decrease progressively from 2022 to 2050, with a predicted rate of 23 448.04 per 100 000 for male and 29 932.59 per 100 000 for female by 2050. **Conclusions** Despite the reduction in the global burden of diarrhea and the projection of its further decline, diarrheal diseases disproportionately affect neonates and low-SDI regions. While rotavirus remains the primary etiological agent worldwide, the predominant pathogens vary by nations (regions) and GBD regions, and strengthened interventions targeting vulnerable populations are needed.

Keywords: children under five; diarrheal disease; etiology; disease burden; global comparison; trends

腹泻仍是全球面临的重要公共卫生问题,长期位列全球伤残调整寿命年(DALYs)前十位疾病之一^[1,2]。根据全球疾病负担研究(GBD 2016)结果,腹泻为全球第八大死亡原因,且对5岁以下儿童影响尤为严重^[1]。据

世界卫生组织估计,全球每年约发生17亿例儿童腹泻病例,导致约443 832名5岁以下儿童死亡^[3]。其中,腹泻性疾病负担主要集中在中低收入国家(地区)^[4]。全面掌握腹泻及其病原体在各GBD区域和各国家(地区)的疾病负担及其时间趋势,对于制定有针对性的干预措施、降低其对儿童健康的影响至关重要。现有研究多集中于腹泻病总体负担的描述,对其分布差异的关注相对不足。国家(地区)间不平等分析有助于深入理解不同社会人口发展指数(SDI)水平下腹泻疾病负担的差异,进而识别出重点人群与高风险地区,以实施更具针对性的干预措施。此外,预测模型可用于估算在当前政策与

收稿日期:2025-07-04

基金项目:国家自然科学基金(82273697);国家自然科学基金青年科学基金(82504470)

Supported by National Natural Science Foundation of China (82273697); Supported by Natural Science Foundation for the Youth (NSFY) of China (82504470).

作者简介:邓颖,在读硕士研究生,E-mail: rebeccatung@163.com

通信作者:陈清,教授,E-mail: qch2009@163.com

发展情境下腹泻疾病负担的未来趋势,为制定更加有效和公平的卫生策略提供科学依据。

本研究基于全球疾病负担 2021(GBD 2021)数据,旨在:(1)分析全球及各地区 5 岁以下儿童腹泻疾病负担的变化趋势;(2)评估特定病原体对腹泻疾病负担的贡献;(3)开展国家(地区)间不平等分析,评估腹泻疾病负担的分布差异;(4)构建预测模型,估算未来腹泻疾病负担的变化趋势。

1 资料和方法

1.1 数据来源

GBD 2021 提供了 1990~2021 年 21 个 GBD 区域及 204 个国家(地区)中 371 种疾病和伤害的最新流行病学估计数据。相关数据可通过全球健康数据交换平台(Global Health Data Exchange, <https://ghdx.healthdata.org/>)获取。人口学数据来源于联合国官网(<https://population.un.org/wpp/>)。此外,本研究采用 SDI,该指标为一个复合指标,范围为 0~1,数值越高表示社会人口发展水平越高。本研究提取了 1990~2021 年间 21 个 GBD 区域和 204 个国家(地区)中 5 岁以下儿童腹泻的发病率与死亡率数据,按性别及年龄组(<28 d、<1 岁、2~4 岁)进行分层分析,并进一步分析了病原体特异性死亡率。病原体进一步分为 3 类:细菌类(如气单胞菌、霍乱弧菌、弯曲杆菌、非伤寒沙门菌、志贺氏菌、致病性大肠杆菌、产毒性大肠杆菌、艰难梭菌)、寄生虫类(如隐孢子虫和变形虫)和病毒类(如腺病毒、轮状病毒和诺如病毒)。

1.2 统计学分析

本研究采用 Joinpoint 回归模型计算发病率及其平均年度变化百分比(AAPC)。该方法以发病率的对数为因变量、年份为自变量,估算年度变化百分比(APC)的加权平均值。此方法可精确识别趋势变化的拐点,量化发病率随时间变化的速率,从而更全面地揭示其时间变化趋势。

本研究获取了全球 21 个 GBD 区域及 204 个国家(地区)的 SDI 数值,并采用平滑曲线回归方法分析其与腹泻病发病率和死亡率之间的相关性。该方法有助于深入理解不同国家(地区)和区域社会人口发展水平与腹泻病负担之间的关系。

本研究使用斜率指数和集中指数对 1990~2021 年国家(地区)腹泻病负担的集中分布情况进行了量化分析。考虑到腹泻病主要为急性传染性疾病,其发病率远高于死亡率,因此本部分分析基于发病率数据开展。首先,为解决异方差性问题,本研究采用加权回归模型,将各性别组以及 1990 年和 2021 年发病率对 SDI 相关的尺度进行回归,以计算不平等斜率指数。其次,集中指数

通过对洛伦兹集中曲线下的面积进行数值积分获得,该曲线依据按 SDI 排序的人口累计分布与发病率构建拟合。此外,本研究应用贝叶斯年龄-时期-队列模型(BAPC),采用 R 软件中的“BAPC”与“INLA”程序包,对 2022~2050 年女性和男性的腹泻发病率进行预测分析。

Joinpoint 回归分析采用 Joinpoint 回归软件(Joinpoint Regression Program) 5.0.2 版(Surveillance Research Program, National Cancer Institute)进行。其他所有统计分析均在 R 语言软件 4.4.1 版(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)中完成。

2 结果

2.1 1990~2021 年全球 5 岁以下儿童腹泻发病率和死亡率变化趋势

1990~2021 年,全球 5 岁以下儿童腹泻的发病率和死亡率下降。2021 年,该年龄组腹泻病例数约为 392 778 890 例,死亡数为 340 429 例。发病率由 1990 年的 190 036.82/10 万下降至 2021 年的 59 677.27/10 万(AAPC=-3.65,95% CI:-3.69~-3.61)。同期死亡率也由 263.95/10 万下降至 51.72/10 万(AAPC=-5.15,95% CI:-5.29~-5.01)(表 1)。Joinpoint 回归模型显示,2015 年(96 479.74/10 万)至 2019 年(65 732.88/10 万)期间为发病率下降最快的阶段。尽管 2019 年后下降速率有所放缓,但仍快于 2011 年前的时期。1990~2021 年间,死亡率呈持续下降趋势(图 1A、B)。

1990~2021 年,女性腹泻发病率持续高于男性,但死亡率则低于男性(图 2A、B)。女性发病率由 191 882.74/10 万下降至 62 703.87/10 万,死亡率由 256.37/10 万下降至 48.74/10 万。男性发病率由 188 301.45/10 万下降至 56 844.62/10 万,死亡率由 271.07/10 万下降至 54.52/10 万。腹泻病负担在年龄较小的儿童中最为严重,尤其以新生儿(<28 d)为甚。与其他年龄组相比,新生儿腹泻的发病率和死亡率始终处于较高水平。2021 年,新生儿腹泻的发病率和死亡率分别为 138 058.74/10 万和 251.14/10 万,均高于 1 岁以下儿童(101 575.29/10 万和 169.17/10 万)和 2~4 岁儿童(47 673.48/10 万和 14.69/10 万)。尽管新生儿腹泻死亡率已由 1990 年的 1728.56/10 万大幅下降至 2021 年的 251.14/10 万,但在各年龄组中仍处于最高水平(图 2C、D)。

2.2 全球 5 岁以下儿童腹泻发病率和死亡率的 GBD 区域分布趋势

在区域分布方面,2021 年,大洋洲报告的 5 岁以下儿童腹泻发病率最高,达 128 542.07/10 万;而北美高收入地区的发病率最低,仅为 3133.27/10 万。除亚太高收入地区外(该地区发病率由 67 374.35/10 万上升至 84 612.72/10 万),其余各地区的腹泻发病率均呈下降趋

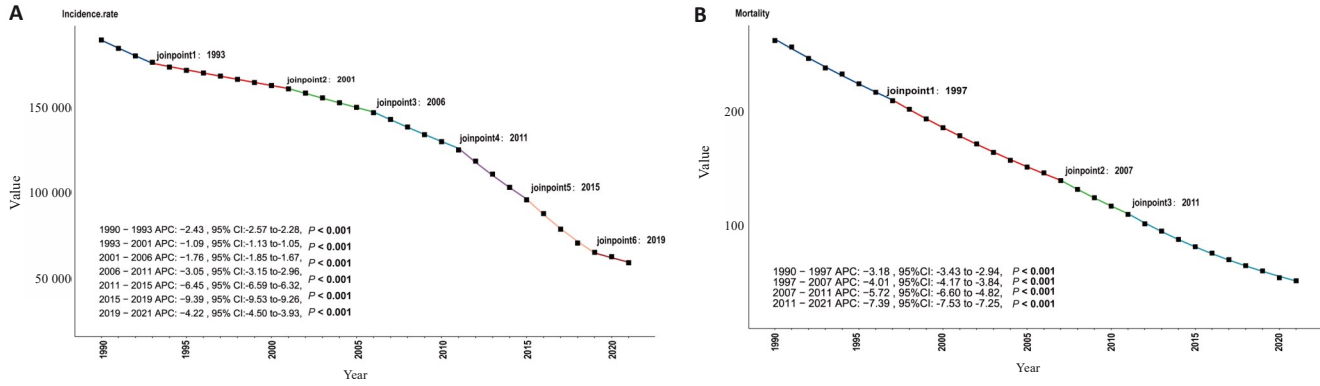


图1 1990~2021年全球5岁以下儿童腹泻病的Joinpoint回归分析

Fig.1 Jointpoint regression analysis of the incidence (A) and mortality (B) rates of diarrheal diseases in Children under 5 globally from 1990 to 2021. AAPC: Average annual percentage change. The jointpoints are labeled, and the corresponding annual percent change (APC) and P values ($P < 0.001$ indicates a statistically significant difference) are shown in the legend. Different colors represent different segments.

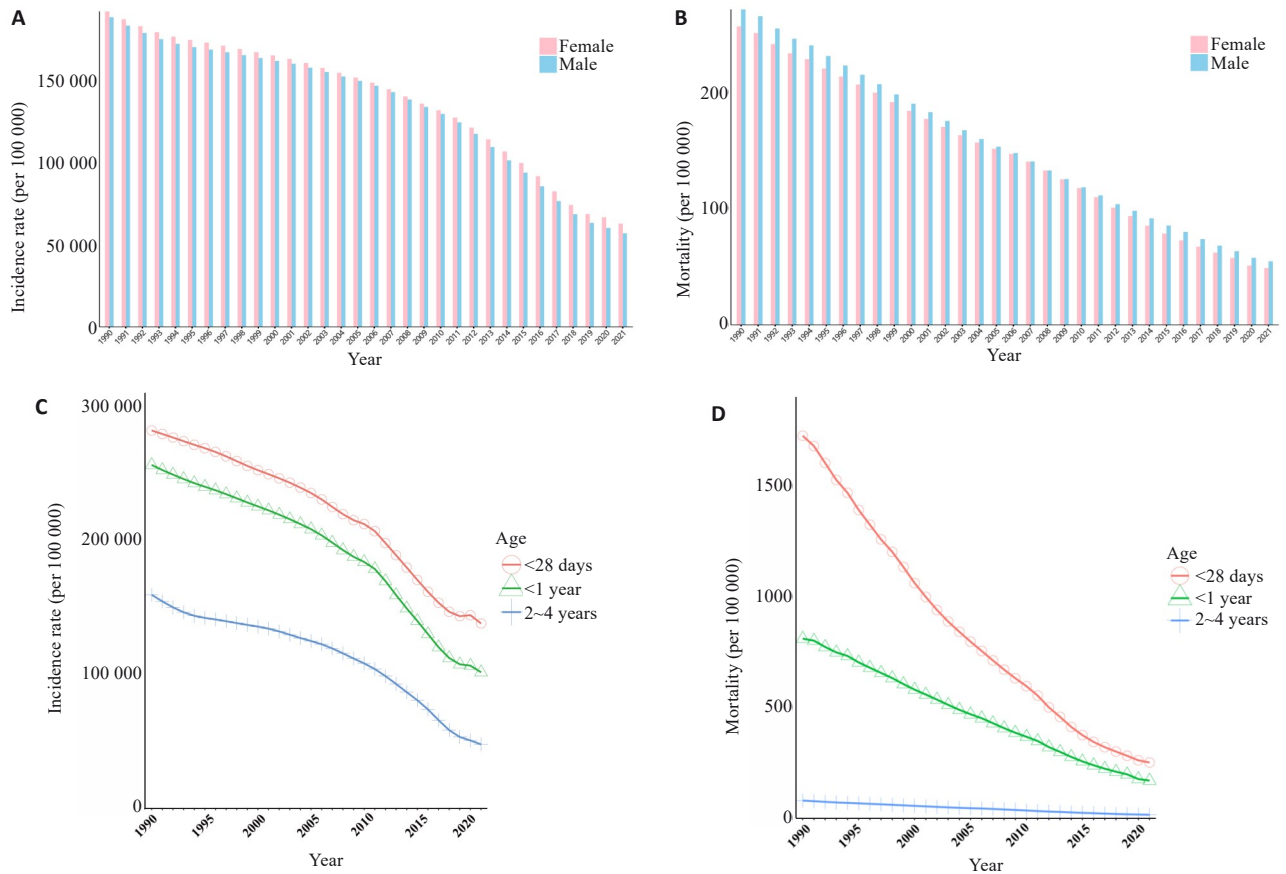


图2 1990~2021年全球5岁以下儿童腹泻疾病负担的性别和年龄差异

Fig.2 Gender and age-specific burden of diarrheal diseases among children under 5 years globally in 1990-2021 (per 100 000). A, B: Bar charts showing the incidence rate and mortality rate of diarrheal diseases among children under 5 years stratified by sex from 1990 to 2021. C, D: Line charts showing the incidence rate and mortality rate of diarrheal diseases among children under 5 years stratified by age, from 1990 to 2021.

势。其中,北美高收入地区下降幅度最大, AAPC=-7.47(95% CI:-7.86~-7.08),其次为安第斯拉丁美洲地区和中亚地区。在死亡率方面,撒哈拉以南非洲西部地区最高,为197.35/10万,其次为撒哈拉以南非洲东部地区和加勒比地区;死亡率最低的地区依次为澳大拉西

亚(0.33/10万)、北美高收入地区和西欧。1990~2021年,所有地区的死亡率均呈下降趋势,其中东亚地区下降最快(AAPC=-12.51,95% CI:-12.86~-12.15)(表1)。2.3 全球5岁以下儿童腹泻发病率和死亡率的国家(地区)层面分布趋势

表 1 1990 年和 2021 年 5 岁以下儿童腹泻病的发病率、死亡率及其平均年度变化百分比(AAPC)

Tab.1 Incidence, mortality rate and average annual percentage changes (AAPC) of Diarrhoeal Disease in Children under five in 1990 and 2021

Area	Incidence			Mortality		
	Incidence rate, 1990 (per 100 000)	Incidence rate, 2021 (per 100 00)	AAPC, 1990-2021 (95% CI), P	Mortality rate, 1990 (per 100 000)	Mortality rate, 2021 (per 100 00)	AAPC, 1990-2021 (95% CI), P
Global	190 036.82 (161 363.74-220 431.93)	59 677.27 (49 246.22-70 442.60)	-3.65 (-3.69- -3.61), P<0.001	263.95 (207.34-311.47)	51.72 (38.13-70.54)	-5.15 (-5.29 - -5.01), P<0.001
GBD regions						
Central Europe	22 642.57 (17 810.52-28 421.52)	9106.30 (7028.84-11 423.00)	-2.89 (-3.08- -2.69), P<0.001	8.46 (7.53-9.51)	3.31 (2.7-3.9)	-2.81 (-3.45- -2.17), P<0.001
Oceania	187 663.02 (163 852.48-213 114.60)	128 542.07 (107 231.53-150 654.43)	-1.23 (-1.29- -1.17), P<0.001	191.18 (133.17-280.73)	91.31 (55.02-142.36)	-2.38 (-2.81- -1.95), P<0.001
East Asia	104 006.49 (82 013.64-131 205.90)	14 742.90 (10 627.07-19 781.98)	-6.10 (-6.22- -5.99), P<0.001	62.68 (46.37-79.32)	0.99 (0.75-1.36)	-12.51 (-12.86- -12.15), P<0.001
Central Asia	142 467.3 (125 857.87-160 469.60)	18 127.20 (14 904.27-21 608.89)	-6.43 (-6.55- -6.3), P<0.001	143.58 (129.43-160.05)	17.17 (12.41-23.07)	-6.61 (-6.96- -6.26), P<0.001
Southeast Asia	248 000.47 (212 584.70-281 001.18)	111 478.52 (91 322.47-135 033.26)	-2.52 (-2.71- -2.34), P<0.001	292.38 (182-379.88)	24.34 (18.27-31.88)	-7.74 (-7.86- -7.62), P<0.001
Eastern Europe	116 613.14 (92 852.91-145 267.41)	26 040.53 (19 294.85-33 600.13)	-4.61 (-4.93- -4.3), P<0.001	8.04 (7.62-8.48)	0.90 (0.80-1.00)	-6.69 (-8.08- -5.28), P<0.001
Southern Latin America	112 707.95 (92 207.81-136 429.58)	24 808.92 (18 397.9-32 314.12)	-4.76 (-4.96- -4.55), P<0.001	16.71 (15.34-18.2)	2.07 (1.63-2.64)	-6.49 (-8.03- -4.93), P<0.001
Western Europe	84 540.02 (59 028.64-11 4761.61)	73 024.26 (52 433.84-96 060.38)	-0.48 (-0.58- -0.38), P<0.001	0.73 (0.67-0.80)	0.63 (0.53-0.73)	-0.66 (-1.73-0.42), P=0.23
Australasia	32 930.58 (23 674.52-43 552.97)	11 196.47 (8319.09-14 674.7)	-3.44 (-4.11- -2.76), P<0.001	0.89 (0.78-1.01)	0.33 (0.27-0.41)	-2.93 (-3.77- -2.07), P<0.001
High-income North America	34 799.33 (23 898.70-48 779.02)	3133.27 (2437.97-3988.19)	-7.47 (-7.86- -7.08), P<0.001	1.03 (0.97-1.10)	0.57 (0.49-0.65)	-2.01 (-3.11- -0.9), P<0.001
Central Latin America	140 741.46 (115 360.75-168 584.09)	32 084.93 (25 506.19~ 39 269.03)	-4.64 (-4.85- -4.42), P<0.001	172.73 (159.29-188.61)	14.45 (10.5-19.28)	-7.68 (-8.13- -7.23), P<0.001
High-income Asia pacific	67 374.35 (47 636.16-91 142.81)	84 612.72 (60 477.92-112 172.01)	0.75 (0.61-0.89), P<0.001	1.69 (1.41-2.12)	0.66 (0.58-0.75)	-2.82 (-3.64- -1.99), P<0.001
Caribbean	119 415.3 (101 792.96-137 246.08)	38 349.64 (31 329.31-46 183.04)	-3.64 (-3.83- -3.45), P<0.001	303.39 (248.83-360.48)	102.75 (68.75-142.91)	-3.4 (-4.83- -1.95), P<0.001
Tropical Latin America	168 221.48 (134 782.5-204 546.76)	33 785.22 (25 772.38-42 958.65)	-5.04 (-5.27- -4.81), P<0.001	184.75 (157.68-212.97)	4.35 (3.4-5.5)	-11.49 (-12.08- -10.89), P<0.001
North Africa And Middle East	207 714.03 (180 852.51-235 848.08)	52 841.49 (43 771.71-62 111)	-4.31 (-4.45- -4.17), P<0.001	176.43 (132.04-226.29)	18.77 (13.22-28.93)	-6.99 (-7.38- -6.6), P<0.001
Andean Latin America	298 341.14 (274 448.62-320 996.02)	30 127.88 (23 855.9-37 159.56)	-7.22 (-7.80- -6.63), P<0.001	149.07 (124.59-178.45)	9.16 (5.99-12.99)	-8.82 (-9.28- -8.35), P<0.001
Central Sub-Saharan Africa	284 869.93 (251 509.28-313 343.25)	78 226.09 (65 314.85-91 468.22)	-4.09 (-4.22- -3.96), P<0.001	583.73 (406.19- 736.64)	63.63 (39.01-98.54)	-6.86 (-7.24- -6.47), P<0.001
South Asia	245 339.91 (201 409.66-288 523.89)	67 464.36 (55 874.31-80 365.75)	-4.03 (-4.15- -3.9), P<0.001	390.69 (311.63-469.33)	35.41 (21.76-51.39)	-7.54 (-7.87- -7.21), P<0.001
Eastern Sub-Saharan Africa	287 099.13 (253 703.12-315 663.24)	65 906.62 (56 815.54-75 948.77)	-4.65 (-4.77- -4.53), P<0.001	566.66 (357.13-776.49)	104.5 (72.49-151.08)	-5.29 (-5.52- -5.05), P<0.001
Southern Sub-Saharan Africa	276 250.38 (238 171.64-307 177.75)	58 170.76 (48 238.4-69 008.00)	-4.90 (-4.99- -4.8), P<0.001	316.37 (273.2-364.18)	100.89 (74.14-134.47)	-3.62 (-4.1- -3.15), P<0.001
Western sub-Saharan africa	302 392.13 (270 575.89-329 265.97)	87 324.99 (73 552.1-102 170.00)	-3.93 (-3.99- -3.88), P<0.001	810.81 (566.21-1007.66)	197.35 (132.88-287.8)	-4.54 (-4.77- -4.3), P<0.001
Nations (regions)						
Andorra	97 552.25 (68 526.03-133 409.29)	97 947.07 (66 646.84-136 040.60)	0.00 (-0.10-0.10), P=0.98	0.16 (0.09-0.25)	0.04 (0.02-0.06)	-4.69 (-5.64- -3.73), P<0.001
Canada	46 962.03 (32 736.15-64 041.77)	10 708.97 (7654.01-14 186.85)	-4.60 (-4.81- -4.40), P<0.001	0.37 (0.31-0.43)	0.93 (0.72-1.16)	3.2 (2.17-4.24), P<0.001
Chad	305 257.24 (264 310.89-340 815.00)	116 141.55 (99 066.22-134 503.36)	-3.04 (-3.15- -2.94), P<0.001	1211.62 (781.92-1660.14)	560.45 (373.77-952.59)	-2.44 (-2.58- -2.30), P<0.001
France	95 935.04 (67 806.52-127 532.89)	132 411.89 (91 222.48-179 197.04)	1.01 (0.83-1.20), P<0.001	1.42 (1.24-1.62)	0.82 (0.65-1.00)	-1.62 (-4.17-1.01), P=0.22
Netherlands	108 779.32 (74 897.84-150 947.26)	166 208.95 (111 931.07-220 944.04)	1.34 (1.08-1.61), P<0.001	0.47 (0.41-0.53)	0.68 (0.55-0.81)	1.19 (0.02-2.38), P<0.05
Papua New Guinea	218 963.69 (192 077.81-247 609.67)	142 204.85 (118 607.08-167 193.17)	-1.40 (-1.48- -1.33), P<0.001	253.96 (170.92-377.39)	107.35 (63.94-169.66)	-2.78 (-3.24- -2.31), P<0.001
Sweden	53 884.31 (37 307.85-73 561.93)	50 429.33 (35 928.30-67 500.53)	-0.20 (-0.28- -0.12), P<0.001	0.06 (0.055-0.070)	0.40 (0.324-0.483)	6.22 (3.60-8.91), P<0.001
Taiwan, Province of China	75 619.51 (57 886.66-97 674.74)	140 255.15 (98 579.60-188 169.55)	2.04 (1.76-2.33), P<0.001	3.69 (3.27-4.10)	0.37 (0.29-0.46)	-7.25 (-8.37- -6.11), P<0.001
Tokelau	81 074.77 (65 192.15-100 403.10)	48840.43 (37,161.45- 63,685.40)	-1.62 (-1.72- -1.52), P<0.001	49.77 (26.42-86.83)	88.89 (52.45-143.75)	2.68 (0.02-5.42), P<0.05
United States of America	33 619.05 (22 953.74-47 512.04)	2358.69 (1861.23- 2998.47)	-8.17 (-8.68- -7.67), P<0.001	1.1 (1.03-1.17)	0.53 (0.46-0.61)	-2.50 (-3.40- -1.59), P<0.001

在国家(地区)层面,2021年,5岁以下儿童腹泻发病率最高的国家(地区)为荷兰(166 208.95/10万),其次为巴布亚新几内亚(142 204.85/10万)和中国台湾省(140 255.15/10万)。相反,发病率最低的国家(地区)为美国(2358.69/10万)。值得注意的是,1990~2021年间,中国台湾省腹泻发病率上升最为明显,由75 619.51/10万升至140 255.15/10万, AAPC=2.04, 95% CI: 1.76~2.33;其次为荷兰和法国(表1)。

2021年,乍得5岁以下儿童腹泻死亡率最高,达560.45/10万;死亡率最低的为安道尔,仅为0.04/10万。1990~2021年间,瑞典腹泻死亡率增幅最大,由0.06/10万上升至0.40/10万(AAPC=6.22, 95% CI: 3.60~8.91);

其次为加拿大和托克劳(表1)。

2.4 社会人口指数与腹泻发病率和死亡率的相关性分析

进一步探讨SDI与腹泻疾病负担之间的关系(图3A、B)。总体而言,SDI与5岁以下儿童腹泻发病率呈负相关关系,即SDI水平越高,腹泻发病率越低。然而,在澳大拉西亚和亚太高收入地区等部分区域,发病率在SDI提升阶段曾出现波动,甚至一度上升,直至SDI达到一定阈值后,SDI与腹泻发病率之间才呈现出明显的负相关趋势。相比之下,腹泻死亡率始终与SDI水平保持稳定的负相关关系。

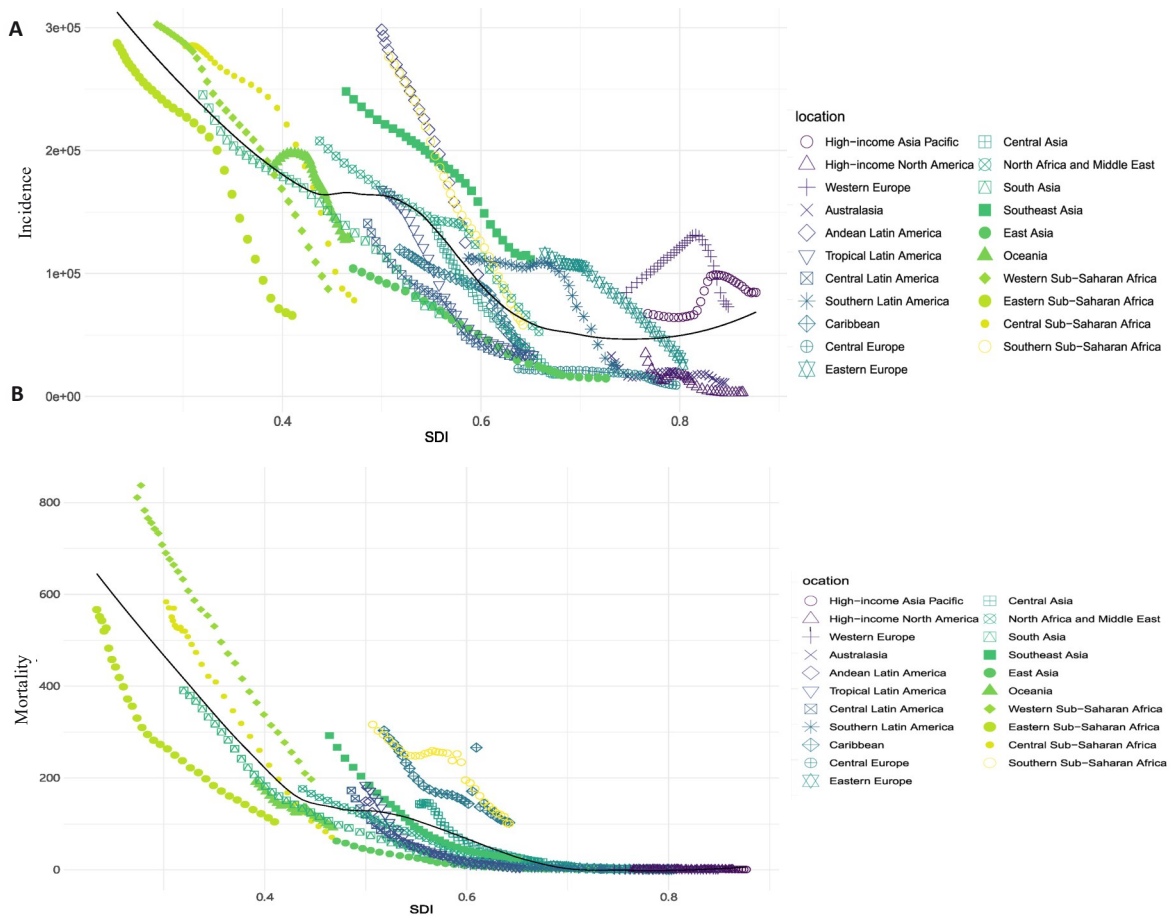


图3 2021年全球21个GBD区域5岁以下儿童腹泻疾病的发病率和死亡率及1990~2021年间其在全球GBD地区的变化趋势及与社会人口学指数(SDI)的相关性

Fig.3 Incidence and mortality rates (per 100 000) of diarrheal diseases among children under 5 in 21 GBD regions in 2021 and the trends and their correlation with the socio-demographic index (SDI) across GBD regions worldwide from 1990 to 2021. A: Trends of the incidence rates and SDI. B: Trends of the mortality rates and SDI by GBD regions. The black line represents the expected rate based solely on SDI.

2.5 全球5岁以下儿童腹泻死亡率的病原体分布及趋势分析

2021年,轮状病毒导致的5岁以下儿童腹泻死亡率最高,达18.21/10万,其次为志贺氏菌(12.42/10万)和腺病毒(12.32/10万)。艰难梭菌的死亡率最低(0.02/10万),

其次为气单胞菌(1.63/10万)和非伤寒沙门菌(1.80/10万)。1990~2021年,全球由病原体导致的腹泻死亡率总体呈下降趋势,其中弯曲杆菌的下降幅度最大(AAPC=-5.63, 95% CI: -5.77~-5.49),其次为轮状病毒(AAPC=-5.41, 95% CI: -5.51~-5.31)(图4A,表2)。

表2 按不同病原体分列的全球5岁以下儿童腹泻病死亡率和平均年度变化百分比(AAPC)

Tab.2 Mortality rate and average annual percentage changes (AAPC) of diarrheal disease in children under 5 years stratified by different pathogens worldwide

Global	Mortality rate, 1990 (per 100 000)	Mortality rate, 2021 (per 100 000)	AAPC, 1990-2021 (95% CI)
Adenovirus	56.78 (32.70 to 90.28)	12.32 (6.82 to 20.21)	-4.82 (-4.99 to -4.65)
Aeromonas	8.31 (3.62 to 15.15)	1.63 (0.73 to 3.07)	-5.17 (-5.27 to -5.07)
Campylobacter	22.98 (10.17 to 42.40)	3.84 (1.56 to 7.41)	-5.63 (-5.77 to -5.49)
Cholera	17.76 (14.75 to 21.43)	3.92 (2.81 to 5.31)	-4.83 (-5.12 to -4.53)
Clostridium difficile	0.02 (0.01 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.03)	-0.01 (-0.22 to 0.19)
Cryptosporidium	38.32 (23.65 to 59.95)	10.4 (5.91 to 16.65)	-4.2 (-4.34 to -4.07)
Enterotoxigenic <i>E coli</i>	29.72 (17.32 to 47.09)	6.96 (3.83 to 11.72)	-4.62 (-4.73 to -4.52)
Enteropathogenic <i>E coli</i>	26.83 (15.46 to 42.14)	7.04 (3.95 to 11.59)	-4.31 (-4.39 to -4.23)
Entamoeba	12.28 (5.88 to 23.03)	2.44 (1.07 to 4.91)	-5.11 (-5.28 to -4.95)
Non-typhoidal salmonella	8.16 (1.20 to 17.77)	1.8 (0.24 to 4.17)	-4.8 (-5.12 to -4.48)
Norovirus	22.35 (7.64 to 40.06)	4.49 (1.47 to 8.36)	-5.09 (-5.24 to -4.94)
Rotavirus	100.31 (74.21 to 127.24)	18.21 (12.63 to 25.74)	-5.41 (-5.51 to -5.31)
Shigella	48.35 (29.24 to 78.08)	12.42 (7.28 to 20.96)	-4.34 (-4.51 to -4.18)

导致腹泻死亡的主要病原体在不同性别之间基本一致,但在不同年龄组间存在一定差异(图4B)。2021年,在1岁以下儿童中,轮状病毒导致的腹泻死亡占比最高(22.62%),其次为腺病毒(15.91%)和志贺氏菌(13.54%)。此后,不同病原体类型(细菌、病毒和寄生虫)所致的死亡比例未见明显变化(图4C)。

不同地区由腹泻病原体引起的死亡模式存在明显差异。在东部和西部撒哈拉以南非洲等低SDI地区,其死亡模式总体与全球趋势一致,轮状病毒仍为主要致病病原(图5A)。而在高SDI地区,死亡模式则呈现出不同特征,诸如病毒和艰难梭菌分别位居腹泻死亡病原的第2位和第3位,霍乱弧菌的影响则相对较小。在欧洲和大洋洲地区,除轮状病毒外,诺如病毒是5岁以下儿童腹泻死亡的重要病原。虽然艰难梭菌在全球范围内的影响有限,但在西欧、亚太高收入地区和北美高收入地区,其已成为重要的健康威胁。值得注意的是,南亚地区呈现出特殊模式:2021年腺病毒超过轮状病毒,成为5岁以下儿童腹泻死亡的首位病原(图5B)。

2.6 国家(地区)间不平等分析与BAPC模型预测

为进一步探究腹泻疾病负担在人群中的集中分布情况,本研究计算了斜率指数和集中指数(图6)。斜率指数结果表明,SDI水平越低,腹泻发病率越高,提示腹泻疾病负担与SDI呈显著负相关关系。拟合回归方程分别为:1990年, $y=281\ 003.90-262\ 249.80x$; 2021年, $y=72\ 888.41-33\ 391.98x$ (其中, y 表示发病率, x 表示SDI值)。腹泻发病主要集中在低SDI地区,这一发现与相关性分析结果一致。此外,与1990年集中指数为

-0.293相比,2021年集中指数下降至-0.314,提示地区间疾病负担的不平等程度加剧。2021年,斜率指数与集中指数在女性-0.139和男性-0.135间差异不显著。基于BAPC,预测结果显示2022~2050年腹泻发病率整体呈下降趋势,且男女间差异不明显。预计到2050年,男性发病率为23 448.04/10万,女性为29 932.59/10万(图7)。

3 讨论

本研究系统评估了1990~2021年全球腹泻疾病负担的变化情况,填补了既有文献中对GBD区域差异关注不足的空白,明确识别出影响5岁以下儿童死亡的主要致病病原体。研究首先基于GBD数据库,采用斜率指数和集中指数对腹泻疾病的国家(地区)间不平等分布进行分析。通过比较1990年与2021年数据,研究分析了不同性别腹泻疾病负担的GBD区域分布特征。随后,采用BAPC预测了2022~2050年不同性别人群的发病率变化趋势,以展现在当前发展态势下腹泻疾病未来的演变情况。研究结果显示,1990~2021年间,全球5岁以下儿童腹泻的发病率和死亡率均显著下降,且死亡率降幅更为显著。预测显示,2022~2050年腹泻发病率将继续缓慢下降。这一进展不仅得益于全球在腹泻防控方面所做的持续努力^[5],也与医疗干预措施的显著改善密切相关^[6-8]。研究结果表明,在5岁以下儿童中,新生儿(<28 d)承受着最重的腹泻疾病负担,这一发现与既有文献报道相一致^[9]。本研究的病原体分析显示,轮状病毒、腺病毒和志贺氏菌是导致5岁以下儿童腹泻死亡的主要病原体。此外,低收入国家(地区)的新生儿腹

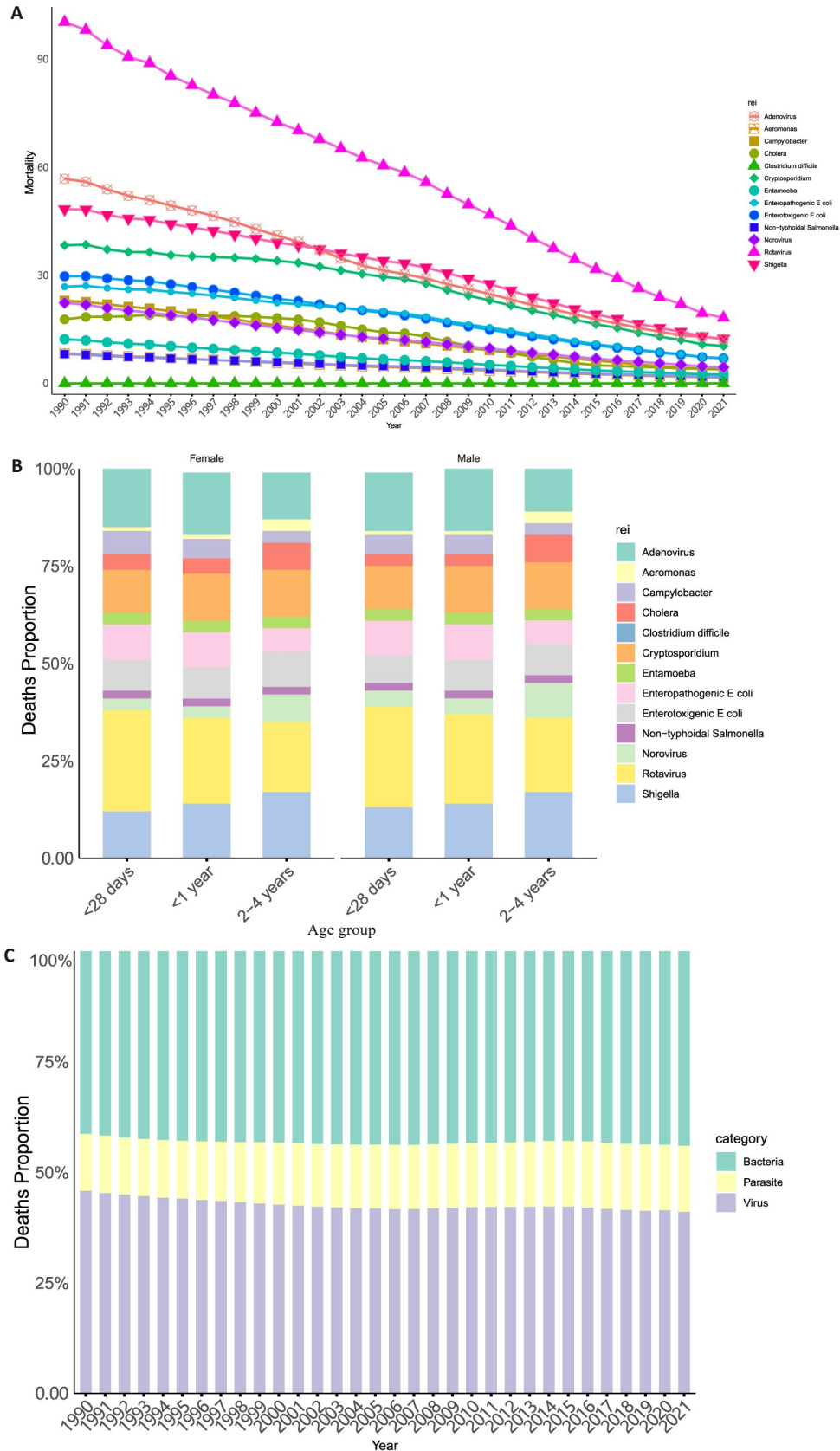


图4 1990~2021年全球5岁以下儿童腹泻疾病的不同病原体致死率(每100000人)差异

Fig. 4 Mortality rates of diarrheal diseases caused by different pathogens among children under 5 years globally in 1990-2021 (per 100 000). **A:** Trends in diarrhoeal mortality rate by pathogen in children under 5 regionally in 1990-2021. **B:** Pathogen attributed death proportion of diarrhea in children of different age groups in 1990 to 2021. **C:** Distribution of diarrhoeal mortality by pathogen in children under 5 globally from 1990 to 2021.

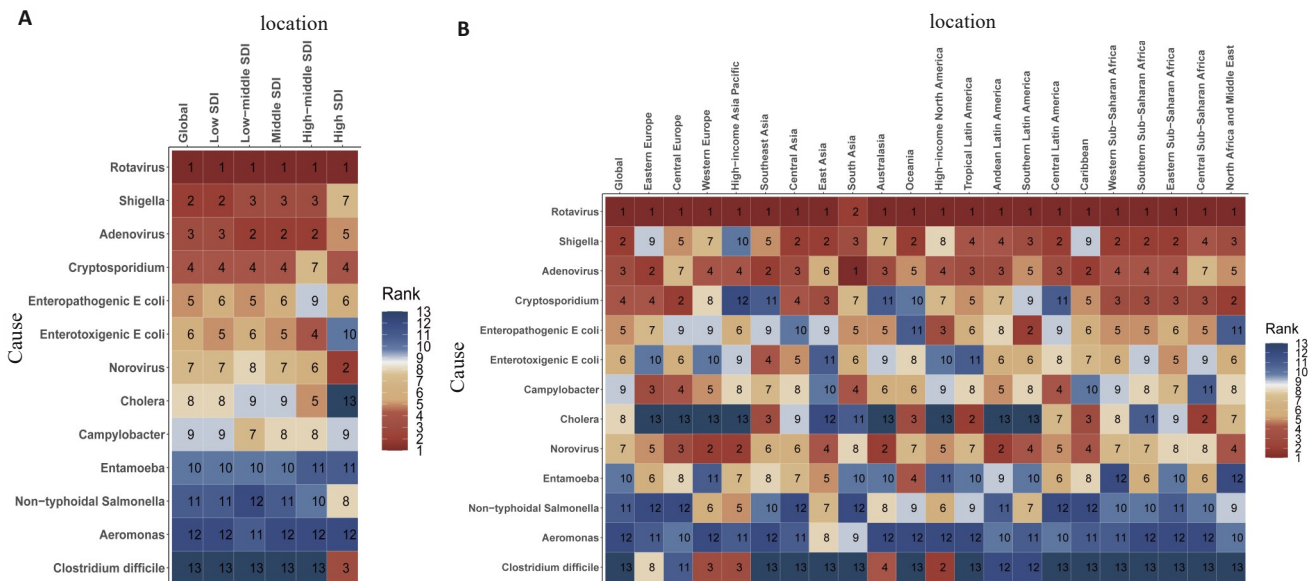


图5 2021年全球5岁以下儿童腹泻死亡病因GBD区域差异

Fig.5 Causes of diarrheal deaths in children under 5 across GBD regions in 2021. A: Etiology of diarrheal deaths ranked by mortality rate globally (by SDI in 2021). B: Etiology of diarrheal deaths ranked by mortality rate globally (by GBD regions in 2021). The numbers represent the rank of diarrheal mortality rates among children under 5 for the corresponding GBD regions and pathogen. A smaller number indicates a higher mortality rate.

泻负担仍较重,死亡率居高不下,因此优先防控该脆弱人群的腹泻发生和治疗是当务之急^[10,11]。有效的措施,包括合理使用抗生素^[12],倡导母乳喂养^[13],适当使用益生菌^[14],以及改善卫生条件,仍是降低新生儿腹泻死亡率的关键因素^[15-18]。

在GBD区域层面,2021年大洋洲的腹泻发病率最高,而撒哈拉以南非洲西部地区的腹泻死亡率最高,尤其是在乍得和南苏丹。这些发现与既往研究结果一致^[19,20],表明这些地区儿童腹泻负担仍然沉重,需要持续的努力和加强的防控策略。

本研究揭示了SDI与腹泻发病率和死亡率之间的普遍负相关关系,低SDI国家(地区)面临显著的公共卫生挑战,如卫生设施不足和医疗资源匮乏^[21,22]。相反,高SDI国家(地区)表现出较低的发病率和死亡率,这归因于更完善的医疗基础设施和公共卫生投资^[23]。这一发现得到了本研究国家(地区)间不平等分析的支持,分析结果显示,较高的发病率主要集中在低SDI地区,并且这些地区的差距有所扩大。此外,与以往的研究相比^[24],本研究通过不平等分析进一步表明,腹泻的发病率在儿童中不存在显著的性别差异,且通常在经济水平较低的地区更为普遍。

值得注意的是,荷兰在2021年报告了全球最高的腹泻发病率,且1990~2021年间呈上升趋势。这一现象可归因于多种因素,包括极端气温、水源储存问题以及新型腹泻病毒的出现^[25-27]。此外,北美、西欧和日本等地区人口流动性较高,同时多种腹泻病原体的传播加剧了

腹泻的传播速率^[28]。另外,像荷兰等地区轮状病毒疫苗接种率较低,也可能是导致儿童腹泻负担较重的一个重要因素^[29]。

已有研究指出,轮状病毒疫苗的广泛使用导致流行基因型的变化,进而在不同地区产生了显著的基因型差异和疫苗保护效能的变化^[30]。这些变化可能有助于解释为何一些发达国家(地区),尽管率先引入轮状病毒疫苗,却仍面临较高的轮状病毒感染率。这些国家(地区)较高的发病率通常导致就医和住院需求增加,给医疗资源带来较大压力^[31]。因此,即使在高收入国家(地区),腹泻防治仍然是一个需要持续关注的关键问题

本研究发现,轮状病毒导致的死亡率降幅最大,反映了全球轮状病毒疫苗接种和公共卫生措施的显著进展^[24,32]。然而,轮状病毒仍然是儿童腹泻死亡的主要病因。值得注意的是,其他病原体的影响显著增加。本研究表明,腺病毒引起的死亡率下降速度较轮状病毒和志贺氏菌缓慢。在热带拉丁美洲和南亚,腺病毒已超过轮状病毒,成为腹泻相关死亡的主要病原,这一发现与Lee等^[33]的研究结果一致。随着轮状病毒疫苗接种覆盖率的扩大,腺病毒可能成为儿科胃肠炎的主要病原体^[32]。此外,本研究还发现,诸如病毒和艰难梭菌在高SDI地区的影响更为显著。例如,在西欧和亚太高收入地区,诸如病毒和艰难梭菌分别位居第2和第3致死性病原,而在北美高收入地区,分别为艰难梭菌和致病性大肠杆菌。总之,尽管继续努力控制轮状病毒至关重要,但同样需要关注其他病原体的日益影响。为有效减少5

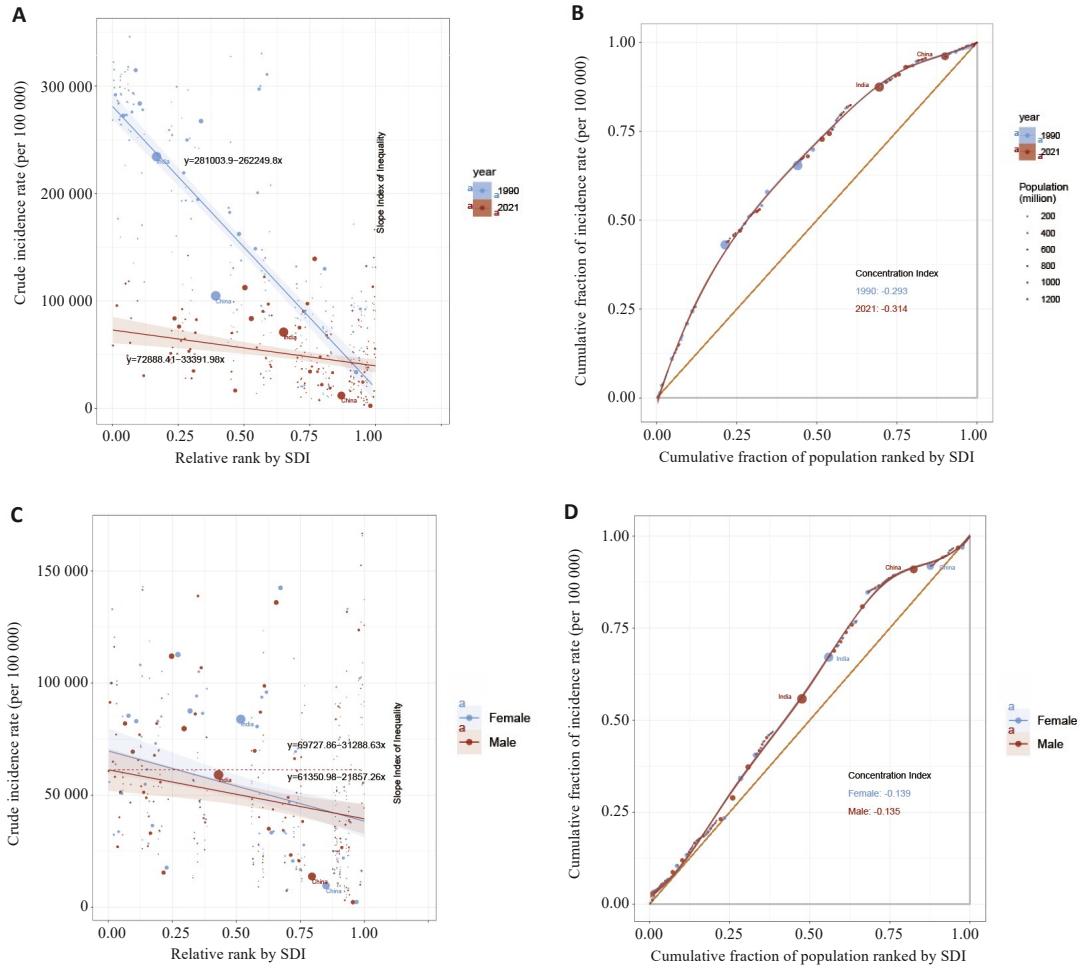


图6 全球5岁以下儿童腹泻疾病不平等分析

Fig.6 Global inequality analysis for diarrheal diseases in children under 5 years. A: Inequality regression curve between 1999 and 2021. B: Concentration curve between 1999 and 2021. C: Inequality regression curve between male and female. D: Concentration curve between male and female.

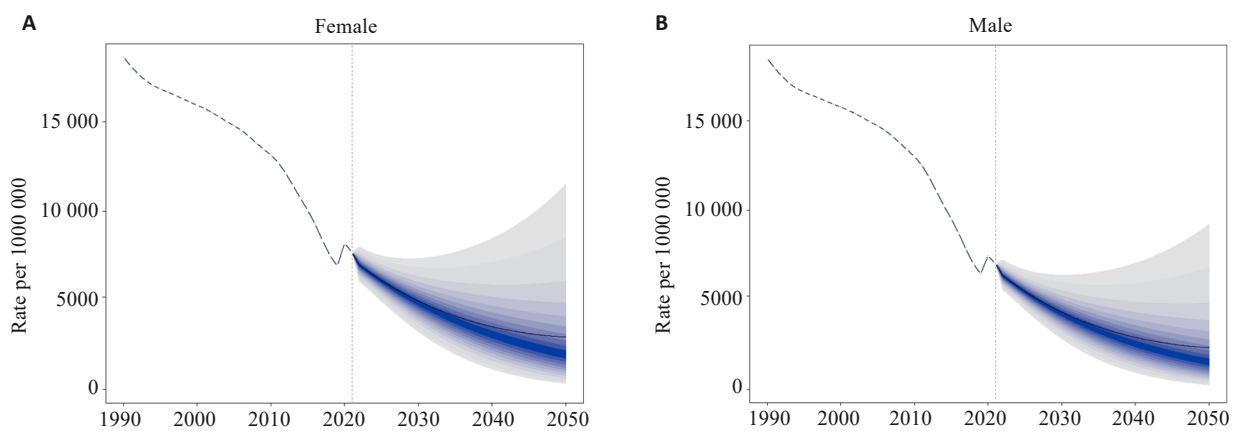


图7 基于BAPC模型对2022~2050年全球5岁以下儿童腹泻发病率的预测

Fig.7 Predicted global incidence rate of diarrheal diseases among female (A) and male (B) children under 5 years from 2022 to 2050 based on the BAPC model (per 100 000). The black line represents the predicted mean incidence rate, and the gradient area is its 95% confidence interval.

岁以下儿童腹泻相关的发病率和死亡率,必须采取综合性策略,评估并应对多种病原体(包括腺病毒、艰难梭菌和诺如病毒)的影响,同时推动疫苗的持续研发^[32, 34]。

本研究存在若干局限性。首先,研究依赖于GBD 2021数据,这些数据来源于多个国家(地区)和GBD区域,可能存在不准确性,从而影响数据的一致性和可靠

性。其次,经济负担和医疗政策等复杂因素对传染病发病率和趋势的影响意味着仅凭历史数据可能无法完全解释全球趋势。未来的研究应更全面地探讨这些因素。最后,许多腹泻的致病病原尚未被确认,因为可能涉及多种未确认的病原^[35]。未来应加大力度,推动新病原的发现。

总之,本研究通过趋势分析、病原体分析、国家(地区)间不平等分析以及2050年腹泻发病率预测,系统评估了1990~2021年全球腹泻疾病的变化趋势。趋势分析显示,过去30年全球腹泻发病率显著下降,且预计这一趋势将持续至2050年,表明全球在腹泻疾病防控和医疗干预方面取得了显著进展。然而,相关性分析和国家(地区)间不平等分析表明,腹泻疾病负担仍然集中在低SDI地区。与1990年相比,2021年区域差异有所扩大,尽管在性别间未观察到显著差异。此外,病原体分析显示,轮状病毒相关的死亡率显著下降,而腺病毒、诺如病毒和艰难梭菌的影响在某些地区,尤其是高SDI地区,逐渐增大。本研究强调了对低SDI地区进行有针对性干预的重要性,并指出全球腹泻疾病防控策略持续优化的必要性,以实现公平的疾病负担减轻和有效的疾病控制。

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(11): 1211-28.
- [2] Behera DK, Mishra S. The burden of diarrhea, etiologies, and risk factors in India from 1990 to 2019: evidence from the global burden of disease study[J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 92.
- [3] Chowdhury F, Ross AG, Islam MT, et al. Diagnosis, management, and future control of cholera[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(3): e0021121.
- [4] Khalil I, Colombara DV, Forouzanfar MH, et al. Burden of diarrhea in the eastern Mediterranean Region, 1990-2013: findings from the global burden of disease study 2013[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(6): 1319-29.
- [5] Atherly DE, Lewis KDC, Tate J, et al. Projected health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries: 2011-2030[J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 1): A7-14.
- [6] Black RE. Progress in the use of ORS and zinc for the treatment of childhood diarrhea[J]. *J Glob Health*, 2019, 9(1): 010101.
- [7] Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of oral rehydration solution and recommended home fluids on diarrhoea mortality[J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(Suppl 1): i75-87.
- [8] Nonvignon J, Atherly D, Pecenska C, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Ghana: examining impacts from 2012 to 2031[J]. *Vaccine*, 2018, 36(47): 7215-21.
- [9] Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888): 209-22.
- [10] Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000[J]. *Int J Epidemiol*, 2006, 35(3): 706-18.
- [11] Black RE, Perin J, Yeung D, et al. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000-21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(6): e919-28.
- [12] Heine L, Alfinete NW, Potgieter N, et al. Multi- and extensively drug resistant *Escherichia coli* isolated from South African children under 5 years old with diarrhoea[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024, 109(2): 116279.
- [13] Shumetie G, Gedefaw M, Kebede A, et al. Exclusive breastfeeding and rotavirus vaccination are associated with decreased diarrheal morbidity among under-five children in Bahir Dar, northwest Ethiopia[J]. *Public Health Rev*, 2018, 39: 28.
- [14] Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12): CD003048.
- [15] Feleke Y, Legesse A, Abebe M. Prevalence of diarrhea, feeding practice, and associated factors among children under five years in bereh district, Oromia, ethiopia[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2022, 2022: 4139648.
- [16] Girma M, Gobena T, Medhin G, et al. Determinants of childhood diarrhea in west gojjam, northwest Ethiopia: a case control study[J]. *Pan Afr Med J*, 2018, 30: 234.
- [17] Hailu B, Wu JG, Hailu T. Water, sanitation, and hygiene risk factors on the prevalence of diarrhea among under-five children in the rural community of dangila district, northwest Ethiopia[J]. *J Trop Med*, 2021, 2021: 2688500.
- [18] Natnael T, Lingerew M, Adane M. Prevalence of acute diarrhea and associated factors among children under five in semi-urban areas of northeastern Ethiopia[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 290.
- [19] GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(9): 909-48.
- [20] Ugboko HU, Nwinyi OC, Oranusi SU, et al. Childhood diarrhoeal diseases in developing countries[J]. *Heliyon*, 2020, 6(4): e03690.
- [21] Simen-Kapeu A, Bogler L, Weber AC, et al. Prevalence of diarrhoea, acute respiratory infections, and malaria over time (1995-2017): a regional analysis of 23 countries in West and Central Africa[J]. *J Glob Health*, 2021, 11: 13008.
- [22] Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2020, 22(2): 4.
- [23] Poly F, Noll AJ, Riddle MS, et al. Update on *Campylobacter* vaccine development[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(6): 1389-400.
- [24] Hartman RM, Cohen AL, Antoni S, et al. Risk factors for mortality among children younger than age 5 years with severe diarrhea in

- low- and middle-income countries: findings from the World Health Organization-coordinated global rotavirus and pediatric diarrhea surveillance networks[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e1047-53.
- [25] Atchison CJ, Tam CC, Hajat S, et al. Temperature-dependent transmission of rotavirus in Great Britain and the Netherlands[J]. *Proc Biol Sci*, 2010, 277(1683): 933-42.
- [26] Lopez AL, Dutta S, Qadri F, et al. Cholera in selected countries in Asia[J]. *Vaccine*, 2020, 38(Suppl 1): A18-24.
- [27] Smits SL, Schapendonk CME, van Beek J, et al. New viruses in idiopathic human diarrhea cases, the Netherlands[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(7): 1218-22.
- [28] Alkaissy Y, Serre-Delcor N, Vicente MA, et al. Trends in imported infections among migrants and travellers to Spain: a decade of analysis through the +Redivi network (2012-2022) [J]. *J Travel Med*, 2024, 31(6): taac067.
- [29] van Dongen JAP, Rouers EDM, Schuurman R, et al. Acute gastroenteritis disease burden in infants with medical risk conditions in the Netherlands[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(4): 300-5.
- [30] Antoni S, Nakamura T, Cohen AL, et al. Rotavirus genotypes in children under five years hospitalized with diarrhea in low and middle-income countries: Results from the WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network[J]. *PLoS Glob Public Health*, 2023, 3(11): e0001358.
- [31] Ardura-Garcia C, Kreis C, Rakic M, et al. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2021, 39(22): 2917-28.
- [32] Hallowell BD, Tate J, Parashar U. An overview of rotavirus vaccination programs in developing countries[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19(6): 529-37.
- [33] Lee B, Damon CF, Platts-Mills JA. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(5): 398-403.
- [34] Ahmed AK, Sijercic VC, Akhtar MS, et al. Cholera Rages in Africa and the middle east: a narrative review on challenges and solutions [J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(5): e2013.
- [35] Chavda VP, Vuppu S, Mishra T, et al. Combatting infectious diarrhea: innovations in treatment and vaccination strategies[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2024, 23(1): 246-65.

(编辑:经 媛)