

• 论 著 •

应用中断时间序列评价甲肝疫苗纳入扩大免疫规划对甲肝发病的影响

张超, 罗小福, 徐秦儿

湖州市疾病预防控制中心, 浙江 湖州 313000

摘要: **目的** 分析湖州市甲型病毒性肝炎(甲肝)疫苗纳入扩大免疫规划对甲肝发病的影响。**方法** 通过《湖州市传染病年鉴》和中国疾病预防控制中心信息系统收集 1998—2017 年湖州市甲肝发病资料,以 2008 年甲肝疫苗纳入扩大免疫规划为干预实施时间点构建中断线性回归模型,检验纳入前后甲肝发病率水平改变量和斜率改变量指标,分析扩大免疫规划对甲肝发病率的影响。**结果** 甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前,湖州市甲肝年均发病率为 10.228/10 万,发病率呈下降趋势,平均每年下降 1.558/10 万;纳入扩大免疫规划后,年均发病率为 1.721/10 万,呈下降趋势,平均每年下降 0.263/10 万;甲肝发病率平均每年下降速度较纳入扩大免疫规划前降低了 1.295/10 万。**结论** 甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后,湖州市甲肝年发病水平降低,并对甲肝发病趋势下降产生长期持续的作用。

关键词: 甲型病毒性肝炎;疫苗;扩大免疫规划;发病率;中断时间序列

中图分类号: R512.61; R181.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2019) 06-0553-05

Inclusion of hepatitis A vaccine in Expanded Program on Immunization on hepatitis A incidence by interrupted time-series analysis

ZHANG Chao, LUO Xiao-fu, XU Qin-er

Huzhou Center for Disease Control and Prevention, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Abstract: **Objective** To assess the impact of inclusion of hepatitis A vaccine in Expanded Program on Immunization (EPI) on hepatitis A incidence. **Methods** The data of patients with hepatitis A from 1998 to 2017 in Huzhou were collected through Huzhou Infectious Diseases Yearbook and China Disease Prevention and Control Information System. Interrupted time-series models were constructed using the year 2008 when hepatitis A vaccine was included in EPI as the intervention time point. The influence of hepatitis A vaccine into EPI on the hepatitis A incidence was evaluated by analyzing the changes in the level and slope of incidence before and after hepatitis A vaccine into EPI. **Results** Before the inclusion of hepatitis A vaccine in EPI, the average annual incidence rate of hepatitis A was 10.228/100 000 and the incidence of hepatitis A showed a significant descending trend with an annual decrement of 1.558/100 000. After the inclusion of hepatitis A vaccine in EPI, the average annual incidence rate of hepatitis A was 1.721/100 000 and the incidence of hepatitis A showed a significant descending trend with an annual decrement of 0.263/100 000. The average annual rate of decline in the hepatitis A incidence decreased by 1.295/100 000 after the inclusion of hepatitis A vaccine in EPI. **Conclusion** The incidence of hepatitis A significantly reduced after inclusion of hepatitis A vaccine in EPI, and the EPI strategy had a continuous effect on the decreasing trend of hepatitis A incidence.

Key words: Hepatitis A; Vaccine; Expanded Program on Immunization; Incidence; Interrupted time-series analysis

甲型病毒性肝炎(甲肝)是由甲肝病毒通过受污染的食物或水传播引起的传染病。2004—2015 年我国甲肝发病率整体呈下降趋势^[1-2],除了改善卫生条

件,普及儿童甲肝疫苗预防接种是控制甲肝病毒传播和降低甲肝发病水平的一项重要策略。湖州市 2008 年起将甲肝疫苗纳入扩大免疫规划,对所有满 18 月龄儿童进行免费接种,随后甲肝发病率下降,甲肝病例的人群、地区和时间分布特征发生了变化^[3]。

中断时间序列分析通过收集干预前后某一结果变

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.06.004

作者简介:张超,硕士,医师,主要从事免疫预防工作

通信作者:张超, E-mail: zc511434805@126.com

量,产生时间序列数据,利用间断线性回归模型评价干预前后结果变量的水平和趋势变化^[4],可在难以找到对照组的情况下定量分析干预效果,并且结果稳定^[5-6]。中断时间序列分析在国外被广泛运用于社会政策、环境政策和药物政策等评价^[7],近年来也越来越多地应用于监测数据分析^[8-10]。本研究采用中断时间序列分析甲肝疫苗纳入扩大免疫规划对湖州市甲肝发病水平和发病趋势的影响,为湖州市进一步控制甲肝发病率,防止甲肝疫情暴发流行提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 湖州市1998—2003年的甲肝病例资料来源于《湖州市传染病年鉴》;2004—2017年的甲肝病例资料来源于中国疾病预防控制中心信息系统,搜索条件:2004—2017年、现住址为湖州市、已审核的甲肝病例,以及病例分类为“实验室诊断病例”和“临床诊断病例”;人口资料来源于湖州市统计局。

1.2 方法 根据甲肝发病数和人口数计算湖州市1998—2017年各年份甲肝发病率,产生一组时间序列数据,发病率数据逐年取值,间隔均匀。由于湖州市全市将甲肝疫苗纳入扩大免疫规划,采用中断时间序列单组设计方案,以2008年甲肝疫苗纳入扩大免疫规划为干预实施时间点,对时间序列、干预实施前后序列编码,构建中断线性回归模型,对于干预前后两个时间段进行线性回归分析,比较干预前后发病率的水平改变和斜率改变,检验干预前后在干预点水平下降的幅度是否有统计学意义,以及干预后发病率随时间变化的斜率是否与干预前不同,评估甲肝疫苗纳入扩大免疫规划对甲肝发病的影响。

以发病率 Y 为应变量,干预变量 X_2 为自变量(干预前为0,干预后为1),拟合简单线性回归模型 $Y = \beta_0 + \beta_2 X_2$,式中 β_0 为常数项,反映甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前的甲肝发病水平; β_2 为干预措施引起发病率的改变量,正值和负值分别表示发病率升高和降低。以发病率 Y 为应变量,时间变量 X_1 (取值为1, 2, …, n)、干预变量 X_2 (干预前为0,干预后为1)和长期效果变量 X_3 (干预前为0,干预后 $X_3=X_1$)为自变量,拟合多重线性回归模型 $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \sum \beta_i X_i + \varepsilon$, $\sum \beta_i X_i$ 为一组协变量,这里暂不考虑; ε 为随机误差项,表示自变量不能解释的部分,随机误差项服从均值为0的正态分布,故理论回归方程为 $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$ 。将 X_1 、 X_2 和 X_3 的取值代入回归方程,甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前:

$X_1 = 1, 2, \dots, n, X_2 = 0, X_3 = 0$,模型为 $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1$;纳入后: $X_1 = 1, 2, \dots, n, X_2 = 1, X_3 = X_1$,模型为 $Y = (\beta_0 + \beta_2) + (\beta_1 + \beta_3) X_1$ 。 β_0 为常数项,反映分析的时间序列最初时刻的甲肝发病水平; β_1 为干预前 Y 随 X_1 变化的斜率,反映甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前甲肝年发病率随时间变化趋势,正值和负值分别表示发病率呈上升和下降趋势; β_2 为干预措施引起 Y 的截距改变量(即水平改变量),反映甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后对甲肝发病率产生的近期效果,正值和负值分别表示发病率升高和降低,如果差异有统计学意义,则说明扩大免疫规划的近期效果有意义; β_3 为干预措施引起 Y 的斜率改变量,反映甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后甲肝发病率的变化速度,正值和负值分别表示甲肝发病率下降(上升)速度减慢(加快)和加快(减慢),如果差异有统计学意义,则说明甲肝疫苗纳入扩大免疫规划对甲肝发病趋势影响有长期持续的作用; $\beta_1 + \beta_3$ 为干预后 Y 随时间变化的斜率,反映甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后甲肝年发病率随时间的变化情况,正值和负值分别表示发病率呈上升和下降趋势。回归系数的假设检验是对发病率改变量和变化速度的显著性检验。

1.3 统计分析 采用Excel 2010软件建立数据库并计算甲肝发病率。采用Stata 12.0软件建立中断时间序列模型,序列的自相关性采用Box-Pierce Q 检验,甲肝发病率数据的平稳性采用迪基-富勒法(Augmented Dick-Fuller, ADF)检验,回归系数的检验采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 1998—2017年湖州市甲肝发病率 1998—2017年湖州市甲肝年均发病率为5.757/10万,其中1999年发病率最高,为24.778/10万。甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前,湖州市平均甲肝发病率为10.228/10万;纳入扩大免疫规划后,平均甲肝发病率为1.721/10万。甲肝发病水平整体呈下降趋势。见图1。

2.2 甲肝发病率数据的平稳性 Box-Pierce Q 检验结果显示,甲肝发病率数据存在自相关,各时滞的 $P < 0.05$;取一阶差分后,序列没有自相关($P > 0.05$),ADF值为-7.597,小于临界值-2.630($P < 0.001$),说明数据是平稳的。见图2和图3。

2.3 甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前后甲肝发病率变化 拟合简单线性回归模型 $Y = \beta_0 + \beta_2 X_2 = 9.726 - 8.167 X_2$,

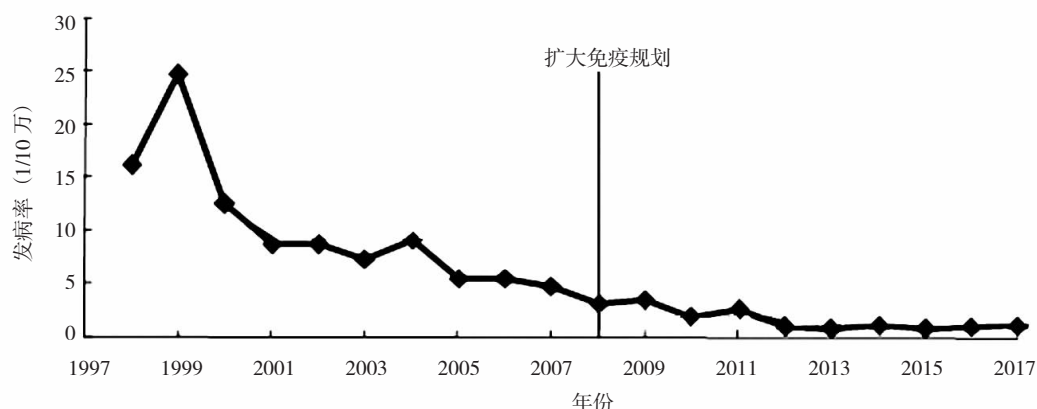
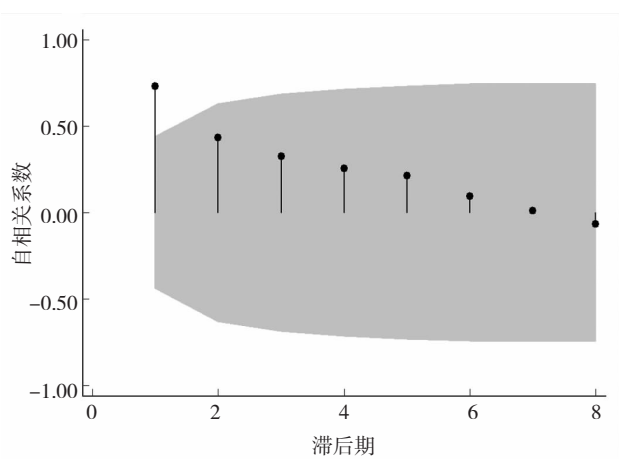
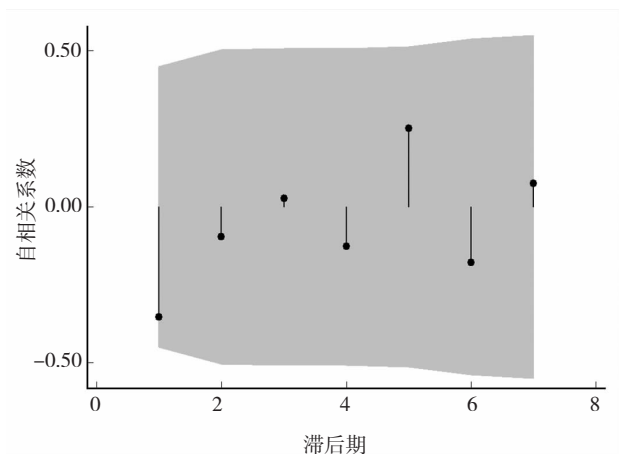


图1 1998—2017年湖州市甲肝发病率



注：巴特莱特计算移动平均数95%可信区间。

图2 1998—2017年湖州市甲肝发病率自相关系数图



注：巴特莱特计算移动平均数95%可信区间。

图3 1998—2017年湖州市甲肝发病率一阶差分后的自相关系数图

当 $X_2=0$ 时, 即甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前, 甲肝发病率为 9.276/10 万; 当 $X_2=1$ 时, 即甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后, 甲肝发病率为 1.109/10 万。 β_2 为

-8.167, 表示甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后甲肝发病率较纳入前降低了 8.167/10 万, 且差异有统计学意义 ($t=-3.859, P=0.001$)。

拟合多重线性回归模型 $Y=19.073-1.558X_1-13.316X_2+1.295X_3$, 甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前模型为 $Y=19.073-1.558X_1$, 纳入后模型为 $Y=5.757-0.263X_1$ 。时间序列最初时刻的甲肝发病水平为 19.073/10 万, 甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前, 发病率斜率为负值, 即发病率呈下降趋势且平均每年下降 1.558/10 万, 下降趋势有统计学意义 ($P<0.05$); 纳入后, 甲肝发病率立即下降 13.316/10 万, 初始发病水平为 5.757/10 万, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 纳入后甲肝发病率的斜率为负值 ($\beta_1+\beta_3=-0.263$), 即发病率呈下降趋势且平均每年下降 0.263/10 万, 较纳入前的发病率下降速度降低了 1.295/10 万, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1 和图 4。

表1 甲肝疫苗纳入扩大免疫规划对甲肝发病影响的回归模型结果

变量	β	95%CI	t 值	P 值
常数项	19.073	15.309 ~ 22.837	10.742	<0.001
X_1	-1.558	-2.113 ~ -1.003	-5.951	<0.001
X_2	-13.316	-26.062 ~ -0.570	-2.215	0.042
X_3	1.295	0.361 ~ 2.230	2.940	0.010

3 讨论

湖州市将甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前, 甲肝发病率处于较高水平, 1998—2007 年年均发病率为 10.228/10 万, 其中 1999 年发病率达到了 24.778/10 万, 发病率整体呈下降趋势, 平均每年下降 1.558/10 万。主要的原因可能是湖州市从 1996 年开始实行自费自

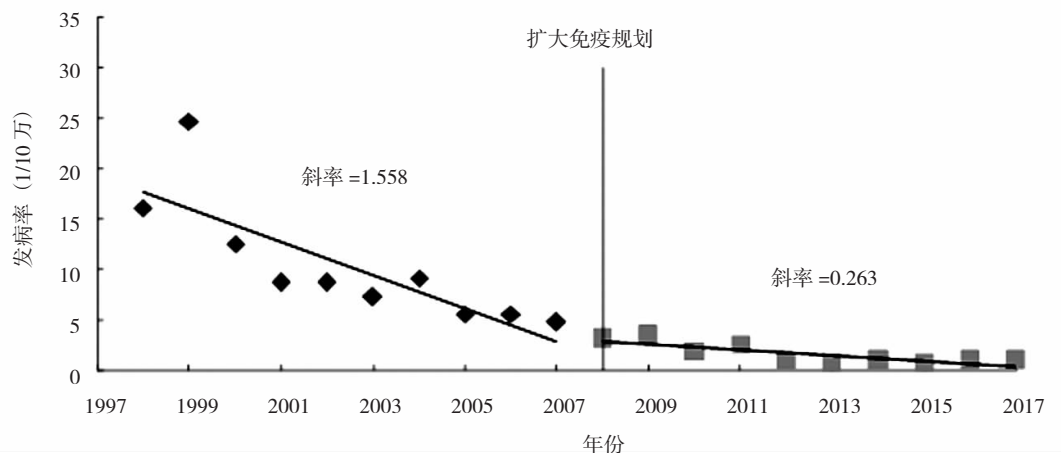


图4 1998—2017年湖州市甲肝发病率水平改变和斜率改变模型

愿接种甲肝疫苗,一部分居民产生了甲肝抗体;同时随着湖州市经济水平的提高,卫生保健服务水平的提高和环境卫生状况的改善,甲肝病毒的传播途径被切断,从而抑制了湖州甲肝发病水平,但仍然存在疫情暴发现象,与报道的1995—2006年湖州市甲肝流行趋势结果^[11]一致。甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后,甲肝发病率迅速下降了13.316/10万,平均每年下降0.263/10万,提示扩大免疫规划策略对甲肝发病控制的近期效果明显,并且可持续降低甲肝发病率。甲肝疫苗接种覆盖的人群越来越广,越来越多的居民具有免疫预防能力,能在较短时间内产生较强的群体免疫力^[12]。

甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前后,甲肝发病率均保持下降趋势,与相关研究结论^[13]一致,甲肝发病率由纳入扩大免疫规划前每年下降1.558/10万降低为纳入后每年下降0.263/10万。自1996年湖州市开始使用甲肝疫苗,年均接种量达到14 793剂次^[3],在以疫苗接种为主的综合防控措施作用下,甲肝发病率已降至较低水平,因此,甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后对降低甲肝发病的作用可能被低估。有研究显示,扩大免疫规划实施后,人群自然感染的概率降低,导致易感人群的累积,未免疫的人群易感性及甲肝发病风险升高^[14-15],这可能是导致甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后甲肝发病率下降速度减慢的原因之一。金玫华等^[11]研究发现,湖州市甲肝疫苗纳入扩大免疫规划前,高发季节易出现甲肝暴发流行,1996年出现了流行高峰,发病率达到了59.46/10万,随后整体呈下降趋势,至1999年,发病率出现大幅回升,流行曲线波折起伏。甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后,发病水平在较低水平(1.721/10万)波动,发

病率未出现明显回升现象,流行曲线平缓下降。甲肝疫苗的大规模接种,降低了甲肝疫情暴发或流行的风险^[16-17],使甲肝发病维持在较低水平,并对甲肝发病趋势下降产生长期持续的作用。

本研究存在一定的局限性,中断时间序列设计是准实验设计,内部有效性低于实验设计研究,对评价效果的影响不可避免^[18];甲肝发病趋势的改变同时受到社会经济、卫生条件和人群防病意识等因素的潜在影响;甲肝报告发病率系统存在重报、误报和漏报的情况,干扰了甲肝发病数据的收集。

综上所述,湖州市甲肝疫苗纳入扩大免疫规划后,降低了甲肝发病水平,对甲肝发病趋势下降产生了长期持续的作用。应继续提高甲肝疫苗的接种率,扩大接种覆盖人群。同时,还需要更多的研究探索甲肝疫苗纳入扩大免疫规划对不同职业、年龄等特征人群发病趋势的影响,以及正常人群的甲肝免疫水平,为湖州市制定相应的甲肝免疫策略提供依据。

参考文献

- [1] BRITO W I, ALVES-JUNIOR E R, OLIVEIRA R M, et al. Initial evaluation of universal immunization with a single dose against hepatitis A virus in Central Brazil [J]. Braz J Infect Dis, 2018, 22 (3): 166-170.
- [2] 孙校金,王富珍,郑徽,等. 2004—2015年中国甲型肝炎病毒性肝炎流行病学特征分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51 (12): 1091-1096.
- [3] 罗小福,金明娟,张超. 湖州市扩大免疫规划前后甲型肝炎病毒性肝炎流行特征分析 [J]. 预防医学, 2018, 30 (11): 1120-1123.
- [4] 邵华,王琦琦,胡跃华,等. 中断时间序列分析及其在公共卫生领域中的应用 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36 (9): 1015-1017.
- [5] WAGNER A K, SOUMERAI S B, ZHANG F, et al. Segmented

- regression analysis of interrupted time series studies in medication use research [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2002, 27 (4): 299-309.
- [6] GONG S T, QIU X, SONG Y Y, et al. Effect of financially punished audit and feedback in a pediatric setting in China, within an antimicrobial stewardship program and as part of an international accreditation process [J]. *Frontiers in Public Health*, 2016, 20 (4): 1-10.
- [7] ZHANG Y, DONOHUE J M, LAVE J R, et al. The effect of Medicare Part D on drug and medical spending [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (1): 52-61.
- [8] CACERES D C, ORTEGA-BARRIA E, NIETO J, et al. Pneumococcal meningitis trends after pneumococcal conjugate vaccine introduction in Colombia: an interrupted time-series analysis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14 (5): 1230-1233.
- [9] 安晓慧, 姚文清, 方兴. 辽宁省含风疹成分疫苗纳入国家扩大免疫规划对风疹发病影响 [J]. *中国公共卫生*, 2018, 34 (2): 264-267.
- [10] 宁桂军, 吴丹, 李军宏, 等. 应用中断时间序列分析评价流行性乙型脑炎减毒活疫苗大规模预防接种的有效性 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21 (4): 361-364.
- [11] 金玫华, 沈建勇, 韩建康, 等. 1995—2006年浙江省湖州市甲型病毒性肝炎流行特征分析 [J]. *疾病监测*, 2008, 23 (9): 542-544.
- [12] 韩思阳. 甲型肝炎的流行病特征及甲肝疫苗的保护效果研究进展 [J]. *生物化工*, 2018, 4 (5): 140-143.
- [13] 蓝岳云, 姜宪尘. 免疫接种对衢州市甲型肝炎流行特征的影响 [J]. *浙江预防医学*, 2015, 27 (12): 1230-1232.
- [14] YU P, HUANG L, LI H, et al. Epidemiological investigation of an outbreak of hepatitis A in rural China [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 33: 191-195.
- [15] 孙校金, 王富珍, 郑徽, 等. 2004—2015年中国甲型病毒性肝炎流行病学特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51 (12): 1091-1096.
- [16] 戴孟阳, 王萍, 孙百军, 等. 甲型病毒性肝炎预警指标的探讨 [J]. *中国预防医学杂志*, 2005, 6 (1): 64-65.
- [17] 段飞云. 大理地区 2014 年健康人群麻疹、白喉、甲型肝炎抗体水平及乙型肝炎表面抗体监测结果分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27 (1): 120-122.
- [18] 于石成, 殷大鹏. 准实验设计方法在疫苗效果评价中的应用 [J]. *首都公共卫生*, 2018, 12 (3): 124-125.

收稿日期: 2018-11-27 修回日期: 2019-01-25 本文编辑: 徐文璐

(上接第 552 页)

- 2018, 33 (2): 183-200.
- [4] GAPSTUR S M, ANDERSON R L, CAMPBELL P T, et al. Associations of coffee drinking and cancer mortality in the Cancer Prevention Study-II [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2017, 26 (10): 1477-1486.
- [5] SADO J, KITAMURA T, KITAMURA Y, et al. Association between coffee consumption and all-sites cancer incidence and mortality [J]. *Cancer Science*, 2017, 108 (10): 2079-2087.
- [6] MALERBA S, TURATI F, GALEONE C, et al. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2013, 28 (7): 527-539.
- [7] GROSSO G, MICEK A, GODOS J, et al. Coffee consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in smokers and non-smokers: a dose-response meta-analysis [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2016, 31 (12): 1191-1205.
- [8] ORSINI N, LI R, WOLK A, et al. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2012, 175 (1): 66-73.
- [9] SAITO E, INOUE M, SAWADA N, et al. Association of coffee intake with total and cause-specific mortality in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2015, 101 (5): 1029-1037.
- [10] ODEGAARD A O, KOH W P, YUAN J M, et al. Beverage habits and mortality in Chinese adults [J]. *Journal of Nutrition*, 2015, 145 (3): 595-604.
- [11] TAMAKOSHI A, LIN Y, KAWADO M, et al. Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2011, 26 (4): 2852-2893.
- [12] SUGIYAMA K, KURIYAMA S, AKHTER M, et al. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women [J]. *Journal of Nutrition*, 2010, 140 (5): 1007-1013.
- [13] SVILAAS A, SAKHI A K, ANDERSEN L F, et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans [J]. *Journal of Nutrition*, 2004, 134 (3): 562-567.
- [14] OLTHOF M R, HOLLMAN P C, KATAN M B. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans [J]. *Journal of Nutrition*, 2001, 131 (1): 66-71.
- [15] LOPEZ-GARCIA E, VAN R M, QI L, et al. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 84 (4): 888-893.

收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-02-01 本文编辑: 徐文璐