

实习6 实验流行病学研究

【目的】 了解实验流行病学的基本概念；掌握现场试验研究设计的基本原则与步骤；掌握预防接种效果评价的常用指标，学会预防接种计划的制定和实施方案的设计。

【时间】 3~4学时

【内容】

单元1 流行病学实验设计评价

乙型肝炎（HB）疫苗预防儿童早期 HBsAg 携带状态的效果：某地方性流行地区的一次对照实验。

一、基础研究

某地乙型肝炎病毒（HBV）感染呈地方性流行，12%献血员 HBsAg 阳性，90%居民至少一项 HBV 标志阳性。流行病学调查表明，HB 和原发性肝细胞癌（PHC）明显相关，男性 PHC 年发病率为 30/10 万~75/10 万。

在实施 HB 疫苗免疫计划前，曾对该地某农村地区儿童和孕妇的 HBV 感染流行率和发病率进行调查。现况研究表明，儿童感染 HBV 的危险性最高。纵向研究表明，30%新生儿具有从母体被动获得的抗-HBs，当被动免疫消失时，HBsAg 流行率急剧上升，但在出生 6~12 月仍有 3%婴儿具有抗-HBs，2 岁时 17%儿童 HBsAg 阳性。在 6~7 岁时 80%儿童至少一项 HBV 标志阳性，在 13 岁时儿童 HBV 感染率与成人相同（13%HBsAg 阳性，91%既往或近期 HBV 感染）。因此，在该地感染发生于生命的最早期。

二、实验设计

N 市离 D 市 160 公里，交通方便。该区为一农业区。人口流动较少，医疗卫生机构健全，服务质量较高。按随机分配原则进行分组，其中 16 个村庄接种 HB 疫苗，18 个村庄接种安慰剂，见图 6-1。

（图 6-1）

HB 疫苗免疫计划的目的在于降低儿童携带状态发生率，该区所有从出生至 2 岁儿童均列为接种对象。

根据流行病学资料，计算样本大小。证明疫苗保护率为 90%，把握度为 0.9， $\alpha=0.01$ （单侧检验），算得需 90 名既往 90 名未曾暴露 HBV 随访 12 个月。由于 34%的 1~24 个月龄至少已有一项 HBV 标志，且失访率为 50%（于出生第一年婴儿死亡率约为 20%，另有 30%儿童不能按规定追踪），因此，本研究所需儿童数为 273 名或以上，如把握度为 0.95， $\alpha=0.01$ ，则需 327 名儿童。

三、疫苗和免疫

1. HB 疫苗 由某研究所生产，疫苗批号为 77-102，每毫升疫苗含 10 μ g 蛋白，疫苗被证明是安全可靠的。
2. 对照疫苗 为白喉、破伤风、百日咳疫苗（DTP），由某研究所生产，批号为 77-204。

HB 疫苗免疫计划于 1978 年 9 月开始，受试者连续接种三次，每次间隔一个月，每次皮下注射 1ml，1 年后再加强一次。对照组接种 DTP 疫苗，免疫程序同上。

于注射第一次疫苗的当天，第三次疫苗当天，第三次疫苗的三个月后，以及加强接种时抽取血样检测 HBV 标志。疫苗接种记录由公共卫生护士完成，其内容包括：①受试者密码；②姓名、年龄、性别、母亲姓名、户主、村名；③疫苗接种日期和结果。

四、实验室检测

本研究应用美国 Abbott 实验室生产的放射免疫试剂药盒，检测 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc。

五、研究人群

研究人群特征比较见表 6-1

表 6-1 疫苗组和对照组性别、年龄构成比较

		对照组 (n=267)		疫苗组 (n=335)	
		人数	百分数 (%)	人数	百分数 (%)
性别	男	136	50.9	159	47.5
	女	131	49.1	176	52.5
月龄	1~12	146	54.7	200	59.7
	13~24	121	45.3	135	40.3

六、结果

追踪 12 个月后，疫苗组核对照组 HBV 事件比较见表 6-2、6-3。

表 6-2 疫苗组和对照组最初血清学阴性儿童中在追踪 12 个月后儿童的 HBV 事件比较

	对照组 (n=195)		疫苗组 (n=238)	
	人数	百分数 (%)	人数	百分数 (%)
HBsAg (+)	14	7.2	4	1.7
HBsAg (-) 和抗-HBc (+)	6	3.1	3	1.2
合计	20	10.3	7	2.9
抗-HBs (+)	7	3.6	222	93.3
HNV (+)	168	86.2	9	3.8

表 6-3 疫苗组和对照组最初血清学阳性儿童中在注射疫苗追踪 12 个月后 HBsAg 携带率比较

最初血清学状况	对照组 (n=72)		疫苗组 (n=97)	
	人数	HBsAg 人数 (%)	人数	HBsAg 人数 (%)
单项抗-HBc (+)	46	9 (19.6)	47	0 (0.0)
抗-HBs (+)	12	0 (0.0)	24	0 (0.0)
HBsAg (+)	14	11 (78.6)	26	14 (53.9)

问题：

1. 开展本实验前，对该地居民 HBV 感染情况进行基础研究有无必要？为什么？
2. 本研究选择试验现场及对象是否合适？
3. 本研究关于样本大小的计算方法是否正确？
4. 你对疫苗组和对照组可比性资料是否满意？为什么？
5. 还有哪些重要结果需要分析？
6. 你认为从本研究结果可以得出哪些结论？
7. 请总结现场试验研究设计的基本原则。

单元 2 预防接种效果评价

一、疫苗安全性及效果的评价

【课题一】为探讨百日咳、白喉、破伤风联合疫苗（DPT）、A 群脑膜炎球菌多糖疫苗（流脑）、流行性乙型脑炎（乙脑）减毒活疫苗、卡介苗（BCG）、乙型肝炎（乙肝）疫苗、麻疹疫苗（MV）、口服脊髓灰质炎疫苗（OPV）等 7 种疫苗接种后副反应的发生情况，1999 年~2000 年对某防疫站预防接种门诊的接种对象进行副反应观察，结果见表 6-4。

表 6-4 不同疫苗的副反应发生率

疫苗	接种人次	副反应例数			发生率（%）	构成比（%）
		一般反应	加重反应	异常反应		
DPT	1478	23	8	1		
流脑	370	4				
乙脑	1000	8				
BCG	815	3	1			
乙肝	1835	6				
MV	1237	22				
OPV	1852	1				

问题：

- 1.请计算表 6-4 中不同疫苗的副反应发生率和构成比，并对结果进行评述。
- 2.疫苗副反应的主要表现形式有哪些？其发生原因是什么？
- 3.你认为应如何进行疫苗质量的评价。
- 4.疫苗质量评价的重要性有哪些？

【课题二】1988 年在上海市某区对 0~7 岁的急性甲型肝炎接触者 2807 人进行丙种球蛋白被动免疫效果测定。按 3：1 比例随机分成接种组和对照组。在初例发病后 7 天给接种组注射丙种球蛋白（抗 HAV 滴度 >1:200）。0~3 岁儿童剂量为 1ml，4~7 岁为 2ml。3 个月后随访结果见表 6-5：

表 6-5 丙种球蛋白预防甲型肝炎的效果

	接种人数	发病数	发病率（%）	效果指数	保护率（%）
接种组	2097	3			
对照组	710	7			

问题：

- 1.计算对照组和接种组的发病率，并比较是否有差异？
- 2.计算丙种球蛋白的效果指数和保护率。

【课题三】某单位为评价百日咳菌苗的效果，选 1403 名 6 个月至 6 岁的婴幼儿注射百日咳菌苗，另 1605 名同龄婴幼儿作为对照。从某年元月初开始首次随访，以后每月初随访 1 次共 11 次（11 月初为最后 1 次）。在观察期间有部分适龄婴幼儿先后加入观察组，也有部分因各种原因退出观察，其随访纪录资料如

表 6-6 所列。

表 6-6 百日咳菌苗现场试验随访结果

时间 (月份)	月内新加入观察人数		月内退出观察人数		月内百日咳发病人数	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
1	79	66	30	38	4	19
2	45	26	11	41	2	21
3	60	19	8	21	3	24
4	5	18	19	37	2	33
5	10	14	25	40	7	35
6	18	17	29	57	8	23
7	13	12	73	83	3	20
8	11	17	74	73	5	40
9	9	6	467	404	2	14
10	3	3	819	691	1	4
11			57	74		
合 计						

有人用下列公式计算两组百日咳的发病率：

$$\frac{\text{试验组发病人数}}{1403 + 253 - \text{对照组退出人数}} \times 100\%$$

$$\frac{\text{对照组发病人数}}{1605 + 198 - \text{试验组退出人数}} \times 100\%$$

问题：

1. 你认为这样计算是否合理？为什么？
2. 如何正确计算，并加以比较？
3. 对百日咳菌苗的现场实际效果作出估计。

二、预防接种成本效益分析

疫苗在人群中的普遍推广应用，不仅要求疫苗安全有效，而且应有较低的成本和较高的收益。成本效益分析（cost-benefit analysis）就是通过对成本和效益两方面分别进行计算和相互比较，从整个社会角度来考察某项预防接种计划的收益。

常用的指标及计算方法如下：

净效益（net benefit, NB）=（年直接效益+年间接效益）- 年成本投资

效益成本比（BCR）=总效益/总成本

直接 BCR=直接效益/总成本

【课题四】某学者选择乙型肝炎高、中、低 流行区对接种乙肝疫苗（10μg×3）达到一定保护率水平所需的成本与效益进行分析，结果见表 6-7。

表 6-7 不同地区乙肝疫苗预防接种的效益（万元）

地区	接种乙肝疫苗总成本	直接效益	间接效益	净效益	BCR	直接 BCR
高流行区	18	286	683			
中流行区	22	345	1571			
低流行区	42	562	1852			

问题 1：计算不同流行区乙肝疫苗接种的净效益、效益成本比（BCR）和直接 BCR，并简述其意义。

为便于不同地区间的比较，作者选择了我国几种主要新生儿免疫策略及相应保护率进行评估，以表 6-8 所列标准作了综合权重评分，最终得到各流行区不同接种剂量的免疫策略综合评分（表 6-9）。

表 6-8 乙肝疫苗免疫策略评估标准权重值

标准	HBsAg 阳性下降幅度	BCR	直接 BCR	净效益
A	4	3	2	1
B	4	2	1	3
C	4	3	0	3
D	0	4	3	4

表 6-9 不同流行区乙肝疫苗免疫策略的综合评分

免疫策略	高流行区				中流行区				低流行区			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
10μg×3	97.3	96.2	96.2	107.9	97.3	96.2	96.2	107.9	97.3	96.3	96.3	108.0
10μg×3+HBIG	83.4	89.8	89.9	86.5	80.5	88.1	88.1	82.4	78.1	86.8	86.8	79.0
30μg+ 10μg×2	93.1	95.9	95.9	100.4	92.6	95.6	95.6	99.6	90.8	94.5	94.5	97.1
20μg×3+ HBIG	91.4	94.8	94.8	97.9	91.2	94.7	94.7	97.9	89.6	93.7	93.7	95.4

（王璐等，1999）

问题 2：根据综合评分结果，请你选择乙肝疫苗的最佳策略。

注：综合评分=Σ（每种策略各指标等级评分×相应权重）

等级评分=（某策略某指标的估算值/所有各策略中该指标的最大值）×10

三、预防接种效果评价实验设计

【课题五】国产肾综合征出血热型（HFRS）灭活疫苗从 1979 年问世以来，在部分地区接种显示该苗是安全有效的。某省疾病预防控制中心于 1993 年起拟在某镇开展该苗的现场试验研究，据以往疫情监测资料显示，当地 HFRS 的发病率为 50/10 万。据文献报道该疫苗接种组平均年发病率为 2.5/10 万。

问题：请拟定一份 HFRS 疫苗效果现场试验考核计划。

主要包括：

1. 实施疫苗效果现场试验考核的目的和意义；
2. 现场选择应遵循的原则；
3. 选择何种人群，观察人数的确定与分组；
4. 实施的主要步骤；
5. 选择何种指标进行效果评价；
6. 实施质量控制要求。

参考答案

实习 6 流行病学实验研究——单元 1 流行病学实验研究设计评价

问题 1：本研究是对乙肝疫苗预防儿童早期 HBsAg 携带状态的效果进行评价的一项现场试验，应选择预期儿童早期感染乙肝病毒较高的地区进行，因而需对现场进行必要的基础研究，确定该区是否为适宜的现场。

问题 2：选择现场和对象的原则见单元 2 课题六。本研究试验现场和对象的选择符合上述原则，适于进行该项试验。

问题 3：已知当地 2 岁时 17% 儿童 HBsAg 阳性，若预期疫苗保护率为 90%，则接种疫苗组儿童 HBsAg 率应为 1.7%。在把握度为 0.9, $\alpha=0.01$ (单侧检验) 时，实验组和对照组各需 57 人，由于 34% 的 1~24 个月龄至少已有一项 HBV 标志阳性，且失访率为 50%，所以每组各需 173 人。

问题 4：不满意。对照组的人数应不少于疫苗组，同时还应对两组的 HBV 标志构成进行比较，另外比较两组是否可比时需做统计学检验。

问题 5：还需分析的结果有：疫苗组的抗体阳转率；疫苗组和对照组实验前后 HBV 感染率的变化；两组中 HBsAg(+)、HBsAb(-) 和抗-HBc(+) 所占比例是否有统计学差异；在最初血清学阳性儿童中，试验前后两组 HBsAg 携带率有无差异；计算保护率和效果指数。

问题 6：本研究表明：疫苗组抗体阳转率为 93.3%；疫苗组 HBV 感染率为 2.94%，对照组 HBV 感染率为 13.9% ($u=4.20, P<0.01$)；疫苗组的感染率低于对照组；保护率=78.8%，效果指数=4.7。

上述计算表明：对 2 岁以内乙肝血清学阴性儿童注射乙肝疫苗可有效降低起感染乙肝病毒的机会；另外对 2 岁以内乙肝血清学阳性儿童注射乙肝疫苗可提高 HBV 标志的转阴率。

实习 6 流行病学实验研究——单元 2 预防接种效果评价

一 疫苗效果的评价

【课题一】

1. 不同时间 TAT 的平均滴度及保护水平

	GMT (IU/ml)	$\geq 0.01 \text{ IU/ml}$	
		人数	%
免疫前	0.02	42	16.94
免疫后一月	0.35	176	99.44
免疫后一年	0.24	163	94.22
免疫后三年	0.19	113	90.40

抗体几何平均滴度： $G = \lg^{-1} \left(\frac{\sum f \lg x}{\sum f} \right)$

抗体平均浓度 (IU/ml) = $G \times 0.0078$

2. TT 的免疫效果评价：从表中结果可见，育龄妇女接种 TT 一月后，TAT 平均浓度及保护水平均较免疫前有明显提高，且接种三年后，仍保持在 0.19 IU/ml 和 90.40% 的水平，接种后比接种前有明显提高，并能维持较长时间，免疫学效果良好。

【课题二】

1. 发病率：疫苗喷雾组 2.43%；药物组：17.01%。

两组发病率的显著性检验：参照 $u = \frac{\bar{P}_1 - \bar{P}_2}{S_{(\bar{P}_1 - \bar{P}_2)}}$

式中: $\bar{p}_1 = X_1/N_1$ $\bar{p}_2 = X_2/N_2$

$$S_{(\bar{p}_1 - \bar{p}_2)} = \sqrt{\bar{P}_C(1 - \bar{P}_C)(1/N_1 + 1/N_2)} \quad \bar{P}_C = (X_1 + X_2) / (N_1 + N_2)$$

计算结果: $u=4.9702$ $P<0.01$

说明两组发病率之间有显著性差别, 药物组高于疫苗喷雾组。

也可用 χ^2 检验。($\chi^2=24.71$, $P<0.01$)

$$2. EI = \frac{\text{对照组发病率}}{\text{试验组发病率}} = \frac{17.01}{2.43} = 7.00$$

$$PR = \frac{\text{对照组发病率} - \text{试验组发病率}}{\text{对照组发病率}} \times 100\% = \frac{17.01 - 2.43}{17.01} \times 100\% = 85.71\%$$

【课题三】

1. 采取发病时间趋势分析方法, 探讨卡介苗接种率, 抗体阳转率与结核性脑膜炎发病率的相关关系, 对疫苗效果做出评价。

2. 从资料可见, 随着卡介苗接种率的升高, 抗体阳转率上升, 儿童结核性脑膜炎的发病率呈下降趋势, 接种率从1981年的70.61%提高到1994年的98.98%, 抗体阳转率则相应由65.69%提高到96.91%, 平均年递增率为3.04%, 儿童结核性脑膜炎发病率除1987年、1990年有小的波动外, 总的趋势呈大幅度逐年下降, 13年间由3.93/10万下降为0.21/10万, 平均年递减率为20.17%, 从图1可更直观地看到接种率与发病率呈负相关关系。发病率下降的可能原因主要与接种疫苗有密切关系, 此外, 尚有许多其它辅助因素, 如随着时间的推移, 医疗卫生水平不断提高、早期诊断、治疗水平不断提高、人们的卫生保健、防病意识不断提高等, 也可影响发病率。

【课题四】

1. 不合理。从资料来看, 在观察期内人口变动较大, 应以暴露人年计算发病率。

2. 根据寿命表法计算月初观察人数, 月内观察人月数, 及月内期望发病数

月份	月初观察人数		月内观察人月数		月内发病数		月内期望发病数	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
1	1403	1605	1425.5	1609.5	4	19	16.8	19
2	1448	1614	1464.0	1596.0	2	21	19.3	21
3	1480	1578	1504.5	1565.0	3	24	23.1	24
4	1529	1552	1521.0	1526.0	2	33	32.9	33
5	1513	1500	1502.0	1469.5	7	35	35.8	35
6	1491	1439	1481.5	1407.5	8	23	24.2	23
7	1472	1376	1440.5	1330.5	3	20	21.7	20
8	1409	1285	1375.0	1237.0	5	40	44.5	40
9	1341	1189	1111.0	983.0	2	14	15.8	14
10	881	777	472.5	431.0	1	4	4.4	4
11	64	85	35.5	48.0				
合计			13333.0	13203.0	37	233	238.5	233

月初观察人数=上月初观察人数+上月内新加入人数-上月内退出人数-上月内发病人数

月内观察人月数=月初观察人数+ $\left(\frac{\text{月内加入人数} - \text{月内退出人数} - \text{月内发病人数}}{2}\right)$

暴露人年数= $\frac{\text{人月数}}{12}$

实验组:1111.1 人年,对照组:1100.3 人年

人年发病率:试验组: $(37/1111.1) \times 100\% = 3.33\%$, 对照组: $(233/1100.3) \times 100\% = 21.18\%$

比较两组发病率差别,用 χ^2 拟合检验:

先根据月内期望发病人数=各组月内观察人月数 $\times \frac{\text{对照组的发病数}}{\text{对照组的人月数}}$

计算各组的期望病人数,再按照: $\chi^2 = \sum \frac{(A-T)^2}{T}$ 进行拟合检验,最后结果:

$$\chi^2 = \sum \frac{(A-T)^2}{T} = \frac{(37-239)^2}{239} + \frac{(233-233)^2}{233} = 170.73 \quad P < 0.001。$$

说明两组的发病率之间有显著性差别,对照组发病率显著高于试验组。亦可进行两组率差别的 u 检验。

3. 实际效果为 $1 - (\text{两组实发病例数} / \text{期望发病数})$, 即:

$$1 - \frac{37 + 233}{239 + 233} = 42.8\%$$

【课题五】

1. HBsAg 阳性减少数 = (免疫接种前阳性率 \times 平均人口数) - (免疫接种后阳性率 \times 平均人口数)

高、中、低流行区 HBsAg 阳性减少数及占年均人口百分比分别为: 11572.23(14.9%)、8960.00(8.0%)、7229.66(6.1%)

2.

	净效益 (万元)	BCR	直接 BCR
高流行区	951	53.83	15.89
中流行区	1893	87.09	15.68
低流行区	2372	57.48	13.38

意义: 净效益为总效益与总成本的差值,表明不同地区接种乙肝疫苗后,可获得纯效益的大小。从本课题中可见获益大小依次为低 \rightarrow 中 \rightarrow 高流行区。

BCR 为总效益与总成本的比值,说明接种乙肝疫苗后所获得的总效益为所投成本的多少倍。从结果可见,中度流行区的 BCR 值较高。

直接 BCR 为直接效益与总成本之比,表示接种乙肝疫苗后产生的直接经济效益为所投资本的多少倍。从计算结果可见,各流行区的直接 BCR 均较接近。

上述结果表明,乙肝流行强度不同的地区接种乙肝疫苗均可获得明显的经济效益。

根据综合评分结果,选择乙肝疫苗接种的最佳策略:

在乙肝流行水平不同的地区,均以实行低剂量免疫策略为最经济的策略。

【课题六】

拟定一份完整的疫苗接种现场实验计划,内容要点:

1. 现场选择的原则: (1) 选择考核疫苗相应传染病发病率较高的地区; (2) 人口相对稳定; (3) 近期内未发生与所要考核疫苗相应传染病的流行和未接种过所要考核的疫苗; (4) 有较好的医疗卫生设施; (5) 领导重视,群众愿意接受。

2. 观察对象选择的条件: (1) 观察对象应是所要考核疫苗相应传染病的易感者或易感人群; (2) 没有与所要考核疫苗相同的免疫接种史或近期内未服过有关预防药物; (3) 身体健康者。

观察人数的确定: 根据下列公式确定实验组 (N_1) 和对照组 (N_2) 的观察例数:

$$N_1 = N_2 = 2 \left(\frac{K_\alpha + K_\beta}{2 \arcsin \sqrt{p_1} - 2 \arcsin \sqrt{p_2}} \right)^2$$

式中: P_1 、 P_2 分别为对照组和实验组的发病率。

K_α 、 K_β 分别为第一类和第二类误差,一般可取 5%, 即 $K_\alpha = 1.645$, $K_\beta = 1.645$

分组原则: 使实验组与对照组人群具有可比性,包括年结构成、性别比例、居住条件、生活习惯、文化卫生

水平以及对疾病的暴露机会等。

3. 选择评价的指标：主要选择

(1) 免疫学效果评价：抗体阳转率，几何平均滴度（GMT）。

(2) 流行病学效果评价：效果指数，保护率，实际效果等。