



预防接种效果评价中的假设检验

辽宁省卫生防疫站 章扬熙

预防接种后产生的正效果与副反应是一个随机事件,因为对接种后的每个个体来讲,也可能产生正效果或副反应,也可能不产生这种效应,若产生效应,其量也或多或少;但对于总体而言,产生正效果或副反应的概率或均数却是一个常数。抽样研究系常用的研究方法,但由于抽样误差的存在,同一总体的两个样本率或均数之间,总体率或均数与来自该总体的样本率或均数之间并不相同,这属同质的差异。如果疫苗有效,接种组的效果应高于对照组;如果甲疫苗优于乙疫苗,则接种甲疫苗组的正效果应高于、副反应则应低于接种乙疫苗组,这属异质的差异。对于接种效应这一随机事件的抽样研究,通过统计学的假设检验,可以推断差异是同质的抽样误差,还是异质的本质差别,从而评价预防接种效果有无或优劣。

计数资料的假设检验

一、两组资料的比较:在大样本中,接种组与对照组的比较可用u检验或 χ^2 检验。u检验的计算公式为:

$$u = \frac{|P_1 - P_2|}{\sqrt{P_c(1-P_c)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad (\text{公式1})$$

式中 P_1 为接种组的率, P_2 为对照组的率, P_c 为二组的合并率, n_1 与 n_2 分别为接种组与对照组的例数。

χ^2 检验的计算公式为

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 n}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \cdot df=1 \quad (\text{公式2})$$

式中a与b为接种组的发生数与未发生数, c与d为对照组的发生数与未发生数, n为两组的总例数, df为自由度。

例1 为了考核痢疾菌苗的预防效果,共观察2,000人,用完全随机的方法把受试者分配到实验组与对照组中去,结果实验组1,011人中发病39人,对照组989人中发病46人,问两组发病率的差别有无显著性?

检验假设为两组的总体率相等,遂将二组合并,

求合并率为:

$$P_c = \frac{39 + 46}{1011 + 989} \times 100 = 4.25\%$$

而实验组的发病率为 $P_1 = \frac{39}{1011} \times 100 = 3.86\%$,对照组的发病率为 $P_2 = \frac{46}{989} \times 100\% = 4.65\%$,应用公式1求u值,得:

$$u = \frac{|3.86 - 4.65|}{\sqrt{4.25 \times 95.75 \left(\frac{1}{1011} + \frac{1}{989}\right)}} = 0.88$$

u的界值在双侧检验中 $u_{0.05} = 1.96$, $u_{0.01} = 2.58$,本例 $u = 0.88$, $P > 0.05$,这表明若两组总体率无差别的检验假设成立,出现0.88这样大的u值的概率大于5%,故接受检验假设,说明两组发病率未见明显差别。

本例也可应用 χ^2 检验,检验假设与u检验相同,应用公式2求 χ^2 值,得:

$$\chi^2 = \frac{(39 \times 943 - 972 \times 46)^2 \times 2000}{1011 \times 989 \times 85 \times 1915} = 0.77$$

当自由度 $df = 1$ 时,查 χ^2 值表得 χ^2 的界值为 $\chi^2_{0.05} = 3.84$, $\chi^2_{0.01} = 6.63$,本例 $\chi^2 = 0.77$, $P > 0.05$,统计推断也是两组未见明显差别。从统计理论可以证明, $df = 1$ 时的 χ^2 值等于u值的平方,本例 $0.77 = 0.88^2$ 也验证了此点,这说明两种检验方法是一致的,用哪种方法结果都一样。当小样本时,尤其是率较低时,宜用 χ^2 检验,这时应用连续性校正的计算 χ^2 公式为

$$\chi^2 = \frac{\left(|ad-bc| - \frac{n}{2}\right)^2 n}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (\text{公式3})$$

二、稀有事件的假设检验:某些生物制品接种后,罕有发病或可能产生发生率很低的异常反应。对于这种发生率低于1%的稀有事件,由于属泊松分布,总体均数与样本均数的比较可应用泊松分布概率函数公式(公式4)直接求概率进行假设检验。

$$P(X) = \frac{\mu^x}{X!} e^{-\mu} \quad (\text{公式4})$$

式中X为可能发生数, μ 为均数,即例数与总体率的乘积, e为自然对数的底,为2.718281828。

例2 某菌苗的异常反应发生率为1/10000, 试用该菌苗的新产品, 在100名受试者中发生2名异常反应, 问该新菌苗的异常反应是否高于原菌苗?

检验假设为新菌苗与原菌苗总体的异常反应发生率相同, 均为1/10000, 推算100名受试者中应发生 $\mu = 100 \times 1/10000 = 1/100$ 名异常反应, 按此 μ 值推求在100名中不发生异常反应的概率为

$$P(0) = \frac{\mu^x}{0!} e^{-\mu} = \frac{0.01^0}{1} e^{-0.01} = 0.990050$$

在100名中发生1名异常反应的概率为

$$P(1) = \frac{0.01^1}{1!} e^{-0.01} = 0.009901$$

在100名中发生2名及2名以上异常反应的概率为:
 $1 - P(0) - P(1) = 1 - 0.990050 - 0.009901 = 0.000049$

这表明若两种异常反应发生率相同的检验假设成立, 皆为1/10000, 在100名受试者中发生2名以上异常反应的概率只有十万分之四点九, 故拒绝检验假设, 说明新菌苗与原菌苗的异常反应发生率有非常显著的差别。

对于稀有事件的两个样本均数的比较, 可应用下式进行u检验。

$$u = \frac{|X_1 - X_2| - 0.5}{\sqrt{X_1 + X_2}} \quad (\text{公式5})$$

式中 X_1 为接种组的发病数, X_2 为对照组的发病数。此公式应用要求两组例数相同。

例3 某地观察霍乱菌苗的预防效果, 接种组1万人发病5人, 对照组1万人发病21人, 问该菌苗有效否?

检验假设为接种组与对照组的总体发病数相等,

即菌苗无效。求u值, 得

$$u = \frac{|5 - 21| - 0.5}{\sqrt{5 + 21}} = 3.04$$

如前所述, u的界值 $u_{0.05} = 1.96$, $u_{0.01} = 2.58$, 本例 $u = 3.04$, $P < 0.01$, 这表明检验假设若成立, u值大到3.04的概率小于1%, 故拒绝检验假设, 说明霍乱菌苗有预防作用。

计量资料的假设检验

预防接种后抗体滴度倒数的分布呈对数正态分布, 所以在应用正态分布的假设检验方法如t检验、F检验等时, 需将抗体滴度的个体值变换成对数, 再求出对数均数后方可进行检验。

一、配对资料的假设检验: 首先将接种前后的滴度倒数变换成2底的对数值, 然后求二者差数的均数及标准误, 再用下式求t值, 进行t检验。

$$t = \frac{|\bar{d}|}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \quad (\text{公式6})$$

式中 \bar{d} 为差数均数, $\frac{S}{\sqrt{n}}$ 为差数均数的标准误, S为差数的标准差, n为例数。

例4 用流脑提纯菌苗免疫10名儿童, 免疫前后抗体滴度分布如表1的第1、3栏, 问接种菌苗前后抗体水平有无变化?

检验假设为接种前后抗体水平相同, 总体的差数均数为零。先将接种前后的滴度倒数变换成2底的对数值列于表1中的第2、4栏, 求得差数于第5栏, 再求差数的平方列于第6栏。

表1 配对的血清学资料的t检验计算

滴 度 倒 数		差 数		差数平方	
接种前 X_1	$\log_2 X_1$	接种后 X_2	$\log_2 X_2$	d	d^2
(1)	(2)	(3)	(4)	(5) = (4) - (2)	(6) = (5) ²
2	1	4	2	1	1
1	0	32	5	5	25
4	2	64	6	4	16
4	2	128	7	5	25
8	3	128	7	4	16
8	3	256	8	5	25
2	1	32	5	4	16
32	5	64	6	1	1
16	4	128	7	3	9
4	2	64	6	4	16
				36	150

求差数均数 $\bar{d} = \frac{\sum d}{n} = \frac{36}{10} = 3.6$

求差数标准差 $S = \sqrt{\frac{\sum d^2 - (\sum d)^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{150 - \frac{(36)^2}{10}}{10-1}} = 1.5055$

求差数标准误 $S_{\bar{d}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{1.5055}{\sqrt{10}} = 0.4761$

求t值 $t = \frac{3.6}{0.4761} = 7.56$

通过查t值表求t的界值，自由度 $df = n - 1 = 10 - 1 = 9$ ， $t_{0.05,9} = 2.262$ ， $t_{0.01,9} = 3.250$ ，本例 $t = 7.56$ ， $P < 0.01$ ，说明接种菌苗后抗体水平有提高。

二、两组均数的比较：应用下式求t值，进行t检验。

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}} \quad (\text{公式7})$$

式中 \bar{X}_1 、 \bar{X}_2 分别为两组均数， $S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ 为两组均数差的标准误，用下式求得

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{S_C^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \quad (\text{公式8})$$

式中 n_1 、 n_2 分别为两组例数， S_C^2 为合并方差，小样本时用下式求得

$$S_C^2 = \frac{\sum X_1^2 - \frac{(\sum X_1)^2}{n_1} + \sum X_2^2 - \frac{(\sum X_2)^2}{n_2}}{n_1 - 1 + n_2 - 1} \quad (\text{公式9})$$

大样本时用下式求得

$$S_C^2 = \frac{\sum f_1 X^2 - \frac{(\sum f_1 X)^2}{n_1} + \sum f_2 X^2 - \frac{(\sum f_2 X)^2}{n_2}}{n_1 - 1 + n_2 - 1} \quad (\text{公式10})$$

例5 用麻疹疫苗接种易感儿童140名，有47名接种后有体温在38.6°C以上的高热反应，分别测定抗体滴度如下表2的第3、6栏，问二组抗体水平有无显著差异？

检验假设为高热组与非高热组在接种后的总体抗体几何平均滴度(GMT)相等。首先将抗体滴度的倒数做2底对数变换列于表2的第2栏，然后依次计算 $f_1 X$ 、 $f_1 X^2$ 、 $f_2 X$ 、 $f_2 X^2$ 列于表2的第4、5、7、8

栏。计算 $\bar{X}_1 = \frac{273}{47} = 5.8085$ ， $\bar{X}_2 = \frac{475}{93} = 5.1075$ ，

$$S_C^2 = \frac{1655 - \frac{(273)^2}{47} + 2607 - \frac{(475)^2}{93}}{47 - 1 + 93 - 1} = 1.8131$$

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{1.8131 \left(\frac{1}{47} + \frac{1}{93} \right)} = 0.2410$$

$$t = \frac{|5.8085 - 5.1075|}{0.2410} = 2.91$$
，本例自由度 $df =$

$n_1 + n_2 - 2 = 47 + 93 - 2 = 138$ ，查t值表知界值 $t_{0.05,138} = 1.980$ ， $t_{0.01,138} = 2.618$ ，本例 $t = 2.91$ ， $P < 0.01$ ，说明高热组与非高热组的抗体滴度差异非常显著。

表2 两组血清学资料均数比较的t检验计算

抗体滴度倒数 T (1)	$X = \log_2 T$ (2)	高热组			非高热组		
		频数 f_1 (3)	$f_1 X$ (4) = (3)(2)	$f_1 X^2$ (5) = (4)(2)	频数 f_2 (6)	$f_2 X$ (7) = (6)(2)	$f_2 X^2$ (8) = (7)(2)
2	1				2	2	2
4	2				3	6	12
8	3	2	6	18	4	12	33
16	4	6	24	96	17	68	272
32	5	9	45	225	31	155	775
64	6	13	78	468	23	138	828
128	7	16	112	784	10	70	490
256	8	1	8	64	3	24	192
		47	273	1655	93	475	2607

三、多组均数的比较：当有多组均数比较时，做方差分析，具体计算步骤通过例6来加以说明。

例6 对麻疹易感者分别接种甲、乙、丙三种毒株制作的麻疹疫苗，于接种后4周测抗体水平结果如表3的第1、3、4、5栏，试比较三种疫苗免疫后抗体水

平的差别有无显著性？

首先进行方差分析，做F检验，检验假设为三种疫苗免疫后抗体GMT相等。由于这类资料呈对数正态分布，将抗体滴度倒数变换成2底的对数值X，然后求 $\sum fX$ 、 n 、 \bar{X} 、 $\sum fX^2$ 列于表3的下半部

分。

表3 甲、乙、丙三种麻疹疫苗接种后抗体水平的测定结果

抗体滴度 1:T (1)	X (X=log ₂ T) (2)	甲疫苗 频数f ₁ (3)	乙疫苗 频数f ₂ (4)	丙疫苗 频数f ₃ (5)	
<1:2	0	3	1		
1:2	1	4	4		
1:4	2	15	10	11	
1:8	3	27	22	20	
1:16	4	31	27	37	
1:32	5	14	30	28	
1:64	6	3	12	13	
≥ 1:128	7	1	—	3	
ΣfX		334	420	469	1223
n		98	106	112	316
\bar{X}		3.4082	3.9623	4.1875	3.8703
ΣfX ²		1310	1856	2131	5297

$$\text{校正数 } C = \frac{(\sum fX)^2}{n} = \frac{(1223)^2}{316} = 4733.32$$

$$\text{总离均差平方和 } SS_{\text{总}} = \sum fX^2 - C = 5297 - 4733.32 = 563.68$$

$$\text{组间离均差平方和 } SS_{\text{组间}} = \sum \frac{(\sum fX)^2}{n} - C =$$

$$\frac{(334)^2}{98} + \frac{(420)^2}{106} + \frac{(469)^2}{112} - 4733.32 = 33.09$$

$$\text{组内离均差平方和 } SS_{\text{组内}} = SS_{\text{总}} - SS_{\text{组间}}$$

$$= 563.68 - 33.09 = 530.59$$

总自由度 $n' = n - 1 = 316 - 1 = 315$, 组间自由度 $n_1' = \text{组数} - 1 = 3 - 1 = 2$, 组内自由度 $n_2' = n' - n_1' = 315 - 2 = 313$

$$\text{组间均方 } MS_{\text{组间}} = \frac{SS_{\text{组间}}}{n_1'} = \frac{33.09}{2} = 16.55, \text{组内均}$$

$$\text{方 } MS_{\text{组内}} = \frac{SS_{\text{组内}}}{n_2'} = \frac{530.59}{313} = 1.70, F = \frac{MS_{\text{组间}}}{MS_{\text{组内}}}$$

$$= \frac{16.55}{1.70} = 9.73$$

求F界值, 根据 $n_1' = 2, n_2' = 313$, 查F值表得 $F_{0.05} = 3.04, F_{0.01} = 4.71$, 本例 $F = 9.73$, 此值大于 $F_{0.01}$, 故 $P < 0.01$, 说明三种麻疹疫苗接种后的抗体GMT有非常显著的差别。经方差分析, 若各组间差别无显著性, 则不需做进一步统计分析, 但有显著差别时, 则须分析哪些组间差别显著, 应做q检验。仍以例6说明具体步骤。

检验假设为各组GMT两两相等。因本例各组的

例数不等, 故先用下式求每组样本含量 n_0 。

$$n_0 = \frac{1}{\text{组数} - 1} \left(\text{总例数} - \frac{\text{各组例数平方和}}{\text{总例数}} \right)$$

(公式11)

$$\text{本例 } n_0 = \frac{1}{3-1} \left(316 - \frac{98^2 + 106^2 + 112^2}{316} \right) = 105.18$$

应用下式计算两均数之差的 标准误 $S_{\bar{X}_A - \bar{X}_B}$

$$S_{\bar{X}_A - \bar{X}_B} = \sqrt{\frac{\text{组内均方}}{\text{每组样本含量}}} \quad (\text{公式12})$$

$$\text{本例 } S_{\bar{X}_A - \bar{X}_B} = \sqrt{\frac{1.70}{105.18}} = 0.1271$$

将各组均数按大小排队, 编以组次。

组次	1	2	3
均数	4.1875	3.9623	3.4082
组别	丙疫苗	乙疫苗	甲疫苗

$$\text{本例共 } C_3^2 = \frac{3 \times 2}{1 \times 2} = 3 \text{ 个两两比较, 求出三个差}$$

数、从A组到B组范围的组数为a, 应用下式求q值, 再查q值表得q的界值(自由度用组内均方的自由度), 列如表4。

$$q = \frac{|\bar{X}_A - \bar{X}_B|}{S_{\bar{X}_A - \bar{X}_B}} \quad (\text{公式13})$$

将q值与q的界值相比较, 甲疫苗与丙疫苗之间、甲疫苗与乙疫苗之间, 接种后的抗体GMT有非常显著的差别, 而乙疫苗与丙疫苗之间则未见显著差别。

表4 各均数间的两两比较

比较 A与B (1)	差数 $\bar{X}_A - \bar{X}_B$ (2)	从第A组到第 B组的组数a (3)	q值 (4) = $\frac{(2)}{0.1271}$	q的界值		统计 判断 (7)
				P=0.05 (5)	P=0.01 (6)	
1与3	0.7793	3	6.13	3.36	4.20	非常显著
1与2	0.2252	2	1.77	2.80	3.70	无显著性
2与3	0.5541	2	4.36	2.80	3.70	非常显著

玉林地区白纹伊蚊分布情况调查

玉林地区防疫站 贵县防疫站 桂平县防疫站 平南县防疫站 玉林县防疫站

博白县防疫站 陆川县防疫站 北流县防疫站 容县防疫站

为摸清登革热的主要传播媒介，我们于1981年4月和1982年7月，对玉林地区的玉林、陆川、博白、贵县、桂平、平南、容县和北流八县24个点，开展了埃及伊蚊及白纹伊蚊的密度及分布情况调查。

1. 分布：在1,210户中，检出白纹伊蚊者366户，房屋指数为30.25%；在2,736个积水容器中，阳性640个，容器指数为23.39%；幼虫密度最高者系桂平县子京公社，两项指数分别为68.0% (34/50) 及38.7% (86/222)；最低者为容县杨村公社，两项指标分别为4.0% (2/50) 及1.9% (2/106)。各点均未检出埃及伊蚊。

2. 密度：调查县城8个点410户，白纹伊蚊阳性者151户，房屋指数为36.83%；另查积水容器973个，阳性281个，容器指数为28.88%。圩镇共查16个

点，两项指数分别为26.88% (215/800) 及20.36% (359/1763)。经比较，均有显著性差异。

3. 孳生情况：调查室内积水容器2,235个，有幼虫孳生的372个，指数为16.64%；查室外积水容器501个，有幼虫孳生者288个，指数为57.49%。后者明显高于前者。经不同积水容器调查，饮用水缸、洗涤水缸及小积水容器的指数分别为2.05% (32/1652) 及53.49% (628/1174)，后者明显高于前者。

未查出埃及伊蚊，是否与调查面不广、户数不多有关，有待进一步观察。

本地区白纹伊蚊密度指数相当高，属登革热危险区，应引起足够重视，同时加强灭蚊等预防措施。

(柒勇 谢科运 整理)

婴幼儿病毒性腹泻粪便保存法

浙江省杭州市第一人民医院中心实验室 陈瑞芬

为探索4°C保存粪便标本的方法，1981年冬季，我们将采集的31例患儿粪便标本，在低温保存的同时，分出一半，保存在4°C，有的存放长达273天，再作电镜观察，仍得到满意的结果。存放45天的31例患

儿粪便标本，经纯化处理后，直接电镜观察，有25例见到形态典型的轮状病毒颗粒，检出率高达80.64%。

(承上海市试验中心电镜室钱澄怀副主任协助，特此致谢)