

# 中国不同抗-HAV 流行区儿童接种甲型肝炎疫苗的成本效用分析

潘新娟 冯艳铭 庄贵华

**【摘要】 目的** 探讨中国不同抗-HAV 流行区儿童普遍接种(普种)甲型肝炎(甲肝)疫苗的成本效用。**方法** 模拟一个100万人的队列、“12+18”个月两针免疫程序,采用决策分析方法,建立马尔科夫决策树模型,以费用为投入指标,显性感染人数、住院人数、损失质量调整寿命年(QALY)、甲肝死亡人数为产出指标,结合增量费用效用分析,基于中国不同抗-HAV 流行区的情况,预期未来73年的产出,并与不接种方案比较,选定最佳方案。采用灵敏性分析评估结果的稳定性。**结果** 在抗-HAV 低、中低及中度流行区普种甲肝疫苗,其投入和各项产出指标均小于不接种,增量费用效用比(ICUR)均 $<0$ ,即接种方案在增加QALY的同时节省费用。在中高度流行区,普种甲肝疫苗的投入小于不接种,显性感染人数、住院人数、损失QALY也小于不接种疫苗,ICUR $<0$ ,但普种后甲肝死亡人数比不接种增加20例。在高度流行区,普种的卫生服务总费用和社会总费用分别比不接种多4 560 814元和5 840 430元,但显性感染人数、住院人数、损失QALY也小于不接种,甲肝死亡人数比不接种增加51例,每增加一个QALY的卫生服务费用和社会费用分别为1507元和1929元。灵敏性分析认为结果稳定,疫苗保护年消失率和易感者年感染率是影响决策的灵敏参数。**结论** 中国甲肝不同流行区应根据疫苗保护期限,以抗-HAV 阳性率决定是否普种疫苗。

**【关键词】** 甲型肝炎总抗体; 疫苗免疫; 决策树; 马尔科夫模型

**Cost-utility analysis on universal childhood hepatitis A vaccination in regions with different anti-HAV prevalence rates of China** PAN Xin-juan<sup>1</sup>, FENG Yan-ming<sup>1</sup>, ZHUANG Gui-hua<sup>2</sup>.  
1 Department of Preventive Medicine, Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China; 2 Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University

Corresponding author: PAN Xin-juan, Email: pxjwzjh@mail.haust.edu.cn

This work was supported by a grant from the Youth Science Foundation Program of Henan University of Science and Technology (No. 2010QN0034).

**【Abstract】 Objective** To explore the inputs and outputs of areas with different anti-HAV prevalence rates on universal childhood vaccination, and to provide a scientific basis for the formulation of the immunization strategy. **Methods** Since hepatitis A vaccination was scheduled at 12 and 18 months of age for all the healthy children, a single cohort including 1 000 000 individuals was formed in 2009, using the Chinese inactivated vaccine. Decision analysis was used to build Markov-decision tree model. The universal childhood hepatitis A vaccination was compared with non-vaccination group to evaluate the number of symptomatic infection, hospitalization, death, quality-adjusted life years (QALYs) lost, and the incremental cost-utility from the health system and the societal perspectives. Outcomes of the vaccination for the next 70 years were also predicted. The process of analysis was run separately in five regions defined by the anti-HAV prevalence rates (around 50%, 50%–69%, 70%–79%, 80%–89% and >90%). Sensitivity analysis was performed to test the stability or reliability of the results, and to identify sensitive variables. **Results** The study projected that, in the lowest, lower, and intermediate infection regions, the cost and output indicators of universal childhood hepatitis A vaccination were all lower than non-vaccinated group. Universal vaccination could gain QALYs and save both costs from the health system or the society. In the regions with higher infection rate, the output indicators of universal childhood hepatitis A vaccination were lower than in those non-vaccinated groups, except for the number of death due to hepatitis A, which

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.024

作者单位: 471003 洛阳, 河南科技大学医学院预防医学教研室(潘新娟、冯艳铭); 西安交通大学医学院流行病学与统计教研室(庄贵华)

通信作者: 潘新娟, Email: pxjwzjh@mail.haust.edu.cn

had a 20 cases of increase. The model also predicted that in the highest infected region, universal vaccination would increase 4 560 814 and 5 840 430 RMB Yuan in the total costs from both the health system and the societies, respectively, when compared to the non-vaccination groups. Universal vaccination would also decrease the numbers of symptomatic infection, hospitalization, and QALYs lost, but would increase 51 deaths due to hepatitis A, and 1507, 1929 more RMB Yuan for each QALY gained from the health system and societal respectively, in the regions with highest infection rate. Sensitivity analyses discovered that the infection rate among those susceptible population and the proportion of those who initially under protection but subsequently lost their immunity every year, were the two main sensitive variables in the model. **Conclusion** Our research discovered that the universal vaccination strategy should be based on the protective period of the vaccine and the anti-HAV prevalence in different endemic areas.

【Key words】 Anti-HAV; Vaccination; Decision tree; Markov model

甲型肝炎(甲肝)总抗体(抗-HAV)可反映人群的免疫水平。目前我国已由甲肝高发区向中、低发区过渡,其流行特征也有变化,即发病率呈逐年下降趋势,全年均有发病,但春季高峰逐渐被削平,发病年龄主要集中在≤30岁的人群,尤其是≤19岁,发病年龄有上移现象<sup>[1]</sup>;人群自然获得的抗-HAV阳性率下降,尤其是儿童更趋明显<sup>[2]</sup>。伴随着全人群甲肝免疫水平下降,潜伏着易感性的上升,在很多国家和地区都出现了因食物或水源污染引起的暴发<sup>[3]</sup>。针对各地甲肝流行特征的改变,一些国家和地区重新修订防制策略<sup>[4,5]</sup>。我国从2008年起将甲肝纳入国家免疫规划,但对具体的免疫策略应进行相应的评价。本研究采用决策分析方法,比较我国不同抗-HAV流行区儿童普遍接种(普种)和不接种甲肝疫苗的投入与产出情况,从而为甲肝免疫策略的制定提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:以12月龄儿童作为甲肝疫苗接种对象,2009年使用国产甲肝灭活疫苗,全程两针免疫,18个月接种第二针,即“12+18”免疫程序,模拟一个100万人的队列,对接种后终身(73年)免疫预防效果进行评价<sup>[6]</sup>,并与不接种方案进行比较。

2. 建模方法:

(1)抗-HAV不同流行区的划分:以1992年全国病毒性肝炎血清流行病学调查资料为基础,按各地调整的抗-HAV阳性率将全国划分为4个区,分别命名为高度(≥90%)、中高度(80%~89%)、中度(70%~79%)和中

低度(50%~69%)抗-HAV流行区。另外,江苏省和上海市为全国抗-HAV阳性率最低的区域(调整的抗-HAV阳性率<60%),命名为低度流行区。

(2)建立Markov决策树模型:采用决策分析方法,分普种与不接种两种方案,普种方案考虑依从与不依从,建立决策树模型;根据HAV感染与甲肝疫苗接种后的转归过程建立未感染(易感)、感染、自然免疫、疫苗免疫和死亡5个Markov状态;用Markov模型作为决策树的结果节点计算投入和产出,建立我国甲肝免疫预防的决策树模型(图1)。

3. 分析指标及其参数的确定:投入指标为卫生服务总费用和社会总费用,其中卫生服务总费用包括疫苗和甲肝患者费用,社会总费用包括卫生服务总费用和甲肝患者损失工作日的间接费用[间接费用=人均国内生产总值(GDP)÷365.5×损失工作日]。产出指标包括显性感染人数、住院人数、死亡人数和损失的效用。后者以质量调整寿命年(QALY)表示,  $QALY = \sum_{i=1}^n w_i y_i$ , 式中n为健康状态数;w<sub>i</sub>为各健康状态的生活质量效用指数;y<sub>i</sub>为各健

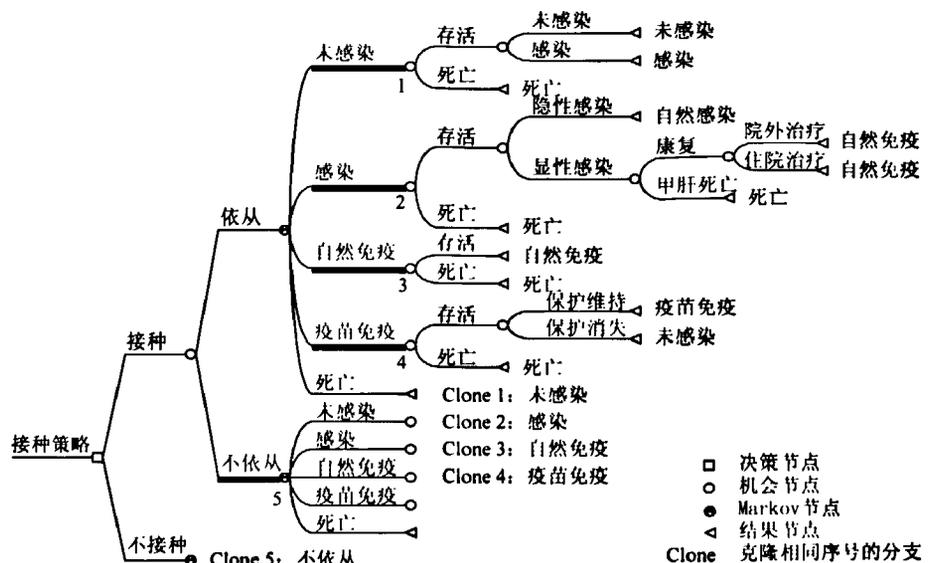


图1 我国甲肝免疫预防策略(Markov决策树模型)

康状态下生存的年数<sup>[7]</sup>。结合费用效用比(cost-utility ratio, CUR)及增量费用效用比(incremental cost-utility ratio, ICUR)<sup>[7]</sup>, ICUR=接种多花的费用/接种多获得的 QALY, 比较我国不同抗-HAV 流行区普种与不接种两方案的优劣。

模型中所有参数及其取值范围主要通过广泛查阅国内外文献资料直接估计, 主要参数的点估计值及取值范围如表 1 所示。若依据不足则放宽灵敏性分析取值范围。

表 1 主要参数的估计值

参 数	起始 年龄 (岁)	基线 值	取值 范围	参考 文献
疫苗接种率(%)	1	80	70~95	[6]
疫苗保护率(%)	1	95	90~100	[8,9]
疫苗保护年消失率(%)	1~	0.31	0~0.93	[8,10]
	11~	0.62	0~1.86	
易感者年感染率(%)	1~	15	1~40	[11]
易感者年感染率年下降比例(%)	1~	2	0~4	[10,12-15]
显性感染比例(%)	1~	7		[10,12]
	5~	37	±30%	
	10~	71		
	18~	75		
住院治疗比例(%)	1~	8	±30%	[6,12]
	15~	15		
甲肝病死亡率(%)	1~	0.14	±100%	[13]
	15~	0.18		
	30~	0.21		
	40~	0.36		
	50~	0.81		
	60~	1.50		
甲肝生活质量效用指数	1~	0.43	0.375~0.5	[16]
甲肝病程(d)	1~	40	20~60	[8]
贴现率(%)		3	0~5	[17]
疫苗免疫费(元)		60	30~90	咨询商家
甲肝医疗费(元)				[6]
院外治疗医疗费		800	400~1 200	
住院治疗医疗费		4 000	1 000~7 000	
甲肝死亡医疗费		15 000	10 000~20 000	
甲肝患者误工时间(d)				[6,10,12]
院外治疗		16	7~21	
住院治疗		33	21~45	
甲肝死亡		40	20~60	

4. 灵敏性分析:对模型中所有参数逐一通过改变其大小进行一维灵敏性分析和阈值分析,“龙卷风”图显示各参数变化时最优方案 CUR 的变化幅度,及有无两方案 CUR 相等的阈值,以评估最优方案稳定性和可靠性。

5. 统计学分析:采用决策分析软件 Data 3.5 (Decision Analysis Tree Age Software, Inc.)。

## 结 果

1. 不同抗-HAV 流行区普种的投入:在低度、中

低度、中度及中高度地区进行甲肝疫苗的普种可节约卫生服务总费用,平均每人节约的费用约为 39.6、43.4、41.7、28.8 元;也可以节约社会总费用,人均节约费用约 69.1、68.1、56.0、35.0 元。但在高度流行区,普种会增加卫生服务总费用和社会总费用,人均分别增加 4.56 和 5.84 元(表 2)。

2. 不同抗-HAV 流行区儿童普种的产出:在各流行区普种均可显著减少显性感染人数、住院人数、损失 QALY;普种在低度、中低度及中度流行区可减少甲肝死亡人数,但在中高度和高度流行区分别增加 20 和 51 例死亡(表 3)。

结合表 2 和表 3,计算 ICUR,即每多获得 1 个 QALY 需要多支付的费用,结果发现在低度、中低度、中度及中高度流行区进行普种的 ICUR 均<0;但在高度流行区普种每增加 1 个 QALY 的卫生服务总费用和社会总费用分别为 1507 元(4 560 814/3027)和 1929 元(5 840 430/3027)。

3. 灵敏性分析:各参数灵敏性的比较用“龙卷风”图(图 2)表示。“疫苗保护年消失率”和“易感者年感染率”2 个参数在灵敏性分析取值范围内既有阈值,又对最佳方案 CUR 影响最大,是重要的灵敏参数。其次,“贴现率”在灵敏性分析取值范围内也有阈值,剩余的其他参数在灵敏性分析取值范围内均未见阈值。“甲肝效用指数”、“甲肝病程”、“甲肝病死亡率”和“甲肝死亡医疗费”是最不灵敏的参数。

对“疫苗保护年消失率”进一步分析发现:当该参数达到基线值的 3 倍时,普种增加甲肝死亡人数在高度、中高度、中度和中低度流行区分别为 113、202、145 和 15 例,同时使高度流行区的住院病例增加 1764 例(表 4)。

## 讨 论

本研究采用 Markov 决策树模型计算普种甲肝疫苗方案实施后 73 年的成本和收益。与传统费用效果或费用效益分析相比,该模型无需限定分析期限,能模拟随时间发生的随机事件的过程,从而模拟疾病发展的整个过程。加拿大 Bauch 等<sup>[18]</sup>采用 Markov 决策树模型模拟 1、4、9、15 岁儿童普种甲肝疫苗和不接种方案,预测各方案未来 80 年的收益。结果发现,与不接种相比,在上述年龄组儿童中普种甲肝疫苗分别可减少 60%、52%、36%和 31%的病例,可使甲肝病死亡率分别减少 56%、45%、26%和 25%。智利 Valenzuela 等<sup>[12]</sup>运用同样的模型,比较“18+24”个月与“18+54”个月普种甲肝疫苗方案的优

表2 我国不同甲肝流行区儿童普种疫苗方案的投入(人民币:元)

项目	甲肝流行区划分				
	低度	中低度	中度	中高度	高度
不接种(100万人)					
疫苗费用	0	0	0	0	0
甲肝患者费用	123 304 798	129 808 131	130 855 155	114 345 772	67 697 876
卫生服务总费用(直接费用)	123 304 798	129 808 131	130 855 155	114 345 772	67 697 876
损失工作日费用(间接费用)	47 726 747	42 345 545	31 700 818	21 273 890	6 169 586
社会总费用(直间接费用)	171 031 545	172 153 676	162 555 973	135 619 662	73 867 462
接种(100万人)					
疫苗费用	49 500 000	49 500 000	49 500 000	49 500 000	49 500 000
甲肝患者费用	34 151 296	36 881 731	39 651 969	36 028 360	22 758 690
卫生服务总费用(直接费用)	83 651 296	86 381 731	89 151 969	85 528 360	72 258 690
损失工作日费用(间接费用)	18 330 243	17 700 287	17 404 145	15 028 908	7 449 202
社会总费用(直间接费用)	101 981 539	104 082 018	106 556 114	100 557 268	79 707 892
增量分析(接种—不接种)					
卫生服务总费用(直接费用)	-39 653 502	-43 426 400	-41 703 186	-28 817 412	4 560 814
社会总费用(直间接费用)	-69 050 006	-68 071 658	-55 999 859	-35 062 394	5 840 430

注:间接费用以2009年人均国内生产总值(GDP)计算

表3 我国不同抗-HAV流行区儿童普种疫苗方案的产出指标

指标	甲肝流行区划分				
	低度	中低度	中度	中高度	高度
不接种(100万人)					
显性感染人数	265 187	257 734	230 818	185 867	91 842
住院人数	33 097	35 545	22 738	20 750	8 949
死亡人数	432	370	290	197	41
损失 QALY	7 382	7 203	7 169	6 295	4 310
接种(100万人)					
显性感染人数	91 670	92 186	95 525	86 129	46 509
住院人数	10 423	12 484	12 337	11 688	5 690
死亡人数	238	231	271	217	92
损失 QALY	1 645	2 265	2 315	2 316	1 283
增量分析(接种—不接种)					
显性感染人数	-173 517	-165 548	-135 293	-99 738	-45 333
住院人数	-22 674	-23 061	-10 401	-9 062	-3 259
死亡人数	-194	-139	-19	20	51
损失 QALY	-5 737	-4 938	-4 854	-3 979	-3 027

注:损失 QALY 按 2009 年报告数字计算

表4 甲肝疫苗普种与不接种的产出差值(在疫苗保护年消失率为基线值的3倍时)

差值*	甲肝流行区划分				
	低度	中低度	中度	中高度	高度
(接种—不接种)					
显性感染人数	-118 883	-109 546	-72 539	-37 859	-9596
住院人数	-13 433	-11 329	-5 146	-406	1764
死亡人数	-40	15	145	202	113
损失 QALY <sup>†</sup>	-4 316	-4 522	-4 253	-3 454	-1922

注: \* 100 万人的损失; † 同表3

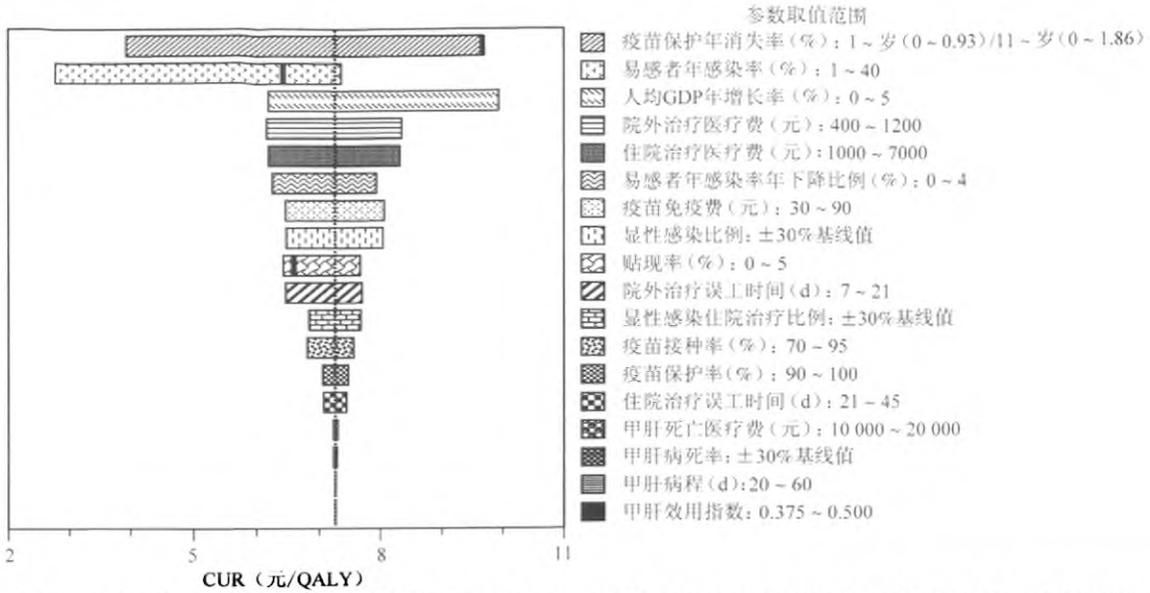
劣。结果显示,普种可减少感染、发病及二代病例人数;其中“18+54”个月普种方案更经济有效。近年来 Markov 决策树模型已逐渐应用到医学决策与卫生经济学评价研究中<sup>[19,20]</sup>。

本研究参照文献[12,18],结合我国实际情况,建立 Markov 决策树模型,比较我国不同抗-HAV 流行区儿童普种和不接种方案的优劣,从两方案的投入、产出及 ICUR 的结果发现:①在低、中低及中度

流行区普种的费用和各项产出指标均小于不接种,接种方案在增加 QALY 的同时节省费用;②在甲肝中高度流行区,普种的费用、显性感染人数、住院人数、损失 QALY 小于不接种,接种方案在增加 QALY 的同时节省费用,但普种增加了甲肝的死亡风险(比不接种增加 20 例);③在甲肝高度流行区,普种的卫生服务总费用和社会总费用分别比不接种多 4 560 814 元和 5 840 430 元,但显性感染人数、住院人数、损失 QALY 也小于不接种,甲肝死亡

人数比不接种增加 51 例,每增加 1 个 QALY 的卫生服务费用和社会费用分别为 1507 元和 1929 元;④疫苗保护年消失率和易感者年感染率是影响决策的重要因素。从本模型的结果可确定:人群抗-HAV 阳性率越低的地区越适宜开展甲肝疫苗普种,此结论与国外的研究报道一致<sup>[10,13,14,18]</sup>。但在甲肝中高度和高度流行区普种时,会增加甲肝的死亡风险。这是因为本模型考虑一次性甲肝疫苗免疫后产生的免疫保护不能持续终生,每年有一定比例疫苗免疫状态人群由于疫苗保护消失而变为易感者,即疫苗保护年消失率。在抗-HAV 阳性率较高的地区,易感者年感染率高,不接种使易感者在小年龄时通过隐性感染而获得终身免疫,但若普遍接种反而会使一些接种对象在大年龄段由于疫苗保护消失而成为易感者,从而推迟发病年龄,由于 HAV 感染后的感染类型及病情严重程度与年龄密切相关<sup>[4]</sup>,所以此时一旦感染,则出现显性感染和死亡的风险加大。而在抗-HAV 阳性率较低的地区,易感者年感染率较低,人群免疫水平较低,普遍接种能提高人群免疫水平,但若疫苗保护年消失率过高,同样会推迟发病年龄,造成超额死亡。这提示当疫苗保护年消失率较高时,应考虑甲肝疫苗的加强免疫。“易感者年感染率”是本模型另一灵敏参数,本研究用简单催化模型对 1992 年不同甲肝流行区年龄别抗-HAV 流行率数据进行拟合,获得由高度流行区到低度流行区易感者年感染率估计值分别为 44.02%、23.09%、17.50%、10.24%和 5.26%<sup>[11]</sup>。

本研究存在不足,如参数的搜集主要通过广泛查阅国内外文献直接估计或模型拟合获得,个别参数目前报道的相对较少,在估计时势必会有偏差,但灵敏



注：图中每个横条的长度反映相应参数单独在敏感性分析取值范围内变动时最佳方案CUR随之波动的范围。横条越长说明该参数变动对最佳方案CUR影响越大，该参数就越灵敏。中央垂直的虚线为各参数取基线值时最佳方案的CUR；在个别横条上出现的短粗垂线，如“疫苗保护年消失率”、“易感者年感染率”和“贴现率”3个参数，表示该参数在敏感性分析取值范围内有两方案CUR相等的阈值，短粗垂线所在的位置即为该CUR值

图2 各参数灵敏性比较“龙卷风”图

性分析可起到一定的弥补作用。研究中未建立甲肝二代病例发生的模型，也没有解释甲肝的自然周期，没有考虑慢性肝病患者合并HAV感染后的情况。另外由于缺乏甲肝病例的实际监测资料，且由于不典型病例较多、漏报率较高，研究中未能与实际甲肝病例监测资料进行比较，还需在后续研究中加以完善。

[本研究得到河南科技大学青年科学基金(2010QN0034)资助]

### 参 考 文 献

- [1] Sui HT, Liang XF, Yin DP, et al. Epidemic characteristics on hepatitis A in China during 1990-2006. *Chin J Vacc Immun*, 2007, 13(5):466-469. (in Chinese)  
 随海田, 梁晓峰, 殷大鹏, 等. 中国1990-2006年甲型病毒性肝炎流行病学特征分析. *中国计划免疫*, 2007, 13(5):466-469.
- [2] World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2000, 75:38-44.
- [3] Holmberg SD. Hepatitis A epidemiology goes global. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(6):782-783.
- [4] Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2006, 55(7):1-23.
- [5] Germinario C, Lopalco PL, Chirona M. From hepatitis B to hepatitis A and B prevention: The Puglia (Italy) experience. *Vaccine*, 2000, 18 Suppl: S83-85.
- [6] Center for Health Statistics and Information of Ministry of Health. *The Yearbook of China's Health Statistics in 2011*. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2011. (in Chinese)  
 卫生部信息中心. 2011中国卫生统计年鉴. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2011.
- [7] Wang JL. *Evidence based medicine. Version 2*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 135. (in Chinese)  
 王家良. 循证医学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 135.
- [8] Zhuang G, Pan X, Wang X. A cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in China. *Vaccine*, 2008, 26:4608-4616.
- [9] Wang HQ, Sui HT, Liang XF. Evaluation on the influential factor of making hepatitis A vaccine immunization schedule using evidence-based medicine. *Chin J Vacc Immun*, 2008, 14(2): 138-143. (in Chinese)  
 王华庆, 随海田, 梁晓峰. 应用循证医学的方法和理念系统评价甲型肝炎疫苗免疫程序相关因素. *中国疫苗和免疫*, 2008, 14(2):138-143.
- [10] Jacobs RJ, Greenberg DP, Koff RS, et al. Regional variation in the cost effectiveness of childhood hepatitis A immunization. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(10):904-914.
- [11] Pan XJ, Xia XY, Zhuang GH. A quantitative study about average infectious of hepatitis A in natural populations in different regions in China. *J Henan Univ Sci Tech: Med Sci*, 2012, 30(1): 53-55. (in Chinese)  
 潘新娟, 夏晓燕, 庄贵华. 我国不同地区自然人群甲肝平均感染力的定量研究. *河南科技大学学报: 医学版*, 2012, 30(1):53-55.
- [12] Valenzuela MT, Jacobs RJ, Arteaga O, et al. Cost-effectiveness of universal childhood hepatitis A vaccination in Chile. *Vaccine*, 2005, 23:4110-4119.
- [13] Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, et al. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics*, 2007, 119(1):e12-21.
- [14] Lopez E, Debbag R, Coudeville L, et al. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in Argentina: results of a dynamic health-economic analysis. *J Gastroenterol*, 2007, 42(2):152-160.
- [15] Ellis A, Rüttimann RW, Jacobs RJ, et al. Cost-effectiveness of childhood hepatitis A vaccination in Argentina: a second dose is warranted. *Am J Public Health*, 2007, 21(6):345-356.
- [16] Jacobs RJ, Moleski RJ, Meyerhoff AS. Valuation of symptomatic hepatitis a in adults: estimates based on time trade-off and willingness-to-pay measurement. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20(11):739-747.
- [17] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA*, 1996, 276(15):1253-1258.
- [18] Bauch CT, Rao AS, Pham BZ, et al. A dynamic model for assessing universal hepatitis A vaccination in Canada. *Vaccine*, 2007, 25:1719-1726.
- [19] Lee BY, Connor DL, Kitchen SB, et al. Economic value of dengue vaccine in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, 2011, 84(5): 764-772.
- [20] Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, et al. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine*, 2011, 29(47):8564-8574.

(收稿日期:2012-03-15)

(本文编辑:张林东)