

# 自身对照的病例系列研究方法在疫苗安全性评价中的应用

潘金仁 何寒青 严睿 符剑

**【导读】** 疫苗安全性备受关注。评估罕见发生的不良事件与疫苗接种的关联时,采用经典流行病学研究设计通常面临可行性不足的问题。自身对照的病例系列研究(SCCS)方法是队列研究设计的一种衍生形式,其优点是只需收集病例的暴露史等信息,估计暴露和特定事件在风险期与对照期的相对危险度;由于以自身作为对照,所有固定的混杂变量自然得到控制,因而具有较高的检验效能,且具有高效、经济的特性,适用于发生率极低的严重预防接种不良事件因果关联评估。该方法最重要的限制条件是要求结局事件不对后继暴露产生影响。

**【关键词】** 病例系列研究;疫苗安全性;因果关联评估

## Self-controlled case-series (SCCS) method as a tool for the evaluation on the safety of vaccine

PAN Jin-ren, HE Han-qing, YAN Rui, FU Jian. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding author: PAN Jin-ren, Email: jrpan@cdc.zj.cn

This work was supported by a grant from the Zhejiang Provincial Project for Medical and Health Science and Technology (No. 2012ZDA008).

**【Introduction】** Safety on vaccine issues has been under greater concern. Epidemiologically, classical study designs on investigating the association between a rare adverse event and vaccine inoculation usually confronted with lower feasibility in practice. Self-controlled case series (SCCS) method was derived from cohort studies. The key advantage of this method is that it only uses data related to cases and trying to find relative incidence of events in the 'at risk' periods relative to the 'controlled' periods. A further benefit of this method is that all the fixed confounders are controlled implicitly, by self-control, thus provides high statistic powers. With these advantages, SCCS is suitable for the causality assessment on rare but severe adverse events caused by immunization, which has been widely used, abroad. However, the methodology of SCCS is still being developed, and the areas in use have been expanded to the studies related to the safety and effectiveness of drugs, efficacy of vaccines as well as risk factors of disease.

**【Key words】** Case series; Vaccine safety; Causality assessment

随着疫苗在人群中的广泛应用,其安全性也越来越受到各方的关注。评估罕见发生的不良事件与接种因果关联时,由于疫苗上市前的临床试验样本量偏小而无法有效检验,上市后采用经典流行病学研究设计也可因样本量太大而缺乏可行性,或因疫苗接种率高招募不到足够的对照人群,此时可采用自身对照的病例系列研究(self-controlled case series, SCCS)<sup>[1,2]</sup>。SCCS是基于回顾性队列模型设计的一种衍生形式<sup>[3]</sup>,主要优点是只需收集病例的暴露史等相关信息,估计暴露和特定事件的相对危

险度(RR),同时具有较高的检验效能。本研究结合疫苗安全性研究实例介绍SCCS的基本原理,并评价其应用价值。

## 基本原理

SCCS纳入研究对象仅限于病例,预先定义可能观察到不良事件的一段时间为观察期,根据以往的医学知识或经验,定义暴露(如疫苗接种)后的一段时间为风险期(risk period),观察期的其他时间均作为对照期(control period)(对无暴露史者则将整个观察期作为对照期),如图1所示<sup>[4]</sup>。分析时还可纳入其他混杂因素(如年龄组)作为协变量,比较所有研究对象在风险期与对照期内(人时)发生率的差异,即相对发生率(relative incidence, RI)是否大于

1, 做出该暴露是否为危险因素的统计推断<sup>[5]</sup>。

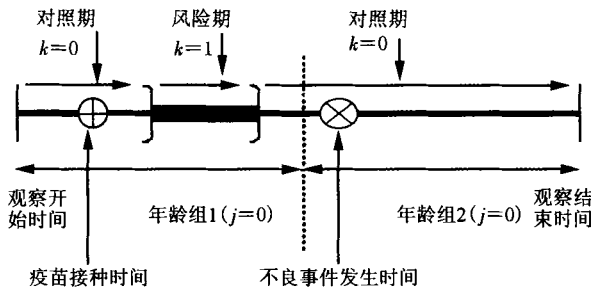


图1 病例观察期分段示意图

SCCS 常用于罕见事件的研究, 通常假设事件符合 Poisson 过程<sup>[5]</sup>

$$n_{ijk} \sim \text{Poisson}(\lambda_{ijk} e_{ijk}) \quad (1)$$

式中  $n_{ijk}$  为某病例  $i$  在暴露组别为  $k$  及某混杂因素组别为  $j$  时发生的事件数,  $\lambda_{ijk}$  为人时发生率,  $e_{ijk}$  为观察时间。若以  $\phi_i$  代表个体效应,  $\alpha_j$  为协变量 (如年龄组,  $j=0$  为对照组),  $\beta_k$  为研究的暴露因素 ( $k=0$  为对照组), 病因研究中通常采用乘法模型, 则

$$\lambda_{ijk} = \exp(\phi_i + \alpha_j + \beta_k) \quad (2)$$

SCCS 的似然函数为<sup>[4]</sup>

$$L(\beta, \alpha_0, \dots, \alpha_{j-1}) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=0}^{j-1} \prod_{k=0,1} \left( \frac{\exp(\alpha_j + \beta_k) e_{ijk}}{\sum_{s=0}^{j-1} \sum_{t=0,1} \exp(\alpha_s + \beta_t) e_{ist}} \right)^{n_{ijk}}$$

式中  $s, t$  分别为  $j$  和  $k$  的具体取值。可见式 (2) 中个体效应  $\phi_i$  项已被约去, 这是由于对同一个体内的风险期和对照期发生率比较的结果, 因而那些不因时间改变的变量 (如性别、基因特征、社会经济状态、既往病史等) 自然不会产生混杂作用。建模时, 常用的统计软件均可以 log-链接函数的 Poisson 回归模型对系数进行估计,  $e^\beta$  即为研究因素的效应, 如其 95% CI > 1, 可认为暴露与事件发生有统计学关联。SCCS 研发团队网站 (<http://statistics.open.ac.uk/sccs>), 其中除有方法学简介, 还提供示例数据及常用统计软件 (STATA、GENSTAT、SAS、R 及 GLIM) 的拟合程序。

### 实例分析

本研究以英国麻疹-腮腺炎-风疹疫苗 (MMR) 与无菌性脑膜炎相关性研究数据为实例<sup>[6]</sup>, 介绍 SCCS 方法及 SAS 软件的拟合过程。病例资料来源于英国牛津地区某医院 1988 年 10 月至 1991 年 12 月诊断的 1~2 岁无菌性脑膜炎患儿, 需检验的假设为接种 MMR 与无菌性脑膜炎发病风险增高有关。

共收集到 10 例符合诊断标准的患儿, 观察期开

始和结束时间分别规定为出生后 366 d 和 730 d, 风险期定义为接种 MMR 后 15~35 d, 即疫苗接种者的风险期为 21 d (表 1)。其中 10 号病例无 MMR 接种史, 因而无暴露后的风险期 (这种大部分人有暴露史的情况在疫苗接种率高的研究人群中较常见)。从表 1 可见 10 名病例中, 发病时间处于风险期内、外的均为 5 例。

表 1 英国 MMR 与无菌性脑膜炎相关性研究数据

病例序号	观察开始时间(d)	风险期开始时间(d)	风险期结束时间(d)	发病时间(d)	观察结束时间(d)
1	366	473	493	398	730
2	366	407	427	413	730
3	366	444	464	449	730
4	366	448	468	455	730
5	366	447	467	472	730
6	366	410	430	474	730
7	366	485	505	485	730
8	366	511	531	524	730
9	366	443	463	400	730
10	366	-	-	399	730

在统计分析时要求记录观察期内每个时段, 并考虑将年龄作为混杂因素, 按 1.5 岁 (547 d) 分两组, 计算分时段观察时间 (d) 病例数, 见表 2 (仅列出 3 名病例)。

表 2 分时段扩展的病例数据

病例序号 (i)	年龄组 (j)	风险期分组 (k)	观察时间(d) ( $e_{ijk}$ )	事件发生数 ( $n_{ijk}$ )
1	0	0	107	1
1	0	1	21	0
1	0	0	54	0
1	1	0	183	0
2	0	0	41	0
2	0	1	21	1
2	0	0	120	0
2	1	0	183	0
...				
10	0	0	182	1
10	1	0	183	0

在 SAS 9.1 软件中, 可用以下程序读入数据及拟合 Poisson 回归模型:

```
DATA;
INPUT indiv age risk offset nevt; /*病例序号 年龄分组 风险期分组 观察期 事件发生数 */
CARDS;
1 0 0 107 1
1 0 1 21 0
1 0 0 54 0
1 1 0 183 0
2 0 0 41 0
```

```

2 0 1 21 1
2 0 0 120 0
2 1 0 183 0
...
10 0 0 182 1
10 1 0 183 0
RUN;
PROC GENMOD;
CLASS indiv;
MODEL nevt/offset=indiv risk age / DIST=POISSON;
ESTIMATE 'Risk' risk 1/EXP; /*用常数 e 为底的指数函数形式表示*/
ESTIMATE 'Age' age 1/EXP;
RUN;
运行后得到主要结果见表 3。
    
```

表 3 本研究案例 SAS 运行结果

变量	估计值	$s_e$	95%CI	$\chi^2$ 值	P 值
risk	2.4880	0.7085	1.0994 ~ 3.8766	12.33	0.0004
$e^{risk}$	12.0369	8.5280	3.0023 ~ 48.2592	-	-
age	-1.4906	1.1182	-3.6823 ~ 0.7011	1.78	0.1825
$e^{age}$	0.2252	0.2519	0.0252 ~ 2.0160	-	-

结果提示,接种 MMR 与无菌性脑膜炎间存在统计学关联,疫苗接种后发病风险增加,RR=12 (95%CI: 3.0023 ~ 48.2592),随后英国相关部门更换 MMR 中腮腺炎毒株<sup>[6]</sup>。

### 讨 论

与经典流行病学研究设计如队列研究或病例对照研究比较,SCCS 具有两个显著优势<sup>[6]</sup>。首先仅需收集病例信息,其样本量大大小于队列研究,相比匹配的病例对照研究也节约一半的样本量,因而适用于罕见事件(如严重疫苗接种不良事件)的关联研究;其次由于采用了自身对照,个体内部不因时间改变的变量自然得到控制,因而具有较高的研究效率(随时间改变的变量也可作为混杂因素纳入模型分析)。由于 SCCS 采用了自身对照,对混杂因素的控制效果要优于设立对照组的经典设计,如队列研究或病例对照研究<sup>[7]</sup>。此外,在实施研究时,获取病例的相关信息相对容易,并可避免选择对照可能导致的偏倚,也更为节约研究时间和费用。Glanz 等<sup>[8]</sup>比较了包括队列研究在内的 4 种设计,结果表明 SCCS 的检验效率和信度均可替代病例样本量相同的队列研究。在疫苗安全性主动监测中,SCCS 在安全信号检出时间、研究效率方面也优于病例对照研究,接近队列研究设计<sup>[9,10]</sup>。特殊情况下,如在疫苗接种率极高的人群中,由于招募不到足够符合条件的未种者

作为对照时,单纯应用病例开展的研究可能是惟一选择。

SCCS 也存在局限性<sup>[6]</sup>。①要求结局事件对后继的暴露不产生影响,如禁忌症导致接种疫苗概率下降,从而导致结果的偏倚;②适用于急性事件、风险期较短者(相对于观察期);③只能估计事件的相对危险度,而不能直接得出发生率大小(如能获得总暴露人数等信息,也可估计绝对危险度<sup>[11]</sup>);④不是在固定年龄段发生的事件,如婴儿猝死综合症的年龄分布高峰为 2 月龄,与百白破疫苗首针接种时间恰重合,不能由此作出支持因果关联的推断<sup>[7]</sup>。其中第一项是最重要的限制;此外,还应注意不能直接利用疫苗不良反应监测数据开展因果关联评估,因常规监测收集的病例在此之前均有短期的暴露史(疫苗接种史)。

SCCS 实施直观易行。先定义暴露、结局、观察期和风险期<sup>[6]</sup>,之后通常利用医疗机构的记录搜索病例,再回顾性调查暴露史(如疫苗接种情况)及其他混杂因素,最后做整理分析。SCCS 实施中较难的环节是风险期确定,一般要求风险期在研究设计时即预先确定,通常根据以往研究结果或假设(如 MMR 与紫癜关系研究<sup>[12]</sup>,风险期定义为接种疫苗 42 d 后)、生物学机制(如 MMR 与神经系统疾病关系研究<sup>[2]</sup>,分别考虑麻疹和腮腺炎病毒的特点,风险期定义为接种疫苗后 6 ~ 11 d 和 15 ~ 35 d)和专家意见(如 MMR 与步态障碍关系研究<sup>[13]</sup>,风险期定义为接种疫苗后 0 ~ 30 d 和 31 ~ 60 d)而定,如有不确定也可设定多个连续的风险期。风险期与对照期划分不恰当也可引入偏倚<sup>[14]</sup>。关于 SCCS 要求的样本量,文献<sup>[5]</sup>提供了参考计算公式,Musonda 等<sup>[3]</sup>采用模拟的方法对各种公式的应用效果也作了评估。

至今,国内鲜有 SCCS 方法介绍及实际应用,于河等<sup>[15]</sup>曾推荐中医药研究领域使用该方法。而国外对该方法应用的发展较为迅速,如 Weldeselassie 等<sup>[16]</sup>在其综述中包括至 2010 年采用 SCCS 方法开展疫苗安全性研究的公开报道已达 40 篇。而且 SCCS 方法学本身仍在进展,包括前提假设条件未满足时(如暴露与结局不独立及结局为死亡事件)的应用<sup>[17]</sup>、重复暴露、序贯检验等<sup>[5]</sup>,同时其应用范围也扩展至药物安全<sup>[11]</sup>、药物疗效<sup>[18]</sup>、疫苗效力<sup>[19]</sup>及疾病危险因素<sup>[20]</sup>等研究领域。

### 参 考 文 献

[1] Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics*, 1995, 51(1): 228-235.

- [2] Farrington P, Pugh S, Colville A, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*, 1995, 345(8949): 567-569.
- [3] Musonda P, Farrington CP, Whitaker HJ. Sample sizes for self-controlled case series studies. *Stat Med*, 2006, 25(15): 2618-2631.
- [4] Musonda P. The self-controlled case series method: performance and design in studies of vaccine safety. Department of Statistics, Vol. Doctoral Milton Keynes: The Open University, 2006.
- [5] Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res*, 2009, 18(1): 7-26.
- [6] Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, et al. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*, 2006, 25(10): 1768-1797.
- [7] Farrington CP. Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine*, 2004, 22(15-16): 2064-2070.
- [8] Glanz JM, McClure DL, Xu S, et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *J Clin Epidemiol*, 2006, 59(8): 808-818.
- [9] McClure DL, Glanz JM, Xu S, et al. Comparison of epidemiologic methods for active surveillance of vaccine safety. *Vaccine*, 2008, 26(26): 3341-3345.
- [10] Mulooley JP, Pearson J, Drew L, et al. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 21-30.
- [11] Wilson K, Hawken S. Drug safety studies and measures of effect using the self-controlled case series design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 22(1): 108-110.
- [12] France EK, Glanz J, Xu S, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*, 2008, 121(3): e687-692.
- [13] Miller E, Andrews N, Grant A, et al. No evidence of an association between MMR vaccine and gait disturbance. *Arch Dis Child*, 2005, 90(3): 292-296.
- [14] Xu S, Zhang L, Nelson JC, et al. Identifying optimal risk windows for self-controlled case series studies of vaccine safety. *Stat Med*, 2010, 30(7): 742-752.
- [15] Yu H, Yang H, Liu JP. Report methods on expert's proven cases and experiences—design and quality evaluation on case series method. *JTCM*, 2008, 49(5): 407-410. (in Chinese)  
于河, 杨红, 刘建平. 专家临证验案与经验的报告方法——病例系列研究的设计和评价. *中医杂志*, 2008, 49(5): 407-410.
- [16] Weldeselassie YG, Whitaker HJ, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(12): 1805-1817.
- [17] Kuhnert R, Hecker H, Poethko-Muller C, et al. A modified self-controlled case series method to examine association between multidose vaccinations and death. *Stat Med*, 2011, 30(6): 666-677.
- [18] Ramsay EN, Roughead EE, Ewald B, et al. A self-controlled case series to assess the effectiveness of beta blockers for heart failure in reducing hospitalisations in the elderly. *BMC Med Res Methodol*, 2011, 11106.
- [19] Uphoff H, An der Heiden M, Schweiger B, et al. Effectiveness of the AS03-adjuvanted vaccine against pandemic influenza virus A/(H1N1) 2009: a comparison of two methods, Germany, 2009/10. *PLoS One*, 2011, 6(7): e19932.
- [20] Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 779-784.

(收稿日期: 2013-02-21)

(本文编辑: 张林东)

## 读者·作者·编者

### 中华医学会系列杂志已标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。

为了实现中华医学会系列杂志内容资源的有效数字化传播,同时保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权,为标识对象的版权状态提供基础,实现对数字对象版权状态的持续追踪,自2009年第1期开始,中华医学会系列杂志纸版期刊和数字化期刊的论文将全部标注DOI。即中华医学会系列杂志除科普和消息类稿件外,其他文章均需标注DOI,DOI标注于每篇文章首页脚注的第1项。由中华医学会杂志社各期刊编辑部为决定刊载的论文标注DOI。

参照IDF编码方案(美国标准ANSI/NISO Z39.84-2000)规定,中华医学会系列杂志标注规则如下:“DOI:统一前缀/学会标识.信息资源类型.杂志ISSN.\*\*\*\*-\*\*\*\*.年.期.论文流水号”。即:“DOI:10.3760/cma.j.issn.\*\*\*\*-\*\*\*\*.yyyy.nn.zzz”。

中华医学会系列杂志标注DOI各字段释义:“10.3760”为中文DOI管理机构分配给中华医学会系列杂志的统一前缀;“cma”为中华医学会(Chinese Medical Association)缩写;“j”为journal缩写,代表信息资源类别为期刊;“issn.\*\*\*\*-\*\*\*\*”为国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为4位出版年份;“nn”为2位期号;“zzz”为3位本期论文流水号。

中华医学会杂志社