

中国消除新生儿破伤风现场认证调查

樊朝阳 关宏岩 罗树生 左树岩 朱徐 夏伟 罗会明 徐晓超 曹彬

【摘要】 目的 现场调查认证中国是否消除新生儿破伤风(NT)。方法 采用批质量保证-群抽样(LQA-CS)方法,现场入户调查中国NT发病风险最高的广东省江门市和广西壮族自治区河池市各随机抽取的96个调查点,每个点调查12名符合条件(调查前一年内出生)活产儿的NT发病情况。结果 江门市共调查23 465户家庭,1 153名合格活产儿,河池市共调查21 623户家庭,1 152名合格活产儿。现场认证调查所设立的各项质控指标均符合要求。调查中两市均未发现因NT引起的死亡或者住院病例,已达到消除NT的标准,结合现场调查各项可靠质控指标,也证实调查点已消除NT。结论 在中国2个NT发生最高危的地区已调查证实消除了NT,据此可以推断其他地区也应消除了NT。按照WHO认证程序,中国已实现消除NT,建议此后工作重点应转为维持消除NT状态。

【关键词】 新生儿破伤风;批质量保证-群抽样方法;消除;认证

Validation on the elimination of neonatal tetanus programs through Lot Quality Assurance-Cluster Sample Survey in China Fan Zhaoyang¹, Guan Hongyan¹, Luo Shusheng², Zuo Shuyan³, Zhu Xu⁴, Xia Wei⁵, Luo Huiming⁵, Xu Xiaochao⁶, Cao Bin⁶. 1 Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 2 Public Health School, Peking University Health Center; 3 WHO Beijing Office; 4 UNICEF Beijing Office; 5 National Center for Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention; 6 Department of Maternal and Children Health Care, National Health and Family Planning Commission

Corresponding author: Guan Hongyan, Email: hongyanguan@126.com

This work was supported by grants from the Project of Elimination of Neonatal Tetanus (MoH, 201005) and the Field Survey of Validation of Elimination of Neonatal Tetanus (WHO, WPCHN1206297).

【Abstract】 Objective Field surveys were performed under WHO recommended validation procedures, using the Lot Quality Assurance-Cluster Sample (LQA-CS) method to validate the elimination status regarding neonatal tetanus in China. **Methods** LQA-CS surveys were conducted in two areas under the highest risk of neonatal tetanus—Jiangmen prefecture in Guangdong and Hechi in Guangxi. Random sampling method was conducted on 96 survey clusters in each prefecture with 12 eligible live births (live birth born one year before the survey) for each cluster, by trained investigators. **Results** There were 1 153 eligible live births from 23 465 families surveyed in Jiangmen and 1 152 eligible live births from 21 623 families being studied in Hechi. All the indices on quality control were strictly followed. There was no neonatal tetanus case which met the criteria of neonatal elimination found in either of the areas. Data showed that neonatal tetanus had been eliminated in both Jiangmen and Hechi cities. **Conclusion** Since both Jiangmen and Hechi were cities having the highest-risk in China, it was most likely that neonatal tetanus had also been eliminated in other prefectures at lower risk. Elimination programs on MNT was therefore considered validate in China when the study was carried out. However, the achievements needed to be maintained.

【Key words】 Neonatal tetanus; Lot quality assurance-cluster sample; Elimination; Validation

新生儿破伤风(NT)在疫苗可预防造成儿童死

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.02.013

基金项目:卫生部消除新生儿破伤风预评估委托项目(201005); WHO消除新生儿破伤风现场认证调查项目(WPCHN1206297)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所(樊朝阳、关宏岩);北京大学医学部公共卫生学院(罗树生);WHO北京办事处(左树岩);UNICEF北京办事处(朱徐);中国疾病预防控制中心免疫规划中心(夏伟、罗会明);国家卫生与计划生育委员会妇幼健康服务司(徐晓超、曹彬)

通信作者:关宏岩, Email: hongyanguan@126.com

亡疾病中仅次于麻疹列第二位^[1]。1986年在我国9省高危地区调查显示,NT平均死亡率城市为1.7‰活产,农村为4.8‰活产,NT死亡约占新生儿总死亡的19%,是新生儿第二大死因。1989年在我国高婴儿死亡率300个县的调查显示,NT平均死亡率为6‰活产,而海南和贵州省NT死亡占新生儿死亡率的27%~46%^[2]。1989年世界卫生大会决定在全球范围内开展消除NT行动。2011年我国NT发病率

降至 0.06‰ 活产,且地市级的 NT 发病率均低于 1‰ 活产,已达到申请消除 NT 的认证条件。为此我国政府于 2012 年 4 月向 WHO 正式提出申请,要求开展消除 NT 认证工作。认证过程主要包括对所有地市级 NT 相关数据进行系统回顾和分析,建立 NT 高危评估指标体系并确定发病最高危地区,以及在最高危地区进行现场认证调查 3 个阶段。本研究报道在我国 NT 最高危地区利用批质量保证-组群抽样(LQA-CS)方法现场认证调查的结果。

资料与方法

一、调查对象

在我国 NT 发病高危评估确定的 15 个高危地区中,选择广东省江门市和广西壮族自治区河池市 2011 年 7 月 1 日至 2012 年 6 月 30 日出生的合格活产儿为研究对象。

二、相关定义

① NT 病例按 WHO 定义,即新生儿在出生后 2 d 内有正常进食和哭泣,在第 3 天至第 28 天停止正常吮吸,发生强直或痉挛。② 合格活产是指 2011 年 7 月 1 日至 2012 年 6 月 30 日在上述两市出生的活产儿。③ NT 发病率是通过调查当年所有合格活产儿中 NT 存活病例以及 NT 死亡数计算。④ NT 消除定义按 WHO 标准,即在一个国家每个地区(第三级行政单位,在我国为地市级)每 1 000 名活产中,发生 NT 不足 1 例。

三、调查方法

1. 病例搜索和个案调查:按照 WHO 对 NT 的定义,采用 WHO 标准问卷通过面访调查方式询问其新生儿是否因 NT 发生死亡^[3,4],调查内容包括新生儿出生、住院、死亡、症状以及围产期保健等。现场调查时要求对所有出生后 3~28 d 死亡和发病住院最少 3 d 的新生儿病例,由有经验的内(儿)科医生采用 WHO 诊断标准进行 NT 个案调查,如临床表现提示 NT,则需在上级医疗机构确诊。

2. LQA-CS 方法:本研究采用两阶段抽样设计。

(1) 样本量:使用专为消除 NT 现场认证调查所设计的 R 软件程序,计算得出所需样本量和调查中最大的可接受 NT 病例数。两市调查第一阶段样本数均为 1 150,第二阶段所需样本数为 1 050,两阶段抽样总共需要合格活产 2 200 名。

(2) 抽样设计:根据两市的粗出生率和户均人数,以及预先估计的每名调查员每日可以完成的调查户数(组群),计算出每名调查员每日调查合格活

产儿数,然后计算出调查所需组群数量。如江门市初始估计为每名调查员每日调查 175 户,按照当地粗出生率 11‰ 和平均每户 3.5 人计算,每名调查员每日可以调查合格活产为 $175 \times 0.011 \times 3.5 = 6.7$ 例;如每群配有 2 名调查员,每日每群可以完成调查 12 名合格活产,江门市调查所需组群数约为 96 组($1\ 150 / 12 = 95.8$),每组群约需调查 310 户(活产数/出生率 \times 户平均人数 $= 1\ 150 / 0.011 \times 3.5$)。

(3) 选择组群:采用 WHO 推荐的概率抽样方法,即以两市提供的农村乡镇和城镇社区人口数为调查总人口,并除以群数(取整数),得到抽样间距。在 1 和抽样间距之间选择一个随机数,作为抽样起始点。利用抽样间距和随机数选择组群进行调查。如需进行第二阶段抽样调查,则采用以上同样方法。

(4) 判断标准:第一阶段抽样可以接受的最大病例数为 0,两阶段抽样最大可接受病例总数为 2。因此判断我国消除 NT 的认证标准为:第一阶段调查发现 0 例,或者两阶段总共发现 ≤ 2 例,则认为消除了 NT(“通过”);如两阶段调查发现 > 2 例,则判为未消除 NT(“不通过”)。

四、质量控制

调查按照交叉原则,并对参与调查者(由县级妇幼保健和计划免疫人员组成)进行两阶段培训和安排现场模拟练习。调查中均有督导员(县级医院儿科医生)和监督员(国家级和省级卫生专家及 WHO 中国办事处和 UNICEF 中国办事处专家)全程督导。根据 WHO 认证程序,现场调查还制定了质控指标,包括粗出生率、性别比、总活产数与合格活产数比值、新生儿死亡率、住户上锁房屋百分比。采用当地粗出生率、新生儿死亡率和性别比作为参考值,以对调查过程及质量进行评估。其中粗出生率应近似于参考粗出生率;总活产数应不低于符合条件活产数的 1.5 倍;新生儿死亡率应近似于参考新生儿死亡率;住户上锁房屋百分比要求不低于 90%。

五、统计学分析

数据由专业人员输入,并采用专为 NT 消除认证调查开发的标准化 MS Excel 表格,自动计算新生儿死亡率、粗出生率等指标的值及其调整的 95% CI。

结 果

一、基本情况

江门市调查(2012 年 10 月 18—21 日)共 23 465 户家庭 88 108 名居民,户均人口规模为 3.8 人,1 153 名合格活产儿中有 4 例新生儿死亡、17 例住院,均

非NT所致;河池市调查(2012年10月18—23日)共21 623户家庭90 316名居民,户均人口规模4.2人,1 152名活产儿中有5例新生儿死亡、14例住院,均非NT所致。两地调查新生儿均>99%为住院分娩(表1)。

表1 两市现场调查基本情况

项目	江门市	河池市
调查群数	96	96
调查家庭户数	23 465	21 623
调查家庭总人数	88 108	90 396
户均人口数	3.8	4.2
调查活产人数	1 153	1 152
新生儿住院数(存活)	17	14
新生儿死亡数(全死因)	4	5
NT病例数	0	0

二、新生儿死亡和住院病例分析

江门市现场调查发现的4例死亡病例中3例死于出生当天,另例死亡原因为新生儿窒息和早产,16例合格活产住院病例中12例黄疸(3例新生儿黄疸并发肺炎、1例黄疸并发尿道感染,另1名为脓疱性发疹);河池市5例新生儿死亡中2例死于出生后48 h内,其他是在出生后1周内死亡,死亡原因包括新生儿窒息(4例)和地中海贫血(1例),14例合格活产住院病例中,除1例外均为住院分娩。病例住院病因主要为黄疸(8例)、新生儿窒息和急性上呼吸道感染(5例)、皮下血肿(1例)。两地调查未发现由NT所致的死亡或住院病例。

三、住院分娩和孕产期保健情况

江门市1 153名调查儿童中有1 149名(99.7%)为住院分娩,20名住院或死亡新生儿的母亲有16人接受过最少5次孕期保健访视;河池市1 152名调查儿童中有1 151名(99.9%)为住院分娩,5例死亡新生儿的母亲有3人获得过最少5次产前保健访视,11例(79%)住院新生儿的母亲接受过最少5次产前保健访视。

四、质控指标与参考指标对比

以卫生年报中出生率、新生儿死亡率和总活产数作为参考值。江门市现场调查的所有质控指标均与参考值相符合。其中上锁户(调查和随访时家中均无人的家庭)比例为6%(参考值:<10%)、总活产数与合格活产数之比为1.6(参考值:>1.5)。河池市调查满

足全部质控指标,即粗出生率和新生儿死亡率与当地参考值一致;总活产与合格活产比>1.5;没有因为家庭成员外出缺失信息(即上锁户为0个)。结果见表2。

讨 论

一、消除NT现场认证调查

WHO推荐的消除NT策略是强化免疫破伤风类毒素疫苗(TT)(NT高风险地区育龄妇女接种2~3剂次),1999—2012年有53个国家实施了扩大强化免疫TT疫苗行动^[5]。在已通过WHO消除NT认证的31个国家中,评估消除的核心指标主要是TT免疫覆盖率^[6-8]。我国消除NT的策略是通过提高住院分娩率,实行清洁安全接生而消除NT。自1990年后我国住院分娩率得到大幅提高(2011年全国农村孕产妇住院分娩率已达99%,比2000年提高约50%),从而使得NT发病率平稳下降^[9]。因此在评估中国NT状况时,WHO与中国专家组采用的核心评估指标与其他国家不同,不再采用TT接种率这一核心指标,而是包括住院分娩率、NT发生率、流动人口活产占总活产的比例、人均GDP和产前检查率指标。

根据我国法定传染病报告系统报告,到2011年底中国NT发病率降至0.06‰活产,且地市级水平NT发病率均低于1‰活产,已达到申请消除NT的认证条件。但仍有15个县的NT发病率超过1‰活产,表明存在NT风险,因此需要进行现场调查以确认是否达到消除新生儿破伤风状态。

现场调查认证是基于如果发病风险最高的一个或多个地区已经消除了NT,那么可以合理推断其他低风险地区也已消除了NT这一假设^[4]。在我国现场认证调查中,经过对333个地市级水平的NT相关数据进行综合评估,最终选择江门市(劳动密集型产业发达,流动人口聚集)和河池市(少数民族聚集贫困山区)分别代表我国东、西部NT最高危地区进行现场调查。其中江门市2011年NT发病率在所有东

表2 两市现场调查主要质控指标

项目	江门市			河池市		
	调查值	95%CI	参考值	调查值	95%CI	参考值
粗出生率(‰)	13.1	12~14	11*	12.7	12~14	13*
性别分布(男性,%)	53.4	50~57	55	53.5	50~57	55
新生儿死亡率(全死因,‰活产)	3.5	0~8	2.6*	4.3	1~8	4.1*
总活产数与合格活产数比值*	1.6	-	>1.5	1.8	-	>1.5
上锁户比例(%)	6	-	<10	0	-	<10

注: * 数据来源于2011卫生年报

部地区最高(0.39‰活产),且NT发病率不像其他地方那样下降,2011年反而较2010年有所升高;河池市2011年NT发病率居所有地区最高(0.75‰活产),较2010年发病率(0.58‰活产)增加。本次调查结果表明,两市均未发现合格活产新生儿患NT病例,说明调查期间两市已消除了NT,据此可以认为在我国其他低风险地区也已消除NT,即认证调查期间,我国已消除了NT。

二、LQA-CS方法^[10]

该方法是WHO在全球消除NT认证调查中始终采用的标准化方法,其评价指标为在调查实施的1个月以前的12个月内,NT死亡率应低于1‰活产^[11,12]。这是基于NT死亡率接近100%的假设,以NT死亡率作为其发病的替代指标。在以往通过WHO认证的31个国家中,均采用该方法。由于我国推行的是提高住院分娩、推广新法接生的消除NT策略,并随着经济快速发展,新生儿卫生保健和医疗条件得到极大改善,目前全国NT平均存活率高达70%,病死率已控制在30%。因此使用经典的LQA-CS方法以NT死亡率评估我国NT发病率显然不适用,为此WHO组织专家对原有调查方案进行修改,通过获得活产NT存活数以及NT死亡数,直接测量NT发病率。同样我国曾利用LQA-CS方法,成功对脊髓灰质炎(脊灰)疫苗接种率进行评价,确定接种率已经达到一定水平(1996年所有乡镇儿童免疫接种率达到85%),同时利用高质量的监测系统和实验室网络对急性弛缓性麻痹(AFP)病例的监测,实现了无脊灰状态的证实研究^[13]。

三、现场调查的质量控制

本次调查选择5个质控指标保证调查数据的质量。现场认证调查时使用调查地新生儿死亡率作为参考值,如本次调查江门和河池市新生儿死亡率分别为3.5‰和4.3‰,非常接近于当地参考新生儿死亡率(分别为2.5‰和4.1‰),表明现场调查有较好的质量保证。为保证不遗漏发生新生儿死亡病例的家庭,调查严格按程序进行。本次调查江门和河池市粗出生率分别为13.1‰和12.7‰,接近当地参考值(分别为11‰和13‰),可认为调查未遗漏新生儿死亡病例。性别比是衡量新生儿群体调查质量的一项重要指标。在我国重男轻女观念严重的地区,女婴的出生和死亡易被漏报,从而导致性别比失衡。本次调查中江门和河池市男性出生百分比分别为53.4%和53.5%,接近当地参考值(均为55%)。

本次现场调查认证,我国已实现了消除NT的全

球目标,即以地市级水平为单位,NT发病率均低于1‰活产。这表明我国以提高住院分娩、推广新法接生的策略取得成功。但我国制定的目标是以县为单位,NT发病率低于1‰活产,截至2012年我国尚有15个县未达到国家级消除NT目标,因此还应加强系统监测,及时发现高危地区和高危人群,尽早实现我国的国家级目标。

参 考 文 献

- [1] Chai F, Zhang RZ. Major achievements on neonatal tetanus prevention and treatment in new China [J]. Chin J Epidemiol, 2000, 21(1): 58-60. (in Chinese)
柴锋, 张荣珍. 新中国新生儿破伤风防治研究的主要进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(1): 58-60.
- [2] EPI. Reassessment of the neonatal tetanus problem China [J]. Wkly Epidemiol Rec, 1993, 68(2): 201-208.
- [3] WHO-recommended surveillance standard of neonatal tetanus [J/OL]. Geneva, World Health Organization, 2010. Available at: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/NT_surveillance/en/index.html.
- [4] WHO. Validation of Maternal and Neonatal Tetanus Elimination [J/OL]. Geneva, World Health Organization, 2010. Available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/>.
- [5] http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/index5.html.
- [6] WHO. Validation of maternal and neonatal tetanus elimination in Liberia, 2011 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(18): 169-176.
- [7] WHO. Validation of elimination: maternal and neonatal tetanus in Burkina Faso, 2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(46): 450-459.
- [8] WHO. Validation of maternal and neonatal tetanus elimination in Timor-Leste, 2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(48): 483-492.
- [9] Zhang P, Liang XF, Li L, et al. Analysis on epidemiological characteristic of neonatal tetanus during 1996-2007 in China [J]. Chin J Vacc Immun, 2008, 14(3): 261-262. (in Chinese)
张萍, 梁晓峰, 李黎, 等. 中国1996-2007年新生儿破伤风流行病学特征分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(3): 261-262.
- [10] Luo FJ, Yuan LG, Yang LQ, et al. Principle and method of lot quality assurance sampling [J]. Chin J Vacc Immun, 2003, 9(5): 307-310. (in Chinese)
罗凤基, 袁立国, 杨立清, 等. 批质量保证抽样的原理和方法 [J]. 中国计划免疫, 2003, 9(5): 307-310.
- [11] Stroh G, Birmingham M. Protocol for assessing neonatal tetanus mortality in the community using a combination of cluster and lot quality assurance sampling: field test version [M]. Geneva, World Health Organization, 2002.
- [12] Hund L, Pagano M. Revised neonatal tetanus elimination survey protocol [D]. WHO, 2012.
- [13] Wang KA. Certification of polio-free in China [J]. Sci Technol Ind, 2002, 2(2): 32-35. (in Chinese)
王克安. 中国实现无脊髓灰质炎: 急性弛缓性麻痹监测和无脊灰的证实 [J]. 科技与产业, 2002, 2(2): 32-35.

(收稿日期: 2013-08-01)

(本文编辑: 张林东)