

天津市2000—2011年甲型肝炎 免疫控制效果评价

张之伦 朱向军 丁亚兴 高志刚 李永成 单爱兰 刘勇 夏卫东

【摘要】 目的 评价2000—2011年天津市甲型肝炎(甲肝)免疫控制策略实施效果。方法 采用描述性方法分析天津市2000—2011年甲肝疫情,评价疫情报告和诊断的可靠性。统计甲肝免疫目标人群接种率,并以血清流行病学方法调查1999、2005和2010年健康人群甲肝抗体水平,评价免疫屏障状况。采用多重曲线模型分析天津市甲肝与其他肠道传染病的流行趋势。结果 天津市历经11年在特定人群1岁幼儿、小学一年级、初中一年级学生和高危人群中实施甲肝疫苗免疫预防策略,有效控制了甲肝流行。甲肝发病率从2000年的2.89/10万降至2011年的0.12/10万;甲肝在病毒性肝炎中的比例从2000年的8.02%降到2011年的0.48%。全市甲肝抗体水平呈现随时间推移增高的趋势。结论 天津市实施的甲肝疫苗免疫策略控制了甲肝流行。

【关键词】 甲型肝炎; 免疫预防; 免疫规划接种; 效果评价

Evaluation on the hepatitis A vaccine in preventing hepatitis A infection in Tianjin, from 2000 to 2011 Zhang Zhilun, Zhu Xiangjun, Ding Yaxing, Gao Zhigang, Li Yongcheng, Shan Ailan, Liu Yong, Xia Weidong. Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China
Corresponding author: Zhu Xiangjun, Email: zhu515@sina.com

【Abstract】 Objective Hepatitis A immunization strategies were carried out in 2001 in Tianjin. We wanted to evaluate the effectiveness of the strategies related to hepatitis A control programs and to provide the basis for further modification of the strategies. **Methods** Descriptive epidemiology study was used to analyze the hepatitis A epidemic situation in 2000–2011 in Tianjin and to evaluate the disease reporting system. Hepatitis A vaccine coverage of target population and serum epidemiological study were carried out in 1999, 2005 and 2010 to check on the hepatitis A antibody levels so as to evaluate the immuno-barrier condition in the normal population. Cox-Stuart test was used to analyze the epidemic trend of hepatitis A and other intestinal infectious diseases in Tianjin. **Results** The incidence rate of hepatitis A decreased from 2.89/100 000 in 2000 to 0.12/100 000 in 2011, and the percentage of hepatitis A in all types of viral hepatitis decreased from 8.02% in 2000 to 0.48% in 2011 in Tianjin. The positive rates of hepatitis A antibody also increased in the residents. **Conclusion** The hepatitis A vaccination program was successful in the programs on prevention and control of hepatitis A in Tianjin, China.

【Key words】 Hepatitis A; Immunization strategies; Vaccination; Evaluation studies

天津市1995年前甲型肝炎(甲肝)处于自然流行状态,1995年开始应用甲肝疫苗预防。经过5年的实践提示,单纯推行甲肝疫苗接种的初级管理方式,难以发挥疫苗预防的效果。1999年开始研究制定免疫控制策略,探索解决多种疫苗应用中的问题,实施规划免疫。2000年后将策略具体化,2001年在全市实施了以免疫措施为主的消除甲肝策略,在1岁幼儿、小学一年级和初一学生以及高危人群中进行免疫接种,提出2003、2005年甲肝控制目标。

2005年天津市甲肝发病率已控制到0.85/10万^[1],至2011年仍保持着逐年下降趋势。本研究就实施免疫策略后10余年甲肝控制效果进行评价。

资料与方法

1. 研究资料:①疫情资料:来源于天津市法定传染病年报,报告病例均经辖区疾病预防控制中心(CDC)复核,病例符合GB 17010-1997《甲型病毒性肝炎诊断标准及处理原则》^[2]和WS 298-2008《甲型病毒性肝炎诊断标准》^[3]。人口资料来源于天津市统计局《天津市统计年鉴》。甲肝与其他肠道传染病的流行趋势分析采用2000—2009年传染病报告数

据。②疫情报告系统评价:按照《传染病报告信息管理》和《全国法定传染病漏报调查方案》有关规定,天津市各区(县)CDC 定期评估辖区医疗机构传染病报告情况,市 CDC 每年抽取 > 1/3 区(县)进行疫情漏报率调查。2001、2004、2008 和 2011 年先后 4 次进行了居民疫情漏报率调查。③医疗机构疫情漏报调查:调查医疗单位门、急诊及住院登记,将查出的传染病病例与该院传染病报告登记簿和区(县)CDC 的疫情报告卡核对。医疗单位未登记但 CDC 有该病报告卡者不属漏报病例。对无门诊病历日志的医疗单位,核对候诊患者病历卡或处方笺,核查化验室结果登记。④居民疫情漏报调查:包括前一年内自知患传染病和就诊情况。已就诊患者依据医院诊断判定;未就诊或街、乡卫生院以下医疗点就诊病例,根据传染病诊断标准做回顾性判定。将发现病例与就诊医疗单位、区(县)CDC 疫情报告登记核对,无登记或无报告卡者为漏报病例。2001 年调查覆盖全市 50% 区(县),调查人数 52 679 人;2004 年调查覆盖全市 1/3 区(县),调查人数 42 206 人;2008 年分别在全市、近郊、滨海和远郊各 1 个区入户调查 20 414 人;2011 年分别在全市、近郊和远郊各 1 个区入户调查 20 236 人。

2. 甲肝疫苗接种:2001 年开始实施甲肝疫苗免疫策略,即在 1 岁幼儿、小学一年级和初一学生以及在托幼机构、食品加工行业、医疗机构工作等高危人群进行免疫接种,使用疫苗为甲肝减毒活疫苗和甲肝灭活疫苗,前者接种 1 针,后者接种 2 针(间隔 6 ~ 12 个月)。2009 年将甲肝灭活疫苗纳入天津市免疫规划,18 月龄开始接种。接种率监测与评价依据天津市 CDC 疫苗发放情况及天津市疫苗接种常规免疫报告系统收集的数据。

3. 血清学监测:分别于 1999、2005 和 2010 年,采用不等比例分层整群抽样法抽取全市 1 ~ 60 岁人群,采用 ELISA 竞争抑制法定性检测甲肝 IgG 抗体^[4]。试剂由意大利 DiaSorin 公司提供,以酶标仪读板判断结果,样本 A 值小于 COV 值者判定为阳性。

4. 统计学分析:甲肝控制效果评价数据采用 Excel 2003 软件录入,利用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析,计量资料服从正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。地区和年龄组人群甲肝抗体阳性率用分层 χ^2 检验。采用多重曲线模型进行甲肝与其他肠道传染病的流行趋势分析,采用 SPSS 15.0 软件进行流行趋势

曲线拟合,找出最优拟合模型,列出回归方程所能解释总变异的比例^[5]。

结 果

1. 发病情况:1990 年天津市开始实行病毒性肝炎分型报告,发病率峰值出现在 1993 年,为 27.03/10 万,其后呈下降之势,至 2000 年已降至 2.89/10 万。2001 年开始实施甲肝疫苗免疫策略,至 2005 年报告发病率降至 0.85/10 万,2011 年降至 0.12/10 万,甲肝占病毒性肝炎的构成比也明显下降(表 1)。2005 年以来,天津市甲肝报告发病率始终保持在国内(不含港澳台地区)最低水平(表 2)。

表 1 2000—2011 年天津市甲肝报告发病情况

年份	甲肝发病率 (/10 万)	甲肝构成比 (%)	病毒性肝炎分型率 (%)
2000	2.89	8.02	71.82
2001	1.71	4.39	76.59
2002	2.14	5.18	76.80
2003	1.96	5.39	78.20
2004	1.30	2.05	79.61
2005	0.85	1.26	86.53
2006	0.82	1.05	90.33
2007	0.57	0.77	95.52
2008	0.43	1.11	94.94
2009	0.31	1.05	94.24
2010	0.27	0.97	95.33
2011	0.12	0.48	94.80

2. 疫情报告:居民疫情漏报调查发现,2001 年乙类传染病漏诊和漏报率分别达 15.1% 和 75.8%,有 1 例甲肝患者漏报;2004 年乙类传染病漏报率为 28.8%,细菌性痢疾漏报率为 31.0%,未发现甲肝患者漏报,亦无漏诊者;2007 年乙类传染病漏报率为 74.5%,细菌性痢疾漏报率为 75.9%,发现 1 例报告的甲肝患者。2011 年调查失访率为 4.5%,乙类传染病漏报率为 9.1%,未发现细菌性痢疾漏诊者,亦未发现甲肝漏诊和漏报者。2004 年全国实行疫情网络直报,2005 年医疗机构乙类传染病漏报率达 22.2%,之后呈下降趋势;其中病毒性肝炎漏报率亦从 2005 年的 34.8% 降至 2011 年的 4.8%,未发现甲肝漏报。

3. 甲肝疫苗接种:天津市 1995 年始用甲肝疫苗。1996 年在高危人群接种,受种者约 11 万人,1999 年 < 15 岁人群的接种率达 38.3%。2000 年提出甲肝疫苗免疫策略,并在局部地区试点,2001 年开始全市接种。依据疫苗的发放记录,2001—2008 年天津市目标人群平均接种率波动在 56% ~ 90%。

表2 2005—2011年中国大陆省市甲肝报告发病率(/10万)

省(市、自治区)	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
全国	5.61	5.25	5.87	4.24	3.30	2.64	2.35
北京	2.26	2.12	1.66	1.64	0.92	0.72	0.59
天津	0.85	0.82	0.57	0.43	0.31	0.27	0.12
河北	2.49	2.29	2.09	1.76	1.13	1.08	0.80
山西	4.13	3.28	2.87	2.69	2.14	1.77	2.32
内蒙古	4.94	3.29	4.39	2.70	2.00	0.97	1.22
辽宁	6.28	4.18	4.47	4.33	3.36	2.01	2.32
吉林	4.29	3.88	2.12	1.62	1.64	1.14	0.93
黑龙江	3.25	2.21	1.79	1.22	1.03	0.74	0.87
上海	2.43	2.39	2.13	1.66	1.29	0.91	0.82
江苏	3.37	3.07	3.15	2.56	1.83	1.42	1.18
浙江	4.76	4.28	4.69	2.88	2.11	1.35	1.39
安徽	3.16	3.09	3.24	2.55	1.74	1.59	1.80
福建	4.44	3.61	3.74	3.18	2.99	2.14	1.99
江西	7.66	6.82	6.76	4.24	3.03	1.92	1.43
山东	1.53	1.14	0.93	0.66	0.55	0.33	0.44
河南	5.16	5.13	7.36	4.53	4.28	2.24	2.62
湖北	4.54	4.55	4.36	3.66	3.29	2.27	2.27
湖南	3.31	4.24	3.03	2.32	1.96	1.45	1.48
广东	2.44	1.96	1.84	1.84	1.85	1.29	1.35
广西	3.55	4.32	4.15	3.65	2.92	2.73	2.29
海南	11.16	8.15	6.18	4.66	2.99	2.74	2.46
重庆	10.06	10.44	8.18	6.75	5.35	3.86	4.04
四川	9.40	9.33	8.72	6.26	5.84	5.00	4.42
贵州	9.76	12.64	17.71	15.79	9.62	8.35	2.99
云南	12.35	15.25	16.04	11.41	8.65	6.16	3.90
西藏	11.80	11.19	12.30	17.99	14.04	3.07	2.70
陕西	4.52	3.77	4.14	3.44	2.62	1.60	1.58
甘肃	18.49	17.32	20.71	16.82	12.15	10.10	13.88
青海	14.01	10.99	22.17	15.18	11.71	11.05	13.13
宁夏	14.22	12.03	38.92	18.62	17.17	6.09	4.59
新疆	30.91	24.75	39.83	16.04	8.88	20.72	14.10

2009年甲肝疫苗被纳入天津市免疫规划,此后适龄儿童报告接种率达98.0%以上,<15岁人群甲肝发病率也随之下降(图1)。

4. 甲肝抗体水平监测:1999年天津市≤50岁人群经检测,甲肝IgG抗体阳性率为63.7%。2005、2010年全市1~59岁人群甲肝IgG抗体阳性率分别

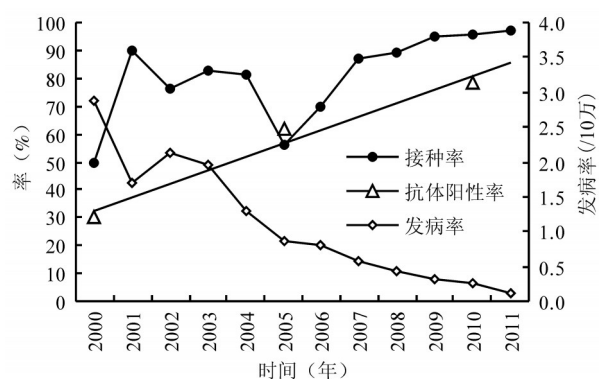


图1 2000—2011年天津市<15岁人群甲肝发病率、疫苗接种率和抗体阳性率年份分布

为72.3%和85.3%。比较3次调查结果中<15岁人群的甲肝抗体水平,阳性率从29.9%上升至78.3%,全市均显现增高趋势。分别对市区、近郊、滨海和远郊各年龄组人群进行分层 χ^2 检验和趋势检验,结果显示,各年龄组人群随年龄的增加阳性率逐渐增加($\chi^2=161.01, P<0.01$),各年龄组抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2=200.80, P<0.01$)(表3和图2)。

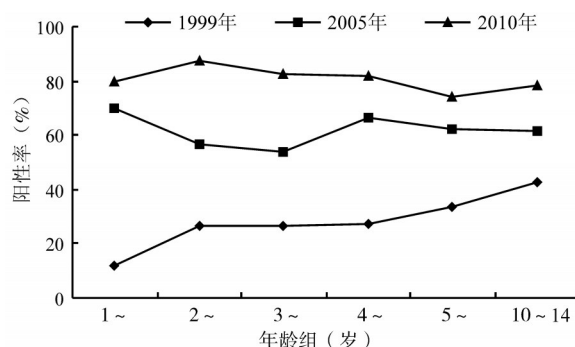


图2 1999、2005和2010年天津市<15岁人群抗-HAV IgG抗体阳性率年龄分布

5. 甲肝等肠道传染病的流行趋势:1995年开始使用甲肝疫苗后,甲肝发病率下降;特别是自2000年开始试点对特定人群实施计划免疫策略后,发病率逐年下降,降至2011年的0.12/10万,而传播方式

表3 1999、2005和2010年天津市<15岁人群抗-HAV IgG抗体阳性率(%)

年龄组(岁)	市区			滨海区			近郊区			远郊区(县)			合计		
	1999	2005	2010	1999	2005	2010	1999	2005	2010	1999	2005	2010	1999	2005	2010
1~	21.4	72.8	100.0	0.0	100.0	100.0	18.8	100.0	100.0	9.1	43.8	66.7	11.9	69.6	80.0
2~	42.1	74.3	90.0	0.0	26.7	100.0	36.4	58.8	90.0	37.5	52.9	80.0	26.8	56.8	87.5
3~	41.2	68.2	90.0	4.6	46.7	80.0	47.4	55.6	100.0	17.7	47.2	57.1	26.7	53.7	82.8
4~	28.6	66.7	80.0	26.3	70.0	66.7	50.0	87.5	100.0	5.3	53.3	75.0	27.1	66.7	81.5
5~	32.3	66.5	78.4	19.5	47.2	100.0	46.3	72.9	100.0	36.6	56.4	63.6	33.8	62.1	74.3
10~14	17.7	63.2	72.3	20.7	62.5	100.0	62.5	55.4	87.1	81.3	63.0	76.7	43.0	61.6	78.2
合计	31.3	67.6	76.0	13.3	50.9	92.5	45.0	65.3	92.9	32.1	57.2	70.1	29.9	61.8	78.3

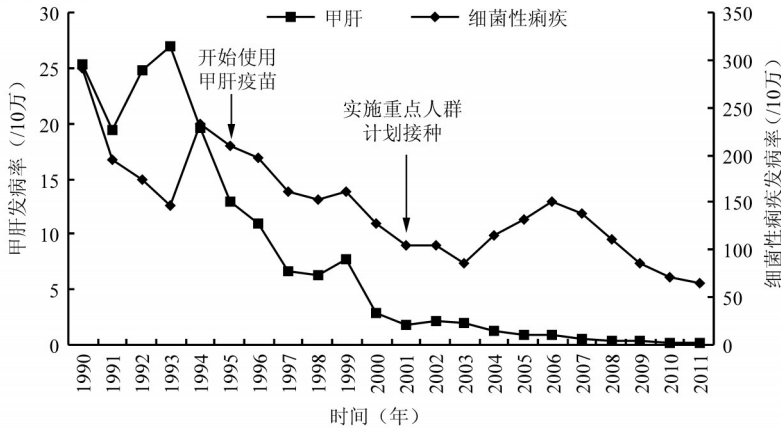


图3 1990—2011年天津市甲肝和细菌性痢疾发病率变化趋势比较

相近的细菌性痢疾发病水平时有波动(图3)。截取2000—2009年天津市疫情资料,对甲肝流行趋势进行多重曲线模型分析,指数曲线模型有统计学意义,拟合最优, $r^2=0.95$; $F=145.62$, $P<0.01$,模型方程为 $Y=3.83e^{-0.24x}$ 。戊肝模型拟合后,二次方曲线模型检验有统计学意义,模型方程为 $Y=1.67X-0.16X^2$ 。细菌性痢疾三次方曲线模型检验有统计学意义,模型方程为 $Y=180.32-65.83X+15.52X^2-0.99X^3$ 。其他感染性腹泻经过多重非线性模型拟合,模型拟合无统计学意义。基于曲线模型拟合,证实甲肝流行趋势与其他肠道传染病的差异有统计学意义,其回归方程确定系数达到0.95。

讨 论

天津市2001年开始实施甲肝疫苗免疫策略,人群HAV抗体阳性率从1999年的63.7%上升至2010年的85.3%,其中<15岁人群抗体阳性率从29.9%升至78.3%。甲肝报告发病率从2000年的2.89/10万下降到2005年0.85/10万,2011年降至0.12/10万,连续7年报告发病率<1/10万,成为中国大陆发病率最低的省市。

天津市甲肝疫情报告的敏感性很高。2004年实行疫情网络直报,对各类医疗机构连续7年的传染病报告质量评价,未发现甲肝漏报。12年间历经4次居民疫情漏报调查,除2001年第1次调查发现1例甲肝患者漏报外,亦无甲肝患者漏诊、漏报。天津市甲肝患者诊断的准确性逐年提升,2000年报告病毒性肝炎患者中71.8%采用血清学诊断,2006年达

到90.3%,此后维持在95%左右。

甲肝的有效控制与社会经济发展、人们生活环境和卫生条件改善等因素有一定关系,但免疫预防仍是决定性因素。运用多重曲线拟合,比较与天津市甲肝传播特征相似的细菌性痢疾等肠道传染病的流行趋势,结果显示免疫策略实施前这些疾病的流行曲线基本相同,而免疫策略实施后甲肝发病率下降了88.9%,而细菌性痢疾下降了32.2%,戊肝和其他感染性腹泻亦如此,进一步佐证了甲肝

免疫预防的效果。

参 考 文 献

- [1] Zhang ZL, Zhu XJ, Ding YX, et al. Evaluation on the role of hepatitis A vaccine in the prevention and control of hepatitis A in Tianjin city[J]. Chin J Epidemiol, 2007, 28(10): 1000-1003. (in Chinese)
张之伦,朱向军,丁亚兴,等.天津市甲型肝炎免疫预防控制措施效果评价[J].中华流行病学杂志,2007,28(10):1000-1003.
- [2] Ministry of Health of People's Republic of China. GB 17010-1997 Standard and Treatment of Viral Hepatitis A Diagnosis Principle[S]. Beijing: China Standard Press Department, 1997. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. GB 17010-1997 甲型病毒性肝炎诊断标准及处理原则[S].北京:中国标准出版社,1997.
- [3] Ministry of Health of People's Republic of China. WS 298-2008 Standard of Viral Hepatitis A Diagnosis Principle[S]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. WS 298-2008 甲型病毒性肝炎诊断标准[S].北京:人民卫生出版社,2009.
- [4] Xie ZP, Long RX, Li H, et al. The study of detection methods and application of the relative potency in vitro of inactivated hepatitis A vaccine[J]. J Med Res, 2010, 39(1): 50-52. (in Chinese)
谢忠平,龙润乡,李华,等.甲型肝炎灭活疫苗体外相对效力检测方法的研究及应用[J].医学研究杂志,2010,39(1):50-52.
- [5] Ding YX, Zhang ZL, Zhu XJ, et al. The incidence trend analysis on hepatitis A and bacillary dysentery in Tianjin[J]. Chin J Viral Dis, 2013, 3(1): 63-65. (in Chinese)
丁亚兴,张之伦,朱向军,等.天津市甲型肝炎流行趋势与甲肝疫苗接种关系的分析[J].中国病毒病杂志,2013,3(1):63-65.

(收稿日期:2014-03-04)

(本文编辑:王岚)