

· 监测 ·

基于中断时间序列评价乙型脑炎疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙型脑炎报告发病率的影响

史甜山¹ 孟蕾² 李冬花¹ 张晓曙² 赵祥凯¹ 金娜² 刘妍琛¹ 郑洪森¹ 赵昕¹
李娟生¹ 申希平¹ 任晓卫¹

¹兰州大学公共卫生学院流行病与卫生统计学研究所, 兰州 730000; ²甘肃省疾病预防控制中心, 兰州 730000

通信作者: 任晓卫, Email: renxw@lzu.edu.cn

【摘要】 目的 评价乙型脑炎(乙脑)疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率的影响。**方法** 通过国家人口健康科学数据信息中心和中国疾病预防控制中心信息系统收集 1987-2019 年甘肃省乙脑报告发病率资料, 并利用中断时间序列设计分析乙脑疫苗纳入扩大免疫规划前后甘肃省乙脑报告发病率的变化趋势。**结果** 1987-2019 年甘肃省乙脑年报告发病率平均为 0.448/10 万, 甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划后, 乙脑报告发病率的水平变化量为 -2.223/10 万 ($t=-2.90, P=0.007$), 乙脑报告发病率的斜率变化量为 0.082 ($t=2.87, P=0.008$), 乙脑报告发病率的斜率为 0.071 ($\beta_1+\beta_2=0.071$)。**结论** 乙脑疫苗在甘肃省纳入扩大免疫规划后短期内取得了较好的防控效果, 但仍出现了乙脑暴发。甘肃省应及时调整乙脑疫苗的免疫策略, 继续重视儿童青少年疫苗接种, 加强成年人群特别是甘肃省东南部农村地区成年人群的疫苗接种工作。

【关键词】 乙型脑炎; 发病率; 疫苗; 扩大免疫规划; 中断时间序列

基金项目: 甘肃省自然科学基金(18JR3RA040, 20JR10RA598)

Evaluation of the impact of the Japanese encephalitis vaccine included in an expanded immunization program on the reported incidence rate of Japanese encephalitis in Gansu province-based on interrupted time series

Shi Tianshan¹, Meng Lei², Li Donghua¹, Zhang Xiaoshu², Zhao Xiangkai¹, Jin Na², Liu Yanchen¹, Zheng Hongmiao¹, Zhao Xin¹, Li Juansheng¹, Shen Xiping¹, Ren Xiaowei¹

¹Institute of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Ren Xiaowei, Email: renxw@lzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the impact of the Japanese encephalitis vaccine included in an expanded immunization program on the reported incidence rate of Japanese encephalitis in Gansu province. **Methods** Information on the reported incidence rate of Japanese encephalitis in Gansu province from 1987 to 2019 was collected through the National Population Health Science Data Center and the China Disease Prevention and Control Information System. In addition, the trend of Japanese encephalitis reported incidence rate in Gansu province before and after the inclusion of the Japanese encephalitis vaccine in the expanded immunization program was

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211214-00980

收稿日期 2021-12-14 本文编辑 斗智

引用格式: 史甜山, 孟蕾, 李冬花, 等. 基于中断时间序列评价乙型脑炎疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙型脑炎报告发病率的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(7): 1087-1092. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211214-00980.

Shi TS, Meng L, Li DH, et al. Evaluation of the impact of the Japanese encephalitis vaccine included in an expanded immunization program on the reported incidence rate of Japanese encephalitis in Gansu province-based on interrupted time series[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(7):1087-1092. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211214-00980.



analyzed using an interrupted time-series design. **Results** The annual reported incidence rate of Japanese encephalitis in Gansu province from 1987 to 2019 was 0.448/per 100 000. However, after the inclusion of the Japanese encephalitis vaccine in the expanded immunization program in Gansu province in 2008, the amount of change in the level of Japanese encephalitis reported incidence rate was -2.223/per 100 000 ($t=-2.90$, $P=0.007$), the amount of change in the slope of Japanese encephalitis reported incidence rate was 0.082 ($t=2.87$, $P=0.008$) with the slope of Japanese encephalitis reported incidence rate as 0.071 ($\beta_1 + \beta_3 = 0.071$). **Conclusions** The Japanese encephalitis vaccine has achieved good prevention and control effects in Gansu province in the short term after its inclusion in the expanded immunization program, but outbreaks of Japanese encephalitis have still occurred. Therefore, in the future, Gansu province should promptly adjust the immunization strategy of the Japanese encephalitis vaccine, and strengthen the vaccination of the adult population, especially the rural adult population in the southeastern region of Gansu province, based on the continued focus on the works on Japanese encephalitis vaccination for children and adolescents.

【Key words】 Japanese encephalitis; Incidence rate; Vaccine; Expanded immunization program; Interrupted time series

Fund programs: Natural Science Foundation of Gansu Province (18JR3RA040, 20JR10RA598)

乙型脑炎(乙脑)又称日本脑炎,是一种由乙脑病毒引起的传染病^[1],具有明显的季节性,主要高发于夏、秋季^[2]。1871 年在日本首次被发现,后逐渐传播至东亚、南亚和东南亚等地区,对当地人群的生命健康产生了巨大的威胁^[3-4]。我国自 20 世纪起一直是乙脑的流行地区,后来随着乙脑疫苗的应用及防控措施的有效实施,乙脑发病率开始快速下降,但仍有一些地区会出现乙脑暴发^[5]。2017-2018 年甘肃省东南部地区出现乙脑暴发^[6]。控制乙脑的方法有很多,其中疫苗接种是最有效、最经济的。1980 年甘肃省开始使用乙脑减毒活疫苗在疫区进行免疫接种,2008 年甘肃省又将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划,在既往计划免疫基础上对适龄儿童进行加强免疫,对其他人群进行自愿免费接种^[7-8],以控制乙脑流行。本研究采用中断时间序列设计评价乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率的影响,间接评价其防控效果,为今后甘肃省乙脑防控提供参考。

资料与方法

1. 资料来源:1987-2003 年甘肃省乙脑报告发病率资料来自国家人口健康科学数据中心,2004-2019 年甘肃省乙脑报告发病资料来自中国疾病预防控制中心信息系统,报告发病率以年为单位进行收集汇总,人口资料来自甘肃省统计年鉴。

2. 研究方法:1987-2019 年甘肃省乙脑报告发病率资料按年排列。甘肃省于 2008 年年中将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划^[8],故本研究以 2009 年作为

干预实施的时间点,构建中断时间序列,比较干预前后甘肃省乙脑报告发病率的变化趋势,并对干预前后报告发病率的变化水平进行统计学检验,从而评价乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率的影响。

3. 应用条件:中断时间序列设计对数据的要求不高,可利用公共数据或者官方汇总数据对相关政策和干预措施进行效果评价,终点可为发病率、死亡率和病死率等^[9]。该方法要求结果变量在干预前后随时间呈线性趋势;其次要求时间序列不存在自相关,最后还要求时间序列应是平稳的^[10]。

4. 模型构建:以甘肃省乙脑报告发病率作为结果变量 Y ,将时间变量 X_1 (按年份依次取值为 1, 2, 3, ..., n)、干预变量 X_2 (2009 年之前为 0, 2009 年开始为 1)、长期效果变量 X_3 (2009 年之前为 0, 2009 年开始 $X_3 = X_1$) 和控制乙脑流行高峰的虚拟变量 X_4 (乙脑暴发流行高峰年为 1, 其他年份为 0) 作为自变量, ε 为随机误差^[9-12]。拟合的回归模型为:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \varepsilon$$

甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划前(1987-2008 年),拟合的回归模型为:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_4 X_4 + \varepsilon$$

甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划后(2009-2019 年),拟合的回归模型为:

$$Y = (\beta_0 + \beta_2) + (\beta_1 + \beta_3) X_1 + \beta_4 X_4 + \varepsilon$$

式中, β_0 为时间序列开始时甘肃省的乙脑报告发病率水平; β_1 为干预前甘肃省乙脑报告发病率的斜率,正值表示报告发病率升高,反之则表示报告发病率降低; β_2 为干预后,甘肃省乙脑报告发病率的

水平变化量,若假设检验后差异有统计学意义,则表明乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率具有近期影响; β_3 为干预后甘肃省乙脑报告发病率的斜率改变量,正值表示报告发病率下降速度较干预前减慢,反之则表示报告发病率下降速度较干预前加快,若假设检验后差异有统计学意义,则表明乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率具有长期影响; β_4 反映了乙脑暴发流行对甘肃省乙脑报告发病率的影响; $\beta_1+\beta_3$ 为干预后甘肃省乙脑报告发病率的斜率^[11-13],模型赋值见表1。

表1 1987-2019年甘肃省乙型脑炎报告发病率
中断时间序列模型赋值

年份	报告发病率 (/10万)	时间变量 X_1 值	干预变量 X_2 值	长期效果 变量 X_3 值	虚拟变量 X_4 值
1987	0.287	1	0	0	0
1988	0.211	2	0	0	0
1989	0.404	3	0	0	0
1990	0.480	4	0	0	0
1991	0.859	5	0	0	1
1992	0.372	6	0	0	0
1993	0.686	7	0	0	0
1994	1.088	8	0	0	1
1995	0.365	9	0	0	0
1996	0.603	10	0	0	0
1997	0.778	11	0	0	0
1998	0.881	12	0	0	1
1999	0.480	13	0	0	0
2000	0.445	14	0	0	0
2001	0.306	15	0	0	0
2002	0.286	16	0	0	0
2003	0.234	17	0	0	0
2004	0.176	18	0	0	0
2005	0.167	19	0	0	0
2006	0.625	20	0	0	1
2007	0.242	21	0	0	0
2008	0.260	22	0	0	0
2009	0.206	23	1	23	0
2010	0.129	24	1	24	0
2011	0.082	25	1	25	0
2012	0.023	26	1	26	0
2013	0.132	27	1	27	1
2014	0.097	28	1	28	0
2015	0.066	29	1	29	0
2016	0.319	30	1	30	0
2017	1.387	31	1	31	1
2018	1.916	32	1	32	1
2019	0.190	33	1	33	0

5. 统计学分析:利用Excel 2019软件对数据进行整理,使用Stata 13.0统计软件进行中断时间序列分析,使用Origin 2018软件制作时间序列图和分段回归直线图。计数资料用率表示,时间序列的自相关性检验方法为Pierce-Box Q 检验,平稳性检验方法为迪基-富勒(Augmented Dick-Fuller, ADF)检验。回归系数的假设检验方法为 t 检验,双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 乙脑流行概况:1987-2019年甘肃省乙脑年报告发病率平均为0.448/10万,乙脑报告发病率的时间序列图见图1。其中,乙脑报告发病率最高的是2018年(1.916/10万),最低是2012年(0.023/10万)。近年来甘肃省乙脑病例主要新发于东南部地区。乙脑疫苗纳入扩大免疫规划前(1987-2008年),甘肃省乙脑年报告发病率平均为0.465/10万,乙脑报告发病率最高的是1994年(1.088/10万),最低的是2005年(0.167/10万)。乙脑疫苗纳入扩大免疫规划后(2009-2019年),甘肃省乙脑年报告发病率平均为0.413/10万,乙脑报告发病率最高的是2018年(1.916/10万),最低的是2012年(0.023/10万)。2017和2018年,甘肃省东南部地区出现乙脑暴发,乙脑报告发病率分别为1.387/10万和1.916/10万。2017年甘肃省共报告乙脑病例366例,其中东南部地区报告344例(93.99%),其他地区22例(6.01%); <18 岁的病例29例(7.92%), ≥ 18 岁的病例337例(92.08%);出生于2008年以前(甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划前)的报告病例355例(96.99%),出生于2008年及以后的11例(3.01%);职业为农民的286例(78.14%)。2018年甘肃省共报告乙脑病例508例,其中东南部地区487例(95.87%),其他地区21例(4.13%); <18 岁的病例24例(4.72%), ≥ 18 岁的病例484例(95.28%);出生于2008年以前的498例(98.03%),出生于2008年及以后的10例(1.97%);职业为农民的423例(83.27%)。

2. 自相关性和平稳性检验:1987-2019年甘肃省乙脑报告发病率Pierce-Box Q 检验的统计量为12.851($P=0.538$),表明该序列不存在自相关,ADF检验的统计量为-3.545($P=0.007$),表明序列是平稳的。

3. 中断时间序列分析:采用普通最小二乘法拟合

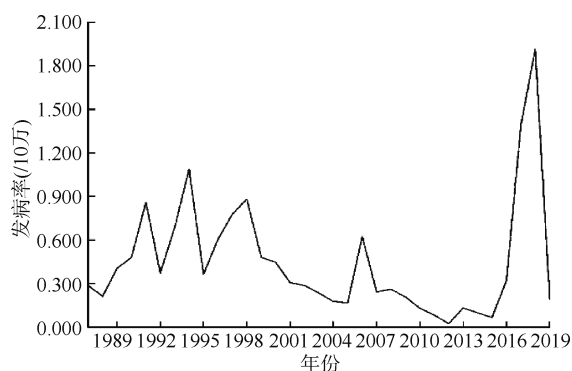


图1 1987–2019年甘肃省乙型脑炎报告发病率的
时间序列

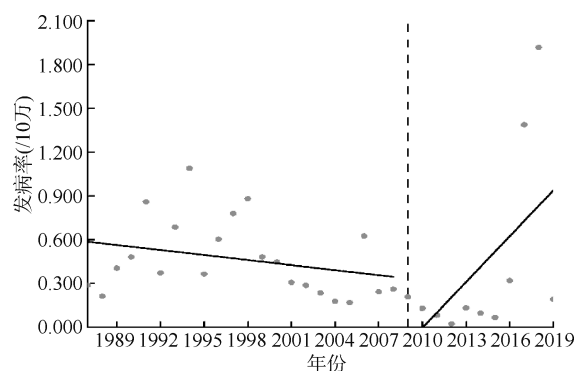
的多重线性回归模型为 $Y=0.477-0.011X_1-2.223X_2+0.082X_3+0.614X_4$ 。其中干预前模型为 $Y=0.477-0.011X_1+0.614X_4$ ；干预后模型为 $Y=-1.746+0.071X_1+0.614X_4$ 。该回归模型表明时间序列开始时甘肃省的乙脑年报告发病率水平为 0.477/10 万，干预前甘肃省乙脑报告发病率每年下降 0.011/10 万 ($t=-1.17, P=0.253$)。干预后甘肃省乙脑报告发病率的水平变化量为 $-2.223/10$ 万 ($t=-2.90, P=0.007$)，乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率具有近期影响。干预后甘肃省乙脑报告发病率的斜率改变量为 0.082/10 万 ($t=2.87, P=0.008$)，乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑报告发病率具有长期影响。乙脑暴发流行使得甘肃省乙脑报告发病率升高 ($t=5.08, P<0.001$)。干预后甘肃省乙脑报告发病率斜率为 0.071 ($\beta_1+\beta_3=0.071$)。见表 2, 图 2。

表2 多重线性回归模型回归系数的 t 检验

变量	回归系数 β 值 (95%CI)	t 值	P 值
常数项	0.477 (0.225~0.729)	3.87	0.001
X_1	-0.011 (-0.030~0.008)	-1.17	0.253
X_2	-2.223 (-3.792~0.654)	-2.90	0.007
X_3	0.082 (0.024~0.140)	2.87	0.008
X_4	0.614 (0.366~0.862)	5.08	<0.001

讨 论

随机对照试验 (RCT) 是一种常见的疫苗效果评价方法^[14]。但 RCT 设计复杂，研究条件较高，且价格昂贵，一般较难开展^[15-16]。RCT 研究成本正在快速升高，但其提供的证据却没有相应的增加，近年来真实世界研究逐渐被应用于疫苗的效果评价，可以补充许多 RCT 无法提供的证据，且研究结果的外部真实性更好，但是真实世界研究对数据的准确



注：圆点：年报告发病率；虚线：干预纳入；实线：年报告发病率的拟合直线

图2 1987–2019年甘肃省乙型脑炎报告发病率及乙型
脑炎疫苗纳入扩大免疫规划前后分段回归直线图

性和完整性要求较高，低质量的数据可能会得到错误的研究结果^[17-19]。中断时间序列逐渐被应用于公共卫生领域如疫苗效果的研究^[20-21]。中断时间序列是一种强大的准实验设计，对数据要求不高，效力较好，通过研究疫苗对疾病发病率的影响，从而间接评价疫苗的效果^[9,22]。

我国于 20 世纪 80 年代开始应用乙脑疫苗，并于 2008 年将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划^[23-24]。甘肃省东南部地区历来是乙脑的流行地区。1980 年甘肃省开始在乙脑高发地区进行乙脑减毒活疫苗的推广接种。2008 年以前，甘肃省乙脑疫苗接种率较低，甘肃省乙脑报告发病率有所下降，但幅度有限^[7]。甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划后，开始对人群进行免费接种，疫苗接种率开始升高^[3,7-8]。在甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划前 (1987–2008 年)，甘肃省乙脑年报告发病率平均为 0.465/10 万；甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划后 (2009–2019 年)，甘肃省乙脑年报告发病率平均为 0.413/10 万，2012 年甘肃省乙脑报告发病率降至历史最低水平。乙脑疫苗纳入扩大免疫规划对甘肃省乙脑流行具有较好的短期防控效果。但甘肃省在 2017–2018 年的乙脑报告病例数均位居全国首位^[25]，2017 年甘肃省乙脑报告发病率为 1.387/10 万，2018 年增至 1.916/10 万。有研究表明，甘肃省此次乙脑暴发与环境气象、人群疫苗接种率低和生活习惯等因素存在很大关系。田玉林和杨利芳^[26]和陈秋梅等^[27]认为 2017–2018 年甘肃省东南部地区夏、秋季降水量骤增，湿热的气候使蚊虫快速增殖繁衍；同时降水过多导致山区地带山体滑坡增多，形成许多水洼，为蚊虫提供了非常适宜的孳生条件。蚊虫密度的升高使乙脑病毒在人群中得

以快速传播,导致乙脑暴发。此外,甘肃省报告的乙脑病例主要为成年人,且农村居民居多。出现这种现象的主要原因可能是甘肃省东南部地区的农村居民缺乏主动接种乙脑疫苗的意识^[28],导致农村地区人群的乙脑抗体水平常年处于低位,不能建立有效的免疫屏障,致使乙脑暴发。而且农村居民普遍饲养家畜家禽,其生活环境中存在大量的蚊虫,给防蚊灭蚊工作造成了很大的困难,使乙脑病毒传播的机会增大。除此之外,甘肃省此次乙脑暴发还可能与人群随着年龄的增长,其自身乙脑抗体水平下降及老年人自身抵抗力下降有关,导致人群在乙脑病毒感染后的发病机会增大^[28-29]。

通过分析甘肃省近年的乙脑报告病例资料可知,<18岁和2008年及以后出生人群的乙脑报告发病率较低,这可能是因为甘肃省将乙脑疫苗纳入扩大免疫规划后,开始对适龄儿童按照免疫程序进行乙脑疫苗广泛接种,使该群体的乙脑抗体维持在较高水平^[28]。由于各种原因,仍有部分儿童未接种乙脑疫苗,这可能会成为今后乙脑再次流行的一个隐患。所以今后仍要重视<18岁群体的乙脑疫苗接种工作,加强对疫苗未接种人群的识别,并对其及时接种疫苗和加强免疫^[28]。研究表明,乙脑疫苗在首次免疫后进行二次加强免疫,可使机体的乙脑抗体有效率超过90%,有效维持至少5年^[30-31]。乙脑抗体水平因接种年龄和接种地区的不同而存在差异,甘肃省在未来需要对乙脑高发地区进行乙脑抗体水平检测,发现抗体水平较低的人群,并对其加强免疫,在人群中建立免疫屏障^[32]。

本研究存在局限性。一是甘肃省乙脑病例存在错报、漏报或重报等问题^[12];二是准实验设计的因果推断强度要弱于实验性研究^[33];三是结局变量反映更多的是短期改变,而非长期趋势^[34];四是乙脑的传播流行受气象环境、行为习惯以及社会制度等诸多因素的影响,而中断时间序列设计纳入的变量十分有限^[35-36]。

综上所述,乙脑疫苗在甘肃省纳入扩大免疫规划后短期内取得了较好的防控效果,但仍出现了乙脑暴发。甘肃省应及时调整乙脑疫苗的免疫策略,继续重视儿童青少年疫苗接种,加强成年人群特别是甘肃省东南部农村地区成年人群的疫苗接种工作。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 史甜山:研究设计、分析数据、撰写论文、论文修改;孟蕾:研究设计、经费支持、研究指导;李冬花、张晓曙:采集数

据、整理数据、分析数据;赵祥凯:整理数据、文章审阅;金娜:采集数据、整理数据、分析数据、文章审阅;刘妍琛、郑洪森、赵昕:整理数据、文章审阅;李娟生、申希平:研究指导、文章审阅;任晓卫:研究设计、经费支持、研究指导

参 考 文 献

- [1] Ma'roef CN, Dhenni R, Megawati D, et al. Japanese encephalitis virus infection in non-encephalitic acute febrile illness patients[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(7):e0008454. DOI:10.1371/journal.pntd.0008454.
- [2] Wang X, Su L, Zhu H, et al. Long-term epidemiological dynamics of Japanese encephalitis infection in Gansu Province, China: a spatial and temporal analysis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2020, 103(5):2065. DOI:10.4269/ajtmh.20-0179.
- [3] Chen XJ, Wang HY, Li XL, et al. Japanese Encephalitis in China in the Period of 1950-2018: From Discovery to Control[J]. Biomed and Environ Sci, 2021, 34(3):175-183. DOI:10.3967/bes2021.024.
- [4] Caldwell JP, Chen LH, Hamer DH. Evolving epidemiology of Japanese encephalitis: implications for vaccination[J]. Curr Infect Dis Rep, 2018, 20(9):1-13. DOI:10.1007/s11908-018-0635-8.
- [5] Wang HY, Takasaki T, Fu SH, et al. Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China[J]. J Gen Virol, 2007, 88(3):885-894. DOI:10.1099/vir.0.82185-0.
- [6] 赵祥凯, 张晓曙, 崔旭东, 等. 甘肃省流行性乙型脑炎的流行病学特征和疾病负担分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(7):791-794, 848. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.07.010.
- [7] Zhao XK, Zhang XS, Cui XD, et al. Analysis on the epidemiological characteristics and disease burden of Japanese encephalitis in Gansu Province[J]. Chin J Dis Control Prev, 2021, 25(7):791-794, 848. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.07.010.
- [7] 王旭霞, 王平贵, 王芳, 等. 甘肃省及河西走廊地区乙型脑炎疫区变迁分析[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(7):992-996. DOI:10.11847/zgggws2013-29-07-16.
- [7] Wang XX, Wang PG, Wang F, et al. Epidemic area and geographic distribution of Japanese encephalitis in Gansu province[J]. Chin J Public Health, 2013, 29(7):992-996. DOI:10.11847/zgggws2013-29-07-16.
- [8] 雷红霞, 钟纪荣, 刘全亮, 等. 甘肃省武山县适龄儿童扩大免疫规划实施效果评价[J]. 首都公共卫生, 2012, 6(3):113-117. DOI:10.16760/j.cnki.sdggws.2012.03.009.
- [8] Lei HX, Zhong JR, Liu QL, et al. Evaluation on the implementation effect of Expanded Program on Immunization in Wushan County of Gansu Province[J]. Capit J Public Health, 2012, 6(3):113-117. DOI:10.16760/j.cnki.sdggws.2012.03.009.
- [9] Wollschläger D, Auvinen A, Blettner M, et al. Methodological considerations for interrupted time series analysis in radiation epidemiology: An overview[J]. J Radiol Prot, 2021. DOI:10.1088/1361-6498/ac149c.
- [10] 刘天, 李勤, 漆莉, 等. 基于中断时间序列分析评价甲肝疫苗纳入 EPI 对重庆市甲肝发病率影响[J]. 公共卫生与预防医学, 2019, 30(4):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1006-2483.2019.04.006.
- [10] Liu T, Li Q, Qi L, et al. Evaluation of the impact of the inclusion of hepatitis A vaccine in the EPI on the incidence of hepatitis A in Chongqing based on interrupted time series analysis[J]. J Pub Health Prev Med, 2019, 30(4):25-28. DOI:10.3969/j.issn.1006-2483.2019.04.006.

- [11] Linden A. A comprehensive set of postestimation measures to enrich interrupted time-series analysis[J]. *Stata J*, 2017, 17(1): 73-88. DOI: 10.1177/1536867x1701700105.
- [12] 邵华, 王琦琦, 胡跃华, 等. 中断时间序列分析及其在公共卫生领域中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(9): 1015-1017. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2015.09.023.
- Shao H, Wang QQ, Hu YH, et al. Interrupted time-series analysis and its application in public health[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(9): 1015-1017. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0254-6450.2015.09.023.
- [13] 宁桂军, 吴丹, 李军宏, 等. 应用中断时间序列分析评价流行性乙型脑炎减毒活疫苗大规模预防接种的有效性[J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(4):361-364.
- Ning GJ, Wu D, Li JH, et al. Application of interrupted time series analysis on an assessment of effectiveness of a catch-up campaign with Japanese Encephalitis attenuated live vaccine[J]. *Chin J Vacc Immun*, 2015, 21(4):361-364.
- [14] Rao MR, Blackwelder WC, Troendle JF, et al. Sample size determination for phase II studies of new vaccines[J]. *Vaccine*, 2002, 20(27/28): 3364-3369. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00317-1.
- [15] Wolfenden L, Foy R, Presseau J, et al. Designing and undertaking randomised implementation trials: guide for researchers[J]. *BMJ*, 2021, 372. DOI:10.1136/bmj.m3721.
- [16] Mielke D, Rohde V. Randomized controlled trials—a critical re-appraisal[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(4): 2085-2089. DOI:10.1007/s10143-020-01401-4.
- [17] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us? [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293-2297. DOI: 10.1056/NEJMs1609216.
- [18] Drury RE, O'Connor D. Symptom study app provides real-world data on COVID-19 vaccines[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(7):890-891. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00264-4.
- [19] Abbasi J. COVID-19 Vaccine Combination Was Superior in Real-world Study[J]. *JAMA*, 2021, 326(22): 2250-2250. DOI:10.1001/jama.2021.21715.
- [20] Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(1): 348-355. DOI:10.1093/ije/dyw098.
- [21] Turner SL, Karahalios A, Forbes AB, et al. Design characteristics and statistical methods used in interrupted time series studies evaluating public health interventions: a review[J]. *J Clin Epidemiol*, 2020, 122: 1-11. DOI:10.1016/j.jclinepi.2020.02.006.
- [22] Fei G, Li X, Sun Q, et al. Effectiveness of implementing the criminal administrative punishment law of drunk driving in China: An interrupted time series analysis, 2004-2017[J]. *Accid Anal Prev*, 2020, 144: 105670. DOI: 10.1016/j.aap.2020.105670.
- [23] Quan TM, Thao TTN, Duy NM, et al. Estimates of the global burden of Japanese encephalitis and the impact of vaccination from 2000-2015[J]. *Elife*, 2020, 9: e51027. DOI:10.7554/eLife.51027.
- [24] Mao X, Zhou H. The spatiotemporal distribution of Japanese Encephalitis cases in Yunnan Province, China, from 2007 to 2017[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0231661. DOI:10.1371/journal.pone.0231661.
- [25] 金娜, 张晓曙, 董茂星, 等. 甘肃省 2005-2019 年流行性乙型脑炎时空分布特征[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(4): 411-416.
- Jin N, Zhang XS, Dong MX, et al. Spatial-temporal distribution of Japanese encephalitis in Gansu province, 2005-2019[J]. *Chin J Vacc Immun*, 2020, 26(4):411-416.
- [26] 田玉林, 杨利芳. 甘肃省天水市秦州区 2016-2018 年流行性乙型脑炎流行状况[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2019, 30(2): 232. DOI: 10.11853/j. issn. 1003.8280.2019.02.029.
- Tian YL, Yang LF. Epidemiological situation of Japanese encephalitis in Qinzhou district, Tianshui, Gansu province, during 2016-2018[J]. *Chin J Vector Biol & Control*, 2019, 30(2): 232. DOI: 10.11853/j. issn. 1003.8280.2019.02.029.
- [27] 陈秋梅, 王热勤, 吴海霞, 等. 甘肃省天水市 2017-2020 年两种重要媒介蚊虫监测结果分析[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2021, 32(4):456-460. DOI:10.11853/j.issn.1003.8280.2021.04.014.
- Chen QM, Wang RQ, Wu HX, et al. Surveillance results of two important vector mosquitoes in Tianshui, Gansu, China, 2017-2020[J]. *Chin J Vector Biol & Control*, 2021, 32(4): 456-460. DOI: 10.11853/j. issn. 1003.8280.2021.04.014.
- [28] 张斌, 徐刚. 2008-2018 年天水市流行性乙型脑炎流行病学特征分析[J]. *疾病预防控制通报*, 2021, 36(1):4. DOI: 10.13215/j.cnki.jbyfktz.1907024.
- Zhang B, Xu G. Epidemiological characteristics of Japanese encephalitis in Tianshui City from 2008-2018[J]. *Bull Dis Control Prev Feb*, 2021, 36(1):4. DOI:10.13215/j.cnki.jbyfktz.1907024.
- [29] 蔡亚男, 魏亚梅, 许永刚, 等. 河北省 2011-2015 年流行性乙型脑炎流行病学特征分析[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(5):3. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.010.
- Cai YN, Wei YM, Xu YG, et al. Epidemiological characteristics of Japanese encephalitis in Hebei Province, 2011-2015[J]. *Pract Prev Med*, 2018, 25(5): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.010.
- [30] Capeding MR, Alberto ER, Bouckennooghe A, et al. Five-year antibody persistence following a Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) booster in JE-CV-primed children in the Philippines[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(4):567-571. DOI:10.1093/infdis/jix601.
- [31] Choekhaibulkit K, Houillon G, Feroldi E, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (IMOJEV®) in children [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2016, 15(2): 153-166. DOI: 10.1586/14760584.2016.1123097.
- [32] Vandepitte WP, Chaweethamawat A, Panakorn L, et al. Antibody response in healthcare workers vaccinated with live-attenuated recombinant Japanese encephalitis chimeric vaccine[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2020, 51(3):344-352.
- [33] Hoffman SJ, Poirier MJP, van Katwyk SR, et al. Impact of the WHO Framework Convention on Tobacco Control on global cigarette consumption: quasi-experimental evaluations using interrupted time series analysis and in-sample forecast event modelling[J]. *BMJ*, 2019, 365. DOI:10.1136/bmj.l2287.
- [34] Ewusie JE, Soobiah C, Blondal E, et al. Methods, applications and challenges in the analysis of interrupted time series data: A scoping review[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2020, 13:411. DOI:10.2147/JMDH.S241085.
- [35] Liu Q, Xu W, Lu S, et al. Landscape of emerging and re-emerging infectious diseases in China: impact of ecology, climate, and behavior[J]. *Front Med-Prc*, 2018, 12(1):3-22. DOI:10.1007/s11684-017-0605-9.
- [36] Ellwanger JH, Chies JAB. Wind: a neglected factor in the spread of infectious diseases[J]. *Lancet Planet Health*, 2018, 2(11):e475. DOI:10.1016/S2542-5196(18)30238-9.