

# 考虑间接效应估计的疫苗现场试验设计

潘金仁 黄峥强 陈坤

**【导读】** 多数疫苗在人群中使用后会产生直接效应和间接效应,除接种者得到保护外,项目实施人群中未接种者也能因此受益。而传统的疫苗临床试验设计,采用个体随机化分组方式,由于不能对间接效应进行定量估计,干预措施的成本效益往往被低估。文中介绍 Halloran 等构建的包含间接效应估计的干预试验设计框架,提供包括直接效应、间接效应、总效应和整体效应等指标的计算方法,并阐述各类效应的意义及其相互关系,结合在孟加拉国开展的口服霍乱疫苗和在印度开展的伤寒 Vi 疫苗两个现场试验实例,对间接效应的识别及其实际应用价值等内容作进一步探讨,为研究人员设计疫苗现场试验方案提供参考。

**【关键词】** 疫苗现场试验; 保护效果; 间接效应; 群随机试验

**Design of field studies on vaccines which involves capturing indirect effect** PAN Jin-ren, HUANG Zheng-qiang, CHEN Kun. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Corresponding author: CHEN Kun, Email: CK@zju.edu.cn

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Mega-Projects of China (No. 2009ZX10004-901).

**【Introduction】** For most variety of vaccines, two types of effects—direct and indirect, can result from immunization programs. Unimmunized individuals in the population that receive immunization program can benefit from the vaccines in addition to the protection from immunization. The classical vaccine trials allocate individuals into study and control arms with individual randomization, so the programs' cost-benefit is underestimated due to the impossible measurement on indirect effect. The objectives of the present work are to introduce the conceptual framework, developed by Halloran et al, for four types of study designs that differentiate and account for direct, indirect, total and overall effects of intervention programs, and to explain the relationships of these effects as well. With the examples of field trails of oral cholera vaccines in Bangladesh and Vi typhoid vaccine in India, further issues refer to the identification of indirect effect. The application in practice is also discussed.

**【Key words】** Vaccine field studies; Protective effect; Indirect effect; Cluster randomization trails

早在 1916 年,根据某事件的新发生率是否依赖于已存在的事件数, Ross 将事件分为两大类,即独立事件 (independent happenings) 和相依事件 (dependent happenings)。前者如非传染性疾病和伤害;后者包括多数的传染病,其新发病例数与人群中现有的传染源数目有关<sup>[1]</sup>。传染病事件之间存在相关性,采取干预措施后可产生直接和间接的影响,如实施免疫方案后,除接种者得到保护外,项目实施人群中未接种者也能因此受益<sup>[2]</sup>。依据产生机制不同, Paul<sup>[3]</sup> 将疫苗间接效应分为群体免疫 (herd

immunity) 和群体保护 (herd protection) 两种,群体免疫指活疫苗的减毒疫苗株经肠道排出播散后,间接地感染未种者使其产生免疫力;群体保护则主要通过阻断传播或减少易感者与传染源的接触机会,使无免疫力的未种者得到保护。在传统的疫苗试验设计中,将试验人群以个体随机化方式分配到接种组 and 对照组,经过一定时间的随访,收集和比较两组的结局指标,得到的保护效果为直接效应的估计结果。此类疫苗现场试验设计由于缺少对间接效应的考虑,疫苗干预的成本效益往往被低估<sup>[4]</sup>,从而影响全面、合理的公共卫生决策。存在群体免疫的疫苗采用个体随机化设计方案时,对照组中也有部分人由于感染疫苗株产生免疫力,引起发病率下降,结果也可能导致直接效应的低估。近年来,国外对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.02.017

基金项目: 国家科技重大专项 (2009ZX10004-901)

作者单位: 310058 杭州, 浙江大学医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

通信作者: 陈坤, Email: CK@zju.edu.cn

传染病干预措施的间接效应估计较为重视<sup>[3,5-8]</sup>,国内尚未见相关文献报道。本文以疫苗现场试验为例,重点介绍包含间接效应估计的设计框架及各类效应指标的估计方法,可用于疫苗的Ⅲ期或Ⅳ期临床试验,其设计思路同样适用于相依事件其他干预措施的效果评价<sup>[6]</sup>。

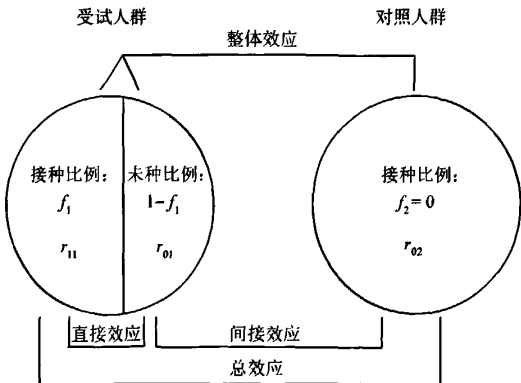
**基本原理**

疫苗的效力或效果 (vaccine efficacy or effectiveness, VE) 估计是疫苗试验的主要目的,通常以 1 减去接种组与对照组相比的相对危险度 (RR) 计算得到,用公式表示:

$$VE = 1 - RR = 1 - \frac{r_1}{r_0}$$

式中  $r$  为研究关注的结局指标,可以是观察人群疾病/感染发生的指标,如发病密度、累积发病率、感染率、病原体的局部定植情况,或是发病者的病情严重程度、传染性大小等。 $r$  的下标代表分组类别,1=接种组,0=未接种组。传统的以个体随机化分组方式的疫苗临床试验得到的疫苗效力/效果估值属直接效应。

1. 考虑间接效应估计的疫苗现场试验设计框架:为了能对包括间接效应在内的各类效应进行估计, Halloran 等<sup>[11,17]</sup> 构建了疫苗现场试验设计基本框架 (图 1)。该框架包含两类人群:受试人群和对照人群。受试人群中有  $f_1$  比例者接种受试疫苗,其余  $1-f_1$  比例者作为对照;对照人群全体不接种受试疫苗。此设计提供了进行观察结局比较的 4 种不同方式:①受试人群中的接种者与未接种者的比较,②受试人群中的未接种者与对照人群的比较,③受试人群中的接种者与对照人群的比较,以及④受试人群整体平均水平与对照人群的比较,分别对应直接效应、间接效应、总效应和整体效应的估计。

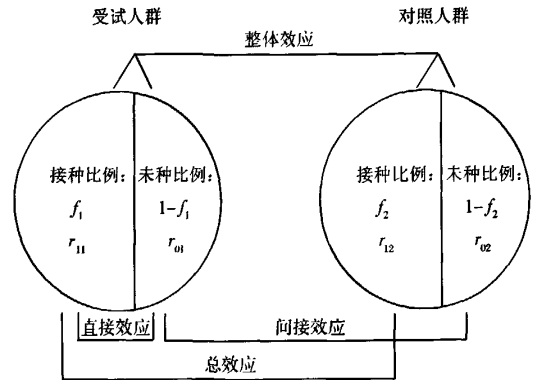


注:  $f$  接种比例;  $r$  研究结局变量;  $i$  接种状态 (1=接种, 0=未接种);  $j$  代表试验人群类别 (1=受试人群, 2=对照人群)

图 1 考虑间接效应估计的疫苗现场试验基本设计框架<sup>[7]</sup>

间接效应等指标基于群体水平进行估计,考虑到统计上的可靠性,需要有群水平的重复,应将多组受试人群及对照人群纳入观察,并按群随机试验 (CRTs) 的相应要求进行试验设计。试验目的包括直接效应估计,受试人群应以个体随机化方式分配到接种组与未接种组,此时需同时在群水平和个体水平上采用随机化方式 (pseudo-cluster randomised trials), Vaucher<sup>[9]</sup> 对疫苗试验的随机化方案有较详细的讨论。未采取个体随机化的试验类似于观察性研究,估计直接效应时会受到选择偏倚的影响<sup>[10]</sup>。

在疫苗现场试验中,供对照者使用的安慰剂通常是与受试疫苗针对疾病无关的其他疫苗, Moulton 等<sup>[10]</sup>、Hayes 等<sup>[11]</sup> 介绍了一种在对照人群接种其他疫苗时可进行间接效应评估的现场试验替代框架 (图 2)。替代框架的直接效应与整体效应与上述基本框架的计算方式相同,间接效应与总效应与基本框架的计算方式不同:间接效应通过比较受试人群中的未接种组与对照人群中的未接种组结局指标得到;总效应通过比较受试人群中接种组与对照人群中的接种组结局指标得到。当群内未按个体随机化方式分组时,由于按照此框架进行比较的两组均为接种者或未接种者,能较好地保证两组人群在是否选择接种疫苗倾向上的一致性。



注:  $f$  为接种比例;  $r$  为研究结局变量;  $i$  代表接种状态 (1=接种, 0=未接种);  $j$  代表试验人群类别 (1=受试人群, 2=对照人群, 对照人群接种与受试疫苗无关的其他疫苗)

图 2 考虑间接效应估计的疫苗现场试验替代设计框架

2. 各类效应的意义和计算方法<sup>[7]</sup>:

(1) 直接效应:其他条件相同时,个体在接种疫苗与否的情况下导致的结局差异。存在直接效应时,接种疫苗可使个体易感性下降,降低暴露后的传染概率。该定义假设对同一个体是否接受干预措施的结局进行比较,对于具体一个人来说,干预措施状态仅为一种,因此不能按定义直接得到结果。实际

估计时通过比较受试人群中接种组和未种组的结局指标得到,其计算公式:

$$VE_{direct} = 1 - \frac{r_{11}}{r_{01}}$$

(2)间接效应:表现为受试人群的未种组与对照人群的未种组之间结局的差异。间接效应体现了实施免疫方案后对受试人群的未种者起到的保护作用。进行比较的两组均未接种受试疫苗,分属于两类人群,其计算公式:

$$VE_{indirect} = 1 - \frac{r_{01}}{r_{02}}$$

(3)总效应:表现为受试人群的接种组与对照人群的未种组之间结局的差异。总效应是直接效应与间接效应的联合作用结果,其计算公式:

$$VE_{total} = 1 - \frac{r_{11}}{r_{02}}$$

采用替代设计框架时

$$VE_{total} = 1 - \frac{r_{11}}{r_{12}}$$

(4)整体效应:表现为受试人群总体与对照人群总体平均结局之间的差异。整体效应综合了受试人群接种者的总效应和未种者的间接效应,并受接种率影响,其计算公式:

$$VE_{overall} = 1 - \frac{r_{\cdot 1}}{r_{\cdot 2}}$$

式中圆点表示受试人群或对照人群总体,同时包括接种组与未种组,在基本设计框架下,  $r_{\cdot 2} = r_{02}$ 。

3. 不同效应间的联系:上述公式经过简单的数学推导,可进一步得出不同效应指标间的关系

$$VE_{direct} = 1 - \frac{r_{11}}{r_{01}} = 1 - \frac{r_{11}/r_{02}}{r_{01}/r_{02}} \\ = 1 - \frac{1 - VE_{total}}{1 - VE_{indirect}} = \frac{VE_{total} - VE_{indirect}}{1 - VE_{indirect}}$$

通常总效应 < 1,由上式可知,只要间接效应存在,总效应总是大于直接效应,且两者之差随着间接效应的增大而增加。

$$VE_{total} = 1 - \frac{r_{11}}{r_{02}} = 1 - \frac{r_{11}/r_{01}}{r_{02}/r_{01}} \\ = 1 - (r_{11}/r_{01})(r_{01}/r_{02}) \\ = 1 - (1 - VE_{direct})(1 - VE_{indirect}) \\ = VE_{direct} + VE_{indirect} - VE_{direct} \times VE_{indirect}$$

上式表明对于疫苗接种者同时受到直接效应与间接效应的保护,直接效应与间接效应两者中任何一个值较大时,总效应就大。

$$VE_{overall} = 1 - \frac{r_{\cdot 1}}{r_{02}} = 1 - \frac{f_1 r_{11} + (1 - f_1) r_{01}}{r_{02}} \\ = 1 - \left[ f_1 \frac{r_{11}}{r_{02}} + (1 - f_1) \frac{r_{01}}{r_{02}} \right] \\ = 1 - [f_1(1 - VE_{total}) + (1 - f_1)(1 - VE_{indirect})] \\ = f_1 VE_{total} + (1 + f_1) VE_{indirect}$$

由上式可见整体效应为受试人群的接种组总效应与未种组间接效应之和,整体效应同时受疫苗效应与接种率的影响。

### 实例分析

1. 灭活口服霍乱疫苗试验:1985年在孟加拉国 Matlab 地区开展了一项个体随机化、双盲的灭活口服霍乱疫苗现场试验,接种对象为 2~15 岁儿童及 >15 岁的女性,对照组接种大肠埃希菌疫苗,纳入分析的共有 49 336 名接种者和 24 667 名对照者。Matlab 为霍乱地方性流行区,在该试验开展期间,埃尔托型和古典型霍乱菌株在研究人群中同时传播。1 年的随访结果显示,含 B 亚单位和不含 B 亚单位的霍乱疫苗保护效力分别为 62% 和 53%<sup>[12]</sup>。Ali 等<sup>[13]</sup>重新分析了 Matlab 临床试验资料,以地理位置相对独立的 Bari(按父系家族形成的聚居区)作为分析单元,按接种率不同进行分层分析(表 1)。结果可见,随着接种率的提高,两组发病率均有下降趋势,对照组的下降幅度更明显,对照组发病率与接种率呈现有统计学意义的负相关( $r = -1.00, P = 0.02$ ),接种组两者的相关系数则无统计学意义( $r = -0.90, P = 0.08$ )。随着接种率的提高,受试人群中未接种对象(对照组)的发病率随之下降,结果提示霍乱疫苗具有间接效应,包括那些因年龄太小的儿童等非霍乱疫苗接种对象也能从该免疫干预项目中受益。

表 1 按接种率分层的 Matlab 霍乱疫苗临床试验观察结果<sup>[13]</sup>

| 接种率 (%) | 接种组    |     | 发病率 (%) | 对照组    |     | 直接效应 (%) |
|---------|--------|-----|---------|--------|-----|----------|
|         | 人数     | 病例数 |         | 人数     | 病例数 |          |
| <28     | 5 627  | 15  | 2.66    | 2 852  | 20  | 7.01     |
| 28~     | 8 883  | 22  | 2.47    | 4 429  | 26  | 5.87     |
| 36~     | 10 772 | 17  | 1.57    | 5 503  | 26  | 4.72     |
| 41~     | 11 513 | 26  | 2.25    | 5 801  | 27  | 4.65     |
| >50     | 12 541 | 16  | 1.27    | 6 082  | 9   | 1.47     |
| 合计      | 49 336 | 96  | 1.94    | 24 667 | 108 | 4.37     |

注:“不同层观察到的直接效应比较接近,高接种率组霍乱发生数较少引起的偏差可能是导致接种率 > 50% 组直接效应较其他组低的原因<sup>[14]</sup>”

由于当时试验设计时未特设整群未接种受试疫苗的对照人群,现有的数据未能对间接效应的具体大小进行估计。Longini 等<sup>[14]</sup>建立传染病动力学随机模型,以现场观察得到的结果为模型参数,参照图 1 考虑间接效应的疫苗现场试验设计基本框架进行分析,设定的模拟时间为 180 d,分别比较不同接种率的受试人群与假设接种率为 0 的对照人群间的发病率,通过多次模拟得到间接效应、总效应和整体效

应的平均结果(表 2)。

表 2 模拟受试人群采用不同接种率时的各类效应平均值<sup>[1]</sup>

| 接种率 (%) | 平均效应 (%) |     |      | 接种率 (%) | 平均效应 (%) |     |      |
|---------|----------|-----|------|---------|----------|-----|------|
|         | 间接效应     | 总效应 | 整体效应 |         | 间接效应     | 总效应 | 整体效应 |
| 10      | 30       | 76  | 34   | 70      | 97       | 99  | 98   |
| 30      | 70       | 90  | 76   | 90      | 99       | 100 | 100  |
| 50      | 89       | 97  | 93   |         |          |     |      |

可见间接效应等与接种率呈正相关,同时考虑直接效应和群体保护效果,只须对试验地区的 50% 人群接种疫苗,即可使整体人群霍乱的发生率降低 93%。

2. 伤寒 Vi 疫苗试验: 2004 年在印度 Kolkata 城市贫民区开展了一项大规模、采用群随机的伤寒 Vi 疫苗试验<sup>[15]</sup>, 试验地区为 Kolkata 东部相邻的两个地区, 根据此前的人口普查资料及地理分布将试验地区分成 80 个群作为随机单元, 并以地区、人口数及人口构成为分层条件, 将 80 个群分成条件基本一致的试验区和对照区, 各含 40 个群。接种对象为 ≥2 岁人群, 群内接种对象纳入未实行随机化, 符合要求的个体均可入选作为接种对象, 对照区接种灭活甲型肝炎(甲肝)疫苗。纳入分析的共有 62 756 人。其中伤寒 Vi 疫苗接种地区 31 075 人, 接种 18 869 人, 接种率为 60%; 接种甲肝疫苗的对照地区 31 681 人, 接种 18 804 人, 接种率为 59%。试验随访时间为 2 年, 以伤寒杆菌血培养阳性作为观察终点。该试验主要目的是获得实施接种的总效应, 次要目的还包括间接效应和整体效应的估计。由于群内个体分组时未实行个体随机化, 试验目的不包括直接效应估计。效应计算采用图 2 的替代设计框架, 总效应为伤寒 Vi 疫苗接种组与甲肝疫苗接种组进行比较; 间接效应为受试人群(接种伤寒 Vi 疫苗)中的未种组与对照人群(接种甲肝疫苗)中的未种组进行比较。考虑人口流动和死亡影响, 效应估计采用人时发病率进行比较, 得到的总效应、间接效应和整体效应分别为 65%、45% 和 60%(表 3)。本例中总效应为 65%, 表示伤寒 Vi 疫苗接种地区中的接种组比甲肝疫苗接种地区中的未种组发病率降低了 65%, 总效应同时体现了直接效应与间接效应的联合作用, 其值比间接效应和整体效应均大; 间接效应为 45%, 表示伤寒 Vi 疫苗接种地区中的未种组比甲肝疫苗接种地区中的未种组发病率降低了 45%, 表明在伤寒 Vi 疫苗接种地区中的人群即使未接种伤寒 Vi 疫苗, 也能获得一定的保护; 整体效应为 60%, 表示伤寒 Vi 疫苗接种地区整体人群比甲肝疫苗接种地区中整体人群发病率降低了 60%。

表 3 Kolkata 试验伤寒 Vi 疫苗各类保护效果<sup>[15]</sup>

| 效应类别         | 受试人群      | 对照人群       | 保护效果 (%) |
|--------------|-----------|------------|----------|
| <b>总效应</b>   |           |            |          |
| 病例数/观察人数     | 34/18 869 | 96/18 804  |          |
| 发病率/(10 万人天) | 0.26      | 0.73       | 65       |
| <b>间接效应</b>  |           |            |          |
| 病例数/观察人数     | 16/12 206 | 31/12 877  |          |
| 发病率/(10 万人天) | 0.19      | 0.35       | 45       |
| <b>整体效应</b>  |           |            |          |
| 病例数/观察人数     | 50/31 075 | 127/31 681 |          |
| 发病率/(10 万人天) | 0.23      | 0.58       | 60       |

注: 文献同时提供了估值的 95%CI 和纳入其他调整变量后的保护效果

进一步将总效应按年龄分层进行分析, 可见 <5 岁组效应值最大, >15 岁组最小(表 4), 这可以解释当地为伤寒地方性流行区, <5 岁儿童为伤寒的高发人群, 干预措施在高危人群中可获得较大的收益。试验结果同时表明伤寒 Vi 疫苗对副伤寒无保护作用。

表 4 Kolkata 试验按年龄分层的伤寒 Vi 疫苗总效应<sup>[15]</sup>

| 基线年龄              | 受试人群<br>(接种伤寒 Vi 疫苗) | 对照人群<br>(接种甲肝疫苗) | 保护效果 (%) |
|-------------------|----------------------|------------------|----------|
| <b>2.0~4.9 岁</b>  |                      |                  |          |
| 病例数/观察人数          | 5/1097               | 27/1095          |          |
| 发病率/(10 万人天)      | 0.64                 | 3.54             | 82       |
| <b>5.0~14.9 岁</b> |                      |                  |          |
| 病例数/观察人数          | 21/4282              | 54/4584          |          |
| 发病率/(10 万人天)      | 0.69                 | 1.67             | 59       |
| <b>≥15.0 岁</b>    |                      |                  |          |
| 病例数/观察人数          | 8/13 490             | 15/13 125        |          |
| 发病率/(10 万人天)      | 0.08                 | 0.16             | 48       |

注: 同表 3

## 讨 论

间接效应源自干预措施影响病原体在人群中的传播<sup>[1]</sup>, 如免疫方案实施后, 免疫突破病例的传染性低于野病毒(菌)株感染病例, 同时由于人群患病率下降使得暴露机会相应减少。Hayes 等<sup>[6]</sup>将间接效应细分为三类: ①改变暴露的量, 如群体效应的免疫屏障作用、降低传染性、对传播媒介的控制以及改动力学特征包括流行周期、人群分布(如平均染病年龄)的改变等; ②改变暴露的质, 如药物广泛使用引起耐药株的增加、实施免疫方案后导致病原体毒力谱的改变; ③改变免疫水平, 如婴儿对麻疹的免疫反应可因母传抗体源于疫苗或自然感染而不同。

大部分传染病为相依事件, 不过 Halloran 和 Struchiner<sup>[1]</sup>也指出有少数例外, 如莱姆病、狂犬病等部分人畜共患病以及由环境因素引起的疾病如破伤风, 其新病例的发生主要并不依赖于人群中感染者的数目, 针对人群采取的干预措施通常观察不到间

接效应。

间接效应存在与否可通过比较实施免疫方案前后的有关指标加以识别<sup>[7]</sup>,如人群发病率下降幅度超过了接种率水平,引起疫苗接种对象以外人群的发病率下降,发病者的年龄构成明显改变(如成年人病例增加),分层分析可见随着接种率的提高受试人群中对照组发病率随之下降等(见实例分析 1)。

按照实施免疫方案后额外收益获得情况,Paul<sup>[13]</sup>还将常用的疫苗分成三类:①同时具有群体免疫和群体保护作用的疫苗(口服脊髓灰质炎疫苗、伤寒疫苗和轮状病毒疫苗);②仅有群体保护间接效应的疫苗[灭活脊髓灰质炎疫苗及白喉、百日咳、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、水痘、肺炎、流行性脑膜炎、甲肝、乙肝、伤寒疫苗(非口服剂型)和卡介苗];③对未种者无额外收益的疫苗(破伤风疫苗、人用狂犬病疫苗和流行性乙型脑炎疫苗)。

对间接效应的深入认识有助于干预措施的有效运用,如采取针对核心人群(core population)的控制策略,可提高干预措施的效益。从实例分析 2 可以看出,在伤寒地方性流行区,小年龄组儿童为高发人群,因而针对该人群进行预防接种所获得的总效应也最大。又如,儿童尽管不是流感的高危人群,却是发生流感社区传播的重要枢纽,有报道显示通过对学龄期儿童的流感疫苗接种可有效减少流感在社区中的传播<sup>[16,17]</sup>。

不过,间接效应并非都是有利的,一些负面的间接效应也应引起关注<sup>[6]</sup>。如针对儿童低覆盖率的风疹疫苗接种可使人群的平均发病年龄延迟,儿童期感染风疹症状较轻,如孕妇感染则可能使下一代发生严重的先天性风疹综合征;麻疹、水痘等疫苗接种后也见成年人化现象(成年人病例的病情一般较儿童重);有些疫苗引入后还可见其他血清型代替疫苗株血清型引起的流行,部分抵消了疫苗的收益;抗生素广泛使用引起耐药株的播散,更已成为严重的公共卫生问题。

间接效应估计常采用群随机试验设计。应用群随机试验时需注意群之间的均衡性,提高均衡性常用手段为配比或分层<sup>[11]</sup>,针对传染病的现场试验设计尤其应使干预人群与对照人群在暴露机会上的一致;此外,还应保证群之间的独立性,通常群的规模不能太小,干预人群与对照人群最好有明确的地理分界,以减少由于群间人员交往导致的“实验污染”(experimental contamination),否则干预措施的潜在效应将被低估<sup>[2]</sup>。疫苗现场试验中,接种率也是影响效应估计的一个重要因素,整体效应受接种率影响,接种率过低可能无法观察到间接效应;而随着接

种率的提高,观察到的结局事件数随之减少,结局事件数过小也会影响效应估计的精确性<sup>[2,14]</sup>。因此,有条件时可设立不同接种率水平的受试人群,获取设定整体效应值时应达到的接种率水平参数,为合理制定免疫策略提供依据。

间接效应估计具有重要的公共卫生价值,有时可观察到间接效应收益是直接效应收益的数倍,此时间接效应成为制定免疫策略时考虑的重要因素,因为只需对一小部分人进行接种即可使人群发病率显著下降<sup>[18]</sup>。因而,从公共卫生视角出发,考虑间接效应估计的疫苗现场试验设计具有重要现实意义,尽管目前按该框架进行设计和分析的疫苗现场试验报道很少,Halloran 等<sup>[7]</sup>预言其应用将呈逐渐增多之势。

### 参 考 文 献

- [1] Halloran ME, Struchiner CJ. Study designs for dependent happenings. *Epidemiology*, 1991, 2(5): 331-338.
- [2] Halloran ME, Longini IM, Struchiner CJ. Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev*, 1999, 21(1): 73-88.
- [3] Paul Y. Herd immunity and herd protection. *Vaccine*, 2004, 22(3-4): 301-302.
- [4] Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2007—conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*, 2007, 82(21): 181-193.
- [5] Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr, et al. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*, 1991, 133(4): 323-331.
- [6] Hayes RJ, Alexander ND, Bennett S, et al. Design and analysis issues in cluster-randomized trials of interventions against infectious diseases. *Stat Methods Med Res*, 2000, 9(2): 95-116.
- [7] Halloran ME, Ira M, Longini J, et al. Design and analysis of vaccine studies. New York: Springer, 2010.
- [8] Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*, 1993, 15(2): 265-302.
- [9] Vaucher P. Designing phase III or IV trials for vaccines: choosing between individual or cluster randomised trial designs. *Vaccine*, 2009, 27(13): 1928-1931.
- [10] Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, et al. Design of a group-randomized *Streptococcus pneumoniae* vaccine trial. *Control Clin Trials*, 2001, 22(4): 438-452.
- [11] Hayes RJ, Moulton LH. Cluster randomised trials. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2009.
- [12] Clemens JD, Harris JR, Sack DA, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of follow-up. *J Infect Dis*, 1988, 158(1): 60-69.
- [13] Ali M, Emch M, von Seidlein L, et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*, 2005, 366(9479): 44-49.
- [14] Longini IM, Nizam A, Ali M, et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Med*, 2007, 4(11): e336.
- [15] Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, et al. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Engl J Med*, 2009, 361(4): 335-344.
- [16] Halloran ME, Longini IM Jr. Public health. Community studies for vaccinating schoolchildren against influenza. *Science*, 2006, 311(5761): 615-616.
- [17] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*, 2007, 120(3): e553-564.
- [18] Haber M. Estimation of the direct and indirect effects of vaccination. *Stat Med*, 1999, 18(16): 2101-2109.

(收稿日期: 2010-09-20)

(本文编辑: 张林东)