

· 现场调查 ·

组群随机试验在伤寒疫苗效果观察中的应用研究

董柏青 杨进 唐振柱 杨宏徽 曾竣 张杰 王鸣柳 梁贵臣 司国爱 李翠云
梁大斌 廖和壮 Rion Leon Ochiai Ali Mohammad Camilo J Acosta John Clemens

【摘要】 目的 用组群随机试验实现伤寒 Vi 疫苗效果观察的研究设计和实施应用。方法 采用组群随机试验方法确定试验组和对照组所需样本量,并组织实施大规模疫苗接种,在试验组接种伤寒 Vi 疫苗、对照组接种流脑疫苗。结果 根据组群随机试验方法计算共需要观察对象为 96 121 人,分为 108 个组群。根据组群大小、地理位置(城乡)及性质(学校、机关、厂矿、人口特征)分层配对,确定试验组分为 53 个组群共 44 054 人,对照组为 54 个组群共 48 422 人。对两组间各主要混杂因子(年龄、性别、居住地点、主要人群的经济收入、受教育程度、主要职业)等进行分析,发现两组之间总体相差不大,具有较好的均衡性与可比性。结论 组群随机抽样法应用于大规模疫苗效果观察试验,能较好地控制组间混杂因子,使干预的实际效果得到科学的评价;实施也比较简单,被干预对象容易接受,可行性高。

【关键词】 伤寒疫苗; 组群随机试验; 效果观察

Application of cluster randomization method on typhoid Vi vaccine trails DONG Bai-qing*, YANG Jin, TANG Zhen-zhu, YANG Hong-hui, ZENG Jun, ZHANG Jie, WANG Ming-liu, LIANG Gui-chen, SI Guo-ai, LI Cui-yun, LIANG Da-bin, LIAO He-zhuang, Rion Leon Ochiai, Ali Mohammad, Camilo J Acosta, John Clemens. *Guangxi Center for Disease Prevention and Control, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To describe the design and application of cluster randomized controlled method on typhoid Vi vaccine trial, and to assess the effect of implementation. **Methods** Simple size calculation of cluster-randomized trial was used to determine the sample size of the two groups and a vaccination campaign was conducted. The study group was given typhoid Vi vaccine and the control group was given meningococcal A vaccine. **Results** According to sample size calculation, a total sample of 96 121 participants was required and the study areas were divided into 108 clusters. In practice, 53 study clusters with 44 054 participants and 54 control clusters with 48 422 participants were stratified and matched according to size, location (urban or rural), characteristics (school, department, factory, demography) were randomized respectively. Confounding factors of two groups including age, sex, resident area, income, level of education were compared. It was found that the ratio of all confounding factors between the two groups were comparable and balanced. **Conclusion** Confounding factors can be better controlled between study group and the control group by applying cluster-randomized method on vaccine trial which enabled the intervention to be more scientifically evaluated; The implementation of cluster randomization trial was simple and easy to be accepted.

【Key words】 Typhoid Vi vaccine; Cluster randomized trial; Vaccine trial

为了系统地完成一项科学的研究设计并组织实施,我们与国际疫苗研究所合作,就伤寒 Vi 疫苗效

果的现场研究可能涉及的内容,包括人口结构、疫苗的安全性、运输保存、冷链的保证、安全注射、接种人员的培训、群众的宣传动员、社区的参与、居民经济状况、接种成本计算等方面均进行了预先的可行性研究,现将研究设计与实施情况报道如下。

材料与方 法

1. 研究现场的选择:基本条件是未进行过类似

基金项目:国际疫苗研究所资助项目(DOMI Typhoid T-3)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(董柏青、杨进、唐振柱、杨宏徽、曾竣、张杰、王鸣柳、李翠云、梁大斌、廖和壮);河池市金城江区卫生防疫站(梁贵臣、司国爱); International Vaccine Institute, Korea (Rion Leon Ochiai, Ali Mohammad, Camilo J Acosta, John Clemens)

的干预措施,即当地未开展过伤寒 Vi 疫苗接种;伤寒发病率较高,以便评估干预的效果。据此,广西河池市的金城江镇(代表城市)和东江镇(代表农村)被选择为研究现场,两镇人口约 14 万。

2. 样本量的确定:用 Hayes 和 Bennet^[1] 配对公式计算组群样本量大小。每组(试验组和对照组)观察对象所需的组群数量计算:

$$C = 1 + (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [(P_1 + P_2) / N_c + CV^2 (P_1^2 + P_2^2)] / (P_1 - P_2)^2$$

本研究的假设条件为:疫苗效果试验的类型:单侧检验($\alpha = 0.05$);所要求的最小把握度: $1 - \beta = 0.8$;疫苗保护效率(protective efficacy, PE)为 0.5;观察时间 2 年;发病率:预计对照组累计发病率为 0.5/1000;组群之间的变异系数(CV)为 0.5;组群大小为 N_c , 801 人/组群, P_1 和 P_2 分别为试验组和对照组的伤寒累积发病率, $P_1 = 1/1000$, $P_2 = 0.5/1000$; Z_{α} :标准分布的四分位数,其累计概率为 $\alpha = 1.644 86$; Z_{β} :标准分布的四分位数,其累计概率为 $\beta = 0.841 62$; C:每个组所需的组群样本量。

3. 研究人群的确定:实施疫苗接种前,先后两次(间隔一年)进行卫生学人口普查,以确定接种对象、人口迁移率和抽样框架。并将普查登记在册的 5~60 岁居民作为研究个体,凡有发热、怀孕、哺乳以及患有严重急慢性疾病的居民为排除对象;以各种类型的组群作为研究组群。

4. 组群分组:根据组群随机分层配对的原则进行,分为试验组和对照组,试验组接种伤寒 Vi 疫苗,对照组接种流脑疫苗。但由于两种疫苗外观的不同(伤寒 Vi 疫苗为透明液体、流脑疫苗为粉剂)故未采取“双盲”或“单盲”法,但在实施过程中仍以最大限度减少混淆因素,如对伤寒病例的诊断医生和有关实验室人员封闭干预对象的分组情况。

5. 测量单位的选择:进行疫苗接种 2 年后,以试验组和对照组的伤寒累积发病率为测量单位,评估干预的效果。因此,在实施干预(疫苗接种)前,于 2001 年建立了伤寒监测系统,采用被动监测方法。所有普查登记在册发热 3 天或以上 5~60 岁患者均为监测对象。根据项目设计要求,血培养阳性病例为确诊病例,血清学阳性病例为辅助确诊病例分别计算累积发病率,疫苗安全性、免疫原性、伤寒病死率等作为次要测量单位。

6. 疫苗接种:对登记在册的 5~60 岁居民在接

种前 48 h 内由应种单位卫生人员或地段居委会负责人将应种登记卡送至每户,并动员各户应种对象在指定的时段内,到指定地点由专门培训过的卫生技术人员按技术规程进行接种,每个组群接种同一种疫苗,只设一个接种点,实行定点接种。伤寒 Vi 疫苗和流脑 A 群菌苗均为卫生部兰州生物制品研究所生产,均在有效期内使用。

7. 质量控制:整个项目的实施按照项目预先制定的标准操作手册和国际通用的临床实践(good clinic practice, GCP)标准执行。

8. 伦理学原则:根据赫尔辛基宣言,严格执行以人体为对象的研究之伦理道德法则,使每一个项目参与者均获得知情同意,并严格保密有关调查资料。

9. 统计学分析:建立项目数据管理中心,开发研究了一套较为成熟的数据管理系统,对项目所有数据进行管理分析。每个研究对象给予相应的地址编码和个人编码,对目标人群进行跟踪监测两年,并储存各类监测数据,最后汇总,进行流行病学分析。利用地理信息系统(GIS)技术了解研究现场的自然地理特征,结合普查的人口分布情况帮助确定组群^[2]。

结 果

1. 人口构成:共完成了两次全面的人户调查,共调查 39 050 户 135 737 人,5~60 岁 118 071 人,占总人口的 86.98%;男女性之比城乡均为 1.04:1;城市每户平均 3.08 人,农村平均 3.48 人;3 人以下的家庭占家庭总数的 67.2%。两次人口普查结果显示,当地人口迁移率为 6.94%,人口死亡率为 4.0‰。

2. 样本量:根据 Hayes 和 Bennet 公式计算结果 $C = 55$,由于本研究的样本量已足够大,因此,公式中未加“1”,结合自然地理区域和 GIS 测量结果,把研究现场划分为 108 组群。其中一个组群(学校)因在 2002 年开展过伤寒 Vi 疫苗接种,而被剔除。实际划分组群 107 个。以 80% 的把握度,达到 50% 的保护效果, $P < 0.05$ 时有统计学意义,共需观察对象为 $54 \times 801 \times 2 = 86 508$ 人。根据普查人口迁移率等因素,估计每年有 10% 的观察对象丢失, $86 508 \times 1.1 = 95 158.8$ 。因此实际共需要观察对象为 95 159 人。

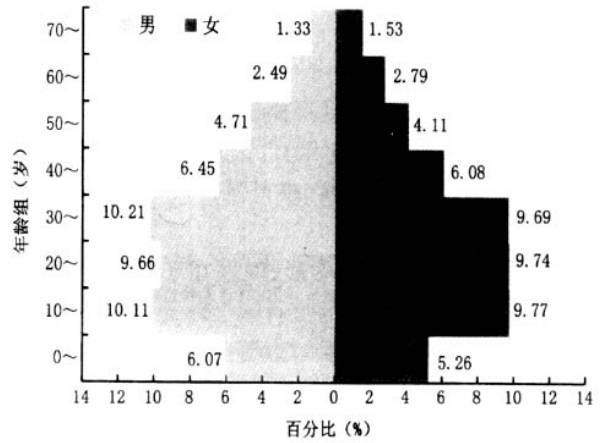
3. 组群划分和干预措施的分配:登记在册的合格接种对象为 118 071 人。为保证充分的把握度以评估干预的效果,采取分层抽样方法,把 107 个组群分为 4 层,分别为城市(金城江镇)大组群(≥ 1000

人)、城市小组群(<1000 人);农村(东江镇)大组群和农村小组群。其中最小组群(第 4 组群)为 319 人,最大组群(第 77 组群)为 2610 人,平均 1103.5 人。城市分 77 组群,共 85 815 人,平均每组群 1114.5 人;乡村分 30 组群,共 32 256 人,平均每组群 1075.2 人。根据随机配对原则,53 个组群为干预组,接种伤寒 Vi 疫苗;54 个组群为对照组,接种流脑疫苗(图 1)。

4. 均衡性与可比性:对两组接种者的个体特征进行比较,发现两组之间总体相差不大,结果具有较好的均衡性与可比性,但富裕家庭和学生中流脑疫苗的接种率较高(表 1)。

表1 试验组与对照组的均衡性与可比性比较

组别	试验组 ($\bar{x} \pm s$)	对照组 ($\bar{x} \pm s$)
接种人数	44 054	48 422
年龄(岁)	31.40 ± 14.3	29.70 ± 14.0
男性人口所占比例(%)	50.79 ± 0.24	50.78 ± 0.23
城市居民所占比例(%)	72.24 ± 0.21	71.93 ± 0.20
居住年限(年)	11.68 ± 5.09	10.22 ± 5.74
经济收入(%)		
贫困(<500 元/月)	23.28 ± 4.06	21.43 ± 3.59
温饱(500~元/月)	61.59 ± 5.38	57.36 ± 5.22
小康(2000~元/月)	10.33 ± 2.11	9.42 ± 1.82
富裕(≥5000 元/月)	4.80 ± 1.04	11.79 ± 2.22
受教育程度(%)		
未受教育	4.37 ± 0.95	3.73 ± 0.74
小学未毕业	11.51 ± 2.31	9.76 ± 1.82
小学	13.13 ± 2.59	13.46 ± 2.41
初中	37.17 ± 5.30	35.84 ± 4.75
高中	24.83 ± 4.24	26.30 ± 4.00
大学	7.67 ± 1.61	9.39 ± 1.76
其他	1.32 ± 0.30	1.52 ± 0.31
职业(%)		
专业人士	3.78 ± 0.83	6.28 ± 1.22
上班族	24.62 ± 4.21	24.25 ± 3.79
私营业主	6.45 ± 1.37	4.92 ± 0.97
制服工人、服务员	4.67 ± 1.01	2.18 ± 0.44
手工、重体力工人	1.34 ± 0.30	3.36 ± 0.67
普通工人	9.12 ± 1.88	7.81 ± 1.49
下水道疏通工人	0.04 ± 0.009	0.01 ± 0.002
食品商贩	0.87 ± 0.20	0.49 ± 0.10
商品小贩	2.39 ± 0.53	1.40 ± 0.29
农民	21.16 ± 3.79	18.08 ± 3.06
厨师	0.11 ± 0.02	0.26 ± 0.05
司机	4.32 ± 0.94	2.78 ± 0.56
军人	0.10 ± 0.02	0.08 ± 0.02
学生	6.46 ± 1.37	16.61 ± 2.86
失业者	3.23 ± 0.71	1.80 ± 0.37
退休	7.86 ± 1.64	6.12 ± 1.19
家庭主妇	0.88 ± 0.20	0.69 ± 0.14
实验室人员	0.11 ± 0.02	0.15 ± 0.03
其他	2.50 ± 0.55	2.73 ± 0.55



注:DOMI(disease of the most impoverished)为最贫困者疾病

图1 DOMI 伤寒 Vi 疫苗国际示范项目区人口构成

5. 疫苗接种率:两组实际共接种 92 476 人,接种率为 78.32%,达到预期所需的样本量。其中试验组接种人数为 44 054 人,接种率为 76.87%;对照组接种人数为 48 422 人,接种率为 79.69%,两种疫苗接种率相差为 2.82%。按城乡划分,金城江镇的接种率为 77.29%,东江镇的接种率为 80.58%,城乡接种率相差为 3.29%。各年龄组男女接种率也基本相同,分别为 79.07% 和 82.11%,男性较女性为低,相差为 3.04%。GIS 数字地图显示各组群接种率的高低分布无地理上差异和趋向性。

对两个组的组群进行比较(表 2),发现试验组的组群中应种人数、接种人数、未接种人数的跨度大于对照组,而在组群中平均应种人数及平均接种人数,则为对照组大于试验组。

表2 试验组与对照组的组群特征比较

	试验组	对照组
组群数	53	54
城市	38	39
农村	15	15
小组群数	24	24
大组群数	29	30
应种人数	57 312	60 759
最小组群	319(第 4 组)	625(第 66 组)
最大组群	2610(第 77 组)	2017(第 22 组)
平均每组	1081.4	1125.2
实际接种人数	44 054	48 422
最小组群	221(第 4 组)	515(第 66 组)
最大组群	2249(第 77 组)	1576(第 22 组)
平均每组	831.2	896.7
未接种人数	13 258	12 337
最小组群	62(第 62 组)	66(第 61 组)
最大组群	514(第 87 组)	454(第 58 组)
平均每组	250.2	228.5

讨 论

由于观察试验组和对照组的伤寒累积发病率是在疫苗接种 2 年后(2005 年)。因此,计算累积发病率,疫苗安全性、免疫原性、疫苗保护效果等,将在以后进一步分析报道。

对流行病学结论的质疑,问题在于对设计方法的正确应用与否!正确的流行病学结论来源于科学的调查设计。随机试验的对照研究是评价干预效果(如新疫苗的保护效力和效果)的最有效方法之一。自伤寒 Vi 疫苗问世以来,国内外也曾有过 Vi 疫苗现场效果观察的研究报道:一是在尼泊尔,接种对象为居民,包括对照(肺炎球菌多糖疫苗)在内共注射 6438 人^[3];二是在南非,接种对象为儿童(对照用流脑多糖疫苗)共注射 11 691 人^[4];20 世纪 90 年代中期,我国曾用国产伤寒 Vi 疫苗进行流行病学效果观察^[5,6],接种对象主要为学生,包括对照在内,分别达 81 506 人及 131 271 人。其目的都是以考核疫苗的效力为主,均采用个体随机设计。

本项研究采用完全组群随机抽样法,观察伤寒 Vi 疫苗及流脑 A 型疫苗的流行病学效果,观察结果的指标是发病或不发病,病例确诊标准为患者临床症状加上血培养细菌阳性/Widal 阳性(伤寒)或脑脊液培养或涂片细菌阳性(流脑)。由于组群随机试验的统计效果较个体随机试验差,因此,我们增加了参与随机试验的组群数达 107 个,严格控制组群内的相近程度,将同一家庭、学校、工厂、村庄的成员划分在同一组群内。相似组群进行分层(城市、农村)和组群配对(学校 vs. 学校,工厂 vs. 工厂,村庄 vs. 村庄)观察,容易表述组群随机试验所损失的精确程度。

为了能更精确地表述观察的结果,我们对所获数据将以组群和/或个体为单位进行分析,因此在设计收集数据时,不仅局限在组群水平,而且也包括个体水平的资料。但在分析个体资料时,必然要遇到在同一组群内的个体缺乏统计上的独立性问题。要简化这个问题,我们将每一组群数据作统计上的处理,取其均数和比率进行比较,采用显著性检验及可信限计算来确定组群间、组群内个体的变异大小。依据样本的大小、两组疫苗接种后发病率及可能影响发病的协同因子或个体特征、组群基本特征科学

地分析两组疫苗接种效果。

本项研究在设计时虽然采用了严格的组群随机抽样,但在实施干预(疫苗接种)时,接种率在 65.59%~92.49%之间,尚有 7.51%~34.41%的成员由于种种原因未接种相应的疫苗;其中主要原因(占 79.95%)是缺席(如未接到通知、接种时间不适合、上班、上课、外地出差等)。因此,在同一组群内接种者与未接种者之间可能影响发病的协同因子或个体特征的差异应小于不同组群间接种者与未接种者的差异,实际上也是为研究疫苗效果提供了良好的组群内对照。本项研究中对照组的应种人数(60 759 人)比试验组的应种人数(57 312 人)多 5.7%,其原因是试验组中有一组群(学校)在伤寒疫苗接种前发现去年该校已接种过伤寒疫苗 2000 余人,故将该校所在的组群整组删除,以确保两组接种人群的均衡性和结果的可比性。

经过 2 年来的实践体会到,根据干预研究的性质,组群随机抽样法容易在一个地理区域或社区内实施;对于具体实施而言,组群随机与个体随机相比,前者的实施比较简单,被干预对象也更容易接受,可行性高;容易表述干预措施在大规模人口中对干预目的的实际效果;不仅在个体水平上能证明干预措施的效力是安全、有效的,也能在以社区为范畴的基础上进行干预措施的效果评价;两组的个体特征均有较好的均衡性和可比性。

参 考 文 献

- Hayes RJ, Bennet S. Simple sample size calculation for cluster-randomization trials. *Int J Epidemiol*, 1999, 28: 319-326.
- 杨进,董柏青,曾竣,等. GIS 技术在伤寒 Vi 疫苗现场观察中的应用研究. *广西预防医学杂志*, 2003, 9: 321-324.
- Acharya IL, Lowe CU, Thapa R, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella Typhi*. *The NEJM*, 1987, 317: 1101-1104.
- Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhof HJ, et al. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet*, 1987, 2: 1165-1169.
- 王志高,周伟忠,史鉴,等. 伤寒 Vi 多糖疫苗流行病学效果观察. *中华流行病学杂志*, 1997, 18: 26-28.
- Yang HH, Wu CG, Xie GZ, et al. Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China. *Bulletin WHO*, 2001, 79: 625-631.

(收稿日期:2004-07-02)

(本文编辑:尹廉)