

疫情暴发现场新冠病毒疫苗 流行病学保护效果评价技术指南 (试行)

一、背景

我国实施“外防输入，内防反弹”总体防控策略，面临极高的病毒输入风险，虽不断出现因输入病例造成的局部地区本土传播疫情，但通过严格非药物干预措施的实施，在短时间内也将疫情迅速控制。此外，自2020年12月启动新冠病毒疫苗重点人群接种以来，截至2022年3月中旬，我国超过12亿人接种疫苗，疫苗覆盖率已达到较高水平。

由于实施严格的非药物干预措施以及人群高疫苗覆盖率，在保护公众健康的同时，评估真实世界中接种疫苗对预防新冠疾病的流行病学保护效果带来技术上的困难。

评估我国新冠病毒疫苗在真实世界中预防新冠病毒疾病的保护效果，对不断完善我国新冠肺炎疫情防控策略具有重要意义。部分地区出现新冠肺炎疫情及一定数量的本地传播，为开展疫苗流行病学保护效果评估带来可能。为此，中国疾病预防控制中心新冠病毒疫苗技术工作组在参考既往文献并总结前期工作经验的基础上，就如何基于疫情现场相关资料，评价疫苗在真实世界中的流行病学保护效果，制定本技术指南，供现场参考使用。

二、目的

(一) 评价新冠病毒疫苗在不同疫苗接种覆盖率下对不同临床结局的保护效果。

(二) 评估新冠病毒疫苗对新冠病毒感染所致疾病严重程度的影响。

三、相关术语及定义

(一) 病例临床结局分类及定义

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》中，新冠病毒核酸 RT-PCR 阳性者可进一步划分为轻型、普通型、重型、危重型等四类病例。

本指南根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》和《新型冠状病毒肺炎防控方案（试行第八版）》，将临床结局分类定义如下：

1. 感染：包括无症状感染者、轻型、普通型、重型、危重型等五类病例；
2. 发病：包括轻型、普通型、重型、危重型等四类病例；
3. 肺炎：包括普通型、重型、危重型三种病例分型；
4. 重症：包括重型、危重型两种病例分型。

(二) 疫苗免疫史分类及定义

根据新冠病毒疫苗总体接种方案及《新冠病毒疫苗接种技术指南（第一版）》，将新冠病毒疫苗接种史分为以下四种类型：

1. 无免疫史：包括末次暴露日期前无新冠病毒疫苗接种史

者。

2. 未全程免疫：末次暴露日期前完成 1 剂次腺病毒载体疫苗接种但不满 14 天；或末次暴露日期前仅完成 1 剂次灭活疫苗接种或完成 2 剂次灭活接种但不满 14 天者；或末次暴露日期前未完成 3 剂次重组蛋白（CHO 细胞）疫苗接种或完成 3 剂次但不满 14 天者。

3. 基础免疫：末次暴露日期前完成 1 剂次腺病毒载体疫苗、2 剂次灭活疫苗或 3 剂次重组蛋白（CHO 细胞）疫苗满 14 天，但还未加强者；或完成 1 剂次腺病毒载体疫苗后，加强接种 1 剂次腺病毒载体疫苗未满 7 天者；或完成 2 剂次灭活疫苗后，加强接种 1 剂次灭活疫苗或腺病毒载体疫苗或重组蛋白（CHO 细胞）疫苗未满 7 天者。

4. 加强免疫：末次暴露日期前完成 2 剂次腺病毒载体疫苗满 7 天者；或完成 2 剂次灭活疫苗后加强接种 1 剂次灭活疫苗或腺病毒载体疫苗或重组蛋白（CHO 细胞）疫苗满 7 天者。

注意：研究对象免疫史状态的划分需以末次暴露日期前的疫苗接种状态作为划分标准。

（三）其他术语及定义

1. 末次暴露日期：指病例及无症状感染者、以及密切接触者、在初筛阳性前或被转移隔离前，最近一次在无有效防护的情形下与可能传染源的接触（暴露）日期（即最后接触时间）。

2. 随访时间：一般以指示（首发）病例发病日期前 14 天或

末次暴露日期作为起始时间，随访终点通常为发生临床转归的时间或观察结束时间。若密切接触者转为新冠病毒感染者，临床结局转变的日期则为随访终点；对于结局状态无变化的密切接触者，通常以无新报告病例的日期作为随访终点。

四、现场资料收集及整理

（一）新冠病毒感染者数据收集及整理

根据临床病历资料以及个案流调报告，收集所有新冠病毒核酸 RT-PCR 阳性者以下核心信息，包括年龄、性别、身份证号和最重临床分型、是否吸氧、是否基础性疾病、胸部 CT 影像、疫苗接种史等（附件 1），经逻辑校验和数据清洗，整理形成可分析用的新冠病毒感染者数据库。

注意：病例临床分型可能会动态变化，需分析最重临床分型。疫苗接种史，亦需核实准确。

（二）密切接触者的数据收集及整理

按照《新型冠状病毒肺炎防控方案（第八版）》，密切接触者定义为病例症状出现前 2 天开始，或无症状感染者标本采样前 2 天开始，与其有近距离接触但未采取有效防护的人员。可根据疫情实际情况，与病例或无症状感染者确诊 4-5 天前接触者均可纳入。

密切接触者是否存在新冠病毒暴露风险以及暴露风险的高低，对于评价疫苗保护效果至关重要。因此，要认真分析密切接触者的暴露风险，剔除密切接触者数据库中无实际暴露风险的人

群，如可只纳入与感染者同吃同住、共同聚餐和共用封闭楼道，以及接触方式为经常或一般等具有高度暴露风险的密切接触者。

收集的信息包括姓名、身份证号、性别、基础性疾病、暴露接触信息（接触的病例姓名、末次接触日期、接触方式、接触频次等）、疫苗接种史、有新冠病毒感染的临床结局等信息（附件2）。排除指示（首发）病例，其余所有新冠病毒感染者（包括病例及无症状感染者）均可视为密切接触者，经逻辑校验和数据清洗，整理形成可分析用的数据库。

注意：密切接触者是否存在新冠病毒暴露风险以及暴露风险的高低，依赖于防控阶段高质量的流行病学调查，仅依靠使用时空伴随等密切接触者进行分析结果不可靠。

五、评估方法

（一）基于密切接触者的队列研究分析法

1. 资料来源：基于整理的密切接触者资料数据库。

2. 研究方法：采用回顾性队列研究方法，研究不同疫苗接种状态下（如是否接种疫苗、基础免疫与加强免疫等），随访一段时间后的不同临床结局，分析疫苗的保护效果。

例如：

分组	感染	未感染	罹患率	相对危险度	疫苗 保护效果
接种疫苗组	a	b	$a / (a+b)$	RR= $[a / (a+b)] / [c / (c+d)]$	VE=1-RR
未接种疫苗组	c	d	$c / (c+d)$		

3. 分析指标

可根据疫情现场不同免疫状态覆盖率的高低，选择不同的参照组，分析不同疫苗接种场景下各组的发病率，评估不同免疫状态下的保护效果（vaccine effectiveness, VE）。

（1）疫情现场人群疫苗接种率在适宜范围内时，可以未接种疫苗人群作为参照组计算疫苗保护效果。

人群中疫苗接种率过低或过高均不易组织开展疫苗保护效果的评估。当疫苗接种率在适宜范围内，疫情现场可获得较多的接种疫苗和未接种的人数，可按照疫苗免疫状态分为未接种组、未全程免疫组、基础免疫组和加强免疫组，以未接种组作为参照组，以不同临床结局为观察指标，直接评估未全程、基础免疫和加强免疫对于预防感染、发病、肺炎和重症的相对危险度（RR），进而计算疫苗保护效果 $VE=(1-RR)\times 100\%$ 。同样，根据研究需求，可进一步评估不同疫苗接种时间、疫苗种类、生产厂家、疫苗加强类型等情形下的保护效果。

（2）疫情现场人群疫苗覆盖率高且存在不同免疫状态时，可以其中某种免疫状态作为参照计算疫苗的相对保护效果（relative vaccine effectiveness, rVE）。可按照完成基础免疫和加强免疫分组，以感染、发病、肺炎和重症作为疫苗接种后随访的结局观察指标，以完成基础免疫作为参照组，评估不同免疫史组之间的RR，进而计算疫苗相对保护效果 $rVE=(1-RR)\times 100\%$ 。例如，可按照疫苗免疫史状态分为基础免疫<180天、基础免疫

≥180 天和加强免疫三组，以基础免疫≥180 天作为参照组，计算不同免疫史组之间不同临床结局的 RR，评估疫苗的相对保护效果。

其余情形，可以此类推。

4. 统计方法

常见的三种统计分析方法。

(1) 对数线性模型：利用 Genmod 模型计算不同免疫状态下，不同临床结局的发病率（罹患率），计算 RR， $VE=(1-RR)\times 100\%$ 。该模型仅依赖于不同免疫状态下的发病率（罹患率），不依赖于随访的时间变量，可直接计算出相对危险度。

(2) 时间依赖 Cox 回归模型：利用 Cox 回归模型，计算不同免疫状态下、不同临床结局的相对风险比(HR)，进一步计算 $VE=(1-HR)\times 100\%$ 。该模型需要提供一个随访时间点，从该时间点开始，直至随访结束，能同时兼顾时间和结局两个变量。

(3) Logistic 回归模型：当发病率（罹患率）处于较低水平的时候，相对危险度可近似等于比值比 ($RR\approx OR$)，进而计算 $VE=(1-OR)\times 100\%$ 。

由于疫苗的保护效果可能受到年龄、性别、变异株、基础性疾病和疫苗等相关因素的影响，在纳入模型前，建议首先采用相关模型或者四格表方法，开展单因素分析。根据单因素分析结果，将有统计学意义或者有公共卫生学意义的变量纳入模型进行多因素分析，计算调整后的相对危险度 (adjusted RR, aRR)，进一步

计算调整后的疫苗保护效果 $aVE=(1-aRR)\times 100\%$ 。

5. 结果解读

当前我国总体上疫苗覆盖率较高，未接种疫苗的人数相对较少，通常只能比较不同免疫状态下的相对保护效果。如果某些特定人群中存在较高比例的未接种人群，亦可获得以未接种人群为参照组的疫苗保护效果。

受到疫情规模（研究对象数量）、现场数据质量、密切接触者暴露风险判断等因素的影响，数据解读应当谨慎。

6. 注意事项

密切接触者队列数据库的建立与完善是该方法评估疫苗保护效果的关键所在。

（1）数据库中的核心信息，包括**身份证号码、末次暴露时间（最后接触时间）、接触频率、接触方式、接触地点、疫苗接种情况等**。数据清洗过程中，需对这几个核心变量进行收集与质量控制。

（2）疫情暴发现场中的密切接触者队列数据库中，不仅包含未感染的人群，也包含因接触感染者后发展为病例的密切接触者，该部分病例传播途径较为清晰，应全部纳入队列数据库，同时应补充最重临床分型变量。

（3）在疫情暴发现场中的其余确诊病例及无症状感染者，由于其传播途径不太清晰，当属于疫情暴发地区中的关联疫情，也应纳入当地的疫苗保护效果评价。需根据病历临床资料和流调

报告,补充随访队列数据库中的核心变量信息以及最重临床分型。

(4) **末次暴露时间**是随访队列库中的极为关键变量,用于疫苗状态划分或者随访人时计算,但实际过程中,会遇到**缺失、错误或者不可获取**等情况,一般对于上述情况,可按照如下原则处理:对病例及无症状感染者,其末次暴露日期可近似等于其发病或者首次核酸阳性日期;对密切接触者,其末次暴露日期可近似等于其被隔离转移至隔离场所的日期。

(5) 身份证号码用于疫苗免疫史匹配以及年龄和性别的补充,在数据清理阶段需进一步进行质量控制。着重需注意身份证号码的正确性、是否对应着密切接触者本人等情况。

(6) 为优化疫苗保护效果评价,可基于研究现场以及资料收集的难易程度,进一步收集随访队列人群中的身高、体重、基础性疾病等潜在影响疫苗保护效果的变量,纳入多因素分析,综合评价疫苗的保护效果。

(二) 基于新冠病毒感染者的病例-病例分析

1. 资料来源:基于整理的新冠感染者数据库。

2. 研究方法:利用病例-病例研究(Case-Case Study)和 Logistic 回归方法,采用二分类变量方式,如以肺炎或重症作为病例组,以非肺炎或非重症为对照组,评估和分析不同新冠病毒疫苗免疫状态与感染者由轻症发展为肺炎或重症的关联强度,可理解为降低感染者由轻症发展为肺炎或重症的风险;也可比较其他临床结局的风险降低水平。

病例-病例研究属于病例对照研究中的一种，又叫做单纯病例研究，主要是用于无对照组的情况，主要比较造成临床结局的危险因素或保护因素的分析。

3. 分析指标

基于病例-病例研究，主要分析指标为比值比（OR）。即相比于未接种疫苗而言，接种疫苗降低发生新冠病毒感染后发生肺炎或重症的风险（1-OR），进而评估疫苗的保护作用。

例如：

疫苗接种情况	肺炎 (%)	非肺炎 (%)	比值比	疫苗保护作用
接种疫苗组	a (a/N1)	b (b/N2)	OR=ad /bc	(1-OR) ×100%
未接种疫苗组	c (c/N1)	d (d/N2)		
合计	N1	N2		

4. 统计方法

一般采用四格表或者 Logistic 回归方法计算 OR，包括单因素和多因素分析。

(1) 单因素分析：肺炎或重症的发生与否可能与年龄、性别、基础性疾病、疫苗接种时间等因素相关，故在诸多因素混杂的时候，应提前做好单因素分析，一般采用四格表或者 Logistic 回归方法计算未调整的比值比 OR。

(2) 多因素分析：以病例临床结局（是否肺炎或重症）为分析变量，以单因素分析有统计学意义或有公共卫生学意义的变

量，如年龄、疫苗接种后时间、疫苗种类、基础性疾病分组等作为协变量，采用 Logistic 回归方法，计算肺炎发生时，疫苗接种状态（未免疫、未全程免疫、基础免疫、加强免疫）对轻症发展为肺炎的调整后的比值比（adjusted OR, aOR）。

5. 结果解读

本研究的统计指标为比值比（OR），仅反映了肺炎或重症发生与疫苗接种间的关联强度，可理解为与未接种疫苗相比，接种疫苗发生肺炎或重症的风险降低了多少（1-OR），并非严格意义上的流行病学保护效果，可理解为疫苗的保护作用。

该研究结果由于受到临床分型的准确度的影响，有可能会造成一定程度偏倚。

6. 注意事项

（1）对于病例-病例研究，是一种由果及因的研究设计，适用于无对照组的情况，因此仅能够建立临床结局发生与相关因素（疫苗接种）的关联，而不能直接作为疫苗的流行病学保护效果数据，进一步用于疾病防控的模型估计等用途。

（2）病例临床结局对结果的分析与解读尤为重要，需根据临床病历资料相关信息进行相应的质控。

（3）受到疫情现场规模、数据质量以及疫苗接种覆盖率较高的影响，未接种疫苗的人数也可能较少，在评价肺炎发生的影响因素分析时候，同样的可以不同疫苗接种状态如基础免疫、加强免疫等进行亚组分析。

六、评估流程图

以上两种评估方法，可参考以下流程图。

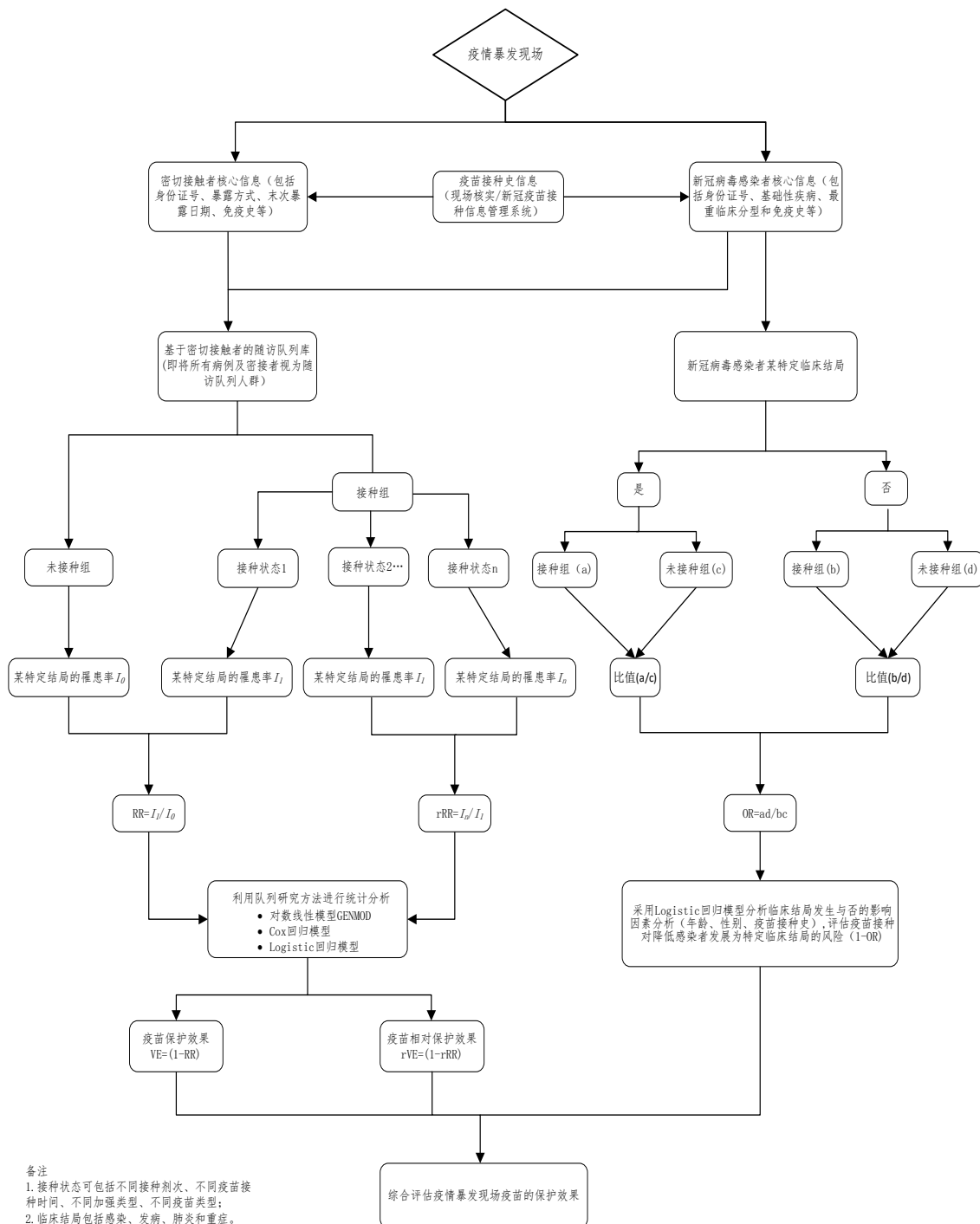


图 1 基于疫情暴发现场的疫苗保护效果评估流程图

七、其他事项

疫苗流行病学效果评价真实世界研究方法有多种，本指南仅介绍了两种评估方法，供大家参考使用。

疫情现场复杂，本指南中也有考虑不周甚至错误之处，欢迎提出宝贵意见，以便修改更新。

中国疾病预防控制中心
新冠病毒疫苗技术工作组

2022年3月23日

(联系邮箱: vvpd@chinacdc.cn)

附件 1

新冠病毒感染者核心信息一览表

病例序号	患者姓名	性别	身份证号码	基础性疾病	基础性疾病种类	是否做 CT	是否有炎症	是否静脉用药	吸氧	最重临床分型	临床医生诊断	接种剂次	第一针疫苗生产企业	第二针疫苗生产企业	第三针疫苗生产企业	第一针接种时间	第二针接种时间	第三针接种时间	

附件 2

基于密切接触者队列研究核心信息一览表

密切接触者序号	密切接触者姓名	联系方式	身份证号码	性别	年龄	密切接触者现住址归属地	关联病例姓名	与病例关系	最早接触时间	最后接触时间	接触频率	接触地点	接触方式	基础性疾病(可多选)	疫苗接种剂次	第1针疫苗生产企业	第2针疫苗生产企业	第3针疫苗生产企业	第1针疫苗接种时间	第2针疫苗接种时间	第3针疫苗接种时间	最重临床分型*	

1. 接触频率：①经常 ②一般 ③偶尔

2. 接触地点：①家中 ②医疗机构 ③工作场所 ④娱乐场所 ⑤其他（请在表格中注明）

3. 接触方式：①同餐 ②同住 ③同屋 ④同床 ⑤同室工作学习 ⑥诊疗、护理 ⑦同病房 ⑧娱乐活动 ⑨其他（请在表格中注明）

4. 基础性疾病类型(可多选)：①高血压 ②糖尿病 ③脑血管病 ④冠心病 ⑤哮喘 ⑥肺气肿 ⑦慢性支气管炎 ⑧肺癌 ⑨慢性肝病 ⑩肝癌 ⑪慢性肾病 ⑫免疫缺陷 ⑬艾滋病 ⑭肺结核 ⑮妊娠 ⑯其他（请在表格中注明）。

*仅限于建立随访队列库中病例的临床分型，密切接触者为空

更新说明

尊敬的各位读者：

《疫情暴发现场新冠病毒疫苗流行病学保护效果评价技术指南（试行）》发布后，收到读者来信，指出文中有两处错误，现予以更正：第 2 页第十行“新冠病毒核酸 RT-PCR 阳性者可进一步划分为轻型、普通型、重型、危重型等五类病例”应为“新冠病毒核酸 RT-PCR 阳性者可进一步划分为轻型、普通型、重型、危重型等四类病例”，第 11 页第二行“采用采用 Logistic 回归方法”应为“采用 Logistic 回归方法”。

谢谢大家对《疫情暴发现场新冠病毒疫苗流行病学保护效果评价技术指南（试行）》的关注与支持！

中国疾病预防控制中心
新冠病毒疫苗技术工作组
2022 年 4 月 1 日