

新冠病毒疫苗三期试验中期揭盲条件及保护率研究

王如云

河海大学海洋学院, 江苏 南京
Email: wangry@hhu.edu.cn

收稿日期: 2021年2月25日; 录用日期: 2021年3月23日; 发布日期: 2021年3月30日

摘要

通过对疫苗保护率的概念延伸, 建立了防护措施保护率、防护措施下的疫苗保护率、以及疫苗综合保护率(防护措施和疫苗共同作用下的保护率)等概念。借助新冠疫苗三期试验所在国的防护措施保护率的列表比较, 可定性地看出各试验所在国的防护措施保护率对试验进度有着重要的影响, 为了加快进度, 建议三期试验尽可能选择在防护措施保护率较低的国家进行。分析指出现采用的疫苗保护率在不同的防护措施下的结果缺乏可比性, 特别是在防护措施保护率很高的国家, 存在疫苗保护率计算的可靠性问题, 甚至会出现长时间无法达到现有三期试验中期揭盲人数要求的可能性。我们论述了疫苗综合保护率具有可比性, 以及在防护措施保护率较高的情况下, 该保护率的相对误差对防护措施下的疫苗保护率的相对误差具有抗干扰的能力, 因此建议把该保护率作为对疫苗的有效性进行评价的指标。根据建议的评价指标具有的性质, 建议把三期试验中期揭盲的条件修改为, 以试验期三个月为限, 在总发病人数达到统计学要求时可提前结束。我们还建立了一个判断疫苗保护作用的显著性指标, 据此可以判断疫苗在某地接种的必要性。

关键词

疫苗保护率, 新冠病毒, 三期试验, 揭盲条件

Study on Uncovering Blindness Requirements and Protection Rate in the Midterm of Phase III Clinical Trial of COVID-19 Vaccine

Ruyun Wang

College of Oceanology, Hohai University, Nanjing Jiangsu

Email: wangry@hhu.edu.cn

Received: Feb. 25th, 2021; accepted: Mar. 23rd, 2021; published: Mar. 30th, 2021

Abstract

By extending the concept of vaccine protection rate, the concepts of protective measures protection rate, vaccine protection rate under the background of protective measures, and the comprehensive protection rate of vaccines (protection rate under the combined action of protective measures and vaccines) were established. According to the list comparison of the protective measures protection rate of the countries where the phase III trial of COVID-19 vaccine was conducted, the protective measures protection rate which was conducted had an important impact on the trial progress. In order to speed up the progress, it is suggested that the phase III trial should be carried out in the countries where the protective measures protection rate is low as far as possible. It is pointed out that the results of vaccine protection rate are not comparable in the context of different protective measures, especially in countries with high protection rate, there is a problem of reliability in the calculation of vaccine protection rate. There will even be failure to meet the uncovering blindness requirements of the midterm of current phase III trial. We demonstrate the comparability of the protection rate under the combined action of protective measures and vaccines, and that the relative error of the protection rate has the ability of anti-interference to the vaccine protection rate under the protective measures. Therefore, we suggest that the protection rate be used as an index to evaluate the effectiveness of the vaccine. According to the nature of the suggested evaluation indexes, we suggest that the uncovering blindness requirements in the midterm of phase III should be modified as follows: the trial period is limited to three months, and it can be ended earlier when the total number of patients meets the statistical requirements. We have also established a measure of whether the vaccine's protection is significant, by which we can determine the need for vaccination in a particular location.

Keywords

Vaccine Protection Rate, COVID-19, Phase III Clinical Trial, Uncovering Blindness Requirements

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

当今人类社会正在遭遇新冠病毒的肆虐, 疫苗成为了人们恢复正常社会生活的期望。国内外许多疫苗企业和研究人员已经开发出了许多不同技术路线的疫苗产品, 有的已经完成了三期试验取得了上市使用许可。

我国不仅通过采取强有力的隔离防控措施, 使人民较早地就基本恢复了正常生活状态, 而且着眼于世界和未来, 在疫情初期就开展了不同技术路线的疫苗研发工作, 取得了世界领先的一、二期临床试验成果, 另外, 我国疫苗已经为数十万出国劳务人员、维和人员提供过接种, 不仅安全性、而且有效性都很好。然而在临床三期试验过程中, 却发现存在二个问题, 一是没能保持速度继续领先优势, 二是疫苗保护率没有期待的那么高。这其中原因值得我们分析研究。

考虑到戴口罩、勤洗手等防护措施, 也能给人们提供免于病毒感染的保护, 因此, 我们根据现有疫苗保护率的定义, 延伸出了防护措施保护率(b_p)的定义, 以及引进了无防护措施下的疫苗保护率($b_{v/n}$)、防

护措施下的疫苗保护率(b_{vp})、疫苗综合保护率(防护措施和疫苗共同作用下的保护率) (b_{v+p})等概念。 $b_{v/n}$ 、 b_{vp} 实际上就是目前三期试验计算的疫苗保护率。根据各国每日公开的新冠病毒感染数据,我们计算了新冠疫苗三期试验所在国的 b_p ,并给出了数据表格,据此表可明显看出有几种疫苗的三期进度与 b_p 值的对应关系。为了加快进度,建议三期试验尽可能选择防护措施较弱的国家进行。我们通过分析指出,在不同防护措施下的疫苗保护率缺乏可比性,特别是在 b_p 很高的国家,可能存在在较短时间内不能达到给定数量的发病人数后揭盲的要求、特别是对高保护率的疫苗出现这种情况的可能性更大。经过对疫苗综合保护率 b_{v+p} 的分析,论述了该保护率具有可比性;在防护措施保护率 b_p 较大的情况下,该保护率 b_{v+p} 的相对误差对防护措施下的疫苗保护率的相对误差具有抗干扰性,因此,我们建议把该保护率作为对疫苗的有效性进行评价的指标。根据我们建议的评价指标具有的性质,建议把三期揭盲的条件修改为,以试验期三个月为限,在总发病人数达到统计学要求时可提前结束。我们还建立了一个判断疫苗保护作用是否显著的指标,据此可以判断疫苗在某地接种的必要性。

2. 疫苗保护率及其延伸定义

新冠病毒疫苗三期试验通常是把大量人群分成对照组(control group and vaccine group)和接种组(vaccine group)来进行,当总发病人数达到设定的具有统计学意义的人数时,予以中期揭盲,以获得对照组和接种组的发病率,然后计算由于疫苗的接种得到的对照组发病率减量的相对变化率,即疫苗的保护率。在疫苗保护率高于50%时,认为疫苗有效,可附条件上市。

现有疫苗保护率公式如下[1]

$$\begin{aligned} \text{疫苗保护率} &= (\text{对照组发病率} - \text{接种组发病率}) / \text{对照组发病率} * 100\% \\ &= (1 - \text{接种组发病率} / \text{对照组发病率}) * 100\% \end{aligned} \quad (1)$$

这里的对照组除了不接种疫苗外,其它状态与接种组一样。

考虑到戴口罩、勤洗手等防护措施,也能给人们提供免于病毒感染的保护,因此,根据现有疫苗保护率的定义,延伸出了防护措施保护率(b_p)的定义。

1) 防护措施保护率(b_p)

记具有防护措施下的发病率为 r_p ,相应的对照组发病率即为无防护措施下的发病率 $r_{c/n}$,可延伸出相应的防护措施保护率 b_p 。

$$b_p = 1 - \frac{r_p}{r_{c/n}} \quad (2)$$

由于各个疫苗三期试验地区防护措施强度不同、甚至有的地区几乎没有防护措施。为了研究方便,下面对疫苗保护率给出四种延伸定义。

2) 无防护措施下的疫苗保护率($b_{v/n}$)

记无防护措施下对照组和接种组的发病率分别为 $r_{c/n}$ 、 $r_{v/n}$,可延伸出相应的无防护措施下的疫苗保护率 $b_{v/n}$ 。

$$b_{v/n} = 1 - \frac{r_{v/n}}{r_{c/n}} \quad (3)$$

3) 防护措施下的疫苗保护率(b_{vp})

记防护措施下对照组和接种组的发病率分别为 $r_{c/p}$ 、 $r_{v/p}$,可延伸出相应的防护措施下的疫苗保护率 b_{vp} 。这就是当前国际社会使用的疫苗保护率。

$$b_{v/p} = 1 - \frac{r_{v/p}}{r_{c/p}} \tag{4}$$

4) 疫苗综合保护率(b_{v+p})

疫苗综合保护率，也可称为防护措施和疫苗共同作用下的保护率。记防护措施和疫苗共同作用下的发病率为 $r_{v/p}$ ，相应的对照组发病率即为无防护措施下的发病率 $r_{c/n}$ ，可延伸出相应的疫苗综合保护率 b_{v+p} 。

$$b_{v+p} = 1 - \frac{r_{v/p}}{r_{c/n}} \tag{5}$$

3. 疫苗三期试验所在国防护措施保护率计算及与进度关系初步分析

以下计算所用新冠病毒患者总数数据，采用的是各国公布的统计到 2021 年 1 月 11 日的的数据。防护措施保护率的计算公式(2)中的 r_p 为疫苗三期试验所在国的发病率；因为捷克为现有各国发病率最高的国家，发病率达到 7.82%，故取 $r_{c/n} \approx 7.82\%$ 。由于采用的数据统计的时间差不多为 1 年，因此计算所得的 r_p 、 $r_{c/n}$ 、 b_p 可看成试验期为 1 年的结果。

从表 1 可以得到初步结论：莫德纳、辉瑞、阿斯利康的新冠疫苗是在平均防护措施保护率水平偏低的国家进行的三期试验，因此，由于发病人数速度快，使得在三期试验中期揭盲阶段走在前面；我国国药中生和北京科信的新冠疫苗分别是在平均防护措施保护率为中等水平的国家进行的三期试验，因此试验持续时间比国外三支疫苗稍长后，才进行了中期揭盲；然而，我国康希诺公司的疫苗是在平均防护措

Table 1. Protection rate of protection measures in phase III clinical trial of COVID-19 vaccine

表 1. 新冠疫苗三期试验所在国防护措施保护率

志愿者所在国别	新冠病毒发病总人数	国家总人口(万)	发病率(%)	防护措施保护率 b_p (%)	新冠疫苗 3 期试验的公司					
					莫德纳	辉瑞	阿斯利康	国药中生	北京科兴	康希诺
美国	22,917,334	32,677	7.01	10.4	√	√	√			
巴林	95,558	157	6.09	22.1				√		
英国	3,072,349	6649	4.62	40.9			√			
阿根廷	1,722,217	4469	3.85	50.8		√		√		√
巴西	8,105,790	21,087	3.84	50.9		√	√		√	
智利	641,923	1820	3.53	54.9					√	√
秘鲁	1,035,184	3255	3.18	59.3				√		
土耳其	2,326,256	8192	2.84	63.7					√	
俄罗斯	3,401,954	14,396	2.36	69.8						√
德国	1,929,751	8229	2.35	70.0		√				
阿联酋	230,578	989	2.33	70.2				√		
摩洛哥	452,532	3619	1.25	84.0				√		
墨西哥	1,524,036	13,076	1.17	85.0						√
沙特阿拉伯	363,809	3355	1.08	86.2						
印度尼西亚	828,026	26,679	0.31	96.0					√	
巴基斯坦	502,416	20081	0.25	96.8						√
埃及	149,792	9938	0.15	98.1				√		

施保护率水平偏高的国家进行的三期试验，试验持续的时间需要更久，且由于某些特殊原因，致使其三期试验真正启动时间较晚，因此康希诺三期试验中期揭盲时间需比前 5 支疫苗推后一段时间是正常现象。

4. 目前疫苗三期试验得到的保护率 $b_{v/p}$ 缺乏可比性和中期揭盲要求存在不合理性

4.1. 不同防护措施下，疫苗保护率 $b_{v/p}$ 缺乏可比性

疫苗保护率 $b_{v/p}$ 的设计是用于对不同的疫苗产品进行有效性高低评价的指标。然而，由于疫苗三期试验是在不同国家或地区完成的，各个国家和地区的防护措施保护率不同，那么试验得到的结果 $b_{v/p}$ 是否具有可比性是个值得研究的问题。

下面从两个角度论证在不同防护措施保护率的国家得到的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 缺乏可比性。

1) 同一种疫苗在不同防护措施保护率的国家，因为试验周期的不同造成疫苗保护率 $b_{v/p}$ 缺乏可比性。

假设同一种疫苗三期试验分别在捷克、美国、墨西哥、埃及进行。由于是同一种疫苗，如果疫苗保护率 $b_{v/p}$ 具有可比性，则在捷克得到的 $b_{v/n}$ ，在美国、墨西哥、埃及分别得到的 $b_{v/p}$ 都应该达到 90%。

假设有无防护措施下对照组和接种组的试验人数都相等，记为 m ；无防护措施下对照组和接种组的发病人数分别记为 $m_{c/n}$ 、 $m_{v/n}$ ；有防护措施下对照组和接种组的发病人数分别记为 $m_{c/p}$ 、 $m_{v/p}$ ，则有

$$m_{c/n} = m \times r_{c/n} \quad (6)$$

$$m_{v/n} \stackrel{(3)}{=} m_{c/n} \times (1 - b_{v/n}) \quad (7)$$

$$m_{c/p} \stackrel{(2)}{=} m_{c/n} \times (1 - b_p) \quad (8)$$

$$m_{v/p} \stackrel{(4)}{=} m_{c/p} \times (1 - b_{v/p}) \quad (9)$$

如果三期试验时间为三个月，参与各组试验人数 $m = 25000$ 人， $r_{c/n} \approx 1.955\%$ （捷克新冠病毒平均三个月发病率，由捷克的年发病率 7.82% 除 4 得到）。

Table 2. Number of infected persons following three-month trials in countries with different protection rates of protection measures

表 2. 在不同防护措施保护率的国家，进行三个月试验后的发病人数

疫苗三期试验所在国	b_p (%)	$m_{c/n}$ (人)	$m_{v/n}$ (人)	$m_{c/p}$ (人)	$m_{v/p}$ (人)
捷克	0	489	49		
美国	10.4			438	44
墨西哥	85.0			73	7
埃及	98.1			9	1

按照现在新冠疫苗三期试验要达到具有统计意义的感染者人数时才能揭盲的要求，以辉瑞公司设计的达到 164 名感染者时进行三期中期揭盲为例：

该款疫苗在捷克试验估计只需要 0.91 个月 ($3 \text{ 个月} \times 164 \text{ 人} / (489 \text{ 人} + 49 \text{ 人}) = 0.91 \text{ 个月}$) 时间；

在美国试验估计需要 1.02 个月 ($3 \text{ 个月} \times 164 \text{ 人} / (438 \text{ 人} + 44 \text{ 人}) = 1.02 \text{ 个月}$) 时间；

在墨西哥试验估计需要 6.15 个月 ($3 \text{ 个月} \times 164 \text{ 人} / (73 \text{ 人} + 3 \text{ 人}) = 6.15 \text{ 个月}$) 时间。

在埃及试验估计需要 49.2 个月 ($3 \text{ 个月} \times 164 \text{ 人} / (9 \text{ 人} + 1 \text{ 人}) = 49.2 \text{ 个月}$) 时间。

从而说明虽然是同一种疫苗，在不同防护措施保护率的国家，需要的三期试验中期揭盲时间不同。三期试验时间越长，社会上发病人数就会越多，从而改变了试验的环境，因此不同试验周期下的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 缺乏可比性。

2) 在同一个国家, 采用防护措施前后得到的疫苗保护率 $b_{v/n}$ 和 $b_{v/p}$ 缺乏可比性。

在同一个国家, 采用防护措施后, 比如大家都戴口罩, 相当于保护了一定比例的人群免受病毒感染, 换句话说降低了易感人群的密度, 或者说增加了人与人之间的距离。极端情况下, 比如防护措施的强度达到人与人之间始终保持安全距离, 使得发病率几乎为零(比如中国), 此时接种疫苗是看不出效果的, 因此采用防护措施前后得到的疫苗保护率 $b_{v/n}$ 和 $b_{v/p}$ 缺乏可比性。另外, 不同防护措施强度下, 可以把低防护措施下的疫苗保护率看成 $b_{v/n}$, 故不同防护措施下的疫苗保护率也是缺乏可比性的。

4.2. 在防护措施保护率 b_p 较高情况下, 计算疫苗保护率 $b_{v/p}$ 存在可靠性问题

根据防护措施下的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 计算公式(3)知

$$b_{v/p} = \frac{m_{c/p} - m_{v/p}}{m_{c/p}} \tag{10}$$

若用 $\Delta m_{c/p}$ 、 $\Delta m_{v/p}$ 分别表示在对照组和接种组中因随机因素产生的发病人数误差, 由此引起的防护措施下的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 误差为 $\Delta b_{v/p}$, 则有

$$b_{v/p} + \Delta b_{v/p} = \frac{(m_{c/p} + \Delta m_{c/p}) - (m_{v/p} + \Delta m_{v/p})}{m_{c/p} + \Delta m_{c/p}}$$

结合公式(10)可得

$$\Delta b_{v/p} = \frac{1 - b_{v/p}}{1 + \frac{\Delta m_{c/p}}{m_{c/p}}} \left(\frac{\Delta m_{c/p}}{m_{c/p}} - \frac{\Delta m_{v/p}}{m_{v/p}} \right) \tag{11}$$

进一步可得

$$\Delta b_{v/p} = -\frac{1}{m_{c/p} + \Delta m_{c/p}} \left(\Delta m_{v/p} - (1 - b_{v/p}) \Delta m_{c/p} \right) \tag{12}$$

从式(12)可见, 只要 $b_{v/p}$ 足够接近于 1, $1 - b_{v/p}$ 越接近于 0,

$$\Delta b_{v/p} \approx -\frac{1}{m_{c/p} + \Delta m_{c/p}} \Delta m_{v/p} \text{ 当 } b_{v/p} \rightarrow 1 \text{ 时}$$

从表 2 可见, 在防护措施保护率越高的国家做三期试验, 为了满足揭盲的要求, 就要增加更多的试验时间, 期间随着疫情感染人数的增加, 会进一步增加人们被感染的风险, 因此在大概率下可以假设 $\Delta m_{c/p} > 0$ 、 $\Delta m_{v/p} > 0$ 成立, 于是从近似公式可见, $\Delta b_{v/p}$ 就会大概率小于 0, 也就是在现有疫苗保护率计算方法下, 当疫苗保护率越高时, 随机误差会降低保护率数值, 可以预见, 随着试验时间越长, 现采用的疫苗保护率数值会逐渐减小。

不仅如此, 如果同时防护措施保护率 b_p 也很高时, 此时 $m_{c/p}$ 就会很小(参见表 2)。从近似公式可见, 随机误差引起 $\Delta m_{c/p}$ 很小的变化量, 就有可能导致产生较大的 $\Delta b_{v/p}$ 。假设在如表 2 试验参数下, 在埃及做三个月试验, 只要疫苗组随机误差因素多出一个发病人数, 就可能造成 $\Delta b_{v/p} \approx -\frac{1}{9+1} = -10\%$, 即疫苗保护率下降 10%。

于是有如下结论成立。

结论 1: 在防护措施下的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 足够大时, 发病人数的随机误差可能减低三期试验的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 的数值。如果同时防护措施保护率 b_p 也足够大时, 发病人数的随机误差会导致 $b_{v/p}$ 计算失去可靠性。

结论 1 告诉我们现有疫苗保护率 $b_{v/p}$ 的计算存在可靠性问题, 可能致使对人类有很好保护作用的疫苗, 仅仅因为三期试验所在地的高防护措施, 导致疫苗保护率的数值 $b_{v/p}$ 由于随机误差原因而偏小, 甚至有可能存在达不到 50% 而遭淘汰。

我国国药中生和北京科兴的新冠疫苗都是在防护措施保护率较高的国家做的三期试验, 也许结论 1 揭露了疫苗保护率没有期待的那么高的内在原因。我国康希诺公司的新冠疫苗所在试验国家的平均防护措施保护率高达 71.5% (简单地取表 1 中做试验的 5 国数据平均值), 不仅可能需要更多的三期试验时间, 而且最终计算出的疫苗保护率可能也难达到好的预期值。

4.3. 达到统计学意义的发病人数才可以中期揭盲存在合理性问题

下面论证在防护措施保护率高的地区, 按照设定的达到具有统计意义的感染者人数时才给予中期揭盲的要求, 可能出现疫苗三期试验时间过长, 甚至无法揭盲情况, 特别是对保护率高的优质疫苗, 更可能出现这种情况。

由于新冠病毒疫苗三期试验通常按达到设定的具有统计学意义的感染者人数时才予以揭盲, 假设这个人数为 m_0 。假设发病率 $r_{c/n}$ 的时间周期为三个月, 试验所需时间为 T 个月, 则当下式成立时揭盲

$$m_{c/p} + m_{v/p} = m_0$$

结合公式(8)和(9)可导出

$$mr_{c/n}(1-b_p)(2-b_{v/p})\frac{T}{3} = m_0$$

上式左边反映了影响三期试验发病总人数的四个因素 m 、 $r_{c/n}$ 、 b_p 、 $b_{v/p}$, 于是下面结论成立。

结论 2: 增加试验人数 m 、降低防护措施等级, 亦即增大 $r_{c/n}$ 有利于快速揭盲。

结论 3: 防护措施保护率 b_p 越大, $1-b_p$ 越小, 于是左边的值越小, 只有通过延长试验时间 T 才有可能满足三期试验揭盲要求。特别是当 $1-b_p$ 接近于零时, 会造成三期试验时间趋于无限长, 从而造成无法揭盲的严重后果。

结论 4: 如果防护措施下的疫苗保护率 $b_{v/p}$ 越大, 也会造成试验时间加长。

5. 疫苗综合保护率研究

基于上述关于现有疫苗保护率 $b_{v/p}$ 暴露的缺乏可比性和计算可靠性问题, 那么探讨一种新的对疫苗有效性进行评价的指标是非常必要的。

下面我们针对综合反映各国防护措施和疫苗共同作用下的保护率, 亦即疫苗综合保护率 b_{v+p} 进行研究。根据计算公式(4), 以及公式(3) (5), 可以得到

$$\begin{aligned} b_{v+p} &= 1 - (1-b_p)(1-b_{v/p}) \\ &= b_p + b_{v/p}(1-b_p) \\ &= b_{v/p} + b_p(1-b_{v/p}) \end{aligned} \quad (13)$$

由于 $0 \leq b_p \leq 1$, $0 \leq b_{v/p} \leq 1$, 可得

$$b_p \leq b_{v+p} \leq 1, \quad b_{v/p} \leq b_{v+p} \leq 1 \quad (14)$$

由公式(13)知, 可能引起 b_{v+p} 的误差主要来自 $b_{v/p}$ 和 b_p 的误差影响。若记 Δb_{v+p} , $\Delta b_{v/p}$, Δb_p 分别为 b_{v+p} , $b_{v/p}$, b_p 的误差, 则据公式(13)有

$$b_{v+p} + \Delta b_{v+p} = b_p + \Delta b_p + (b_{v/p} + \Delta b_{v/p}) [1 - (b_p + \Delta b_p)]$$

从而导出

$$\Delta b_{v+p} = \Delta b_p [1 - (b_{v/p} + \Delta b_{v/p})] + \Delta b_{v/p} (1 - b_p)$$

由于

$$0 \leq b_{v/p} + \Delta b_{v/p} \leq 1$$

故有

$$|\Delta b_{v+p}| \leq |\Delta b_p| + |\Delta b_{v/p}| (1 - b_p) \quad (15)$$

结合公式(14)得到

$$\frac{|\Delta b_{v+p}|}{b_{v+p}} \leq \frac{|\Delta b_p|}{b_p} + \frac{|\Delta b_{v/p}|}{b_{v/p}} (1 - b_p) \quad (16)$$

由于 b_p 是一个国家或地区根据发病人数统计计算出来的数据, 一般精度较高, 因此其相对误差较小, 可以忽略不计。假设 $b_p = 90\%$, 则可以算出

$$\frac{|\Delta b_{v+p}|}{b_{v+p}} \leq 0.1 \frac{|\Delta b_{v/p}|}{b_{v/p}}$$

于是由式(16)得到下面结论。

结论 5: 如果 b_p 值较大, 由 $b_{v/p}$ 的相对误差引起 b_{v+p} 的相对误差较小, 也就是 b_{v+p} 的相对误差对 $b_{v/p}$ 的相对误差具有抗干扰的能力。

另外, 由于 b_{v+p} 的对照组都为全球防护措施最弱的国家或地区, 因此其大小具有可比性, 具有反映在其原有防护措施基础上加接种疫苗后的综合保护能力。

综合 b_{v+p} 具有的可比性、以及其相对误差对 $b_{v/p}$ 的相对误差具有的抗干扰能力, 因此, 建议采用疫苗综合保护率 b_{v+p} 作为疫苗的一种评价指标。

6. 新冠病毒疫苗三期试验合理的中期揭盲条件及疫苗具有显著性作用指标研究

在采用 b_{v+p} 作为疫苗接种综合有效性的评价指标后, 在防护措施保护率 b_p 较大时, 结论 3 涉及的三期试验无法揭盲的问题仍然存在, 特别是对保护效果越好的疫苗, 越会发生这类问题, 因此, 必须给出合理的揭盲条件。

假设新冠病毒疫苗三期试验进行了三个月还不能满足总发病人数达到统计学要求时, 根据结论 3 知道主要原因是由于防护措施保护率 b_p 较大造成的。而在防护措施保护率 b_p 较大情况下, 根据结论 5 知道, 此时由 $b_{v/p}$ 的相对误差引起 b_{v+p} 的相对误差较小。为了快速应对新冠病毒的需要, 同时也考虑到试验周期越长引起 $b_{v/p}$ 误差越大(参考结论 1 和公式(12)), 我们建议把三期试验的中期揭盲条件修改为, 以试验三个月为限, 在总发病人数达到统计学要求时可提前结束。

从公式(13)可见, 在防护措施保护率 b_p 的基础上, 疫苗作用效应对 b_{v+p} 的贡献仅为 $b_{v/p} (1 - b_p)$ 。亦即当防护措施保护率越大时, 疫苗的作用效应被抑制了; 当 $b_p = 1$ 时, 疫苗的作用效应为 0; 只有当 $b_p = 0$ 时, 疫苗的作用效应才能完全得到发挥。因此, 在这里可推出在防护措施保护率足够高的地区, 不一定需要接种疫苗的结论。

综合考虑到经济效益、疫苗对人体可能的副作用等因素, 某地区该不该接种疫苗, 以及接种那款疫苗,

应该要根据疫苗在该地区有没有显著作用来进行判断。我们建议采用 $I = \frac{b_{v+p} - b_p}{b_{v+p}} = \frac{b_{v/p}(1 - b_p)}{b_{v+p}} \times 100\%$ 作

为疫苗保护作用的显著性检验指标，当 $I \geq 5\%$ 时就认为该款疫苗具有显著的保护价值，否则就不接种该款疫苗。然后借助 b_{v+p} 从多款具有显著保护价值的疫苗中选择综合保护率更高的疫苗。

7. 结论和建议

综合以上分析成果，我们得到当前采用的评价疫苗有效性的疫苗保护率指标，不具有可比性，且具有计算的不可靠性，因此 $b_{v/n}$ 和 $b_{v/p}$ 不适合作为疫苗保护率的指标。建议采用防护措施和疫苗共同作用下的保护率 b_{v+p} 作为疫苗保护率的一种综合评价指标。

结合引进的疫苗作用显著性指标 I ，我们进一步就三期试验给出如下三个建议。

- 1) 首先尽量选择防护措施不足的国家进行疫苗三期试验。
- 2) **三期揭盲的条件设定为：**试验以三个月为限，在总发病人数达到统计学要求时提前结束。
- 3) 评价过程分两步。

第一步：计算疫苗在试验地区的显著性检验指标 I ，当 $I \geq 5\%$ 时就认为该款疫苗在当地具有显著的保护价值，这款疫苗作为该试验地区的备选疫苗。

第二步：对通过显著性检验指标的疫苗计算 b_{v+p} 。通过该指标，并结合其它因素，在全球范围选择

Table 3. I and b_{v+p} vaccines indicators for the five enterprises that are currently progressing rapidly

表 3. 目前进展较快的 5 家企业疫苗的 I 和 b_{v+p} 指标

疫苗生产企业	莫德纳	辉瑞	阿斯利康	国药中生(阿联酋)	北京科兴	
					(土耳其)	(巴西)
$I(\%)$	89.1	51.9	64.7	26.7	34.2	42.9
$b_p(\%)$	10.4	45.5	34.1	70.2	63.7	50.9
$b_{v/p}(\%)$	94.5	90	95	86	91.25	78
$b_{v+p}(\%)$	95.1	94.6	96.7	95.8	96.8	89.2

合适的疫苗产品进行接种。最后表 3 给出了目前进展较快的 5 家企业疫苗的 I 和 b_{v+p} 指标供大家参考。从表 3 可见，所有企业的疫苗接种显著性检验指标 I 都大于 5%，也就是说各企业的疫苗对三期试验所在国来讲都具有接种的价值。由于各企业的 b_{v+p} 都达到接近或超过 90%，说明各疫苗的综合保护率都非常好。

我国康希诺公司的疫苗是在平均防护措施保护率为 $b_p = 71.5\%$ 的国家进行的三期试验，即使假设 $b_{v/p}$ 仅仅为 51%，就现在监管部门的标准来看似乎刚合格，但实际综合保护率能够达到 $b_{v+p} = 86\%$ ，显著性指标 $I = 16.8\%$ ；假设显著性指标刚好达到 $I = 5\%$ ，则此时 $b_{v+p} = 75.3\%$ ，显然该疫苗我们认为仍然具有对人类的显著保护作用和推广使用价值，但按照公式(13)计算出的 $b_{v/p}$ 却只有 13.3%，显然按现行疫苗保护率要求来看，就是要被淘汰的疫苗，造成这种严重后果的原因，就是在防护措施高等级背景下，采用了不合理的评估指标 $b_{v/p}$ 造成的，这种情况出现的可能性与疫苗是哪家企业生产无关。

参考文献

- [1] 医学名词审定委员会全科医学与社区卫生名词审定分委员会. 全科医学与社区卫生名词[M]. 北京: 科学出版社, 2004.