

·疾病预防控制·

基于固定研究时长模式下扩展检测阴性设计评价疫苗长期效果的研究设计

舒婷^{1,2}, 曾祥艳², 冯浚铃¹, 王陵^{1,3}

1.空军军医大学军事预防医学系卫生统计学教研室,陕西 西安 710032;

2.桂林电子科技大学数学与计算科学学院,广西 桂林 541004;

3.空军军医大学特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室,陕西 西安 710032

摘要:目的 考虑个体易感性、接种状态、接种时间等因素导致的异质性以及就医行为混杂对疫苗长期效果评价的影响,探究适合评价疫苗长期效果的研究设计。方法 本研究采用蒙特卡洛模拟法,对检测阴性设计(test-negative design, TND)进行扩展,在固定研究时长模式下考虑恒定疫苗效力和两种时依疫苗效力,构建基于时间限制性样条的多元 logistic 回归模型和半参数广义加性模型,评价疫苗长期效果。结果 仅考虑疫苗效力变化时,两模型估计的疫苗有效性(vaccine effectiveness, VE)变化曲线均能较准确地拟合真实 VE 的衰减趋势,仅略高于真实 VE(约 1%~3%)。VE 变化曲线受接种率、全人群流感样概率均值和已接种人群流感样概率的影响较小。结论 固定研究时长模式下的扩展 TND 研究为评价疫苗长期效果提供了一个具有可行性的新思路,以期推广至其他种类的疫苗。两模型随时间变化的拟合效果较好且无明显差异。但未全面考虑其他异质性影响因素以及加入转组后的扩展 TND 的模拟实验,需进一步探索研究。

关键词:扩展 TND;限制性立方样条;时依性;疫苗长期有效性

中图分类号:R186 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)05-931-07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202411070

Research design for evaluating long-term vaccine effectiveness based on extended test-negative design under fixed study duration model

SHU Ting*, ZENG Xiang-yan, FENG Jun-ling, WANG Ling

*Department of Health Statistics, Military Preventive Medicine, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To explore a suitable research design for evaluating the long-term effects of vaccines, taking into account the heterogeneity caused by individual susceptibility, vaccination status, vaccination timing, and the confounding effects of healthcare-seeking behavior. **Methods** This study employed a Monte Carlo simulation method to extend the Test-Negative Design (TND), considering constant vaccine efficacy and two types of time-dependent vaccine efficacy under a fixed study duration model. A multivariable logistic regression model and a semi-parametric generalized additive model based on restricted cubic splines were constructed to evaluate the long-term effects of vaccines. **Results** When only considering changes in vaccine efficacy, the estimated vaccine effectiveness (VE) curves from both models accurately fit the actual decay trend of VE, being only slightly higher than the true VE (approximately 1%-3%). The VE curves were minimally affected by vaccination rates, the mean probability of influenza-like illness in the entire population, and the probability of influenza-like illness in the vaccinated population. **Conclusion** The extended TND under a fixed study duration model provides a feasible new approach for evaluating long-term vaccine effectiveness, with the potential for application to other types of vaccines. Both models demonstrated good fitting performance over time with no significant differences. However, further exploration is needed to comprehensively consider other heterogeneous influencing factors and to conduct simulation experiments with the extended TND after group assignment.

Keywords: Extended TND; Restricted cubic splines; Time-dependency; Long-term vaccine effectiveness

在当今全球化的时代,疫苗作为预防和控制传染

病的传播和爆发的重要手段,在全球公共卫生领域发挥着举足轻重的作用。新疫苗通过Ⅲ期随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)的安全性和保护效力的评价后获批上市或紧急授权(emergency use authorization, EUA)后投入现实世界使用。由于

基金项目:国家自然科学基金项目(82273729)

作者简介:舒婷(2000—),女,硕士在读,研究方向:临床研究设计与方法学研究

通信作者:王陵, E-mail:lynnw@fmmu.edu.cn

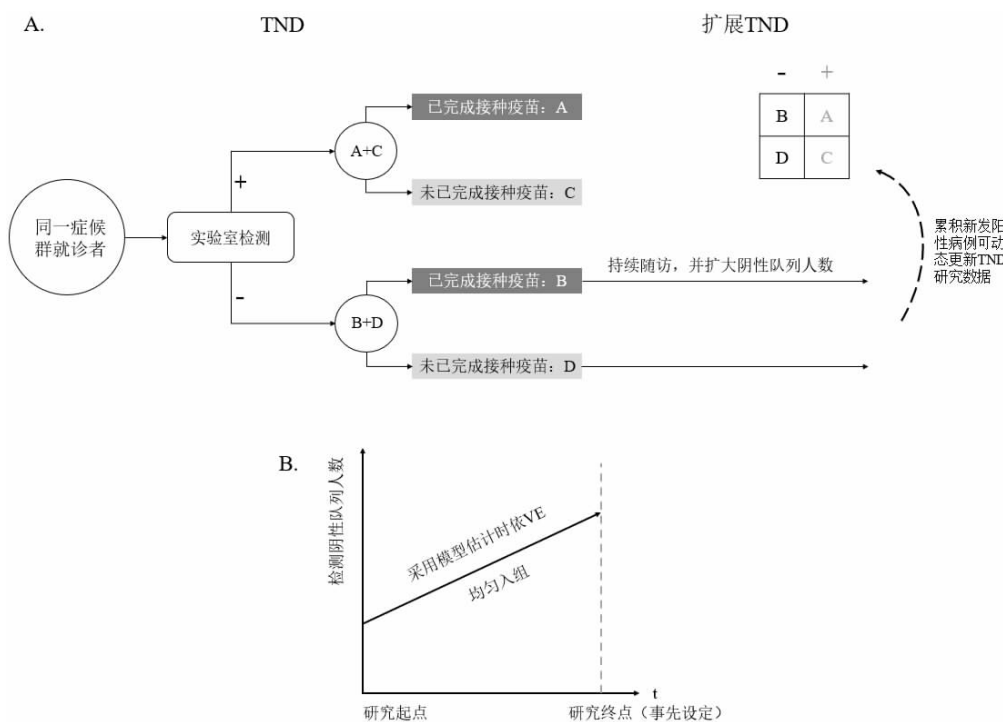
RCT 研究在 EUA 前的随访时间较短且 EUA 后安慰剂组应获得有效的接种而不能作为疫苗长期效果评价的研究方法,需要进一步对真实世界人群中的疫苗效果和安全性进行长期综合评价以确认疫苗的公共卫生价值,同时对于新疫苗来说进行长期效果评价是获得社会认可的必要研究过程。

检测阴性设计(test-negative design, TND)因其在同一症候群的患者中展开研究,能够有效地减少选择偏倚和就医行为混杂而被广泛应用于真实世界研究中疫苗效果评价。但采用 TND 的大量研究^[1-4]中局限于疫苗接种后某时点下不同接种剂次、不同毒株、疫苗种类、是否加强/序贯接种的相对效果评价。该方法通过比较接种疫苗后检测阳性人群比例与未接种疫苗但检测阴性人群比例,计算过程较为简单,仅考虑瞬时的感染状态和接种状态,未考虑年龄、距疫苗接种时间等混杂因素,只能初步估算出疫苗单个时间点的疫苗有效性(vaccine effectiveness, VE)。现有文献中采用以感染状态为因变量的 logistic 回归对 TND 评估 VE 的方法进行了改进^[5],如 Andrejko、Desai 等^[6-7]采用对年龄、性别、实验室检测时间等多个变量进行匹配的条件 logistic 回归模型,Butt 等^[8]利用倾向性分来匹配病例和对照的 logistic 回归模型,Sheikh 等^[9]采用以年龄、距疫苗接种时间为平滑项的广义加性 logistic 回归模型对不同年龄组、不同接种剂次人群的疫苗有效性进行评估等。

随着时间推移疫苗效力本身会发生衰减,多个研究表明 COVID-19 疫苗在完成两剂接种一个月后疫苗有效性达到最大值或对死亡、住院等严重临床后果有较高的保护作用(>90%)^[10-11],但五个月后 VE 将衰减至 40%左右^[12]。类似地,不同亚型流感疫苗的 VE 基本保持 5~6 个月大于 0 且在流感季节期间衰减^[13-14]。由此可见,疫苗诱导产生的相对保护效力以较快的速度减弱,个体获得短暂的保护失效后可能会再次感染,对不同年龄段和人群的风险程度进行序贯或加强接种以及最佳时机成为必要考虑的问题。在此背景下,本文计划基于 TND 加入随访过程以探究适合疫苗长期效果评价的研究设计,在固定研究时长模式下分析比较现有 VE 评价模型的适用性,开展模拟实验初步探索该设计的可行性。

1 材料与方法

1.1 扩展 TND 的提出 无论是 RCT 研究^[15]还是现有的 TND 研究,在评价疫苗长期效果方面均存在不同程度的问题,有待进一步完善和优化。本研究提出扩展 TND 设计,即在原 TND 基础上持续随访检测阴性人群,进一步评价长期预防效果。本文的扩展 TND 研究是基于固定研究时长模式展开,即研究开始前确定随访时间,TND 研究与扩展的检测阴性人群随访同时开始于研究起点且同时结束于计划的研究截点,期间不断增加阴性队列的研究样本量。见图 1。



注:图 A 为 TND 和扩展 TND 示意图;图 B 为固定研究时长模式下的扩展 TND 时间-人数示意图。

图 1 扩展 TND 评价疫苗效果示意图

Figure 1 Schematic diagram of extended TND evaluation of vaccine effectiveness

扩展 TND 最大的优势是可以通过前瞻性阴性人群的时依性影响、病原体变异、接种状态的改变等信息,弥补 TND 回顾性收集数据的缺陷,同时在随访过程中也可以动态更新 TND 研究数据,实时调整同时段基于 TND 的时依性 VE 估计,优化评价结果。

1.2 评价模型 近年来,很多学者开始采用非线性的方法校正连续型混杂,如回归样条模型^[16-17]、广义加性模型^[9]等。本文以 COVID-19 疫苗效果评价为研究背景,参考 Ferdinands, Nikas 等^[16,18]的研究,在真实世界人群中模拟疫苗接种、病毒感染等数据,构建与回顾性数据整合的疫苗长期效果评价模型,包括基于时间限制性样条函数的多元 logistic 回归模型和半参数广义加性模型,并比较两者的优劣。模型构建考虑个体间存在感染风险异质性的时依混合效应,探索在固定研究时长模式下适合疫苗效力恒定和两种疫苗效力随时间变化的 VE 评价策略。

1.2.1 基于时间限制性样条的多元 logistic 回归模型估计 VE 限制性立方样条 / 自然样条(restricted cubic splines/natural splines, RCS/NS)中节点的个数可由研究人员根据研究背景和数据量选择,且研究表明节点的重要性大于位置^[19]。为了选择出拟合度最优的模型,在模拟实验中节点数的取值范围设为 3~6,从中选择出赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)最小的 RCS 函数。将 RCS 函数引入 logistic 回归中,即可得到基于时间限制性样条的多元 logistic 回归模型。模型如下:

$$\text{logit}(P_{\text{test}=1}) = \beta_0 + \beta_1 I(\text{vacc}) + \text{rcs}(\text{vaccine}, n) + \sum_{i=2}^6 \beta_i x_{i-1}$$

其中, test=1 为实验室检测为阳性,否则为 0; $P_{\text{test}=1}$ 为实验室检测为阳性的概率; (vacc) 为完成疫苗接种指示变量,值为 1 表示接种,值为 0 表示未接种; vaccine 为距疫苗完成接种天数(未接种疫苗的受试者为 0),作为限制性样条函数纳入模型即 rcs(vaccine, n), n 为自定义的节点数; β 为回归系数; x_i 为协变量包括性别、年龄等。

1.2.2 半参数广义加性模型估计 VE 广义加性模型(generalized additive model, GAM)主要用于研究两个或多个连续型预测变量之间的交互作用。在实际应用中,若将所有可加项都作为非参数形式纳入模型时会导致模型计算量较大、拟合速率过慢、过度拟合等问题^[20]。因此模拟实验中仅将关注的连续型混杂因素(如距完成疫苗接种天数)作为非参数形式纳入模型,其他的因素以与广义线性模型相似的参数形式纳入,即半参数广义加性模型(sem-parametric generalized additive model)表示为下式:

$$g(\mu) = S_0 + \beta_1 X_1 + S_2(X_2) + \dots + S_p(X_p) + \varepsilon$$

$$\eta = S_0 + \sum_{i=1}^p S_i(X_i)$$

其中, $\mu = E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p)$; $g(\cdot)$ 为连接函数,响应变量的分布决定其连接函数的形式; $S_i(\cdot)$ 为平滑函数。

2 结果

针对已提出的扩展 TND 及其评价模型,基于软件 R 4.4.1,采用蒙特卡洛模拟法(Monte Carlo simulation, MC)进行模拟实验,在固定研究时长模式和不同疫苗效力衰减模式下初步探索扩展 TND 评价疫苗长期效果的可行性和模型的拟合度。

2.1 模拟场景 对 TND 研究中实验室检测结果阴性人群进行持续随访,扩展研究时长设定为一年,随访过程中按月记录实验室检测结果新发生感染状态、距完成疫苗接种天数等信息动态代入研究模型中估计时依性的 VE,同时调整同一时段基于 TND 的时依性 VE 估计。并基于全人群进行定期监测 VE 衰减情况,作为 TND 随访研究的模拟参照。假设扩展研究开始前 1 个月内所有随机接种人群在均已完成接种并获得部分免疫保护,实验室检测结果具有高度敏感性和特异性(即不考虑假阳性和假阴性的检测结果)且非目标病原体感染不影响目标病原体的检测结果。

2.2 参数设置 本模拟实验涉及的主要参数见表 1。在不同参数组合和疫苗效力模式下模拟总体 VE 的衰减情况并绘制出 VE 衰减曲线。其中参数组合出现特殊情况时分别进行相应处理:当未接种人群流感样概率小于已接种人群流感样概率时,不符合实际情况,故不进行模拟;当未接种人群流感样概率大于 100%,基于实际情况均改为 100% 带入模拟。

表 1 参数设置及取值

Table 1 Parameter settings and values		
参数名称	符号	参数取值
总人群接种率	v_{cover}	10%、30%、50%、60%
研究样本量	n	10 000
疫苗有效性(初始值)	rVE	随时间衰减(70%)
未接种人群感染率	AR_1	15%
脱落率	Dp	1%
已接种人群感染率	AR_2	$AR_1 * (1 - rVE)$
全人群流感样概率均值	ILL	30%、50%、70%
已接种人群流感样率	ILL_1	10%、30%、50%
未接种人群流感样率	ILL_2	$\frac{ILL - v_{cover} * ILL_1}{1 - v_{cover}}$

2.3 模拟步骤 第一步,建立在 210 d 内初始疫苗有效性由 70% 衰减至 10% 的线性衰减函数和指数衰减函数,并创建长度为 360 d 的递减序列,见图 2。

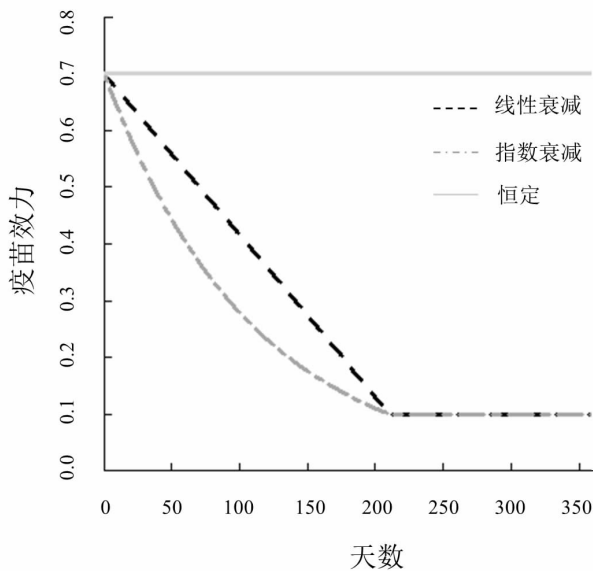


图 2 210 d 内恒定和两种时依性的疫苗效力

Figure 2 Constant and time-dependent vaccine efficacy during 210 days

文献^[4]显示 COVID-19 疫苗在接种 7~180 d 后有效性从 77% 衰减至 22%，由于本实验研究时间较长故设置 VE 衰减范围为 210 d 内由 70% 衰减至 10% 后维持稳定。

第二步,设置相关模拟参数取值。创建感染状态、接种状态、流感样状态、距完成疫苗接种天数、年龄、性别 7 个变量在内的 200 万人群总体框。

第三步,在患流感样且实验室检测结果为阴性的人群中随机抽取 $n=10\ 000$ 的样本框作为纳入研究总人数。设定固定研究时长为 12 个月,采用均匀入组的方式纳入研究,以实现持续入组直至研究结束和扩大入组样本量。

第四步,基于总体框中已接种人群距完成疫苗接种天数的增长,观察不同距完成疫苗接种天数下群体疫苗有效性(1-RR)的衰减情况。

第五步,考虑每个月纳入研究人数的增长并剔除既往阳性病例,动态增加已接种人群中个体距完成疫苗接种天数(未接种人群保持不变)从而获得因距完成疫苗接种天数不同导致呈现出不同的感染率。

第六步,依据线性衰减函数或指数衰减函数得出不同时间点下 VE 的衰减程度,动态检测随访过程中转阳人群以及脱落人群。以此循环将生成的 12 个分析数据集并导入列表(除研究开始时的基础数据)。

第七步,基于 TND 算法(1-OR)计算不同研究时间点下纳入不同距完成疫苗接种天数总人群的 VE 衰减情况。同时,构建以疫苗感染状态为因变量,距完成疫苗接种天数的 RCS 函数为自变量的多元 logistic 回归模型和以距完成疫苗接种天数和年龄拟合非参数形式的平滑样条的半参数广义加性模型。计算出

个体接种疫苗和个体未接种疫苗发生感染的预测概率,取平均后得出估计 VE。

第八步,对以上步骤循环 200 次产生的多个 VE 值,采用均值作为最终估计 VE 的点估计值以及 bootstrap 方法计算 95% 置信区间作为 VE 的区间估计值。见图 3。

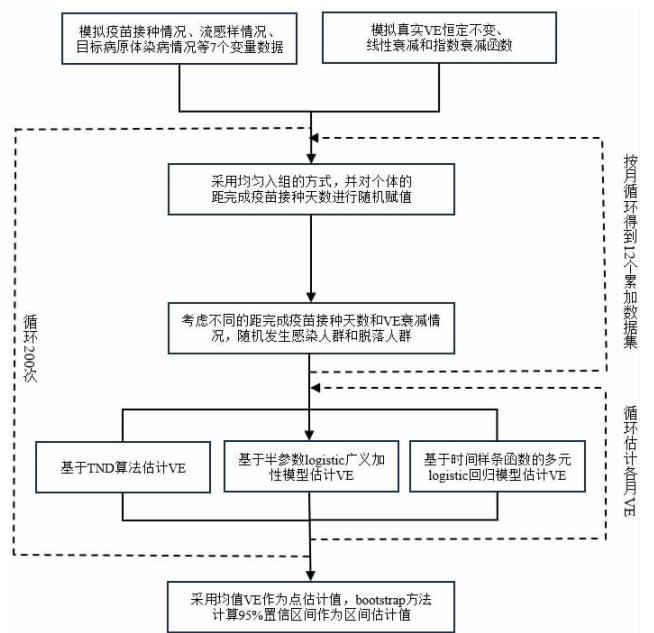


图 3 模拟流程图

Figure 3 Simulation flow chart

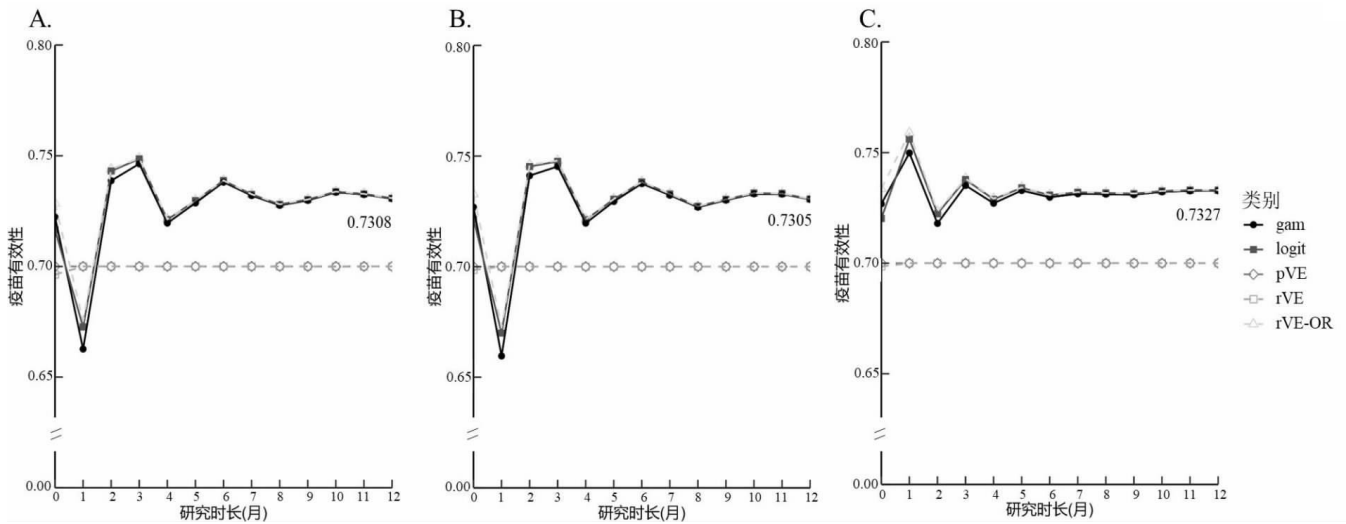
2.4 模拟结果

2.4.1 疫苗效力恒定模式下的长期效果评估 当疫苗效力为恒定 70%(即已接种人群的感染风险不随时间递增或递减)时,基于 TND 估计的 VE 与基于时间限制性样条的多元 logistic 回归模型、半参数广义加性模型估计的 VE 曲线近乎重合,三者之间的差异均小于 0.01% 可忽略不计。但与真实 VE 仍存在一定程度上的偏倚。通过不同参数组合的模拟实验发现,VE 曲线受接种率、流感样概率均值以及已接种人群流感样概率影响较小,前期估计 VE 略有波动,随着研究样本量的增加最终会趋于平稳,约为 73%。见图 4。

2.4.2 疫苗效力线性 / 指数衰减模式下的长期效果评估 当疫苗效力为线性衰减模式(即已接种人群的感染风险随时间线性递增)或指数衰减模式(即已接种人群的感染风险随时间指数递增)时,仍可以得出三种估计 VE 方法的结果无明显差异。与基于全人群的真实 VE 相比两模型均能较准确地拟合出在群体中疫苗有效性的衰减情况,但衰减过程中两者都高估了 VE,差异约为 1%~3%。当接种率较低且研究所纳入的样本量较小时,VE 衰减曲线会出现波动而后能

够准确估计,见图 5、6。由此可以看出研究样本量的设定会影响模型拟合的程度,扩展 TND 适用于大样本量的疫苗研究。通过不同参数组合的模拟实验

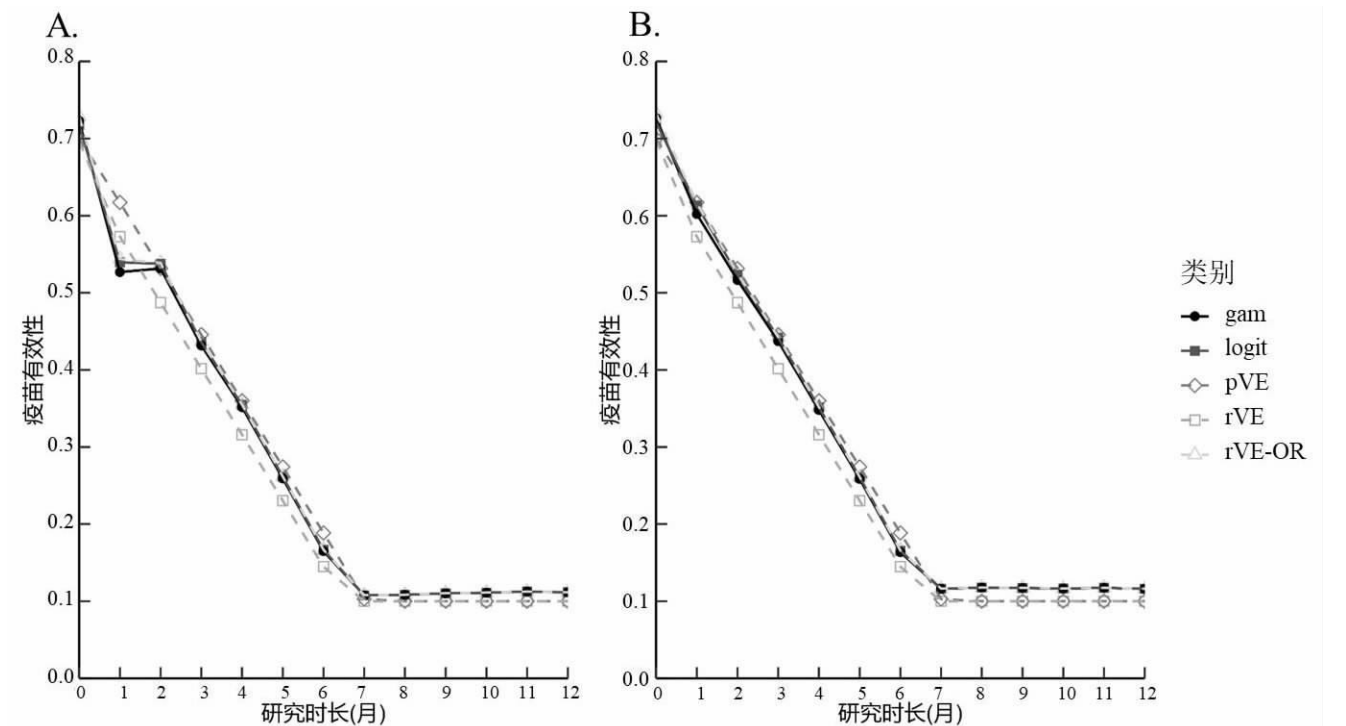
发现,VE 衰减曲线基本不受接种率、流感样概率均值以及已接种人群流感样概率影响,最终估计 VE 维持在 11%。



注:图 A $V_{\text{con}}=30\%$, $ILL_1=30\%$, $ILL_2=30\%$;图 B $V_{\text{con}}=50\%$, $ILL_1=30\%$, $ILL_2=70\%$;图 C $V_{\text{con}}=50\%$, $ILL_1=50\%$, $ILL_2=50\%$;gam 表示基于时间限制性样条的多元 logistic 回归模型绘制的 VE 衰减曲线;logit 表示根据半参数广义加性模型绘制的 VE 衰减曲线;pVE 表示接种完成后 VE 衰减曲线;rVE 表示在全人群中的 VE 衰减曲线;rVE_OR 表示根据 TND 算法绘制的 VE 衰减曲线。

图 4 疫苗效力为恒定 70%模式下 VE 变化曲线图

Figure 4 Change curve of VE under constant 70% vaccine efficacy mode



注:图 A $V_{\text{con}}=30\%$, $ILL_1=30\%$, $ILL_2=58.6\%$;图 B $V_{\text{con}}=50\%$, $ILL_1=30\%$, $ILL_2=70\%$;gam、logit、pVE、rVE、rVE_OR 注释见图 4。

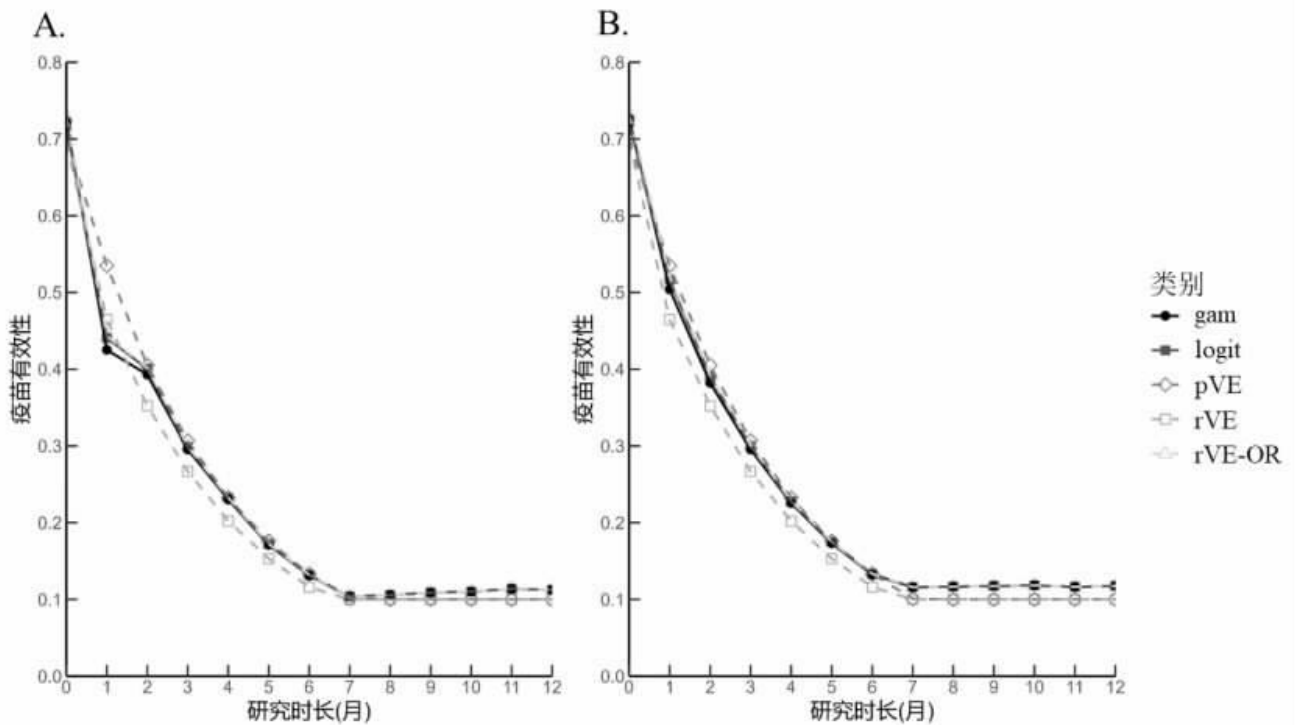
图 5 疫苗效力为线性衰减模式下 VE 变化曲线图

Figure 5 Change curve of VE in linear decline mode of vaccine efficacy

3 讨论

在既往真实世界研究中均监测到流感、COVID-19 等疫苗的有效性随时间出现不同程度的

减弱,本文考虑实际情况设置不同的疫苗效力进行模拟实验,以期更好地切合真实世界人群中疫苗长期效果。大多数流感疫苗研究都是直接基于实际收集的数据通过时依 logistic 模型估计 VE,缺乏前瞻性的收



注:图 A $V_{omc}=30\%$, $ILL_1=30\%$, $ILL_2=58.6\%$;图 B $V_{omc}=50\%$, $ILL_1=30\%$, $ILL_2=70\%$;gam、logit、pVE、rVE、rVE_OR 注释见图 4。

图 6 疫苗效力为指数衰减模式下 VE 变化曲线图

Figure 6 Change curve of VE in exponential decline mode of vaccine efficacy

集随访信息来完善后续研究结果,并且运用 TND 评价 COVID-19 疫苗有效性的文献中少有评估疫苗长期效果的研究。本研究对 TND 进行扩展,在检测阴性人群中进行固定研究时长为一年的长期随访以获得前瞻性的信息,期间不断滚动增加检测阴性队列人数,扩大研究样本量得到准确的结果。此设计能够简化长期数据的收集过程,利用现有数据转化为队列研究进行后续监测,减少了资源的浪费最大化地利用研究数据。实验分别模拟了疫苗效力在完成接种后 210 d 内呈恒定、线性衰减和指数衰减的情况,三种估计 VE 方法的结果均符合实际的衰减趋势且结果略高估于全人群的衰减结果,说明仅考虑疫苗效力时基于时间限制性样条的多元 logistic 模型和半参数广义加性模型的拟合能力并无明显差异,可能是因为个体的年龄、地区等异质性因素未完全纳入模型以及 TND 纳入方式导致存在一定程度上的选择偏倚。

本文提出的扩展 TND 与传统 TND 在实际应用中的不同点主要体现在两个方面:一是数据采集时传统 TND 只是回顾性地收集同一症候群患者的实验室检测结果,没有考虑后续患者的动态数据变化;而扩展 TND 在研究开始时采用与传统 TND 一致的回顾性收集数据方式,后续研究过程中前瞻性收集检测阴性人群的随访信息,同时不断增加检测阴性队列人数以扩大研究样本量。二是传统 TND 不涉及随访过程,仅研究感兴趣时间节点下的 VE;而扩展 TND 可根据研究预先设置的固定研究时长来设计满足研究要求

的病例报告表,按月(或周、天)对已纳入研究的人群进行监测随访,前瞻性收集实验室检测数据,动态监测 VE 的变化。由于真实世界研究中也存在伦理学的实际问题,后续应在扩展 TND 研究中引入 RCT 研究^[1]提及的转组设计理念,即对纳入研究但未接种的人群进行疫苗接种,动态地改变接种状态和感染状态。在长期随访过程中结合转组设计更符合真实世界的接种疫苗情况。在模型中调整距完成疫苗接种天数在内的潜在混在因素,个体因完成疫苗接种时间不同而表现出感染风险的异质性。传统 TND 在实际应用中并没有类似的考量。

综上所述,固定研究时长模式下的扩展 TND 研究为评价疫苗长期效果提供了一个具有可行性的新思路,立足于 COVID-19 疫苗展开研究,模拟实验中也考虑不同的接种率、目标病原体感染率和患流感样率,以期推广至其他种类疫苗。但本文的模拟实验仅验证了两模型在疫苗效力的恒定和时依衰减情况下的适用性,并未引入转组设计后的扩展 TND。后续仍需在此基础上进行模拟实验,同时纳入年龄、地区等影响疫苗有效性异质性的因素,进一步探索模型的适用性。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (B.1.1.529) variant[J]. New England

- Journal of Medicine, 2022, 386(16): 1532–1546.
- [2] Lewis NM, Zhu YW, Peltan ID, et al. Vaccine effectiveness against influenza A–Associated hospitalization, organ failure, and death: United States, 2022–2023[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2024, 78 (4): 1056–1064.
- [3] Reynolds MW, Secora A, Joules A, et al. Evaluating real–world COVID–19 vaccine effectiveness using a test–negative case–control design [J]. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2022, 11 (16): 1161–1172.
- [4] Rosa RG, Falavigna M, Manfio JL, et al. BNT162b2 mRNA COVID–19 against symptomatic Omicron infection following a mass vaccination campaign in southern Brazil: A prospective test–negative design study[J]. *Vaccine*, 2023, 41(37): 5461–5468.
- [5] Mésidor M, Liu Y, Talbot D, et al. Test negative design for vaccine effectiveness estimation in the context of the COVID–19 pandemic: A systematic methodology review [J]. *Vaccine*, 2024, 42 (5): 995–1003.
- [6] Andrejko KL, Pry J, Myers JF, et al. Prevention of coronavirus disease 2019 (COVID–19) by mRNA–Based vaccines within the general population of California[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 74(8): 1382–1389.
- [7] Desai D, Khan AR, Soneja M, et al. Effectiveness of an inactivated virus–based SARS–CoV–2 vaccine, BBV152, in India: a test–negative, case–control study [J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(3): 349–356.
- [8] Butt AA, Omer SB, Yan P, et al. SARS–CoV–2 vaccine effectiveness in a High–Risk National population in a Real–World setting [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2021, 174(10): 1404–1408.
- [9] Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, et al. Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in Scotland (EAVE II): a National cohort study with nested test–negative design [J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22 (7): 959–966.
- [10] Chuenkitmongkol S, Solante R, Burhan E, et al. Expert review on global real–world vaccine effectiveness against SARS–CoV–2 [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2022, 21(9): 1255–1268.
- [11] Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS–CoV–2 infection in Qatar [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(24): e83.
- [12] Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID–19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10309): 1407–1416.
- [13] Ray GT, Lewis N, Klein NP, et al. Intraseason waning of influenza vaccine effectiveness [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68(10): 1623–1630.
- [14] Gherasim A, Pozo F, de Mateo S, et al. Waning protection of influenza vaccine against mild laboratory confirmed influenza A (H3N2) and B in Spain, season 2014–15[J]. *Vaccine*, 2016, 34(20): 2371–2377.
- [15] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV–19 vaccine (AZD1222) against SARS–CoV–2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK[J]. *The Lancet*, 2021, 397(10269): 99–111.
- [16] Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011–12 through 2014–15 [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 64(5): 544–550.
- [17] Kissling E, Pozo F, Martínez–Baz I, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza A subtypes in Europe: results from the 2021–2022 I–MOVE primary care multicentre study [J]. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2023, 17(1): e13069.
- [18] Nikas A, Ahmed H, Zarnitsyna VI. Estimating waning of vaccine effectiveness: a simulation study [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2023, 76(3): 479–486.
- [19] 罗剑锋, 金欢, 李宝月, 等. 限制性立方样条在非线性回归中的应用研究[J]. *中国卫生统计*, 2010, (3): 4.
- Luo JF, Jin H, Li BY, et al. Application of restricted cubic splines to nonlinear regression [J]. *China Health Statistics*, 2010, (3): 4. (In Chinese)
- [20] 李丽霞, 郜艳晖, 周舒冬, 等. 广义加性模型及其应用[J]. *中国卫生统计*, 2007, 24(3): 2.
- Li LX, Gao YH, Zhou SD, et al. Generalized additive model and its application[J]. *China Health Statistics*, 2007, 24(3): 2. (In Chinese)
- [21] Follmann D, Fintzi J, Fay MP, et al. A Deferred–Vaccination design to assess durability of COVID–19 vaccine effect after the placebo group is vaccinated [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2021, 174(8): 1118–1125.

收稿日期: 2024–11–07

(上接第 899 页)

- cognitive function of the elderly in China [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(5): 883–887. (In Chinese)
- [17] Yin JM, John A, Cadar D. Bidirectional associations of depressive symptoms and cognitive function over time [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(6): e2416305.
- [18] 耿倩, 孙丽薇, 张好, 等. 睡眠质量和认知储备在抑郁症状与社区老年人认知功能中的中介作用[J]. *现代预防医学*, 2024, 51 (14): 2609–2614, 2654.
- Geng Q, Sun LW, Zhang Y, et al. Mediating effect of sleep quality and cognitive reserve on depressive symptoms and cognitive function in community–dwelling elderly people [J]. *Mod Prev Med*, 2024, 51 (14): 2609–2614, 2654. (In Chinese)
- [19] Li W, Yue L, Xiao S. Association between Internet use, cognitive function, and globus pallidus volumes: a study among the elderly in Chinese communities [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 886974.
- [20] Park HK, Chung J, Ha J. Acceptance of technology related to healthcare among older Korean adults in rural areas: A mixed–method study [J]. *Technology in Society*, 2023, 72: 102182.
- [21] Grande G, Marengoni A, Vetrano DL, et al. Multimorbidity burden and dementia risk in older adults: The role of inflammation and genetics [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2021, 17(5): 768–776.

收稿日期: 2024–09–05