

中国首批次甲型H1N1流感疫苗上市后 安全性与保护效果的研究

纪文艳 卢莉 吕敏 苗良 高婷 黄若刚 索罗丹 刘东磊 马蕊 虞睿
张朱佳子 刘维祥 曾阳 李晓梅 吴疆

【摘要】 目的 了解和掌握由中国自行研制的甲型H1N1流感疫苗的安全性及保护效果。方法 采用描述流行病学、队列研究方法,对95 244名首批次接种甲型H1N1流感疫苗的受种者,开展安全性与流行病学保护效果评价。结果 95 244名首批次接种甲型H1N1流感疫苗人员中,累计报告不良反应人数为193例,报告率为2.03%;其中71.0%(137/193)的病例发生在接种后24 h内。有81例不良反应确认与接种疫苗有关,其中78例(96.3%)属轻微反应。所有接种对象在接种后12周内未报告吉兰-巴雷综合征。甲型H1N1流感疫苗在不考虑接种率的情况下保护率可达到80.9%。结论 甲型H1N1流感疫苗具有良好的安全性和流行病学保护效果。

【关键词】 甲型H1N1流感疫苗;安全性;保护效果

Safety and epidemiological effects of the first China-made mass A (H1N1) influenza vaccination Ji Wen-yan, LU Li, LV Min, MIAO Liang, GAO Ting, HUANG Ruo-gang, SUO Luo-dan, LIU Dong-lei, MA Rui, YU Rui, ZHANGZHU Jia-zi, LIU Wei-xiang, ZENG Yang, LI Xiao-mei, WU Jiang. Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China

Corresponding author: WU Jiang, Email: wj81732@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and epidemiological effects on the first mass vaccination program, using the China-made A (H1N1) influenza vaccine. Methods Descriptive epidemiology and cohort study design were used to assess the influenza A H1N1 vaccine on its safety and epidemiological effects. Results 95 244 subjects were immunized with A (H1N1) influenza vaccine. 193 adverse events were reported through AEFI Management System, with the Reported rates of AEFI as 2.03%. Most of the adverse events (137/193, 71.0%) happened during the first 24 hours after immunization was carried out. Of 81 adverse reactions confirmed to be related to immunization, with 78 (96.3%) showed mild reactions. No Guillain-Barre Syndrome related to vaccination was reported through the AEFI Management System. The epidemiological protection rate of A (H1N1) vaccine could reach 80.9% when the coverage was not considered. Conclusion The A (H1N1) influenza vaccine showed a similar safety profile to seasonal flu vaccine. The vaccine demonstrated a good epidemiological effects against A (H1N1) influenza virus infection.

【Key words】 A (H1N1) influenza vaccine; Safety; Epidemiological effect

中国食品药品监督管理局在2009年9月8日正式批准全国首批甲型H1N1流感疫苗上市。根据中国甲型H1N1联防联控机制疫苗专家组的意见,该批疫苗首先用于我国“60年国庆庆典”参与人员和保障人员,主要包括大中小学生和各部门工作人员。为了充分评估该批次疫苗接种后的安全性和流行病学保护效果,北京市疾病预防控制中心有关专业人员对上述人群进行了为期3个月的追踪观察,

结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:安全性研究包括所有的95 244名受种者;疫苗保护效果研究以参与此次疫苗接种的中小学校作为观察单位,研究对象包括本次疫苗接种的25 037名中小学生及其所在学校未接种疫苗的244 091名中小学生。

2. 资料来源:受种者基本信息由“60年国庆庆典”指挥部提供。包括年龄、性别、出生日期、所在单位等。疑似预防接种不良反应(AEFI)信息由北京市AEFI报告系统获取。不良反应的确认和分类由

北京市不良反应调查诊断小组按照患者主诉和临床表现逐一进行诊断和分类。甲型H1N1流感确诊病例的信息来自“北京市疾病监测信息报告系统”，所有病例的诊断和报告由北京市卫生局指定医疗机构开展。诊断标准统一按照卫生部《甲型H1N1流感诊疗方案》。病例收集的范围仅限于2009年9月26日至11月15日。

3. 统计学分析：所有资料使用Microsoft Excel 2003、MySQL数据库软件进行数据录入和整理，统计分析使用软件SPSS 13.0。计算指标包括接种组发病率、对照组发病率、相对危险度(RR)、甲型H1N1流感疫苗保护率(PR)。RR=接种组发病率/对照组发病率，PR=(1-OR)×100%。

结 果

1. 接种对象基本情况：本次接种人群的职业分布主要以学生为主，占全部接种人群的75%以上，其中大学生占47.99%、中学生占23.46%、小学生占6.63%(表1)。接种人群年龄主要分布在6~60岁，其中18~30岁占全部人群的55.10%(表2)。男性48 203人、女性47 041，男女性别比为1.02:1。

表1 北京市接种甲型H1N1流感疫苗者职业分布

职业	接种人数	构成比(%)	职业	接种人数	构成比(%)
大学生	45 707	47.99	农民	1 808	1.90
中学生	22 346	23.46	医务人员	621	0.65
小学生	6 319	6.63	商业服务人员	2 018	2.12
教师	2 374	2.49	离退人员	714	0.75
干部职员	6 662	6.99	其他	1 060	1.11
工人	5 615	5.90	合计	95 244	100.00

2. AEFI报告情况：疫苗接种后累计报告AEFI人数为193例，报告率为2.03‰。6~11岁组、12~17岁组报告发生率高于18~30岁组、31~60岁组及60岁以上组(表2)。其中71.0%(137/193)的病例发生在24 h内(表3)。81例AEFI确认与疫苗有关，其中78例(96.3%)属轻微反应；不良反应分级情况见表4。其中最常见不良反应为发热(表5)。截至全部接种工作完成12周，未接到接种人群发生吉兰-巴雷综合征(GBS)等神经系统严重不良反应的报告。

3. 疫苗保护效果观察：本次共计接种北京市中小學生25 037人，未接种中小學生244 091人。随后2009年11月初又开展第二次大规模接种，为避免第二次接种及其混杂因素影响首批次疫苗接种效果评价，本研究将确诊病例收集的日期限定为本次疫苗接种工作全部结束的第2天(2009年9月26日)，至

表2 各年龄组人群接种甲型H1N1流感疫苗不良反应发生例数和报告发生率(%)

年龄组(岁)	接种人数	一般反应	异常反应	疫苗质量及实施差错事故	偶合症	心因性反应	不明原因	合计	报告发生率(95%CI)
4~	5 421	9	0	0	14	18	1	42	0.77(0.54~1.01)
12~	24 233	18	10	0	32	9	0	69	0.28(0.22~0.35)
18~	52 479	10	24	0	12	10	4	60	0.11(0.09~0.15)
31~	13 020	6	4	0	5	7	0	22	0.17(0.09~0.23)
>60	91	0	0	0	0	0	0	0	0.00(0.00)
合计	95 244	43	38	0	63	44	5	193	0.02(0.17~0.23)

表3 接种甲型H1N1流感疫苗后发生不良反应例数及与时间的关系

不良反应	发生不良反应时间(h)						合计
	24~	48~	72~	96~	120~	144	
一般反应	36	6	0	1	0	0	43
异常反应	24	10	2	0	1	1	38
疫苗质量和实施差错事故	0	0	0	0	0	0	0
偶合症	30	14	14	5	0	0	63
心因性反应	43	0	1	0	0	0	44
不明原因	4	0	0	1	0	0	5
待定	0	0	0	0	0	0	0
合计	137	30	17	7	1	1	193

表4 接种甲型H1N1流感疫苗后发生不良反应的例数

不良反应	不良反应分级					合计
	1	2	3	4		
局部	4	0	0	0		4
全身	16	21	2	0		39
异常	2	35	1	0		38
合计	22	56	3	0		81

表5 接种甲型H1N1流感疫苗后发生不良反应者主要临床表现

症状	例次	构成比(%)	症状	例次	构成比(%)
发热	90	25.6	腹泻	1	0.3
头痛	31	8.8	过敏	37	10.5
头晕	28	8.0	活动受限	12	3.4
关节痛	1	0.3	注射部位红	2	0.6
肌肉痛	3	0.9	肿	2	0.6
乏力	48	13.7	硬	3	0.9
咳嗽	17	4.8	痒	19	5.4
咽痛	18	5.1	痛	1	0.3
恶心	18	5.1	其他	9	2.7
呕吐	10	2.8	合计	351	100.0
腹痛	1	0.3			

北京市第二次大规模接种后的第2周(2009年11月15日)。期间累计在接种组中发现病例21例，未接种组发现病例1072例，两组的累计报告发病率分别为83.9/10万(21/25 037)和439.2/10万(1072/244 091)，RR=0.191，95%CI: 0.124~0.294；疫苗保护率为

80.9%(95%CI: 70.6% ~ 87.6%)。

进一步考察疫苗接种2周后的流行病学保护效果,即2009年10月9日至11月15日,接种组和未接种组发病率分别为35.9/10万(9/25 037)和277.8/10万(678/244 091)。 $RR=0.129$,95%CI:0.067 ~ 0.250;疫苗保护率为87.1%(95%CI:75.0% ~ 93.3%)。

为进一步评价接种率高对群体免疫效果的影响,依据接种率将纳入研究的中小学校分成2个等级,选择10.00% ~ 50.00%5个点($\geq 10.00\%$ 和 $< 10.00\%$ 、 $\geq 20.00\%$ 和 $< 20.00\%$ 、 $\geq 30.00\%$ 和 $< 30.00\%$ 、 $\geq 40.00\%$ 和 $< 40.00\%$ 、 $\geq 50.00\%$ 和 $< 50.00\%$)进行分级,观察不同接种率情况下未接种人群的发病风险,结果各组间的差异无统计学意义(表6),但疫苗接种率越高,RR值越低,呈现出良好的线性关系(图1)。

表6 甲型H1N1流感疫苗不同接种率水平人群的发病危险比较

分级(%)	人数	确诊病例数	发病率(/10万)	RR值(95%CI)
≥ 10.00	75 360	324	429.9	0.970(0.851 ~ 1.105)
< 10.00	168 731	748	443.3	
≥ 20.00	25 709	123	478.4	1.101(0.912 ~ 1.329)
< 20.00	218 382	949	434.6	
≥ 30.00	8 105	26	320.8	0.724(0.490 ~ 1.069)
< 30.00	235 986	1046	443.2	
≥ 40.00	1 701	2	117.6	0.266(0.067 ~ 1.067)
< 40.00	242 390	1070	441.4	
≥ 50.00	362	0	0	0.000
< 50.00	243 729	1072	439.8	

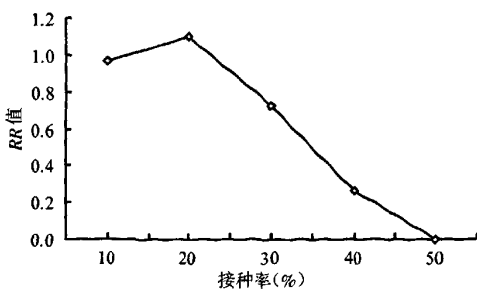


图1 甲型H1N1流感疫苗不同接种率水平人群的发病危险比较

讨论

北京市在5 d内(2009年9月21—25日)接种了近10万人份甲型H1N1流感疫苗,这是我国甲型H1N1流感疫苗批准上市后的首次大规模接种。为确切了解该批次疫苗的安全性,进行了为期3个月的跟踪观察。观察结果表明甲型H1N1流感疫苗的AEFI报告率总体较低,仅为2.03%,但略高于欧美

国家的报告数据^[1,2]。截至2009年12月23日,美国疾病预防控制中心的数据显示,全美累计接种4600万人份疫苗,报告AEFI 6472例,依此推算报告率为0.14‰;英国截至2010年1月17日累计接种400万人份疫苗,报告AEFI 2817例,报告率为0.70‰。但从不良反应严重程度分级的数据来看,美国报告的6472名病例中,有477名(6%)为严重不良反应,而本研究结果中仅为1.56%(有3名重度不良反应),明显低于美国的数据^[1,2]。

此外,为了能够和季节性流感疫苗安全性进行比较,本研究分析了近10年国内有关季节性流感疫苗安全性的文献^[3-6]。结果表明,我国季节性流感上市后AEFI的报告发生率在1.2% ~ 72.5%间波动^[3-6],均明显高于本次疫苗接种后的2.03‰报告率。而季节性流感疫苗和甲型季节性流感疫苗不良反应的类型也主要表现为局部反应、全身反应和过敏反应等。从临床症状分析,本次疫苗接种后的全身不良反应,主要表现为发热、乏力、过敏、头痛、头晕等。这些结果都与大多数季节性流感不良反应报道相一致^[3-6]。这也进一步验证了WHO的观点,即甲型H1N1流感疫苗与已有60年历史的季节流感疫苗至少应该具备同样的安全性^[7]。

是否会出现吉兰-巴雷综合征是接种甲型H1N1流感疫苗安全性的另一个问题焦点。美国有学者在对382例确诊流感疫苗接种后发生吉兰-巴雷综合征不良反应的病例进行研究后发现,发生吉兰-巴雷综合征的时间一般在接种流感疫苗后7 ~ 21 d,平均12 d^[8-11]。本次研究观察表明,截至该批次疫苗接种人员的接种时间已超过12周,而北京市AEFI报告系统中未接到吉兰-巴雷综合征等神经系统严重不良反应的报告。

疫苗的流行病学保护效果是评价其有效性的重要指标之一,为此我们对参与本次疫苗接种的中小学校内甲型H1N1流感发病情况进行随访调查。从接种后9周观察的结果看,疫苗保护率达到80.9%,甲型H1N1流感疫苗接种表现出良好的流行病学保护效果。由于免疫1周后受种者体内才能产生抗体,为此对免疫2周后的保护效果进行分析,结果表明疫苗的保护率达到87.1%。这一结果也与中国疾病预防控制中心报道的甲型H1N1流感疫苗15 μ g临床试验组中,3 ~ 12岁组21 d血清学阳转率为81.0%(95%CI: 78.5% ~ 83.2%),12 ~ 18岁组21 d的血清学阳转率为97.3%(95%CI: 96.1% ~ 98.1%)的结果相吻合^[12]。

开展群体性免疫有两个基本问题需要考虑,一是目标人群,二是接种率^[13]。卫生部按照我国甲型H1N1流感的流行特征,将中小學生纳入了预防接种的首要人群之一^[14],因为该人群的特点是人口密度相对较大,易于发生疾病暴发和流行。因此国家对这一人群的预防接种目标也主要定位在:干预集中发病,防止爆发性流行。为了客观评价接种率高低对整个人群保护效果的差异,本研究选择10%~50%不同接种率,将人群分成了5个等级,尽管统计结果未能发现在不同接种率情况下,对未接种人群保护作用的差异有统计学意义。但是数据也显示,随着接种率的逐步提高,人群罹患甲型H1N1流感的风险呈明显的下降趋势。提示在大流行到来之际,尽快将疫苗接种率提高到30%以上是非常必要的控制手段。

参 考 文 献

[1] Vaccine Adverse Event Reporting System. Summary of 2009 monovalent H1N1 influenza vaccine data. USA Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevent, 2010.

[2] UK Suspected Adverse Reaction Analysis Swine Flu (H1N1) Vaccines. Celvapan and Pandemrix. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2010.

[3] Liu JH, Yang J, Yang ZP. Adverse reactions observation of inactivated influenza vaccine. *Adverse Drug React J*, 2004, 6(4): 268. (in Chinese)
刘久红,杨娟,杨振平. 流感灭活疫苗接种不良反应观察. *药物不良反应杂志*, 2004, 6(4): 268.

[4] Wu WY, Wu HG. Adverse reactions for influenza vaccine. *Chin Gen Prac*, 2009, 12(2): 129-130. (in Chinese)
吴文炎,吴红革. 流感疫苗不良反应文献分析. *中国全科医学*,

2009, 12(2): 129-130.

[5] Su CH, Ma SS, Lin SC, et al. The clinical safety of the split influenza vaccine *Anflu* in infants and children. *Chin J Prev Med*, 2008, 42 Suppl: S138-140. (in Chinese)
苏成豪,马姗姗,林水春,等. 流行性感胃裂解疫苗安尔来福在婴幼儿及儿童中应用的安全性观察. *中华预防医学杂志*, 2008, 42 增刊: 138-140.

[6] Liang Y, Zhang HY, Lu YL, et al. Investigation of influenza vaccine safety. *Adverse Drug React J*, 2005, 7(2): 95-97. (in Chinese)
梁雁,张海燕,鲁云兰,等. 流感疫苗安全性的调查. *药物不良反应杂志*, 2005, 7(2): 95-97.

[7] WHO. Safety of pandemic vaccines World Health Organization Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 16. 2009.

[8] Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*, 1979, 110(2): 105-123.

[9] Safranek TJ, Lawrence DN, Kuriand LT, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Am J Epidemiol*, 1991, 133(9): 940-951.

[10] Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, et al. Guillain-Barré syndrome: its epidemiology and associations with influenza vaccination. *Ann Neurol*, 1981, 9(S1): 31-38.

[11] Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled. *Clin Immunol*, 2003, 107(2): 116-121.

[12] Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Early Online Publication*, 2009.

[13] Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine*, 2005, 23: 1284-1293.

[14] Ministry of Health of People's Republic of China. Guidance on influenza A (H1N1) vaccination in 2009 fall and winter. 2009. (in Chinese)
卫生部. 2009年秋冬季甲型H1N1流感疫苗预防接种指导意见. 2009.

(收稿日期: 2009-12-29)
(本文编辑: 张林东)

中华流行病学杂志第六届编辑委员会通讯编委名单

- | | | |
|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 陈 曦(湖南省疾病预防控制中心) | 龚丰满(成都市疾病预防控制中心) | 高 峰(北京市疾病预防控制中心) |
| 姜宝法(山东大学公共卫生学院) | 李 杰(北京大学医学部) | 李十月(武汉大学公共卫生学院) |
| 李秀央(浙江大学医学院公共卫生学院) | 廖苏苏(中国医学科学院基础医学院) | 林 玫(广西壮族自治区疾病预防控制中心) |
| 林 鹏(广东省疾病预防控制中心) | 刘爱忠(中南大学公共卫生学院) | 刘 刚(四川省疾病预防控制中心) |
| 刘 静(北京安贞医院) | 刘 莉(四川省疾病预防控制中心) | 刘 玮(军事医学科学院微生物流行病研究所) |
| 鲁凤民(北京大学医学部) | 欧剑鸣(福建省疾病预防控制中心) | 彭晓旻(北京市疾病预防控制中心) |
| 邱洪斌(佳木斯大学) | 赛晓勇(解放军总医院) | 苏 虹(安徽医科大学公共卫生学院) |
| 汤 哲(首都医科大学附属宣武医院) | 田庆宝(河北医科大学公共卫生学院) | 王 蓓(东南大学公共卫生学院) |
| 王素萍(山西医科大学公共卫生学院) | 王志萍(山东大学公共卫生学院) | 谢 娟(天津医科大学公共卫生学院) |
| 徐爱强(山东省疾病预防控制中心) | 徐慧芳(广州市疾病预防控制中心) | 严卫丽(新疆医科大学公共卫生学院) |
| 阎丽静(中国乔治中心) | 杨春霞(四川大学华西公共卫生学院) | 余运贤(浙江大学医学院公共卫生学院) |
| 曾哲淳(北京安贞医院) | 张 波(宁夏回族自治区卫生厅) | 张宏伟(第二军医大学) |
| 张茂俊(中国疾病预防控制中心传染病所) | 张卫东(郑州大学公共卫生学院) | 赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院) |
| 朱 谦(河南省疾病预防控制中心) | 祖荣强(江苏省疾病预防控制中心) | |