

· 现场调查 ·

进口加拿大流行性感胃裂解疫苗 临床安全性与免疫原性评价

胡月梅 方捍华 高桂华 张雪峰 张艺颺 朱石炜 朱凤才

【摘要】 目的 评价加拿大 Shire 公司生产的流行性感胃(流感)裂解疫苗的安全性和免疫原性。方法 按整群随机抽样原则,以进口同类疫苗作为对照开展现场临床试验;比较两种流感疫苗免疫后临床反应率、抗体阳转率、保护率及几何平均滴度(GMT)。结果 试验组发热反应率(3.69%)及局部反应率(1.75%)与对照组相比较,两组间差异无统计学意义。试验组、对照组免疫后 H1N1、H3N2、B 型抗体阳转率分别为 96.8%、95.8%、52.3% 和 92.3%、90.2%、62.3%;结果显示两种流感疫苗间阳转率差异有统计学意义。试验组和对照组的 H1N1、H3N2 及 B(亚)型抗体 GMT 平均增长倍数分别为 22.4、16.8、8.2 倍和 21.2、12.5、7.4 倍;试验组免疫后 H1N1、H3N2、B 型抗体保护率(99%、99%、53.9%)与对照组免疫后三型保护率(96.2%、98.4%、62.3%)差异无统计学意义。结论 加拿大 Shire 公司生产的流感裂解疫苗发热反应和局部反应与进口同类疫苗无差异,临床安全性良好;免疫后抗体阳转率较高,抗体滴度上升幅度较大,具有良好的免疫原性。

【关键词】 流行性感胃裂解疫苗;安全性;免疫原性

Evaluation on the safety and immunogenicity of Canada split influenza virus vaccine HU Yue-mei*, FANG Han-hua, GAO Gui-hua, ZHANG Xue-feng, ZHANG Yi-ju, ZHU Shi-wei, ZHU Feng-cai. *Jiangsu Provincial Center of Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the safety and immunogenicity of Canada split influenza virus vaccine. **Methods** Cluster samples were by randomly chosen and divided into split vaccination group and homo-imported influenza vaccination group. **Results** After injection, fever-reaction and local reaction rates of 'trial' group were found as 3.69% and 1.75% respectively, but no statistical significance was found when compared with 'control' group. However the antibody positive rates of 'trial' and 'control' groups appeared statistically significant (H1N1: 96.8% vs. 92.3%, H3N2: 95.8% vs. 90.2%, B: 52.3% vs. 62.3%). For geometric mean titer (GMT) of type H1N1, H3N2 and B antibody, 'trial' group and 'control' group increased 22.4, 16.8, 8.2 and 21.2, 12.5 and 7.4 times respectively. The antibody protective rates of type H1N1, H3N2 and B were 99%, 99% and 53.9% for 'trial' group, and 96.2%, 98.4% and 62.3% for 'control' but with no statistically significant difference. **Conclusion** Influenza split vaccine made in Shire company in Canada was safe and with good immunogenicity.

【Key words】 Split influenza virus vaccine; Safety; Immunogenicity

流行性感胃(流感)是危害人类健康最为严重的传染病之一。由于流感病毒的抗原变异、人群免疫水平的变化,流感在我国不同地区也出现不同程度的流行^[1]。接种流感疫苗是预防流感发作与传播的最佳方法。安全性、免疫原性较好的疫苗将成为未来流感疫苗的发展方向。为研究加拿大 Shire 公司生产的流感疫苗临床安全性与免疫效果,论证其在国内推广使用的可行性,选择江苏省盐城市阜宁县

为研究现场,于 2004 年 3-9 月对该疫苗进行了临床研究。

对象与方法

1. 研究对象:对象以知情同意,自愿参加为原则。选择无禁忌症的 6 月龄以上不同年龄健康人群。把入选对象分为幼儿(6 月龄~3 岁)、儿童(6~12 岁)、成人(16~60 岁)和老年(>60 岁)4 个组,每组再随机分成试验组和对照组。

2. 疫苗选择:试验疫苗为加拿大 Shire 公司生产的流感疫苗(批号:3FV15131),规格为

作者单位:210009 南京,江苏省疾病预防控制中心(胡月梅、张雪峰、张艺颺、朱凤才);中国药品生物制品研究所(方捍华);江苏省阜宁县疾病预防控制中心(高桂华、朱石炜)

0.5 ml/支,水针剂型,有效期至 2004 年 6 月。对照为法国安万特·巴斯德公司深圳安万特·巴斯德生物制品有限公司分包装的流感疫苗,商品名为“凡尔灵”(批号:FL03NO01),规格为 0.5 ml/支,水针剂型,有效期至 2004 年 7 月。以上两种疫苗均经中国药品生物制品检定所检定合格。

3. 免疫程序:儿童组、成人组及老年组每人于上臂三角肌附着处肌肉接种疫苗 0.5 ml。幼儿组每人接种 2 针,间隔 28 天,每针接种疫苗 0.25 ml。

4. 临床反应研究:对每个观察对象于接种后 30 min 内观察即时反应,并于 6、24、48、72 h 观察局部(疼痛、红晕、浸润、肿胀、硬结等)和全身(发热、头痛、头晕、皮疹等)反应,对有反应的观察对象,追踪至反应消失。所有观察对象随访不良事件的发生情况。临床反应按 1999 年版《预防接种手册》的判断标准分类。

5. 免疫原性研究:观察对象于免疫前及免疫后 4 周(幼儿在免疫接种第二针后 2 周)采集血样,分离血清于 -20℃ 以下保存。统一用微量血凝抑制(HI)试验检测流感病毒分型抗体滴度。以免疫前 HI 抗体滴度 < 1:40 为易感者,≥ 1:40 为非易感者,且以 HI 抗体滴度 ≥ 1:40 为阳转和保护水平阳性界值。

6. 统计学分析:Excel 2000 软件录入数据,Epi Info 2000 软件进行 Fisher's 精确概率计算、 χ^2 和 t 检验。

结 果

1. 临床安全性研究:

(1) 接种第 1 针疫苗后临床反应性:共有 785 名观察对象完成第 1 针疫苗接种,其中接种试验疫苗和对照疫苗分别为 515 人和 270 人,均未观察到即时反应。接种试验疫苗的 515 人中,有 19 人(3.69%)发生轻度发热反应,最高体温 37.5℃;有 9 人(1.75%)发生轻度局部红肿或硬结反应,最大红肿直径为 1.5 cm。接种对照疫苗的 270 人中,有 13 人(4.81%)发生轻度发热反应,最高体温 37.5℃;有 4 人(1.48%)出现红肿或硬结局部反应,其中老年组 1 人局部红肿直径为 3 cm,为中度反应,其他均为轻度局部反应。接种两种疫苗的反应者未经任何处理,其全身和局部反应均于 48 h 内恢复正常。试验疫苗和对照疫苗接种(1 针)不同年龄组人群后,出现的全身反应及局部反应发生率经 Fisher's 精确 χ^2

检验,结果差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 观察对象接种疫苗后全身(体温)、局部反应情况

反应组别	试验疫苗	对照疫苗	P 值
全身反应			
幼儿	6/111(5.41)	4/77(5.19)	1.00
儿童	4/150(2.67)	3/71(4.22)	0.68
成人	5/150(3.33)	3/60(5.00)	0.69
老年	4/104(3.85)	3/62(4.84)	1.00
合 计	19/515(3.69)	13/270(4.81)	0.45
局部反应			
幼儿	1/111(0.90)	0/77(0.0)	1.00
儿童	2/150(1.33)	0/71(0.0)	1.00
成人	6/150(4.00)	2/60(3.33)	1.00
老年	0/104(0.00)	2/62(3.23)	0.14
合 计	9/515(1.75)	4/270(1.48)	1.00

注:括号外数据分子为反应人数,分母为观察人数,括号内数据为反应率(%)

(2) 幼儿接种第 2 针疫苗后临床反应性:幼儿组试验疫苗和对照疫苗的第 2 针接种数分别为 508 和 267 人。两种疫苗接种第 2 针后未观察到即时反应。接种对照疫苗者有 1 人于疫苗接种后 6 h 发生 37.3℃ 的发热反应;接种试验疫苗者未观察到发热等全身性反应,有 10 人(9.62%)发生局部反应,其中局部红肿和硬结各为 5 人;对照疫苗有 7 人(9.46%)发生局部反应,其中红肿 5 人,硬结 2 人。以上反应均为轻度反应,未经任何处理,均于 48 h 内恢复正常。两疫苗接种后出现的全身反应及局部临床反应发生率经 Fisher's 精确概率检验,结果差异均无统计学意义(全身反应 $P = 0.42$,局部反应 $P = 0.97$)。

2. 免疫原性研究:

(1) 两种流感疫苗免疫后 HI 抗体阳转率比较:从表 2 可见,试验疫苗和对照疫苗接种后,流感病毒 H1N1、H3N2、B(亚)型的 HI 抗体总阳转率分别为 96.8%、95.8%、52.3% 和 92.3%、90.2%、62.3%;两种流感疫苗免疫后 HI 抗体总阳转率差异有统计学意义,H1N1 和 H3N2 型 HI 抗体总阳转率试验组高于对照组,而 B 型 HI 抗体总阳转率对照组高于试验组。不同年龄组不同亚型 HI 抗体阳转情况是不同的。幼儿组 H1N1 和 H3N2 型 HI 抗体阳转率试验疫苗高于对照疫苗,而 B 型 HI 抗体阳转率试验疫苗与对照疫苗无差异;儿童组和老年组试验疫苗与对照疫苗三个(亚)型 HI 抗体阳转率差异无统计学意义;成人组 B 型 HI 抗体阳转率对照疫苗高于试验疫苗,而其他两种亚型 HI 抗体阳转率无差异。

表2 两种流感疫苗免疫后 HI 抗体阳转率比较

反应组别	检测人数	H1N1	H3N2	B
幼儿组				
试验疫苗	67	67(100.0) [#]	65(97.0) [#]	25(37.3)
对照疫苗	46	39(84.8)	38(82.6)	18(39.1)
儿童组				
试验疫苗	84	80(95.2)	78(92.9)	43(51.2)
对照疫苗	46	41(89.1)	39(84.8)	31(67.4)
成人组				
试验疫苗	95	91(95.8)	92(96.8)	58(61.1)
对照疫苗	45	45(100.0)	44(97.8)	36(80.0) [*]
老年组				
试验疫苗	64	62(96.9)	62(96.9)	36(56.3)
对照疫苗	46	44(95.7)	44(95.7)	29(63.0)
合计				
试验疫苗	310	300(96.8) [*]	297(95.8) [*]	162(52.3)
对照疫苗	183	169(92.3)	165(90.2)	114(62.3) [*]

* 表示同一组内试验疫苗和对照疫苗比较结果 $P < 0.05$;
$P < 0.01$; 括号外数据为阳转人数, 括号内数据为阳转率(%)

(2) 两种流感疫苗免疫后抗体几何平均滴度(GMT)增长倍数的比较: 两种流感疫苗免疫后, 流感 3 个(亚)型的 HI 抗体 GMT 增长倍数各组间不尽相同, 试验疫苗不同年龄组的 H1N1、H3N2 及 B(亚)型 HI 抗体增长倍数为 20.2~25.8 倍、15.0~19.8 倍和 7.4~10.8 倍, 平均增长倍数为 22.4 倍、16.8 倍、8.2 倍; 对照疫苗不同年龄组的 H1N1、H3N2 及 B(亚)型 HI 抗体增长倍数为 14.9~31.6 倍、6.4~21.1 倍和 5.6~9.1 倍, 平均增长倍数分别为 21.2 倍、12.5 倍、7.4 倍; 经统计学(t 检验)处理, 两种疫苗间的 H3N2(亚)型 GMT 增长倍数差异有统计学意义($P_{H3N2} = 0.007$), 但 H1N1 及 B(亚)型差异无统计学意义($P_{H1N1} = 0.674$, $P_B = 0.284$) (表 3)。

表3 流感疫苗免疫前后抗体 GMT 增长倍数的比较

反应组别	检测人数	H1N1	H3N2	B
幼儿组				
试验疫苗	67	169/8(21.6)	230/12(19.8)	27/4(7.4)
对照疫苗	46	162/10(16.7)	195/14(13.5)	22/4(5.6)
儿童组				
试验疫苗	84	743/32(23.0)	695/44(15.9)	39/4(10.8)
对照疫苗	46	771/52(14.9)	542/85(6.4)	42/5(9.1)
成人组				
试验疫苗	95	41/216(20.2)	503/30(16.9)	46/6(7.4)
对照疫苗	45	540/17(31.6)	630/30(21.1)	49/6(7.6)
老年组				
试验疫苗	64	415/16(25.8)	393/26(15.0)	44/6(7.6)
对照疫苗	46	407/16(25.9)	325/24(13.5)	44/6(7.8)
合计				
试验疫苗	310	400/18(22.4)	441/26(16.8)	39/5(8.2)
对照疫苗	183	407/19(21.2)	382/31(12.5)	38/5(7.4)

注: 括号外数据为免疫后/免疫前抗体 GMT(1:) 水平, 括号内数据为抗体增长倍数

(3) 疫苗免疫前后保护性抗体($\geq 1:40$) 的比较:

① 疫苗免疫前后保护性抗体($\geq 1:40$) 总的情况: 试验疫苗免疫前 H1N1、H3N2、B(亚)型 HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 的分别为 33.9%、47.1% 和 2.9%, 免疫后分别为 99%、99%、53.9%; 对照疫苗免疫前 H1N1、H3N2、B(亚)型 HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 的分别为 34.4%、54.1% 和 0.5%, 免疫后分别为 96.2%、98.4%、62.3%。经统计学处理, 两种疫苗免疫后的 HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 者差异无统计学意义。② 流感易感者和非易感者接种疫苗后保护性抗体($\geq 1:40$) 情况: 试验疫苗免疫后, 易感者的流感 H1N1、H3N2 及 B(亚)型 HI 抗体 $\geq 1:40$ 者分别为 98.5%、98.2% 和 52.5%, 非易感者的流感各(亚)型 HI 抗体 $\geq 1:40$ 者均为 100%; 对照疫苗免疫后, 易感者的流感 H1N1、H3N2 及 B(亚)型 HI 抗体 $\geq 1:40$ 者分别为 94.2%、96.4% 和 62.1%, 非易感者的流感各(亚)型 HI 抗体 $\geq 1:40$ 者亦均为 100%。流感易感者接种对照疫苗免疫后 B 型 HI 抗体 $\geq 1:40$ 的比例高于试验疫苗($\chi^2_B = 5.56$, $P = 0.018$), 而 H1N1 和 H3N2 免疫后 HI 抗体 $\geq 1:40$ 的比例差异均无统计学意义; 流感非易感者两种疫苗免疫后 HI 抗体 $\geq 1:40$ 的比例差异均无统计学意义。

讨 论

疫苗接种后最常见的全身反应有发热、不适等症; 局部反应是注射部位疼痛、红肿、硬结等^[2]。本次对加拿大 Shire 公司生产的和深圳安万特·巴斯德生物制品有限公司分包装的流感裂解疫苗全身和局部反应观察表明, 其全身和局部反应发生率均较低, 且多均为轻度反应, 未经任何处理, 均于 48 h 内恢复正常。说明这两家公司生产的流感裂解疫苗的安全性良好。两家公司分包装的流感裂解试验和对照疫苗接种后, 流感病毒 H1N1、H3N2、B(亚)型的 HI 抗体总阳转率和抗体平均增长倍数都比较高, 尤其是 H1N1、H3N2 亚型。

按照欧盟颁布的流感疫苗的质量标准(对婴幼儿无明确标准), 18~60 岁成人接种后 HI 抗体滴度(呈 ≥ 4 倍增长)的阳转率应 $> 40\%$, 免后 HI 抗体滴度达到保护水平($\geq 1:40$)应 $> 70\%$, 免后 HI 抗体 GMT 增高应 > 2.5 倍; > 60 岁老年人免后 HI 抗体滴度达到保护水平($\geq 1:40$)应 $> 60\%$ 。按照上述的标准, 除试验疫苗成年组 B 型保护性抗体稍低外(63.2%), H1N1 和 H3N2 抗体均达到上述标准; 说

明各年龄组接种两种疫苗后其免疫原性良好^[3-5]。本次观察的结果提示,各年龄组两种疫苗 H1N1、H3N2 抗体阳转、GMT 增长及保护性抗体的产生均达到和超过标准,各项指标结果均较理想。

参 考 文 献

1 张静,杨维中,郭元吉,等. 中国 2001-2003 年流行性感冒流行特征分析. 中华流行病学杂志,2004,25:461-465.

2 Gasparini R, Pozzi T, Cuneo-Crovari P, et al. Evaluation of safety,

tolerability and immunogenicity of 6 licensed influenza vaccines. J Preventive Medicine and Hygiene, 1998,39:23-27.

3 唐伟,李峰光,王锋,等. 进口与国产流感疫苗接种反应及免疫效果比较. 中国生物制品学杂志,2003,16:121-123.

4 徐天强,李燕婷,吴寰宇,等. 流感疫苗安全性和免疫效果观察. 上海预防医学杂志,2000,12:432-434.

5 李美霞,黄源华,李钊华,等. 流感疫苗的安全性及免疫效果研究. 疾病监测,1998,13:131-133.

(收稿日期:2004-08-25)

(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

成都市 478 名销售人员工作场所暴力行为的调查

王培席 王绵珍 兰亚佳 林嗣豪

工作场所暴力(workplace violence)被认为是一个严重的公共卫生问题^[1],也是职业卫生领域的一个新话题。为了解销售人员工作场所暴力的发生情况,为采取干预措施提供依据,于 2004 年 5-10 月进行调查。

1. 对象与方法:调查对象为成都市某销售公司销售人员,要求在该公司工作 3 个月以上,无精神性疾病,3 个月来无服用镇静、安眠、兴奋药史。采用问卷和访谈相结合的方式。暴力行为分类参照 Kathryn 等^[2]的分类方法,将暴力分为躯体攻击、攻击威胁、情感虐待、语言性骚扰、躯体性骚扰。使用 SPSS 10.0 软件进行数据录入和统计,暴力发生率的比较用 χ^2 检验。

2. 结果与分析:该公司以直销方式销售产品,销售人员收入为基本工资加销售提成。共计调查 478 名销售人员,其中男性 232 名、女性 246 名,最大年龄 49 岁,最小年龄 18 岁,平均 24.3 岁。初中及以下学历者 38 名,占 7.9%;高中或中专学历者 294 人,占 61.5%;大专或本科学历者 146 人,占 30.5%。

478 名调查对象中,最近 3 个月来工作场所施暴他人者共计 80 名,暴力发生率为 16.7%。其中 232 名男性中对他人施加过暴力者 48 名,发生率为 20.7%;246 名女性中对他人施加过暴力者 32 名,发生率 16.7%,男性发生率高于女性 ($P < 0.01$)。男性施暴对象以同事为主,共计 38 人,占施暴对象构成比的 79.2%,暴力对象为客户或其他人的,共 10 人,占施暴对象构成比的 20.8%;女性施暴对象也以同事为主,共计 28 人,占施暴对象构成比的 87.5%,暴力对象为客户或其他人的,共 4 人,占施暴对象构成比的 12.5%。施暴类型为躯体攻击和攻击威胁的各有 6 人(1.3%),情感虐待

的有 64 人(13.5%)及两种以上暴力行为的有 4 人(0.8%),其中以情感虐待发生率最高。

478 名调查对象中,3 个月来遭受工作场所暴力者共计 169 人,发生率为 35.4%。其中男性 66 人,发生率 28.4%;女性 103 人,发生率 41.9%。女性发生率高于男性 ($P < 0.01$)。男性销售人员工作场所暴力主要来自同事,其中以情感虐待发生率最高,为 23.7%;其他发生率分别为威胁和恐吓(7.8%)、躯体攻击(0.4%);来自其他人的发生率分别为躯体攻击(0.8%)、威胁和恐吓(0.4%);来自客户的暴力没有发生。女性销售人员工作场所暴力主要来自同事和客户,其中来自同事的暴力以情感虐待发生率最高,为 19.1%,其他发生率分别为语言性骚扰(7.3%)、威胁和恐吓(6.5%)、躯体性骚扰(2.8%)、躯体攻击(1.2%);来自客户的暴力主要为躯体性骚扰,发生率为 12.2%,语言性骚扰为 1.6%,情感虐待为 0.8%。来自其他人的情感虐待发生率为 0.4%,躯体性骚扰为 0.4%。

本次调查表明,销售人员在工作场所施暴他人的发生率男性高于女性,说明在工作场所男性销售人员比女性更具有攻击性。而受暴发生率女性高于男性,说明女性销售人员比男性更易遭受暴力,且遭受的暴力类型多,特别是遭受客户的性骚扰较多,应引起高度重视。

参 考 文 献

1 Toscano G. Workplace violence: an analysis of Bureau of Labor Statistics data. Occup Med, 1996,11:227-235.

2 Kathryn L, Hesketh SM, Duncan CA, et al. Workplace violence in Alberta and British Columbia hospitals. Health Policy, 2003, 63: 311-321.

(收稿日期:2004-12-09)

(本文编辑:张林东)

作者单位:610041 成都,四川大学华西公共卫生学院劳动卫生学教研室