·现场调查·

A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性评估

董柏青 叶强 崔萱林 杨进 龚健 杨明 廖和壮 韦士良 张杰 吴兴华
司国爱 杨宏徽 Ataru Tsuzuki JinKyung Park Mohammad Ali
R. Leon Ochiai John D. Clemens

【摘要】 **目的** 评估A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗的安全性。**方法** 以A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗为观察组,伤寒 Vi 多糖疫苗为对照组,按整群随机分层配对的原则,将研究现场分为 108 个组群,观察组和对照组各分配 54 个组。对两组同时建立接种反应监测系统,按统一表格和方法对两组的接种反应进行监测、记录,并进行流行病学调查。**结果** 两组共接种34 543人,其中A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗接种18 167人,伤寒 Vi 疫苗接种16 376人。A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗速发接种反应率为0.44‰,一般接种反应率为0.38‰;伤寒 Vi 疫苗速发接种反应率为0.79‰,一般接种反应率为0.73‰;跟踪随访接种反应对象共 1239 人,其中接种A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗的 771 人,接种伤寒 Vi 疫苗的 468 人。接种后第 1 天,A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗组的局部反应发生率要明显高于伤寒 Vi 疫苗($\chi^2=13.98$, $P=0.0002$);接种后第2-3 天局部反应和全身反应的发生率,两组差异无统计学意义;两组各自接种人群和未接种人群发热发生率的差异无统计学意义,两组已接种人群的发热发生率差异也无统计学意义;两组均未发现严重反应。**结论** A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗与伤寒 Vi 疫苗均可在不同年龄组人群开展大规模接种,局部及全身接种反应轻微,接种反应率低,有良好的安全性。

【关键词】 疫苗,A+C 群脑膜炎球菌多糖; 疫苗,伤寒 Vi 多糖; 整群随机临床观察; 接种反应; 安全评估

Evaluation on the safety of a group A + C meningococcal polysaccharide vaccine *DONG Bai-qing**, *YE Qiang*, *CUI Xuan-lin*, *YANG Jin*, *GONG Jian*, *YANG Ming*, *LIAO He-zhuang*, *WEI Shi-liang*, *ZHANG Jie*, *WU Xing-hua*, *SI Guo-ai*, *YANG Hong-hui*, *Ataru Tsuzuki*, *JinKyung Park*, *Mohammad Ali*, *R. Leon Ochiai*, *John D. Clemens*. **Guangxi Center for Disease Prevention and Control*, *Nanning* 530021, China
Corresponding author: *YANG Jin*, Email: yyyjin@126.com

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the safety of a group A + C meningococcal polysaccharide vaccine as part of a phase Ⅳ clinical trial. **Methods** The study area was divided into 108 clusters according to the principle of cluster randomization, stratified and paired sampling methods. 54 out of 108 clusters served as observation groups were administered A + C vaccine, while the rest 54 groups were administered Vi polysaccharide vaccine. An adverse event surveillance system was established to monitor the adverse events following the vaccination campaign. Identical form and methods were used for data collection to investigate the adverse events following the vaccination of both A + C vaccine and Vi vaccine. **Results** 34 543 people were vaccinated, including 18 167 of whom received A + C vaccine, while the other 16 376 received Vi vaccine. The rates of immediate injection reaction and unsolicited non-serious adverse events from A + C vaccine group were 0.44‰ and 0.38‰ while of Vi vaccine group were 0.79‰ and 0.73‰ respectively. At the solicited adverse event survey on 3-day-post-vaccination, 1239 vaccinees were followed-up including 771 received A + C vaccine and 468 received Vi vaccine. The local injection reaction rate of A + C vaccine group on the 1st day was significantly higher ($\chi^2=13.98$, $P=0.0002$) than that of Vi vaccine group. Neither the local injection reaction rate nor the system reaction rate between both groups was significantly different on 2nd and 3rd day, post vaccination. It was not statistically different when comparing fever onset rate between those who received vaccine and those who did not, in each vaccine group. There were no

基金项目:DOMI 伤寒 Vi 疫苗国际示范项目资助(DOMI T-3)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(董柏青、杨进、龚健、廖和壮、张杰、吴兴华、杨宏徽);中国药品生物制品检定所(叶强);兰州生物制品研究所(崔萱林、杨明);广西河池市金城江区卫生局(韦士良);广西河池市金城江区疾病预防控制中心(司国爱);International Vaccine Institute(Ataru Tsuzuki, JinKyung Park, Mohammad Ali, R. Leon Ochiai, John D. Clemens)

通讯作者:杨进,Email:yyyjin@126.com

serious adverse events observed. **Conclusion** Results showed that the side effects of A + C vaccine and the Vi vaccine were mild and safe for vaccination campaigns targeting on populations at different age.

【**Key words**】 Group A + C meningococcal polysaccharide vaccine; Typhoid Vi polysaccharide vaccine; Cluster randomized trial; Side effect; Safety evaluation

流行性脑脊髓膜炎(流脑)发病急,病死率高。接种疫苗是预防流脑最有效的措施。20 世纪 80 年代推广接种 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗以来,我国 A 群带菌率和发病率都大幅度下降。近几年,开始出现 B 群和 C 群的病例,并在局部地区出现暴发流行,病死率极高[1]。为控制 C 群脑膜炎球菌引起的流脑,2002 年 A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗)开始在我国推广使用。为了评价大规模接种A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的安全性,2005 年我们在广西河池市应用整群随机对照分层的研究方法对A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗大规模接种的安全性进行了现场考核,结果报告如下。

对象与方法

1. 研究现场和接种对象:选择广西河池市的金城江镇(城市)和东江镇(农村)为研究现场,两镇人口约 14 万人。按人口数和自然地理区域,利用地理信息系统(GIS)技术、组群随机对照分层配对的方法把金城江镇和东江镇划分为 108 个组群,每一组群均按学校、工厂、机关、社区进行组群随机分层配对抽样,两组人群的性别、年龄、职业构成均有较好的均衡性[2],两组各为 54 个组群。接种对象为5~62 岁登记在册无发热(腋下体温≤37.5℃),高血压,急慢性心、肝、肾、肺病,癫痫,惊厥,脑部疾患,腹泻,有过敏史者,孕妇,经期,哺乳期妇女等历史的常住居民。现场共设立 7 个接种中心,每个中心配置 2 个接种队,一队接种A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗,另一队接种伤寒 Vi 疫苗。每名接种对象填写知情同意书。每个接种中心配置2~3 台计算机。接种实施日期为 2005 年 8 月20 - 27 日,共8 d。

2. 接种对象的识别与管理:本次现场考核首先完成了医学人口普查并建立了人口数据库,所有登记在册的居民均有唯一的标识号(ID)。可通过计算机查询任意居民的 ID 号,识别每一名前来接种者是否属于应种对象、应种的疫苗种类等,根据 ID 号可将实施接种的记录数据及时输入计算机。

3. 疫苗来源:A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗,批号为 20050610;伤寒 Vi 疫苗,批号为 20050402。两苗均为兰州生物制品研究所出品,按规程在有效期内使用。

4. 接种反应划分:

(1)一般反应:分为全身反应和局部反应。全身反应包括发热(腋下体温≥37.5℃)、头疼、头晕、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等自觉症状和体征;局部反应包括注射部位红肿,直径不足0.5 cm为无反应,0.5~2.5 cm为弱反应,2.6~5.0 cm为中反应,5.0 cm以上为强反应。局部其他反应有无触痛、自觉疼痛、水肿、化脓、坏死等。一般接种反应按严重程度分为三级:一级为不影响正常日常活动;二级为对正常日常活动有影响;三级为对正常日常活动严重影响,根本不能从事正常日常活动。

(2)严重反应:指可能由接种导致的住院治疗、伤残、死亡。

(3)异常反应:在接种后出现的与一般反应性质、临床表现不同的反应。

5. 接种反应的监测内容和方法:

(1)速发反应观察:要求所有接种对象接种完疫苗后在原地观察15 - 30 min,由接种队医生进行观察,如发现接种反应将及时处理并填写速发反应调查表。

(2)一般接种反应监测与调查:公布疫苗接种咨询电话,方便群众咨询、报告。派专人接听电话,如有接种者或有关医务人员报告不良反应,将派专人进行调查,并填写调查表。

(3)接种反应主动观察:采取整群分层抽样的方法确定接种反应主动观察对象,接种后连续3 d进行随访,观察接种反应。

(4)严重反应监测与调查:①住院患者调查:在接种后 1 个月内,对项目区内所有住院病例进行调查,以评估是否因疫苗接种导致的住院;②死亡监测和死因调查:通过已建立的死因监测系统对接种后 1 个月内的所有死亡病例进行评估,通过"口头尸检"表调查其死因[3]。所有报告均经项目工作人员核实,并填写统一表格。

(5)意外接种调查:对非接种对象(有禁忌证的对象,如孕妇)意外接种导致的后果进行评估。

(6)发热监测:利用已建立以各类医疗机构为哨

点的伤寒发热监测系统对所有在接种后 2 周内发热就诊病例进行监测，以发热为指标，比较两苗接种对象和未接种者的发热就诊率。

6. 统计学分析：使用 Fox pro 6.0和 PEMS 2.1 统计软件进行统计分析。

结　果

1. 接种率：应种对象共92 476人，其中观察组应为44 054人，对照组应为48 422人。观察组实际接种18 167人，接种率为41.23%（18 167/44 054）；对照组实际接种16 376人，接种率为33.81%（16 376/48 422）（表 1）。

表1 观察组和对照组接种对象年龄、性别分布

年龄组（岁）	A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗		伤寒 Vi 疫苗		合计
	男	女	男	女	
5～	937	845	832	742	3 356
10～	2 184	2 226	2 281	2 158	8 849
20～	2 977	3 599	2 580	3 252	12 408
40～62	2 443	2 956	2 119	2 412	9 930
合计	8 541	9 626	7 812	8 564	34 543

2. 接种反应率：

（1）速发接种反应：共观察到速发接种反应病例 21 例，其中接种A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗 8 例，最小年龄为 8 岁，最大年龄为 51 岁，男 1 例，女 7 例；接种伤寒 Vi 疫苗 13 例，最小年龄为 7 岁，最大年龄为 59 岁，男 4 例，女 9 例。A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗速发接种反应率为0.44‰（8/18 167），伤寒 Vi 疫苗速发接种反应率为0.79‰（13/16 376）。两苗速发接种反应发生率的差异无统计学意义（$\chi^2=1.77$，$P=0.1827$）（表 2）。

（2）一般接种反应：报告 19 例，其中接种A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗的 7 例，接种伤寒 Vi 疫苗的 12 例。A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗接种反应率为0.38‰（7/18 167），伤寒 Vi 疫苗为0.73‰（12/16 376）。两苗一般接种反应发生率的差异无统计学意义（$\chi^2=1.89$，$P=0.1686$），见表 2。

（3）接种反应的主动观察：共随访接种对象1239 人，其中接种伤寒 Vi 疫苗的 468 人，接种A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗的 771 人。A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗接种后第 1 天局部反应的发生率为15.06%，第 2 天为0.13%，第 3 天为 0。第 1 天局部症状疼痛占 75%，红、肿体征分别为3.11%和0.77%。接种后第 1 天全身反应的发生率为1.16%，第 2 天为0.39%和第 3 天为0.13%（表 3）。

表2 接种对象的局部及全身速发、一般接种反应例数和构成比（%）

接种反应	伤寒 Vi 疫苗		A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗	
	速发接种反应（$n=13$）	一般接种反应（$n=12$）	速发接种反应（$n=8$）	一般接种反应（$n=7$）
局部症状				
红	–	–	1(12.50)	–
肿	2(15.38)	–	1(12.50)	–
痛	2(15.38)	–	1(12.50)	–
搔痒	2(15.38)	–	–	–
上肢不适	–	1(8.33)	–	–
全身症状				
发热	–	6(50.00)	1(12.50)	4(57.14)
发冷	3(15.38)	1(8.33)	–	–
寒战	1(7.69)	–	1(12.50)	–
头痛	4(30.77)	2(16.67)	2(25.00)	–
头晕	6(46.15)	–	3(37.50)	–
乏力	1(7.69)	–	1(12.50)	1(14.29)
嗜睡	–	1(8.33)	3(37.50)	–
多汗	3(23.08)	1(8.33)	1(12.50)	–
全身搔痒	–	1(8.33)	1(12.50)	1(14.29)
腹痛	–	–	–	2(28.57)
腹泻	–	–	–	2(28.57)
血压下降	1(7.69)	–	–	–
胸闷	1(7.69)	–	2(25.00)	–
气短	–	–	2(25.00)	–
脉弱	3(23.08)	–	–	–
意识下降	1(7.69)	–	–	–
面色潮红	–	–	1(12.50)	–
过敏性皮疹	1(7.69)	3(25.00)	1(12.50)	1(14.29)
其他	–	1(8.33)	2(25.00)	4(57.14)

伤寒 Vi 疫苗的第 1、2、3 天局部反应分别为7.90%、0.42%、0.43%，局部症状均表现为疼痛；接种后第 1、2、3 天全身反应的发生率为1.49%、0.42%、0.21%。未发现严重不良反应病例和死亡病例。除接种后第 1 天A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗组的局部反应发生率要明显高于伤寒 Vi 疫苗组（$\chi^2=13.98$，$P=0.0002$），两疫苗组接种后第 2、3 天的局部反应和第 1、2、3 天全身反应的发生率的差异均无统计学意义。

（4）严重反应和意外接种调查：对接种后 1 个月内所有住院病例（857 例）进行调查，其中 49 例有疫苗接种史，1 例接种后第 2 天开始发热，1 周后伴全身乏力，经住院观察确诊为肺结核；2 例为“上感样”病例，卡他症状明显，经检查与疫苗接种无关；其余 46 例住院病例住院原因主要为外伤、妇科病、慢性病等，均与疫苗接种无关。观察的5～62 岁常住居

民中，接种后 1 个月内共有 28 例死亡，对其进行了调查和随访，未发现死亡病例与疫苗接种史有相关。本次出现 3 例意外接种事件，均为接种后发现怀孕，其中 2 例接种伤寒 Vi 疫苗、1 例接种A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗。经过随访未发现孕妇有不良反应。

表3 两种疫苗接种后 3 d 随访全身反应情况

接种后时间(d)	全身症状	伤寒 Vi 疫苗			A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗		
		有	无	失访	有	无	失访
1	发热	1	467	0	1	769	1
	乏力	5	463	0	3	767	1
	头痛	0	468	0	4	766	1
	胃肠道症状	2	466	0	3	767	1
	全身疼痛	0	468	0	0	770	1
2	发热	0	468	0	2	767	2
	乏力	2	466	0	1	768	2
	头痛	1	467	0	0	769	2
	胃肠道症状	1	467	0	1	768	2
	全身疼痛	0	468	0	0	769	2
3	发热	0	468	0	0	769	2
	乏力	1	467	0	0	769	2
	头痛	0	468	0	0	769	2
	胃肠道症状	0	468	0	0	769	2
	全身疼痛	0	468	0	1	768	2

(5)接种反应发热监测：2005 年 8 月 20 日到 9 月 3 日期间，共登记发热就诊患者 1438 例，通过 ID 查找确认，属于应种对象的发热就诊患者共 310 例。A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗组中，有接种史而发热的就诊率为 0.33%（60/18 167），未接种的为 0.42%〔109/(44 054－18 167)〕；伤寒 Vi 疫苗组中，有接种史的发热就诊患者为 44 例，发热就诊率为 0.27%（44/16 376），未接种的为 0.30%〔97/(48 422－16 376)〕，两组所有人群的发热就诊率的差异无统计学意义（$\chi^2=0.43$，$P=0.5105$）。接种者中两组发热就诊率的差异也无统计学意义（$\chi^2=1.08$，$P=0.2962$），见表 4。

表4 两组疫苗应接种对象发热就诊病例统计

疫苗	发热就诊例数		
	接种	未接种	合计
A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗	60	109	169
伤寒 Vi 疫苗	44	97	141
合计	104	206	310

(6)异常反应：本次监测到接种异常反应 5 例，其中接种伤寒 Vi 疫苗的 3 例，伤寒 Vi 疫苗接种异常反应发生率为18.31/10 万；A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的 2 例。A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗异常反应发生率为11.00/10 万。异常反应主要临床表现均为过敏性皮疹。异常反应发生最快在接种后 15 min，最迟在接种后第 6 天。除 1 例完全恢复需要8 d外，其余均在48 h内完全恢复。

讨 论

本次 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗大规模接种反应观察以伤寒 Vi 疫苗为对照，通过临床整群随机对照试验方法，确定观察组和对照组。通过速发反应观察、一般接种反应监测、接种疫苗后3 d接种反应主动监测、住院患者、死亡个案主动搜索调查、接种后发热监测等，对疫苗接种反应进行了全面、系统的评估。

为最大限度减少非疫苗本身质量因素所引起的接种反应，在实施过程中，从以下几方面保证整个大规模接种的质量和安全：①冷链监测：从疫苗生产厂家到接种实施每个环节均进行了严格的温度监测，整个过程疫苗均保存在规定的温度内；②接种人员：所有接种组人员均来自当地各大医院有资质的医务人员，在参与活动前均参加了安全接种培训；③安全注射：在注射实施过程，要求工作人员严格按照制定的安全注射程序进行，每个接种组配备了一名监督员，对安全注射的实施进行严格监督；④知情同意：本次活动要求每一名前来接种的对象签定疫苗接种知情同意书，目的是让每个接种对象充分了解疫苗的禁忌证、可能引起的接种不良反应，以此可减少或避免接种对象个体或群体精神性或心因性反应。

利用已建立的居民 ID 识别查找数据管理系统，能准确的判断谁是应种对象和接种哪种疫苗，使组群随机的原则得以实现；同时，在接种反应监测过程中，该系统还能准确无误的掌握每一例病例的接种史。

本次观察到的速发接种反应发生率与一般接种反应的发生率基本一致，但与一般接种反应相比，速发反应的临床表现以主观症状为主，多属于“晕针”类的临床表现，而一般接种反应的临床表现则以发热等客观体征为主。在以往疫苗安全性研究中，多采取接种后连续2 d或3 d主动观察的方法进行接种反应观察[4-6]，本研究主动观察到的全身和局部接种反应率比国外同类疫苗略低[7]，但要远高于本研究中的一般接种反应率，这可能是因为在知情同意实施过程中，受种对象充分了解了疫苗接种后会出现

的接种反应，对一些反应轻微、可以忍受的接种反应认为属于正常。本研究中 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗一般接种反应和异常反应（过敏性皮疹）的发生率比以儿童为主体的接种对象的低[8]。

对疫苗接种副反应的认定是非常复杂的，有时甚至非常困难。关联的强度是流行病学病因推断中的一个重要原则，在预防接种实践中，比较接种与未接种人群的副反应发生率以求得关联的强度是很有效的方法。在经典的流行病学研究方法中，对于疫苗接种副反应的因果关系关联强度的判断，应优先选取的研究方法依次为随机临床对照研究、队列研究和病例-对照研究[9]。但在实际应用中却受到了较大的限制，国内鲜有报道。因发热是常见接种反应临床表现之一，本研究以发热作为指征，采用随机临床对照研究方法分别对观察组与对照组、接种人群与未种人群接种后发热发生率进行了比较。接种后，两种疫苗已接种人群和未接种人群的发热就诊率的差异均无统计学意义；A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗已接种人群的发热就诊率和伤寒 Vi 疫苗组比较，差异也无统计学意义。本研究结果表明，除在接种后的3 d主动观察中，A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗接种后第 1 天局部反应的发生率明显高于伤寒 Vi 疫苗的外，其余接种反应发生率（包括速发接种反应、接种异常反应、全身反应）与伤寒 Vi 疫苗的差异无统计学意义。A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗接种后第 1 天局部反应以接种部位疼痛为主，第 2 天后，症状全部消失。未发现严重反应和接种引起的死亡病例。

本研究表明，A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的局部及全身接种反应轻微，接种反应率低，与伤寒 Vi 疫苗相似，有良好的安全性，可在不同年龄组人群开展A+C 脑膜炎球菌多糖疫苗的大规模接种。

参 考 文 献

[1] 李军宏，王晓军，梁晓峰. 我国流行性脑脊髓膜炎的流行概况及预防控制. 疾病监测，2005，20：169-170.

[2] 董柏青，杨进，唐振柱，等. 组群随机试验在伤寒疫苗效果观察中的应用研究. 中华流行病学杂志，2005，26：97-100.

[3] 杨进，韦士良，刘莉莉，等. 口头尸检对河池市 5～60 岁死亡病例进行死因评估结果分析. 中国初级卫生保健，2004，18：19-20.

[4] 祖荣强，方捍华，范宇红，等. 国产流行性感冒裂解疫苗临床反应与免疫原性观察. 中国生物制品学杂志，2005，18：69-72.

[5] 李运权，陈昌标. A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗临床试验——安全性观察报告. 现代预防医学，2004，31：60-61.

[6] 鲍文娴. 两种百白破疫苗接种反应观察. 浙江预防医学，2005，17：63.

[7] 郭雪，朱宝兰，杨天英，等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗免疫效果观察. 中国生物制品学杂志，2000，13：249-250.

[8] 张志学，任洪元，张黎. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗免疫接种反应. 预防医学情报杂志，2005，21：185-186.

[9] 王真行. 疫苗接种后不良反应的因果关系评定. 国外医学生物制品分册，2001，5：214.

（收稿日期：2006-12-15）
（本文编辑：张林东）

·征稿通知·

第九届全军流行病学及第八届全军防生物危害医学专业学术会议征文

由全军流行病学专业委员会和全军防生物危害医学专业委员会共同主办，军事医学科学院微生物流行病研究所及病原微生物生物安全国家重点实验室承办的第九届全军流行病学及第八届全军防生物危害医学专业学术会议拟定于 2007 年 8 月下旬在湖北省襄樊市召开。

为进一步提高会议的学术交流水平，现面向全国公开征集会议论文，内容涵盖流行病学和防生物危害医学各方面的研究成果，主题围绕流行病学的新理论、新方法和新进展、防生物医学危害的研究成果和最新进展等具有前沿性、创新性、代表性、国际领先性的研究进展。大会组委会将组织有关专家对征文进行评定，录用的优秀论文将在相关杂志上发表。会议热忱欢迎流行病学专家、防生物危害医学专家和从事相关工作的同志踊跃参加，同时欢迎与流行病学和防生物危害医学相关的生产厂家、公司赞助会议并可在会场进行产品展示。

征文要求：①是未公开发表的论文或论文摘要（摘要限 400 字）；②备有作者的联系地址（含所属单位、电话、Email）；③请附论文投稿单位介绍信；④截稿日期为 2007 年 7 月 1 日。投稿请寄：100071 北京市丰台区东大街 20 号五所科技处韩晓娜（收）；电子投稿方式：hanxn929@126.com；联系电话：010-66948668（地），0201-948668（军线）。

本刊编辑部