

成年人连续三批次流感裂解疫苗接种的安全性、免疫原性观察

张之伦 王旭 朱向军 张颖 刘研 高志刚 梁苗 李琳 李佳萌 刘荣凯
董晓静 宋广新 张道昌 王文权 韩永刚 陈江婷

【摘要】目的 评价流感裂解疫苗安尔来福™的安全性和免疫原性,考核疫苗生产工艺的稳定性。**方法** 采用随机双盲设对照的临床试验设计,试验疫苗为连续三个批次的安尔来福™,以进口疫苗为对照。受试者为566名18~60岁健康成年人,按照4个年龄层随机分配到4个试验组,疫苗含甲1型、甲2型和乙型流感病毒抗原各15 μg。免疫程序为1针,接种后进行30 min即时反应观察以及24、48、72 h的随访观察,免疫前及免疫后第21天采血,将成对血清设盲后进行血凝抑制(HI)抗体检测。**结果** 受试者以轻度不良反应为主,各试验组发热反应发生率为1.4%~2.8%,组间差异无统计学意义。4个组3个型别HI抗体阳转率均≥80.3%,GMT增长倍数≥11.1,抗体保护率≥93.4%。三个批次安尔来福™3个型别的HI抗体阳转率、GMT增长倍数及血清抗体保护率均超过欧盟及美国FDA标准。**结论** 连续三批次安尔来福™具有良好的免疫原性和安全性,疫苗生产工艺稳定。

【关键词】 流感裂解疫苗;免疫原性;安全性

Safety and immunogenicity on three lots of influenza split vaccines among adults ZHANG Zhi-lun*, WANG Xu, ZHU Xiang-jun, ZHANG Ying, LIU Yan, GAO Zhi-gang, LIANG Miao, LI Lin, LI Jia-meng, LIU Rong-kai, DONG Xiao-jing, SONG Guang-xin, ZHANG Dao-chang, WANG Wen-quan, HAN Yong-gang, CHEN Jiang-ting. *Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

【Abstract】 Objective To evaluate the immunogenicity, safety and stability of the manufacture process regarding three consecutive lots of influenza split vaccines (Anflu®). **Methods** A double-blind, randomized and controlled clinical trial was conducted in healthy volunteers. A total of 566 subjects aged 18 to 60 years were recruited and stratified into four age groups before randomly assigned into four groups. Each group would receive one dose of influenza vaccine from either one of the three lots of Anflu® or one lot of the licensed control vaccine. Each dose of the vaccines contained 15 μg of each of the H1N1, H3N2 and B type antigen. Safety was assessed through 30-minute observation for immediate allergic reaction and three-day observation after vaccination. HI antibody titers were determined before vaccination and on day 21, after vaccination. **Results** Mild adverse reaction was reported and the overall incidence rates on fever of the four groups were from 1.4% to 2.8% but no significant difference was observed between groups. Seroconversion rates of the three viral strains in four groups were 80.3% and above with fold increase as ≥11.1 and protection rate was ≥93.4%. For the three lots of investigated vaccines, all of the indexes of the three viral strains in four groups exceeded the standards on EMEA and FDA for influenza vaccine. **Conclusion** The three consecutive lots of Anflu® appeared to be good, with both consistent immunogenicity and safety, indicating the stability of manufacture process.

【Key words】 Influenza split vaccine; Immunogenicity; Safety

接种流感疫苗仍是当今预防流感及其并发症的最有效手段。2007年9月在天津市滨海新区开展流感疫苗应用研究,旨在进一步评价市售流感裂解疫苗安尔来福™的安全性和免疫原性,考核疫苗生产

工艺的稳定性。

对象与方法

1. 研究对象:在天津市滨海新区的低暴露且近3年无流感疫苗接种史的人群中,选择576名18~60岁健康成年人作为志愿者,排除对鸡蛋及其他疫苗成分过敏者、急性疾病及慢性病发作者、恶性肿瘤活动期或治疗后复发患者、免疫缺陷性疾病患者、格林巴利综合征患者、试验前1个月和试验期间接受免

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.06.012

作者单位:300011天津市疾病预防控制中心(张之伦、朱向军、张颖、高志刚、梁苗、李琳、李佳萌);北京科兴生物制品有限公司(王旭、刘研、陈江婷);天津市汉沽区卫生防病站(刘荣凯、董晓静);天津市大港区卫生防病站(宋广新、张道昌、王文权、韩永刚)

疫抑制剂者以及妊娠及哺乳期女性。该研究获得当地伦理委员会批准,受试者均阅读知情同意书。

2. 试验疫苗:研究用疫苗为连续三个批次的流感裂解疫苗,由北京科兴生物制品有限公司生产,商品名安尔来福™;对照疫苗为赛诺菲巴斯德公司生产的流感病毒裂解疫苗,商品名凡尔灵®。试验疫苗和对照疫苗均为0.5 ml/支,含甲₁型、甲₂型和乙型抗原各15 μg。疫苗株均为WHO 2007年推荐的北半球季节流感疫苗生产用病毒株。其中甲₁型和乙型毒株为 A/SOLOMON ISLANDS/3/2006 和 B/MALAYSIA/2506/2004;甲₂型使用2个相似株,安尔来福™为 A/HIROSHIMA/52/2005,对照疫苗为 A/WISCONSIN/67/2005。试验用疫苗均经中国药品生物制品检定所检定合格,采用统一的外包装及设备标签。

3. 试验设计:采用以进口疫苗为对照的单一中心随机双盲试验设计。为保证各组受试者年龄的均衡性,按照18~30岁、31~40岁、41~50岁及51~60岁4个年龄组,随机将受试者分配到3批次试验组和1个对照组。免疫程序为1针,接种后进行30 min即时反应观察,其后3 d受试者每天测量并记录体温及发生的局部或全身反应,填写临床观察日志,医生每天电话随访。接种后第21天再次进行试验期间的不良事件调查。接种前及接种后第21天采血,将全部成对血清设盲后检测3个型别血凝抑制(HI)抗体。

4. 安全性评价:依据国家食品药品监督管理局《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》(国食药监注[2005]493号)进行评价,临床观察指

标包括局部反应、全身反应、生命体征。局部反应主要指标为接种部位疼痛、红、肿、瘙痒、硬结及皮疹;全身反应主要指标为变态反应、头痛、疲劳乏力、恶心、呕吐、腹泻、肌肉痛及咳嗽等。依据反应严重程度分4个级别进行评价。

5. 免疫原性评价:采用微量HI试验分型检测血清HI抗体,试验用抗原及抗血清标准品由WHO英国国家生物标准品检定所(NIBSC)提供。

以HI抗体滴度≥1:40为保护抗体水平的界值。抗体阳转判定:免疫前HI抗体<1:10者,免疫后应≥1:40;免疫前HI抗体≥1:10者,免疫后增长≥4倍。评价依据欧盟季节流感疫苗指导原则^[1],18~60岁成年人免疫后21 d,3个型别抗体阳转率应>40%,抗体GMT增长倍数应>2.5,保护率应>70%。同时参考美国食品药品监督管理局(FDA)标准^[2],3个型别流感病毒HI抗体阳转率的95%CI下限应≥40%,保护抗体阳性率的95%CI下限应≥70%。

6. 统计学分析:采用SPSS(13.0)统计分析软件,研究数据均采用双侧检验,以P<0.05判定差异有统计学意义。抗体滴度的组内比较采用配对t检验,多组间比较采用单因素方差分析,抗体阳转率和保护率分析的组间比较采用泊松χ²检验或Fisher's精确概率检验。

结 果

1. 基本情况:576名志愿者中符合要求的受试者566名,按年龄组分层进入4个试验组,随机接种设盲试验疫苗(图1)。各组受试者平均年龄41.0~

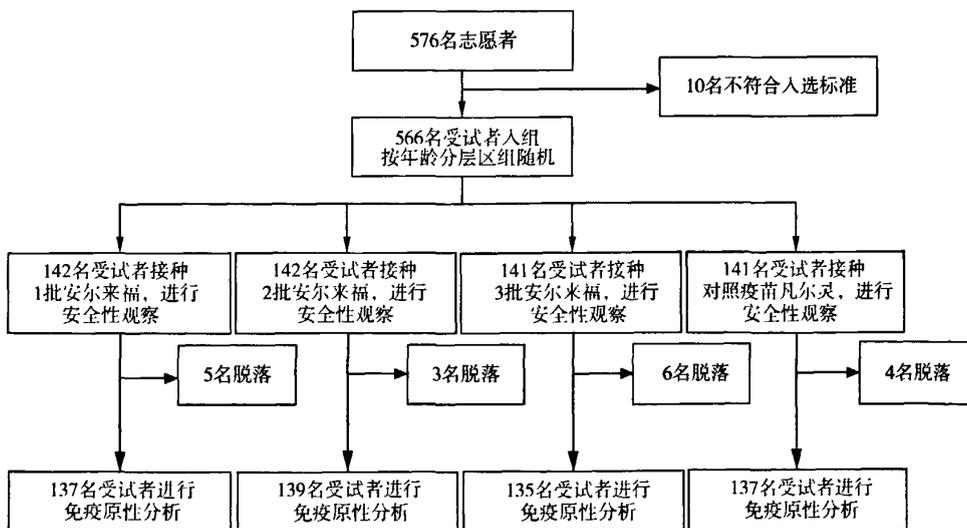


图1 流感裂解疫苗安全性和免疫原性研究临床试验受试者分配情况

41.8 岁, 男女性别比为 0.62 ~ 0.82 (表 1), 各试验组间受试者年龄及男女比例差异无统计学意义 (年龄: $P=0.938$, 性别: $P=0.586$)。受试者均完成接种后 3 d 的随访观察, 并按时填写受试者日志。第 21 天采血有 18 人脱落, 其中有 2 人失访, 15 人自愿退出, 1 人外出, 共 548 名受试者按方案完成试验。

表 1 流感裂解疫苗安全性和免疫原性研究入选受试者的基本指标比较

分组	1 批 (n=142)	2 批 (n=142)	3 批 (n=141)	对照 (n=141)	P 值
性别比 (男/女)	0.65:1 (56/86)	0.82:1 (64/78)	0.78:1 (62/79)	0.62:1 (54/87)	0.586
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	41.0 ± 11.3	41.7 ± 10.8	41.6 ± 11.3	41.8 ± 11.2	0.938

2. 安全性: 4 个试验组受试者的总体不良反应发生率在 9.9% ~ 18.3%, 以轻度反应为主, 发生率 7.8% ~ 14.8%, 未见严重不良反应发生。4 个试验组间总体不良反应发生率的差异均无统计学意义 ($\chi^2=4.095, P=0.251$)。

局部不良反应以接种部位疼痛最多, 各试验组发生率在 6.3% ~ 10.6%, 按照 18 ~ 30、31 ~ 40、41 ~ 50、51 ~ 60 岁 4 个年龄组进行分析, 发生率为 3.7% ~ 16.4%, 且随年龄增加而降低, 差异有统计学意义 ($\chi^2=18.394, P<0.001$); 个别出现局部硬结、红、瘙痒和肿。各试验组全身不良反应以头痛和疲劳乏力最高, 发生率为 3.5%, 发热反应发生率在 1.4% ~ 2.8%, 其他症状有咽痛、恶心、腹痛、腹泻等 (表 2)。

3. 免疫原性: 各试验组受试者的免疫前 3 个型别 HI 抗体水平间的差异均无统计学意义, 表明各组间基线水平均衡, 具有良好的可比性。若按照 4 个不同年龄组对受试者进行基础免疫状况分析, 免疫前 4 个年龄组受试者 H1N1 型 HI 抗体保护率在 22.9% ~ 53.0%, GMT 13.3 ~ 35.5; H3N2 型 HI 抗体保护率在 33.3% ~ 76.1%, GMT 18.4 ~ 72.8; B 型 HI 抗体保护率在 9.0% ~ 42.7%, GMT 8.5 ~ 26.3, 而且受试者随年龄的增加抗体保护率和 GMT 呈下降的趋势 (图 2), 其差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。

免疫后 21 d, 548 名受试者 3 个型别 HI 抗体阳转率均 $\geq 80.3\%$, GMT 增长倍数 ≥ 11.1 , 抗体保护率 $\geq 93.4\%$ 。3 个批次安尔来福™ 及对照疫苗 3 个型别的 HI 抗体阳转率、GMT 增长倍数及血清抗体保护率均超过欧盟标准, 也超过美国 FDA 对季节流感疫苗的评价标准。3 个批次安尔来福™ 的 3 个型别 HI 抗体阳转率、GMT 增长倍数及血清抗体保护率与对照组疫苗进行比较, 差异均无统计学意义 (表 3)。

表 2 流感裂解疫苗安全性和免疫原性研究各试验组接种后各种不良反应发生率

不良反应	1 批 (n=142)	2 批 (n=142)	3 批 (n=141)	合计 (n=425)	对照 (n=141)	P 值
总反应	18.3(26)	14.1(20)	9.9(14)	14.1(60)	14.2(20)	0.251
局部反应	11.3(16)	7.0(10)	6.4(9)	8.2(35)	9.9(14)	0.407
疼痛	10.6(15)	6.3(9)	6.4(9)	7.8(33)	7.1(10)	0.485
硬结	2.1(3)	0.7(1)	0.7(1)	1.2(5)	3.5(5)	0.212
红	0.7(1)	0.0(0)	0.7(1)	0.5(2)	1.4(2)	0.567
肿	0.0(0)	0.0(0)	0.7(1)	0.2(1)	0.7(1)	0.373
瘙痒	0.7(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.2(1)	2.1(3)	0.108
全身反应	9.9(14)	8.5(12)	4.3(6)	7.5(32)	6.4(9)	0.286
发热	2.8(4)	2.8(4)	2.1(3)	2.6(11)	1.4(2)	0.839
头痛	3.5(5)	3.5(5)	1.4(2)	2.8(12)	2.1(3)	0.612
头晕	2.8(4)	2.1(3)	2.1(3)	2.4(10)	1.4(2)	0.881
乏力	3.5(5)	0.7(1)	1.4(2)	1.9(8)	2.1(3)	0.358
咽痛	2.1(3)	0.0(0)	0.0(0)	0.7(3)	1.4(2)	0.143
恶心	0.0(0)	1.4(2)	0.7(1)	0.7(3)	0.7(1)	0.571
腹痛	0.0(0)	0.7(1)	0.0(0)	0.2(1)	0.0(0)	1.000
腹泻	0.0(0)	0.7(1)	0.7(1)	0.5(2)	0.0(0)	0.874
肌肉痛	1.4(2)	2.8(4)	0.7(1)	1.6(7)	1.4(2)	0.548
关节痛	0.7(1)	0.7(1)	0.0(0)	0.5(2)	0.7(1)	1.000
咳嗽	0.7(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.2(1)	0.7(1)	0.874
手指痉挛	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.7(1)	0.498
胸痛	0.7(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.2(1)	0.0(0)	1.000

注: 括号外数据为局部和全身不良反应发生率 (%) 按发生例数统计, 括号内数据为例数

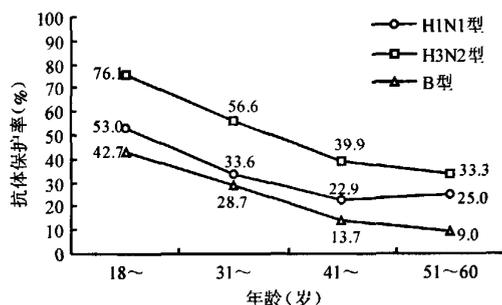


图 2 流感裂解疫苗安全性和免疫原性研究不同年龄受试者免疫前抗体保护率比较

4 个年龄组的受试者免疫后 21 d 3 个型别 HI 抗体阳转率为 76.1% ~ 95.9%, GMT 增长倍数为 7.3 ~ 59.3, 血清抗体保护率为 92.3% ~ 100.0%。经比较, H3N2 型抗体阳转率和 GMT 增长倍数、B 型抗体 GMT 增长倍数和血清抗体保护率 4 项指标差异有统计学意义 (表 4), 即 H3N2 型抗体阳转率和抗体增长倍数低年龄组低, B 型血清抗体保护率和抗体增长倍数高年龄组稍低。

讨 论

目前世界上很多国家将推广流感疫苗接种作为

表 3 流感裂解疫苗安全性和免疫原性研究各试验组 3 个型别流感病毒 HI 抗体检测结果

型别	项目	1 批(n=137)	2 批(n=139)	3 批(n=135)	P 值(3 批)	对照(n=137)	P 值(4 批)
H1N1 阳性*	免疫前 GMT(1:)	129.0(94.2, 88.4 ~ 97.5)	133.0(95.7, 90.4 ~ 98.5)	124.0(91.9, 85.6 ~ 95.9)	0.410 ^a	128.0(93.4, 87.5 ~ 97.0)	0.617 ^a
	GMT 增长倍数	19.4(15.7 ~ 24.0)	16.0(13.0 ~ 19.6)	18.8(15.2 ~ 23.3)	0.382 ^c	17.0(14.0 ~ 20.7)	0.530 ^c
	免疫前抗体保护*	50.0(38.1 ~ 65.5)	59.0(46.3 ~ 75.4)	46.8(36.1 ~ 60.6)	0.404 ^a	37.1(29.0 ~ 47.3)	0.079 ^a
	免疫后抗体保护*	42.0(30.7, 23.2 ~ 39.2)	43.0(30.9, 23.5 ~ 39.5)	47.0(34.8, 27.0 ~ 43.6)	0.714 ^d	45.0(32.8, 25.2 ~ 41.5)	0.874 ^d
H3N2 阳性*	免疫前 GMT(1:)	136.0(99.3, 95.4 ~ 100.0)	138.0(99.3, 95.5 ~ 100.0)	133.0(98.5, 94.2 ~ 100.0)	0.764 ^d	136.0(99.3, 95.4 ~ 100.0)	0.887 ^d
	GMT 增长倍数	117.0(85.4, 78.1 ~ 90.8)	116.0(83.5, 76.0 ~ 89.1)	114.0(84.4, 77.0 ~ 90.0)	0.905 ^d	110.0(80.3, 72.4 ~ 86.5)	0.692 ^d
	免疫前抗体保护*	30.6(20.4 ~ 38.5)	36.9(29.8 ~ 45.8)	32.6(26.0 ~ 40.9)	0.486 ^c	33.0(26.7 ~ 40.8)	0.686 ^c
	免疫后抗体保护*	14.5(11.1 ~ 19.1)	11.1(8.8 ~ 14.1)	12.3(9.6 ~ 15.6)	0.380 ^d	13.0(10.0 ~ 16.9)	0.486 ^d
B 阳性*	免疫前 GMT(1:)	63.0(46.0, 37.5 ~ 54.7)	71.0(51.1, 42.5 ~ 59.7)	62.0(45.9, 37.4 ~ 54.7)	0.616 ^d	75.0(54.7, 46.0 ~ 63.3)	0.390 ^d
	GMT 增长倍数	134.0(97.8, 93.2 ~ 99.8)	137.0(98.6, 94.4 ~ 100.0)	134.0(99.3, 95.3 ~ 100.0)	0.609 ^d	131.0(95.6, 90.3 ~ 98.5)	0.692 ^d
	免疫前抗体保护*	129.0(94.2, 88.4 ~ 97.5)	124.0(89.2, 82.5 ~ 93.8)	122.0(90.4, 83.8 ~ 94.7)	0.315 ^d	124.0(90.5, 84.0 ~ 94.8)	0.506 ^d
	免疫后抗体保护*	13.8(11.7 ~ 16.7)	11.6(9.8 ~ 13.6)	15.4(12.9 ~ 18.3)	0.049 ^c	13.8(11.5 ~ 16.5)	0.122 ^c
B	GMT 增长倍数	20.1(16.4 ~ 24.7)	22.0(17.5 ~ 27.7)	18.2(14.5 ~ 22.7)	0.466 ^d	22.8(18.2 ~ 28.6)	0.495 ^d
	免疫前抗体保护*	30.0(21.9, 15.5 ~ 30.0)	20.0(14.4, 9.2 ~ 21.6)	36.0(26.7, 19.6 ~ 35.1)	0.042 ^c	34.0(24.8, 18.0 ~ 33.1)	0.070 ^c
	免疫后抗体保护*	133.0(97.1, 92.2 ~ 99.4)	133.0(95.7, 90.4 ~ 98.5)	129.0(95.6, 90.2 ~ 98.4)	0.770 ^d	130.0(94.9, 89.4 ~ 98.0)	0.834 ^d

注: *括号外数据为人数, 括号内为率(%) 和 95%CI; ^a采用 χ^2 检验; ^c采用方差分析; ^d采用协方差分析

表 4 流感裂解疫苗安全性和免疫原性研究中不同年龄段受试者 3 个型别流感病毒 HI 抗体检测结果

型别	项目	18 ~ 30 岁(n=117)	31 ~ 40 岁(n=122)	41 ~ 50 岁(n=153)	51 ~ 60 岁(n=156)	P 值
H1N1	阳性率(%)	93.2	95.9	95.4	91.0	0.288 ^a
	GMT 增长倍数	38.3	59.3	54.6	41.6	0.055 ^a
	免疫后抗体保护率(%)	100.0	100.0	99.3	97.4	0.071 ^a
H3N2	阳转率(%)	76.1	77.9	86.3	90.4	0.003 ^a
	GMT 增长倍数	7.3	9.8	15.1	19.5	<0.001 ^a
	免疫后抗体保护率(%)	99.1	98.4	97.4	96.8	0.567 ^a
B	阳转率(%)	93.2	92.6	90.2	89.1	0.599 ^a
	GMT 增长倍数	31.8	16.5	19.9	18.7	0.001 ^a
	免疫后抗体保护率(%)	100.0	98.4	94.1	92.3	0.005 ^a

注: **同表 3

季节性流感预防的重要措施。2008 年美国免疫实践咨询委员会(ACIP)建议, 50 岁以上人群、6 月龄至 18 岁儿童以及 19 ~ 49 岁患有基础病、妊娠、卫生保健工作者或高危人群的家庭接触者, 都要接种流感疫苗。尽管 6 月龄以下婴儿不适宜接种, 但是在妊娠期间可以因母亲接种而获得保护^[3,4]。我国的流感疫苗接种率也在不断提高, 尤其是香港、台湾和北京等部分省市给予接种重点人群的减免政策, 促进了接种率的快速提升。如此大规模人群的接种, 保证接种安全和疫苗有效至关重要。IV 期临床试验研究可以有效监测上市后疫苗产品的质量, 评价应用效果, 是保证接种安全和接种有效的重要措施。

本研究针对三个批次安尔来福™, 以凡尔灵为对照进行评价, 结果 3 个型别的 HI 抗体阳转率、GMT 增长倍数及血清保护率均超过欧盟标准, 也超过美国 FDA 的季节流感疫苗评价标准, 证实上市后的安尔来福™具有良好的免疫原性。本次研究结果优于 5 年前完成的安尔来福™新药临床试验结果^[5]。

本研究连续三批次安尔来福™的所有评价指标

差异甚微, 且经统计学处理后, 批次间的差异均无统计学意义, 提示安尔来福™的批间质量一致性较好, 生产工艺的稳定性较好。将 3 批次安尔来福™与对照疫苗进行比较, 其评价指标间的差异也无统计学差异。

本研究为保证各试验组受试者基线指标的均衡性, 采用按照年龄分层随机的入组方法, 对不同年龄受试者免疫前抗体情况进行分析。揭示受试者随着年龄的增长抗体水平逐渐降低, 特别在 51 ~ 60 岁年龄组人群, 3 个型别抗体保护率仅为 9.0% ~ 33.3%, 抗体 GMT 为 8.5 ~ 18.4, 可见随着年龄增长感染流感病毒的危险在增加, 老年人更是流感的易感群体。接种疫苗后, 在各年龄组人群出现良好的免疫反应, 且高年龄受试者抗体水平增长幅度也很明显。

本次研究各组不良反应均以轻度反应最多, 主要表现为轻度的接种部位疼痛和全身反应(头痛、乏力等), 而发热和接种部位硬结、红肿等客观指标发生率较低。受试者不良反应发生率略高于安尔来福™新药临床试验结果以及其后限于接种安全性的

IV期临床试验研究结果^[5,6],与国外同类研究结果比较略低^[7-9]。因此认为三个批次安尔来福™均有良好的安全性。

研究发现不同年龄受试者不良反应发生率存在差异,其中局部反应发生率年龄组间差异有统计学意义,局部疼痛在18~30岁组的发生率为16.4%,而在51~60岁组为3.7%,显现随着年龄的增长,局部不良反应的发生反而降低。分析认为,随着年龄增长机体的免疫反应及神经末梢对于疼痛的敏感程度会有减弱,很可能影响到对于疼痛的主诉。

总体看来,流感裂解疫苗安尔来福™有良好的安全性和免疫原性,三个批次疫苗一致性良好,生产工艺稳定,与对照疫苗比较无差异。

参 考 文 献

- [1] European Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccine, March 1997 (CPMP/BWP/214/96). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997.
- [2] Center for Biologics Evaluation and Research. Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza

vaccines. FDA, 2007.

- [3] CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR, 2008, 57(RR07):1-60.
- [4] Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med, 2008, 359(15):1555-1564.
- [5] 李艳萍,李荣成,陈江婷,等. 流行性感裂解疫苗安尔来福™的安全性和免疫原性研究. 中国计划免疫, 2005, 11(5): 343-347.
- [6] 单爱兰,李琳,陈静,等. 流行性感裂解疫苗安尔来福IV期临床安全性观察. 中国计划免疫, 2007, 13(5):464-465.
- [7] Bruno L, Mark A, Martine V, et al. A TritonX-100 virion influenza vaccine is safe and fulfills the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) recommendations for the European Community for Immunogenicity, in children, adults and the elderly. Biologicals, 2000, 28(2):95-103.
- [8] Govaert TME, Dinant GJ, Aretz K, et al. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ, 1993, 307(6913):1213-1214.
- [9] Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med, 1996, 156: 1546-1550.

(收稿日期:2009-01-14)

(本文编辑:张林东)

· 消息 ·

中华医学会系列杂志从2009年开始标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。在传统的出版物中,书刊、磁带、光盘都有国际标准编号(ISBN、ISSN、ISCN)及其条形码,作为出版物的惟一标识。这些标识使出版物得到有效的管理,便于读者查找和利用。而网上的文档一旦变更了网址便无从追索。数字信息标注DOI如同出版物的条形码,是一个永久和惟一的标识号。随着时间推移,数字对象的某些有关信息可能会有变化(包括存储的物理位置),而DOI可让使用者直接由此链接到出版商的数据库、文献、摘要甚至是全文,识别码可以直接指引到出版物的本身,使国内外各种来源、不同物理地址的各种类型的学术信息实现互联互通。DOI是一个可供全球期刊快速链接的管理系统,整个系统由国际DOI基金会(IDF)进行全球分布式管理。随着DOI的普及,可以借助其进行相关的科研评价,分析高被引频次作者、单位和论文等相关信息,了解各个领域学术研究的热点、影响和趋势,以及研究者在本研究领域的影响力及最新研究成果。中文和外文资源,一次和二次文献,科技文献和数据通过DOI可实现动态的、开放式的知识链接,整体提升包括期刊在内的数字资源的使用率,为读者提供更好的服务。进而逐步提高中国期刊的被引率,整体上提高中国精品期刊在国际上的影响度和显示度,最终推动并建立一个与世界接轨的、永久的、开放互动、成员主动参与、覆盖主要学术研究信息领域的知识链接系统,推动数字期刊的发展和繁荣。

为了实现中华医学会系列杂志内容资源的有效数字化传播,同时保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权,为标识对象的版权状态提供基础,实现对数字对象版权状态的持续追踪,自2009年第1期开始,中华医学会系列杂志纸版期刊和数字化期刊的论文将全部标注DOI。即中华医学会系列杂志除科普和消息类稿件外,其他文章均需标注DOI,DOI标注于每篇文章首页脚注的第1项。由中华医学会杂志社各期刊编辑部为决定刊载的论文标注DOI。

参照IDF编码方案(美国标准ANSI/NISO Z39.84-2000)规定,中华医学会系列杂志标注规则如下:“DOI:统一前缀/学会标识.信息资源类型.杂志ISSN.****-****.年期.论文流水号”。即:“DOI:10.3760/cma.j.issn.****-****.yyyy.nn.zzz”。

中华医学会系列杂志标注DOI各字段释义:“10.3760”为中文DOI管理机构分配给中华医学会系列杂志的统一前缀;“cma”为中华医学会(Chinese Medical Association)缩写;“j”为journal缩写,代表信息资源类别为期刊;“issn.****-****”为国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为4位出版年份;“nn”为2位期号;“zzz”为3位本期论文流水号。