

# 中学生接种甲型 H1N1 流感疫苗 保护效果的评价

何寒青 李倩 何奔 高雯洁 姚凤燕 蒋雪峰 沈月根 周建红 陈思富

**【摘要】** 目的 了解中学生接种甲型 H1N1 流感疫苗的保护效果。方法 采用非随机对照临床试验方法,选择 8 所中学 14 883 名学生,分甲型 H1N1 流感疫苗接种组 6334 人,对照组(未接种)8549 人,随访观察一个流行周期(6 个月),比较两组流感样病例、甲型 H1N1 流感病例、季节性流感病例的发生率。结果 所有研究对象累计观察 7441.75 人年。接种组流感样病例发病密度为 21.47/1000 人年,低于对照组(22.69/1000 人年),差异无统计学意义( $P>0.05$ );接种组甲型 H1N1 流感发病密度为 0,低于对照组 1.64/1000 人年,两者率差为 -1.64/1000 人年(95% CI: -3.04 ~ -0.23),差异有统计学意义( $P=0.010$ );接种组流感病毒核酸阳性病例发病密度为 6.63/1000 人年,低于对照组(7.02/1000 人年),差异无统计学意义( $P>0.05$ );接种组乙型流感发病密度为 6.63/1000 人年,高于对照组(5.38/1000 人年),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 学生大规模接种甲型 H1N1 流感疫苗能有效预防甲型 H1N1 流感,其保护效果良好,但对于其他季节性流感可能无交叉保护作用。

**【关键词】** 甲型 H1N1 流感疫苗;保护性效果;评价

**Epidemiological effects of the A (H1N1) influenza vaccine immunization program on students**  
HE Han-qing<sup>1</sup>, LI Qian<sup>1</sup>, HE Ben<sup>2</sup>, GAO Wen-jie<sup>2</sup>, YAO Feng-yan<sup>3</sup>, JIANG Xue-feng<sup>3</sup>, SHEN Yue-gen<sup>4</sup>,  
ZHOU Jian-hong<sup>4</sup>, CHEN En-fu<sup>1</sup>. 1 Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention,  
Hangzhou 310051, China; 2 Jiaxing Center for Disease Control and Prevention; 3 Pinghu Center for  
Disease Control and Prevention; 4 Xiuzhou Center for Disease Control and Prevention  
Corresponding author: HE Han-qing, Email: hhqcdc@163.com

This work was supported by a grant from the Zhejiang Medical and Health Research Program  
(No. 2010KYA054).

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the epidemiological effects of vaccine immunization program related to A (H1N1) influenza in the middle school students. **Methods** Non-randomized clinical trial was designed to assess the A (H1N1) influenza vaccine on its efficacy. 14 883 students from 8 middle schools in Zhejiang province were recruited and classified into vaccinated or control groups, based on the status of immunization with A (H1N1) influenza vaccine. All subjects were followed up through one epidemic period (6 months) and the incidence rates of influenza-like illnesses, A (H1N1) influenza, and seasonal influenza in these two groups were compared to evaluate the efficacy of the vaccine. **Results** There were 6334 subjects in the vaccinated group and 8549 in the control group. 7441.75 person-years were followed from these two groups. The incidence rate of A (H1N1) influenza in vaccinated group was 1.64‰ per person-year, lower than that of the control group. The rate difference (RD) was -1.64‰ per person-year (95% confidence interval value from -3.04‰ to -0.23‰ per person-year), and the difference was significant ( $P=0.010$ ). The incidence rate of influenza-like illnesses in vaccinated group was 21.47‰ per person-year, lower than that of the control group (22.69‰ per person-year) and the difference was not significant ( $P>0.05$ ). The incidence rate of B influenza in vaccinated group was 6.63‰ per person-year, higher than that of control group (7.02‰ per person-year) but the difference was not significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** This vaccine demonstrated a good epidemiological effect against the A (H1N1) influenza virus infection, observed through a student-immunization program. The cross-protection effect against the influenza-like illnesses and other seasonal influenza was not noticed in this study.

**【Key words】** A (H1N1) influenza vaccine; Epidemiological effects; Evaluation

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.07.005

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2010KYA054)

作者单位:310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心(何寒青、李倩、陈思富);嘉兴市疾病预防控制中心(何奔、高雯洁);平湖市疾病预防控制中心(姚凤燕、蒋雪峰);秀洲区疾病预防控制中心(沈月根、周建红)

通信作者:何寒青, Email: hhqcdc@163.com

甲型 H1N1 流感疫苗已在临床应用证明其免疫效果,接种后血清抗体保护率达到 85%以上<sup>[1]</sup>。人群大规模接种该疫苗是预防甲型 H1N1 流感最有效方法之一,但大规模接种的保护效果与随机临床试验结果可能存在差异<sup>[2]</sup>。尤其是大规模接种后,对于减少人群实际发病即流行病学保护效果目前仍然未知,同时该疫苗对其他季节性流感是否有交叉保护作用尚无现场研究。为此,本研究采用非随机对照设计,以开展大规模接种甲型 H1N1 流感疫苗的中学生为研究对象,通过随访观察,采用流感样病例、新型甲型 H1N1 流感等发病指标进行疫苗接种后效果评价。

### 对象与方法

1. 研究对象:根据 2009 年浙江省甲型 H1N1 流感疫情以及地理位置分布,选择嘉兴市的平湖市和秀洲区 8 所中学,剔除已确诊甲型 H1N1 流感病例、既往有疫苗接种过敏史或鸡蛋过敏者、有免疫缺陷或最近接受过免疫抑制剂等治疗者及无法全程参加研究的对象,经家长知情同意后,纳入观察的研究对象共 14 883 人。采用非随机对照临床试验设计,根据学生接种甲型 H1N1 流感疫苗的意愿,同意接种者列为疫苗接种组,其余为对照组。

2. 调查及随访:接种前开展本底信息调查,收集基本信息和有关流行病学因素的资料。接种 7 d 后随访观察一个流感流行周期(6 个月)。学校建立每日开展研究对象的晨检报告制度,由经过统一培训的校医和班主任负责,采用每日晨检登记、报告等方式,以流感样症状(体温  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,伴咳嗽或咽痛等感冒症状之一,同时缺乏其他实验室诊断依据)为报告指征。对于报告的病例,统一由疾病预防控制中心专业人员开展病例个案调查,并采集标本。为加强报告质量,平湖市和秀洲区疾病预防控制中心每周到校核对报告信息,检查报告质量。

3. 标本采集与检测:采集报告流感样病例早期(发病  $< 3\text{ d}$ )的呼吸道标本(鼻咽分泌物、口腔含漱液等),标本  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存(长期保存则置  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  以下),并送至流感监测网络实验室集中进行流感抗原检测(包括甲型 H1N1 流感和其他季节性流感)。

4. 病例诊断:根据流行病学史、临床表现和病原学检查,按照卫生部《甲型 H1N1 流感监测方案(2009 年第二版)》和《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)》,开展病例分类诊断,包括流感样病例、甲型 H1N1 流感病例和季节性流感病例。

5. 统计学分析:用 Microsoft Excel 2007 软件

建立数据库,采用 SPSS 18.0 软件统计分析。指标包括流感样病例、甲型 H1N1 流感病例、季节性流感病例的发生率;采用相对危险度(RR)比较疫苗接种组、对照组各率间的差异,并分析相关影响因素;计算甲型 H1N1 流感疫苗保护率。采用 Pearson  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法进行分析,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 基本情况:14 883 名研究对象中,男女性别比为 1.02 : 1,平均年龄(14.61  $\pm$  1.73)岁。甲型 H1N1 流感疫苗接种组 6334 人,对照组(未接种)8549 人。其中接种组男性占 52.57%,年龄(14.79  $\pm$  1.80)岁;对照组男性 48.86%,年龄(14.61  $\pm$  1.73)岁。接种组和对照组的年龄和性别构成差异均无统计学意义。研究对象中秀洲区 5 所学校 8477 人(接种组 3371 人、对照组 5106 人),平湖市 3 所学校 6406 人(接种组 2963 人、对照组 3443 人)。其中住校生 7805 人[占 52.44%,接种组 41.22%(3217/7805)、对照组 58.78%(4588/7805)]。接种组中有 1800 人(28.42%)在接种前 3 个月内有流感样症状,对照组该比例为 28.99%。接种组、对照组前 3 个月内接种过季节性流感疫苗的比例分别为 21.50%、20.69%。两组间这些因素分布基本均衡,差异均无统计学意义(表 1)。

2. 流行病学保护效果:所有研究对象随访观察 6 个月累计报告流感样病例 165 人次,其中接种组 68 人次、对照组 97 人次(表 2)。所有流感样病例均采样检测,发生甲型 H1N1 流感病例 7 人次,均在对照组;乙型流感发生 44 人次。根据发病人数计算,所有研究对象共计观察 7441.75 人年(随访中期对照组增加 1 人),流感样病例发病密度为 22.17/1000 人年,其中接种组流感样病例发病密度为 21.47/1000 人年,略低于对照组 22.69/1000 人年,RR=0.95(0.69 ~ 1.29),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。接种组甲型 H1N1 流感发病密度为 0,低于对照组的 1.64/1000 人年,两者率差(RD)=-1.64/1000 人年(95%CI: -3.04 ~ -0.23),

表 1 浙江省 8 所中学 14 883 名研究对象流感样症状史和季节性流感疫苗接种史

因 素	分 组	接种组		对照组		合 计	
		人数	构成比 (%)	人数	构成比 (%)	人数	构成比 (%)
流感样症状史	有	1800	28.42	2478	28.99	4 278	28.74
	无	4534	71.58	6071	71.01	10 605	71.26
季节性流感疫苗接种史	有	1362	21.50	1769	20.69	3 131	21.04
	无	4972	78.50	6780	79.31	11 752	78.96

注:流感样症状史指出现包括发热(体温  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )、伴咳嗽或咽痛之一者,同时缺乏其他实验室诊断依据

表2 研究对象接种甲型H1N1流感疫苗的流行病学保护效果分析

项目	分组	观察人年	病例 人次	发病密度 (/1000人年)	RR值 (95%CI)	P值
流感样病例	接种组	3167.00	68	21.47	0.95(0.69~1.29)	0.365
	对照组	4274.75	97	22.69		
流感核酸阳性	接种组	3167.00	21	6.63	0.94(0.54~1.65)	0.424
	对照组	4274.75	30	7.02		
甲型H1N1流感	接种组	3167.00	0	0.00	-	0.010
	对照组	4274.75	7	1.64		
乙型流感	接种组	3167.00	21	6.63	1.23(0.68~2.22)	0.245
	对照组	4274.75	23	5.38		

注:流感核酸阳性为甲型H1N1流感或乙型流感阳性者合计;无法计算RR值,  $RD = -1.64/1000$ 人年( $-3.04 \sim -0.23$ ), P值采用确切概率法检验

差异有统计学意义( $P=0.010$ )。在所有流感病例中,接种组核酸阳性病例发病密度为6.63/1000人年,低于对照组的7.02/1000人年;接种组乙型流感发病密度为6.63/1000人年,高于对照组的5.38/1000人年,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

对344名疫苗接种对象于接种前、后1个月采集的血清学标本检测结果显示,疫苗接种后甲型H1N1流感抗体阳转率为72.54%(95%CI: 67.76%~77.32%),阳性率为89.91%(95%CI: 86.19%~92.91%)。通过浙江省疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)监测系统和浙江省预防接种个案信息系统收集数据显示,中学生甲型H1N1流感接种后1个月AEFI发生率为23.58/10万,其中以一般反应为主(65.38%),无严重不良反应报告。

## 讨 论

接种疫苗是当前预防控制甲型H1N1流感疫情最经济、科学的有效手段之一<sup>[3]</sup>。国内外研究证实甲型H1N1流感疫苗与已有60年历史的季节性流感疫苗具备类似的安全性及免疫学效果<sup>[4,5]</sup>。本研究显示,学生接种甲型H1N1流感疫苗后抗体阳转率 $>40%$ ,且阳性保护率 $\geq 70%$ ,达到了欧盟药品评价局(EMEA)<sup>[6]</sup>和美国FDA的标准<sup>[7]</sup>。学生接种疫苗后免疫学效果良好,与国内有关全人群研究结果一致<sup>[8,9]</sup>。根据浙江省全省监测,中学生接种甲型H1N1流感疫苗后AEFI发生率较低,具有良好的安全性<sup>[10]</sup>。

本研究显示,学生大规模接种疫苗可能减少甲型H1N1流感病例的发生。在学生大规模接种疫苗以后,接种组的甲型H1N1流感发病密度低于对照组,  $RD = -1.64/1000$ 人年(95%CI:  $-3.04 \sim -0.23$ ),差异有统计学意义( $P=0.010$ )。国外已有动物学试验证明甲型H1N1流感疫苗的流行病学保护作用<sup>[11]</sup>。有研究报告甲型H1N1流感疫苗2个月随访观察计算的疫苗保护率在80%以上<sup>[12]</sup>。可见,大规模接种甲

型H1N1流感疫苗能够预防甲型H1N1流感,该结论与血清流行病学研究报告一致<sup>[13,14]</sup>。

本研究还提示,甲型H1N1流感疫苗对其他季节性流感可能无交叉保护作用,对于流感样症状、季节性乙型流感等保护效果无统计学意义,这一结论与有关实验室研究结果一致。Vajo等<sup>[15]</sup>研究表明甲型H1N1流感疫苗接种后无交叉保护。甲型H1N1流感疫苗对其他季节性流感无交叉保护,是由于疫苗制备的抗原成分的差异,接种后产生的抗体只针对特异性保护<sup>[2]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] He HQ, Chen EF, Li Q, et al. Immunogenicity for different formulation of influenza A (H1N1) 2009 vaccine: a Meta-analysis of seven randomized clinical trials. Chin J Epidemiol, 2010, 31(5): 590-592. (in Chinese)  
何寒青, 陈恩富, 李倩, 等. 2009年新型甲型H1N1流感不同剂型疫苗免疫效果Meta分析. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5): 590-592.
- [2] Di B, Xu XH, Li TG, et al. Immunogenicity associated with the routine use of an influenza A H1N1 vaccine in health care personnel in Guangzhou, China. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(9): 1478-1480.
- [3] Ji WY, Lu L, Lv M, et al. Safety and epidemiological effects of the first China-made mass A (H1N1) influenza vaccination. Chin J Epidemiol, 2010, 31(5): 481-484. (in Chinese)  
纪文艳, 卢莉, 吕敏, 等. 中国首次甲型H1N1流感疫苗上市安全性与保护效果的研究. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5): 481-484.
- [4] Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. N Engl J Med, 2009, 361(25): 2424-2435.
- [5] Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03 (A) -adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. Vaccine, 2010, 28(7): 1740-1745.
- [6] Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96, issued 12 March 1997. Available at: www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf.
- [7] Food and Drug Administration. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Available at: http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182401.pdf.
- [8] Zhu FC, Wang H, Fang HH, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. N Engl J Med, 2009, 361(25): 2414-2423.
- [9] Liang XF, Wang H, Wang JZ, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet, 2009, 375: 56-66.
- [10] Chen EF, Hu Y, Ling LY, et al. Surveillance on suspected adverse events following influenza A (H1N1) vaccine inoculation. Zhejiang Prev Med, 2010, 22(5): 1-3. (in Chinese)  
陈恩富, 胡昱, 凌罗亚, 等. 甲型H1N1流感疫苗的疑似预防接种异常反应监测. 浙江预防医学, 2010, 22(5): 1-3.
- [11] Vincenta AL, Ciacci-Zanella JR, Lorusso A, et al. Efficacy of inactivated swine influenza virus vaccines against the 2009 A/H1N1 influenza virus in pigs. Vaccine, 2010, 28: 2782-2787.
- [12] Wu J, Xu FJ, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 Vaccine in Beijing. N Engl J Med, 2010, 363: 2416-2423.
- [13] Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. N Engl J Med, 2009, 361(25): 2405-2413.
- [14] Nolan T, McVernon J, Skeljo M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. JAMA, 2010, 303(1): 37-46.
- [15] Vajo Z, Tamas F, Sinka L, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-2010 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2009, 15: 49-55.

(收稿日期: 2011-02-14)

(本文编辑: 张林东)