

表 2 甲型 H1N1 流感疫苗接种影响因素的非条件 logistic 回归分析

影响因素	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
截距	-3.582	0.481	55.431	0.000	
年龄	-0.020	0.006	11.554	0.001	0.980(0.969 ~ 0.992)
文化程度	-0.278	0.080	12.074	0.001	0.758(0.648 ~ 0.886)
认为疫苗安全	1.776	0.297	35.848	0.000	5.908(3.303 ~ 10.568)
去接种点方便	0.513	0.226	5.149	0.023	1.671(1.072 ~ 2.602)
认为自己患病可能性大	0.503	0.167	9.129	0.003	1.654(1.193 ~ 2.293)
认为疾病可怕	0.360	0.156	5.298	0.021	1.433(1.055 ~ 1.946)
家人接种疫苗	0.397	0.147	7.339	0.007	1.488(1.116 ~ 1.984)
家人支持自己接种疫苗	1.582	0.222	51.013	0.000	4.866(3.152 ~ 7.511)
同事朋友有多人接种疫苗	0.501	0.168	8.892	0.003	1.650(1.187 ~ 2.294)
单位或社区有组织地接种	0.813	0.223	13.227	0.000	2.254(1.455 ~ 3.493)
人群来源			27.439	0.000	
中小学校	0.173	0.264	0.427	0.513	1.189(0.708 ~ 1.996)
大专院校	0.688	0.271	6.457	0.011	1.990(1.170 ~ 3.384)
医务人员	1.042	0.272	14.641	0.000	2.835(1.662 ~ 4.834)
公共服务人员	0.308	0.267	1.331	0.249	1.361(0.806 ~ 2.296)
公务人员	-0.093	0.273	0.116	0.734	0.911(0.533 ~ 1.557)
老年人	0.470	0.335	1.966	0.161	1.601(0.829 ~ 3.089)

[4] Zhao JH, Zhou XL, Su Y, et al. Personal protective and healthcare seeking behaviors urban residents before and during an influenza pandemic in Beijing. Chin J Epidemiol, 2009, 30(11): 1121-1124. (in Chinese)

赵金辉, 周晓磊, 苏杨, 等. 北京市城区居民甲型 H1N1 流感防治知识和相关行为电话调查. 中华流行病学杂志, 2009, 30(11): 1121-1124.

[5] Richard K, Tammy A, Janine E, et al. What affects influenza vaccination rates among older patients? An analysis from inner-city, suburban, rural, and veterans affairs practices. Am J Med, 2003, 114:31-38.

[6] Zhang WH, Li WL, Hu SJ. Path analysis of factors influencing preventive inoculation for urban floating children population. CJCHC, 2006, 14(5):472-477. (in Chinese)

张文汉, 李文蕾, 胡素君. 影响城市流动人口儿童预防接种因素通径分析. 中国儿童保健杂志, 2006, 14(5):472-477.

[7] Zhang LJ, Shi GQ, Ma HL, et al. A rapid survey on influenza-like illness among urban population in Beijing, 2007. Chin J Vacc Immun, 2007, 13(3):263-266. (in Chinese)

张丽杰, 施国庆, 马会来, 等. 2007 年北京市城区居民流行性感冒样病例发病情况快速调查. 中国计划免疫, 2007, 13(3):263-266.

(收稿日期: 2010-02-02)

(本文编辑: 张林东)

## 2009 年新型甲型 H1N1 流感不同剂型疫苗免疫效果 Meta 分析

何寒青 陈思富 李倩 赵艳荣 符剑

**【关键词】** 甲型 H1N1 流感疫苗; 免疫效果; Meta 分析  
**Immunogenicity for different formulation of influenza A (H1N1) 2009 vaccine: a Meta-analysis of seven randomized clinical trials** HE Han-qing, CHEN En-fu, LI Qian, ZHAO Yan-rong, FU Jian. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding author: HE Han-qing, Email: hhqcdc@163.com

**【Key words】** Influenza A (H1N1) 2009 vaccine; Immunogenicity; Meta analysis

为有效控制甲型 H1N1 流感疫情, 接种疫苗是当前最为经济、科学的手段。当前已有研究报道了前期甲型 H1N1 流感疫苗人群免疫效果和安全性评估的研究情况, WHO 也肯定了其效果。但目前对于不同剂型疫苗免疫效果结论不尽

一致, 缺乏全面、系统的权威报道。为此, 本研究对国内外报道的不同剂型新型甲型 H1N1 流感疫苗免疫效果进行 Meta 分析, 以提高研究的统计学效力, 为下一步探索最佳的甲型 H1N1 流感疫苗免疫策略的循证决策提供科学数据<sup>[1,2]</sup>。

### 1. 资料与方法:

(1) 文献收集: 本次 Meta 分析通过计算机网络检索 2009 年 5 月到 2010 年 1 月发表的文献, 由 2 名研究者分别进行检索, 采用“H1N1 vaccine”、“influenza A (H1N1)”和“immunogenicity”、“immune response”等检索词在 PubMed、Highwire、EBSCO 等英文网络数据库以及维普中文科技期刊数据库、清华学术期刊网等查询。

(2) 文献筛选和整理: 对检索到的文献, 根据以下标准进行筛选: ①有关 2009 年甲型 H1N1 流感疫苗免疫效果研究; ②研究的因素中要有免疫前、后的抗体水平及保护率等指标; ③对于研究人群相同而文献数多于 1 篇的情况, 则选择最新或更全面的其中 1 篇报道; ④剔除重复报告、质量差、报道信息太少等无法利用的文献。

(3) 统计学分析: 研究的主要效益指标为不同剂型甲型

H1N1 流感疫苗接种后抗体水平(GMT)、保护(阳性)率增加比;另外对疫苗接种后疑似预防接种异常反应发生情况进行评价。各研究间结果先采用 $q$ 检验和 $I^2$ 统计量进行异质性检验,如有异质性,选用随机效应模型分析合并效应值;反之,选用固定效应模型分析合并效应值。本研究所用的软件为 Review Manager 4.2.10。

2. 结果:

(1)文献基本情况:检索初筛文献11篇,其中剔除3篇重复报道、1篇无效应指标文献,共7篇文献纳入本次研究,涉及6个国家的随机临床试验,共计有10种剂型(表1)。

表1 纳入Meta回归分析7篇文献的数据整理

文献编号	第一作者	国家	研究人数	年龄范围	疫苗剂型
1	Greenberg等 <sup>[1]</sup>	澳大利亚	240	18~64岁	15、30 μg无佐剂
2	Nolan等 <sup>[4]</sup>	澳大利亚	346	6月龄~9岁	15、30 μg无佐剂
3	Vajo等 <sup>[5]</sup>	匈牙利	355	18岁~	6 μg有佐剂
4	Liang等 <sup>[6]</sup>	中国	11 216	3岁~	5、7.5、15、30 μg有佐剂和7.5、15、30 μg无佐剂
5	Plennevaux等 <sup>[7]</sup>	美国	1167	6月龄~9岁、18岁~	7.5、15、30 μg无佐剂
6	Roman等 <sup>[8]</sup>	德国	117	18~60岁	5.25 μg有佐剂、21 μg无佐剂
7	Clark等 <sup>[9]</sup>	英国	176	18~50岁	3.75 μg有佐剂、7.5、15 μg有无佐剂

(2)异质性检验:为校正因文献数量少引起的检验效能不理想等问题,本研究采用统计量 $I^2$ 值与 $q$ 检验相结合,对于 $q$ 检验有统计学意义或 $I^2 > 56%$ 均认为研究间存在异质性<sup>[10]</sup>。本研究按照剂量和有无佐剂,分成7种不同剂型对效益值进行合并(考虑到检验效能和模型收敛,研究中将3.75、5.25和6 μg含佐剂并入到5 μg有佐剂组,21 μg无佐剂并入到15 μg无佐剂组)。异质性检验结果表明,除7.5 μg和15 μg有佐剂组无异质性外,其余各组均有异质性。

(3)不同剂型疫苗的免疫学效果: Meta分析结果表明,7.5、15和30 μg无佐剂疫苗接种1剂次后,抗体阳转率分别为67%、70%和75%,GMT分别增加14、18和29倍;接种2剂次后抗体阳转率分别为76%、78%和84%。5、7.5、15和30 μg有佐剂疫苗接种1剂次后,抗体阳转率分别为74%、73%、78%和83%,GMT分别增加了13、15、16和33倍;接种2剂次后抗

体阳转率分别为85%、86%、91%和95%。

总体来看,有佐剂疫苗在同水平剂量抗原情况下,GMT增加、抗体阳转率等要高于无佐剂疫苗,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时,随着疫苗中抗原水平的增加,GMT增加、抗体阳转率等免疫效果指标均有所上升,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。另外,第2剂次接种后免疫效果也更加明显,其中15 μg和30 μg有佐剂疫苗抗体阳转率显著高于第1剂次( $P < 0.05$ )。见表2。

(4)预防接种异常反应评价:各项研究均无疫苗接种后死亡病例报告,且报告的预防接种异常反应基本都比较轻微、常见,发生率处于正常水平。通过Meta分析评价情况显示:使用佐剂疫苗比未使用佐剂疫苗异常反应发生率高,局部反应、全身反应率差合并效应值分别为9%(12.5% vs. 3.5%,  $P < 0.05$ )、1.4%(8.7% vs. 10.1%,  $P > 0.05$ );疫苗剂型30 μg比15 μg异常反应发生率高,局部反应、全身反应率差合并效应值分别为1.4%(7.8% vs. 6.4%,  $P < 0.05$ )、2.6%(14.4% vs. 11.8%,  $P < 0.05$ )。

3. 讨论:WHO已肯定新型甲型H1N1流感疫苗的接种是安全、有效。但对不同剂量、型别疫苗的免疫学效果目前尚缺乏定论。当前报道的研究中,因研究样本量不同等因素影响,无法对各种结果直接比较。Meta分析是流行病学研究中对已有的多项独立研究资料进行定量合并分析研究过程,通过汇总分析,提高统计效率<sup>[11]</sup>。

本次Meta分析表明,接种1剂次后,除了7.5 μg无佐剂疫苗阳转率为67%外,其余各组剂型均在70%以上,接种2剂次后,均在75%以上,表明2009年新型甲型H1N1流感疫苗免疫效果较好。随着疫苗中抗原水平的增加,GMT增加、抗体阳转率等免疫效果指标均有所上升,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。按照流感疫苗接种后70%阳转率的标准<sup>[12]</sup>,当前我国推进使用的15 μg无佐剂2009年新型甲型H1N1疫苗能达到要求。

同时,有佐剂疫苗在同水平剂量抗原情况下,GMT增加、抗体阳转率等要略高于无佐剂疫苗,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。接种第2剂次后免疫效果也更加明显,其中15 μg和30 μg有佐剂疫苗抗体阳转率显著高于第1剂次( $P < 0.05$ )。

另外,各项研究报道疫苗接种后异常反应发生比较温

表2 不同剂型新型甲型H1N1流感疫苗免疫效果的Meta分析

疫苗剂型	第1剂					第2剂				
	样本量	异质性 <sup>a</sup> (GMT)	异质性 <sup>a</sup> (阳转率)	GMT增加比 (95%CI)	抗体阳转率(%) (95%CI)	样本量	异质性 <sup>a</sup> (GMT)	异质性 <sup>a</sup> (阳转率)	GMT增加比 (95%CI)	抗体阳转率(%) (95%CI)
7.5 μg无佐剂	1392	<0.05	<0.05	14(7~30)	67(55~80)	886	<0.05	<0.05	23(20~26)	76(59~93)
15 μg无佐剂	5151	<0.05	<0.05	18(11~30)	70(61~79)	301	<0.05	<0.05	32(19~54)	78(63~93)
30 μg无佐剂	3952	<0.05	<0.05	29(17~50)	75(64~86)	3164	<0.05	<0.05	36(20~65)	84(70~99)
5 μg有佐剂	535	<0.05	<0.05	13(10~18)	74(67~81)	104	<0.05	<0.05	24(7~71)	85(65~99)
7.5 μg有佐剂	793	<0.05	<0.05	15(7~35)	73(54~91)	766	<0.05	<0.05	26(9~72)	86(84~88)
15 μg有佐剂	714	>0.05	>0.05	16(14~17)	78(75~81)	674	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	32(20~44)	91(90~93)
30 μg有佐剂	686	>0.05	>0.05	33(20~54)	83(80~87)	582	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	39(35~46)	95(94~96)

注:GMT增加比为免疫后GMT/免疫前GMT,分析中先进行对数转化后合并效应值;抗体阳转率(%)为因阳转率无法直接合并,采用免疫后抗体水平在1:40以上者比例比免疫前的增加量;<sup>a</sup> P值;<sup>b</sup> 因文献数量少于3,直接采用随机效应模型合并效应值

和,且均为自限性,无不良反应发生。而增加了抗原剂量以及添加佐剂以后,接种的异常反应发生率有所提高( $P < 0.05$ ),总体仍处于疫苗反应的正常较低水平。

2009 年新型甲型 H1N1 疫苗免疫效果良好,添加佐剂、增加抗原剂量以及接种第 2 剂能够增强疫苗的免疫效果,除了 15  $\mu\text{g}$  和 30  $\mu\text{g}$  有佐剂疫苗接种 2 剂抗体阳转率显著高于第 1 剂次( $P < 0.05$ ),其余效果但未达到显著性差异水平。综合考虑增加抗原剂量、添加佐剂也同时会使异常反应发生率提高,当前我国推广使用的 15  $\mu\text{g}$  无佐剂型符合免疫效果要求。

参 考 文 献

[1] He HQ, Ling LY, Xu XQ, et al. Evidence-based immunization program—a new bridge for scientific management. *Chin J Vacc Immun*, 2008, 14(4):372–375. (in Chinese)  
何寒青,凌罗亚,徐旭卿,等.循证免疫规划—走向科学化管理的新桥梁. *中国疫苗和免疫*, 2008, 14(4):372–375.

[2] Xing Y, Liu M. Meta analysis on the effectiveness of inactivated influenza vaccine. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(4):368–370. (in Chinese)  
星一,刘民.流感灭活疫苗在中国应用效果的 Meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(4):368–370.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised

controlled trial. *Lancet*, 2010, 375:49–55.

[6] 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. *Lancet*, 2010, 375:56–66.

[7] Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*, 2010, 375:41–48.

[8] Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1 v 2009 vaccine formulated with and without AS03 (A) - adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine*, 2010, 28(7):1740–1745.

[9] 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.

[10] He HQ, Chen K. Methods for testing the heterogeneity in Meta analysis. *Chin J Health Stat*, 2006, 23(6):486–488. (in Chinese)  
何寒青,陈坤. Meta 分析中的异质性检验方法. *中国卫生统计*, 2006, 23(6):486–488.

[11] He HQ, Chen K, Zhang Y, et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and the risk on colorectal cancer: a multilevel Meta regression. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(12):992–994. (in Chinese)  
何寒青,陈坤,张扬,等. GSTM1 多态性与大肠癌发生关系的多水平 Meta 回归分析. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(12):992–994.

[12] Joshi SR, Shaw AC, Quagliarello VJ. Pandemic influenza H1N1 2009, innate immunity, and the impact of immunosenescence on influenza vaccine. *Yale J Biol Med*, 2009, 82(4):143–151.

(收稿日期:2010-02-21)

(本文编辑:张林东)

### 甲型 H1N1 病毒感染后中枢神经系统广泛脱髓鞘一例

田国红 王薇 景筠 崔世磊 孙彦斌 王勇 张晓君

**【关键词】** 甲型 H1N1 流感病毒;急性播散性脑脊髓炎;感染后脑脊髓炎;吉兰-巴雷综合征

**Acute demyelination of central nervous system after influenza A (H1N1) infectious** TIAN Guo-hong, WANG Wei, JING Jun, CUI Shi-lei, SUN Yan-bin, WANG Yong, ZHANG Xiao-jun. *Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China*

Corresponding author: ZHANG Xiao-jun, Email: zxjsusan1@yahoo.com

**【Key words】** Influenza A (H1N1) virus; Acute disseminated encephalomyelitis; Postinfectious encephalomyelitis; Guillain-Barré syndrome

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.05.031

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(田国红、王薇、景筠、崔世磊、孙彦斌、张晓君),急诊科(王勇)

通信作者:张晓君, Email:zxjsusan1@yahoo.com

患者女性,56岁,主诉“发烧(体温 39.8℃)、嗓子痛”,就诊时血白细胞计数  $14 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 76.5%。给予头孢美唑钠抗感染治疗。入院后第一天体温正常,但仍感头痛、四肢乏力。第 5 天出现排尿费力,胸背部疼痛。病程第 7 天时主诉胸闷、气短,双下肢无力。随后 2 d 肢体无力加重,伴精神差、嗜睡、纳差。神经系统检查:神志清,能够清晰问答,颅神经未见异常。双上肢肌力 5 级,左下肢肌力 4 级,右下肢 3 级。无深、浅感觉障碍,双侧 Babinski 征阳性。病程第 10 天患者逐渐出现言语含糊、声音嘶哑、饮水呛咳;四肢无力明显加重,且下肢重于上肢。体温 37.4~38.8℃。同时出现喘憋。血气分析示 PaCO<sub>2</sub> 29.5 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 62.6 mm Hg,脉搏血氧饱和度 SPO<sub>2</sub> 92.2%。给予无创人工呼吸机辅助呼吸,同时加强抗感染治疗。神经系统检查:神志清,语音低、嘶哑,眼球运动正常,无眼震;双侧眼睑闭合轻度减弱,双侧面纹