

# 国产流行性感冒病毒裂解疫苗安全性及免疫效果观察

张佩如<sup>\*</sup> 祝小平 周良君 刘友全 凡娅 陈果 陈志 刘颜 孙宏英 吴建林

**【摘要】** 目的 评价国产流行性感冒(简称流感)病毒裂解疫苗的安全性和免疫效果。方法 选择 6 岁~、16 岁~和 >60 岁 3 个年龄段人群共 606 名,每个年龄段人群按数字表法随机分入试验组(共 213 名)、对照组 1(共 195 名)和对照组 2(共 198 名),分别接种国产流感疫苗和 2 种进口流感疫苗,比较三组人群接种后副反应发生率、抗体阳转率、保护率及几何平均滴度(GMT)增长倍数的差异。率的比较采用  $\chi^2$  检验,几何平均滴度(GMT)增长倍数采用方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。结果 试验组、对照组 1、对照组 2 副反应发生率分别为 3.76% (8/213)、4.10% (8/195) 和 3.54% (7/198),差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.87, P = 0.93$ )。3 个组 H1N1、H3N2 和 B(亚)型血凝抑制(HI)抗体总阳转率分别为 89.2% (190/213)、63.4% (135/213)、86.4% (184/213)、88.7% (173/195)、61.5% (120/195)、87.2% (170/195)、87.9% (174/198)、61.6% (122/198)、84.8% (168/198),各(亚)型抗体总阳转率差异无统计学意义( $\chi^2_{H1N1} = 0.94, P_{H1N1} = 0.63; \chi^2_{H3N2} = 0.94, P_{H3N2} = 0.63; \chi^2_B = 0.75, P_B = 0.69$ ); 3 个组 H1N1、H3N2 及 B 型 HI 抗体平均增长倍数分别为 10.7、7.3、8.4 倍,10.5、6.3、8.3 倍,10.2、7.1、8.8 倍,各(亚)型 HI 抗体 GMT 增长倍数差异无统计学意义( $F_{H1N1} = 0.35, P_{H1N1} = 0.70; F_{H3N2} = 2.22, P_{H3N2} = 0.11; F_B = 1.51, P_B = 0.35$ ); 3 个组 H1N1、H3N2 及 B 型 HI 抗体保护率分别为 100% (213/213)、70.0% (149/213)、95.3% (203/213)、100% (195/195)、66.7% (130/195)、97.9% (191/195)、99.5% (197/198)、66.2% (131/198)、96.5% (191/198),各(亚)型抗体保护率差异无统计学意义( $\chi^2_{H1N1} = 2.04, P_{H1N1} = 0.36; \chi^2_{H3N2} = 0.74, P_{H3N2} = 0.69; \chi^2_B = 0.42, P_B = 0.82$ )。结论 国产裂解流感疫苗具有良好的安全性和免疫效果,可用于群体性接种。

**【关键词】** 流感疫苗; 安全; 评价研究

**Safety and immunological effect of domestic split influenza virus vaccine** ZHANG Pei-ru<sup>\*</sup>, ZHU Xiao-ping, ZHOU Liang-jun, LIU You-quan, FAN Ya, CHEN Guo, CHEN Zhi, LIU Yan, SUN Hong-ying, WU Jian-lin. <sup>\*</sup>Mianyang Center for Disease Control and Prevention, Mianyang 621000, China  
Corresponding author: ZHOU Liang-jun, Email: my. zlj@163. com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the safety and immunological effect of domestic split influenza virus vaccine. **Methods** All 606 subjects were divided into three groups by under 6, 16-60 and above 60 years old. Each age group was divided as study group ( $n = 213$ ), control group 1 ( $n = 195$ ) and control group 2 ( $n = 198$ ) by Table of Random Number, one domestic vaccine and two imported vaccines were respectively inoculated in three group people. The differences of clinical side effect rate, antibody positive rate, protective rate and geometric mean titer (GMT) of these three vaccines were compared by using the statistical software with statistical significance of  $P < 0.05$ . **Results** The side effect rate of study group, control group 1 and control group 2 was 3.76% (8/213), 4.10% (8/195), and 3.54% (7/198), respectively without statistical significance ( $\chi^2 = 0.87, P = 0.93$ ). The positive seroconversion rates of H1N1, H3N2 and B in these three groups were respectively 89.2% (190/213), 63.4% (135/213), 86.4% (184/213), 88.7% (173/195), 61.5% (120/195), 87.2% (170/195), 87.9% (174/198), 61.6% (122/198) and 84.8% (168/198). There were no statistical significance in the total positive seroconversion rate of each antibody type ( $\chi^2_{H1N1} = 0.94, P_{H1N1} = 0.63; \chi^2_{H3N2} = 0.94, P_{H3N2} = 0.63; \chi^2_B = 0.75, P_B = 0.69$ ). The average growth multiple of H1N1, H3N2 and B in these three groups were 10.7, 7.3, 8.4, 10.5, 6.3, 8.3, 10.2, 7.1, 8.8 times. There

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2009.07.019

作者单位:621000 四川省绵阳市疾病预防控制中心(张佩如、周良君、刘友全、凡娅、陈果、陈志、刘颜、孙宏英); 四川省疾病预防控制中心(祝小平、吴建林)

通信作者:周良君, Email: my. zlj@163. com

were no statistical significances in the GMT growth multiple of each antibody type ( $F_{H1N1} = 0.35, P_{H1N1} = 0.70; F_{H3N2} = 2.22, P_{H3N2} = 0.11; F_B = 1.51, P_B = 0.35$ ). The antibody protective rates of H1N1, H3N2 and B were 100% (213/213), 70.0% (149/213), 95.3% (203/213), 100% (195/195), 66.7% (130/195), 97.9% (191/195), 99.5% (197/198), 66.2% (131/198), 96.5% (191/198) respectively. There was no statistical difference among the three vaccines ( $\chi^2_{H1N1} = 2.04, P_{H1N1} = 0.36; \chi^2_{H3N2} = 0.74, P_{H3N2} = 0.69; \chi^2_B = 0.42, P_B = 0.82$ ). **Conclusion** The domestic influenza split vaccine might be suitable for colony vaccination for its having clinical safety and immunological effect.

**【Key words】** Influenza vaccines; Safety; Evaluation studies

接种流行性感冒(简称流感)疫苗是预防流感大规模流行最经济有效的方法。5·12汶川大地震后,为预防灾区冬季流感流行,四川省卫生厅组织极重灾区3~15岁儿童、60岁以上老人及医护人员群体性接种,其中绵阳市共接种45.55万份。此次接种使用的流感疫苗为华兰生物疫苗有限公司研制生产,为了解该疫苗的安全性及免疫原性,于2008年12月至2009年3月进行了观察研究。

### 对象与方法

#### 一、研究对象和疫苗选择

选择绵阳市盐亭县为研究现场,以受试者(或其监护人)知情同意,自愿参加为原则。受试者为3岁以上常住健康人群,近期无流感病毒感染史、无流感疫苗接种史及其接种禁忌证者。共606名入选,其中6岁~(儿童)、16岁~(成人)和>60岁(老年)分别入选161名、321名和74名。每个年龄段人群按数字表法随机分入试验组(共213名)、对照组1(共195名)和对照组2(共198名)。试验组接种华兰生物疫苗有限公司生产的流感病毒裂解疫苗(批号20080711);对照组1接种法国安万特·巴斯德公司深圳安万特·巴斯德生物制品有限公司生产的流感疫苗(批号20080823);对照组2接种美国葛兰素史克公司生产的流感疫苗(批号XFLUA406A1)。以上3种疫苗均根据世界卫生组织(WHO)推荐的2008—2009年流行株生产并经中国药品生物制品检定所检定合格。

#### 二、免疫学方法和结果判定

每位研究对象于上臂三角肌附着处肌肉接种疫苗0.5 ml,于接种后30 min内观察即时反应,并于接种后6、24、48及72 h电话随访所有观察对象副反应发生情况,对出现的疑似副反应,由接种医生上门进行接种部位观察,包括疼痛、红晕、浸润、肿胀、硬结等,同时进行体温测量和问诊,了解有无畏寒、肌痛、头痛、消化道症状、皮疹等其他反应出现。安全性判定标准按1997年版《预防接种手册》<sup>[1]</sup>的判断标准分类。

在疫苗免疫前和免疫后28 d分别采集受试者静脉血3.0 ml于促凝管中,及时分离血清并于-20℃以下无菌保存。以1:10血清为最低稀释度,采用微量血凝抑制(HI)试验检测流感病毒各型HI抗体滴度。免疫前HI抗体<1:10者则免疫后应 $\geq$ 1:40或免疫前HI抗体 $\geq$ 1:10者则免疫后4倍增长者皆为阳转,计算阳转率(HI抗体<1:10者按1:5计算),且以HI抗体 $\geq$ 1:40为保护水平阳性界值。

#### 三、统计学分析

Excel 2000 软件录入数据,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,几何平均滴度(GMT)增长倍数采用方差分析,所有数据用SPSS 11.0.1软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、临床安全性

606名观察对象接种疫苗后均未出现即时反应。随访观察试验组共有8例(3.76%)发生副反应,其中3例出现发热(其中轻度反应2例,中度反应1例)、3例出现局部红肿(直径均小于2.5 cm)、2例出现局部疼痛;对照组1共有8例(4.10%)发生副反应,其中5例出现发热(其中轻度反应4例,中度反应1例)、1例出现局部红肿(直径小于2.5 cm)、2名出现局部疼痛。对照组2共有7例(3.54%)发生副反应,其中3例出现发热(均为轻度反应)、3例出现局部红肿(直径均小于2.5 cm)、1例出现局部疼痛。除发热反应外,未观察到其他全身反应,见表1。所有副反应均未作特殊处理,于72 h内自行消退。试验组和对照组接种副反应差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.87, P = 0.93$ )。

#### 二、免疫效果

1. HI抗体阳转率比较:试验组的H1N1、H3N2和B(亚)型HI抗体总阳转率分别为89.2%、63.4%、86.4%,对照组1的H1N1、H3N2和B(亚)型HI抗体总阳转率分别为88.7%、61.5%、87.2%,对照组2的H1N1、H3N2和B(亚)型HI抗体总阳转率分别为87.9%、61.6%、84.8%,三组各

表 1 各组流感疫苗接种后安全性观察

组别	观察数(名)	局部反应(例)		全身反应(例)		合计	
		红肿	疼痛	体温 37.1~37.5℃	体温 37.6~38.5℃	反应人数(例)	发生率(%)
试验组	213	3	2	2	1	8	3.76
对照组 1	195	1	2	4	1	8	4.10
对照组 2	198	3	1	3	0	7	3.54
合计	606	7	5	9	2	23	3.80

(亚)型抗体总阳转率无统计学差异( $\chi^2_{H1N1} = 0.94, P_{H1N1} = 0.63; \chi^2_{H3N2} = 0.94, P_{H3N2} = 0.63; \chi^2_B = 0.75, P_B = 0.69$ )。不同年龄段 3 个亚型 HI 抗体阳转率比较:6 岁~(儿童)年龄段中,试验组的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 83.9%、59.7%、91.9%,对照组 1 的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 87.9%、77.6%、87.9%,对照组 2 的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 83.6%、72.1%、96.7%,各(亚)型抗体阳转率无统计学差异( $\chi^2_{H1N1} = 3.52, P_{H1N1} = 0.17; \chi^2_{H3N2} = 5.9, P_{H3N2} = 0.06; \chi^2_B = 4.46, P_B = 0.11$ );16 岁~(成人)年龄段中,试验组的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 90.5%、67.2%、82.8%,对照组 1 的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 87.7%、53.5%、85.1%,对照组 2 的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 91.5%、61.3%、80.2%,各(亚)型抗体阳转率无统计学差异( $\chi^2_{H1N1} = 0.54, P_{H1N1} = 0.76; \chi^2_{H3N2} = 4.78, P_{H3N2} = 0.09; \chi^2_B = 0.09, P_B = 0.96$ );>60 岁(老年)年龄段中,试验组的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 97.1%、57.1%、88.6%,对照组 1 的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 95.7%、60.9%、95.7%,对照组 2 的 H1N1、H3N2 和 B(亚)型 HI 抗体总阳转率分别为 83.9%、41.9%、76.9%,各(亚)

型抗体阳转率无统计学差异( $\chi^2_{H1N1} = 2.92, P_{H1N1} = 0.23; \chi^2_{H3N2} = 1.83, P_{H3N2} = 0.40; \chi^2_B = 3.32, P_B = 0.19$ )(表 2)。

2. HI 抗体 GMT 增长倍数的比较:三种流感疫苗接种后,不同年龄组 3 个(亚)型 HI 抗体 GMT 均出现大幅度增长,但 GMT 增长倍数不尽相同。试验组 3 个年龄段 H1N1、H3N2 及 B 型 HI 抗体增长倍数为 9.9~14.2、6.3~8.8、8.0~8.8 倍,平均增长倍数为 10.7、7.3、8.4 倍。对照组 1 的 3 个年龄段 H1N1、H3N2 及 B 型 HI 抗体增长倍数为 7.1~14.8、5.2~9.0、7.6~9.7 倍,平均增长倍数为 10.5、6.3、8.3 倍。对照组 2 的 3 个年龄段 H1N1、H3N2 及 B 型 HI 抗体增长倍数为 8.9~13.1、5.1~7.7、7.6~10.8 倍,平均增长倍数为 10.2、7.1、8.8 倍。经统计学(方差分析)检验,试验组和两对照组间各(亚)型 HI 抗体 GMT 增长倍数差异无统计学意义( $F_{H1N1} = 0.35, P_{H1N1} = 0.70; F_{H3N2} = 2.22, P_{H3N2} = 0.11; F_B = 1.51, P_B = 0.35$ )(表 3)。

3. HI 抗体达保护性水平( $\geq 1:40$ )情况的比较:(1)观察人群接种前后 HI 抗体滴度达保护水平情况的比较:观察人群流感 H1N1、H3N2 和 B 型 HI 抗体滴度达保护水平者,试验组免疫前分别为 52.1%(111/213)、5.2%(11/213)和 33.8%(72/213),免疫后分别为 100%(213/213)、70.0%(149/213)、95.3%(203/213);对照组 1 免疫前分别为 62.6%

表 2 不同年龄段各组流感疫苗免疫后 HI 抗体阳转率比较

年龄段	组别	检测数(名)	H1N1		H3N2		B	
			阳转数(名)	阳转率(%)	阳转数(名)	阳转率(%)	阳转数(名)	阳转率(%)
6 岁~(儿童)	试验组	62	52	83.9	37	59.7	57	91.9
	对照组 1	58	51	87.9	45	77.6	51	87.9
	对照组 2	61	51	83.6	44	72.1	59	96.7
16 岁~(成人)	试验组	116	105	90.5	78	67.2	96	82.8
	对照组 1	114	100	87.7	61	53.5	97	85.1
	对照组 2	106	97	91.5	65	61.3	85	80.2
>60 岁(老年)	试验组	35	34	97.1	20	57.1	31	88.6
	对照组 1	23	22	95.7	14	60.9	22	95.7
	对照组 2	31	26	83.9	13	41.9	24	77.4
合计	试验组	213	190	89.2	135	63.4	184	86.4
	对照组 1	195	173	88.7	120	61.5	170	87.2
	对照组 2	198	174	87.9	122	61.6	168	84.8

表 3 不同年龄段各组流感疫苗免疫前后 HI 抗体 GMT 增长倍数比较

年龄段	组别	检测数 (名)	H1N1 抗体 GMT(1:)			H3N2 抗体 GMT(1:)			B 抗体 GMT(1:)		
			免疫前	免疫后	增长倍数	免疫前	免疫后	增长倍数	免疫前	免疫后	增长倍数
6 岁 ~ (儿童)	试验组	62	46.0	653.2	14.2	11.6	78.8	6.8	22.9	194.6	8.5
	对照组 1	58	45.0	665.6	14.8	8.3	67.5	8.1	22.5	219.0	9.7
	对照组 2	61	42.0	551.7	13.1	10.4	80.0	7.7	19.8	212.7	10.8
16 岁 ~ (成人)	试验组	116	29.5	314.1	10.7	6.2	55.0	8.8	19.3	154.1	8.0
	对照组 1	114	36.4	345.4	9.5	6.0	31.0	5.2	20.3	153.0	7.6
	对照组 2	106	34.6	309.2	8.9	6.3	46.8	7.5	19.7	162.2	8.2
>60 岁 (老年)	试验组	35	31.0	306.9	9.9	5.9	37.3	6.3	15.2	133.7	8.8
	对照组 1	23	43.2	307.9	7.1	5.2	46.7	9.0	14.1	127.0	9.0
	对照组 2	31	30.6	295.4	9.6	5.4	27.5	5.1	13.8	104.4	7.6
合计	试验组	213	34.5	369.2	10.7	7.3	53.1	7.3	19.4	162.9	8.4
	对照组 1	195	39.4	414.2	10.5	6.5	40.6	6.3	20.2	166.9	8.3
	对照组 2	198	36.1	366.7	10.2	7.2	51.2	7.1	18.8	165.5	8.8

(122/195)、4.6% (9/195) 和 33.3% (65/195), 免疫后分别为 100% (195/195)、66.7% (130/195)、97.9% (191/195); 对照组 2 免疫前分别为 61.6% (122/198)、5.6% (11/198) 和 33.8% (67/198), 免疫后分别为 99.5% (197/198)、66.2% (131/198)、96.5% (191/198)。经统计学分析, 观察人群在接种相应疫苗前抗体滴度达保护水平者的比例差异无统计学意义 ( $\chi^2_{H1N1} = 5.17, P_{H1N1} = 0.08; \chi^2_{H3N2} = 0.21, P_{H3N2} = 0.9; \chi^2_B = 0.01, P_B = 1.00$ ); 观察人群在接种相应疫苗后抗体滴度达保护水平者的比例差异无统计学意义 ( $\chi^2_{H1N1} = 2.04, P_{H1N1} = 0.36; \chi^2_{H3N2} = 0.74, P_{H3N2} = 0.69; \chi^2_B = 0.42, P_B = 0.82$ )。 (2) 易感人群 (免疫前 HI 抗体 < 1:40 者) 接种后 HI 抗体滴度达保护水平情况的比较: 易感人群接种相应流感疫苗后 H1N1、H3N2 和 B 型 HI 抗体滴度达保护水平者, 在试验组分别占 100% (102/102)、88.6% (179/202)、97.9% (138/141), 在对照组 1 分别占 100% (73/73)、90.3% (168/186)、97.7% (127/130), 在对照组 2 分别占 98.7% (75/76)、82.9% (155/187)、97.7% (128/131)。经统计学分析, 试验组和 2 个对照组易感人群在接种相应疫苗后 3 个 (亚) 型抗体滴度达保护水平者的比例差异均无统计学意义 ( $\chi^2_{H1N1} = 2.28, P_{H1N1} = 0.32; \chi^2_{H3N2} = 0.75, P_{H3N2} = 0.69; \chi^2_B = 0.99, P_B = 0.61$ )。

### 讨 论

本研究结果表明, 此次观察的国产流感裂解疫苗接种后副反应发生率为 3.76%, 与 2 种同类进口疫苗相比差异无统计学意义, 与诸多同类国产疫苗副反应率大致相同<sup>[2-5]</sup>, 且反应轻微, 一般于 72 h 内自行消退, 无严重异常反应和耦合反应发生, 提示该

疫苗具有较好的安全性。

按照欧盟和美国食品药品监督管理局 (FDA) 制定的流感疫苗的质量标准<sup>[6]</sup>, 18~60 岁成人免疫后 HI 抗体阳转率应 >40%, HI 抗体滴度达到保护水平 ( $\geq 1:40$ ) 应高于 70%, HI 抗体 GMT 增高应大于 2.5 倍; 对 60 岁以上老年人免疫后 HI 抗体阳转率应高于 30%, HI 抗体滴度达到保护水平 ( $\geq 1:40$ ) 应高于 60%, 抗体 GMT 增长倍数应高于 2.0。此次观察的国产流感裂解疫苗接种后 H1N1、H3N2、B 型抗体阳转率分别为 89.2%、63.4%、86.4%, GMT 平均增长倍数分别为 10.7、7.3、8.4 倍, 保护率分别为 100.0%、70.0%、95.3%, 三项指标与 2 种同类进口疫苗相比差异无统计学意义, 且均超过欧盟和美国质量标准, 提示该疫苗具有较好的免疫原性。

上述结果表明, 华兰生物疫苗有限公司生产的流感疫苗具有较好的安全性和免疫效果, 可用于地震灾区群体性接种。

### 参 考 文 献

- [1] 连文远. 预防接种手册. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1997: 14-22.
- [2] 胡锦涛, 王仪, 范刚, 等. 流行性感冒裂解疫苗临床安全性及免疫原性研究. 现代预防医学, 2006, 33: 461-465.
- [3] 张雪峰, 方捍华, 赵静, 等. 流行性感冒病毒裂解疫苗临床安全性及免疫原性研究. 中国计划免疫, 2005, 11: 348-351.
- [4] 王瑞琴, 唐雅清, 刘重程, 等. 国产流行性感冒裂解疫苗安全性和免疫原性评价分析. 中国卫生检验杂志, 2008, 18: 340-341.
- [5] 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.
- [6] Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. Vaccine, 2003, 21 (11/12): 1268-1274.

(收稿日期: 2009-04-02)

(本文编辑: 薛爱华)