

## 云南省甲型 H1N1 流感疫苗上市后的安全性观察

李 凯, 罗 梅, 黄国斐, 龚琼宇, 丁峥嵘, 万 蓉, 彭 敏  
(云南省疾病预防控制中心免疫规划科, 云南 昆明 650022)

**[摘要]** **目的** 评价云南省使用的甲型 H1N1 流感 (简称甲流) 疫苗上市后的安全性. **方法** 统计分析 2012 年 3 月 29 日至 4 月 3 日云南省 2 个乡镇自愿接种甲流疫苗人员在接种后 28 d 内不良反应发生情况及反应特征. **结果** 在 5 262 名自愿接种疫苗人员中, 共观察到接种不良反应 52 例, 均为一般反应, 全部痊愈. 不良反应总发生率 0.99%, 其中局部反应发生率是 0.32%, 全身反应发生率是 0.89%. 常见不良反应主要是发热、疼痛、红肿和瘙痒. **结论** 云南省使用的甲流疫苗具有较好的安全性, 适宜无接种禁忌人群的普遍接种.

**[关键词]** 甲型 H1N1 流感; 疫苗; 安全性

**[中图分类号]** R186; R511.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 05 - 0082 - 04

## Post-marketing Safety Observation of Influenza A (H1N1) Vaccine in Yunnan Province

LI Kai, LUO Mei, HUANG Guo-fei, GONG Qiong-yu, DING Zheng-rong, WAN Rong, PENG Min  
(Division of Expanded Programme on Immunization, Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming Yunnan 650022, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the post-marketing safety of influenza A (H1N1) vaccine in Yunnan province. **Methods** Volunteers lived in two towns were inoculated by influenza A (H1N1) vaccine from March 29 to April 3, 2012. The features of adverse reactions were observed and analyzed during 28 days after immunization. **Results** Among 5 262 volunteers inoculated, adverse reactions were found in 52 cases and all of them were common adverse reactions including fever, pain at the injection site, erythema swelling and itching. All cases were cured. The total incidence of adverse reaction was 0.99%, with the local reaction of 0.32% and systemic reaction of 0.89%. **Conclusion** Influenza A (H1N1) vaccine used in Yunnan has good safety, and it is suitable for a mass immunization in common population without contraindications.

**[Key words]** Influenza A (H1N1); Vaccine; Safety

接种甲型 H1N1 流感 (简称甲流) 疫苗是预防甲型流感的最有效方式. 国产甲流疫苗通过临床实验已证明具有较高的安全性<sup>[1]</sup>, 并且已大量使用<sup>[2]</sup>. 从 2009 年 9 月开始, 云南省在重点人群如医务人员、学生等中开展甲流疫苗接种, 对于预防和控制全省甲流疫情起到了积极作用. 但疫苗的安全性, 尤其是罕见严重不良反应还需要在疫苗上市后经过大量人群的应用来进一步证实. 为更好地指导甲流疫苗的安全使用, 云南省疾病预

防控制中心完成了云南省甲流疫苗上市后的安全性观察.

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

2010 年 3 月 29 日至 4 月 3 日, 对云南省元谋县和孟连县的各一个乡 (镇) 开展甲流疫苗的免费接种工作. 接种对象为 3 岁以上无疫苗接种禁

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (81160198); 云南省社会发展科技计划应用基础研究 (2010CD118)

**[作者简介]** 李凯 (1975~), 男, 安徽淮南人, 医学博士, 主管技师, 主要从事免疫规划工作.

**[通讯作者]** 万蓉. E-mail: ynepidzr@sohu.com

忌症的人群(孕妇除外)。接种禁忌症严格按照疫苗使用说明执行。

## 1.2 接种疫苗和方法

疫苗为甲型H1N1流感病毒裂解疫苗(华兰生物疫苗有限公司生产),每瓶0.5 mL,含甲型H1N1流感病毒血凝素15  $\mu\text{g}$ 。生产批号:200912A185和200911A165,有效期内使用。所用疫苗经中国药品生物制品检定所检定合格。

疫苗接种遵循“知情同意、自愿免费接种”的原则。接种工作人员在接种前告知受种者或儿童的监护人所接种疫苗的品种、作用、禁忌、不良反应以及注意事项,询问受种者的健康状况;对无禁忌症的对象签署甲流疫苗接种知情同意书(儿童由其监护人签字)后为其接种。接种方法为上臂外侧三角肌肌肉注射,每人1剂次,使用剂量0.5 mL。接种后现场留观30 min;现场配备抢救药物,一旦出现过敏或危急情况,立刻进行抢救处理。

## 1.3 安全性评价

接种疫苗后的不良反应或副反应界定:指的是受种者在接种疫苗后,在机体产生有益的免疫反应的同时或之后发生的与预防接种有关的对机体有损害的反应。不良反应可分为一般反应和异常反应。

不良反应判断标准:不良反应观察判断标准按国家食品药品监督管理局“关于印发《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》等6个技术指导原则的通知”(国食药监注[2005]493号)的《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》进行。

不良反应观察:观察疫苗受种者从接种疫苗30 min内至接种后28 d期间不良反应发生情况。每人填写一份接种反应观察表,由受种者本人、家长/监护人或接种人员记录接种疫苗后的反应情况。在接到不良反应的报告后由县级疾控中心专业人员电话询问或上门观察受种者不良反应情况,根据实际情况及时处理。观察期满后回收反应观察表进行统计分析。

## 1.4 质量控制

疫苗接种严格按照卫生部《预防接种工作规范》、《2009年秋冬季甲型H1N1流感疫苗预防接种指导意见》和《云南省2009年秋冬季重点人群甲型H1N1流感疫苗接种实施方案》的要求执行。疫苗由培训后的专职人员负责接种。

## 1.5 统计学分析

统计分析采用SPSS软件包对数据进行统计分析,不同组别率的比较采用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疫苗接种情况

疫苗接种后共观察5 262人。人员平均年龄31.03岁(3~94岁)。按年龄构成比分析,3~11岁1 018人,占19.35%;12~17岁774人,占14.71%;18~60岁3 173人,占60.30%; $\geq 60$ 岁297人,占5.64%。按性别分析,男性2 451人(占46.58%)、女性2 811人(占53.42%),男女比例1.0:1.15。

### 2.2 预防接种不良反应分布

观察结束共报告预防接种不良反应52例。其中,男性14例(26.92%),女性38例(73.08%),男女比例1.0:2.71。年龄3~66岁,平均18.59岁。按年龄构成比分析,3~11岁23例,占44.23%;12~17岁15例,占28.85%;18~60岁13例,占25%; $\geq 60$ 岁1例,占1.92%。

不良反应总体发生率是0.99%(52/5 262)。按性别分析,不良反应的发生率分别是男性0.57%(14/2 451),女性1.35%(38/2 811)。按不同年龄段分析,不良反应的发生率分别是3~11岁2.26%(23/1 018),12~17岁1.94%(15/774),18~60岁0.41%(13/3 173), $\geq 60$ 岁0.34%(1/297)。经统计学分析,不同性别和不同年龄段的不良反应发生情况构成差异有统计学意义( $\chi^2=8.155$ , $P=0.004$ 和 $\chi^2=33.555$ , $P<0.05$ )。

### 2.3 预防接种不良反应特征

报告的52例不良反应均为一般反应,全部痊愈。其中,5例仅有局部反应,35例仅有全身反应,12例同时有全身和局部反应。局部反应发生率是0.32%(17/5 262),全身反应发生率是0.89%(47/5 262)。局部反应包括疼痛12人,红肿11人,瘙痒10人,见表1。全身反应主要包括发热32人,体温范围37.1 $^{\circ}\text{C}$ ~39.8 $^{\circ}\text{C}$ ,平均38.2 $^{\circ}\text{C}$ ;头昏25人,乏力21人,头痛19人,腹痛腹泻6人,食欲差5人等(表1)。最高体温达到39.8 $^{\circ}\text{C}$ 的病例被诊断为扁桃体炎,经过治疗后痊愈。不同年龄段中,3~11岁组发生不良反应人数较多,老年人相对发生较少。

按照《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》,局部反应均为轻度(1级),共17人(发生率0.32%);全身反应包括轻度(1级)14人(发生率0.27%),中度(2级)26人(发生率0.49%),重度(3级)7人(发生率0.13%),见表

2. 中、重度全身反应多由发热引起。24 h 出现发热最多, 大多持续到 48 h, 72 h 发热大多消退。

从不良反应发生时间分析, 疫苗接种后 30 min、6 h、24 h、48 h、72 h、7 d 发生不良反应的人数分别为 5 (占 9.62%)、23 (占 44.23%)、20 (占 38.46%)、3 (占 5.77%)、0 (占 0%)、1 (占

1.92%)。以接种后 6 h 和 24 h 发生不良反应的人数最多, 达到 43 人, 占 82.69%; 24 h 后出现的比例大幅度下降, 仅占 7.69%。不良反应持续时间从接种后 30 min 至 21 d 不等。其中, 持续至接种后 24 h、48 h 和 72 h 的人数分别是 13、23 和 5 人, 共 41 人, 占不良反应总人数的 78.85%。

表 1 不同年龄段不良反应临床特征 (n)

Tab. 1 Clinical character of adverse reaction in different age group (n)

不良反应	年龄段 (岁)				合计
	3~11	12~17	18~60	≥60	
全身反应					
发热	10	9	12	1	32
头昏	8	8	8	1	25
乏力	7	7	6	1	21
头痛	8	5	5	1	19
腹痛腹泻	2	1	2	1	6
食欲丧失	2	0	2	1	5
皮疹	2	0	1	1	4
咽痛	1	1	1	0	3
咳嗽、恶心、流涕	1、1、1	1、1、1	0	0	各 2
心慌	1	0	0	0	1
呕吐、流汗	0	0	1、1	0	各 1
局部反应					
疼痛	5	6	1	0	12
红肿	6	4	1	0	11
瘙痒	5	4	1	0	10
硬结	1	1	0	0	2
烧灼	1	0	0	0	1

表 2 不良反应分级情况统计

Tab. 2 Grade of adverse reaction

反应分级	局部反应		全身反应	
	人数(n)	发生率 (%)	人数(n)	发生率 (%)
轻度 (1 级)	17	0.32	14	0.27
中度 (2 级)	0	0	26	0.49
重度 (3 级)	0	0	7	0.13
合计	17	0.32	47	0.89

### 3 讨论

2009 年甲型 H1N1 流感爆发后, 中国政府积极支持甲流疫苗的研制, 并且成为全球第一个使用此疫苗的国家。通过疫苗上市前多中心临床试验表明, 我国研制的甲流疫苗安全可靠, 不良发应大多是轻微的、局部的, 严重不良反应的发生率仅为

0.6%<sup>[1]</sup>。但疫苗的安全性, 尤其是罕见严重不良反应还需要在上市后经过大量人群的应用来进一步证实。本次疫苗上市后安全性观察表明我省使用疫苗的不良反应发生率只有 0.99%, 低于疫苗说明书 (17.40%); 与上市前的临床试验结果 (5.5%~15.9%) 也一致<sup>[3]</sup>。观察到的不良反应多为轻度, 多数反应为疼痛、红肿和发热; 大部分不良发应多

发生在接种疫苗后的1d之内,而且在3d之内消失,无需特殊处理,与国内其它甲流疫苗接种后的观察结果基本一致<sup>[1,4-7]</sup>。女性(1.35%)不良反应发生率高于男性(0.57%);3~11岁不良反应发生率最高(2.26%),随着年龄的增长有下降趋势。在疫苗上市后严重不良反应观察中也发现,总报告发生率女性高于男性,报告发生率随年龄增长而下降<sup>[2]</sup>。其它省市的观察也报告有不良反应发生女性高于男性的情况,这可能与男女性别特性有关<sup>[6,7]</sup>。

国内疫苗上市后的安全性监测显示,接种近9000万剂次的预防接种不良事件报告发生率与美国季节性流感疫苗和甲流疫苗报告发生率相近<sup>[8]</sup>;不良反应的发生率与临床试验的不良反应发生率相似,而且上市后的不良反应比临床试验的更低<sup>[9]</sup>。不良反应的发生不仅与疫苗的制作工艺成分有关,而且也存在个体差异,与疫苗接种人群的文化经济水平、对自身健康关注度、对疫苗了解情况有一定关系。国内其它与云南省使用相同甲流疫苗的省市也报告疫苗具有良好的安全性<sup>[10]</sup>。本次观察结果再次表明云南省使用的甲流疫苗具有较好的安全性,适宜无接种禁忌人群的普遍接种。

(致谢 感谢华兰生物疫苗有限公司、楚雄州和普洱市疾控中心及元谋县和孟连县疾控中心为本次研究提供的帮助。)

#### [参考文献]

- [1] LIANG X F, WANG H Q, WANG J Z, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomis-

ed, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9708): 56-66.

- [2] 吴冰冰, 刘大卫, 李克莉, 等. 甲型H1N1流行性感疫苗安全性监测初步分析评价 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(5): 385-392.
- [3] ZHU F C, WANG H, FANG H H, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups [J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(25): 2414-2423.
- [4] 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 [J]. *浙江预防医学*, 2010, 22(5): 1-3.
- [5] 苗良, 卢莉, 吴疆, 等. 北京市甲型H1N1流行性感疫苗预防接种不良反应分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(10): 884-887.
- [6] 袁政安, 张涛, 顾宝柯, 等. 2009年流行性感大流行期间上海市大规模接种甲型H1N1流行性感病毒裂解疫苗的安全性观察 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(4): 325-329.
- [7] 刘宇, 赵占杰, 彭国文, 等. 广东省甲型H1N1流行性感疫苗疑似预防接种异常反应监测分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2011, 17(4): 362-367.
- [8] LIANG X F, LI L, LIU D W, et al. Safety of Influenza A (H1N1) Vaccine in Postmarketing Surveillance in China [J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(7): 638-647.
- [9] 姜柯羽, 殷大鹏. 中国甲型H1N1流行性感疫苗的安全性和免疫原性 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(3): 228-232.
- [10] 李国伟, 陈巧格, 宋彩娟, 等. 郑州市甲型H1N1流感疫苗接种不良反应分析及应对措施 [J]. *临床医学*, 2010, 30(10): 31-33.

(2013-03-17 收稿)