

# 上海市某区甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流行性感疫苗接种安全性监测

庞红<sup>1</sup>, 江燕<sup>1</sup>, 张泽申<sup>1</sup>, 黄卓英<sup>2</sup>, 胡家瑜<sup>2</sup>

**摘要:** [目的] 监测 2009—2010 年上海市长宁区甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流行性感疫苗(甲流)疫苗接种的安全性。[方法] 通过上海市预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)监测系统,以被动监测方式收集长宁区甲流疫苗接种人群截至 2010 年 12 月 31 日的 AEFI 个案信息,同时通过问卷和电话随访的主动监测方式收集其中 4 所中小学校师生的 AEFI 个案信息开展评价。[结果] 上海市长宁区共接种甲流疫苗 86 934 人,甲流疫苗 AEFI 被动监测报告发生率为 53.04/10 万,其中异常反应报告发生率为 8.25/10 万;4 所中小学校接种甲流疫苗 2 092 人,甲流疫苗 AEFI 主动监测报告发生率为 8 221.80/10 万,主动监测的 AEFI 报告发生率明显高于被动监测。甲流疫苗 AEFI 报告对象的临床表现以发热、局部反应和主诉不适为主,异常反应以过敏反应反应为主,无严重不良反应发生。[结论] 甲流疫苗 AEFI 被动监测的漏报情况主要发生在一般反应,甲流疫苗的安全性与季节性流行性感疫苗相当。

**关键词:** 甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流行性感疫苗; 安全性; 主动监测

**Safety Monitoring of Influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) Vaccination in a District of Shanghai** PANG Hong<sup>1</sup>, JIANG Yan<sup>1</sup>, ZHANG Ze-shen<sup>1</sup>, HUANG Zhuo-ying<sup>2</sup>, HU Jia-yu<sup>2</sup> (1.Changning District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200051, China; 2.Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China). Address correspondence to HU Jia-yu, E-mail: jyhu@scdc.sh.cn

**Abstract:** [Objective] To monitor the safety of an influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccination during 2009-2010 in Changning District of Shanghai. [Methods] The data on adverse events following immunization (AEFI) were collected following a mass influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccination through a passive surveillance system and an active surveillance using questionnaire and telephone interview among students and teachers of 4 elementary and middle schools. [Results] A total of 86 934 influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine shots were administered during the study period in this district. The reported AEFI incidence through the passive surveillance system was 53.04 per 100 000, with the adverse events incidence of 8.25 per 100 000. A group of 2 092 influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine shots were administered in the 4 elementary and middle schools. The reported AEFI incidence through the active surveillance system was 8 221.80 per 100 000, which was higher than that through the passive surveillance significantly. The syndromes reported by AEFI were mainly fever, local reaction and discomfort. The leading moderate adverse event was allergy. No severe adverse event was reported. [Conclusion] The events failed to report are mainly mild symptoms. The reported influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine is considered safe in a large scale of inoculation.

**Key Words:** influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine; safety; active surveillance

为监测评价甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流行性感疫苗(以下简称甲流)疫苗上市后大规模应用的安全性和有效性,2009 年 11 月国家疾病预防控制中心选取 7 个省份的 10 个县(区)监测点开展甲流疫苗上市后安全性和保护效果监测评价工作。上海市长宁区作为监测点之一,于 2009 年 10 月至 2010 年 4 月对辖区内重点人群接种甲流疫苗,并对甲流疫苗开展安全性评价,本文报道该监测评价结果。

## 1 资料与方法

### 1.1 接种对象

[作者简介] 庞红(1977—),女,硕士,主管医师;研究方向:免疫规划针对传染病的预防和控制;E-mail: panghonggs@163.com

[通信作者] 胡家瑜主任医师, E-mail: jyhu@scdc.sh.cn

[作者单位] 1.上海市长宁区疾病预防控制中心,上海 200051; 2.上海市疾病预防控制中心,上海 200336

按照知情同意、自愿接种的原则免费接种。接种对象包括医疗卫生人员、动物检疫人员、口岸边检和民航工作人员、公安、公共交通服务人员、大中小学校师生以及其他服务行业 and 重要公共岗位工作人员。

### 1.2 疫苗和接种方法

该疫苗为 2009 年甲流裂解无佐剂疫苗,由上海生物制品研究所生产;疫苗接种方法为左上臂外侧三角肌肌肉注射,接种剂量为 1 剂次 3 mg/L。

### 1.3 AEFI 定义和分类

AEFI(疑似预防接种异常反应)是指在预防接种后发生的怀疑与预防接种有关的反应或事件。包括不良反应(一般反应和异常反应)、疫苗质量事故、接种事故、耦合症和心因性反应。

### 1.4 安全性被动监测

利用上海市预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)监测系统开展疫苗安全性被动监测。上海

市 AEFI 监测系统正式建立于 2005 年,受种者、接种单位、医疗机构、疾病预防控制中心、疫苗生产企业、疫苗批发企业和药品不良反应监测中心等发现 AEFI 后,均可向所在地的接种单位或疾控中心报告。在此次甲流疫苗安全性评价要求中,为加强收集 AEFI 发生情况,对所有接受该疫苗接种者发放接种记录卡,记录疫苗批号、厂家和接种日期,并告知受种者接种后的注意事项、接种单位的电话及接种活动咨询电话。

### 1.5 安全性主动监测

将长宁区 59 所中小学校按甲流疫苗接种率高低分为两层,在两层中分别随机抽取小学、初中学校各一所,共计 4 所,对 4 所学校接种该甲流疫苗的师生开展疫苗安全性主动监测。主动监测方法为:在疫苗接种后 30 min 留观期间,接种单位医生主动询问受种者接种后发生 AEFI 的情况并及时登记和报告。在疫苗接种后第 3 天和第 14 天,学校向所有接种疫苗的师生发放《学校流感疫苗接种后情况问询表》,询问疫苗接种后 AEFI 的发生情况,对报告发生 AEFI 者由长宁区疾病预防控制中心进行电话随访。

### 1.6 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  $\alpha=0.05$  为检验水准。AEFI 报告发生率的比较采用泊松  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 甲流疫苗接种情况

2009 年 10 月 15 日至 2010 年 4 月 30 日,长宁区共接种甲流疫苗 86 934 人,其中,中小學生 23 967 人,大中型企业工作人员 14 841 人,建筑、服务行业从业人员 8 899 人,口岸边检民航工作人员 7 508 人,医疗卫生人员 6 939 人,教师 3 437 人,公安交通系统人员 3 400 人,大学生 1 694 人,其他重要的公共岗位服务人员 16 249 人。

4 所开展疫苗安全性主动监测的学校开展甲流疫苗接种的时间为 2009 年 11 月 11 日至 12 月 10 日,监测师生总数为 3 739 人,

其中中小学接种甲流疫苗者 2 092 人(中小學生 1 930 人、教师 162 人),总接种率为 55.95%。

### 2.2 安全性被动监测结果

排除开展 AEFI 主动监测的人群(2 092 人),截至 2010 年 12 月 31 日,共报告甲流疫苗疑似预防接种异常反应(AEFI) 45 人,报告发生率为 53.04/10 万(45/84 842),其中一般反应 35 人,异常反应 7 人,心因性反应 1 人,耦合症 2 人。AEFI 45 人中男性 22 人、女性 23 人,性别比 1:1.05,年龄 5.7~56.4 岁,平均年龄 16.9 岁。75.6% 的 AEFI 均来自于 <20 岁的中小學生,中小學生 AEFI 报告发生率为 154.29/10 万(表 1)。

一般反应:有 35 人报告 39 人次的一般反应,最常见的是发热,占 79.5%(31/39),其次是主诉不适,占 17.9%,局部反应占 2.6%。68.8% 的一般反应在接种后 1 d 内发生。

异常反应:共有 7 人报告异常反应,报告发生率为 8.25/10 万(7/84 842)。其中,4 例为过敏性皮疹[中小學生报告发生率为 18.15/10 万(4/22 037)]均于接种后 1~2 d 内发生,抗过敏治疗后 2 d 内痊愈,2 例为不伴休克的过敏反应,经肾上腺素和地塞米松治疗后 3 h 内痊愈,1 例为接种 20 d 后血小板减少,经激素和抗过敏治疗 1 个月后痊愈。

### 2.3 安全性主动监测结果

4 所开展疫苗安全性主动监测的学校共报告发生 AEFI 者 172 人(學生 171 人、教师 1 人),报告发生率 8 221.80/10 万(172/2092),均为一般反应,男性 80 人,女性 92 人,性别比 1:1.15。中小學生和教师的 AEFI 报告发生率分别为 8 860.10/10 万(171/1 930)和 617.28/10 万(1/162)。

对疫苗安全性监测方式而言,无论是中小學生还是其他成年人群,主动监测 AEFI 报告发生率均明显高于被动监测,差异有统计学意义(中小學生  $\chi^2=1 586.01$ ,  $P<0.01$ ;成年人群  $\chi^2=30.51$ ,  $P<0.05$ );对甲流疫苗接种人群而言,无论是被动监测还是主动监测,中小學生 AEFI 报告发生率均明显高于其他成年人群,差异有统计学意义(被动监测  $\chi^2=57.57$ ,  $P<0.01$ ;主动监测  $\chi^2=13.46$ ,  $P<0.01$ )(表 1)。

表 1 甲流疫苗安全性被动监测和主动监测 AEFI 报告发生率

Table 1 Incidence of AEFI following influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine immunization through the passive and the active surveillance systems

| 接种对象<br>Group   | 被动监测 (Passive surveillance) |                          |                                    | 主动监测 (Active surveillance) |                          |                                    | $\chi^2$ | P     |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------|-------|
|                 | 接种人数<br>Cases administered  | AEFI 发生人数<br>No. of AEFI | 报告发生率 (/100 000)<br>Reporting rate | 接种人数<br>Cases administered | AEFI 发生人数<br>No. of AEFI | 报告发生率 (/100 000)<br>Reporting rate |          |       |
| 中小學生 (Students) | 22 037                      | 34                       | 154.29                             | 1 930                      | 171                      | 8 860.10                           | 1 586.01 | <0.01 |
| 其他人群 (Others)   | 62 805                      | 11                       | 17.51                              | 162                        | 1                        | 617.28                             | 30.51    | <0.05 |
| 合计 (Total)      | 84 842                      | 45                       | 53.04                              | 2 092                      | 172                      | 8 221.80                           | 5 471.55 | <0.01 |

### 2.4 AEFI 监测临床表现

主动监测报告 AEFI 一般反应共 200 人次,主要为局部反应 104 人次(52.0%),其次为主诉不适 52 人次(26.0%)和发热 42 人次(21.0%),报告发生率分别为 4 971.32、2 485.66 和 2 007.65 人次/10 万。其中接种疫苗后 1 d 内发生 AEFI 的有 149 人,占报告总数的 86.6%。被动监测 AEFI 中局部反应、主诉不适和发热的报告发生率分别为 1.18、8.25 和 36.54 人次/10 万,均明显低于主动监测,差异有统计学意义(局部反应  $\chi^2=4 180.67$ ,  $P<0.01$ ;主诉不适  $\chi^2=1 927.67$ ,  $P<0.01$ ;发热  $\chi^2=945.45$ ,  $P<0.01$ )。

但是被动监测和主动监测之间异常反应报告发生率的差异无统计学意义( $\chi^2=0.173$ ,  $P>0.05$ )(表 2)。

### 2.5 甲流疫苗和季节性流行性感冒(季流)疫苗被动监测结果比较

长宁区 AEFI 监测系统监测结果表明,2006—2009 年成人季流疫苗接种人数共 53 760 人,报告季流疫苗 AEFI 共 23 人,其中一般反应 19 人,异常反应 4 人,AEFI 年平均报告发生率为 42.78/10 万,异常反应年平均报告发生率为 7.44/10 万,本次甲流疫苗 AEFI 被动监测报告发生率为 53.04/10 万,异常反应报告发生率为 8.25/10 万。

表 2 甲流疫苗安全性被动监测和主动监测 AEFI 者临床表现  
Table 2 Clinical symptoms of AEFI following influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine immunization through the passive and the active surveillance systems

| 临床表现<br>Clinic symptoms  |                            |                                      | 被动监测 ( Passive surveillance ) |                            | 主动监测 ( Active surveillance ) |                            |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
|                          |                            |                                      | 人次 ( No. )                    | 发生率 ( Incidence, /100000 ) | 人次 ( No. )                   | 发生率 ( Incidence, /100000 ) |
| 一般反应<br>General reaction | 局部反应<br>Local reaction     | 局部疼痛 ( Local pain )                  | 0                             | 0                          | 71                           | 3393.88                    |
|                          |                            | 局部红肿 ( Mild local swelling ≤ 2.5cm ) | 1                             | 1.18                       | 32                           | 1529.64                    |
|                          |                            | 局部硬结 ( Local induration )            | 0                             | 0                          | 1                            | 47.80                      |
|                          |                            | 小计 ( Subtotal )                      | 1                             | 1.18                       | 104                          | 4971.32                    |
|                          | 发热<br>Fever                | 发热 ( Armpit 37.1~37.5℃ )             | 3                             | 3.54                       | 6                            | 286.81                     |
|                          |                            | 发热 ( Armpit 37.6~38.5℃ )             | 12                            | 14.14                      | 19                           | 908.22                     |
|                          |                            | 发热 ( Armpit ≥ 38.6℃ )                | 16                            | 18.86                      | 17                           | 812.62                     |
|                          |                            | 小计 ( Subtotal )                      | 31                            | 36.54                      | 42                           | 2007.65                    |
|                          | 其他<br>Others               | 主诉不适 ( Discomfort < 24h )            | 2                             | 2.36                       | 23                           | 1099.43                    |
|                          |                            | 主诉不适 ( Discomfort ≥ 24h )            | 5                             | 5.89                       | 31                           | 1481.84                    |
|                          |                            | 小计 ( Subtotal )                      | 7                             | 8.25                       | 54                           | 2581.27                    |
| 异常反应<br>Adverse reaction | 过敏性皮疹 ( Allergic rash )    |                                      | 4                             | 4.71                       | 0                            | 0                          |
|                          | 其他过敏反应 ( Other allergies ) |                                      | 3                             | 3.54                       | 0                            | 0                          |
|                          | 小计 ( Subtotal )            |                                      | 7                             | 8.25                       | 0                            | 0                          |
| 合计 ( Total )             |                            |                                      | 46                            | 54.22                      | 200                          | 9560.24                    |

3 讨论

本研究对长宁区接种甲流疫苗后 AEFI 的监测结果进行了总结, AEFI 被动监测报告的发生率为 53.04/10 万, 高于上海市的 45.14/10 万<sup>[1]</sup>、浙江省的 22.83/10 万<sup>[2]</sup>、7 个监测省的 12.65/10 万<sup>[3]</sup>和中国大陆的 9.00/10 万<sup>[5]</sup>, 说明长宁区的监测敏感性处于较高水平。2010 年 1—3 月英国<sup>[5]</sup>、欧盟<sup>[6]</sup>、美国<sup>[7]</sup>公布的甲流疫苗 AEFI 监测报告发生率分别为 62.68/10 万、36.50/10 万和 8.01/10 万。虽然各个国家(地区)报告的 AEFI 发生风险不同, 但总体而言, 大规模人群接种甲流疫苗后 AEFI 发生率并不高。

甲流疫苗主动监测的报告敏感性明显高于被动监测的报告敏感性, 主动监测 AEFI 报告发生率达 8.2%。北京<sup>[8]</sup>对参加国庆花车游行的 4~60 岁人群接种甲流疫苗后, AEFI 主动监测推测发生率为 12.0%, 江苏<sup>[9]</sup>对甲流疫苗开展临床安全性评价试验结果显示无佐剂甲流疫苗的局部及全身反应大多比较轻微, 发生率为 5.5%~15.9%, 本次研究结果与上述报道较一致。虽然主动监测 AEFI 报告发生率较被动监测明显增加, 但是从主动监测 AEFI 的临床表现来看, 两者差异主要在一般反应, 说明被动监测的漏报情况主要发生在轻微、可自行消退的全身或局部反应, 特别是局部疼痛和轻度红肿, 而对异常反应的报告发生率影响不大。因此, 主动监测虽然敏感性高, 但由于监测成本较高, 可以在新疫苗临床试验阶段或上市后试点接种阶段采用此种 AEFI 监测方式, 而被动监测可以作为人群大规模应用后的常规监测主要形式来发现罕见的、严重的 AEFI。中小学生对 AEFI 报告发生率较高可能与人群依从性高、对不良反应更关注有关。

AEFI 监测系统数据表明甲流疫苗的 AEFI 报告发生率和异常反应的报告发生率与历年成人季流疫苗 AEFI 报告发生率相似, 说明甲流疫苗和季流疫苗的安全性相当, 季流疫苗在我国应用多年, 其安全性已得到肯定, 流感疫苗是降低流感患病率和死亡率的主要措施, 甲流疫苗大规模人群接种的 AEFI 发生率不高, 且以一般反应为主, 安全性较好。

参考文献:

[1] 袁政安, 张涛, 顾宝柯, 等. 2009 年流行性感冒大流行期间上海市大规模接种甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流行性感冒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.

[2] 陈恩富, 胡昱, 凌罗亚, 等. 甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 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.

[3] 吴冰冰, 刘大卫, 李克莉, 等. 甲型 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流行性感冒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.

[4] LIANG XF, LI L, LIU DW, et al. Safety of influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine in postmarketing surveillance in China[J]. N Engl J Med, 2011, 364(7): 638-647.

[5] UK Suspected Adverse Reaction Analysis Swine Flu (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) Vaccines-Celvapan and Pandemrix[EB/OL]. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency [2010-03-15], <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con076051.pdf>.

[6] Thirteenth pandemic pharmacovigilance weekly update[EB/OL]. European Medicines Agency [2010-03-10], <http://www.emea.europa.eu/pdfs/influenza/84100309en.pdf>.

[7] Summary of 2009 Monovalent H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> Influenza Vaccine Data-Vaccine Adverse Event Reporting System Data through February 26, 2010[EB/OL]. Centers for Disease Control and Prevention [2010-02-26], [http://vaers.hhs.gov/resources/2010\\_H1N1\\_Summary\\_May04.pdf](http://vaers.hhs.gov/resources/2010_H1N1_Summary_May04.pdf).

[8] WU J, XU FJ, LU L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> vaccine in Beijing[J]. N Engl J Med, 2010, 363(25): 2416-2423.

[9] ZHU FC, WANG H, FANG HH, et al. A novel influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) vaccine in various age groups[J]. N Engl J Med, 2009, 361(25): 2414-2423.

(收稿日期: 2011-08-19)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 徐新春)