

国产大流行流感疫苗 I 期临床试验安全性评价

梁茹^{1,3}, 李亮², 孟繁岳², 许可², 胡建利², 朱凤才²

摘要:目的 对国产大流行流感裂解疫苗进行 I 期临床试验研究, 观察其安全性。方法 采用单中心、随机、双盲安慰剂对照设计, 在 16~60 周岁健康成人中按 1:1:1:1 比例设流感疫苗 7.5, 15.0, 30.0 μg 及安慰剂对照等 4 个试验组, 分别在 0, 21 d 肌肉注射疫苗。结果 在临床试验观察和随访期间未发现其他异常反应、偶合反应和任何有临床意义的严重不良事件。各组不良反应以 1 级局部反应为主, 反应多在 48 h 内痊愈。3 个剂量组不良反应发生率明显高于安慰剂对照组 ($\chi^2 = 25.2825, P < 0.0001$)。30.0 μg 组局部和全身反应发生率最高, 分别占 78.79% 和 51.52%。第 1 针接种后反应发生率高出第 2 针 100.00%。结论 大流行流感裂解疫苗有较好的安全性, 无 3 级及以上不良反应发生。

关键词: 大流行流感疫苗; 健康成人; I 期临床试验; 安全性分析

Evaluation on safety of domestic pandemic influenza vaccine among healthy adults in phase I clinical trials LIANG Ru, LI Liang, MENG Fan-yue, et al. College of Public Health, Nanjing Medical University (Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To conduct a phase I clinical trial for pandemic influenza split-virion vaccine H5N1 and to assess the safety of the vaccine. **Methods** We conducted a single center, stratified-random, double-blind, placebo-controlled trial involving healthy adults aged 16 to 60 years who were assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive two doses schedule (administered on days 0 and 21) of placebo ($n = 33$) or an inactivated split-virion influenza A (H5N1) vaccine with 7.50 μg ($n = 33$), 15.0 μg ($n = 33$), 30.0 μg ($n = 33$). **Results** In the stage of clinical trial and follow-up, no abnormal reaction, coupling reaction and any clinical significant serious adverse event was reported. Most of the reactions in all vaccine formulations were I grade local reactions recovered within 48 hours. Reactions in treatment group were significantly higher than that of in placebo control group ($\chi^2 = 25.2825, P < 0.0001$). The local and the systemic reaction rate of the group with 30.0 μg dose was the highest (78.79% and 51.52%). Reaction rate was 100% higher for the first dose than that of the second. **Conclusion** Pandemic influenza split-virion vaccine had better security, no grade III and above of adverse reaction occurred.

Key words: pandemic influenza vaccine; healthy adult; phase I clinical trial; safety analysis

1997 年, H5N1 亚型高致病性禽流感病毒在香港首次跨越禽-人种间屏障, 导致人感染和死亡^[1]。2003 年以来在全球暴发引起公众极大恐慌^[2-3]。该毒株已被全球卫生机构认定为具有引发流感大流行潜在能力^[4]。如果能迅速生产疫苗并有充分的数量供应, 则可减少疾病大流行的发病率和死亡率^[5]。江苏省疾病预防控制中心于 2007 年 9 月-2008 年 3 月, 对华兰生物公司和中国军事医学科学院研制的大流行流感疫苗, 在高邮市健康成人中进行了 I 期临床试验。现将对其安全性观察结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 从 2007 年 9 月开始, 在高邮市 16~60 岁常住健康人群中, 按照自愿报名、知情同意、遵从入选和排除标准的原则进行志愿者筛选。筛选标准: 近期无流感病毒感染史、无流感疫苗接种史及接种禁忌症, 筛选合格志愿受试者 132 名。

1.2 方法

1.2.1 疫苗及接种方法 (1) 疫苗: 利用反向遗传技术, 由 A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 和 A/Puerto Rico/8/34 (PR8) (H1N1) 重配的 VN H5N1-PR8/CDC-RG 疫苗候选株接种鸡胚尿囊腔, 培养收获病毒液, 经灭活、浓缩、纯化、裂解, 加入氢氧化铝佐剂吸附后制成, 经中国药品生物制品检定所检定, 该制品与 John J Treanor 等研究所用疫苗毒株一致^[6]。试验用疫

苗为注射剂型, 3 个剂量均为 0.5 mL/瓶; 安慰剂对照为不含抗原的铝佐剂 (铝含量 0.6 mg/0.5 mL) 对照液。(2) 接种方法: 采用单中心、随机、双盲安慰剂对照设计, 设 7.5, 15.0, 30.0 μg 3 个剂量试验疫苗组和 1 个安慰剂对照组, 每组 33 人, 按 0, 21 d 免疫程序, 随机接种已编盲疫苗, 上臂三角肌肌肉内注射 0.5 mL。

1.2.2 安全性观察 评价不同剂量大流行流感裂解疫苗接种成人后的安全性。(1) 全身和局部不良反应观察: 全身反应指标包括: 发热反应、变态反应、头痛、疲劳、乏力、恶心、呕吐、腹泻、肌肉痛、咳嗽等。局部反应指标包括: 疼痛、红、肿、硬结、瘙痒等^[7]。局部与全身反应均分为轻度 (1 级)、中度 (2 级)、严重 (3 级)、潜在的生命危险 (4 级)^[7]。(2) 一般生命体征检查: 每针次疫苗接种前及接种 24 h 后, 对受试者进行一般生命体征 (心率、血压、呼吸) 检查, 对疫苗安全性进行综合评估。(3) 血常规及肝肾功能检测: 每针次疫苗接种前及接种后 24 h 对受试者进行血常规及血生化检测, 对疫苗安全性进行综合评估。

1.3 统计分析 病例报告表 (CRF) 录入核查。采用 χ^2 检验或 Fisher (精确概率法) 分析试验组和安慰剂对照组局部、全身接种反应以及相关不良事件/反应发生率。

2 结果

2.1 基本情况 132 名志愿者进行了疫苗全程接种和安全性观察, 无失访发生。132 名受试者, 年龄 23~58 岁, 平均 (38.33 \pm 8.54) 岁; 男性 100 名, 女性 32 名, 男女性别比为 3:1, 各组间性别、年龄构成差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.65, P = 0.6481; F = 1.41, P = 0.2435$); 受试者平均身高 (166.23 \pm

作者单位: 1. 南京医科大学公共卫生学院, 南京 210029; 2. 江苏省疾病预防控制中心; 3. 上海铁路局徐州疾病预防控制中心

作者简介: 梁茹 (1972-), 女, 江苏徐州人, 主管医师, 硕士在读, 主要从事疾病预防控制中心工作。

通讯作者: 朱凤才

7.00) cm, 平均体重 (67.26 ± 11.17) kg, 各组间差异无统计学意义 ($F=0.69, P=0.5584; F=0.25, P=0.8597$)。

2.2 局部/全身不良反应(表1) 由于一个人可同时发生多种局部反应或全身反应,以人次计算。局部反应 55 人次,其

中以疼痛发生率最高为 31.82% (42/132), 全身反应 24 人次,其中以疲倦乏力发生率最高为 6.06% (8/132)。4 个试验组中,30.0 μg 组反应最多。

表1 大流行流感疫苗接种后局部/全身不良反应率比较(每组 n = 人次)

组 别 (μg)	局部反应										全身反应								合计							
	疼痛		硬结		红		肿		瘙痒		头痛		变态反应		疲乏无力		发热				头晕		肌肉痛		腹泻	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
对照组	1	3.03	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	3.03	2	6.06
试验疫苗 7.5	8	24.24	3	9.09	1	3.03	0	-	0	-	2	6.06	1	3.03	1	3.03	1	3.03	0	-	0	-	0	-	17	51.52
15	12	36.36	2	6.06	1	3.03	1	3.03	0	-	0	-	0	-	0	-	1	3.03	0	-	0	-	0	-	17	51.52
30	21	63.64	2	6.06	1	3.03	1	3.03	1	3.03	3	9.09	0	-	7	21.21	0	-	3	9.09	2	6.06	2	6.06	43	130.30
合计	42	31.82	7	5.30	3	2.27	2	1.52	1	0.76	6	4.55	1	0.76	8	6.06	2	1.52	3	2.27	2	1.52	2	1.52	79	59.85

2.3 不良反应强度(表2) 各试验疫苗组不良反应以 1 级反应为主,发生不良反应的 47 人中,只发生局部反应者 32 人,发生全身反应者 3 人,同时发生全身与局部反应者 12 人,单纯局部不良反应占有所有不良反应的 68.09%。以例数为单位,各试验组与安慰剂对照组比较,差异均有统计学意义(χ^2

$=25.2825, P<0.0001$)。3 个剂量试验疫苗组与 7.5, 15.0 μg 组比较,30.0 μg 组不良反应发生率最高,差异均有统计学意义($\chi^2=6.1111, P=0.0134; \chi^2=4.9272, P=0.0264$);所有不良反应均在 7 d 内恢复。

表2 各试验组总体不良反应按严重程度发生情况

组别 (μg)	观察 人数	1 级反应		2 级反应		3 级~反应		总反应	
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
对照组	33	1	3.03	1	3.03	0	0	2	6.06
试验疫苗 7.5	33	10	30.30	2	6.06	0	0	12	36.36
15.0	33	11	33.33	1	3.03	0	0	12	36.36
30.0	33	20	60.61	1	3.03	0	0	21	63.64
合计	132	42	31.82	5	3.79	0	0	47	35.61

2.4 局部/全身不良反应严重程度 局部反应中,1 级反应发生率为 31.82% (42/132),其中局部 1 级反应占局部总反应的 95.45%,3 个剂量组与安慰剂对照组比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);全身 2 级反应发生率为 2.27% (3/132),占全身总反应的 20.00% (3/15),各试验组间差异无统计学意义(χ^2 值 = 精确概率, $P=0.6163$);未观察到 3 级及以上全身不良反应。

2.5 不同针次、年龄不良反应比较 各组不良反应以 1 级为主,第 1 针高出第 2 针 100.00% (38/19),以 30.0 μg 组最高;2 级不良反应第 1 针和第 2 针的发生率均为 2.27%,各组间 2 级不良反应发生率差异无统计学意义;无 3 级~不良反应。各组人群按照 16~30 岁,31~40 岁,41~50 岁,51~60 岁分组,经过精确概率法的统计分析,各组间差异无统计学意义(依次 $P=0.3874, P=0.4447, P=0.9563, P=0.4460$)。

2.6 生命体征及血液检验 接种前当日及接种后 24h 监测呼吸、心率及血压,除 7.5, 15.0 μg 组每针免疫前后异常率差异有统计学意义外,其他各项指标差异均无统计学意义。接种前当日及接种后 24 h 检测血常规、血生化(包括肝功能、肾功能),差异无统计学意义。

3 讨论

一旦 H5N1 禽流感病毒获得由人传人的能力,此疫苗的需求量极大,目前国际上任何一家流感疫苗生产厂都不可能满足供应^[8]。到目前为止,美国、法国巴斯德公司和中国北

京科兴公司等 12 家机构已经先后完成 I 期临床研究。一般认为,裂解疫苗的免疫效果不如全病毒疫苗^[9]。

老人和儿童被普遍认为具有对流感的高易感性;世界卫生组织报道大部分与 H5N1 感染有关的病例和死亡病例是儿童^[10]。本研究对所有成人受试者按 4 个年龄层进行不良反应发生率的比较分析结果显示,差异无统计学意义。下一步可以将老人和儿童列入研究对象进行观察。

本研究仅对裂解疫苗的安全性进行了分析,所有受试者均对该疫苗耐受良好,无严重不良反应,大部分的局部和全身反应是温和的和短暂的,与文献报道相近^[10]。3 个试验疫苗组与安慰剂对照组比较局部反应发生率差异有统计学意义,各试验组间的差异无统计学意义;观察到的 30.0 μg 组反应最多,共发生 43 人次。第 1 针接种后发生的反应明显高于第 2 针,与前期的报道一致^[7]。

综上所述,大流行流感裂解疫苗有较好的安全性,3 个剂量试验疫苗组不良反应发生率明显高于安慰剂对照组,其中 30.0 μg 组高于其他组,但 30.0 μg 组不良反应仍以局部 1 级不良反应为主,无 3 级及以上不良反应发生。

参考文献

- [1] 陈化兰. H5N1 禽流感疫苗研究及应用[J]. 动物保健, 2006, 8: 32-33.
- [2] 陈浩, 刘明, 刘春国, 等. H5N1 亚型禽流感病毒 HA 基因核酸疫苗的构建及免疫效果研究[J]. 动物医学进展, 2008, 29(7): 13-18.

- [3] 中国疾病预防控制中心. 世界卫生组织报告全球人禽流感疫情统计[R/OL]. [2008-12-16]. <http://www.chinacdc.net.cn>.
- [4] Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370: 580-589.
- [5] 龚震宇, 高筱萍, 傅亚娟. 研制 H5N1 禽流感人类疫苗所要面对的第一步[J]. 疾病监测, 2005, (20): 560.
- [6] Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A(H5N1) vaccine[J]. The New England Journal of Medicine, 2006, 354(13): 1343-1351.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则[M]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2005.
- [8] 郭元吉. 禽流感的十大热点问题[J]. 科学, 2006, (1): 24-29.
- [9] 朱智勇, 丁晓航, 朱函坪, 等. 人用 H5N1 禽流感疫苗检定评价[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(4): 388-390.
- [10] Lin J, Zhang J, Dong X, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A(H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial[J]. Lancet, 2006, 368: 991-997.

收稿日期: 2009-02-17

(孔繁学编辑 蔡天德校对)

文章编号: 1001-0580(2009)09-1075-02 中图分类号: R 512.91 文献标志码: A

【调查研究与分析】

男男性接触者 HIV、梅毒、丙肝感染及行为调查

张曼, 王新迪, 杨阳

摘要: 目的 了解新疆乌鲁木齐市男男性接触者(MSM)艾滋病、丙型肝炎、梅毒感染状况和艾滋病相关知识、行为。方法 对符合条件的 MSM 进行一对一的匿名问卷调查, 采集静脉血进行艾滋病、丙肝、梅毒血清学检测。结果 231 名被调查者中, 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染率 2.16%, 梅毒感染率 10.82%, 丙肝感染率 1.30%。被调查者艾滋病常识应答正确率为 95% 以上。调查者中近 6 个月与男性发生过肛交性行为每次都使用安全套的比例仅有 36%; 与女性发生过性关系占 16.88%, 仅有 40.00% 的使用安全套。与女性发生性行为时每次使用安全套的频率仅为 12.50%。结论 乌鲁木齐市 MSM 人群中 HIV、梅毒感染率较高, 要采取多种有效的措施进行干预。

关键词: 男男性接触者; HIV; 丙肝; 梅毒

Prevalence of HIV, anti-HCV, syphilis infection and AIDS knowledge among men who have sex with men (MSM) in Urumqi ZHANG Man, WANG Xin-di, YANG Yang. *Urumqi Center for Disease Prevention and Control (Urumqi 830026, China)*

Abstract: **Objective** To investigate the prevalence of HIV, HCV, syphilis infection and AIDS knowledge and related behaviors among men who have sex with men (MSM) in Urumqi. **Methods** The eligible MSM were given in depth interview by well-trained interviewers, and they were detected for HIV, anti-HCV antibody and syphilis antibody. **Results** HIV positive rate was 2.16%; syphilis infection rate was 10.82%; anti-HCV positive rate was 1.30% among 231 MSM. The subjects had certain degree knowledge on AIDS. Among them, 36.00% claimed always using condom in anal intercourses with men in the past 6 months; 16.88% reported having sex with women. Only 40.00% of the subjects used condom and 12.50% claimed always using condom during intercourses with women. **Conclusion** There is a high prevalence of HIV and syphilis infection among MSM in Urumqi and effective intervention should be taken to prevent the disease.

Key words: men who have sex with men (MSM); HIV; HCV; syphilis

新疆乌鲁木齐市自 1995 年发现首例艾滋病病毒(HIV)感染者以来, 近几年 HIV 感染比例持续增高, 增长速度快。其中男男性接触者(MSM)已经成为艾滋病流行的重要人群。为进一步了解乌鲁木齐市男男性接触人群的 HIV、丙型肝炎(HCV)、梅毒的感染状况和相关知识及行为, 于 2008 年 5 月-6 月进行了调查。结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 居住在乌鲁木齐市, 年龄在 18 周岁~, 在调查之前一年内与男性发生过口交或肛交性行为的男性, 无精神疾病和智力缺陷, 持有预约卡, 自愿参加问卷调查和 HIV、HCV、梅毒检测者, 共 231 人。

1.2 抽样方法 抽样采用同伴推动抽样(RDS)方法, 首先选择 5 名种子, 招募来的种子完成调查后, 发给 3 张带有征募卡

号的征募卡, 鼓励其推动同伴前来参加, 其推动来的同伴, 经过调查后, 继续推动自己的同伴, 如此循环反复, 直至征募到 231 名调查对象。由调查员首先向调查对象讲明此次调查的目的、意义、可能存在的风险及益处等内容。签署知情同意书。

1.3 调查内容 问卷调查采用一对一匿名调查。调查的内容包括人口学特征、疾病史、性行为、吸毒行为等。

1.4 实验室检测 抽取调查对象静脉血 5 mL, 分离血清, 置 -20℃低温冰箱保存。进行艾滋病病毒抗体、梅毒抗体和丙肝抗体检测。HIV 检测采用 ELISA 试剂盒(丽珠和生物梅里爱工程公司), 2 遍筛查试验阳性用免疫印迹试验(WB)确证。梅毒检测用快速血浆反应素环状卡片实验(RPR)(上海科华工程公司)做初筛。阳性者采用梅毒血球凝集试验(TP-PA)(日本富士公司)确认。HCV 检测采用 ELISA 试剂盒(科华生物工程公司)检测抗 HCV 抗体。

1.5 统计分析 采用国家性病艾滋病防治中心 EpiData 3.10 软件双录入数据, 采用 SARS 8.2 软件进行分析, 用描

作者单位: 新疆乌鲁木齐市疾病预防控制中心艾滋病性病防治科, 830026

作者简介: 张曼(1971-), 女, 陕西长安人, 副主任技师, 硕士, 主要从事艾滋病防治工作。