

# 流行性感病毒裂解疫苗在18岁以上健康人群中应用的安全性及免疫原性研究

王萍 张昕伟 宋宇飞 殷洪博 刘丽杰 车雷 李辉 刘研 陈江婷

**【摘要】** 目的 评价流感病毒裂解疫苗安尔来福®的免疫原性及安全性。方法 2010年8—9月在沈阳市开展开放式临床试验,选择18~60岁及>60岁健康成年人接种安尔来福®进行安全性观察,并采集受试者免疫前及免疫后21 d血清标本,采用血凝抑制试验(HI)进行流感病毒裂解疫苗甲型H1N1、甲型H3N2及乙型3个型别抗体检测。结果 130名观察对象完成疫苗接种并进行安全性观察,其中120人完成免疫前及免疫后采血。总体不良反应发生率为2.3%(3/130),均为全身不良反应,未出现严重不良反应。接种疫苗后21 d,成年组甲型H1N1、甲型H3N2及乙型3个型别抗体阳转率分别为82.5%、93.7%、92.1%,GMT增长倍数分别为20.2、32.0、11.4,保护率分别为92.1%、98.4%、98.4%;老年组3个型别抗体阳转率分别为89.5%、91.2%、87.7%,GMT增长倍数分别为23.9、39.8、15.1,保护率分别为93.0%、94.7%、96.5%。结论 疫苗安尔来福®接种后甲型H1N1、甲型H3N2及乙型3个型别抗体各项指标均超过欧盟标准,表明其免疫原性及安全性良好。

**【关键词】** 流感病毒裂解疫苗;成人剂型;免疫原性;安全性

**Safety and immunogenicity on the formulation of trivalent split influenza vaccine among healthy people aged over 18 years** WANG Ping<sup>1</sup>, ZHANG Xin-wei<sup>2</sup>, SONG Yu-fei<sup>2</sup>, YIN Hong-bo<sup>1</sup>, LIU Li-jie<sup>1</sup>, CHE Lei<sup>1</sup>, LI Hui<sup>2</sup>, LIU Yan<sup>2</sup>, CHEN Jiang-ting<sup>2</sup>. 1 Shenyang Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shenyang 110031, China; 2 Beijing Sinovac Biotechnology Coperated Limited  
Corresponding author: CHEN Jiang-ting, Email: chenjt@sinovac.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the safety and immunogenicity of split influenza vaccine (Anflu®). **Methods** An open-labeled clinical trial was carried out in adults aged 18–60 years and elders aged over 60 years from August to September, 2010 in Shenyang, Liaoning province. One dose of split influenza vaccine was administered and adverse events were observed. Serum samples were obtained prior to vaccination and 21 days post vaccination. A/H1N1, A/H3N2 and B antibodies against influenza virus were measured using micro-hemagglutination inhibition (HI) assay. **Results** A total of 130 subjects were recruited and 120 paired serum samples were obtained. The overall rate of adverse events was 2.3% (3/130) and all of them with systemic reaction. No single serious adverse event was reported. 21 days after the vaccination, the sero-conversion rates of A/H1N1, A/H3N2 and B antibodies against influenza virus among adults were 82.5%, 93.7% and 92.1%, respectively. The Geometric Mean Titer (GMT) ratios were 20.2, 32.0 and 11.4, while the sero-protection rates were 92.1%, 98.4% and 98.4%, respectively. The sero-conversion rates of antibodies among elders were 89.5%, 91.2% and 87.7%, with the GMT ratios as 23.9, 39.8 and 15.1, respectively. The sero-protection rates were 93.0%, 94.7% and 96.5%, respectively. **Conclusion** All indexes of A/H1N1, A/H3N2 and B antibodies exceeded the licensure criteria established by the EU Committee for Medicinal Products for Human Use, proving the trial vaccine Anflu® with good safety and immunogenicity.

**【Key words】** Split influenza vaccine; Adult formulation; Immunogenicity; Safety

流感在年幼者、老年人以及伴有其他严重疾病

的人群中可导致严重的并发症如气管炎、支气管炎、肺炎等,甚至引起死亡<sup>[1]</sup>。WHO每年9月公布南半球推荐流感疫苗生产用病毒株、2月公布北半球推荐流感疫苗生产用病毒株<sup>[2]</sup>。2010年3月15日,WHO正式发布了2010/2011年北半球季节性流感疫苗生产用推荐病毒株<sup>[3]</sup>,其中甲型H1N1为2009年

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.02.004

作者单位:110031 沈阳市疾病预防控制中心(王萍、殷洪博、刘丽杰、车雷);北京科兴生物制品有限公司(张昕伟、宋宇飞、李辉、刘研、陈江婷)

通信作者:陈江婷, Email: chenjt@sinovac.com

始发于北美,之后在全世界迅速蔓延的甲型 H1N1 流感病毒株。北京科兴生物制品有限公司根据 WHO 推荐的北半球流行病毒株研制生产了相应的流感病毒裂解疫苗,为评价其免疫原性及安全性,于 2010 年 8—9 月在沈阳市健康成年人中开展了本研究。

### 资料与方法

1. 研究对象:选择沈阳市法库县 >18 岁健康成年人作为受试对象。入选标准为近 3 年无季节性流感疫苗接种史及无甲型 H1N1 流感疫苗接种史,排除对鸡蛋或疫苗中任何成分过敏者、发热或急性疾病患者、恶性肿瘤活动期或治疗后复发患者、免疫缺陷病患者及格林巴利综合征患者等。所有受试者均签署知情同意书,自愿参加本临床试验。

2. 疫苗:流感病毒裂解疫苗由北京科兴生物制品有限公司生产,商品名为安尔来福®。病毒株为 WHO 推荐的 2010—2011 年北半球流感流行株,甲型 H1N1 为 A/California/7/2009;甲型 H3N2 为 A/Victoria/210/2009;乙型为 B/Brisbane/60/2008。本研究使用疫苗为成人剂型,采用预填充注射器包装,0.5 ml/支,批号 201005001,含甲型 H1N1、甲型 H3N2 和乙型抗原各 15 μg。

3. 试验设计:采用开放式临床试验设计,经沈阳市疾病预防控制中心医学伦理委员会批准,在沈阳市法库县选择志愿者,根据入排标准将志愿者分为成年(18~60 岁)和老年(>60 岁)2 个组,每组各 60 名。每名受试者接种 1 剂流感疫苗,接种部位为上臂三角肌肌肉内注射,并于疫苗接种前、接种后 21 d [窗口期为(21±2) d] 各采集静脉血 5 ml,分离血清-20℃保存,用于后续检测。

受试者接种流感疫苗后进行 30 min 即时反应观察,并于接种后 24、48 及 72 h 每天对受试者进行电话随访并记录局部及全身不良反应,对不良反应症状在 72 h 内尚未缓解的受试者随访至其症状缓解,并记录其临床症状、合并用药情况。

4. 实验室检测及判定标准:免疫前、免疫后成对血清利用流感疫苗 3 个型别病毒株进行微量血凝抑制试验(HI)抗体检测。检测用抗原及抗血清标准品由英国国家生物标准品检定所(WHO 的一个国际标准品供应中心)提供。计算流感疫苗 3 个型别 HI 抗体阳转率、产生保护性抗体人群所占的比率(保护率)、抗体几何平均滴度(GMT)增长倍数,并按照欧盟标准对流感疫苗免疫原性进行评价,接种疫苗第 21 天,3 个型别流感病毒 HI 抗体阳转率成年组应 >

40%,老年组应 >30%;GMT 增长倍数成年组应 >2.5,老年组应 >2.0;保护率成年组应 >70%,老年组应 >60%,以上 3 项标准中达到其中 1 项,即判定为达到欧盟标准要求<sup>[4,5]</sup>。HI 抗体效价  $\geq 1:10$  为检测起点,以能完全抑制红细胞凝集的最高血清稀释度的倒数为血清抗体效价。血清 HI 抗体效价  $\geq 1:40$  为保护性抗体;免疫前血清 HI 抗体  $< 1:10$  者免疫后  $\geq 1:40$ ,免疫前 HI 抗体  $\geq 1:10$  者免疫后 4 倍增长判定为抗体阳转。血清抗体滴度  $< 1:10$  按 1:5 进行统计学分析。

5. 安全性判定标准:依据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》(国食药监注[2005]493 号)进行评价,临床观察指标包括生命体征(发热)、局部反应(红肿、疼痛、硬结、瘙痒等)和全身反应(皮疹、头痛、头晕、乏力、肌肉疼痛、关节痛、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等)。

6. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件建立数据库、SPSS 15.0 软件进行统计学分析。不同组间血清抗体阳转率、保护率比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验,GMT 比较采用 *t* 检验或方差分析。

### 结 果

1. 基本信息:参加研究的受试者共 130 人,年龄在 18~85 岁之间,平均 55.4 岁。其中男性 62 人,女性 68 人,男女性比例 1:1.10。共采集免疫前、后有效双份血清样本 120 对,占有受试者的 92.3% (120/130)。10 例受试者未进行免疫后采血,分别为成年组 7 名,老年组 3 名。

#### 2. 血清抗体分析:

(1) 免疫原性:120 对血清 HI 抗体分析结果显示,免疫前成年组 3 个型别 GMT 分别为 19.4、19.6、32.5,保护率分别为 38.1%、33.3%、49.2%;老年组 3 个型别 GMT 分别为 8.4、18.8、22.9,保护率分别为 8.8%、35.1%、43.9%。成年组甲型 H1N1 抗体 GMT 和保护率、乙型抗体 GMT 高于老年组,差异有统计学意义( $t=3.655, P<0.001; \chi^2=14.041, P<0.001; t=1.988, P=0.049$ )。接种疫苗后 21 d,成年组 3 个型别抗体阳转率分别为 82.5%、93.7%、92.1%,GMT 增长倍数分别为 20.2、32.0、11.4,保护率分别为 92.1%、98.4%、98.4%;老年组 3 个型别抗体阳转率分别为 89.5%、91.2%、87.7%,GMT 增长倍数分别为 23.9、39.8、15.1,保护率分别为 93.0%、94.7%、96.5%。成年组甲型 H1N1 抗体 GMT 高于老年组,差异有统计学意义( $t=2.038, P=0.023$ )。2 个年龄

组 3 个型别的 HI 抗体阳转率、GMT 增长倍数及保护率均超过欧盟标准(表 1~3)。

为了与美国食品药品监督管理局(FDA)季节性流感疫苗评价标准相比,将上述试验结果按照年龄分为两组进行统计,即 <65 岁组及 ≥65 岁组。结果显示, <65 岁组流感疫苗 3 个型别 HI 抗体阳转率的双侧 95%CI 下限分别为 75.2%、86.3%和 82.0%,保护率的双侧 95%CI 下限分别为 86.3%、91.0%和 91.0%; ≥65 岁组 3 个型别 HI 抗体阳转率的双侧 95%CI 下限均为 71.6%,保护率的双侧 95%CI 下限分别为 71.6%、78.9%和 82.9%。与美国 FDA 标准相比<sup>[6]</sup>,本研究的 2 个年龄组各项指标均超过 FDA 标准(表 4、5)。

表 1 安尔来福®免疫不同人群后 3 个型别流感病毒抗体阳转率(%、95%CI)

型别	人群	成年组		老年组		P 值
		人数*	阳转率	人数*	阳转率	
甲型 H1N1	易感	34/39	87.2(71.8 ~ 96.1)	48/52	92.3(80.6 ~ 98.3)	0.648
	非易感	18/24	75.0(52.9 ~ 90.5)	3/5	60.0(17.0 ~ 97.8)	0.597
	合计	52/63	82.5(70.5 ~ 90.9)	51/57	89.5(77.8 ~ 96.2)	0.277
甲型 H3N2	易感	41/42	97.6(85.9 ~ 100.0)	34/37	91.9(77.0 ~ 99.0)	0.519
	非易感	18/21	85.7(62.6 ~ 98.1)	18/20	90.0(66.9 ~ 100.0)	1.000
	合计	59/63	93.7(83.7 ~ 98.6)	52/57	91.2(80.0 ~ 97.4)	0.876
乙型	易感	31/32	96.9(82.0 ~ 100.0)	30/32	92.8(77.8 ~ 100.0)	1.000
	非易感	27/31	87.1(69.2 ~ 97.0)	20/25	80.0(58.7 ~ 93.6)	0.724
	合计	58/63	92.1(81.7 ~ 97.6)	50/57	87.7(75.7 ~ 95.0)	0.428

注: \*分子为阳转人数,分母为总人数

表 2 安尔来福®免疫不同人群后 3 个型别流感病毒 GMT(1:)变化情况

型别	类别	成年组		老年组		P 值
		GMT	95%CI	GMT	95%CI	
甲型 H1N1	免疫前	19.4	13.1 ~ 28.6	8.4	6.7 ~ 10.7	<0.001
	免疫后	390.1	262.2 ~ 580.3	201.6	133.6 ~ 304.3	0.023
	增长倍数	20.2	13.6 ~ 29.9	23.9	16.3 ~ 35.1	0.539
甲型 H3N2	免疫前	19.6	13.9 ~ 27.6	18.8	12.7 ~ 27.9	0.882
	免疫后	626.1	450.6 ~ 869.8	749.6	496.8 ~ 1131.0	0.491
	增长倍数	32.0	21.1 ~ 48.6	39.8	24.7 ~ 64.2	0.490
乙型	免疫前	32.5	25.5 ~ 41.3	22.9	17.7 ~ 29.5	0.049
	免疫后	369.2	279.3 ~ 488.0	344.2	244.6 ~ 484.5	0.749
	增长倍数	11.4	8.4 ~ 15.4	15.1	10.5 ~ 21.5	0.232

表 3 安尔来福®免疫不同人群后对 3 个型别流感病毒的保护率(%、95%CI)

型别	类别	成年组		老年组		P 值
		人数	保护率	人数	保护率	
甲型 H1N1	免疫前	24	38.1(26.4 ~ 51.4)	5	8.8(3.3 ~ 20.1)	<0.001
	免疫后	58	92.1(81.7 ~ 97.6)	53	93.0(82.2 ~ 98.4)	1.000
甲型 H3N2	免疫前	21	33.3(22.3 ~ 46.6)	20	35.1(23.2 ~ 49.1)	0.840
	免疫后	62	98.4(90.3 ~ 100.0)	54	94.7(84.5 ~ 99.4)	0.541
乙型	免疫前	31	49.2(36.5 ~ 62.2)	25	43.9(31.0 ~ 57.8)	0.558
	免疫后	62	98.4(90.3 ~ 100.0)	55	96.5(86.8 ~ 100.0)	0.930

(2)易感人群与非易感人群比较:按照免疫前 HI 抗体滴度将受试者分为易感人群(HI < 1 : 40)和非易感人群(HI ≥ 1 : 40)进行分析,成年组易感率分别为甲型 H1N1 61.9%、甲型 H3N2 66.6%、乙型 50.8%;老年组易感率分别为甲型 H1N1 91.2%、甲型 H3N2 64.9%、乙型 56.1%;老年组免疫前甲型 H1N1 易感率高于成年组,差异有统计学意义(老年组免疫前保护率低于成年组, P < 0.001),其他 2 个型别免疫前易感率(保护率)老年组与成年组差异无统计学意义。无论免疫前易感状况如何,老年组与成年组 3 个型别抗体阳转率差异均无统计学意义。易感人群和非易感人群抗体阳转率分别为甲型 H1N1 90.1%和 72.4%、甲型 H3N2 94.9%和 87.8%、乙型

95.3%和 83.9%(图 1)。甲型 H1N1、甲型 H3N2 及乙型抗体阳转率易感人群高于非易感人群,说明安尔来福®在易感人群中容易达到良好的免疫效果。

3. 安全性:130 名受试者完成接种及观察。共发生 3 例不良反应,成年组 1 例、老年组 2 例,两组间差异无统计学意义。试验总体不良反应发生率为 2.3%(3/130),其中 1 级反应发生率 1.5%(2/130),2 级反应发生率 0.8%(1/130),无 3 级不良反应。未观察到局部不良反应,全身不良反应以肌肉疼痛、头痛、疲劳乏力和发热为主,其他还有恶心、腹痛、腹泻等。在 7 例伴有高血压、心律不齐、糖尿病、陈旧性脑梗死等病史的受试者中未观察到不良反应发生。

## 讨 论

1957、1968 年世界流感大流行的始发地均为中国<sup>[7]</sup>,说明中国防控流感对世界范围流感大流行的防控有着重要意义。接种流感疫苗是预防流感最有效手段。流感病毒裂解疫苗安尔来福®自上市以来,已在国内不同地区不同人群中进行过多次临床研究,结果均证明安尔来福®的安全性和免疫原性良好<sup>[8-11]</sup>。本研究共观察到 3 例不良反应,均为全身不良反应,其中 2 例为 1 级反应,1 例为 2 级反应,未观察到严重不良反应,总体不良反

表4 安尔来福®免疫不同人群后3个型别流感病毒抗体阳转率(% ,95%CI)

指标	<65岁(n=86)		≥65岁(n=34)	
	人数	阳转率	人数	阳转率
甲型H1N1				
易感	54/59	91.5(80.6~97.4)	28/32	87.5(70.1~97.1)
非易感	19/27	70.4(49.7~86.4)	2/2	100.0(100.0~100.0)
合计	73/86	84.9(75.2~91.7)	30/34	88.2(71.6~97.3)
甲型H3N2				
易感	56/58	96.6(87.0~100.0)	19/21	90.5(68.2~100.0)
非易感	25/28	89.3(70.6~98.7)	11/13	84.6(53.7~100.0)
合计	81/86	94.2(86.3~98.3)	30/34	88.2(71.6~97.3)
乙型				
易感	44/46	95.7(84.0~100.0)	17/18	94.4(70.6~100.0)
非易感	34/40	85.0(69.5~94.5)	13/16	81.3(53.7~97.3)
合计	78/86	90.7(82.0~96.0)	30/34	88.2(71.6~97.3)

注:同表1

表5 安尔来福®免疫不同人群后对3个型别流感病毒的保护率(% ,95%CI)

免疫类别	<65岁(n=86)		≥65岁(n=34)	
	人数	保护率	人数	保护率
甲型H1N1				
前	27	31.4(22.1~42.5)	2	5.9(1.0~21.2)
后	81	94.2(86.3~98.3)	30	88.2(71.6~97.3)
甲型H3N2				
前	28	32.6(23.1~43.7)	13	38.2(22.7~56.7)
后	84	97.7(91.0~100.0)	32	94.1(78.9~100.0)
乙型				
前	40	46.5(35.8~57.6)	16	47.1(30.2~65.0)
后	84	97.7(91.0~100.0)	33	97.1(82.9~100.0)

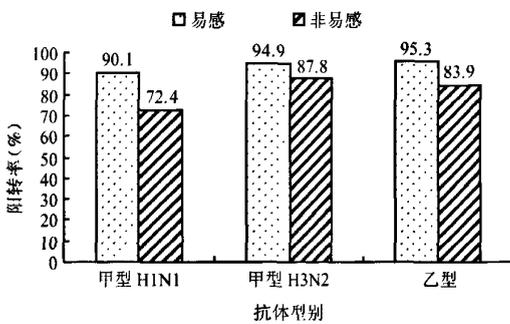


图1 易感人群和非易感人群3个型别流感病毒抗体阳转率比较

应发生率为2.3%,与张佩如等<sup>[12]</sup>所做研究结果相比,本次临床试验不良反应发生率偏低,可能与试验所采用的安全性观察方式有关。本次接种疫苗后24~72h安全性观察主要通过电话随访进行,受试者均为当地普通农民,由于他们欠缺疫苗接种后不良反应相关常识,因而可能出现一部分受试者发生轻微的不良反应,尤其是局部不良反应时,认为属于

正常或小问题而不报告,本次试验仅观察到全身不良反应而未见局部不良反应间接说明了这个问题,因此在今后的疫苗安全性观察临床试验中,让受试者定期返回接种点接受健康检查或让其主动填写观察日志是保证试验数据质量的重要方式。

本次研究可以看到受试者接种流感疫苗后21d,成年组及老年组流感疫苗3个型别的HI抗体阳转率、GMT增长倍数以及保护性抗体阳性率均超过欧盟标准,同时也超过美国FDA的季节性流感疫苗评价标准,与既往安尔来福®临床研究结果一致<sup>[8,9]</sup>,说明安尔来福®流感病毒裂解疫苗免疫原性良好。对2个年龄组免疫前流感疫苗3个型别非保护性抗体阳性率(易感率)分析发现,成年组易感率甲型H1N1为61.9%、甲型H3N2为66.6%、乙型为50.8%;老年组易感率甲型H1N1为91.2%、甲型H3N2为64.9%、乙型为56.1%。说明未接种疫苗前人群对流感病毒3个亚型普遍易感,尤其是老年组免疫前甲型H1N1易感率达90%以上,且高于成年组,差异具有统计学意义。汤奋扬等<sup>[13]</sup>的调查显示,2009年11月江苏省甲型流感第一波流行高峰后人群保护性抗体阳性率为16.94%,远低于本研究的成人水平(38.1%)。杨鹏等<sup>[14]</sup>的研究结果也显示,2009年11月甲型H1N1流感流行期间>56岁老年人甲型H1N1保护性抗体阳性率为8.0%,显著低于其他年龄组人群。老年人群对2009年在全球暴发的甲型H1N1流感病毒株更加易感,这可能与老年人外出机会少,活动范围小,因此暴露和感染甲型H1N1病毒株的概率低有关。提示在流感疫苗的接种中应该更加关注老年人群的免疫接种,提高免疫覆盖率和成功率。

甲型H1N1病毒在很大程度上已自生自灭<sup>[15]</sup>,但并不意味着甲型H1N1病毒已经消失,根据以往流感大流行的经验,甲型H1N1病毒还会以季节性流感病毒的形式出现,并在今后若干年内继续传播,因此WHO建议各国持续开展流行病学和病毒学监测,以掌握未来疫情的发展方向,并将2009年甲型H1N1流感病毒株作为2010—2011年北半球流感疫苗推荐病毒株。研究表明,安尔来福®是安全有效的,可以用于预防流感尤其是甲型H1N1病毒感染。

参 考 文 献

[1] Zhang G, Yang WZ. Review on the disease burden of influenza. Chin J Epidemiol, 2008, 29(7):734-736. (in Chinese)  
张果,杨维中. 流感流行疾病负担概述. 中华流行病学杂志,

- 2008, 29(7):734-736.
- [2] Zhang J, Yang WZ, Guo YJ, et al. Epidemiologic characteristics of influenza in China from 2001 to 2003. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25(6):461-465. (in Chinese)  
张静, 杨维中, 郭元吉, 等. 中国2001—2003年流行性感胃流行特征分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(6):461-465.
- [3] WHO. Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO, 2010.
- [4] European Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997.
- [5] European Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorization application (CPMP/VEG/4717/03). London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2004.
- [6] FDA. Guidance for Industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. USA: Food and Drug Administration, 2007.
- [7] WHO. Avian influenza: assessing the pandemic threat. Geneva: WHO, 2005.
- [8] Zhang ZL, Wang X, Zhu XJ, et al. Safety of immunogenicity on three lots of influenza split vaccines among adults. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(6):583-587. (in Chinese)  
张之伦, 王旭, 朱向军, 等. 成年人连续三批次流感裂解疫苗接种的安全性、免疫原性观察. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(6):583-587.
- [9] Li YP, Li RC, Chen JT, et al. Research on safety and immunogenicity of trivalent split influenza vaccine. *Chin J Vaccines Immun*, 2005, 11(5):343-347. (in Chinese)  
李艳萍, 李荣成, 陈江婷, 等. 流行性感胃裂解疫苗安尔来福™的安全性和免疫原性研究. *中国计划免疫*, 2005, 11(5):343-347.
- [10] Wang X, Liu Y, Zhao YW, et al. A large scale safety clinical trial with the inactivated split influenza vaccine, Anflu® from 2007 to 2008. *Chin J Vaccines Immun*, 2009, 15(5):443-446. (in Chinese)  
王旭, 刘研, 赵艳伟, 等. 流行性感胃病毒裂解疫苗安尔来福™ 2007—2008年度安全性调查. *中国疫苗和免疫*, 2009, 15(5):443-446.
- [11] Su CH, Ma SS, Lin YC, et al. The clinical safety of the split influenza vaccine Anflu in infants and children. *Chin J Prev Med*, 2008, 42 Suppl 1: S138-140. (in Chinese)  
苏成豪, 马姗姗, 林永春, 等. 流行性感胃裂解疫苗安尔来福在婴幼儿及儿童中应用的安全性观察. *中华预防医学杂志*, 2008, 42 增刊1: 138-140.
- [12] Zhang PR, Zhu XP, Zhou LJ, et al. Safety and immunological effect of domestic split influenza virus vaccine. *Chin J Prev Med*, 2009, 43(7):615-618. (in Chinese)  
张佩如, 祝小平, 周良君, 等. 国产流行性感胃病毒裂解疫苗安全性及免疫效果观察. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(7):615-618.
- [13] Tang FY, Zu RQ, Li L, et al. Serologic survey on pandemic influenza A (H1N1) virus among aged  $\geq 3$  years population from Jiangsu province in 2009, China. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(5):489-493. (in Chinese)  
汤奋扬, 祖荣强, 李亮, 等. 江苏省2009年3岁以上自然人群新甲型H1N1流感血清流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(5):489-493.
- [14] Yang P, Huang F, Shi WX, et al. A survey on serological epidemiology of influenza A (H1N1) 2009 in Beijing. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(5):485-488. (in Chinese)  
杨鹏, 黄芳, 石伟先, 等. 北京市人群甲型H1N1流感疫苗血清流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(5):485-488.
- [15] WHO. H1N1 in post-pandemic. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html).  
(收稿日期: 2010-10-26)  
(本文编辑: 万玉立)

## · 征订启事 ·

### 本刊2011年征订启事

《中华流行病学杂志》是由中华医学会主办的流行病学及其相关学科的高级专业学术期刊, 国内预防医学和基础医学核心期刊, 国家科技部中国科技论文统计源期刊, 2004—2009年被中国科学技术信息研究所定为“百种中国杰出学术期刊”, 并被美国国立图书馆医学文献联机数据库(Medline)和美国化学文摘社(CAS)收录。读者对象为医学(预防医学、临床医学、基础医学及流行病学研究与教学)和健康相关学科的科研、疾病控制、临床、管理和教学工作。刊稿范畴: 重点或新发传染病现场调查与控制; 慢性病的病因学及流行病学调查(含社区人群调查)、干预与评价; 伤害的流行病学与防控; 环境污染与健康; 食品安全与食源性疾病; 临床流行病学和循证医学; 流动人口与疾病; 行为心理障碍与疾病; 分子和遗传流行病学与疾病控制; 我国西部地区重点疾病的调查与控制; 理论流行病学; 流行病学教学与实践等。本刊设有述评, 论著(原著)包括现场调查、监测、实验室研究、临床研究、基础理论与方法, 疾病控制、国家课题总结、国外杂志华人研究导读(科海拾贝)、文献综述、问题与探讨等重点栏目。

全年出版12期, 每期定价9元(含邮费), 全年108元, 由全国各地邮局统一订阅, 邮发代号: 2-73。本刊编辑部常年办理邮购。地址: 北京昌平流字五号《中华流行病学杂志》编辑部, 邮编: 102206, 电话(传真): 010-58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn 欢迎广大读者踊跃投稿(<http://www.cma.org.cn>), 积极订阅。