

· 论 著 ·

人用 H7N9 禽流感灭活疫苗免疫效果评价的 Meta 分析

伍小雪¹, 苟晓琴¹, 石渝², 张柯¹, 钱媛¹, 苏敏¹, 黄俊琼¹

1.遵义医科大学附属医院检验科, 贵州 遵义 563000; 2.垫江县人民医院

摘要: **目的** 了解人用 H7N9 禽流感灭活疫苗的免疫效果。**方法** 以 H7N9 和 vaccine 等关键词检索 The Cochrane Library、PubMed 等英文数据库, 以 H7N9 禽流感和疫苗等关键词检索中国生物医学文献数据库、中国知网等中文数据库, 获取建库至 2018 年 7 月 10 日公开发表的关于人用 H7N9 禽流感疫苗免疫效果的科技文献, 根据纳入和排除标准筛选文献并评估研究质量后, 以接种疫苗后的血清转换率 (SCR) 为结局指标分析剂量、佐剂对免疫效果的影响。**结果** 检索到 1 679 篇文献, 最终纳入研究灭活疫苗的文献 5 篇, 研究样本量 2 579 人。Meta 分析结果显示, 接种第 1 剂后各个剂量组的 SCR 的率差 (RD) 为 1%~10%, 免疫效果差; 接种 2 剂后, 未使用佐剂疫苗 SCR 的 RD 值为 13%~19%, 仍不能起保护作用; 使用佐剂疫苗 SCR 的 RD 值为 62%~69%, 均达到流感疫苗许可标准; 2 剂均使用佐剂的疫苗免疫效果优于仅第 1 剂使用佐剂 ($RR=1.19$, $95\%CI: 1.02\sim 1.39$); 以 AS03 和 MF59 为佐剂的疫苗接种最低剂量 3.75 μg 即可获得与 15 μg 相当的免疫效果, 接种 2 剂后 SCR 的 RD 值分别为 89% ($95\%CI: 85\%\sim 93\%$) 和 42% ($95\%CI: 9\%\sim 75\%$), AS03 佐剂疫苗的免疫效果优于 MF59 佐剂。**结论** H7N9 禽流感灭活疫苗在联合使用佐剂的情况下接种 2 剂可取得较好的免疫效果, 最低有效剂量为 3.75 μg 。

关键词: H7N9; 禽流感; 灭活疫苗; 免疫效果; Meta 分析

中图分类号: R511.7; R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 03-0265-06

Meta-analysis of the immune effects of inactivated H7N9 influenza vaccine

WU Xiao-xue*, GOU Xiao-qin, SHI Yu, ZHANG Ke, QIAN Yuan, SU Min, HUANG Jun-qiong

*Clinical Lab of The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: Objective To evaluate the immune effects of inactivated H7N9 influenza vaccine. **Methods** We searched several common databases (The Cochrane Library, PubMed, China Biology Medicine disc, China National Knowledge Infrastructure, etc.) for research articles about immune effects of H7N9 influenza vaccine published from the time the database built to July 10th of 2018, using H7N9 and vaccine as keywords. After screening the articles according to the inclusion and exclusion criteria, we assessed the quality of the studies and then employed seroconversion rate (SCR) as an outcome indicator to analyze the immune effects of different doses and adjuvants. **Results** We recruited 5 articles on inactivated H7N9 influenza vaccine from 1 679 articles. The sample size was 2 579. The results of the meta-analysis showed that the rate difference (RD) values of SCR in each dose group after the first dose ranged from 1% to 10%, which indicated a poor protective effect; after the second dose of immunization, the RD values of SCR in the vaccines without adjuvants ranged from 13% to 19%, which was not effective enough; the RD values of SCR in the vaccines with adjuvants ranged from 62% to 69%, which met the licensing criteria for influenza vaccine; better results could be achieved when immunized with two doses of vaccines with adjuvants ($RR=1.19$, $95\%CI: 1.02\sim 1.39$); vaccines with AS03 or MF59 at the lowest dose of 3.75 μg had the same immune effects as ones at a dose of 15 μg ; vaccines with AS03 (RD=89%, $95\%CI: 85\%\sim 93\%$) were superior to those with MF59 (RD=42%, $95\%CI: 9\%\sim 75\%$). **Conclusion** Inactivated H7N9 influenza vaccines could achieve good immune effects when inoculated two doses with adjuvants, and the minimum effective dose was 3.75 μg .

Key words: H7N9; Avian influenza; Inactivated vaccine; Meta-analysis

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.03.011

基金项目: 国家自然科学基金 (81860376)

作者简介: 伍小雪, 硕士在读

通信作者: 黄俊琼, E-mail: 543369692@qq.com

自2013年3月我国报道首例人感染H7N9禽流感病例以来,共经历5次疫情^[1],累计报告病例1 557例,死亡605例,病死率为38.86%^[2]。研究发现,人类普遍对H7N9禽流感病毒缺乏基础免疫力,体内不存在针对该病毒的特异性抗体^[3-4]。接种疫苗是预防流感病毒的重要手段,但常用的季节性流感病毒疫苗不能对H7N9禽流感病毒产生交叉免疫作用^[5-6]。目前关于H7N9禽流感疫苗免疫效果和安全性研究处于临床试验阶段,研究的疫苗种类较多,剂量差异较大,还存在佐剂种类差别,单个研究很难对H7N9禽流感疫苗的免疫效果、最佳剂量、最佳剂型及佐剂对抗体滴度的影响等作出准确判断。本文通过检索国内外发表的关于人用H7N9禽流感疫苗免疫效果的文献并进行Meta分析,为H7N9禽流感疫苗预防接种工作提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索资源与策略 以H7N9、H7N9 virus、H7N9 viruses、vaccine、vaccines和vaccination为关键词检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science等英文数据库,检索式为:(1) = (H7N9 or H7N9 virus、H7N9 viruses)[all fields];(2) = (vaccine or vaccines or vaccination)[all fields];(3) = (1) and (2)。以H7N9、H7N9病毒、H7N9禽流感和疫苗为关键词,采用主题词与自由词结合方式构建检索式,检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库等中文数据库。检索时间均为从建库至2018年7月10日,语种限中文和英文。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验、队列研究、自身对照单臂研究;(2)研究对象为正常人群(年龄、人种不限);(3)干预措施为接种H7N9禽流感疫苗(不限制疫苗种类);(4)对照措施为空白对照、自身前后对照或组间对照;(5)结局指标为H7N9病毒感染率、流感样症状发生率,血清转换率(seroconversion rate, SCR)、血清保护率(seroprotection rate, SPR)或抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)。排除标准:(1)研究对象为动物、孕产妇、哺乳期妇女、患有对免疫功能有影响的疾病或不可控制慢性病的人群;(2)研究对象之前接种过H7N9或H7类流感疫苗,会对此次免疫效果产生影响;(3)重复发表文献、无关文献、无数据提取的会议摘要、综述、机制研究以及与H7N9禽流感疫苗免疫效果无关的研究文献。

1.3 文献筛选和质量评价 2名研究者独立阅读文献标题和摘要进行初筛,再根据纳入和排除标准阅读全文取舍,进一步采用Cochrane协作组织的随机对照试验偏倚评价工具和非随机对照试验偏倚评价工具进行文献质量评价^[7]。随机对照试验评价指标包括随机序列产生的方法、分配隐藏过程、盲法的具体情况、结果数据完整性、失访率和预定结局评价方法等11项,每项1分,8~11分为高质量文献,4~7分为中等质量文献,0~3分为低质量文献。非随机对照试验评价指标包括研究对象纳入排除标准、样本代表性、失访率、失访原因说明、结果数据完整性和发表利益冲突等6项,每项1分,5~6分为高质量文献,3~4分为中等质量文献,0~2分为低质量文献。2名研究者在文献纳入和质量评价遇到分歧时进行讨论,必要时咨询第三方解决。

1.4 资料提取 2名研究者独立提取资料,并将资料录入专门设计的数据提取表。资料提取内容包括第一作者、发表时间、样本量、受试者年龄、接种的疫苗类型(剂次、剂量和佐剂类型)、结局指标[血凝抑制试验(hemagglutination inhibition, HI)抗体测定中血清抗体阳转人数,受试者总人数]及研究设计。

1.5 统计分析 采用Excel 2013软件建立数据库,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。纳入文献间的异质性检验采用 χ^2 检验,根据异质性检验结果选取固定效应模型($P > 0.05$)或随机效应模型($P \leq 0.05$)。分别合并不同剂量组免疫前后的SCR值,计算率差(risk difference, RD)和95%置信区间(95%CI),以比较不同剂量组免疫效果差异;采用相对危险度(RR)和95%CI比较使用佐剂疫苗组中相邻剂量组间SCR值差异;采用Begg's法评估发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征和质量评价 共检索到文献1 679篇,最终纳入5篇^[8-12],均为英文文献,文献筛选流程见图1。5篇文献均研究人用H7N9禽流感灭活疫苗,均应用血清学指标评价疫苗的免疫效果,结局指标为HI测量的受试者接种疫苗前后的SCR(即接种疫苗前血清滴度 $\leq 1:10$,接种后3~4周血清抗体滴度 $\geq 1:40$ 人数的百分比)。纳入文献的基本情况见表1。

2.2 不同剂量疫苗的SCR比较 根据纳入研究的干预措施不同,分为3.75 $\mu\text{g}+$ 佐剂组、7.5 $\mu\text{g}+$ 佐剂组、15 $\mu\text{g}+$ 佐剂组、 $\geq 30 \mu\text{g}+$ 佐剂组、15 μg 无佐

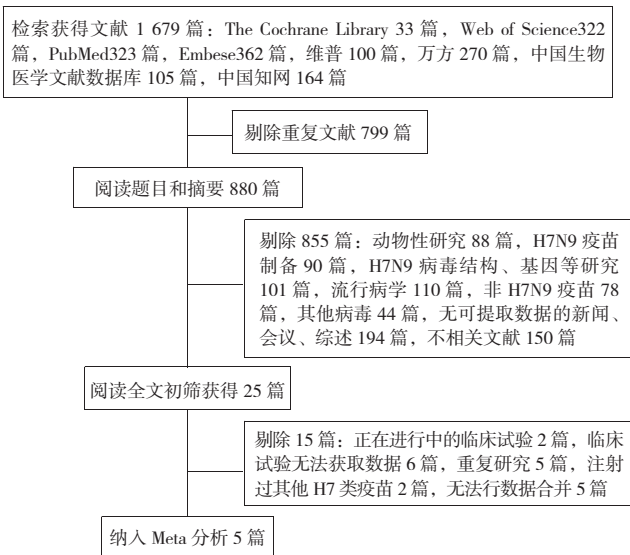


图 1 文献筛选流程

剂组和 $\geq 30 \mu\text{g}$ 无佐剂 6 组, 经异质性检验, 各个剂量组 $P < 0.05$, 故采用随机效应模型分别计算接种前后 SCR 的 RD 值。结果显示, 接种 1 剂后, 各剂量组总 SCR 的 RD 值为 1% ~ 10%, 免疫效果均较差; 接种 2 剂后, 未使用佐剂疫苗 SCR 的 RD 值为 13% ~ 19%, 仍不能起保护作用; 使用佐剂疫苗 SCR 的 RD 值为 62% ~ 69%, 均符合美国生物制品评价与研究中对流感疫苗的许可标准 (18 ~ < 65 岁人群 SCR $\geq 40\%$, ≥ 65 岁人群 SCR $\geq 30\%$) [13], 在整个剂型范围内均具有良好的免疫原性, 见表 2。使用佐剂疫苗组中, 相邻剂量组间 (3.75 μg vs. 7.5 μg ; 7.5 μg vs. 15 μg) SCR 的 RR 值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

2.3 不同佐剂使用顺序疫苗的 SCR 比较

文献[8-9]的研究中, 15 μg + 水包油佐剂组分为第 1 剂使用佐

表 1 纳入文献基本情况

第一作者	发表时间	研究地点	样本量	年龄 (岁)	疫苗类型	干预措施	结局指标	研究类型	质量评分
MULLIGAN [8]	2014	美国	700	19~64	灭活裂解	3.75 μg +M; 7.5 μg +M; 15 μg +M; 15 μg +M (1) +15 μg (2); 15 μg ; 45 μg ; 15 μg (1) +15 μg +M (2)	HI (S/G)	R	9
JACKSON [9]	2015	美国	975	19~64	灭活亚单位	3.75 μg +A; 7.5 μg +A; 15 μg +A; 15 μg +M 15 μg +A (1) +15 μg +M (2); 15 μg +A (1) +15 μg (2) 15 μg (1) +15 μg +A (2); 15 μg ; 45 μg	HI (S/G)	R	9
WU [10]	2017	中国台湾	200	20~60	灭活亚单位	15 μg +AL; 30 μg +AL; 15 μg ; 30 μg	HI (S/G)	R	7
BART [11]	2014	美国	284	>18	全病毒灭活	3.75 μg +M; 7.5 μg +M; 15 μg +M; 15 μg	HI (S/G)	R	9
MADAN [12]	2016	美国、加拿大	420	18~64	灭活裂解	3.75 μg +A; 7.5 μg +A; 15 μg ; 安慰剂	HI (S/G)	R	9

注: 受试者为正常成年人, 均接种 2 剂疫苗, (1) 表示第 1 剂剂型, (2) 表示第 2 剂剂型, 未标注表示 2 剂剂型相同; A 表示 AS03 佐剂; M 表示 MF59 佐剂; AL 表示 AIOH 佐剂; S 表示 SCR; G 表示 GMT; R 表示随机对照试验。

表 2 不同剂量 H7N9 禽流感灭活疫苗的 SCR 比较

组别	研究数目	第 1 剂				第 2 剂			
		样本量	P 值	RD (%)	95%CI (%)	样本量	P 值	RD (%)	95%CI (%)
3.75 μg +佐剂	4	403	0.16	6	-2~13	400	<0.01	66	62~70
7.5 μg +佐剂	4	403	0.20	1	-5~25	403	<0.01	69	65~73
15 μg +佐剂	4	623	0.16	4	-1~9	622	<0.01	62	58~66
$\geq 30 \mu\text{g}$ +佐剂	1	49		10	1~19	48		65	51~78
15 μg 无佐剂	5	402	0.10	2	0~5	398	0.01	13	3~22
$\geq 30 \mu\text{g}$ 无佐剂	3	244	0.12	6	-2~13	243	0.04	19	1~38

剂、第 2 剂使用佐剂和 2 剂均使用佐剂 3 种免疫方案, 接种 2 剂后 SCR 的 RD 值分别为 49% (95%CI: 21% ~ 77%)、24% (95%CI: 16% ~ 31%) 和 53% (95%CI: 36% ~ 69%), 2 剂均使用佐剂与第 1 剂使

用佐剂的疫苗免疫效果均可达到疫苗许可标准, 采用固定效应模型 ($P > 0.05$) 比较两者 SCR, 结果显示, 2 剂均使用佐剂的疫苗免疫效果优于仅第 1 剂使用佐剂 ($RR=1.19$, 95%CI: 1.02 ~ 1.39, $P=0.02$)。

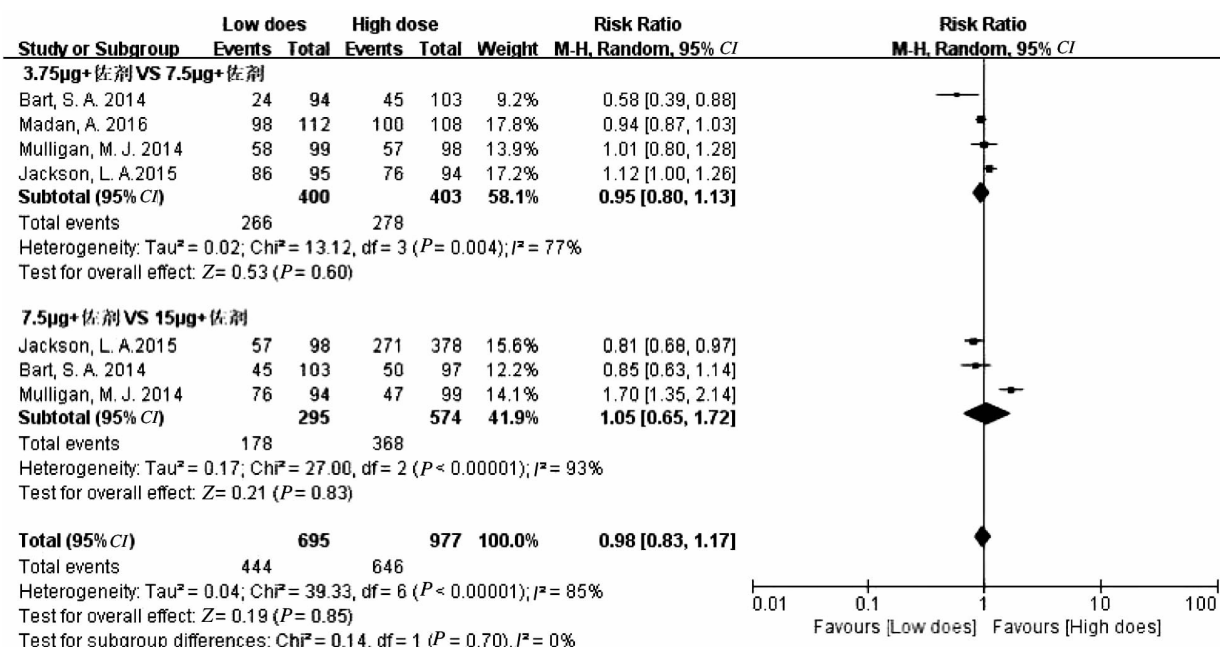


图2 使用佐剂的 H7N9 禽流感灭活疫苗相邻剂量间 SCR 比较

2.4 不同类型佐剂疫苗的 SCR 5 项研究中有 2 项使用 MF59 佐剂, 2 项使用 AS03 佐剂。接种 2 剂后, 3.75 µg+MF59 佐剂 SCR 的 RD 值为 42% (95%CI: 9% ~ 75%), 3.75 µg+AS03 佐剂 SCR 的 RD 值为 89% (95%CI: 85% ~ 93%); 7.5 µg+ MF59 佐剂 SCR 的 RD

值为 51% (95%CI: 37% ~ 65%), 7.5 µg+AS03 佐剂 SCR 的 RD 值为 87% (95%CI: 75% ~ 99%); 15 µg+MF59 佐剂 SCR 的 RD 值为 51% (95%CI: 45% ~ 57%), 15 µg+AS03 佐剂 SCR 的 RD 值为 84% (95%CI: 77% ~ 92%)。见图 3。

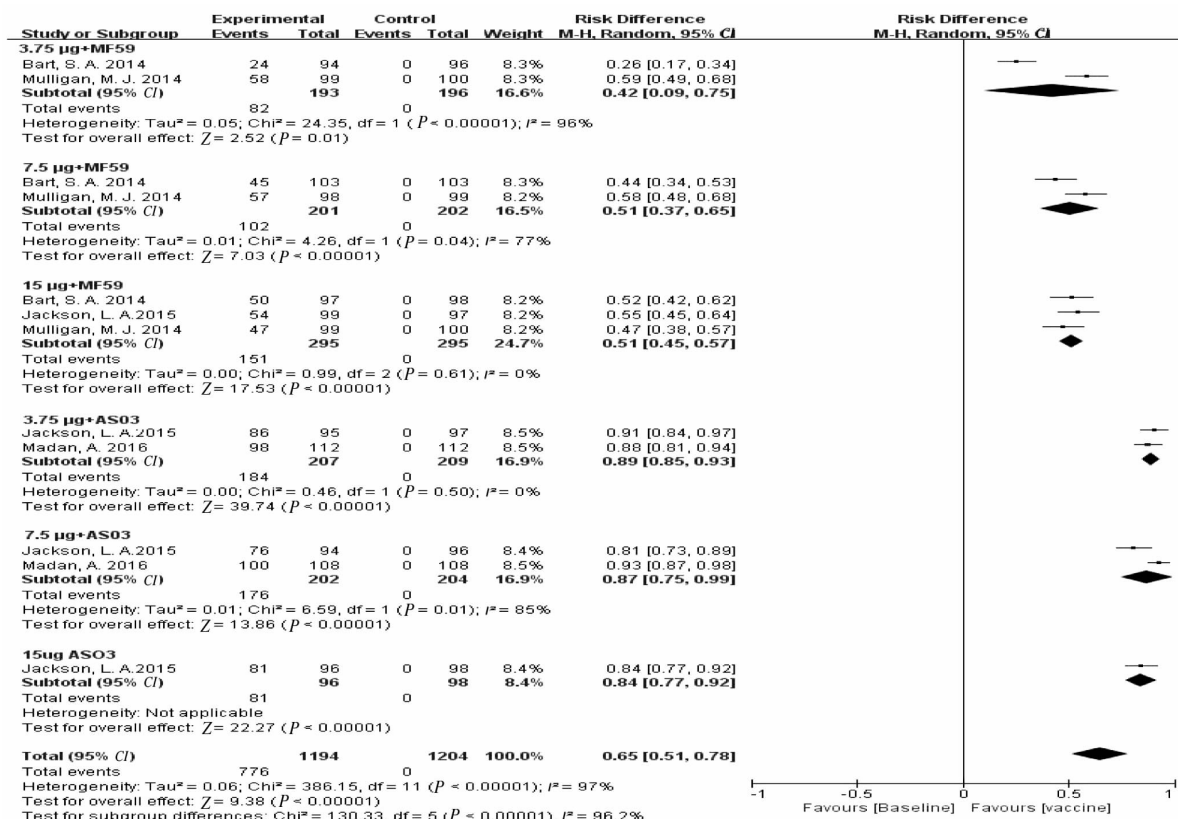


图3 不同类型佐剂 H7N9 禽流感灭活疫苗的免疫效果

2.5 敏感性分析 对 15 μg 佐剂组 H7N9 禽流感灭活疫苗的 Meta 分析结果进行敏感性分析, 剔除异质性较大的非水包油佐剂 (铝佐剂) 研究文献 [10]。剔除前 SCR 的 RD 值为 62% (95%CI: 58% ~ 66%), 剔除后为 64% (95%CI: 60% ~ 68%), 变化不明显, 本研究结果稳定性和可信度均较好。

2.6 发表偏倚 以接种前与接种 2 剂后的 SCR 的 RR 值作为发表偏倚评价指标, 发现关于 3.75 μg + 佐剂 ($P=0.308$)、7.5 μg + 佐剂 ($P=0.089$)、15 μg + 佐剂 ($P=0.308$) 疫苗的研究均未见发表偏倚。

3 讨论

常用的季节性流感疫苗通常在成年人中仅需接种 1 剂就可取得较好的血清学效果, 全人群的疫苗保护率为 72.21% [14], 达到疫苗许可标准。近年来, 随着 H5N1、H7N9 等禽流感病毒的流行, 相关疫苗也进入了临床试验, H5N1 非佐剂或铝佐剂疫苗一般需在高剂量接种 2 剂后才能实现血清学转换 [15-16], 添加水包油佐剂时低剂量即可获得良好的免疫效果 [13]。与 H5N1 疫苗相似, 研究发现 H7 亚型流感病毒血凝素的免疫原性较差, 同样需通过加强免疫和联合使用佐剂才能发挥疫苗的保护作用 [17]。MADAN 等 [18] 采用添加水包油佐剂的 H7N1 流感疫苗进行加强免疫接种后, 在成人组中的血清保护率高达 94.8%。

灭活疫苗是流感疫苗中使用最广泛的一类 [19-22], 通过对 5 篇 H7N9 禽流感灭活疫苗的 Meta 分析, 发现接种第 1 剂后各个剂量组的疫苗免疫效果均较差, SCR 的 RD 值为 1% ~ 10%。接种第 2 剂后, 未使用佐剂的疫苗 SCR 的 RD 值为 13% ~ 19%, 也无法实现有效的血清学保护; 而使用佐剂的疫苗组在整个剂量范围内均可获得良好的效果, SCR 的 RD 值为 53% ~ 69%, 均达到疫苗许可标准, 提示佐剂在增强疫苗免疫效果中扮演着重要的角色。灭活疫苗使用了 AS03、MF59 和铝佐剂 3 种佐剂, 其中 1 项研究 [10] 使用了铝佐剂, 发现免疫效果随疫苗剂量的增加而增强, 与 MANZOLI 等 [23] 对 H5N1 铝佐剂疫苗免疫效果分析得出的结论一致。水包油佐剂 (AS03 和 MF59) 疫苗与铝佐剂疫苗效果相反, 接种最低剂量 3.75 μg 即可获得与高剂量 15 μg 相当的免疫效果, 高低剂量间免疫效果差异无统计学意义。通过比较分析发现, AS03 佐剂疫苗的免疫效果较 MF59 佐剂更好, 与 GUO 等 [24] 对 H5N1 疫苗免疫效果的 Meta 分析结论一致。本文对不同佐剂使用顺序灭活疫苗的免疫效果进行比较, 发现在接种 2 剂的前提下, 2 剂均使用佐

剂的免疫效果优于仅第 1 剂使用佐剂, 故接种 H7N9 禽流感灭活疫苗时仍需采用 2 剂均使用佐剂的免疫方案。

评价疫苗免疫效果最好的指标为免疫疫苗后流感感染率、疫苗保护率等, 本研究仅通过血清学指标间接的反应出疫苗免疫效果, 存在局限性。研究中疫苗免疫效果采用自身前后比较, 在评价卫生干预措施效果方面不如随机对照试验。此外, 纳入文献的数量和研究对象样本量较少, 检验效能可能不足, 有待累计更多相关文献对 H7N9 禽流感疫苗的免疫效果进行评估。

综上所述, 接种 H7N9 禽流感疫苗后的抗体滴度和 SCR 增高, 灭活疫苗在联合使用佐剂的情况下接种 2 剂可取得较好的免疫效果, 达到国际疫苗许可标准, 最低有效剂量为 3.75 μg 。研究中还发现受试者接种后的不良反应事件发生率均较低, 疫苗安全性较高, 可用于高危人群的预防接种。

参考文献

- [1] ZHOU L, REN R, YANG L, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A (H7N9) virus in China, September–December 2016 [J]. Western Pac Surveill Response J, 2017, 8 (1): 6–14.
- [2] KILE J C, REN R, LIU L, et al. Update: Increase in human infections with novel Asian lineage avian influenza A (H7N9) viruses during the fifth epidemic—China, October 1, 2016–August 7, 2017 [J]. MMWR, 2017, 66 (35): 928–932.
- [3] WATANABE T, KISO M, FUKUYAMA S, et al. Haracterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans [J]. Nature, 2013, 501 (7468): 551–555.
- [4] LI Q, ZHOU L, ZHOU M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China [J]. New Engl J Med, 2014, 370 (6): 520–532.
- [5] 郭万申, 徐瑾, 吴俊燊, 等. 季节性流感裂解疫苗安尔来福 (R) 的安全性、免疫原性及与 H7N9 禽流感病毒的交叉免疫研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (8): 949–952.
- [6] SHEN Y, HU Y, MENG F, et al. Safety, immunogenicity and cross-reactivity of a Northern hemisphere 2013–2014 seasonal trivalent inactivated split influenza virus vaccine, Anflu (R) [J]. Human Vaccine & Immunotherapeutics, 2016, 12 (5): 1229–1234.
- [7] 胡昱, 李倩, 汪颖, 等. 65 岁及以上老年人接种 TIV 一年内免疫持久性的 Meta 分析 [J]. 预防医学, 2017, 29 (11): 1109–1114, 1118.
- [8] MULLIGAN M J, BEMSTEIN D I, WINOKUR P, et al. Serological responses to an avian influenza A/H7N9 vaccine mixed at the point-of-use with MF59 adjuvant: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 312 (14): 1409–1419.

- [9] JACKSON L A, CAMPBELL J D, FREY S E, et al. Effect of varying doses of a monovalent H7N9 influenza vaccine with and without AS03 and MF59 adjuvants on immune response: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (3): 237–246.
- [10] WU U I, HSIEH S M, LEE W S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated cell culture–derived H7N9 influenza vaccine in healthy adults: a phase I/II, prospective, randomized, open–label trial [J]. *Infection & Chemotherapy*, 2017, 35 (33): 4099–4104.
- [11] BART S A, HOHENBOKEN M, DELLA CIOPPA G, et al. A cell culture–derived MF59–adjuvanted pandemic A/H7N9 vaccine is immunogenic in adults [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6 (234): 234–255.
- [12] MANDAN A, SEGALL N, FERGUSON M, et al. Immunogenicity and safety of an AS03–adjuvanted H7N9 pandemic influenza vaccine in a randomized trial in healthy adults [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2016, 214 (11): 1717–1727.
- [13] CHADA K E, FORSHEE R, GOLDING H, et al. A systematic review and meta–analysis of cross–reactivity of antibodies induced by oil–in–water emulsion adjuvanted influenza H5N1 virus monovalent vaccines [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (24): 3162–3170.
- [14] 边国林, 许国章, 朱利利. 季节性流感疫苗接种效果观察 [J]. *浙江预防医学*, 2010, 22 (1): 12–13, 19.
- [15] KEITEL W A, DEKKER C L, MINK C A, et al. Safety and immunogenicity of inactivated, Vero cell culture–derived whole virus influenza A/H5N1 vaccine given alone or with aluminum hydroxide adjuvant in healthy adults [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (47): 6642–6648.
- [16] CHICHESTER J A, JONES R M, GREEN B J, et al. Safety and immunogenicity of a plant–produced recombinant hemagglutinin–based influenza vaccine (HAI–05) derived from A/Indonesi–a/05/2005 (H5N1) influenza virus: a phase 1 randomized, double–blind, placebo–controlled, dose–escalation study in healthy adults [J]. *Viruses*, 2012, 4 (11): 3227–3244.
- [17] COUCH R B, PATEL S M, WADE–BOWERS C L, et al. A randomized clinical trial of an inactivated avian influenza A (H7N7) vaccine [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e49704.
- [18] MADAN A, FERGUSON M, SHELDON E, et al. Immunogenicity and safety of an AS03 adjuvanted H7N1 vaccine in healthy adults: a phase III, observer–blind, randomized, controlled trial [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (10): 1431–1439.
- [19] BAI Y, SHI N, LU Q, et al. Immunological persistence of a seasonal influenza vaccine in people more than 2 than 3 years old [J]. *Human Vaccines & Immunother*, 2015, 11 (7): 1648–1653.
- [20] VESIKARI T, FORSTEN A, ARRORA A, et al. Influenza vaccination in children primed with MF59–adjuvanted or non–adjuvanted seasonal influenza vaccine [J]. *Human Vaccines & Immunother*, 2015, 11 (8): 2102–2112.
- [21] SHNON A, KONDO M. Parents' preferences for seasonal influenza vaccine for their children in Japan [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (39): 5071–5076.
- [22] LI S M, LI L, AI X, et al. A randomized, controlled, blinded study of the safety, immunogenicity and batch consistency of Aleph inactivated split influenza vaccine made in China in Chinese people [J]. *Human Vaccines & Immunother*, 2014, 10 (3): 557–565.
- [23] MANZOLI L, SALANTI G, DE VITO C, et al. Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple–treatments meta–analysis [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9 (8): 482–492.
- [24] GUO Q, LIU Z, GAO J, et al. Immunogenicity and safety of pandemic influenza H5N1 vaccines in healthy adults through meta–analysis [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 40 (5): 921–932.

收稿日期: 2018–10–10 修回日期: 2018–12–02 本文编辑: 徐文璐

(上接第 264 页)

- [14] JIANG D, XIN C, LI W, et al. Quantitative analysis and health risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons in edible vegetable oils marketed in Shandong of China [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2015 (83): 61–67.
- [15] 宫春波, 王朝霞, 董峰光, 等. 食用植物油中多环芳烃的污染情况与健康风险评估 [J]. *中国油脂*, 2013, 38 (5): 7579.
- [16] LI G, WU S M, WANG L, et al. Concentration, dietary exposure and health risk estimation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in youtiao, a Chinese traditional fried food [J]. *Food Control*, 2016, 59: 328–336.
- [17] 曹梦思, 王君, 张立实, 等. 中国居民膳食油脂多环芳烃暴露的定量风险评估 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50 (2): 163–167.
- [18] DING C, NI H G, ZENG H. Human exposure to parent and halogenated polycyclic aromatic hydrocarbons via food consumption in Shenzhen, China. *Science of The Total Environment*. 2013 (443): 857–863.
- [19] Commission regulation (EU) No 835 amending regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for polycyclic aromatic hydrocarbons in foodstuffs [R]. *Official Journal of the European Union*, 2011: 4–8.
- [20] HOLMES M J, HART A, NORTHING P. Dietary exposure to chemical migrants from food contact materials: a probabilistic approach [J]. *Food Additives and Contaminants*, 2005, 22 (10): 907–919.

收稿日期: 2018–09–21 修回日期: 2018–11–22 本文编辑: 徐文璐