

· 论 著 ·

四价流感病毒裂解疫苗安全性和免疫原性评价

刘书珍¹, 孟丽², 席佩佩², 张勇朝², 范蓓², 李长贵¹, 夏胜利³, 潘若文²

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 华兰生物疫苗股份有限公司; 3. 河南省疾病预防控制中心

摘要: **目的** 评价某公司生产的四价流感病毒裂解疫苗(四价流感疫苗)安全性和免疫原性。**方法** 选择河南省舞阳县和西平县≥3岁的健康人群为研究对象,按照1:1:1随机纳入试验组、对照1组和对照2组,分别接种四价流感疫苗、三价流感疫苗(不含Bv型)和三价流感疫苗(不含By型);检测接种前后血凝抑制(HI)抗体滴度,分析接种后疑似预防接种异常反应(AEFI)发生率、HI抗体阳转率、HI抗体保护率和几何平均滴度(GMT)增长倍数,并与欧盟和美国食品药品监督管理局(FDA)制定的流感疫苗质量标准(HI抗体阳转率>40%、HI抗体保护率>70%和HI抗体GMT增长倍数>2.5)比较。**结果** 纳入2 924人,其中试验组975人,对照1组974人,对照2组975人。接种后30 min~<8 d,试验组AEFI发生率为11.7%,高于对照1组的7.9%和对照2组的8.8%($P<0.05$)。试验组H1N1型、H3N2型、By型和Bv型HI抗体阳转率分别为78.5%、53.3%、78.3%和62.9%,试验组与对照2组By型HI抗体阳转率的率差为42.1%(95%CI: 38.0%~46.2%),与对照1组Bv型HI抗体阳转率的率差为33.2%(95%CI: 28.9%~37.5%),95%CI的下限均>-0.10。试验组、对照1组和对照2组各型HI抗体GMT增长倍数均≥2.5。试验组H1N1型、H3N2型、By型和Bv型HI抗体保护率分别为87.7%、98.7%、93.6%和77.2%,其中By型HI抗体保护率高于对照2组的71.1%($P<0.05$),Bv型HI抗体保护率高于对照1组的51.0%($P<0.05$)。**结论** 接种某公司四价流感疫苗后,H1N1型、H3N2型、By型和Bv型的HI抗体阳转率、HI抗体保护率和GMT增长倍数均达到欧盟和FDA制定的流感疫苗质量标准,该四价流感疫苗的安全性和免疫原性与同公司的三价流感疫苗(包括不含Bv型、不含By型)处于同一水平。

关键词: 四价流感病毒裂解疫苗; 三价流感病毒裂解疫苗; 安全性; 免疫原性

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087(2020)11-1091-05

Safety and immunogenicity of a split-virion quadrivalent influenza vaccine

LIU Shuzhen*, MENG Li, XI Peipei, ZHANG Yongchao, FAN Bei, LI Changgui, XIA Shengli, PAN Ruowen

*National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Abstract: Objective To evaluate the safety and immunogenicity of a split-virion quadrivalent influenza vaccine. **Methods** The healthy people aged three years or over in Wuyang County and Xiping County of Henan Province were divided into the experimental group, control group 1 and control group 2, and were vaccinated with split-virion quadrivalent influenza vaccines, split-virion trivalent influenza vaccines (without B/Victoria) and a split-virion trivalent influenza vaccines (without B/Yamagata), respectively. The hemagglutination inhibition (HI) antibodies were detected before and after immunization. The incidence rate of adverse events following immunization (AEFI), HI antibody positive conversion rate, the protection rate of HI antibodies and the growth of geometric mean titer (GMT) were calculated and compared with the standard of Food and Drug Administration (FDA). **Results** Totally 2 924 people were recruited, with 975 in the experimental group, 974 in the control group 1 and 975 in control group 2. The incidence rate of AEFI in the experimental group was 11.7%, higher than 7.9% in control group 1 and 8.8% in control group 2 ($P<0.05$) during 30 minutes and 8 days after inoculation. The positive conversion rates of HI antibodies of H1N1, H3N2, By and Bv in the experimental group were 78.5%, 53.3%, 78.3% and 62.9%, respectively. The rate differences of the positive conversion

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.11.003

作者简介: 刘书珍, 大专, 副主任医师, 主要从事生物制品的质量控制及研究工作; 共同第一作者孟丽, 硕士, 主要从事疫苗生产管理工作

通信作者: 潘若文, E-mail: prw0023@hualan.com

rates of HI antibodies of B_y between the experimental group and control group 2, and of B_v between the experimental group and control group 1 were 42.1% (95%CI: 38.0%–46.2%) and 33.2% (95%CI: 28.9%–37.5%), with both lower limits of 95%CI more than -0.10. The GMT increase of HI antibodies was more than 2.5 times in the three groups. The protective rates of HI antibodies of H1N1, H3N2, B_y and B_v in the experimental group were 87.7%, 98.7%, 93.6% and 77.2%, respectively. The protective rates of HI antibodies of B_y in control group 2 and B_v in control group 1 were 71.1% and 51.0%, both lower than those in the experimental group ($P < 0.05$). **Conclusions** After the inoculation of the quadrivalent influenza vaccine, the positive conversion rates (>40%), protection rates (>70%) and GMT increase (>2.5 times) of HI antibodies of H1N1, H3N2, B_y and B_v all meet the quality standards of FDA. The safety and immunogenicity of the quadrivalent influenza vaccine are not inferior to those of the trivalent influenza vaccine.

Keywords: split-virion quadrivalent influenza vaccine; split-virion trivalent influenza vaccine; safety; immunogenicity

流行性感胃(流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,由于流感病毒的基因多变性和宿主多样性,新型变异毒株不断出现,在人群中反复传播^[1]。接种流感病毒裂解疫苗(流感疫苗)是预防流感的最佳方法^[2]。流感疫苗包括三价和四价,三价流感疫苗含有3种毒株,分别是H1N1型、H3N2型和B型Victoria系(B_v)或Yamagata系(B_y);四价流感疫苗含有4种毒株,分别是H1N1型、H3N2型、B_v型和B_y型。近年来,全球B_v型和B_y型毒株流行水平增高,且流行率相似^[3-5]。四价流感疫苗的保护率比三价流感疫苗高,2014年起世界卫生组织多次推荐人群接种四价流感疫苗^[6]。于2015年7月对国内某公司生产的四价流感疫苗进行临床研究,评价其临床安全性与免疫原性,为国内推广接种四价流感疫苗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择河南省舞阳县和西平县≥3岁的健康人群为研究对象。纳入标准:(1)无任何流感疫苗接种禁忌证;(2)研究对象及其法定监护人或授权代理人均知情同意并自愿参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 样本量估算 采用非劣效性设计^[7]估算样本量,试验组和对照组按照1:1匹配,假定试验组与对照组具有相同的总体率 p ,公式为:

$$n=2p(1-p) \left[\frac{(u_{1-\alpha} + u_{1-\beta})}{\delta} \right]^2$$

式中:预计免疫后人群4个血清型抗体阳转率≥40%,则 $p=40%$; $\alpha=0.025$ (单侧);为保证4个血清型总的检验把握度不低于90%,每个血清型的把握度 $=1-(0.1/4)=97.5%$,则Ⅱ类错误概率 $\beta=0.025$ (双侧); δ 为非劣效性界值,取-0.10。计算每组需要738人,考虑到试验过程中的脱落因素,增加8%~

10%的样本量,最终每组需要975人。

1.2.2 试验分组与疫苗接种 将研究对象分为青少年组(3~<9岁和9~17岁人群)和成人组(18~60岁和>60岁人群),均按照1:1:1的比例随机纳入试验组、对照1组和对照2组,分别接种试验疫苗(四价流感疫苗)、对照疫苗1(三价流感疫苗,不含B_v型)和对照疫苗2(三价流感疫苗,不含B_y型)。由河南省疾病预防控制中心将试验疫苗、对照疫苗1和对照疫苗2进行随机盲编,由郑州大学公共卫生学院进行试验。

试验组和对照组均接种由某公司研制的流感疫苗,其中试验组接种的试验疫苗含H1N1型、H3N2型、B_v型、B_y型血凝素各15 μg,批号为E201501A001;对照1组接种的对照疫苗1含H1N1型、H3N2型、B_y型血凝素各15 μg,批号为E201501A001(y);对照2组接种的对照疫苗2含H1N1型、H3N2型、B_v型血凝素各15 μg,批号为E201501A001(v)。3种流感疫苗规格均为0.5 mL/瓶,注射剂,于2~8℃避光保存和运输,有效期至2016年1月22日。流感疫苗于上臂三角肌内注射一剂(0.5 mL)。

1.2.3 安全性观察 现场观察并记录受试者疫苗接种后30 min内的不良反应并发放日记卡,对有不良反应的受试者,随访至反应消失;疫苗接种后第1 d、2 d和3 d电话随访受试者,如出现3级及以上临床反应^[8],24 h内面访受试者;疫苗接种后第4~7 d至少面访一次受试者;疫苗接种后8~30 d采用每周定期随访与受试者主动报告相结合的方式安全性观察。

安全性观察主要指标为局部(疼痛、红、肿和硬结等)和全身(发热、头痛、疲劳和乏力等)不良反应,参照《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》^[8]判定。计算疑似预防接种异常反应(ad-

verse events following immunization, AEFI) 发生率, AEFI 发生率 (%) = [发生某项 AEFI 例数/安全性分析集 (SAS) 总人数] ×100%。

1.2.4 免疫原性分析 所有受试者于疫苗免疫前、免疫后 28 d 分别采集静脉血 5 mL, 分离血清置-20 ℃ 以下保存。由中国食品药品检定研究院采用微量血凝抑制试验法测定血清中各亚型流感病毒的血凝抑制 (hemagglutination inhibition, HI) 抗体滴度。参考欧盟和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 制定的流感疫苗质量标准: (1) 以 1:10 血清为最低稀释度, 免疫前 HI 抗体滴度 <1:10 者, 免疫后 ≥1:40; 或免疫前 HI 抗体滴度 ≥1:10 者, 免疫后 HI 抗体滴度 ≥4 倍增长者为抗体阳转; 18~60 岁人群免疫后 HI 抗体阳转率应 >40%, >60 岁人群免疫后 HI 抗体阳转率应 >30%; (2) 18~60 岁人群免疫后 HI 抗体几何平均滴度 (geometric mean titer, GMT) 增长倍数应 >2.5, >60 岁人群免疫后 HI 抗体 GMT 增长倍数应 >2.0; (3) 以 HI 抗体滴度 1:40 为阳转和保护水平阳性界值, 18~60 岁人群 HI 抗体保护率应 >70%; >60 岁人群 HI 抗体保护率应 >60%。抗体阳转率 (%) = (抗体阳转人数/总人数) ×100%; HI 抗体 GMT 增长倍数 = (接种后 HI 抗体 GMT-接种前 HI 抗体 GMT)/接种前 HI 抗体 GMT。HI 抗体保护率 (%) = [接种后抗体达到保护水平 (1:40) 人数/总接种人数] ×100%。

采用 SAS 集进行免疫原性分析, 凡是符合纳入标准、随机化后至少接种过一针疫苗且有一次安全性评价信息的受试者, 均纳入总的安全性评价数据集, 剔除不符合的数据。同时采用全分析集 (FAS) 和符合方案集 (PPS) 进行分析, 并以 PPS 为主要分析集。

1.3 伦理说明 四价流感疫苗通过 I 期临床试验,

安全性得到初步确认后, 开展 III 期临床试验观察疫苗的安全性和免疫原性。该研究均按我国的法律法规执行, 包括《药物临床试验质量管理规范》《药品注册管理办法》《赫尔辛基宣言》《疫苗临床试验技术指导原则》《预防用疫苗不良事件分级指导原则》, 且通过河南省疾病预防控制中心伦理委员会审查 (审核批准编号: AF/SC-09/02.1)。

1.4 统计分析 采用 SPSS 21.0 软件统计分析。定量资料不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [M (Q_R)] 描述, 年龄分布比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 抗体不良事件发生率和 HI 抗体保护率的比较采用 χ² 检验, 并计算 95% 置信区间 (95%CI); 抗体阳转率的比较采用置信区间法, 计算率差及其 95%CI, 采用非劣效检验, 若 95%CI 的下限 >-0.10, 则非劣效假设成立。检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 基本情况 纳入研究对象 2 924 人, 试验组 975 人, 占 33.34%; 对照 1 组 974 人, 占 33.32%; 对照 2 组 975 人, 占 33.34%。受试者年龄为 3~72 岁, 试验组、对照 1 组和对照 2 组年龄的 M (Q_R) 分别为 47.4 (53.2) 岁、46.8 (52.9) 岁和 49.6 (53.2) 岁, 差异无统计学意义 (χ²=0.235, P=0.889)。

2.2 试验组与对照组流感疫苗 AEFI 发生率比较 试验组接种后 <30 min 的 AEFI 发生率高于对照 1 组 (P<0.05), 与对照 2 组差异无统计学意义 (P>0.05)。试验组接种后 30 min~<8 d 的 AEFI 发生率均高于对照 1 组和对照 2 组 (P<0.05)。试验组接种后 8~30 d 的 AEFI 发生率分别与对照 1 组、对照 2 组比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表 1。

表 1 试验组与对照组流感疫苗 AEFI 发生率比较

组别	接种人数	接种后 <30 min					接种后 30 min~<8 d					接种后 8~30 d				
		AEFI 例数	发生率 (%)	95%CI (%)	χ ² 值	P值	AEFI 例数	发生率 (%)	95%CI (%)	χ ² 值	P值	AEFI 例数	发生率 (%)	95%CI (%)	χ ² 值	P值
试验组	975	46	4.7	3.4~6.1			114	11.7	9.7~13.7			9	0.9	0.3~1.5		
对照 1 组	974	26	2.7	1.7~3.7	5.747	0.017	77	7.9	6.2~9.6	7.904	0.005	3	0.3	0~0.7	3.012	0.083
对照 2 组	975	34	3.5	2.3~4.6	1.877	0.171	86	8.8	7.0~10.6	4.368	0.037	3	0.3	0~0.7	3.019	0.082

注: 表中 χ² 值、P 值为与试验组比较结果。

2.3 试验组与对照组 HI 抗体阳转率比较 试验组分别与对照 1 组、对照 2 组比较, H1N1 型和 H3N2 型 HI 抗体阳转率率差的 95%CI 下限均 <-0.10。试

验组与对照 2 组 B_y 型 HI 抗体阳转率率差的 95%CI 下限 >-0.10, 与对照 1 组率差的 95%CI 下限 <-0.10。试验组与对照 1 组 B_v 型 HI 抗体阳转率率差

的 95%CI 下限 > -0.10, 与对照 2 组率差的 95%CI 下限 < -0.10。表明试验组与对照 1 组 Bv 型、对照 2 组 By 型的抗体阳转率处于同一水平。见表 2。

表 2 试验组与对照组 HI 抗体阳转率比较

组别	接种人数	H1N1 型				H3N2 型			
		HI 抗体阳转人数	阳转率 (%)	率差 (%)	95%CI (%)	HI 抗体阳转人数	阳转率 (%)	率差 (%)	95%CI (%)
试验组	935	734	78.5			498	53.3		
对照 1 组	926	732	79.0	-0.5	-4.3 ~ 3.2	515	55.6	-2.4	-6.9 ~ 2.2
对照 2 组	931	733	78.7	-0.2	-4.0 ~ 3.5	494	53.1	0.2	-4.3 ~ 4.7

组别	接种人数	By 型				Bv 型			
		HI 抗体阳转人数	阳转率 (%)	率差 (%)	95%CI (%)	HI 抗体阳转人数	阳转率 (%)	率差 (%)	95%CI (%)
试验组	935	732	78.3			588	62.9		
对照 1 组	926	733	79.2	-0.9	-4.6 ~ 2.8	275	29.7	33.2	28.9 ~ 37.5
对照 2 组	931	337	36.2	42.1	38.0 ~ 46.2	575	61.8	1.1	-3.3 ~ 5.5

注: 率差为与试验组比较。

2.4 试验组与对照组 HI 抗体 GMT 增长倍数比较
 试验组 H1N1 型、H3N2 型、By 型和 Bv 型抗体 GMT 增长倍数分别为 12.0、4.0、7.9 和 5.2, 对照 1 组 GMT 增长倍数分别为 13.0、4.2、8.0 和 2.5, 对照 2 组 GMT 增长倍数分别为 12.5、4.1、2.6 和 5.3。

2.5 试验组与对照组 HI 抗体保护率比较 试验组分

别与对照 1 组、对照 2 组比较, H1N1 型和 H3N2 型 HI 抗体保护率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组 By 型 HI 抗体保护率高于对照 2 组 ($P < 0.05$), 与对照 1 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组 Bv 型 HI 抗体保护率高于对照 1 组 ($P < 0.05$), 与对照 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 试验组和对照组 HI 抗体保护率比较

组别	接种人数	H1N1 型					H3N2 型				
		HI 抗体保护人数	保护率 (%)	95%CI (%)	χ^2 值	P 值	HI 抗体保护人数	保护率 (%)	95%CI (%)	χ^2 值	P 值
试验组	935	820	87.7	85.6 ~ 89.8			923	98.7	98.0 ~ 99.4		
对照 1 组	926	812	87.7	85.6 ~ 89.8	<0.001	0.994	919	99.2	98.7 ~ 99.8	1.281	0.258
对照 2 组	931	837	89.9	88.0 ~ 91.8	2.276	0.131	924	99.2	98.7 ~ 99.8	1.308	0.253

组别	接种人数	By 型					Bv 型				
		HI 抗体保护人数	保护率 (%)	95%CI (%)	χ^2 值	P 值	HI 抗体保护人数	保护率 (%)	95%CI (%)	χ^2 值	P 值
试验组	935	875	93.6	92.0 ~ 95.2			722	77.2	74.5 ~ 79.9		
对照 1 组	926	868	93.7	92.2 ~ 95.3	0.018	0.892	472	51.0	47.8 ~ 54.2	139.383	<0.001
对照 2 组	931	662	71.1	68.2 ~ 74.0	162.279	<0.001	731	78.5	75.9 ~ 81.2	0.456	0.499

注: 表中 χ^2 值、P 值为与试验组比较结果。

3 讨论

本研究评价的四价流感疫苗是在某公司已上市的三价流感疫苗生产工艺的基础上增加了 B 型抗原, 其生产和质量控制与三价流感疫苗相同。

安全性结果显示, 30 min ~ < 8 d 内试验组 AEFI 发生率高于 2 个对照组, 可能因为试验组接种的四价流感疫苗比对照组接种的三价流感疫苗增加了一个 B 型抗原, 提高了体内蛋白质含量, 疫苗接种后机体的免疫反应增强^[9-11]。试验组 AEFI 多为轻度反应,

均于 48 h 内恢复正常,与国内外报道结果^[12-15]一致。众多研究也表明,四价流感疫苗安全性与三价流感疫苗处于同一水平^[16-19]。

免疫原性结果表明,试验组 H1N1 型、H3N2 型、By 型和 Bv 型抗体阳转率均 >40%, HI 抗体保护率均 >70%, 抗体 GMT 增长倍数均 ≥2.5 倍,符合欧盟和 FDA 制定的流感疫苗质量标准,说明接种后免疫原性良好。其中试验组 Bv 型 HI 抗体阳转率和保护率高于对照 1 组, By 型 HI 抗体阳转率和保护率高于对照 2 组,可能因为对照 1 组不含 Bv 型抗原,对照 2 组不含 By 型抗原。对照 1 组和对照 2 组分别接种了含有同型不同系的 By 型和 Bv 型抗原的疫苗后可以检测到 Bv 型和 By 型抗体,表明 B 型抗原之间有一定交叉保护,这与 B 型流感病毒易发生抗原漂移,从而改变病毒抗原性有关^[20]。

综上所述,接种该四价流感疫苗后 H1N1 型、H3N2 型、By 型和 Bv 型 4 个亚型的抗体阳转率、HI 抗体保护率和 GMT 增长倍数均达到欧盟和 FDA 制定的流感疫苗质量标准,提示该四价流感疫苗的免疫原性与三价流感疫苗处于同一水平。四价流感疫苗比三价流感疫苗多 1 种抗原,能够提供更广泛的保护。本研究受试者为 3 岁及以上人群,未纳入 3 岁以下儿童,后续将针对该年龄段人群开展相关临床研究。

参考文献

- [1] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87 (47): 461-476.
- [2] 冯录召, 康敏, 陈涛, 等. 中国流感疫苗预防接种技术指南 (2018—2019) [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52 (11): 1413-1425.
- [3] CRÉPEY P, DE BOER P T, POSTMA M J, et al. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2015 (Suppl.1): 39-46.
- [4] RUDENKO L, KISELEVA I, KRUTIKOVA E, et al. Rationale for vaccination with trivalent or quadrivalent live attenuated influenza vaccines: protective vaccine efficacy in the ferret model [J/OL]. PLoS One, 2018, 13 (12) [2020-08-28]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208028>.
- [5] XIE H, WAN X F, YE Z, et al. H3N2 mismatch of 2014-15 northern hemisphere influenza vaccines and head-to-head comparison between human and ferret antisera derived antigenic maps [J/OL]. Sci Rep, 2015 [2020-08-28]. <https://www.nature.com/articles/srep15279>. DOI: 10.1038/srep15279.
- [6] 吴建华, 赵越. 四价流感疫苗预防季节性流感的研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27 (4): 319-321.
- [7] 李雪迎. 非劣效性设计样本量估算——计数指标 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24 (6): 346.
- [8] 中华人民共和国国家食品药品监督管理局. 国家药监局关于发布预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则的通告 (2019 年第 102 号) [EB/OL]. [2020-08-28]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/200510140_10101369_2.html.
- [9] 张群慕, 廖晓伟. 流感疫苗的不良反应及其发生机制的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31 (3): 321-323.
- [10] 王娅宁, 张海祥, 侯延丽, 等. 疫苗严重不良反应及其发生机制研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30 (2): 283-286.
- [11] YANG D Y, BRACKEN K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention [J]. Can Fam Physician, 2016, 62 (5): 399-402.
- [12] 武文娣, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2015—2018 年 3 个流感季节流感疫苗疑似预防接种异常反应监测数据分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53 (10): 987-992.
- [13] TINOCO J C, PAVIA-RUZ N, CRUZ-VALDEZ A, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥18 years: a phase III, randomized trial [J]. Vaccine, 2014, 32 (13): 1480-1487.
- [14] 姚伟, 苏波, 沈吉友, 等. 四价流感病毒裂解疫苗安全性及免疫原性研究 [J]. 微生物学免疫学进展, 2018, 46 (4): 7-12.
- [15] 吴斌飞, 金鑫, 胡宇驰, 等. 四价流感病毒裂解疫苗的安全性研究 [J]. 国际生物制品学杂志, 2014, 37 (5): 209-211.
- [16] KAI C, XU K, TANG R, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III study in healthy population aged ≥3 years [J]. Vaccine, 2020, 38 (37): 5940-5946.
- [17] 郭雪, 马燕丽, 康艳先, 等. 流感病毒裂解疫苗接种人体后的安全性和免疫原性研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38 (5): 361-365.
- [18] 杨北方, 邓鹏, 郭雪, 等. 国产无硫柳汞三价流感病毒裂解疫苗上市后免疫原性和安全性观察 [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25 (2): 180-183, 214.
- [19] 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 [J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43 (7): 615-618.
- [20] LUGOVITSEV V Y, VODEIKO G M, STRUPCZEWSKI C M, et al. Generation of the influenza B viruses with improved growth phenotype by substitution of specific amino acids of hemagglutinin [J]. Virology, 2007, 365 (2): 315-323.

收稿日期: 2020-06-22 修回日期: 2020-08-28 本文编辑: 姜申