

北京市东城区儿童全剂量流感疫苗安全性监测

孙昊 高语嫣

北京市东城区疾病预防控制中心 北京 100009

摘要：目的 分析6~35月龄儿童接种全剂量型四价流感疫苗后不良事件发生水平。方法 在2023—2024年流感季招募在北京市东城区预防接种门诊接种全剂量型四价流感病毒疫苗（QIV）的6~35月龄婴幼儿作为监测对象，主动随访其监护人以监测每剂次接种后0~28 d的不良事件，计算不良事件发生率。结果 共招募412名监测对象，接种全剂量型QIV后征集性不良事件总发生率为20.95%（172/821），其中局部和全身不良事件发生率分别为9.14%（95%CI：7.16%~11.11%）和13.28%（95%CI：10.69%~15.06%），报告高峰集中在接种后30 min~24 h；1、2、3和4级不良事件发生率分别为6.58%、7.43%、0.24%、0.00%；6~23月龄和24~35月龄间差异主要体现为全身征集性不良事件发生率（16.82%和9.30%， $P=0.002$ ）；非征集性不良事件包含21例流感样症状及1例臀部斑丘疹伴瘙痒。结论 6~35月龄儿童接种全剂量型QIV的不良事件发生率低于上市前临床实验结果，多为轻中度症状，全身不良事件发生率随月龄增长而下降。

关键词：全剂量型流感疫苗；6~35月龄；预防接种；不良事件；监测

流行性感冒（简称“流感”）是流感病毒引起的急性呼吸道传染病^[1]。我国平均每年由流感导致的流感样病例门诊急诊病例约300万例^[2]。儿童感染流感病毒的重症风险显著高于成人^[3]，我国<5岁儿童因流感导致的严重急性呼吸道感染住院率约为442/10万~775/10万^[4]。目前，接种流感疫苗仍是最重要的预防策略，世界卫生组织优先推荐<5岁儿童接种流感疫苗^[5]。2023—2024年流感季期间，我国将全剂量剂型的流感疫苗首次应用于国内6~35月龄婴幼儿群体^[6]。

既往临床试验表明^[7]，相较于半剂量流感疫苗，婴幼儿接种全剂量流感疫苗可以获得更高的免疫原性和同等的安全性，但尚缺乏针对中国婴幼儿的上市后观察性评价。因此本研究于2023—2024年流感季选取412名在北京市东城区预防接种门诊接种全剂量流感疫苗的婴幼儿，主动监测其接种后不良事件发生情况，为我国儿童流感疫苗接种补充安全性监测数据。

1 材料与方法

1.1 研究疫苗

研究疫苗为全剂量型四价流感病毒裂解疫苗（quadrivalent influenza virus vaccine (split virion)，QIV），是由深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司生产的适用于6~35月龄婴幼儿的灭活流感疫苗，并为2023年由北京市

统一招标采购的自费流感疫苗。该疫苗每人用剂量为0.5 mL/剂次，含各型流感病毒株血凝素15 μg ，接种方式为大腿前外侧或上臂外侧三角肌肌内注射，免疫程序均为接种两剂次，两剂次间隔均为4周。

1.2 监测对象

按照知情同意、自愿参加的原则，2023年10月—2024年1月在北京市东城区各预防接种门诊招募接种首剂全剂量型QIV，并且其监护人愿意配合完成接种后随访调查的6~35月龄婴幼儿作为监测对象。本研究共招募到412名监测对象，其中3人只完成了首剂接种。

1.3 主动监测方法

本研究招募并培训东城区各预防接种门诊登记医生作为调查人员，主动监测受种婴幼儿在接种每剂次全剂量型QIV后的不良事件发生情况。在每剂次接种后30 min、24 h、3 d、7 d、14 d和28 d，调查人员主动询问不良事件发生情况，并填写随访记录表。为便于随访实施，采用电话问询和现场问询相结合的方式完成随访调查。

1.4 不良事件收集

不良事件的信息收集分为征集性和非征集性不良事件。征集性不良事件的设置首先以疫苗上市前试验结果和疫苗说明书列出的常见不良反应作为初始随访条目，随后通过文献复习和儿科专家咨询的方式，将初始随访条目转换为便于

监护人观察和适应不同年龄阶段婴幼儿的相应症状，最终确定了按照6~23月龄和24~35月龄两个年龄组分别随访征集性不良事件，具体如下：6~23月龄的局部不良事件包括触痛、红肿、硬结，全身不良事件包括发热、皮疹（斑丘疹/荨麻疹）、易激惹（异常哭闹/不易安抚）、嗜睡、惊厥、呕吐、食欲减退、腹泻；24~35月龄的局部不良事件包括疼痛、红肿、硬结，全身不良事件包括发热、皮疹（斑丘疹/荨麻疹）、头痛、肌肉疼痛、不喜动/萎靡不振、惊厥、呕吐、厌食、腹泻。

参考国家药品监督管理局2019年修订的《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》^[8]，将3种发生率较高且便于婴幼儿监护人客观观察记录的征集性不良事件（红肿、硬结、发热）的严重程度分为4个等级，具体如下：红肿和硬结的分级标准均为1级直径 ≤ 2.5 cm、2级直径 >2.5 cm但面积 $<$ 接种肢的50%、3级面积 $>$ 接种肢的50%或出现脓肿/溃烂/继发感染、4级出现脓肿/剥脱性皮炎/真皮或深层组织坏死；发热的分级标准为1级腋温 $37.5^{\circ}\text{C} \sim 37.9^{\circ}\text{C}$ 、2级腋温 $38.0^{\circ}\text{C} \sim 39.4^{\circ}\text{C}$ 、3级腋温 $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ 、4级腋温 $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ 且持续超过5d。

非征集性不良事件为除上述征集性不良事件以外的其他局部或全身症状，由调查人员在每次随访中对监护人进行开放式问询，并将症状及处置、诊断情况记录在随访记录表上。

1.5 统计分析

采用EpiData3.1软件将监测对象基本信息和不良事件随访信息双录入数据库，并进行一致性核对；采用SPSS 20.0软件统计分析每剂次全剂量型QIV接种之后不良事件总发生率、局部不良事件发生率和全身不良事件发生率及其95%CI，并采用 χ^2 检验来比较各组间不良事件发生率，检验水准为 $\alpha=0.05$ （双侧）。不良事件发生率（%）=发生

不良事件的接种剂次数 / 接种总剂次数 $\times 100$ 。

2 结果

2.1 监测对象基本情况

本研究共招募了412名6~35月龄婴幼儿作为全剂量QIV安全性主动监测对象，其中男婴228人（55.34%），女婴184人（44.66%）；6~23月龄218人（52.91%），24~35月龄194人（47.09%）；412名完成了第1剂次接种，409人完成第2剂次接种，另有3人拒绝接种第2剂次，原因具体如下：1人（男婴，24~35月龄）未出现过接种后不良事件，但监护人拒绝接种第2剂次；1人（男婴，6~23月龄）因第1剂次接种后3h出现臀部斑丘疹伴瘙痒，监护人拒绝接种第1剂次；1人（男婴，6~23月龄）因第1剂次接种后出现发热伴呕吐2d，监护人拒绝接种第2剂次。后两人均未就医治疗，症状自愈。

2.2 征集性不良事件发生率

2.2.1 总体情况（表1）

监测对象接种全剂量型QIV后征集性不良事件总发生率为20.95%（172/821），其中局部、全身征集性不良事件发生率分别为9.14%（95%CI=7.16%~11.11%）、13.28%（95%CI=10.69%~15.06%），第1剂次、第2剂次征集性不良事件发生率分别为26.70%（95%CI=22.43%~30.97%）、15.26%（95%CI=11.68%~18.63%）。

在局部征集性不良事件中，疼痛/压痛、红肿、硬结的发生率分别为8.53%、2.44%、1.34%。全身征集性不良事件中，发热、皮疹（斑丘疹/荨麻疹）、不喜动/嗜睡、惊厥、消化道症状、其他全身不适症状（如6~23月龄：易激惹、异常哭闹、不易安抚；24~35月龄：头痛、肌肉疼痛）的发生率分别为11.69%、0.37%、1.34%、0.12%、2.07%、1.34%。

表1 接种全剂量型QIV后征集性不良事件发生率的剂次分布

不良事件	第1剂次			第2剂次			合计		
	例数	发生率（%）	95%CI（%）	例数	发生率（%）	95%CI（%）	例数	发生率（%）	95%CI（%）
局部不良事件	47	11.41	8.34~14.48	28	6.85	4.40~9.29	75	9.14	7.16~11.11
疼痛/压痛	43	10.44	7.48~13.39	27	6.60	4.19~9.01	70	8.53	6.62~10.44
红肿	15	3.64	1.83~15.45	5	1.22	0.16~2.29	20	2.44	1.38~3.49
硬结	9	2.18	0.77~13.60	2	0.49	-0.19~1.17	11	1.34	0.55~2.13
全身不良事件	69	16.75	13.14~20.35	40	9.78	6.90~12.66	109	13.28	10.69~15.06
发热	66	16.02	12.48~19.56	30	7.33	4.81~9.86	96	11.69	9.49~13.89
皮疹（斑丘疹/荨麻疹）	2	0.49	-0.19~1.16	1	0.24	-0.23~0.72	3	0.37	-0.05~0.78
不喜动/嗜睡	5	1.21	0.16~2.27	6	1.47	0.30~2.63	11	1.34	0.55~2.13

惊厥	1	0.24	-0.23~0.72	0	0.00	0.00~0.00	1	0.12	-0.12~0.36
消化道症状	10	2.43	0.94~ 3.91	7	1.71	0.45~ 2.97	17	2.07	1.10~3.04
呕吐	2	0.49	-0.19~1.16	2	0.49	0.19~1.17	4	0.49	0.01~0.96
食欲减退 / 厌食	7	1.70	0.45~2.95	4	0.98	0.02~1.93	11	1.34	0.55~2.13
腹泻	1	0.24	-0.23~0.72	1	0.24	-0.23~0.72	2	0.24	-0.09~0.58
其他全身不适症状 (如 6~23月龄: 易激惹、异常 哭闹、不易安抚; 24~35月 龄: 头痛、肌肉疼痛)	7	1.70	0.45~ 2.95	4	0.98	0.02~1.93	11	1.34	0.55~2.13
总不良事件	110	26.70	22.43~30.97	62	15.26	11.68~18.63	172	20.95	18.17~23.73

2.2.2 严重程度分级

监测对象接种全剂量型 QIV 后 1、2、3 和 4 级征集性不良事件分别为 6.58%、7.43%、0.24%、0.00%。监测严重程度分级的局部症状包括红肿和硬结，两种症状均只监测到 1 级严重程度，发生率分别为 2.44% 和 1.34%。监测严重程度分级的全身症状仅为发热症状，该症状 1 级、2 级、3 级、4 级发生率分别为 4.02%、7.43%、0.24%、0.00%。

2.2.3 性别及年龄分布 (表 2)

男、女婴监测对象接种全剂量型 QIV 后征集性不良事件发生率分别为 18.50% 和 23.98% ($\chi^2=3.675$,

$P=0.055$)；其中局部征集性不良事件发生率分别为 8.37% 和 10.08% ($\chi^2=0.716$, $P=0.397$)，全身征集性不良事件发生率分别为 11.67% 和 15.26% ($\chi^2=2.265$, $P=0.132$)。

6 ~ 23 月龄和 24 ~ 35 月龄的监测对象接种全剂量型 QIV 后征集性不良事件发生率分别为 23.27% 和 18.35% ($\chi^2=2.997$, $P=0.083$)；其中局部征集性不良事件发生率分别为 8.29% 和 10.08% ($\chi^2=0.783$, $P=0.376$)，全身征集性不良事件发生率分别为 16.82% 和 9.30% ($\chi^2=10.042$, $P=0.002$)。

表 2 接种全剂量型 QIV 后征集性不良事件发生率的年龄及性别分布

不良事件	性别						年龄				χ^2	P 值
	男婴		女婴		6~23 月龄		24~35 月龄					
	例数	发生率	例数	发生率	例数	发生率	例数	发生率				
局部不良事件	38	8.37	37	10.08	0.716	0.397	36	8.29	39	10.08	0.783	0.376
疼痛 / 压痛	37	8.15	33	8.99	0.185	0.668	35	8.06	35	9.04	0.252	0.616
红肿	11	2.42	9	2.45	0.001	0.978	5	1.15	15	3.88	6.386	0.011a
硬结	5	1.10	6	1.63	0.127	0.722	1	0.23	10	2.58	8.573	0.003a
全身不良事件	53	11.67	56	15.26	2.265	0.132	73	16.82	36	9.30	10.042	0.002a
发热	46	10.13	50	13.62	2.396	0.122	66	15.21	30	7.75	11.012	0.001a
皮疹 (斑丘疹 / 荨麻疹)	2	0.44	1	0.27	<0.001	1.000	3	0.69	0	0.00	1.122	0.290
不喜动 / 嗜睡	5	1.10	6	1.63	0.127	0.722	2	0.46	9	2.33	5.382	0.020a
惊厥	1	0.22	0	0.00	-b	1.000	1	0.23	0	0.00	-b	1.000
消化道症状	10	2.20	7	1.91	0.087	0.768	8	1.84	9	2.33	0.235	0.628
其他全身不适症状 (如易激惹、头痛、肌肉疼痛)	6	1.32	5	1.36	<0.001	1.000	9	2.07	2	0.52	3.752	0.053
总不良事件	84	18.50	88	23.98	3.675	0.055	101	23.27	71	18.35	2.9997	0.083

注：a $P<0.05$ ；b 有理论数 $T<1$ ，故采用 Fisher's 检验。

2.2.4 报告时间分布 (表 3)

在接种全剂量型 QIV 后 <30 min、30 min ~ 24h、2 ~ 3 d、4 ~ 30 d 等 4 个随访监测时段，由监测对象监护人报告的征集性不良事件发生率分别为 7.43%、11.33%、1.22%、

3.65% ($\chi^2=86.798$, $P<0.001$)，其中局部征集性不良事件发生率分别为 6.21%、4.02%、0.12%、0.00% ($\chi^2=91.051$, $P<0.001$)，全身征集性不良事件发生率分别为 1.83%、8.04%、1.10%、3.41% ($\chi^2=69.093$, $P<0.001$)。

表 3 接种全剂量型 QIV 后征集性不良事件发生率的报告时间分布

不良事件	<30 min		30 min~24 h		2~3 d		4~28 d		χ ²	P 值
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)		
局部不良事件	51	6.21	33	4.02	1	0.12	0	0.00	91.051	<0.001a
疼痛 / 压痛	49	5.97	25	3.05	0	0.00	0	0.00	91.632	<0.001a
红肿	6	0.73	13	1.58	1	0.12	0	0.00	21.330	<0.001a
硬结	2	0.24	9	1.10	1	0.12	0	0.00	16.728	0.001a
全身不良事件	15	1.83	66	8.04	9	1.10	28	3.41	69.093	<0.001a
发热	8	0.97	59	7.19	8	0.97	25	3.05	71.538	<0.001a
皮疹(斑丘疹 / 荨麻疹)	0	0.00	2	0.24	1	0.12	0	0.00	2.860	0.625
不喜动 / 嗜睡	4	0.49	4	0.49	1	0.12	2	0.24	2.463	0.482
惊厥	0	0.00	1	0.12	0	0.00	0	0.00	2.805	1.000
消化道症状	1	0.12	8	0.97	3	0.37	5	0.61	6.327	0.099
其他全身不适症状(如易激惹、 头痛、肌肉疼痛)	2	0.24	6	0.73	0	0.00	3	0.37	6.842	0.077
总不良事件	61	7.43	93	11.33	10	1.22	30	3.65	86.798	<0.001a

注：a P<0.05。

2.3 非征集不良事件主动报告情况(表 4)

在 28d 随访期内，共监测到 22 例监测对象出现了非征集性不良事件，报告症状分别为臀部斑丘疹伴瘙痒 1 人，流感样症状(发热伴咳嗽 / 鼻塞 / 流涕) 21 人。22 例非征集性不良事件包括男性 14 人，女婴 8 人；6~23 月龄 11 人，24~35 月龄 11 人；第 1 剂次后报告 12 人，第 2 剂次后报告 10 人；接种后 <30 min 时段报告 0 人，30 min~24 h 时段报

告 2 人，2~3d 时段报告 2 人，4~28d 时段报告 18 人。5 例监测对象为自行购药处置(其中 1 例为自测流感抗原阳性(未分型))，其余 17 例监测对象为门诊就医，临床诊断包括：流感病毒感染(甲流 / 乙流) 7 人，支原体感染 2 人，喉炎 1 人，呼吸道感染(未明确病原体) 7 人；无住院治疗的监测对象(表 6)。

表 4 接种 QIV 后非征集性不良事件发生情况

非征集性不良事件分类			例数	非征集性不良事件分类			例数
性别	男婴		14	报告症状	臀部斑丘疹伴瘙痒	1	
	女婴		8		发热伴咳嗽 / 鼻塞 / 流涕	21	
年龄	6~23 月龄		11	处置方式	自行购药	5	
	24~35 月龄		11		门诊就诊	18	
接种剂次	第 1 剂次		12	临床诊断	住院治疗	0	
	第 2 剂次		10		未就医，无临床诊断	4	
报告时间	<30 min		0	未就医，流感病毒抗原阳性(未分型)		1	
	30 min~24 h		2		流感病毒感染(甲型 / 乙型)	7	
	2~3 d		2		支原体感染	2	
	4~28 d		18		喉炎	1	
				呼吸道感染(未明确病原体)		7	

3 讨论

推进 6~35 月龄婴幼儿流感疫苗接种已成为防控社区流感流行的重要公共卫生决策^[5]，但尚缺少中国 6~35 月龄婴幼儿使用全剂量型流感疫苗的上市后安全性监测研究文献。本研究主动监测了 412 名全剂量型 QIV 受种者，结果显示征集性不良事件总发生率为 20.95%，其中局部和全身征集

性不良事件发生率分别为 9.14% 和 13.28%，低于国内外大部分全剂量型和半剂量型的婴幼儿流感疫苗临床试验观察结果(16.22%~56.76% 和 21.79%~59.62%)^[9-14]，同时也略低于全剂量疫苗在韩国上市后的监测结果(15.8%~16.8% 和 15.0%~16.4%)^[15]，仅在与江苏和河南的半剂量型疫苗临床试验相比时表现出较高的局部不良事件发生率(9.14%

vs.1.90%~7.2%)^[16,17]。此外,本次监测到的总不良事件发生率远高于国内各省基于常规疑似预防接种异常反应监测系统分析到的不良事件报告率(20.59/10~361.51/10万剂次)^[18-22],后者均为针对半剂量型疫苗的监测结果,且受各省监测敏感性影响较大,可能致使大部分轻微不良事件未被报告。

本研究监测发现6~35月龄婴幼儿接种全剂量型QIV后发生率最高的局部不良事件为接种部位疼痛/压痛(8.53%),与此前部分临床试验及上市后研究结果一致^[9-12,14-15],亦有研究提示接种部位发红为最常见的局部不良事件^[17]。同时本次监测观察到发生率最高的全身不良事件为发热(11.69%),与部分既往临床试验及常规监测报告结果一致^[10,13-17,20-22],但也有部分研究显示常见的全身不良事件还包括易激惹(异常哭闹、不易安抚)和嗜睡^[11-12,15]。与既往所有研究结果相同,本研究亦可得到6~35月龄婴幼儿接种QIV后全身不良事件发生率高于局部不良事件发生率的结论^[23]。此外,局部和全身不良事件均表现为接种第2剂次后的发生率略低于第1剂次,该结果与既往临床试验发现的加强剂次后不良事件发生率明显降低的现象一致^[23]。

在本次监测中观察到的发热及局部红肿、硬结症状主要表现为1~2级的轻中度症状,仅有2例监测对象出现了3级发热症状(0.24%),但未发生4级不良事件。故而本次得到的严重不良事件发生率虽略低于既往临床试验研究(0.5%~2%)^[7]及上市后监测研究(0.89%)^[15],但也反映出婴幼儿接种该类疫苗出现的不良事件普遍仅表现为轻中度症状。另外,本研究中征集性不良事件的报告高峰出现在疫苗接种后30 min~24 h期间,且近85%的征集性不良事件均发生在接种后3d内,这也与既往研究中疫苗接种后3天内为不良事件集中高发期的结论相符^[11,14-15,24]。然而,本研究在接种后4~28 d观察到了不良事件发生率略微回升,体现为发热症状的报告增多。结合非征集性不良事件监测情况,考虑是由于该时段21例监测对象报告发热伴咳嗽、鼻塞、流涕等流感样症状导致,其中8例已明确流感病毒感染。既往研究也发现接种后最常见的需要就医的不良事件即为流感样症状及上呼吸道感染^[12],接种全剂量型QIV后亦可能发生流感病毒感染^[24],且本研究监测对象接种流感疫苗时间恰处于全国北方流感病毒流行高峰时段^[25],故而接种后4~28 d监测到的流感样症状属于偶合感染的可能性较大。

在性别分布方面,本研究观察到征集性不良事件总

体发生率未表现出男性和女性间存在显著差异(18.50% vs.23.98%, $P=0.055$),在分类分析中亦未发现局部及全身不良事件发生率在男性和女性监测对象间存在显著差异(8.37% vs.10.08%, $P=0.397$; 11.67% vs.15.26%, $P=0.132$)。尽管既往试验缺少该类疫苗不良事件发生率的性别差异评价数据,但国内关于流感疫苗疑似预防接种异常反应监测研究也基本呈现为男性和女性报告数比值相近的结果(0.84~1.39)^[16,19,21,26]。

在年龄分布方面,本次监测结果主要提示6~23月龄监测对象具有明显更高的全身不良事件发生率(16.82% vs.9.30%, $P=0.002$),尤其体现在发热症状(15.21% vs.7.75%, $P=0.001$),这与此前临床试验结论一致^[11],免疫系统功能随着婴幼儿年龄增长而逐步成熟,全身不良反应发生率也将逐渐降低^[26]。此外,本次监测全身不良事件中仅嗜睡症状表现为24~35月龄监测对象报告偏多,与既往观察结果存在差异^[15],但报告例数较少且该症状报告易受监护人主观认知影响,因此尚需要大量人群监测数据进一步证实。同时本研究也发现24~35月龄监测对象具有较高的接种部位红肿、硬结发生率,此前研究也多表现为高年龄组受种者的局部不良事件发生率略高^[10,15]。根据上述结果,提示在婴幼儿流感疫苗接种工作中,门诊及监护人员可针对性着重关注低月龄组的发热等全身症状以及高月龄组的接种部位局部症状。

本研究仍存在一些局限性。首先,本研究的监测对象范围较为局限,样本量较小;另外,此次仅招募了接种全剂量型QIV的婴幼儿,而未纳入接种半剂量型QIV的婴幼儿,未能实现两种剂量型疫苗的安全性比较,故而未来还应纳入接种不同类型疫苗的监测对象,长期持续地开展儿童QIV安全性纵向监测和横向比较工作。

综上所述,6~35月龄婴幼儿接种全剂量型QIV后0~28 d期间不良事件发生率低于上市前临床试验观察结果,接种部位疼痛及发热分别为最常见的局部和全身不良事件,均以轻中度症状为主且高发于接种后30 min~24 h期间,其中发热症状发生水平将随接种月龄增长而下降。

参考文献:

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2020,13(6):401-405,411.

- [2] 龚慧, 申鑫, 严涵, 等. 2006—2019年中国季节性流感疾病负担估计[J]. 中华医学杂志. 2021,101(8):560-7.
- [3] Feng L, Feng S, Chen T, et al. Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006—2015: A population-based study[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14(2):162-172.
- [4] Li J, Chen Y, Wang X, et al. Influenza-associated disease burden in mainland China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2886.
- [5] World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper - May 2022[EB].(2022-05) [2024-07-04]. <https://iris.who.int/handle/10665/354265>
- [6] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023—2024)[J]. 中华流行病学杂志, 2023,44(10):1507-1530.
- [7] Wei X, Tan X, Guan Q, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6 to 35 months: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2):2256510.
- [8] 国家药品监督管理局. 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]. (2019-12-26).[2024-07-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypqgtg/ypqgtg/2019123111901460.html>
- [9] Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres[J]. *Vaccine*, 2019, 37(13):1876-1884.
- [10] Liu X, Park J, Xia S, et al. FSQ01 and FSQ02 Study Groups. Immunological non-inferiority and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine versus two trivalent inactivated influenza vaccines in China: Results from two studies[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(6):2132798.
- [11] Robertson CA, Mercer M, Selmani A, et al. Safety and Immunogenicity of a Full-dose, Split-virion, Inactivated, Quadrivalent Influenza Vaccine in Healthy Children 6-35 Months of Age: A Randomized Controlled Clinical Trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(3):323-328.
- [12] Esposito S, Nauta J, Lapini G, et al. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6-35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study[J]. *Vaccine*, 2022, 40(18):2626-2634.
- [13] Wang Y, Zhang Y, Wu H, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated subunit non-adjuvanted influenza vaccine: A randomized, double-blind, active-controlled phase I clinical trial[J]. *Vaccine*, 2021, 39(29):3871-3878.
- [14] Thiem VD, Chabanon AL, Fournier M, et al. Safety of a quadrivalent influenza vaccine in Vietnamese healthy subjects aged 6 months and older[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(3):690-693.
- [15] Choe S, Talanova O, Shin S, et al. Post-Marketing Safety Surveillance of Quadrivalent Influenza Vaccine (Vaxigrip Tetra) in Children Aged 6 to 35 Months in South Korea[J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(6):1715-1723.
- [16] 唐婧宁, 冯光伟, 刘书珍, 等. 四价流感病毒裂解疫苗在6~35月龄婴幼儿接种的临床研究[J]. 中国病毒病杂志, 2023,13(3):213-220.
- [17] Hu Y, Shao M, Hu Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III clinical trial in children aged 6-35 months in China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(7):1691-1698.
- [18] 朱航, 曾莉, 张量智, 等. 2015—2018年成都市6~35月龄儿童季节性流感疫苗接种率及安全性监测分析[J]. 现代预防医学, 2020,47(3):525-527,541.
- [19] 邓鹏飞, 周翠萍, 杨天, 等. 2016—2018年浦东新区流感疫苗疑似预防接种异常反应监测结果分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(24):5.
- [20] 唐莹, 黄蓉, 王凤双, 等. 2016—2021年北京市顺义区6月龄~5岁儿童流感疫苗接种率及安全性分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2023,36(4):442-447.
- [21] 张婷, 梁文佳, 邱泉, 等. 2019—2021年广东省流感疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 华南预防医学, 2022,48(7):867-870.
- [22] 田诚, 史鲁斌, 杨凯朝, 等. 河南省2017—2020年

不同流感疫苗预防接种不良反应发生率[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(4):420-423.

[23] Aoun T, Borrow R, Arkwright PD. Immunogenicity and safety of seasonal influenza vaccines in children under 3 years of age[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2023, 22(1):226-242.

[24] Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, et al. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres[J]. *Vaccine*, 2019, 37(13):1885-1888.

[25] 中国疾病预防控制中心 - 中国国家流感中心. 2023年第52周第785期中国流感监测周报 [EB]. (2024-01-04). [2024-07-30]. [https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgzlb/202401/](https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgzlb/202401/t20240104_271820.htm)

t20240104_271820.htm

[26] Li ZQ, Tan HF, Zhang ZB, et al. Surveillance of Vaccination Coverage of Inactivated Influenza Vaccines and Allergic Rash Adverse Events Following Immunization for Children From 6 Manufacturers[J]. *Inquiry*, 2023, 60:469580231182040.

作者简介:

孙昊(1980—), 男, 汉族, 北京, 学士学位, 东城区疾病预防控制中心, 主管医师, 从事传染病防控和免疫预防相关工作。

通讯作者: 高语嫣(1992—), 女, 汉族, 吉林长春, 硕士学位, 东城区疾病预防控制中心, 主管医师, 从事传染病防控和免疫预防相关工作。