

· 调查报告与分析 ·

上海市浦东新区重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体)接种情况及安全性分析

刘文敏, 文京海, 杨丹丹, 周翠萍, 薛曹怡

上海市浦东新区疾病预防控制中心免疫科 复旦大学浦东预防医学研究院, 上海 200136
通信作者: 薛曹怡, Email: xuecaoyi83@163.com

【摘要】目的 通过对 2021 年 5 月—2022 年 2 月浦东新区重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体)接种情况及安全性分析, 为人群接种重组新型冠状病毒疫苗提供科学依据。**方法** 收集 2021 年 5 月—2022 年 2 月上海市群体性接种登记系统中重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体)的接种信息和中国疾病预防控制中心信息系统疑似预防接种不良反应(AEFI)监测信息进行统计分析。**结果** 2021 年 5 月—2022 年 2 月浦东新区重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体)累计接种 246 913 剂次, 发生 AEFI 198 例, 报告发生率为 80.19/10 万剂次。其中一般反应 151 例(76.26%), 异常反应 2 例(1.01%), 偶合症 9 例(4.55%), 心因性反应 36 例(18.18%)。50~92 岁年龄组 AEFI 报告发生率最低(37.85/10 万剂次), 女性 AEFI 报告发生率(112.29/10 万剂次)高于男性(66.47/10 万剂次), 首剂次 AEFI 报告发生率(89.03/10 万剂次)高于加强剂次(25.10/10 万剂次)。93.94%(186 例)AEFI 发生在<1 d。**结论** 重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体)AEFI 报告发生率高于同时段新冠病毒灭活疫苗报告发生率, 但低于同时段全区流感疫苗报告发生率, 提示重组新型冠状病毒疫苗在安全范围内。**【关键词】** 重组新型冠状病毒疫苗; 腺病毒载体; 疑似预防接种异常反应; 安全性

Safety of recombinant COVID-19 vaccine (adenovirus type 5 vector) vaccination in Pudong New Area, Shanghai: a registry and surveillance data analysis

LIU Wenmin, WEN Jinghai, YANG Dandan, ZHOU Cuiping, XUE Caoyi (Department of Planned Immunization, Pudong Institute of Preventive Medicine of Fudan University, Pudong New Area Center for Diseases Control and Prevention, Shanghai 200136, China)
Corresponding author: XUE Caoyi, Email: xuecaoyi83@163.com

【Abstract】 Objective To examine vaccination status of recombinant coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine (adenovirus type 5 vector) (Ad5-nCoV) and to evaluate the safety of Ad5-nCoV vaccination in Pudong New Area of Shanghai during a period of COVID-19 epidemic for providing evidence to Ad5-nCoV mass vaccination. **Methods** The data on Ad5-nCoV mass vaccination and on reported adverse events following immunization (AEFI) related to the vaccination in Pudong New Area of Shanghai from May 2021 through February 2022 were extracted from Shanghai Municipal Vaccination Registry Information System and from China Information System for Disease Control and Prevention. Descriptive statistics was performed on the data collected. **Results** During the 10-month period in the district, totally 246 913 doses of Ad5-nCoV were administrated and 198 AEFI were registered, with a reported AEFI incidence rate of 80.190/100 000 doses. Of all the reported AEFI, 151 (76.26%) were common adverse reactions, followed by 36 (18.18%) of coincidental events and 9 (4.55%) of psychogenic reactions, and only 2 (1.01%) rare adverse reactions were reported. The reported AEFI incidence rate was the lowest among the vaccinees aged 50 – 92 years. Higher reported AEFI rate was observed among the female vaccinees than that among the male vaccinees (112.29 vs. 66.47 per 100 000 doses) and the reported AEFI rate was higher in the vaccinees having the first dose Ad5-nCoV than that in those having the booster dose (89.03 vs. 25.10 per 100 000 doses). Almost all (93.94% , n =186) of the reported AEFI occurred during the day of the vaccination. **Conclusion** The reported incidence of Ad5-nCoV-related AEFI was higher than that of inactivated COVID-19 vaccine but lower than that of influenza vaccine in the mass vaccination during a COVID-19 epidemic in a district of Shanghai city, suggesting that the AEFI incidence of recombinant novel coronavirus vaccination was within the safety range. **【 Keywords】** recombinant novel coronavirus vaccine; adenovirus vector; adverse events following immunization; safety



新型冠状病毒感染为急性呼吸道传染病，其传染性强，人群普遍易感，常见症状包括发热、咳嗽、流涕、肌痛、疲劳等^[1-3]。2020 年 7 月起，新型冠状病毒疫苗（简称新冠病毒疫苗）在全球陆续投入使用，群体免疫被认为是结束本次大流行的最可靠的方案^[4]。截至 2023 年 2 月 7 日，全球已有 178 款新冠病毒疫苗处在临床研究或上市批准后临床研究中，研发技术类型包括灭活疫苗、病毒载体疫苗、重组蛋白亚单位疫苗、RNA 疫苗等^[5]，其中腺病毒载体疫苗有 4 种，使用 Ad5 载体的仅有中国的重组新型冠状病毒疫苗（5 型腺病毒载体）（recombinant COVID-19 vaccine（adenovirus type 5 vector），Ad5-nCoV）与俄罗斯 Sputnik V 基础免疫^[6]。本研究对 2021 年 5 月—2022 年 2 月上海市浦东新区接种 Ad5-nCoV 疑似预防接种异常反应（adverse events following immunization, AEFI）监测数据进行分析，探讨 Ad5-nCoV 的安全性，为腺病毒载体疫苗接种提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2021 年 5 月—2022 年 2 月浦东新区新冠病毒灭活疫苗、Ad5-nCoV 的接种信息均在上海市群体性疫苗接种系统收集，2021 年 5 月—2022 年 2 月流感疫苗接种信息均在 SIPIS 接种客户端收集，浦东新区疫苗接种 AEFI 监测数据均在中国疾病预防控制中心信息系统收集。

1.2 疫苗情况 浦东新区使用的 Ad5-nCoV 为康希诺生物股份公司生产，单人份规格，0.5 mL/支，接种途径为肌内注射，接种对象为 18 岁及以上人群，基础免疫 1 剂次，间隔 ≥ 6 个月接种 1 剂次加强，疫苗批号有 NCOV202104016H、NCOV202104001V、NCOV202104003V 等，使用的疫苗均在安全有效期内。

1.3 AEFI 定义与分类 根据《全国疑似预防接种异常反应监测方案》，AEFI 是指预防接种后发生怀疑与预防接种有关的反应或事件。AEFI 按发生原因分为不良反应（包括一般反应和异常反应）、偶合症、心因性反应、疫苗质量事故、接种事故^[7]。

1.4 统计分析 采用描述性统计方法对 AEFI 报告数、报告发生率、临床诊断、接种剂次、发生时间间隔等分布情况进行分析，AEFI 报告发生率 = $\frac{\text{AEFI 报告数}}{\text{疫苗接种剂次数}} \times 10$ 万剂次数。应用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学分析，率间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 浦东新区 Ad5-nCoV 接种情况 2021 年 5 月—2022 年 2 月浦东新区共接种 Ad5-nCoV 246 913 剂次，其中男性为 172 999（70.07%）剂次，女性为 73 914（23.93%）剂次，男女比例为 2.34 : 1，平均年龄为（37.29 ± 24.08）岁；首剂次接种 212 291（85.98%）剂次，加强剂次接种 34 622（14.02%）。

2.2 浦东新区 Ad5-nCoV 安全性评价

2.2.1 不同疫苗 AEFI 报告情况（表 1） 2021 年 5 月—2022 年 2 月浦东新区 Ad5-nCoV 共报告 AEFI 198 例，报告发生率为 80.19/10 万剂次，其中一般反应 151 例（76.26%），异常反应 2 例（1.01%），偶合症 9 例（4.55%），心因性反应 36 例（18.18%）；新冠病毒灭活疫苗报告 AEFI 1 391 例，报告发生率为 17.46/10 万剂次；流感疫苗报告 AEFI 232 例，报告发生率为 143.17/10 万剂次；一般反应报告发生率，Ad5-nCoV 高于新冠病毒灭活疫苗，低于流感疫苗；异常反应报告发生率，Ad5-nCoV 低于新冠病毒灭活疫苗，与流感疫苗相近；偶合症、心因性反应报告发生率，Ad5-nCoV 最高。

表 1 不同疫苗 AEFI 报告发生率(1/10 万)

Tbl. 1 Incidence of AEFI of Ad5-Cov, inactivated COVID-19, and flu vaccines in Pudong New Area, Shanghai

疫苗	一般反应		异常反应		偶合症		心因性反应		合计	
	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率
Ad5-nCoV	151	61.16	2	0.81	9	3.65	36	14.58	198	80.19
新冠病毒灭活疫苗	651	8.17	139	1.75	109	1.37	492	6.18	1 391	17.46
流感疫苗	232	143.17	1	0.62	1	0.62	0	0	234	144.40
χ^2 值	2 835.071		3.006 a		7.067 a		40.139		1 574.701	
P 值	< 0.001		0.222		0.029		< 0.001		< 0.001	

注：a 表示采用 Fisher 精确概率法计算。

2.2.2 AEFI 年龄、性别及剂次分布（表 2） 198 例 AEFI 中 18~29 岁 AEFI 报告发生率最高，50~92 岁 AEFI 报告发生率最低，不同年龄组间报告发生率差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；不同性别间，男性报告 115 例，女性报告 83 例，女性报告发生

率高于男性，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；首剂次报告 189 例，占 95.46%；加强剂次报告 9 例，占 4.54%，不同剂次间报告发生率差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；一般反应在年龄、性别、剂次间报告发生率差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表 2 Ad5-nCoV 不同年龄、性别、剂次 AEFI 报告发生率(1/10 万)
Tbl. 2 Incidence of Ad5-nCoV-related AEFI by age, sex, and dose

项目		一般反应		异常反应		偶合症		心因反应		合计(AEFI)	
		例数	报告 发生率	例数	报告 发生率	例数	报告 发生率	例数	报告 发生率	例数	报告 发生率
年龄(岁)	18~29	70	91.04	1	1.30	2	2.60	14	18.21	87	113.15
	30~39	43	55.71	0	0	2	2.59	13	16.84	58	75.14
	40~49	25	55.22	1	2.21	3	6.63	6	13.25	35	77.31
	50~92	13	27.33	0	0	2	4.21	3	6.31	18	37.85
	χ^2 值	20.774				1.443		3.252		21.361	
	P 值	< 0.001				0.695 ^a		0.354		< 0.001	
性别	男	88	50.87	1	0.58	5	2.89	21	12.14	115	66.47
	女	63	85.23	1	1.35	4	5.41	15	20.29	83	112.29
	χ^2 值	10.008		0.351		0.841		2.363		13.568	
	P 值	0.002		0.553 ^a		0.359 ^a		0.124		< 0.001	
剂次	首针	143	67.36	2	0.94	9	4.24	35	16.49	189	89.03
	加强	8	23.11	0	0	0	0	1	2.89	9	25.10
	χ^2 值	9.538						3.776		14.761	
	P 值	0.002						0.052		< 0.001	

注: a 表示采用Fisher精确概率法计算

2.2.3 AEFI 不良反应(表 3) 在 153 例不良反应中, 主要以发热、乏力、头晕头痛、肌肉疼痛为主, 其中发热(≥ 38.6℃)34 例, 报告发生率为 13.77/10 万; 乏力 42 例, 报告发生率 17.01/10 万; 头晕头痛 34 例, 报告发生率 13.77/10 万; 过敏性皮疹 1 例, 报告发生率 0.41/10 万; 吉兰-巴雷综合征 1 例, 不排除为异常反应。

表 3 Ad5-nCoV 不良反应发生情况(1/10 万)

Tbl. 3 Incidence of Ad5-nCoV-related adverse reactions

不良反应	例数	报告发生率(1/10万)
发热(℃)	128	51.84
37.1~37.5	13	5.27
37.6~38.5	81	32.81
≥ 38.6	34	13.77
局部红肿(直径cm)	14	5.67
≤ 2.5	8	3.24
2.6~5.0	4	1.62
> 5.0	2	0.81
局部硬结(直径cm)	7	2.84
≤ 2.5	4	1.62
2.6~5.0	3	1.22
其他	113	45.76
乏力	42	17.01
头晕头痛	34	13.77
肌肉疼痛	16	6.48
恶心呕吐	12	4.86
胸闷	5	2.03
麻木	2	0.81
关节痛	1	0.41
嗜睡	1	0.41
过敏性皮疹	1	0.41

2.2.4 AEFI 发生时间间隔分布及转归 疫苗接种至发生 AEFI 时间间隔分析, 186 例(93.94%)AEFI 发生在< 1 d, 其中 151 例一般反应中, < 1 d 发生 142 例(94.04%), 1~< 2 d 发生 8 例(5.30%), ≥ 2 d 发生 1 例(0.66%); 2 例异常反应, 发生均< 1 d。

3 讨 论

腺病毒载体疫苗^[8]是保护性抗原嵌入腺病毒构建的疫苗, 根据能否产生活的子代病毒分为复制型和非复制型腺病毒载体, 非复制型腺病毒载体疫苗无法自我复制, 安全性较好。目前全球获得批准的腺病毒载体疫苗有 ChAdOx1 nCoV-19 (VAXZEVRIA, AZD1222)(阿斯利康/牛津大学, 英国)、Sputnik V(伽玛利亚研究所, 俄罗斯)、Ad26.CoV2-S(强生公司, 欧洲)和 Ad5-nCoV(康希诺生物股份公司, 中国)^[6]。2021 年 4 月 13 日因 Ad26.CoV2-S 受种者中出现血栓形成伴血小板减少综合征(thrombocytopenia syndrome, TTS)罕见疾病, 美国 CDC 与 FDA 建议暂停使用重组 26 型腺病毒载体疫苗, 4 月 23 日免疫实践咨询委员会重申了该疫苗在 18 岁及以上人群中使用的临时意见, 其中包括疫苗接种后可能出现罕见凝血事件的警告^[9-10]。同时 ChAdOX1 nCoV-19 亦有血栓性血小板减少症的不良事件报道^[11-12]。因此开展腺病毒载体新冠疫苗在大规模人群中接种后的安全性监测十分重要。

2021 年 5 月浦东新区开始使用 Ad5-nCoV, 截至 2022 年 2 月共接种 Ad5-nCoV 246 913 剂次, 尚无血栓形成事件或疫苗诱导的血栓性血小板减少症的报告, AEFI 报告发生率为 80.19/10 万剂次, 明

显高于同时段浦东新区新冠病毒灭活疫苗接种 AEFI 报告发生率,可能有如下原因:(1)腺病毒感染范围广,缺乏靶向性,腺病毒载体在感染靶器官和靶细胞的同时可能感染其他正常组织细胞,激活先天免疫反应,产生不良反应,因此 AEFI 发生率相对较高^[8,13-14];(2)Ad5-nCoV2021 年 2 月附条件上市^[15],疫苗研发周期、使用时间较短,受种者对疫苗的信心不足,接种时心情紧张,胸闷、心慌、面色苍白等心因性反应增加,接种后更加关注身体反应,轻微反应、与疫苗无关的偶合反应亦能及时发现、上报。但本次研究的 Ad5-nCoV AEFI 报告发生率明显低于同时段浦东新区流感疫苗报告发生率,提示 Ad5-nCoV 有良好的安全性。

本研究中,50 岁以上不良反应报告发生率低于 18~49 岁,这与国外腺病毒载体新冠疫苗研究相近^[16-17],可能原因:(1)随着年龄的增长,免疫细胞活性降低,T 细胞受体多样性减退,免疫反应物质减少,免疫系统功能下降,对传染病的保护及疫苗反应降低^[17-18];(2)老年人更可能有 5 型腺病毒暴露史,体内可能的预存 5 型腺病毒抗体影响疫苗反应^[19];(3)浦东新区新冠病毒疫苗 AEFI 报告在常规报告基础上,增加了线上问卷报告方式,相较于老年人需前往线下接种点报告,年轻人因熟练使用电子产品,轻微反应亦能及时上报。性别分布上,女性不良反应报告发生率高于男性,这与其他腺病毒载体新冠疫苗研究结果一致^[17,20],可能是两性之间,生理、激素、遗传差异或可影响接种后不良反应的发生^[21];另外女性更加关注接种后身体情况,报告不良反应意愿高于男性。不同剂次间,首剂次的报告发生率高于加强剂次,这与其他腺病毒载体新冠疫苗研究结果一致^[20,22],可能相较于加强剂次,首剂次接种后发生 AEFI 更易受到重视,受种者报告意愿较高,轻微反应亦会及时上报,加强剂次接种后出现轻微反应或与首剂次类似的反应则会凭经验选择不报或延报。

本次研究中报告发生率前 4 位的不良反应为发热、乏力、头晕头痛、肌肉疼痛,该结果与墨西哥人群接种 Ad5-nCoV 前 4 位不良反应顺位有差异,但种类相近^[23],可能与各国对不良反应的定义及人群差异有关。93.94% AEFI 发生在 1 d 内,提示应加强接种后 1 d 内不良反应的关注。本次研究报告 1 例吉兰-巴雷综合征(Guillain Barre syndrome, GBS),不排除为异常反应,GBS 是一种免疫介导的急性多发性神经根神经病,新冠病毒感染大流行前的发病率估计为 1.1/10 万人~1.8/10 万人^[24]。虽然目前无明确证据证明腺病毒疫苗与 GBS 的因果关系,但国外有接种腺病毒载体新冠疫苗后发现 GBS 的报告^[25],美国食品和药物管理局警示

接种 Ad26.CoV2-S 与 GBS 风险增加存在关联^[26],因此后续应进一步加强接种后 6 周内肌无力等 GBS 相关症状的关注。

综上所述,浦东新区 Ad5-nCoV 接种后 AEFI 报告发生率低于同时段全区常规疫苗 AEFI 报告发生率,浦东新区接种的 Ad5-nCoV 在安全性范围内。但由于该疫苗使用时间短,国内监测数据较少,因此后续仍需更加全面、主动的 AEFI 监测研究。

参考文献

- [1] Jiang SB, Xia S, Ying TL, et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome[J]. *Cellular and Molecular Immunology*, 2020, 17(5): 554.
- [2] Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics)[J]. *New Microbes and New Infections*, 2020, 35: 100679.
- [3] World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. [2023-02].<https://covid19.who.int/>.
- [4] Alkandari D, Herbert JA, Alkhalaf MA, et al. SARS-CoV-2 vaccines: fast track versus efficacy[J]. *Lancet Microbe*, 2021, 2(3): e89-e90.
- [5] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape[EB/OL]. (2023-02-21)[2022-06].<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [6] 崔晓峰,孙志华,刘俊,等.腺病毒载体疫苗研究进展[J]. *中国病毒病杂志*, 2022, 12(6): 468-473.
- [7] 上海卫生健康委员会.全国疑似预防接种异常反应监测方案[EB/OL]. (2019-10-12)[2022-07]. <http://wsjkw.sh.gov.cn/mygh-zcwj/20191012/0012-65395.html>.
- [8] 朱瑶,韦意娜,孙畅,等.新型冠状病毒肺炎疫苗研究进展[J]. *预防医学*, 2021, 33(2): 143-148.
- [9] Oliver SE, Wallace M, See I, et al. Use of the Janssen (Johnson and Johnson) COVID-19 vaccine: updated interim recommendations from the advisory committee on immunization practices - United States, December 2021[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2022, 71(3): 90-95.
- [10] Shay DK, Gee J, Su JR, et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson and Johnson) COVID-19 vaccine - United States, March-April 2021[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021, 70(18): 680-684.
- [11] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(22): 2092-2101.

[12] Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination[J]. [New England Journal of Medicine](#), 2021, 384(23): 2202 – 2211.

[13] Bae S, Lee YW, Lim SY, et al. Adverse reactions following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcare workers in South Korea[J]. [Journal of Korean Medical Science](#), 2021, 36(17): e115.

[14] 吴清胜, 李媛媛. 腺病毒载体的研究及应用进展 [J]. 国际生物制品学杂志, 2021, 44(6): 353 – 360.

[15] 刘芬, 李雪, 李香玉. 我国新冠疫苗研制生产的监管特点分析 [J]. [中国药事](#), 2022, 36(1): 25 – 31.

[16] Alghamdi AN, Alotaibi MI, Alqahtani AS, et al. BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 post-vaccination side-effects among Saudi vaccinees[J]. [Frontiers in Medicine](#), 2021, 8: 760047.

[17] Moll MEC, Martínez AMS, Cisneros BT, et al. Extension and severity of self-reported side effects of seven COVID-19 vaccines in Mexican population[J]. [Frontiers in Public Health](#), 2022, 10: 834744.

[18] Wang JT, Tong Y, Li D, et al. The impact of age difference on the efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis[J]. [Frontiers in Immunology](#), 2021, 12: 758294.

[19] Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. [The Lancet](#), 2020, 396(10249): 479 – 488.

[20] Jarynowski A, Semenov A, Kamiński M, et al. Mild adverse events of sputnik V vaccine in Russia: social media content analysis of telegram via deep learning[J]. [Journal of Medical Internet Research](#), 2021, 23(11): e30529.

[21] Jacobsen H, Klein SL. Sex differences in immunity to viral infections[J]. [Frontiers in Immunology](#), 2021, 12: 720952.

[22] Gopaul CD, Ventour D, Thomas D. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine side effects among healthcare workers in Trinidad and Tobago[J]. [Vaccines](#), 2022, 10(3): 466.

[23] Guzmán-Martínez O, Guardado K, De Guevara EL, et al. IgG antibodies generation and side effects caused by Ad5-nCoV vaccine (CanSino Biologics) and BNT162b2 vaccine (Pfizer/BioNTech) among Mexican population[J]. [Vaccines](#), 2021, 9(9): 999.

[24] McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, et al. The epidemiology of Guillain-Barré Syndrome worldwide[J]. [Neuroepidemiology](#), 2009, 32(2): 150 – 163.

[25] Thant HL, Morgan R, Paese MM, et al. Guillain-Barre syndrome after Ad26. COV2. S vaccination[J]. [The American Journal of Case Reports](#), 2022, 23: e935275.

[26] The U. S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021[EB/OL]. (2021 – 07 – 13)[2022 – 08 – 02].<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021>.