

# 流感减毒活疫苗预防儿童季节性流感保护效果的Meta分析

陶焱炀<sup>1</sup> 金鹏飞<sup>2</sup> 朱凤才<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>东南大学公共卫生学院,南京210009; <sup>2</sup>江苏省疾病预防控制中心疫苗临床评价所,南京210009; <sup>3</sup>江苏省疾病预防控制中心 国家卫生健康委员会肠道病原微生物重点实验室,南京210009

陶焱炀和金鹏飞对本文有同等贡献

通信作者:朱凤才, Email: jszfc@vip.sina.com

**【摘要】 目的** 评价流感减毒活疫苗(LAIV)预防2~17岁儿童季节性流感的保护效果。**方法** 通过Web of Science、PubMed和ScienceDirect数据库,检索2003年1月至2018年11月期间发表的、研究设计为病例对照的、关于研究LAIV预防儿童季节性流感保护效果的相关文献,采用Stata 13.1软件对纳入文献进行Meta分析。**结果** 共纳入文献14篇,均为检测阴性设计(Test-negative design, TND)研究。结果显示LAIV预防儿童季节性流感的保护效果为49%(95%CI: 40%~57%)。亚组分析发现:LAIV预防A(H1N1)pdm09型、A(H3N2)型和B型流感的保护效果分别为35%(95%CI: 5%~56%)、35%(95%CI: 21%~46%)和71%(95%CI: 55%~82%);三价LAIV和四价LAIV在儿童中的保护效果分别为56%(95%CI: 48%~63%)和44%(95%CI: 27%~57%);LAIV在欧洲地区和北美洲地区的保护效果分别为65%(95%CI: 47%~77%)和46%(95%CI: 36%~55%)。**结论** LAIV对2~17岁儿童季节性流感具有一定的预防作用。

**【关键词】** 流感减毒活疫苗; 儿童; 季节性流感; 保护效果; Meta分析

**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX09734004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.019

## Meta-analysis on effectiveness of live attenuated influenza vaccine against seasonal influenza in children

Tao Yanyang<sup>1</sup>, Jin Pengfei<sup>2</sup>, Zhu Fengcai<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China; <sup>2</sup>Department of Vaccine Clinical Evaluation, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Enteric Pathogenic Microbiology of National Health Commission, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China

Tao Yanyang and Jin Pengfei contributed equally to the article

Corresponding author: Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effectiveness of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in the prevention of seasonal influenza in children aged 2–17 years. **Methods** Literature retrieval of case-control studies on the effectiveness of LAIV against seasonal influenza in children published from January 2003 to November 2018 was conducted through Web of Science, PubMed, and ScienceDirect databases. The Stata 13.1 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 14 studies were included in this study, and all were test-negative design (TND) studies. Our Meta-analysis showed that the effectiveness of LAIV in children was 49% (95% CI: 40%–57%). Subgroup analysis found that the protection rate of LAIV was 35% against influenza A (H1N1) pdm09 (95% CI: 5%–56%), 35% against influenza A (H3N2) (95% CI: 21%–46%), and 71% against influenza B (95% CI: 55%–82%). The protection rates of trivalent LAIV and quadrivalent LAIV in children were 56% (95% CI: 48%–63%) and 44% (95% CI: 27%–57%), respectively. The protection rates of LAIV in Europe and North America were 65% (95% CI: 47%–77%) and 46% (95% CI: 36%–55%), respectively. **Conclusion** LAIV has a certain preventive effect on seasonal influenza in children aged 2–17 years.

**【Key words】** Live attenuated influenza vaccine; Children; Seasonal influenza; Vaccine effectiveness; Meta-analysis

**Fund program:** National Science and Technology Major Project of China (2018ZX09734004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.019

季节性流感是由流感病毒引起的急性呼吸道感染疾病,每年季节性流感的更替流行,是全球面临的一个重要公共问题。全球每年季节性流感可导致约300万~500万例重症病例,流感所致呼吸道疾病死亡人数约29万~65万例<sup>[1]</sup>。其中,儿童的流感发病率通常最高,平均每年约20%~30%的儿童因感染流感病毒而患病,流感是导致儿童就诊和住院的主要原因之一<sup>[2-5]</sup>。目前,疫苗接种是有效控制流感流行的主要方法。其中,流感减毒活疫苗(live attenuated influenza vaccine, LAIV)通过鼻内喷雾进行接种,易于使用,在儿童群体中具有较好的依从性。2003年,LAIV在美国注册上市,欧盟于2012年批准其投入使用<sup>[6]</sup>。自LAIV上市以来,关于评价其保护效力的随机对照临床研究的Meta分析较多,已为LAIV保护效力提供了充分的循证学证据。但对于LAIV在“实际接种环境”下的保护效果,各地区的研究结果存在一定的差异。因此,本文旨在对LAIV预防儿童季节性流感保护效果的研究进行Meta分析,以提供LAIV保护效果的循证学证据。

## 资料与方法

1. 文献收集:通过Web of Science、PubMed和ScienceDirect数据库,检索LAIV预防儿童季节性流感效果的相关英文文献,英文检索词分别为:“live attenuated influenza vaccine”“children”“efficacy”“effectiveness”。检索时间为2003年1月至2018年11月。

2. 纳入和排除标准:纳入标准:①有关LAIV预防效果的病例对照研究;②研究对象为2~17岁儿童;③病例组为经医疗机构实验室检测确诊的流感病例,对照组为同一医疗机构就诊的急性呼吸道感染或流感样病例,经实验室检测后排除流感感染的,或在同一研究人群中未发病的健康儿童;④各文献研究结果均提供OR值(95%CI),或提供可以计算出相关数值的基础数据;⑤若文献同时提供调整及未调整OR值,则优先采用调整OR值(95%CI)计算。排除标准:①非病例对照研究;②综述类型文献;③针对同一人群发表的多篇文章,只选其中最新的或更全面的一篇报道;④针对特殊人群的研究,如获得性免疫缺陷病毒感染者和癌症患者等。

3. 文献筛选和数据提取:根据纳入和排除标准,由2名研究者独立对检索数据库获得的文献进行筛选,如果对纳入和排除文献存在分歧意见时,经讨论后决定文献取舍。对最终纳入的文献,主要收集信

息包括第一作者、研究时间、不同亚型的流行程度、研究地点、样本量、观察对象、研究设计、疫苗类型、对照来源以及结果变量。

4. 文献质量评价:根据Newcastle-Ottawa Scale (NOS)<sup>[7]</sup>对纳入文献进行质量评价,文献质量评价体系包括人群选择、可比性和暴露评价3部分。人群选择包含4个条目:①病例确定是否恰当;②病例的代表性;③对照的选择;④对照的确定。可比性包含1个条目即设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性。暴露评价包含3个条目:①暴露因素的确定;②采用相同方法确定病例组和对照组的暴露因素;③无应答率。其中人群选择和暴露评价的每个条目计1分,可比性部分最多得2分,满分为9分,得分越高表明文献质量也越高。我们将在NOS任一部分中得分为0定义为文献存在高偏倚风险,在任一部分中得分为1定义为存在中度偏倚风险,在所有部分中得分 $\geq 2$ 分定义为偏倚风险程度较低<sup>[8]</sup>。

5. 统计学分析:采用Stata 13.1软件进行Meta分析。效应指标为OR,并根据OR值计算保护效果(Vaccine effectiveness, VE), $VE = (1 - OR) \times 100\%$ 。对纳入文献采用Q检验进行异质性检验,若 $P > 0.10$ ,则认为不存在异质性,按固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.10$ ,则选用随机效应模型进行分析<sup>[9]</sup>。采用I<sup>2</sup>统计量对异质性进行定量分析,I<sup>2</sup>描述的是由于研究间所致的变异(而非抽样误差所引起的变异)占总变异的百分比,并按低、中、高三级进行分类,其对应的I<sup>2</sup>分别为25%~49%、50%~74%以及 $\geq 75\%$ <sup>[10]</sup>。根据漏斗图对发表偏倚进行定性分析,采用Egger's检验和Begg's检验对发表偏倚进行定量分析。

## 结果

1. 基本情况:共检索到相关文献1 137篇,包括Web of Science 552篇、PubMed 460篇以及ScienceDirect 125篇。根据纳入和排除标准,最终共纳入文献14篇(图1),研究设计均为检测阴性设计(Test-negative design, TND)(表1)<sup>[11-24]</sup>。本研究纳入14篇文献,涉及加拿大、美国、德国和英国4个国家,研究时间为2010—2017年流感流行季,总样本量为37 572例,总结了各研究预防不同流感亚型、以及三价/四价LAIV的VE(表2)。纳入14篇文献的平均质量得分为6.9分,其中2篇为8分,9篇为7分,3篇为6分。见表3。

2. 异质性检验:结果显示,各研究间存在异质性

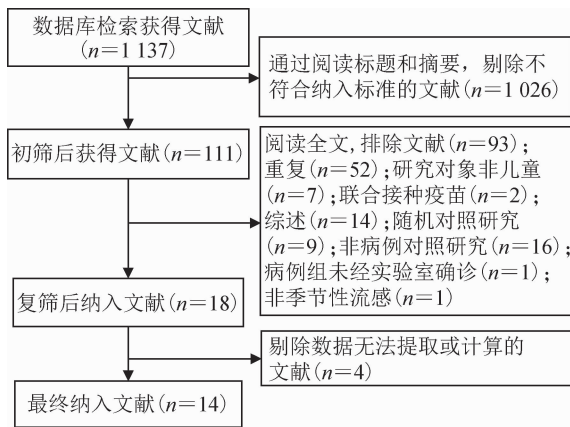


图1 文献检索与筛选流程

( $P=0.009, I^2=53.4\%$ ), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。

3. LAIV 在儿童中的 VE: 合并效应值的结果为  $OR=0.51$  (95% CI: 0.43 ~ 0.60), VE 为 49% (95% CI: 40% ~ 57%)。见图2。

将 LAIV 预防 A(H1N1)pdm09 型、A(H3N2) 型和 B 型流感的效果, 三价和四价 LAIV 在儿童中的 VE 以及全球不同地区 LAIV 预防流感的效果作为分组因素进行亚组分析, 见表4。

(1) LAIV 预防不同流感亚型的效果: 分别对 LAIV 预防 A(H1N1)pdm09 型、A(H3N2) 型和 B 型流感的效果研究进行异质性检验 (图3)。结果显示, 按随机效应模型分析, A(H1N1)pdm09 型流感和 B 型流感均有异质性 ( $P=0.002, I^2=69.5\%$ ;  $P=0.021, I^2=55.7\%$ ); 按固定效应模型分析, A(H3N2) 型流感无异质性 ( $P=0.556, I^2=0.0\%$ )。对于 A(H1N1)pdm09 型流感, 合并效应值  $OR=0.65$  (95% CI: 0.44 ~ 0.95), VE 为 35% (95% CI: 5% ~ 56%)。对于 A(H3N2) 型流感, 合并效应值  $OR=0.65$  (95% CI: 0.54 ~ 0.79), VE 为 35% (95% CI: 21% ~ 46%)。对于 B 型流感, 合并效应值  $OR=0.29$  (95% CI: 0.18 ~ 0.45), VE 为 71% (95% CI: 55% ~ 82%)。

(2) 三价、四价 LAIV 在儿童中的 VE: 分别对三价和四价 LAIV 预防季节性流感的效果研究进行异质性检验。结果显示, 按固定效应模型进行分析, 三价 LAIV 无异质性 ( $P=0.225, I^2=29.4\%$ ); 按随机效应模型进行分析, 四价 LAIV 有异质性 ( $P=0.001, I^2=72.4\%$ )。三价 LAIV 的合并效应值  $OR=0.44$  (95% CI: 0.37 ~ 0.52), VE 为 56% (95% CI: 48% ~ 63%)。四价 LAIV 的合并效应值  $OR=0.56$  (95% CI: 0.43 ~ 0.73), VE 为 44% (95% CI: 27% ~ 57%)。

(3) 全球不同地区 LAIV 预防流感的效果: 分别

对全球不同地区 LAIV 的 VE 研究进行异质性检验。结果显示, 按固定效应模型进行分析, 欧洲地区组无异质性 ( $P=0.361, I^2=1.8\%$ ); 按随机效应模型进行分析, 北美洲地区组有异质性 ( $P=0.012, I^2=55.8\%$ )。欧洲组的合并效应值  $OR=0.35$  (95% CI: 0.23 ~ 0.53), VE 为 65% (95% CI: 47% ~ 77%)。北美洲组的合并效应值  $OR=0.54$  (95% CI: 0.45 ~ 0.64), VE 为 46% (95% CI: 36% ~ 55%)。

4. 敏感性分析: 将偏倚风险最高的一篇文献剔除后, 计算合并效应值  $OR=0.50$  (95% CI: 0.42 ~ 0.60); Helmeke 等<sup>[14]</sup>报道的效应指标最小 ( $OR=0.16, VE=84\%$ ), 剔除后合并效应值  $OR=0.52$  (95% CI: 0.45 ~ 0.61); Jackson 等<sup>[23]</sup>报道的效应指标最大 ( $OR=0.95, VE=5\%$ ), 剔除后合并效应值  $OR=0.49$  (95% CI: 0.42 ~ 0.57)。以上合并 OR 值同剔除前相比基本一致, 提示结果较稳定。

5. 发表偏倚: 漏斗图分析结果显示 (图4), 纳入文献的效应值分布较分散, 大部分围绕中心线呈左右对称排列。Egger's 检验 ( $t=-0.06, P=0.957$ ) 和 Begg's 检验 ( $Z=1.09, P=0.274$ ), 提示本研究无明显偏倚。

## 讨 论

疫苗上市前的临床试验研究是在“理想环境”下对疫苗的保护效力进行评价, 随着疫苗上市后在目标人群接种, 因受接种人群 (包括接种人群特征、免疫前抗体水平等)、疾病流行模式 (包括流行强度、流行株等) 以及接种实施 (包括接种针次、接种方法、冷链状况等) 的影响, 疫苗在“实际环境”下的保护效果与保护效力存在一定差异。在疫苗的公共卫生学和疫苗免疫策略方面, 疫苗上市后的 VE 评估具有十分重要的实际指导意义。近年来, TND 已成为估计流感疫苗 VE 的首选方法。该研究方法通过比较确诊流感病毒阳性的研究受试者 (即检测阳性病例) 与流感检测阴性者 (即检测阴性对照) 之间的疫苗接种情况, 从而评价疫苗的 VE<sup>[25]</sup>。本研究对 2003—2018 年公开发表的 LAIV 在 2~17 岁儿童中的 VE 进行 Meta 分析。共涉及 4 个国家, 约 3.75 万名研究对象, 纳入文献无明显发表偏倚。Meta 分析结果表明, 接种 LAIV 可以有效降低 2~17 岁儿童发生季节性流感, 疫苗的 VE 为 49% (95% CI: 40% ~ 57%)。

本研究的分析结果显示针对不同的流感流行株, LAIV 在儿童中的 VE 存在一定差异, 针对 B 型流感的 VE (71%, 95% CI: 55% ~ 82%) 高于 A(H1N1)

表 1 纳入 14 篇文献基本情况

第一作者	流感流行年份	研究地点	研究对象人数	年龄(岁)	研究设计	疫苗类型(LAIV)	病例定义	对照来源	OR 值(95%CI)
Chung <sup>[11]</sup>	2010—2011 2011—2012 2012—2013 2013—2014	美国	6 819	2~17	TND	2010—2013 年流感流行季接种三价 LAIV; 2013—2014 年流感流行季接种四价 LAIV	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.54(0.44~0.66)
Treanor <sup>[12]</sup>	2010—2011	美国	1 266	2~8	TND	三价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.29(0.17~0.50)
Ohmit <sup>[13]</sup>	2011—2012	美国	1 673	2~17	TND	三价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.44(0.25~0.79)
Helmeke <sup>[14]</sup>	2012—2013	德国	834	2~17	TND	三价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.16(0.05~0.55)
Buchan <sup>[15]</sup>	2012—2013 2013—2014 2014—2015 2015—2016	加拿大	10 169	2~17	TND	2012—2014 年流感流行季接种三价 LAIV; 2014—2015 年接种三价 LAIV 和四价 LAIV; 2015—2016 年流感流行季接种四价 LAIV	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的门诊病例	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的门诊病例	0.41(0.34~0.50)
Caspari <sup>[16]</sup>	2013—2014	美国	1 033	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.68(0.41~1.13)
Valdin <sup>[17]</sup>	2013—2014 2014—2015 2015—2016	美国	6 779	2~17	TND	四价疫苗	经流感快速筛检(RIT)检测为流感病毒阳性的门诊和住院病例	经多重 PCR 检测为流感病毒阴性的门诊和住院病例	0.54(0.36~0.82)
Gaglani <sup>[18]</sup>	2013—2014	美国	1 451	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.83(0.49~1.39)
Caspari <sup>[19]</sup>	2014—2015	美国	1 671	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.58(0.42~0.82)
McLean <sup>[20]</sup>	2014—2015	美国	1 511	2~5	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.50(0.34~0.73)
Poehling <sup>[21]</sup>	2015—2016	美国	1 012	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.54(0.31~0.93)
Pebody <sup>[22]</sup>	2015—2016	英国	729	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ILI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ILI	0.42(0.24~0.75)
Jackson <sup>[23]</sup>	2015—2016	美国	2 047	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ARI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ARI	0.95(0.61~1.47)
Pebody <sup>[24]</sup>	2016—2017	英国	578	2~17	TND	四价疫苗	经 RT-PCR 确诊为流感病毒阳性的 ILI	经 RT-PCR 检测为流感病毒阴性的 ILI	0.34(0.17~0.70)

注: TND: 检测阴性设计; ARI: 急性呼吸道感染; ILI: 流感样病例

pdm09 型(35%, 95%CI: 5%~56%) 和 A(H3N2) 型流感(35%, 95%CI: 21%~46%)。美国多个流感流行季观察得到的数据表明<sup>[26]</sup>, LAIV 预防 A(H1N1) pdm09 型流感的 VE 低于灭活流感疫苗(Inactivated influenza vaccine, IIV); 对于 A(H3N2) 型季节性流感, LAIV 和 IIV 在儿童中的 VE 相接近; 然而, LAIV 预防 B 型季节性流感的 VE 要高于 A(H1N1) 和 A(H3N2) 型季节性流感, 与本次 Meta 分析结果一致。鉴于 2015—2016 年季节性流感流行期间 LAIV 不能

有效预防 A(H1N1) 型季节性流感, 美国预防接种咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 不推荐在 2016—2017 年的流感流行季中应用 LAIV。2016 年美国 CDC 发表的《疫苗预防和控制季节性流感的建议》中显示<sup>[27]</sup>, 在美国 LAIV 上市前和上市后头几年, 其保护效力/效果与 IIV 相当甚至更好, 但最近 LAIV 表现不佳的原因尚不清楚。Ambrose 等<sup>[28]</sup>在对 8 项随机对照临床试验的 Meta 分析显示, LAIV 预防 H1N1 型(87%, 95%CI:

表2 预防不同流感病毒亚型及不同成分的流感减毒活疫苗在儿童中的保护效果(OR值,95%CI)

第一作者	流感流行年份	流感病毒亚型			流感减毒活疫苗成分	
		A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	三价	四价
Chung <sup>[11]</sup>	2010—2014	-	-	-	0.47(0.37 ~ 0.59)	0.97(0.64 ~ 1.46)
Treanor <sup>[12]</sup>	2010—2011	-	-	-	0.29(0.17 ~ 0.50)	-
Ohmit <sup>[13]</sup>	2011—2012	-	-	-	0.44(0.25 ~ 0.79)	-
Helmeke <sup>[14]</sup>	2012—2013	0.61(0.13 ~ 2.76)	0.16(0.02 ~ 1.27)	-	0.16(0.05 ~ 0.55)	-
Buchan <sup>[15]</sup>	2012—2016	0.31(0.22 ~ 0.44)	0.64(0.47 ~ 0.86)	0.26(0.18 ~ 0.38)	0.48(0.36 ~ 0.65)	0.25(0.17 ~ 0.36)
Caspard <sup>[16]</sup>	2013—2014	0.87(0.49 ~ 1.55)	-	0.18(0.04 ~ 0.88)	-	0.68(0.41 ~ 1.13)
Valdin <sup>[17]</sup>	2013—2016	0.74(0.40 ~ 1.38)	0.56(0.28 ~ 1.15)	0.28(0.09 ~ 0.88)	-	0.54(0.36 ~ 0.82)
Gaglani <sup>[18]</sup>	2013—2014	-	-	-	-	0.83(0.49 ~ 1.39)
Caspard <sup>[19]</sup>	2014—2015	-	0.74(0.52 ~ 1.06)	0.17(0.06 ~ 0.46)	-	0.58(0.42 ~ 0.82)
McLean <sup>[20]</sup>	2014—2015	-	0.70(0.46 ~ 1.06)	0.13(0.04 ~ 0.37)	-	0.50(0.34 ~ 0.73)
Poehling <sup>[21]</sup>	2015—2016	0.50(0.25 ~ 1.02)	-	0.53(0.24 ~ 1.18)	-	0.54(0.31 ~ 0.93)
Pebody <sup>[22]</sup>	2015—2016	0.58(0.31 ~ 1.09)	-	0.19(0.06 ~ 0.60)	-	0.42(0.24 ~ 0.75)
Jackson <sup>[23]</sup>	2015—2016	1.19(0.67 ~ 2.13)	-	0.82(0.44 ~ 1.52)	-	0.95(0.61 ~ 1.47)
Pebody <sup>[24]</sup>	2016—2017	-	0.43(0.20 ~ 0.92)	0.21(0.02 ~ 1.86)	-	0.34(0.17 ~ 0.70)

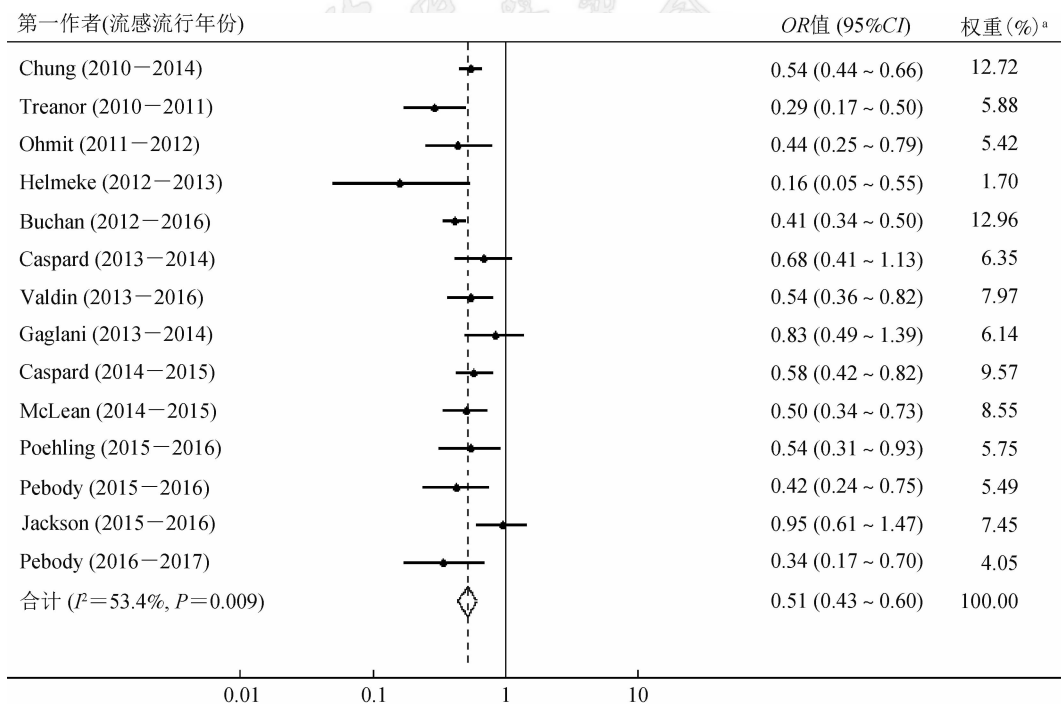
注:-为无数据

表3 14篇文献的质量得分情况

第一作者	流感流行年份	人群选择	可比性	暴露评价	总分	偏倚风险
Chung <sup>[11]</sup>	2010—2014	3	2	2	7	低
Treanor <sup>[12]</sup>	2010—2011	4	2	2	8	低
Ohmit <sup>[13]</sup>	2011—2012	4	2	1	7	中
Helmeke <sup>[14]</sup>	2012—2013	3	2	2	7	低
Buchan <sup>[15]</sup>	2012—2016	3	2	3	8	低
Caspard <sup>[16]</sup>	2013—2014	3	2	2	7	低
Valdin <sup>[17]</sup>	2013—2016	3	2	2	7	低
Gaglani <sup>[18]</sup>	2013—2014	4	2	1	7	中
Caspard <sup>[19]</sup>	2014—2015	3	0	3	6	高
McLean <sup>[20]</sup>	2014—2015	3	2	2	7	低
Poehling <sup>[21]</sup>	2015—2016	3	2	2	7	低
Pebody <sup>[22]</sup>	2015—2016	3	2	1	6	中
Jackson <sup>[23]</sup>	2015—2016	3	2	2	7	低
Pebody <sup>[24]</sup>	2016—2017	3	2	1	6	中

78%~93%)和H3N2型季节性流感(86%,95%CI:79%~91%)的保护效力要高于B型季节性流感(76%,95%CI:63%~84%),与LAIV在“实际环境”下的VE存在一定差异。

理论上四价LAIV对人群的VE要高于三价LAIV,但在本研究中,我们发现四价LAIV在接种人群中VE的点估计值要低于三价LAIV。导致本次结果的原因可能是由于存在混杂因素,例如研究当年疫苗株与流感流行株是否匹配、接种人群的免疫前抗体水平、当地卫生条件及宣传教育等,这些都会对结果产生影响。此外,我们还注意到这两组的95%CI存在部分重叠,故尚不能推断四价疫苗的VE低于三



注: <sup>a</sup>随机效应分析

图2 流感减毒活疫苗(LAIV)保护效果的Meta分析森林图

表 4 流感减毒活疫苗 LAIV 在不同亚组儿童中保护效果的 Meta 分析

分组标准	文献数量	I <sup>2</sup> (%)	P 值	OR 值(95%CI)	VE (% ,95%CI)
流感亚型					
A(H1N1)pdm09	8	69.5	0.002	0.65(0.44 ~ 0.95)	35(5 ~ 56)
A(H3N2)	6	0.0	0.556	0.65(0.54 ~ 0.79)	35(21 ~ 46)
B	9	55.7	0.021	0.29(0.18 ~ 0.45)	71(55 ~ 82)
疫苗成分					
三价	5	29.4	0.225	0.44(0.37 ~ 0.52)	56(48 ~ 63)
四价	11	72.4	0.001	0.56(0.43 ~ 0.73)	44(27 ~ 57)
地区					
欧洲	3	1.8	0.361	0.35(0.23 ~ 0.53)	65(47 ~ 77)
北美洲	11	55.8	0.012	0.54(0.45 ~ 0.64)	46(36 ~ 55)

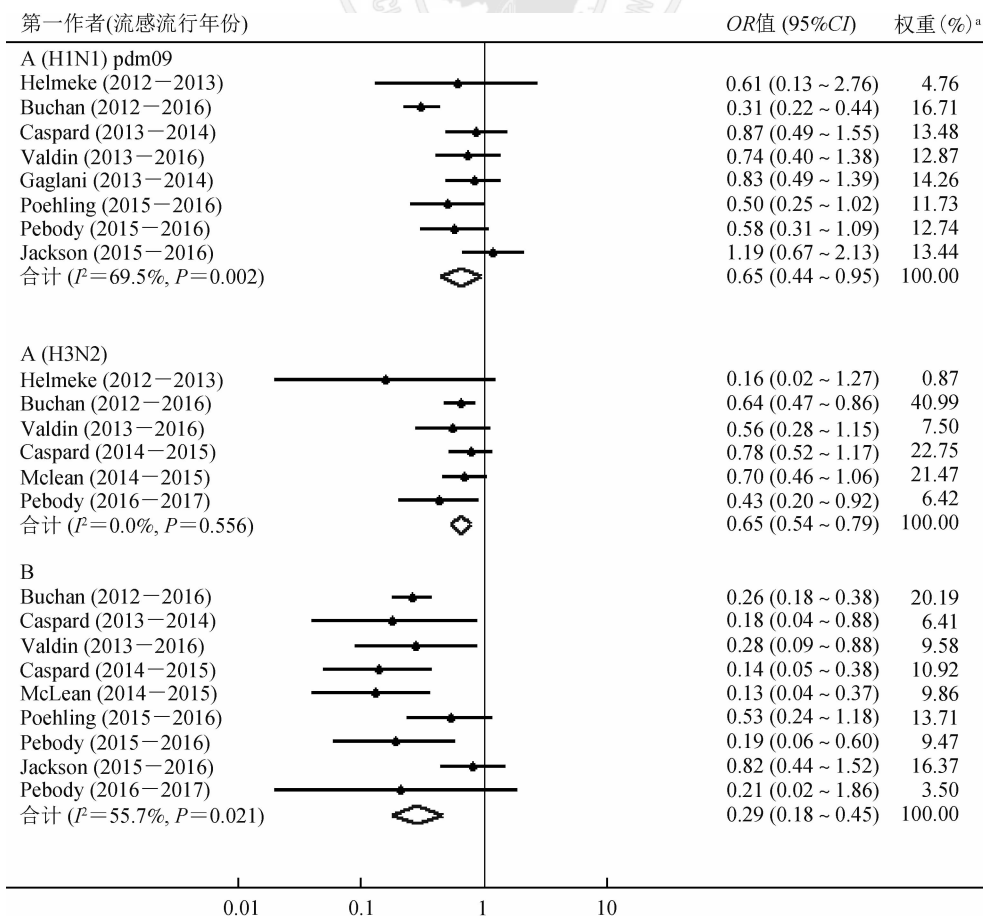
注:VE:保护效果; VE=(1-OR)×100%; I<sup>2</sup>:由于研究间所致的变异(而非抽样误差所引起的变异)占总变异的百分比

价疫苗。

从全球不同地区 LAIV 预防季节性流感的效果来看,可以发现其在欧洲地区儿童中的 VE(65%, 95%CI:47%~77%)要高于北美洲地区(46%,95%CI:36%~55%)。该现象可能与流感的原始抗原效应(Original antigenic sin, OAS)影响后续流感疫苗的免疫效应水平有关<sup>[29]</sup>,即当机体连续暴露于流感病

毒变异株时,体内的免疫系统会优先产生针对原始病毒株的抗体,导致先前感染过流感或接种过流感疫苗的人群,其免疫力较弱,从而造成疫苗的 VE 下降。这是因为美国儿童在 2 岁前至少接种过一剂 IIV,2 岁后再接种 LAIV;而在欧洲地区,如英国的疫苗接种和免疫联合委员会(Joint Committee on Vaccination and Immunization, JCVI)建议儿童在 2 岁后再接种流感疫苗,接种的疫苗类型为四价 LAIV<sup>[23]</sup>。

与传统的 IIV 不同,LAIV 通过鼻内喷雾进行接种,操作简单,易于使用,依从率高,特别是在儿童中具有潜在优势<sup>[30-31]</sup>。经鼻内给予 LAIV,可引起更持久、广泛的体液和细胞免疫,更接近机体感染后的自然免疫过程<sup>[32-33]</sup>。研究表明<sup>[34-35]</sup>,相对于肌肉注射疫苗,儿童及其父母和医护人员更倾向于鼻内接种 LAIV,英国、芬兰等国推荐优先接种 LAIV<sup>[36-37]</sup>。此外,相关的研究结果显示<sup>[28,38-40]</sup>,与传统的灭活疫苗相比,LAIV 具有更高的效力。如 Rhorer 等<sup>[38]</sup>的研究结果显示当疫苗株与流感流行株相匹配时,接种两剂 LAIV 的儿童感染流感的病例数比接种两剂 IIV



注: <sup>a</sup>随机效应分析

图 3 抗不同流感病毒亚型的流感减毒活疫苗保护效果的 Meta 分析森林图

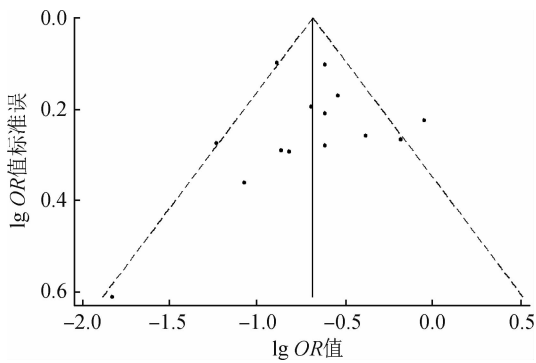


图4 Meta分析漏斗图

的儿童要少43%，接种一剂LAIV的儿童与接种一剂IIV的儿童相比病例数减少35%。Lukšić等<sup>[41]</sup>对IIV在<18岁儿童中VE的Meta分析显示，利用随机效应模型和固定效应模型进行分析，IIV的VE分别为31.4%(95%CI: 24.8%~39.6%)和44.3%(95%CI: 42.6%~45.9%)，均低于本研究得出的结论。

本研究存在不足。纳入的文献数量较少，故在部分亚组中，其异质性检验的P值较小，提示结果存在偏倚。此外，14篇文献均来自发达国家的报告，缺少发展中国家的相关研究数据，因此可能不适用于评价LAIV在发展中国家儿童中的VE。最后，由于纳入文献的研究对象均为医院就诊病例，所以将本研究结果外推到全人群时还需谨慎。

本次Meta分析结果表明，LAIV对2~17岁儿童季节性流感具有一定的预防作用，特别是针对乙型季节性流感。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Influenza (Seasonal) [EB/OL]. (2018-11-06) [2019-02-28]. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).

[2] Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children [J]. *Vaccine*, 2011, 29 (43) : 7524-7528. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.010.

[3] Rajaram S, Wiecek W, Lawson R, et al. Impact of increased influenza vaccination in 2-3-year-old children on disease burden within the general population: a Bayesian model-based approach [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (12) : e0186739. DOI: 10.1371/journal.pone.0186739.

[4] Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA. The underrecognized burden of influenza in young children [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):31-40. DOI: 10.1056/NEJMoa054869.

[5] Li-Kim-Moy J, Yin JK, Blyth CC, et al. Influenza hospitalizations in Australian children [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(7):1451-1460. DOI: 10.1017/s0950268816003381.

[6] Mohn KG, Smith I, Sjursen H, et al. Immune responses after live

attenuated influenza vaccination [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(3) : 571-578. DOI: 10.1080/21645515.2017.1377376.

[7] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in Meta-analyses [EB/OL]. [2019-02-28]. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

[8] Hungerford D, Smith K, Tucker A, et al. Population effectiveness of the pentavalent and monovalent rotavirus vaccines: a systematic review and Meta-analysis of observational studies [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17 (1) : 569. DOI: 10.1186/s12879-017-2613-4.

[9] Higgins J, Thompson S, Deeks J, et al. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice [J]. *J Health Serv Res Policy*, 2002, 7 (1) : 51-61. DOI: 10.1258/1355819021927674.

[10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327 (7414) : 557-560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.

[11] Chung JR, Flannery B, Thompson MG, et al. Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccine [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (2) : e20153279. DOI: 10.1542/peds.2015-3279.

[12] Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7) : 951-959. DOI: 10.1093/cid/cis574.

[13] Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (3) : 319-327. DOI: 10.1093/cid/cit736.

[14] Helmeke C, Gräfe L, Irmischer HM, et al. Effectiveness of the 2012/13 trivalent live and inactivated influenza vaccines in children and adolescents in Saxony-Anhalt, Germany: a test-negative case-control study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4) : e0122910. DOI: 10.1371/journal.pone.0122910.

[15] Buchan SA, Booth S, Scott AN, et al. Effectiveness of live attenuated vs inactivated influenza vaccines in children during the 2012-2013 through 2015-2016 influenza seasons in Alberta, Canada: a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study [J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(9) : e181514. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1514.

[16] Caspard H, Gaglani M, Clipper L, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (1) : 77-82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.11.010.

[17] Valdin HL, Bégué RE. Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children [J]. *Vaccine*, 2017, 35(33):4088-4093. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.050.

[18] Gaglani M, Pruszyński J, Murthy K, et al. Influenza vaccine effectiveness against 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus differed by vaccine type during 2013-2014 in the United States

- [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213 (10) : 1546–1556. DOI: 10.1093/infdis/jiv577.
- [19] Caspard H, Gaglani M, Clipper L, et al. Multicenter study of live-attenuated influenza vaccine effectiveness in children, 2014–15 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2 Suppl 1: 1352. DOI: 10.1093/ofid/ofv131.143.
- [20] McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014–2015 season [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (20): 2685–2693. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.085.
- [21] Poehling KA, Caspard H, Peters TR, et al. 2015–2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(5): 665–672. DOI: 10.1093/cid/cix869.
- [22] Pebody R, Warburton F, Ellis J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results [J]. *Euro Surveill*, 2016, 21 (38) : 30348. DOI: 10.2807/1560–7917.es.2016.21.38.30348.
- [23] Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2015–2016 season [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (6) : 534–543. DOI: 10.1056/NEJMoa1700153.
- [24] Pebody R, Warburton F, Ellis J, et al. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17 [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22 (44) : 17–00306. DOI: 10.2807/1560–7917.es.2017.22.44.17–00306.
- [25] Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (17) : 2165–2168. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.02.053.
- [26] Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2018–19 influenza season [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67 (3): 1–20. DOI: 10.15585/mmwr.rr6703a1.
- [27] Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2016–17 influenza season [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2016, 65(5) : 1–54. DOI: 10.15585/mmwr.rr6505a1.
- [28] Ambrose CS, Wu XH, Knuf M, et al. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a Meta-analysis of 8 randomized controlled studies [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (5) : 886–892. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.104.
- [29] Kim JH, Davis WG, Sambhara S, et al. Strategies to alleviate original antigenic sin responses to influenza viruses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (34) : 13751–13756. DOI: 10.1073/pnas.0912458109.
- [30] 周芳焯. 流感减毒活疫苗临床效率的研究进展 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(22): 5960–5962, 5965. Zhou FY. The clinical efficacy study of live attenuated influenza vaccines [J]. *Mod Prev Med*, 2012, 39(22): 5960–5962, 5965.
- [31] Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ. Influenza vaccination strategies: comparing inactivated and live attenuated influenza vaccines [J]. *Vaccines (Basel)*, 2015, 3 (2) : 373–389. DOI: 10.3390/vaccines3020373.
- [32] 耿兴良. 流感减毒活疫苗的研究进展 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2017, 30 (1) : 103–105, 111. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.001623. Geng XL. Progress in research on live attenuated influenza vaccine [J]. *Chin J Biol*, 2017, 30 (1) : 103–105, 111. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.001623.
- [33] 何勇刚. 流感减毒活疫苗 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2015, 38 (5): 259–260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–4211.2015.05.013. He YG. Live attenuated influenza vaccine [J]. *Int J Biol*, 2015, 38 (5): 259–260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–4211.2015.05.013.
- [34] Fogel B, Hicks S. Influenza vaccination rates in children decline when the live attenuated influenza vaccine is not recommended [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (39) : 5278–5282. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.067.
- [35] Rodgers L, Pabst LJ, Chaves SS. Increasing uptake of live attenuated influenza vaccine among children in the United States, 2008–2014 [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (1) : 22–24. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.006.
- [36] Pebody R, Sile B, Warburton F, et al. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22 (4) : 30450. DOI: 10.2807/1560–7917.es.2017.22.4.30450.
- [37] Nohynek H, Baum U, Syrjänen R, et al. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds—a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16 [J]. *Euro Surveill*, 2016, 21 (38) : 30346. DOI: 10.2807/1560–7917.es.2016.21.38.30346.
- [38] Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a Meta-analysis of nine randomized clinical trials [J]. *Vaccine*, 2009, 27(7) : 1101–1110. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.11.093.
- [39] Falkenhorst G, Harder T, Remschmidt C, et al. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2–6 years in Germany [J]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013, 56 (11) : 1557–1564. DOI: 10.1007/s00103–013–1844–9.
- [40] Negri E, Colombo C, Giordano L, et al. Influenza vaccine in healthy children: a Meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2005, 23 (22) : 2851–2861. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.11.053.
- [41] Lukšić I, Clay S, Falconer R, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children—a systematic review and Meta-analysis [J]. *Croat Med J*, 2013, 54(2) : 135–145. DOI: 10.3325/cmj.2013.54.135.

(收稿日期: 2019–05–22)

(本文编辑: 斗智)