

流感灭活疫苗在中国应用效果的 Meta 分析

星一 刘民

【摘要】目的 了解流感疫苗免疫效果。**方法** 对国内 1998 年 3 月至 2008 年 5 月公开发表的符合入选标准的有关流感疫苗免疫效果的研究文献,根据各研究结果的同质性,利用随机效应模型或固定效应模型进行 Meta 分析。**结果** 初筛选出 16 篇文献,有 13 篇文献符合入选标准,11 篇为队列研究,2 篇为随机对照研究。对队列研究进行 Meta 分析发现流感疫苗预防流感样疾病效果,儿童为 66% (51% ~ 76%), 成年人 47% (25% ~ 63%), 老年人 53% (20% ~ 72%)。**结论** 流感疫苗可有效预防各年龄段流感样疾病的发生。

【关键词】 流感疫苗; 疫苗效果; Meta 分析

Meta analysis on the effectiveness of inactivated influenza vaccine XING Yi, LIU Min. Public Health School, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective To understand the effectiveness of inactivated influenza vaccines (IIV). **Methods** We did a Meta analysis on IIV effectiveness with papers published during March 1998 and May 2008 in Chinese journals, using fixed model or random model according to the heterogeneity of the studies. **Results** A total number of 13 studies were included, of which 11 were cohort studies and 2 were randomized controlled trials. Through Meta analysis on cohort studies regarding the effectiveness against influenza like illness (ILI), we noticed that the effectiveness of the vaccine was 66% (95% CI: 51%–76%) in children and adolescents, but 47% (25%–63%) in adults, and 53% (20%–72%) in the elderly. **Conclusion** IIV was effective in protecting against influenza like illness.

【Key words】 Inactivated influenza vaccine; Vaccine effectiveness; Meta analysis

流感对老年人和患有慢性病患者影响较严重,可加重原有疾病、出现并发症甚至死亡。流感也可导致巨大的经济负担和生产力损失。每年全球有 5% ~ 15% 的人会罹患流感,引发 300 万 ~ 500 万严重病例和 25 万 ~ 50 万死亡。发达国家流感引发的死亡多数为老年人,发展中国家流感的危害不清,但营养不良、卫生条件落后会加重流感危害。目前接种流感疫苗是预防流感、降低流感影响的主要手段。根据疫苗销售量推算,我国流感疫苗接种率尚不足 2%,低接种率原因可能是对流感的危害认识不清,对流感疫苗效果心存疑虑等。WHO 指出接种流感疫苗可降低老年人 60% 的流感相关发病,70% ~ 80% 的流感相关死亡。健康成年人接种后可降低 70% ~ 90% 的流感相关发病,且可以减少巨大的医疗成本和生产力损失^[1-5]。国内已有关于流感疫苗的效果研究,本研究旨在对这些研究进行 Meta 分析,以提高流感疫苗的效果的研究的统计学效力,为政策制定提供依据。

资料与方法

通过联机检索中国期刊网全文数据库、文献追溯,收集国内 1998 年 3 月至 2008 年 5 月公开发表的有关流感疫苗效果的文献。文献纳入标准:①有关流感疫苗效果的队列或随机对照研究;②观察时间为接种疫苗后至少 3 个月;③各文献研究结果均提供相对危险度 (RR) 及其 95% CI,或提供可以计算出相关数值的基础数据;④有研究开展和发表的年限;⑤流感样疾病 (ILI) 发病为观察终点指标之一;⑥对照选择方法近似,与接种疫苗组在主要变量上可比。首先整理核对数据,建立数据库;而后对各研究结果进行同质性检验,根据结果选择固定效应模型或随机效应模型计算综合相对危险度,所用软件为 Review Manager (RevMan, Version 4.2.10) 和 RevMan Analyses. Version 1.0.5。研究主要指标为各研究的合并 RR 值及其 95% CI。

结 果

(1) 入选文献描述:初筛选出 16 篇文献,阅读全文后共有 13 篇文献符合入选标准,其中 11 篇为队列研究,2 篇为随机对照研究 (表 1)^[5-15]。11 个队列研

表 1 我国有关流感疫苗预防 ILI 效果的队列研究

第一作者	地点	观察时间	接种组发病	对照组发病/例数	RR 值(95%CI)	其他指标
1 刘民 ^[5]	北京	3 月	14/141	19/50	0.26(0.12 ~ 0.56)	ILI 就诊, 系统病发病就诊, 安全性
2 林岩 ^[6]	天津	5 月	79/1054	142/1057	0.56(0.42 ~ 0.74)	感冒
3 袁兆虎 ^[7]	江苏	5 月	25/2102	93/1820	0.23(0.15 ~ 0.36)	上呼吸道感染(上感), 安全性
4 韩建平 ^[8]	北京	6 月	9/662	43/532	0.17(0.08 ~ 0.35)	上感, 安全性
5 王君 ^[9]	天津	8 月	19/200	51/200	0.37(0.21 ~ 0.65)	安全性
6 解晓华 ^[10]	天津	5 月	60/791	115/749	0.49(0.36 ~ 0.69)	感冒
7 刘民 ^[5]	北京	3 月	32/113	20/42	0.59(0.31 ~ 1.15)	ILI 就诊, 系统病发病就诊, 安全性
8 王莉 ^[11]	北京	3 月	46/501	81/499	0.57(0.39 ~ 0.83)	ILI 就诊, 系统病发病就诊, 安全性
9 袁兆虎 ^[7]	江苏	5 月	3/201	8/173	0.32(0.08 ~ 1.24)	上感, 安全性
10 孙淑苍 ^[12]	天津	4 月	2/33	16/68	0.26(0.06 ~ 1.19)	缺课、发病、费用
11 韩建平 ^[8]	北京	6 月	16/937	63/1122	0.30(0.17 ~ 0.53)	上感, 安全性
12 刘民 ^[13]	北京	3 月	47/487	51/465	0.88(0.58 ~ 1.33)	ILI 就诊, 系统病发病就诊, 安全性
13 崔丽萍 ^[14]	北京	6 月	54/243	73/220	0.67(0.45 ~ 1.00)	ILI 就诊, 系统病发病就诊
14 刘民 ^[13]	北京	3 月	35/590	57/602	0.63(0.41 ~ 0.97)	ILI 就诊, 系统病发病就诊, 安全性
15 袁兆虎 ^[7]	江苏	5 月	0/46	2/37	0	上感, 安全性
16 韩建平 ^[8]	北京	6 月	9/779	35/626	0.21(0.10 ~ 0.43)	上感, 安全性

注: 1~6、7~12 和 13~16 篇文献研究对象分别为儿童、成年人和老年人

究开展时间在 1999—2004 年间, 研究对象年龄在 6 月龄以上, 研究地点有北京、天津和江苏等。随机对照研究包括儿童和成年人调查各 1 篇, 无法进行 Meta 分析, 因此仅对队列研究结果进行 Meta 分析。入选研究所用疫苗除 1 篇不知疫苗种类外, 其余所用均为裂解疫苗。共有 3 篇文献被排除^[2-4](一篇对照为医院就诊病例; 另一篇的研究观察终点指标无 ILI 发病; 再有一篇未提供接种组和对照组人数)。

表 2 不同人群流感疫苗预防 ILI 效果的 Meta 分析

人群	同质性检验 统计量(Q(P))	I ² (%)	RR 值*	疫苗效果*
儿童(<18 岁)	21.73 (0.00)	77	0.34(0.24 ~ 0.49)	66(51 ~ 76)
成年人(18 ~ 59 岁)	12.47 (0.03)	60	0.53(0.37 ~ 0.75)	47(25 ~ 63)
老年人(≥60 岁)	9.76 (0.02)	69	0.47(0.28 ~ 0.80)	53(20 ~ 72)

注: *括号内数据为 95%CI

(2) 同质性检验: 分别对儿童、成年人和老年人的研究进行同质性检验, 结果均为异质性, 故按照随机效应模型分析(表 2)。

(3) 流感疫苗效果的 Meta 分析: ①ILI 发病: 有 6 个研究对儿童接种流感疫苗的效果进行评估, 研究对象数在 190 ~ 3900 之间, RR=0.17 ~ 0.56, 接种组累计 4949 例, 对照组累计 4408 例。同质性检验(Q 检验): $\chi^2=21.73(P=0.0006)$, $I^2=77%$, 表示各研究间存在异质性, 故采用随机效应模型汇总合并 RR=0.34(0.24 ~ 0.49)。利用 Stata 进行 egger's 偏倚检验, $P=0.015 < 0.05$ 认为文献存在偏倚。有 6 项研究对成年人接种流感疫苗的效果进行评估, 研究

对象数 150 ~ 2050, RR=0.26 ~ 0.88, 接种组累计 2272 例, 对照组累计 2369 例。Q 检验: $\chi^2=12.47(P=0.03)$, $I^2=60%$, 表示各研究间存在异质性, 故采用随机效应模型汇总合并 RR=0.53(0.37 ~ 0.75)。利用 Stata 进行 egger's 偏倚检验, $P=0.235 > 0.05$, 说明文献不存在偏倚。有 4 项研究对老年人接种流感疫苗的效果进行评估, 研究对象数为 80 ~ 1450, 接种组累计 1658 例, 对照组累计 1485 例; RR=0 ~ 0.67。Q 检验: $\chi^2=9.76(P=0.02)$, $I^2=70%$, 表示各研究间存在异质性, 采用随机效应模型汇总合并 RR=0.47(0.28 ~ 0.80)。利用 Stata 进行 egger's 偏倚检验, $P=0.264 > 0.05$ 说明文献不存在偏倚。②其他指标: 有 6 项研究对 ILI 就诊、慢性病发病与就诊进行评估, 各项研究均发现接种流感疫苗可降低 ILI 就诊率、慢性病发病与就诊率。因研究间差异较大, 未进行 Meta 分析。③安全性: 有 12 项研究对接种流感疫苗的安全性进行评估, 接种疫苗后不良反应主要为接种局部反应, 多为一过性轻微反应, 全身反应发生率也大多低于 1%, 一般为中、低度发热。

讨 论

本研究仅对 1998—2008 年流感疫苗在中国大陆应用的效果进行分析。共涉及 1.7 万名研究对象, 年龄覆盖全人群, 结果证明流感疫苗可有效预防儿童、成年人和老年人 ILI 发病, 降低幅度分别为 66%、47% 和 53%。另外流感疫苗也可降低 ILI 就

诊、慢性病发病和就诊。Cochrane 中心对流感疫苗效果的 Meta 分析结果为:对儿童预防 ILI 的效果为 36% (24% ~ 46%)^[16],对成年人的预防效果为 30% (17% ~ 41%)^[17],对老年人灭活流感疫苗预防 ILI 的效果为 23% (6% ~ 36%)^[18]。本研究流感疫苗的预防效果均高于国外的分析结果,2 项国内进行的随机对照研究疫苗效果分别为 69% (儿童)^[19]和 73% (成年人)^[20],高于队列研究结果。但由于研究方法、诊断水平等方面的差异,以及疫苗株与循环株匹配度等因素影响,难以判定本研究是低估还是高估疫苗效果,但接种流感疫苗无疑是可以降低 ILI 发病。

尽管未对安全性进行专门文献综述,但对本研究入选的文献分析表明,流感疫苗安全,耐受性好。接种后主要的不良反应为局部疼痛红肿等,未见严重不良反应。

从宏观角度来看,接种疫苗后降低临床诊断流感发病 30% 也具有很重要的公共卫生意义^[21],这意味着接种流感疫苗后,可预防大量的 ILI 发病,此外儿童接种后可减少将流感传播给家人的机会,减少父母的误工损失,成年人接种后可减少生产力损失,老年人接种后可减少并发症、死亡等。本研究表明接种流感疫苗可有效预防 ILI 发病,因此在全人群开展流感疫苗接种,特别是儿童和老年人,可以带来巨大的社会效益。

参 考 文 献

[1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

[2] 张赵峰. 72 名离休老干部流感疫苗接种效果分析. 解放军预防医学杂志, 2002, 20(3):228.

[3] 郭敏新. 95 名中学生流感疫苗接种免疫效果分析. 中国校医, 2004, 18(5):439-440.

[4] 董振英, 吴疆, 褚天新, 等. 流行性感冒疫苗保护效果和成本效益分析. 中华流行病学杂志, 2003, 24(1):80.

[5] 刘民, 刘改芬, 王岩, 等. 北京市人群流感疫苗接种的效果效益评价研究. 中国全科医学, 2005, 8(15):1238-1241.

[6] 林岩. 流感疫苗对小学生免疫效果分析. 中国城乡企业卫生, 2003, 11(5):31.

[7] 袁兆虎, 贺小良, 华荣珍, 等. 流感疫苗预防效果观察. 江苏预防医学, 2002, 13(3):3-4.

[8] 韩建平, 刘昌顺, 方欣, 等. 流行性感冒疫苗的预防效果观察. 中国计划免疫, 2000, 6(1):25-27.

[9] 王君, 戴富强, 刘敏. 流行性感冒疫苗在小学生中临床效果及经济效益评估. 中华流行病学杂志, 2001, 22(6):477.

[10] 解晓华, 单爱兰, 宋桂芝. 中小學生中流感疫苗免疫效果观察. 疾病监测, 2001, 16(12):458-459.

[11] 王莉, 王岩. 北京市宣武区流行性感冒疫苗保护效果和成本效益分析. 中国预防医学杂志, 2007, 8(3):192-195.

[12] 孙淑苍, 王文娟, 王德全, 等. 流行性感冒流行期间学生缺课率、带病上课率、医药费用及疫苗接种效果调查. 中华流行病学杂志, 2003, 24(3):243.

[13] 刘民, 刘改芬, 赵伟, 等. 医务人员接种流感疫苗的效果及效益研究. 中国全科医学, 2006, 9(9):708-711.

[14] 崔丽萍, 邵红, 侯艳红, 等. 243 名军队离退休人员流感疫苗预防接种效果观察. 解放军预防医学杂志, 2007, 25(3):198-199.

[15] 刘民, 刘改芬, 王岩, 等. 北京市老年人群流行性感冒疫苗免疫效果及成本效益评价. 中华流行病学杂志, 2005, 26(6):412-416.

[16] Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 16(2):CD004879.

[17] Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 18(2):CD001269.

[18] Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 19(3):CD004876.

[19] 刘玲, 吴晓萍. 儿童接种流行性感冒疫苗效果探讨. 护理学杂志, 2005, 20(3):39-40.

[20] 徐天强, 李燕婷, 吴寰宇, 等. 流感疫苗安全性和免疫效果观察. 上海预防医学杂志, 2000, 12(9):432-434.

[21] Negri E, Colombo C, Giordano L, et al. Influenza vaccine in healthy children: a Meta-analysis. Vaccine, 2005, 23(22):2851-2861.

(收稿日期:2008-09-19)

(本文编辑:张林东)