

·综述·

流感疫苗在高危人群中应用安全性、有效性及接种现状研究新进展

随海田¹ 郭洋¹ 赵杰¹ 杨中楠¹ 苏锦锋¹ 杨媛² 王晴³ 冯录召³

¹中国生物技术股份有限公司,北京 100024; ²中国疾病预防控制中心传染病管理处,北京 102206; ³中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院,北京 100730

通信作者:冯录召,Email: fengluzhao@cams.cn

【摘要】 对 2020 年国内外不同高危人群流感疫苗应用情况发表的相关研究进展进行综述。流感疫苗在高危人群中接种的重要性得到了更多大样本、多中心、高质量循证证据的支持。接种流感疫苗是预防流感最经济有效的措施,目前我国流感疫苗接种率很低,需进一步加大对各类人群流感疫苗接种的科普宣传与教育。建议流感季来临前对研究证据明确的疫苗接种安全有效的人群接种流感疫苗,对于目前缺乏研究证据或者研究证据不足的人群,需加快开展流感疫苗接种安全性和有效性、成本效益等方面的研究。

【关键词】 流感疫苗; 安全性; 有效性; 接种现状

Progress in research of safety, efficiency and vaccination status of influenza vaccine in populations at high risk

Sui Haitian¹, Guo Yang¹, Zhao Jie¹, Yang Zhongnan¹, Su Jinfeng¹, Yang Yuan², Wang Qing³, Feng Luzhao³

¹China National Biotec Group Company Limited, Beijing 100024, China; ²Division of Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ³School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Feng Luzhao, Email: fengluzhao@cams.cn

【Abstract】 This paper reviews the domestic and foreign studies published in 2020 on the application of influenza vaccine in populations at high risk. The importance of influenza vaccination in population at high risk has been proved by larger sample, multicentre, high-quality evidence-based studies. Influenza vaccination is the most cost-effective measure to prevent influenza. However, the coverage rate of influenza vaccine is very low in China, it is necessary to strengthen the health education to promote influenza vaccination in different populations. It is recommended to give influenza vaccination to the population in whom influenza vaccination has been proven safe and effective before influenza season. Research of the safety, efficiency and cost-effectiveness of influenza vaccine should be accelerated for the populations in whom such data are lacking or insufficient.

【Key words】 Influenza vaccine; Safety; Efficiency; Vaccination status

流感病毒可通过咳嗽、打喷嚏等近距离呼吸道飞沫和间接接触进行传播,冬春季是流感的高发季节。全人群对流感病毒普遍易感,孕妇、婴幼儿、老年人和慢性病患者等高危人群感染流感病毒后危害更为严重。普通人群感染流

感病毒可表现为急性上呼吸道感染症状,而对于流感病毒感染的高危人群,症状严重甚至存在致命的危险^[1]。每年流感季节性流行在全球可导致 300 万~500 万重症病例,29 万~65 万呼吸道疾病相关死亡^[2]。受全球新型冠状病毒

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210227-00153

收稿日期 2021-02-27 本文编辑 李银鸽

引用格式:随海田,郭洋,赵杰,等.流感疫苗在高危人群中应用安全性、有效性及接种现状研究新进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(3):436-439. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210227-00153.

Sui HT, Guo Y, Zhao J, et al. Progress in research of safety, efficiency and vaccination status of influenza vaccine in populations at high risk[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(3):436-439. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210227-00153.



肺炎(COVID-19)疫情严重流行态势的影响,可能会出现COVID-19与流感等呼吸道传染病叠加流行的情况。为降低全球流感疾病负担,国内外科研工作者在流感疫苗领域不断突破创新,近10年研究发表量显著增长。以“*Influenza vaccine*[TITLE]”为关键词在PubMed上进行检索,2020年1-12月超过300项研究发表。本文对2020年发表的不同高危人群流感疫苗接种的有效性、安全性及接种现状等方面最新的研究进行了系统综述。

1. 儿童接种流感疫苗安全有效,四价与三价灭活疫苗的预防效果相当。

儿童是流感高危人群,疾病负担较其他人群严重。在中国,<15岁儿童的流感样病例门诊就诊负担最重,为4.5人次/千人^[2],每年报告的流感暴发疫情有90%发生在幼儿园和学校^[3]。因此,接种流感疫苗是预防感染、保护儿童群体的重要公共卫生措施。目前,灭活流感疫苗(inactivated influenza vaccines, IIVs)和减毒活流感疫苗(live attenuated influenza vaccines, LAIVs)在全球多个国家投入使用,我国LAIVs相关有效性和安全性数据较少。2020年一项Ⅲ期、双盲随机对照试验(RCT),评估2016-2017流感季华东地区2 000例3~17岁人群接种LAIVs的有效性和安全性,结果发现仅64例受种者出现流感样症状,所有流感病毒的总体疫苗有效率达62.5%,针对H3N2亚型病毒的有效率为63.3%;疫苗接种组的不良事件以发热为主,但总体事件发生率和安慰剂组差异无显著意义(41.3% vs. 38.9%;P=0.274),证实了LAIVs在3~17岁群体中的有效性和安全性^[3]。

我国一项Ⅲ期双盲RCT在6~35月龄的健康儿童群体中比较IIV4和两种已经上市获批的IIV3的免疫原性和安全性^[4]。结果发现,H1N1、H3N2和乙型流感病毒的Yamagata系的IIV4/IIV3 GMT分别为0.98、0.95和0.89,IIV4-IIV3血清转换率差值分别为-0.46%,-1.95%和-3.58%。而相较于IIV3,IIV4并未增加不良事件风险。该研究为IIV4在6~35月龄儿童群体中的使用提供了有力的安全性、有效性的证据。另外,Huang等^[5]使用全球范围内的数据进行了Meta分析,通过比较血清保护率(SPR)、血清转换率(SCR)和不良反应的风险率(RRs),评价了IIV4和IIV3在儿童和青少年中的免疫原性和安全性。结果表明,在6月龄至3岁儿童中,IIV4对B株系流感病毒(Yamagata株系与Victoria株系)的SPR均高于IIV3-B/Yamagata,RRs分别为3.07(IIV4)和1.06(IIV3)。3~18岁儿童中,IIV4对Yamagata株系流感病毒的SPR和SCR均高于IIV3-B/Victoria,RRs分别为2.30(IIV4)和1.16(IIV3)。与IIV3-B/Yamagata相比,IIV4对Victoria株系的SPR和SCR均更高,RRs分别为3.09(IIV4)和1.72(IIV3)。对不良事件的分析表明,疼痛在IIV4中比IIV3中报道更频繁,RRs为1.09。此研究表明,对于共有的毒株,IIV4与IIV3的保护效果相当;对于IIV3中不包含,但IIV4中包含的毒株,IIV4的免疫原性明显更高。此外,IIV4也具有与IIV3同样可靠的安全性。

2. 老年人接种流感疫苗可有效降低死亡率、流感相关

疾病住院率和急性心血管事件发生风险,多国老年人流感疫苗接种率低于WHO推荐水平。

老年人是流感病毒感染的另一高危人群,接种流感疫苗可将≥65岁老年人的全因死亡率降低至20%~34%^[6],并预防了26%的流感相关死亡和13%的流感相关住院^[7]。在COVID-19大流行中,意大利一项研究发现,≥65岁老年人流感疫苗接种率和COVID-19死亡率呈显著负相关($r=-0.5874$;P=0.005 1),提示流感疫苗接种还可降低≥65岁老年人COVID-19相关死亡率^[8]。

此外,接种流感疫苗或可成为老人人群冠心病预防的新策略。流感疫苗接种对急性心脑血管事件的保护作用得到更多研究的支持,接种后流感疫苗可降低16%~67%的急性心血管事件风险,16%~54%的急性脑卒中风险^[9]。这种保护作用可能与流感疫苗中和病毒、防止病毒定植和消除病原体相关,也有可能与流感疫苗可通过调节斑块形成中的T细胞炎症反应稳定粥样硬化斑块相关^[9]。

接种流感疫苗有益老年人身体健康,WHO建议老年人流感疫苗接种率应达75%,但多数国家的老年群体流感疫苗接种覆盖率低于推荐水平。西班牙2006~2017年流感疫苗接种率均<75%,且呈现逐年下降趋势,最新数据显示,该国2017年接种率为54.91%^[10]。在我国,老年群体对流感疫苗接种意愿不强烈,60.9%的老年人并不知晓自身属于流感疫苗的“建议优先接种人群”,25.7%的老年人拒绝自费接种流感疫苗,即使流感疫苗免费,仍有13.3%的老年人拒绝接种^[11]。为了提高流感疫苗接种覆盖率,近几年部分地区逐步开展流感疫苗公费项目,老年人则为此项目的主要目标人群^[12]。

3. 慢性病患者接种流感疫苗可降低全因死亡风险、流感相关住院率及感染相关风险,部分慢性病人群流感疫苗接种策略需进一步开展探索性研究。

和老年群体相似,慢性基础疾病患者感染流感病毒后,较同龄健康人群出现严重疾病或死亡的风险增加,流感相关住院率更高^[2]。主要慢性基础疾病包含慢性阻塞性肺疾病(COPD)、心血管疾病(CVD)、糖尿病(DM)、恶性肿瘤等。COPD患者感染流感病毒容易出现严重并发症,主要的COPD临床实践指南均推荐COPD患者接种流感疫苗,疫苗接种可降低住院率和死亡率,尤其是COPD老年患者。一项加拿大的社区调查研究显示,COPD老年患者接种流感疫苗后,流感相关住院率降低22%~43%,且疫苗的有效性不随患者或流感相关因素变化而变化^[13]。丹麦一项纳入241 551例DM患者的回顾性研究对DM患者流感疫苗的保护作用进行了全面的评估,结果发现,疫苗接种可使DM患者全因死亡风险降低17%,CVD相关死亡风险降低16%,急性CVD事件死亡风险降低15%,DM急性并发症入院风险降低11%,流感或肺炎住院风险降低6%^[14]。但DM成年患者流感季流感疫苗接种率还有待提高,美国调查研究显示,在对DM患者流感疫苗接种提出具体建议的基础上,仍有超过1/3的患者未接种疫苗^[15]。肿瘤患者流感疫苗接种的实

践较COPD和DM患者需进一步完善,多项研究仍在探索。丹麦一项大型观察性研究发现,肿瘤患者术后流感疫苗接种率为11.9%,接种患者全因死亡率及肿瘤相关死亡率均显著下降($HR=0.89$ 和 0.82),且研究推荐肿瘤患者应在术后30 d内进行接种^[16]。各种疾病导致的免疫力低下患者也是需要进行流感疫苗接种的慢性病群体之一,例如进行维持性血液透析的患者。但标准剂量的流感疫苗对透析患者的保护作用欠佳,即使增加剂量也不能提供更佳的作用,因此该群体的流感疫苗接种策略还有待探索^[17]。

4. 孕妇接种流感疫苗不仅可显著降低孕妇流感、流感样症状的罹患率和住院、就医的次数,还可以降低婴儿感染流感病毒的风险,减少就医需求和服用抗生素,但孕妇流感疫苗接种率和知晓率偏低。

孕妇由于妊娠后机体免疫和生理上的变化,感染流感病毒后住院、疾病严重程度和死亡风险均较未妊娠女性更高^[2]。孕妇接种流感疫苗可为其自身提供直接保护,并对婴儿产生间接保护作用。IIV3为孕期接种的常见疫苗,多数研究证明其安全有效,但IIV4在孕妇中使用的研究数据较为缺乏。一项Ⅳ期、多中心、单盲RCT对比了IIV3和IIV4在妊娠20~32周的孕妇中的免疫原性及安全性,发现在孕妇中使用IIV4的免疫原性和安全性与IIV3类似,此外,IIV4可通过胎传抗体来保护新生儿免受流感病毒的侵袭^[18]。

雅典一项前瞻性研究也证实了IIV4对孕妇和婴儿的保护作用,该研究纳入423名孕妇及446名婴儿,接种流感疫苗的孕妇流感发生率仅为2.1%,而未接种者的流感发生率为7.5%($OR=3.6$);母亲接种过流感疫苗的婴儿的流感发生率为2.8%,低于母亲未接种过疫苗的婴儿的流感发生率(7.9%; $OR=2.849$)。流感疫苗接种不仅可以显著降低孕妇流感、流感样症状的罹患率和住院、就医的次数,还可以降低婴儿感染流感病毒的风险,减少就医需求和服用抗生素^[19]。然而,孕妇存在和其他高危人群类似的接种率不高的现状。法国一项前瞻性观察性研究发现,仅17%的孕妇在上一次孕期中接种过流感疫苗,而40%和46%的孕妇并不知晓流感病毒感染对于孕妇的危害性和对婴儿的潜在不良事件^[20]。

5. 医务人员接种流感疫苗可有效降低流感病毒感染风险,工作繁忙或成为接种最大阻碍。

医务工作者处在诊疗工作第一线,感染流感病毒的风险高于普通人群,未接种流感疫苗的医务人员实验室确诊的流感发病率约为18.7%,是健康成年人的3.4倍^[2]。流感疫苗可对流感季的医务人员提供保护,疫苗接种总体有效率、H1N1和H3N2的有效率分别为42%、55%和78%^[21]。我国2019~2020流感季医务人员自报的接种率为67%,不可免费接种和工作场所无疫苗接种干预措施的医务人员接种率较低,分别为34%和39%。在“高风险”感染科室工作的医务人员疫苗未接种率达29%,主要原因因为工作太忙没有时间(50%)、认为流感不严重,不接种也没关系(41%)和担

心流感疫苗有不良反应(36%)。为了进一步提高医务人员流感疫苗接种率,研究者建议免费接种、要求或鼓励医务人员接种可提高流感疫苗接种率^[22]。

本文仅实时关注了2020年全年发表的关于流感疫苗在儿童、老年人、慢性病患者和孕妇等高危人群中开展的最新研究,部分结论可能有待进一步的研究。本文旨在实时关注全球及国内流感疫苗研究的最新动态,了解流感疫苗在应用过程中出现的最新问题和最关注的科研问题,例如流感通用疫苗的研发等,为国内流感疫苗应用研究提供参考。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Walter K. Influenza vaccine[J]. JAMA, 2020, 324(14):1476. DOI:10.1001/jama.2020.16846.
- [2] 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(2020-2021)[J].中华流行病学杂志,2020, 41(10):1555-1576. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200904-01126.
- [3] National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group (TWG), Influenza Vaccination TWG. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2020-2021) [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(10):1555-1576. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200904-01126.
- [4] Wang SY, Zheng YH, Jin XY, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in Chinese healthy children aged 3-17 years in one study center of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial, 2016/17 season[J]. Vaccine, 2020, 38(38): 5979-5986. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.07.019.
- [5] Hu YM, Shao M, Hu YS, 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. DOI: 10.1080/21645515.2020.1721994.
- [6] Huang CY, Fu XF, Zhou YQ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents [J]. Vaccine, 2020, 38(6): 1332-1344. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.11.071.
- [7] Chung H, Buchan SA, Campigotto A, et al. Influenza vaccine effectiveness against all-cause mortality following laboratory-confirmed influenza in older adults, 2010-2011 to 2015-2016 seasons in Ontario, Canada[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(5):e1191-1199. DOI: 10.1093/cid/ciaa1862.
- [8] Fabiani M, Volpe E, Faraone M, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing influenza-associated hospitalizations and deaths among the elderly population; Lazio region, Italy, season 2016-2017[J]. Exp Rev Vacc, 2020, 19(5):479-489. DOI:10.1080/14760584.2020.1750380.
- [9] Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy[J]. J Med Virol, 2021, 93(1): 64-65. DOI:10.1002/jmv.26120.
- [10] Aidoud A, Marlet J, Angoulvant D, et al. Influenza vaccination as a novel means of preventing coronary heart disease: Effectiveness in older adults[J]. Vaccine, 2020, 38(32): 4944-4955. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.

- 05.070.
- [10] de La Cruz SP, Cebrino J. Trends, coverage and influencing determinants of influenza vaccination in the elderly: a population-based national survey in Spain (2006-2017) [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(2): 327. DOI: 10.3390/vaccines8020327.
- [11] Lai XZ, Rong HG, Ma XC, et al. Willingness to pay for seasonal influenza vaccination among children, chronic disease patients, and the elderly in China: a national cross-sectional survey[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3): 405. DOI:10.3390/vaccines8030405.
- [12] 曾舸, 郑建东, 刘禾, 等. 全国流感疫苗接种地方公费项目实施情况及影响因素调查[J]. 实用预防医学, 2020, 27(4): 446-451. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.04.017.
- Zeng G, Zheng JD, Liu H, et al. Implementation of local public expenses project for influenza vaccination and its influencing factors in China[J]. *Pract Prev Med*, 2020, 27(4): 446-451. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-3110.2020. 04.017.
- [13] Gershon AS, Chung H, Porter J, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations in older patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(1): 42-52. DOI: 10.1093/infdis/jiz419.
- [14] Modin D, Claggett B, Køber L, et al. Influenza vaccination is associated with reduced cardiovascular mortality in adults with diabetes: a nationwide cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(9): 2226-2233. DOI: 10.2337/dc20-0229.
- [15] Hung MC, Lu PJ, Srivastav A, et al. Influenza vaccination coverage among adults with diabetes, United States, 2007-08 through 2017-18 seasons[J]. *Vaccine*, 2020, 38(42):6545-6552. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.08.008.
- [16] Gögenur M, Fransgård T, Krause TG, et al. Association of postoperative influenza vaccine on overall mortality in patients undergoing curative surgery for solid tumors[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(8): 1821-1827. DOI: 10.1002/ijc.33340.
- [17] Butler AM, Layton JB, Dharnidharka VR, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccine among patients receiving maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1):72-83. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.05.018.
- [18] Vesikari T, Virta M, Heinonen S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(3): 623-629. DOI: 10.1080/21645515.2019.1667202.
- [19] Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, et al. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019[J]. *Vaccine*, 2020, 38(29): 4625-4631. DOI: 10.1016/j. vaccine. 2020. 04.060.
- [20] Bartolo S, Mancel O, Deliege E, et al. Determinants of pregnant women's knowledge about influenza and the influenza vaccine: A large, single-centre cohort study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7):e0236793. DOI: 10.1371/journal.pone.0236793.
- [21] Al Qahtani AA, Selim M, Hamouda NH, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among health-care workers in Prince Sultan Military Medical city, Riyadh, KSA, 2018-2019[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 17(1): 119-123. DOI:10.1080/21645515.2020.1764827.
- [22] Yi HY, Yang Y, Zhang L, et al. Improved influenza vaccination coverage among health-care workers: evidence from a web-based survey in China, 2019/2020 season[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7): 2185-2189. DOI:10.1080/21645515.2020.1859317.

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

<i>OR</i>	比值比	<i>HBcAg</i>	乙型肝炎核心抗原
<i>RR</i>	相对危险度	<i>HBsAg</i>	乙型肝炎e抗原
<i>CI</i>	可信区间	<i>HBsAg</i>	乙型肝炎表面抗原
<i>P_n</i>	第 <i>n</i> 百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
<i>Ct</i> 值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
<i>A</i> 值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		