

# 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<sup>[1-5]</sup>。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)<sup>[5-15]</sup>。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 <sup>[5]</sup>	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 <sup>[6]</sup>	天津	5 月	79/1054	142/1057	0.56(0.42 ~ 0.74)	感冒
3 袁兆虎 <sup>[7]</sup>	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 <sup>[8]</sup>	北京	6 月	9/662	43/532	0.17(0.08 ~ 0.35)	上感,安全性
5 王君 <sup>[9]</sup>	天津	8 月	19/200	51/200	0.37(0.21 ~ 0.65)	安全性
6 解晓华 <sup>[10]</sup>	天津	5 月	60/791	115/749	0.49(0.36 ~ 0.69)	感冒
7 刘民 <sup>[5]</sup>	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 <sup>[11]</sup>	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 <sup>[7]</sup>	江苏	5 月	3/201	8/173	0.32(0.08 ~ 1.24)	上感,安全性
10 孙淑苍 <sup>[12]</sup>	天津	4 月	2/33	16/68	0.26(0.06 ~ 1.19)	缺课、发病、费用
11 韩建平 <sup>[8]</sup>	北京	6 月	16/937	63/1122	0.30(0.17 ~ 0.53)	上感,安全性
12 刘民 <sup>[13]</sup>	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 <sup>[14]</sup>	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 <sup>[13]</sup>	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 <sup>[7]</sup>	江苏	5 月	0/46	2/37	0	上感,安全性
16 韩建平 <sup>[8]</sup>	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<sup>[2-4]</sup>(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 <sup>2</sup> (%)	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%)<sup>[16]</sup>,对成年人的预防效果为 30% (17% ~ 41%)<sup>[17]</sup>,对老年人灭活流感疫苗预防 ILI 的效果为 23% (6% ~ 36%)<sup>[18]</sup>。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)<sup>[19]</sup>和 73% (成年人)<sup>[20]</sup>,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<sup>[21]</sup>,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. 中小学生对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)