

# 中国流感疫苗预防接种技术指南 (2021–2022)

国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组

通信作者: 彭质斌, 中国疾病预防控制中心传染病管理处 102206, Email: pengzb@chinacdc.cn; 冯录召, 中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院 100730, Email: fengluzhao@cams.cn; 王大燕, 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 102206, Email: dayanwang@cnic.org.cn

**【摘要】** 流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病, 严重危害人群健康。流感病毒其抗原性易变, 传播迅速, 每年可引起季节性流行, 在学校、托幼机构和养老院等人群聚集的场所可发生暴发疫情。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。孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础疾病患者等高危人群, 罹患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高。尤其是 2021 年全球新型冠状病毒肺炎(新冠)疫情严重流行态势仍将持续, 今冬明春可能会出现新冠疫情与流感等呼吸道传染病叠加流行的风险。而接种流感疫苗是预防流感的最有效手段, 可以减少流感相关疾病带来的危害及对医疗资源的占用。我国现已批准上市的流感疫苗有三价灭活流感疫苗(IIV3)、四价灭活流感疫苗(IIV4)和三价减毒活流感疫苗(LAIV3), IIV3 包括裂解疫苗和亚单位疫苗, IIV4 为裂解疫苗, LAIV 为减毒疫苗。流感疫苗在我国大多数地区属于非免疫规划类疫苗, 实行自愿、自费接种。2018–2020 年, 中国 CDC 均印发了当年度的《中国流感疫苗预防接种技术指南》。一年来, 新的研究证据在国内外发表, 为更好地指导我国流感预防控制和疫苗应用工作, 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组综合国内外最新研究进展, 在 2020 年版指南的基础上进行了更新和修订, 形成了《中国流感疫苗预防接种技术指南(2021–2022)》。本指南更新的内容主要包括: 第一, 增加了新的研究证据, 尤其是我国的研究结果, 包括流感疾病负担、疫苗效果、疫苗安全性监测、疫苗预防接种成本效果等; 第二, 更新了一年来国家卫生健康委员会流感防控有关政策和措施; 第三, 更新了我国 2021–2022 年度国内批准上市及批签发的流感疫苗种类; 第四, 更新了本年度三价和四价流感疫苗组分; 第五, 更新了 2021–2022 年度的流感疫苗接种建议。本指南建议: 原则上, 接种服务单位应为 ≥6 月龄所有愿意接种流感疫苗且无禁忌证的人提供接种服务。流感疫苗与新冠疫苗的接种间隔应 >14 d。对可接种不同类型、厂家疫苗产品的人群, 可由受种者自愿选择接种任一种流感疫苗, 无优先推荐。结合今年新冠疫情形势, 为尽可能降低流感的危害和对新冠疫情防控的影响, 推荐按照优先顺序对重点和高风险人群进行接种: ①医务人员, 包括临床救治人员、公共卫生人员、卫生检疫人员等; ②大型活动参加人员和保障人员; ③养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所脆弱人群及员工; ④重点场所人群, 如托幼机构、中小学校的教师和学生, 监所机构的在押人员及工作人员等; ⑤其他流感高风险人群, 包括 ≥60 岁的居家老年人、6 月龄~5 岁儿童、慢性病患者、<6 月龄婴儿的家庭成员和看护人员以及孕妇或准备在流感季节妊娠的女性。首次接种或既往接种 <2 剂次流感疫苗的 6 月龄~8 岁儿童应接种 2 剂次, 间隔 ≥4 周, 对 IIV 或 LAIV 均建议上述原则; 2020–2021 年度或以前接种过 ≥2 剂次流感疫苗的儿童, 建议接种 1 剂次; ≥9 岁儿童和成年人仅需接种 1 剂次。建议各地在疫苗供应到位后尽快安排接种工作, 最好在 10 月底前完成免疫接种; 对 10 月底前未接种的对象, 接种单位在整个流行季节都可以提供接种服务。孕妇在孕期的任一阶段均可接种 IIV。本指南适用于从事流感防控

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210913-00732

收稿日期 2021-09-13 本文编辑 王岚

引用本文: 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(2021–2022)[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10): 1722–1749. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210913-00732.



相关的各级疾病预防控制机构工作人员,预防接种点的接种人员,各级医疗机构儿科、内科、感染科等医务人员,以及各级妇幼保健机构的专业人员。根据国内外研究进展,本指南今后亦将定期更新、完善。

**【关键词】** 流感; 疾病负担; 疫苗; 预防接种; 技术指南

**基金项目:** 国家自然科学基金(91846302); 公共卫生应急响应机制运行项目(131031001000200001); 支持新疫苗纳入国家免疫规划的机制以及国家免疫规划专家委员会技术工作组能力建设(OPP1193638)

### **Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2021-2022)**

*National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group (TWG), Influenza Vaccination TWG*

*Corresponding author: Peng Zhibin, Division of Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China, Email: pengzb@chinacdc.cn; Feng Luzhao, School of Population Medicine & Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: fengluzhao@cams.cn; Wang Dayan, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China, Email: dayanwang@cnic.org.cn.*

**【Abstract】** Influenza is a respiratory infectious disease that can seriously affect human health. Influenza virus has frequent antigenic drifts that can facilitate escape from pre-existing population immunity and lead to rapid and widespread transmission. Seasonal influenza is characterized by annual epidemics and outbreaks in places of public gathering such as schools, kindergartens, and nursing homes. According to the World Health Organization (WHO), seasonal influenza causes 3 to 5 million severe cases and 290 000 to 650 000 deaths globally each year. Pregnant women, young children, the elderly, and persons with chronic medical conditions are at highest risk for severe illness and death from influenza virus infection. With the ongoing COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 may co-circulate with influenza and other respiratory viruses in the upcoming winter-spring influenza season. Seasonal influenza vaccination is the most effective way to prevent influenza virus infection and complications from influenza. China has several licensed influenza vaccines - trivalent inactivated influenza vaccines (IIV3), which include split-virus influenza vaccine and subunit vaccine; quadrivalent split-virus inactivated influenza vaccine (IIV4); and trivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV3). With the exception of a few major cities, influenza vaccine is a non-program vaccine, which means that influenza vaccination is not included in China's Expanded Program on Immunization, and recipients must pay for influenza vaccine and its administration. China CDC has issued "Technical Guidelines for Seasonal Influenza Vaccination in China" every year from 2018 to 2020. This past year, there have been scientific and programmatic advances in prevention and control of seasonal influenza. To strengthen technical guidance for prevention and control of influenza and facilitate operational research on influenza vaccination, the National Immunization Advisory Committee (NIAC) Influenza Vaccination Technical Working Group (TWG) updated the 2020-2021 technical guidelines into the "Technical Guidelines for Seasonal Influenza Vaccination in China (2021-2022)." The new version has updates in five key areas: (1) new research evidence, especially from studies in China, on disease burden, vaccine effectiveness, vaccine-avoidable disease burden, vaccine safety monitoring, and cost-effectiveness and cost-benefit analyses, (2) policies and measures for influenza prevention and control that were issued by National Health Commission (NHC) in the past year, (3) licensure of a new seasonal influenza vaccine in time for the 2021-2022 season, (4) composition of the northern hemisphere trivalent and quadrivalent influenza vaccines for the 2021-2022 season, and (5) recommendations for influenza vaccination during the 2021-2022 influenza season. The recommendations specify that immunization clinics should provide influenza vaccine to all persons aged 6 months and above who are willing to be vaccinated and do not have contraindications; the interval between receipt of influenza vaccine and COVID-19 vaccine should at least 14 days; and there is no preference for one influenza vaccine over another for persons for whom more than one licensed, recommended, and appropriate vaccine is available. Considering the global COVID-19 pandemic and the need to decrease risk of influenza virus infection and minimize potential impact on COVID-19 prevention and control, we recommend the following target population priorities in preparation for the 2021-2022 influenza season: (1) healthcare workers, including clinical doctors and nurses, public health professionals, and quarantine professionals, (2) volunteers and staff who provide service and

support for large events, (3) people living in nursing homes or welfare homes and staff who take care of vulnerable, at-risk individuals, (4) people who work in high population density settings, including teachers and students in kindergartens, primary, and secondary schools and prisoners and prison staff, and (5) people with high risk of complications from influenza, including adults  $\geq 60$  years of age, children 6-59 months of age, persons with certain chronic conditions, family members and caregivers of infants  $< 6$  months of age, and pregnant women and women who plan to become pregnant during the influenza season. Children 6 months through 8 years of age who have never received influenza vaccine or who have received only one lifetime dose require 2 doses of influenza vaccine that are administered at least 4 weeks apart. This recommendation applies to both IIV and LAIV. If children received 2 doses of influenza vaccine in the 2020-2021 influenza season or received more than 2 doses of influenza vaccine in prior influenza seasons, 1 dose of influenza vaccine is recommended. People more than 9 years old require only 1 dose of influenza vaccine. People should receive influenza vaccination by the end of October, and influenza vaccine should be offered as soon as it is available. For people unable to be vaccinated before the end of October, influenza vaccine will continue to be offered throughout the season. Influenza vaccine is recommended for pregnant women during any trimester of pregnancy. These guidelines are intended for use by staff of CDCs at all levels who work on influenza control and prevention; immunization clinic staff members; healthcare workers from departments of pediatrics, internal medicine, and infectious diseases; and staff of maternity and child care institutions at all levels. The guidelines will be periodically updated as new evidence becomes available.

**【Key words】** Influenza; Disease burden; Vaccine; Vaccination; Technical guidelines

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (91846302); the Emergency Response Mechanism Operation Program (131031001000200001); Support the New Vaccines Introduction Mechanism for China's National Immunization Program and the Capacity Building of National Immunization Advisory Committee Technical Working Groups (OPP1193638)

流感是流感病毒引起的对人类健康危害较重的呼吸道传染病,流感病毒抗原性易变,传播迅速,每年可引起季节性流行,在学校、托幼机构和养老院等人群聚集的场所可发生暴发疫情。全人群对流感普遍易感,孕妇、婴幼儿、老年人和慢性病患者等高危人群感染流感后危害更为严重。尤其是今年全球新型冠状病毒肺炎(新冠)疫情严重流行态势仍将持续,今冬明春可能会出现新冠疫情与流感等呼吸道传染病叠加流行的风险。而接种流感疫苗是预防流感的最有效手段,可以减少流感相关疾病带来的危害及对医疗资源的占用。2018-2020年,中国CDC均印发了当年度的《中国流感疫苗预防接种技术指南》。一年来,新的研究证据在国内外发表,为更好地指导我国流感预防控制和疫苗应用工作,国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组综合国内外最新研究进展,在2020年版指南的基础上进行了更新和修订,形成了《中国流感疫苗预防接种技术指南(2021-2022)》。

本指南更新的内容主要包括:第一,增加了新的研究证据,尤其是我国的研究结果,包括流感疾病负担、疫苗效果、疫苗安全性监测、疫苗预防接种成本效果等;第二,更新了一年来的国家卫生健康委员会流感防控有关政策和措施;第三,更新了我国

2021-2022年度国内批准上市及批签发的流感疫苗种类;第四,更新了本年度三价和四价流感疫苗组分;第五,更新了2021-2022年度的流感疫苗接种建议。

#### 一、病原学基础、临床特点和实验室诊断

流感病毒属于正粘病毒科,是单股、负链、分节段的RNA病毒。根据病毒核蛋白和基质蛋白,分为甲、乙、丙、丁(或A、B、C、D)型。甲型流感病毒根据病毒表面的血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)的蛋白结构和基因特性,可分为多种亚型。目前,发现的HA和NA分别有18个(H1~18)和11个(N1~11)亚型<sup>[1]</sup>。甲型流感病毒除感染人外,在动物中广泛存在,如禽类、猪、马、海豹以及鲸鱼和水貂等。乙型流感分为Victoria系和Yamagata系,可在人群中循环,最近数据显示海豹也可被感染<sup>[2-3]</sup>。丙型流感病毒感染人、狗和猪,仅导致上呼吸道感染的散发病例<sup>[4]</sup>。丁型流感病毒,主要感染猪、牛等,尚未发现感染人<sup>[5-7]</sup>。目前,引起流感季节性流行的病毒是甲型中的H1N1、H3N2亚型及乙型病毒的Victoria系和Yamagata系。

流感一般表现为急性起病、发热(部分病例可出现高热,达39℃~40℃),伴畏寒、寒战、头痛、肌

肉、关节酸痛、极度乏力、食欲减退等全身症状,常有咽痛、咳嗽,可有鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、结膜轻度充血,也可有呕吐、腹泻等症状。轻症流感常与普通感冒表现相似,但其发热和全身症状更明显。重症病例可出现病毒性肺炎、继发细菌性肺炎、急性呼吸窘迫综合征、休克、弥漫性血管内凝血、心血管和神经系统等肺外表现及多种并发症<sup>[1,8]</sup>。流感的症状是临床常规诊断和治疗的主要依据。但由于流感的症状、体征缺乏特异性,易与普通感冒和其他上呼吸道感染相混淆<sup>[9]</sup>。流感确诊有赖于实验室诊断,检测方法包括病毒核酸检测、病毒分离培养、抗原检测和血清学检测<sup>[10]</sup>。

## 二、流行病学

### (一) 传染源、传播方式及潜伏期

流感患者和隐性感染者是季节性流感的主要传染源,主要通过其呼吸道分泌物的飞沫传播,也可以通过口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触传播<sup>[1,11]</sup>。常见潜伏期为 1~4 d (平均 2 d),从潜伏期末到发病的急性期都有传染性。一般感染者在临床症状出现前 24~48 h 即可排出病毒,排毒量在感染后 0.5~1.0 d 显著增加,在发病后 24 h 内达到高峰<sup>[12]</sup>。成年人和较大年龄儿童一般持续排毒 3~8 d (平均 5 d),患者感染不同毒株的排毒时间也会有差异。住院成年人患者可在发病后持续 1 周或更长的时间排毒,排毒量也更大<sup>[4]</sup>。低龄儿童发病时的排毒量与成年人相同,但排毒量下降更慢,排毒时间更长<sup>[13]</sup>。与成年人相比,婴幼儿病例中,长期排毒很常见(1~3 周)。老年人和 HIV 感染者等免疫功能低下或缺陷人群的病毒清除能力更差,排毒时间更长<sup>[12,14]</sup>。

### (二) 流感在我国的流行特点和季节性

流感在温带地区表现为每年冬春季的季节性流行和高发<sup>[15-17]</sup>。热带地区尤其在亚洲,流感的季节性呈高度多样化,既有半年或全年周期性流行,也有全年循环<sup>[16-19]</sup>。

2013 年,一项针对我国不同区域流感季节性的研究显示<sup>[20]</sup>,我国 A 型流感的年度周期性随纬度增加而增强,且呈多样化的空间模式和季节性特征:北纬 33° 以北的北方省份,呈冬季流行模式,每年 1~2 月单一年度高峰;北纬 27° 以南的最南方省份,每年 4~6 月单一年度高峰;两者之间的中纬度地区,每年 1~2 月和 6~8 月的双周期高峰;而 B 型流感在我国大部分地区呈单一冬季高发。2018 年一项研究对我国 2005~2016 年度 B 型流感流行特征

进行了系统分析<sup>[21]</sup>,总体而言,我国 B 型流感的流行强度低于 A 型;但在部分地区和部分年份,B 型流感的流行强度高于 A 型,且 B/Yamagata 系和 B/Victoria 系交替占优势,以冬春季流行为主,不同系的流行强度在各年间存在差异。

### (三) 疾病负担

#### 1. 健康负担:

(1) 全人群:据 WHO 估计,流感在全球每年可导致 300 万~500 万的重症和 29 万~65 万呼吸道疾病相关死亡<sup>[22]</sup>。全人群对流感普遍易感,儿童罹患率高于成年人。根据一项对全球 32 个流感疫苗接种随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中未接种疫苗人群的流感罹患率统计,有症状流感罹患率在儿童(<18 岁)中为 12.7% (95%CI: 8.5%~18.6%),在成年人中为 4.4% (95%CI: 3.0%~6.3%),≥65 岁老年人为 7.2% (95%CI: 4.3%~12.0%);各人群感染率(包括无症状感染)分别为:儿童 22.5% (95%CI: 9.0%~46.0%),成年人 10.7% (95%CI: 4.5%~23.2%),老年人 8.8% (95%CI: 7.0%~10.8%)<sup>[23]</sup>。一项利用我国全国门急诊流感样病例(influenza-like illness, ILI)和流感病原学监测数据进行流感相关门诊就诊疾病负担的模型估算结果显示<sup>[24]</sup>:在 2006~2015 年,中国平均每年流感相关 ILI 超额门诊就诊负担为 2.5 人次/千人,最高为 2009 年甲型 H1N1 流感大流行时的 7.8 人次/千人;≤14 岁儿童 ILI 门诊就诊负担最重(4.5 人次/千人),显著高于 15~59 岁成年人(2.3 人次/千人)和 ≥60 岁老年人(1.1 人次/千人)。国内学者利用系统文献检索获得我国 2006~2017 年流感相关 ILI 超额门急诊就诊率、严重急性呼吸道感染(severe acute respiratory infection, SARI)住院率和呼吸系统疾病超额死亡率,对中国 2006~2019 年流感疾病负担进行估计,结果表明<sup>[25]</sup>:我国平均每年流感导致的 ILI 超额门急诊就诊例数为 300 万,SARI 住院病例数为 234 万,呼吸系统疾病超额死亡例数为 9 万。

一项基于全国流感监测和死因监测数据、使用线性回归模型估计流感相关超额呼吸系统疾病死亡的研究结果显示<sup>[26]</sup>:2010~2011 至 2014~2015 流行季节,全国平均每年有 8.8 万 (95%CI: 8.4 万~9.2 万)例流感相关呼吸系统疾病超额死亡,占呼吸系统疾病死亡的 8.2% (95%CI: 7.8%~9.6%);全年龄组的超额死亡率平均为 6.5/10 万人年 (95%CI: 6.3/10 万人年~6.8/10 万人年);≥60 岁老年人的流感相关超额死数占全人群的 80%,其超额死亡率显著

高于<60岁人群(38.5/10万人年 vs. 1.5/10万人年)。

(2)慢性基础性疾病患者:与同龄健康成年人相比,慢性基础疾病患者感染流感病毒后,更易出现严重疾病或死亡,其流感相关住院率和超额死亡率更高。近期一项研究基于全球流感住院监测网络分析发现,2013-2014北半球流感季,40%的流感相关住院病例患有慢性基础疾病;对于大多慢性基础疾病而言,A(H3N2)、A(H1N1)pdm09亚型和B/Yamagata系所致重症流感的风险无显著差异<sup>[27]</sup>。2017-2018年度,中国浙江省开展的一项多中心、回顾性观察性研究发现,>14岁A型流感住院患者中,患有慢性肺部疾病(chronic lung diseases, CLD)(OR=2.581, 95%CI: 1.447~4.603)和糖尿病(OR=2.042, 95%CI: 1.135~3.673)的患者出现重症肺炎的风险更高<sup>[28]</sup>。澳大利亚一项对患有CLD的儿童开展的10年队列研究提示<sup>[29]</sup>,CLD患儿和非CLD儿童流感相关住院率分别为3.9(95%CI: 2.6~5.2)/1 000人年和0.7(95%CI: 0.5~0.9)/1 000人年。与健康人群相比,慢性基础性疾病患者流感相关死亡率明显增高。一项综述性研究发现,流感流行季节慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)患者甲型流感相关超额病死率超过30%,明显高于健康人群( $\leq 0.1\%$ )<sup>[30]</sup>。中国台湾地区一项研究回顾了2016-2018年某医疗机构的实验室确诊流感重症患者,发现患有肝硬化(校正后HR=3.94, 95%CI: 1.07~14.45)或风湿性疾病(校正后HR=7.45, 95%CI: 2.34~23.69)是流感相关死亡的危险因素<sup>[31]</sup>。

(3)孕妇:流感对孕妇的健康危害比较严重。由于妊娠后机体免疫<sup>[32]</sup>和生理<sup>[33]</sup>上的变化,孕妇感染流感病毒后的住院、严重疾病和死亡风险较未孕育龄女性更高<sup>[34-35]</sup>。中国苏州地区孕妇队列的急性呼吸道感染主动监测研究发现<sup>[36]</sup>,2015-2016流行季纳入4 362名孕妇(46%孕早期、48%孕中期、6%孕晚期)队列中,每100名孕妇的孕期中约有4人可能发生流感感染引起的急性呼吸道感染事件;该队列另一项研究评估了2015-2018流行季孕妇流感发病率,结果显示连续3个流行季孕妇流感发病率(/100人月)分别为0.7、1.0、2.1,孕妇流感发病率逐年上升<sup>[37]</sup>。日本一项研究表明,2010-2011至2013-2014四个流行季中,孕妇比育龄妇女更容易发生呼吸系统疾病相关的住院(RR=4.3, 95%CI: 1.96~9.41)<sup>[38]</sup>。美国流感住院监测网络2010/11-2017/18八年数据的分析也发现,尽管育

龄女性平均每年仅9%妊娠,但育龄女性流感相关住院中24%~34%为孕妇<sup>[39]</sup>。2019年发表的一项队列和病例对照研究的Meta分析,对33项研究中的36 498例实验室确诊流感的育龄女性门诊或住院病例个案的分析发现,孕妇住院风险是非孕妇的6.80倍(95%CI: 6.02~7.68)<sup>[40]</sup>。美国一项1998-2005年孕妇流感死亡负担研究显示,研究期间孕妇流感相关死亡率平均为3.1/100万活产<sup>[41]</sup>,孕晚期孕妇流感相关死亡率最高。西班牙一项回顾性队列研究纳入了约20万孕妇,结果表明孕晚期因流感住院风险显著增加(RR=1.9, 95%CI: 1.0~3.4)<sup>[42]</sup>。我国一项关于2009年大流行期间A(H1N1)pdm09型住院病例的研究发现,孕妇仅占育龄妇女人口数的3%,但A(H1N1)pdm09型死亡病例中20%为孕妇,其中仅7%患有慢性基础性疾病;与未妊娠的健康育龄妇女相比,孕妇出现严重疾病的风险增加3.3倍(95%CI: 2.7~4.0),孕中期(OR=6.1)和孕晚期(OR=7.6)出现严重疾病的风险进一步增加<sup>[43]</sup>。研究还显示,孕妇患流感可对胎儿和新生儿产生影响,出现死产、婴儿死亡、早产和出生低体重等<sup>[44-46]</sup>。

(4)儿童:每年流感流行季节,儿童流感罹患率约为20%~30%<sup>[47]</sup>,在某些高流行季节,儿童流感年感染率可高达50%左右<sup>[48-49]</sup>。一项关于流感罹患率(包括有症状和无症状的感染)的综述研究提示<sup>[23]</sup>,<18岁儿童流感罹患率约为22.5%(95%CI: 9.0%~46.0%),而成年人流感罹患率约为10.7%(95%CI: 4.5%~23.2%)。一项关于我国北方地区2018-2019流行季儿童和成年人流感病毒感染率的研究发现,儿童季节性流感总体感染率(31%)和A(H3N2)亚型感染率(17%)均显著高于成年人感染率(21%, 10%)<sup>[50]</sup>。2017-2018流行季,北京市流感感染率和发病率研究提示,0~4岁组和5~14岁组发病率最高,分别为33.0%(95%CI: 26.4%~43.1%)和21.7%(95%CI: 17.4%~28.4%)<sup>[51]</sup>。2011-2017流行季,苏州市<5岁儿童确诊流感导致的ILI就诊率为6.4/100人年,其中2011-2012流行季就诊率最高,达到20.5/100人年<sup>[52]</sup>。

<5岁儿童感染流感后出现重症的风险较高。一项对全球<5岁儿童开展的流感相关呼吸系统感染疾病负担系统综述模型研究提示<sup>[53]</sup>:2018年全球<5岁儿童约有10 950万[不确定区间(uncertainty range, UR):6 310万~19 060万]感染流感病毒,1 010万(UR:680万~1 510万)流感相关急

性下呼吸道感染 (acute lower respiratory infection, ALRI), 87 万 ( $UR: 54.3$  万~ $141.5$  万) 流感相关 ALRI 住院病例, 1.53 万 ( $UR: 0.58$  万~ $4.38$  万) 流感相关 ALRI 住院病例死亡, 3.48 万 ( $UR: 1.32$  万~ $9.72$  万) 流感相关 ALRI 病例死亡。湖北省荆州市一项基于人群的研究表明, 流感导致的 SARI 住院患者中 69% 为 <5 岁儿童, 该年龄组流感相关 SARI 住院率达 2 021/10 万人年~2 349/10 万人年, 其中 6~11 月龄婴儿住院率最高 (3 603/10 万人年~3 805/10 万人年)<sup>[54]</sup>。苏州市开展的 2011-2016 流行季 <5 岁儿童流感确诊住院率研究提示<sup>[55]</sup>, 研究期间 <5 岁儿童流感确诊 SARI 住院率范围是 4 人次/千人 (95%CI: 2 人次/千人~5 人次/千人) (2012-2013 流行季) 至 16 人次/千人 (95%CI: 14 人次/千人~19 人次/千人) (2011-2012 流行季)。儿童感染流感可导致死亡, 患基础性疾病的儿童死亡风险显著高于健康儿童, 但也有将近半数的死亡病例发生在健康儿童<sup>[47]</sup>。一项对全球流感相关死亡的模型研究估计, 纳入的 92 个国家每年约有 9 243~105 690 名 <5 岁儿童死于流感相关呼吸系统疾病<sup>[22]</sup>。

(5) 学生: 学校作为封闭的人群密集场所, 以学校为基础的流疫情暴发往往早于并加剧季节性和大流行性流感在社区的传播<sup>[56]</sup>, 容易造成流感病毒的传播<sup>[57-58]</sup>。我国每年报告的流感暴发疫情中, >90% 发生在学校和托幼机构。与其他人群相比, 学龄儿童的流感感染率最高<sup>[59]</sup>。2016-2019 年湖北省 ILI 暴发疫情发生的场所主要在小学、中学和托幼机构, 其中小学发生疫情 241 起 (70.26%), 中学发生 62 起 (18.08%), 托幼机构发生疫情 22 起 (6.41%)<sup>[60]</sup>。杭州市 2018 年 9 月至 2020 年 1 月学生因流感样症状缺勤监测资料分析发现, 因流感样症状缺勤人天数占总因病缺勤人天数的 17.29% (158 171/914 787), 缺勤率为 0.11% (158 171/149 129 885)<sup>[61]</sup>。经估算, 北京市 2015-2016 流行季 5~14 岁儿童流感病毒感染率为 18.7% (95%CI: 12.9%~24.5%), 明显高于青壮年和老年人群<sup>[62]</sup>。学龄儿童在学校、家庭和社区的流感传播中发挥重要的作用, 流感流行可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤<sup>[63-64]</sup>。

(6) 医务人员: 近两年关于医务人员流感健康负担的研究较少, 尤其是国内数据。既往研究发现, 与普通人群相比, 医护人员接触流感患者的机会较多, 因而感染流感病毒的风险高于普通人群<sup>[65]</sup>。一项对 1957-2009 年全球 29 项研究的 Meta

分析显示, 未接种流感疫苗的医务人员每季节实验室确诊的流感发病率平均为 18.7% (95%CI: 15.8%~22.1%), 是健康成年人的 3.4 倍 (95%CI: 1.2~5.7)<sup>[66]</sup>。2016 年发表的一项系统综述显示, 在甲型 H1N1 流感大流行期间, 与普通人群相比, 医务人员感染风险较高 ( $OR=2.08$ , 95%CI: 1.73~2.51), 而临床医生的风险更高 ( $OR=6.03$ , 95%CI: 2.11~17.8)<sup>[67]</sup>。2019 年 WHO 进行的一项快速证据评估的结果也提示, 与普通人群相比, 医务人员感染流感病毒的风险更高<sup>[68]</sup>, 且医务人员感染流感病毒可增加院内感染的风险。

有研究显示在感染流感病毒的医务人员中, 35% 为无症状感染<sup>[69]</sup>, >75% 出现流感样症状后仍继续工作<sup>[70-71]</sup>。虽然难以量化传播风险, 感染流感病毒的医务人员即便是无症状感染仍有可能在医护人员环境中传播流感病毒给高危人群, 从而导致重症和死亡的发生<sup>[72]</sup>。另外, 由于疾病导致的缺勤还可能影响医疗体系的正常运转。意大利的研究显示, 与非流感流行季相比, 流感流行季医务人员的缺勤率增加 70%; 接种疫苗的医务人员缺勤天数少于未接种者 (1.74 d/人 vs. 2.71 d/人)<sup>[73]</sup>。另一项研究提示, 2005 年 1-10 月未接种流感疫苗的医务人员人均因 ILI 缺勤 1.75 d, 与接种组相比, 因流感样症状缺勤增加 25%<sup>[74]</sup>。

(7) 老年人: 老年人对流感病毒普遍易感, 一项纳入 32 项 RCT 的系统综述发现, 未接种流感疫苗的 ≥65 岁人群中, 实验室确诊的有症状流感罹患率为 7.2% (95%CI: 4.3%~12.0%), 高于成年人 4.4% (95%CI: 3.0%~6.3%) 的罹患率<sup>[23]</sup>。北京市基于 SARI 监测的研究显示, ≥60 岁老年人在 2014-2015 流行季和 2015-2016 流行季中流感相关 SARI 住院率分别为 105/10 万 (95%CI: 85/10 万~129/10 万) 和 66/10 万 (95%CI: 50/10 万~86/10 万), 远高于 25-58 岁 (95%CI: 4/10 万~10/10 万)<sup>[75]</sup>。

流感也可导致老年人出现相当高的住院负担, ≥60 岁老年人相关住院患者经济负担高于其他年龄人群。2010-2012 流行季湖北省荆州地区基于人群的研究发现, ≥65 岁老年人中确诊流感导致的 SARI 病例住院率为 89/10 万~141/10 万<sup>[54]</sup>。2013 年我国 ≥65 岁老年人流感门急诊病例的总经济负担为 129 美元/人, 其中直接医疗成本占 47%。老年人流感住院病例的总经济负担 (2 735 美元/人) 约为门诊病例的 20 倍以上; 高于其他年龄组 (1 417~1 621 美元/人)<sup>[76]</sup>。

老年人罹患流感后易出现严重并发症,重症和死亡风险较高。一项关于全球流感超额死亡率的模型研究表明,<65岁人群中流感相关呼吸道超额死亡率为0.1/10万~6.4/10万,65~74岁为2.9/10万~44/10万,≥75岁为17.9/10万~223.5/10万<sup>[22]</sup>。2017-2018流行季(以B型流感为主)欧洲地区一项超额死亡研究提示,≥65岁老年人流感相关全死因超额死亡率为154.1/10万(95%CI:149.4/10万~158.9/10万)<sup>[77]</sup>。我国不同地区流感超额死亡研究显示,≥65岁老年人流感相关的呼吸和循环系统疾病、全死因超额死亡率分别为64/10万~147/10万、75/10万~186/10万<sup>[78-80]</sup>,与新加坡<sup>[79,81]</sup>、葡萄牙<sup>[82]</sup>、美国<sup>[83]</sup>等发达国家接近。与其他年龄组相比,流感相关死亡风险在老年人中最高。≥65岁老年人流感相关超额死亡率远高于0~64岁组,80%~95%的流感相关超额死亡发生在≥65岁老年人<sup>[26,78-80,84]</sup>。

在新冠疫情全球大流行的背景下,流感的交叉流行会带来叠加效应负担,华中科技大学同济医学院附属同济医院的统计显示,2020年1-2月期间,在93名新型冠状病毒感染者中合并感染流感病毒的高达46名(占49%)<sup>[85]</sup>。如果新冠病毒与流感病毒感染相重叠,大量具有相似呼吸道感染症状的病例就诊,将增加医疗机构对新冠肺炎病例鉴别诊断的复杂性,部分新冠肺炎病例可能难以得到及时发现和管理,将加剧新冠病毒传播风险。许多呼吸道感染相关重症住院病例也将导致病床、呼吸机、重症监护室的需求加剧增加。

此外,养老院、疗养院等老年人集体居住的机构容易出现流感暴发疫情<sup>[86]</sup>。

2. 经济负担和健康效用:我国现有流感相关经济负担研究大多集中在广东<sup>[87-89]</sup>、山东<sup>[90]</sup>、江苏<sup>[91-93]</sup>、上海<sup>[94-97]</sup>、浙江<sup>[98]</sup>、天津<sup>[99-101]</sup>和北京<sup>[102]</sup>等发达地区。流感门诊病例直接医疗费用在195~804元之间,直接非医疗费用在46~212元之间,间接费用在139~963元之间,总经济负担在464~1320元之间<sup>[102-103]</sup>;流感住院病例直接医疗费用在2625~20712元之间,直接非医疗费用为1200~1809元之间,间接费用在204~2408元之间,总经济负担在9832~25768元之间<sup>[102-103]</sup>。一项最新研究显示,2019年全国流感相关经济负担为263.81亿元,约占当年国内生产总值(gross domestic product, GDP)的0.266%,其中住院病例、门急诊病例和早亡引起生产力损失占比分别占总经济负担的86.4%、11.3%和2.4%<sup>[25]</sup>。流感相关经

济负担在不同人群亚组间经济负担差异有统计学意义,>60岁病例的直接经济负担较重<sup>[103]</sup>;儿童和18~60岁人群误工成本较高因而间接经济负担较重<sup>[104]</sup>;城市地区病例经济负担高于农村地区<sup>[103]</sup>;患有慢性基础性疾病的流感患者其门诊和住院费均高于无基础性疾病的流感患者<sup>[76]</sup>;未接种流感疫苗的老年ILI经济负担显著高于接种者(639元 vs. 418元)<sup>[105]</sup>。

超过60%的流感门诊和住院病例报告具有疼痛、不适和焦虑、沮丧<sup>[106]</sup>。在罹患流感期间,患者的健康效用值显著下降,门诊病例的健康效用值介于0.50~0.70之间,住院病例介于0.23~0.62之间<sup>[106-109]</sup>。门诊和住院病例在感染前后的健康效用下降值高达0.43和0.59<sup>[106]</sup>。不同亚组流感患者的生存质量也存在一定差异,与无基础性疾病的流感病例相比,有基础性疾病的门诊和住院病例的健康效用值较低(门诊:0.57 vs. 0.63,住院:0.54 vs. 0.63)<sup>[106]</sup>;接种流感疫苗的病例健康效用值较高(37.73 vs. 29.55, SF-8量表测量)<sup>[109]</sup>。尽管流感患病期间健康效用值下降幅度较大,但由于病程较短,且绝大部分人能完全恢复到感染前健康水平,因此患者的质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)损失有限,门诊和住院流感病例在患病期间的QALY损失仅为0.004 0~0.009 7 QALY和0.009~0.031 QALY<sup>[106-108]</sup>。

#### (四)流感的预防治疗措施

每年接种流感疫苗是预防流感最有效的手段,可以显著降低接种者罹患流感和发生严重并发症的风险。奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦等NA抑制剂、HA抑制剂阿比多尔和聚合酶抑制剂法匹拉韦等是甲型和乙型流感的有效治疗药物,早期尤其是发病48h之内应用抗流感病毒药物能显著降低流感重症和死亡的发生率。抗病毒药物应在医生的指导下使用。药物预防不能代替疫苗接种,只能作为没有接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫能力的重症流感高危人群的紧急临时预防措施,可使用奥司他韦、扎那米韦等。

采取日常防护措施也可以有效减少流感的感染和传播,包括:保持良好的呼吸道卫生习惯,咳嗽或打喷嚏时,用纸巾、毛巾等遮住口鼻;勤洗手,尽量避免触摸眼睛、鼻或口;均衡饮食,适量运动,充足休息等。避免近距离接触流感样症状患者,流感流行季节,尽量避免去人群聚集场所;出现流感样症状后,患者应居家隔离观察,不带病上班、上课,

接触家庭成员时戴口罩,减少疾病传播;流感样症状患者去医院就诊时,患者及陪护人员要戴口罩,避免交叉感染。

### 三、流感疫苗

#### (一)国内外上市的流感疫苗

全球已上市的流感疫苗分为流感灭活疫苗(inactivated influenza vaccine, IIV)、流感减毒活疫苗(live attenuated influenza vaccine, LAIV)和重组流感疫苗(recombinant influenza vaccines, RIV)。按照疫苗所含组分,流感疫苗包括三价和四价,三价疫苗组分含有 A(H3N2)亚型、A(H1N1)亚型和 B 型毒株的 1 个系,四价疫苗组分含 A(H3N2)亚型、A(H1N1)亚型和 B 型 Victoria 系、Yamagata 系。根据生产工艺,又可分为基于鸡胚、基于细胞培养和 RIV。国外还上市了针对特定人群的高抗原含量灭活流感疫苗、佐剂疫苗以及皮内接种疫苗等。

我国现已批准上市的流感疫苗有三价灭活流感疫苗(IIV3)、四价灭活流感疫苗(IIV4)和三价减毒活疫苗(LAIV3)。IIV3 包括裂解疫苗和亚单位疫苗,IIV4 为裂解疫苗,LAIV3 为减毒疫苗。2021-2022 年度,有 10 家厂家供应流感疫苗,具体流感疫苗生产企业及其产品信息见表 1。

表 1 2021-2022 年度国内批签发的流感疫苗类型、规格

厂家	疫苗类型	规格
三价灭活疫苗		
深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司	裂解	0.5 ml/0.25 ml
华兰生物疫苗股份有限公司	裂解	0.5 ml/0.25 ml
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5 ml/0.25 ml
北京科兴生物制品有限公司	裂解	0.5 ml/0.25 ml
中逸安科生物股份有限公司	亚单位	0.5 ml
大连雅立峰生物制药有限公司	裂解	0.5 ml/0.25 ml
三价减毒活疫苗		
长春百克生物科技股份公司	减毒活疫苗	0.2 ml
四价灭活疫苗		
华兰生物疫苗股份有限公司	裂解	0.5 ml
江苏金迪克生物技术股份有限公司	裂解	0.5 ml
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5 ml
上海生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5 ml
武汉生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5 ml
北京科兴生物制品有限公司	裂解	0.5 ml

注:数据来源:中国食品药品检定研究院

#### (二)免疫原性、效力和效果

免疫原性是指抗原能够刺激机体形成特异抗体或致敏淋巴细胞的能力,评价指标主要为病毒株特异性血凝抑制剂(HI)抗体水平和血清抗体阳转率,评价结果会受接种者年龄、免疫功能和接种前

抗体水平的影响。疫苗的效力通常是指其在上市前 RCT 中理想条件下的有效性;疫苗的效果则指其在人群中实际应用的有效性。评价流感疫苗效力和效果的结局指标主要包括血清抗体水平和阳转率、实验室确诊流感、急性呼吸道疾病或 ILI 就诊、流感和肺炎相关住院或死亡等。

目前,我国供应的 IIV,其接种后 A(H3N2)、A(H1N1)亚型和 B/Yamagata、B/Victoria 系的 HI 抗体阳转率、HI 抗体几何平均滴度(GMT)平均增长倍数和血清抗体保护率均达到上述标准,具有较好的免疫原性<sup>[110-112]</sup>。此外,我国还批准上市了一种鼻喷 LAIV3。根据研究发表数据,LAIV 在婴幼儿、学龄儿童的免疫反应较成年人好<sup>[113-115]</sup>,具有良好免疫原性<sup>[116-117]</sup>。

1. 全人群:IIV 在健康成年人中免疫原性良好<sup>[118]</sup>。2018-2019 年度我国开展的一项 IIV4 接种后免疫原性研究也提示,IIV3 或 IIV4 接种 1 个月后血清抗体滴度均达到较高水平,接种 IIV3 或 IIV4 对甲型 H1N1 和 A(H3N2)亚型流感的血清阳转率差异无统计学意义,但接种 IIV4 后对 B(Victoria)系流感的血清阳转率高于 IIV3<sup>[119]</sup>。2018 年纳入 2 320 名研究对象的比较 IIV4 和 IIV3 的随机对照双盲 III 期临床试验表明<sup>[120]</sup>,IIV4 接种后针对 H1N1、H3N2、BV 和 BY 的血清阳转率分别为 77.15%、81.93%、60.14% 和 64.57%,血清 GMT 分别为 523.91、274.13、115.35 和 257.81,与 IIV3 中所含组分的免疫原性相当。2018-2019 年纳入 320 名研究对象 IIV4 的 RCT 显示<sup>[121]</sup>,在全人群中,四价灭活亚单位疫苗和裂解疫苗的血清保护率总体相当。国外 RCT 的 Meta 分析显示,在 ≥18 岁成年人中,四价流感疫苗与三价流感疫苗在相同疫苗株的血清保护率和抗体阳转率方面差异无统计学意义,四价流感疫苗中增加的 B 型流感系的抗体保护率和抗体阳转率明显高于三价流感疫苗<sup>[122-123]</sup>。

在健康成年人中,根据 RCT 的系统综述估计,接种灭活流感疫苗可预防 59%(95%CI:51%~66%)的实验室确诊流感<sup>[124-125]</sup>;当疫苗株和流行株匹配时,接种 IIV 可减少 42%(95%CI:9%~63%)的 ILI 就诊<sup>[125]</sup>。一项系统综述纳入了 1998-2008 年国内文献中的 2 项 RCT 和 11 项队列研究<sup>[126]</sup>,显示流感疫苗对我国 18~59 岁成年人 ILI 的预防效果为 47%(95%CI:25%~63%)。在全年龄组人群中,检测阴性病例对照研究的系统综述(包含 2004-2015 年的 56 项研究)发现流感疫苗对不同型别和亚型流感



的预防效果有明显差异,其中 B 型为 54%(95%CI: 46%~61%),A(H1N1)pdm09 亚型(2009 年及以后)为 61%(95%CI: 57%~65%),H1N1 亚型(2009 年之前)为 67%(95%CI: 29%~85%),H3N2 亚型为 33%(95%CI: 26%~39%)<sup>[127]</sup>。

2. 孕妇:国外多项研究提示妊娠期接种流感疫苗,具有良好免疫原性<sup>[128-130]</sup>。妊娠期接种流感疫苗,既可保护孕妇,降低孕期患流感、孕期发热、子痫前期、胎盘早破的风险,也可通过胎传抗体保护<6 月龄无法接种流感疫苗的新生儿免于罹患流感<sup>[131-134]</sup>。在 4 项 RCT 和 3 项观察性研究的 Meta 分析中,孕期接种流感疫苗对<6 月龄婴儿实验室确诊的流感的保护率为 48%(95%CI: 33%~59%);在 4 项观察性研究的 Meta 分析中,孕期接种流感疫苗对<6 月龄婴儿实验室确诊的流感相关住院的保护率为 72%(95%CI: 39%~87%)<sup>[135]</sup>。2019 年一项 Meta 分析指出<sup>[136]</sup>,相较于孕早期接种流感疫苗,孕晚期接种流感疫苗的孕妇及其新生儿体内 HI 滴度上升倍数更高,且孕晚期接种流感疫苗更有利于抗体传递给胎儿。英国研究者对孕妇接种流感疫苗的时间与婴儿出生时抗体水平的观察性研究也发现,与孕早期相比,孕妇在孕中期或孕晚期接种流感疫苗其婴儿体内的抗体滴度会更高<sup>[137]</sup>。

### 3. 儿童:

(1) IIV:>6 月龄儿童按推荐的免疫程序接种 IIV3 后对流感病毒感染有保护作用。国外研究提示,<9 岁儿童首次接种 IIV3 时,接种 2 剂次比 1 剂次能提供更好的保护作用,如 5~8 岁儿童接种 2 剂 IIV3 后,针对 A(H1N1)、A(H3N2)和 B 型流感病毒产生的抗体滴度显著高于接种 1 剂次<sup>[138]</sup>。日本对 2013-2018 年度 6 月龄~12 岁儿童的研究提示:无论接种 1 剂次还是 2 剂次 IIV,均对儿童感染流感具有保护作用,但接种 2 剂次疫苗在部分年度对 B 型流感的保护效果更好<sup>[139]</sup>。中国香港地区对 2011-2019 年度因急性呼吸道感染住院的 6 月龄~9 岁儿童开展了接种 2 剂次和 1 剂次流感疫苗效果研究<sup>[140]</sup>,发现首次接种流感疫苗完成 2 剂次程序和仅接种 1 剂次对流感确诊住院病例的保护效果分别为 73%(95%CI: 69%~77%)和 31%(95%CI: 8%~48%)。一项评估我国大陆流感疫苗效果的综述,纳入 21 篇在 2010-2011 流行季到 2017-2018 流行季开展的研究,通过 Meta 分析发现 6~35 月龄儿童接种 1 剂次流感疫苗的效果为 45%(95%CI: 18%~64%),接种 2 剂次流感疫苗的效果为 57%(95%CI:

50%~64%)<sup>[141]</sup>。因此,低龄儿童首次接种流感疫苗应接种 2 剂,才能获得最大程度的保护。

研究提示,IIV4 对 B 型流感的免疫原性优于 IIV3。一项 2013-2014 流行季在部分国家的 3~8 岁儿童开展的随机、双盲、接种 IIV3 为对照的临床试验提示,接种 IIV4 后对 IIV3 未含的 B 型流感产生的 GMT 高于 IIV3 诱导产生,即 IIV4 具有更好的免疫原性<sup>[142]</sup>。

中国香港地区 2017-2018 流行季一项 6 月龄~17 岁儿童流感疫苗效果研究<sup>[143]</sup>,共纳入 1 078 名儿童,研究对象接种的大多为 IIV4,结果显示流感疫苗对确诊流感住院总的保护效果为 65.6%(95%CI: 42.7%~79.3%),对 A 型和 B 型流感的保护效果分别为 66.0%(95%CI: 3.4%~88.0%)和 65.3%(95%CI: 39.5%~80.1%)。北京市对 2013-2016 流行季流感疫苗效果模型研究发现,对于 5~14 岁儿童,3 个季节接种流感疫苗分别可以减少约 104 000(95%CI: 101 000~106 000)例、23 000(95%CI: 22 000~23 000)例和 21 000(95%CI: 21 000~22 000)例流感相关门急诊病例就诊<sup>[144]</sup>。2016-2017 流行季北京市流感疫苗对减少流感相关门急诊就诊效果为 25%(95%CI: 0%~43%),对 A(H1N1)pdm09 为中等保护效果,而对 A(H3N2)为低保护效果<sup>[145]</sup>。苏州地区一项关于 6~59 月龄儿童在 2011 年 10 月至 2016 年 9 月流行季接种流感疫苗效果的研究发现<sup>[146]</sup>,在 25 万名儿童中,接种流感疫苗预估将减少 731(95%CI: 549~960)例流感住院病例[(预防分数, prevented fraction, PF)为 6.2%(95%CI: 5.8%~6.6%)];减少 10 024(95%CI: 7 593~12 937)例 ILI (PF=6.5%, 95%CI: 6.4%~6.7%)。随着流感疫苗接种覆盖率的下降,每年的 PF 也在下降,如果 50%的研究人群接种了流感疫苗,那么预估将减少 4 059(95%CI: 3 120~5 762)例流感住院病例(PF=27.2%, 95%CI: 26.4%~27.9%);减少 56 215(95%CI: 42 925~78 849)例 ILI (PF=28.5%, 95%CI: 28.3%~28.7%)<sup>[146]</sup>。

一项关于流感疫苗对实验室确诊的儿童流感相关住院的疫苗保护效果的综述,对纳入的 37 篇检测阴性设计的研究进行 Meta 分析发现,流感疫苗对儿童流感引起的住院的总保护效果为 53.3%(95%CI: 47.2%~58.8%)<sup>[147]</sup>。对 A(H1N1)pdm09 亚型所引起的儿童流感相关住院的保护效果较高,为 68.7%(95%CI: 56.9%~77.2%),对 A(H3N2)亚型所引起的儿童流感相关住院的保护效果为 35.8%

(95%CI: 23.4%~46.3%);其中 LAIV 对儿童流感相关住院的保护效果为 44.3% (95%CI: 30.1%~55.7%),灭活疫苗对儿童流感相关住院的保护效果为 68.9% (95%CI: 53.6%~79.2%)<sup>[147]</sup>。中国香港地区在 2019-2020 年冬季流行季,流感疫苗对儿童因感染甲型和乙型流感病毒而住院的保护效果为 65% (95%CI: 46%~78%),对因感染 A (H1N1) pdm09 亚型流感病毒而住院的保护效果为 74% (95%CI: 54%~85%)<sup>[148]</sup>。

儿童接种流感疫苗还能对其他人群起到间接保护作用。2001-2002 年度开展的一项研究评估了大规模接种流感疫苗对预防儿童罹患流感的直接保护作用及其对老年人的间接保护作用<sup>[149]</sup>,结果发现研究地区 57% 的幼儿园儿童和 72% 的小学生接种流感疫苗后,对幼儿园儿童和小学生预防流感的保护效果分别为 60.9% 和 68.8%,同时还可以减少儿童接种疫苗的地区老年人 3.4 倍的 ILI 和 1.7~2.6 倍的流感相关并发症(如哮喘、肺炎、心血管疾病、糖尿病等)。

另外,接种流感疫苗还可以减少抗生素的使用。美国南加州开展的一项研究提示<sup>[150]</sup>,6 月龄~17 岁儿童使用流感疫苗可以降低门诊处方抗生素的使用率,流感疫苗接种率每提高 1%,门诊抗生素处方使用下降 3 人次/千人月。

(2) LAIV3: LAIV 中含有鼻腔接种后可在鼻咽部复制的减毒流感病毒,其所含疫苗株具有 3 个特点:毒力衰减(限制其反应原性和致病性)、温度敏感性(限制其在下呼吸道复制)和冷适应性(允许其在鼻咽部复制)<sup>[151]</sup>。经鼻腔注射 LAIV 后可诱导血清和鼻黏膜均产生抗体,同时也可诱导细胞介导的免疫反应<sup>[152]</sup>。

在 1996-1997 年和 1997-1998 年对 1 602 名 15~71 月龄的健康儿童进行的一项大型随机、双盲、安慰剂对照的试验中<sup>[153-154]</sup>,疫苗株和流行株完全匹配的 1996-1997 流行季,接受 2 剂次对实验室确诊流感的保护效力为 94% (95%CI: 88%~97%),接受 1 剂次的保护效果为 89% (95%CI: 65%~96%);而疫苗株中 A (H3N2) 亚型与流行株不匹配的 1997-1998 流行季,接种 1 剂次的保护效力为 86% (95%CI: 75%~92%);2 个季节总的效力为 92% (95%CI: 88%~94%)。另一项随机、安慰剂对照的试验比较了 2001 和 2002 年南非、巴西和阿根廷 3 200 名 6~35 月龄儿童接种 1 剂次和 2 剂次 LAIV3 的效力<sup>[155]</sup>,第一年度,接种 1 剂和 2 剂的效力

分别为 57.7% (95%CI: 44.7%~67.9%) 和 73.5% (95%CI: 63.6%~81%);第二年度,接种 1 剂的效力为 73.6% (95%CI: 33.3%~91.2%),总的效力为 65.2% (95%CI: 31.2%~88.8%)。其他随机、安慰剂对照、2 个流行季的试验研究同样也提示 LAIV3 对小年龄儿童有类似的保护效力<sup>[156-157]</sup>。一项 2016-2017 流行季在我国东部地区 3~17 岁儿童中开展的随机、双盲、对照试验评价了 LAIV3 的效力<sup>[158]</sup>,结果发现疫苗对所有亚型流感的效力为 62.5% (95%CI: 27.6%~80.6%),对 A (H3N2) 亚型流感的效力为 63.3% (95%CI: 27.5%~81.5%)。

除对实验室确诊流感有保护效果外,一项 RCT 提示<sup>[153]</sup>,LAIV3 可减少 21% (95%CI: 11%~30%) 的发热性疾病,也可减少 30% (95%CI: 18%~45%) 的中耳炎。对 6 项安慰剂对照试验研究的 Meta 分析提示,LAIV3 对 6~83 月龄儿童实验室确诊流感合并急性中耳炎的保护效果为 85% (95%CI: 78%~90%)<sup>[159]</sup>。

4. 学生:开展基于学校的流感疫苗接种可有效减少学龄儿童流感感染的发生。2014-2015 季节,中国北京市基于中小学校流感集中发热疫情的研究表明,在确诊流感的学生中,接种流感疫苗的学生与未接种的学生相比,出现 >38 °C 发热的风险显著减低 ( $OR=0.42$ , 95%CI: 0.19~0.93)<sup>[160]</sup>。疫苗株与流行毒株匹配的季节,中国北京市流感疫苗大规模集中接种可使流感集中发热疫情的发生风险大幅降低 ( $OR=0.111$ , 95%CI: 0.075~0.165)<sup>[161]</sup>。2018-2019 流行季,一项在中国北京市开展的基于中小学校流感集中发热疫情的研究表明,在流感病毒疫苗株与流行株不完全匹配的情况下,开展北京市流感疫苗大规模集中接种仍可使流感集中发热疫情的发生风险大幅降低 ( $OR=0.50$ , 95%CI: 0.34~0.75),且在该流行季推荐的中小学校流感疫苗接种率阈值为 51%<sup>[162]</sup>。2016-2017 流行季,中国北京市中小学生学习接种流感疫苗的总保护效果为 69% (95%CI: 51%~81%),其中甲型 H1N1 流感和 A (H3N2) 亚型流感的保护效果分别为 60% (95%CI: 15%~86%) 和 73% (95%CI: 52%~84%)<sup>[163]</sup>。2016-2017 流行季韩国的一项研究发现,小学生接种流感疫苗后 2 周以上、3 周以上以及 4 周以上预防流感的效果分别为 17.6% (95%CI: 4.6%~28.9%)、22.5% (95%CI: 10.3%~33.0%) 和 28.7% (95%CI: 17.5%~38.3%)<sup>[164]</sup>。2018-2019 流行季,中国香港地区的一项研究发现,接种流感疫苗的小学生与未接

种的小学生相比,ILI 发生率显著降低(7.7% vs. 14.1%),保护效果达 45.3%<sup>[165]</sup>。同时,学生接种流感疫苗还可减少由于罹患流感导致的缺勤缺课。美国 2005–2008 年度开展的干预研究提示<sup>[166–167]</sup>,流感流行季,小学生、中学生和高中生接种流感疫苗可以减低由于罹患流感导致缺勤的人数。

5. 老年人:2018 年 1 篇对 8 个 RCT 的 Meta 分析发现,老年人接种流感疫苗预防流感的保护效力为 58% (95%CI: 34%~73%)<sup>[168]</sup>。2015–2016、2016–2017、2017–2018 和 2019–2020 四个流行季,美国 ≥ 65 岁老年人接种流感疫苗预防因流感导致的急性呼吸道疾病就诊的效果分别为 42% (95%CI: 6%~64%)、46% (95%CI: 4%~70%)、18% (95%CI: -25%~47%) 和 12% (95%CI: -31%~40%)<sup>[169–172]</sup>。2017 年一项对检测阴性病例对照研究设计的社区老年人流感疫苗效果的 Meta 分析发现,无论流感疫苗与流行株是否匹配,接种流感疫苗均有效,疫苗株与流行株匹配时保护效果为 44.4% (95%CI: 22.6%~60.0%),不匹配时保护效果为 20.0% (95%CI: 3.5%~33.7%)<sup>[173]</sup>。我国一项对 1998–2008 年流感疫苗效果研究的 Meta 分析发现,针对老年人的队列研究,流感疫苗对 ≥ 60 岁老年人的流感样疾病的预防效果为 53% (95%CI: 20%~72%)<sup>[126]</sup>。

接种流感疫苗还可降低老年人流感相关并发症发生率,减少流感相关住院及死亡。2013 年 1 篇对 95 项研究的 Meta 分析发现,在流感季节,老年人接种流感疫苗能预防 28% (95%CI: 26%~30%) 的流感相关致命性或非致命性并发症、39% (95%CI: 35%~43%) 的流感样症状、49% (95%CI: 33%~62%) 的确诊流感<sup>[174]</sup>。2017–2018 流行季,美国 >65 岁老年人接种流感疫苗减少了 715 073 人发病,400 441 人就诊,65 007 人住院,6 796 人死亡<sup>[175]</sup>;2018–2019 流行季,则减少了 300 879 人发病,168 492 人就诊,28 695 人住院,2 625 人死亡<sup>[176]</sup>。然而 2020 年英国一项基于生态学研究的结果提示,流感疫苗接种并不能降低肺炎全死因病死亡率<sup>[177]</sup>。

多项研究表明,老年人接种标准剂量的流感疫苗所产生的抗体水平、保护效力和保护效果与年轻人比较相对较低<sup>[124,178–181]</sup>,但中国江苏省开展的一项 IIV4 的 III 期临床试验提示,>60 岁人群接种后血清抗体阳转率与 18–59 岁人群基本持平<sup>[120]</sup>。为提高流感疫苗在老年人中的免疫应答、保护效力和保护效果,2009 年美国 FDA 批准了高剂量 IIV3,将每

种抗原组分的含量由标准的 15 μg 提高到 60 μg<sup>[182]</sup>。与接种标准剂量流感疫苗相比,老年人接种高剂量流感疫苗可产生较高水平的流感抗体<sup>[183–187]</sup>,对于预防流感确诊感染具有相对较好保护效力<sup>[186–187]</sup>,同时对于预防流感确诊感染、流感相关就诊、住院和死亡具有相对较好的保护效果<sup>[188–192]</sup>。同时,除高剂量灭活疫苗外,国外还上市了佐剂疫苗、重组疫苗等。2018–2019 流行季的一项多中心 RCT 的非劣效性研究发现,重组四价病毒样颗粒 (quadrivalent virus-like particle, QVLP) 流感疫苗对 >65 岁老年人保护效果并不劣于 IIV4,其对流感所致 ILI 的相对保护效果为 8.8% (95%CI: -16.7%~28.7%)<sup>[193]</sup>。

6. 慢性基础性疾病患者:我国开展的队列研究表明,接种 IIV3 可以减少 COPD 和慢性支气管炎的急性感染和住院<sup>[194–195]</sup>。成都市一项队列研究发现,与未接种疫苗的对照组相比,IIV3 接种 3、6 个月后 COPD 急性加重的住院天数分别减少 3.3、7.1 d<sup>[194]</sup>。流感疫苗对儿童和成年人哮喘患者有较好免疫原性<sup>[196]</sup>;哮喘患者接种流感疫苗能够有效减少流感感染和哮喘发作<sup>[197]</sup>。流感疫苗在心血管疾病患者中免疫原性良好,能够保护心血管病患者减少流感感染。冠心病患者接种流感疫苗后,可以减少急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 患者的心血管不良事件发生率,降低其住院风险和与心脏病相关的死亡率<sup>[198]</sup>,减少 ACS 患者与流感有关的直接和间接医疗成本,符合成本效益<sup>[199–200]</sup>。流感疫苗还可降低心衰患者的死亡风险,丹麦的一项队列研究提示<sup>[201]</sup>,在随访期间(中位随访时间为 3.7 年),校正相关混杂因素后,接种 ≥ 1 剂次流感疫苗可使心力衰竭 (heart failure, HF) 患者的全因死亡风险降低 18% (HR=0.82, 95%CI: 0.81~0.84),心血管死亡风险也降低 18% (HR=0.82, 95%CI: 0.81~0.84)。18~64 岁的糖尿病患者接种流感疫苗对住院的保护效果是 58%;老年人糖尿病患者接种流感疫苗,对住院的保护效果为 23%,对全死因死亡的保护效果为 38%~56%<sup>[202]</sup>。另外,研究提示接种流感疫苗可以减少免疫功能受损的流感住院儿童并发症的发生风险,缩短住院时间<sup>[203]</sup>。

7. 医务人员:医护人员接种流感疫苗不仅可保护自身健康,有效减少医务人员将病毒传给流感高危人群的机会,并维持流感流行季节医疗机构基本的卫生服务运转<sup>[204]</sup>。2 项系统综述结果显示:与流感病毒匹配良好的季节性流感疫苗,医务人员的疫

苗效力高达 90%<sup>[205-206]</sup>。一项收录了 1980-2018 年研究结果的系统综述显示,疫苗接种组实验室确诊的流感发病率明显低于未接种组(合并  $RR=0.40$ ,  $95\%CI: 0.23\sim 0.69$ ),并且由 ILI 导致的缺勤率降低(合并  $RR=0.62$ ,  $95\%CI: 0.45\sim 0.85$ )<sup>[207]</sup>。2018-2019 流行季沙特一项研究结果显示,接种流感疫苗的医务人员,预防各亚型流感校正后的总的保护效果为 42%,预防 A(H3N2)和甲型 H1N1 流感的效果分别为 76% 和 55%,对 B 型未显示保护作用<sup>[208]</sup>。研究表明,接种流感疫苗不仅可减少医务人员的缺勤率和实验室确诊的流感发病率,并降低患者死亡率和其他非特异性指标<sup>[209]</sup>。国内研究结果也证实<sup>[210-211]</sup>,医务人员接种流感疫苗可以减少缺勤、ILI 发病和呼吸系统疾病的发病与就诊,降低心脑血管疾病和糖尿病的就诊率。

### (三)免疫持久性

人体对感染流感病毒或接种流感疫苗后获得的免疫力会随时间衰减,衰减程度与人的年龄和身体状况、疫苗抗原等因素有关,临床试验的证据提示,接种灭活流感疫苗对抗原类似毒株的保护作用可维持 6-8 个月<sup>[212]</sup>。接种 1 年后血清抗体水平显著降低<sup>[213-215]</sup>,但部分毒株的保护作用持续时间可更长。根据研究<sup>[216]</sup>,接种季节性流感灭活疫苗 4 周后,流感特异性骨髓浆细胞数量增加,但在 1 年后数量接近接种前水平,这表明血清抗体降低与骨髓浆细胞数量下降相关。

为匹配不断变异的流感病毒,WHO 在多数季节推荐的流感疫苗组分会更新一个或多个毒株,疫苗毒株与前一季节完全相同的情况也存在。为保证接种人群得到最大程度地保护,即使流感疫苗组分与前一季节完全相同,鉴于多数接种者抗体滴度已显著下降,因此不管前一季节是否接种流感疫苗,仍建议在当年流感季节来临前接种。

疫苗效果研究同样证实了重复接种的必要性。据中国香港地区对 2012-2017 连续 5 个流行季节儿童住院病例中流感疫苗效果的分析估计<sup>[217]</sup>,流感疫苗接种后每个月效果约下降 2%~5%,接种后 0.5~2 个月时疫苗效果估计为 79% ( $95\%CI: 64\%\sim 88\%$ ),至接种后 7~9 个月时疫苗效果仅余 45% ( $95\%CI: 22\%\sim 61\%$ )。此外,一项系统综述比较了连续 2 个季节接种<sup>[218]</sup>、仅本季节接种、仅上一季节接种和 2 个季节均未接种的流感疫苗效果,结论支持无论上一季节接种状态如何,本季节都应重新接种流感疫苗。

### (四)安全性

疑似预防接种异常反应(adverse event following immunization, AEFI)是指在预防接种后发生的怀疑与预防接种有关的不良反应或医学事件。2010 年版《全国疑似预防接种异常反应监测方案》要求责任报告单位和报告人发现属于报告范围的 AEFI(包括接到受种者或其监护人的报告)后应当及时向受种者所在地的县级卫生行政部门、药品监督管理部门报告,相关信息将通过国家 AEFI 信息管理系统进行网络直报。

1. IIV:通过肌肉注射接种 IIV 是安全的,但也可能会出现不良反应。流感疫苗常见的副作用主要表现为局部反应(接种部位红晕、肿胀、硬结、疼痛、烧灼感等)和全身反应(发热、头痛、头晕、嗜睡、乏力、肌痛等)。通常是轻微的、自限的,一般在 1~2 d 内自行消退,极少出现重度反应。目前,我国 IIV4 的使用量逐年增加,既往数据表明 IIV4 和 IIV3 在安全性上没有差别<sup>[219-227]</sup>,国产和进口流感疫苗相比安全性也无显著性差异<sup>[228-230]</sup>。

2015-2018 年 AEFI 信息管理系统的监测数据分析显示,所有 IIV 不良反应中报告最多的为发热(腋温 $\geq 37.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),其中高热(腋温 $\geq 38.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ )发生率为 4.274/10 万剂,儿童型疫苗略高于成年人型(4.465/10 万剂 vs. 4.165/10 万剂);非严重异常反应中,以过敏性皮疹(442 例,0.531/10 万剂)和血管性水肿(70 例,0.084/10 万剂)报告最多;严重异常反应的报告发生率低,为 0.143/10 万剂,排名前 2 位为热性惊厥(27 例,0.032/10 万剂)和过敏性紫癜(21 例,0.025/10 万剂)<sup>[231]</sup>。热性惊厥多发生于儿童,2%~5% 的 6 月龄~5 岁儿童的儿童至少经历过一次热性惊厥,几乎所有出现热性惊厥的儿童均会快速康复<sup>[232]</sup>,单独接种 IIV 未显著增加发生热性惊厥的风险<sup>[233-234]</sup>。 $\geq 65$  岁老年人或 18~64 岁患有的一种或多种慢性疾病的住院患者在接种流感疫苗后不良事件发生率无差别<sup>[235]</sup>。

### 2. LAIV:

(1)疫苗株病毒排毒和人际传播:接种 LAIV 后,减毒活疫苗毒株的排出是正常现象,一般在较年轻的受种者中更为常见,排毒的持续时间也可能更长。通过鼻拭子病毒培养评估 345 名 5~49 岁 LAIV3 受种者的排毒情况,发现 100 人(29%)的鼻分泌物中可检测到病毒,阳性率与年龄成反比;排毒高峰发生在接种疫苗后的 2 d 在内;接种疫苗后最常报告的症状(流鼻涕、头痛和喉咙痛)与是否排

毒无关<sup>[236]</sup>。一项针对 200 名 6~59 月龄儿童的研究提示,接受单剂次 LAIV3 后,157 名(79%)的受种者可培养出至少一种疫苗毒株,并且在年幼儿童更常见(6~23 月龄的 89% vs. 24~59 月龄的 69%);多数情况下排毒在接种 11 d 内停止<sup>[236-237]</sup>。

已有记录 LAIV 毒株从受种者向未接种者的传播,但尚未报告与严重疾病有关。一项对 197 名 9~36 月龄的托幼中心儿童进行的研究评估了 LAIV3 毒株发生传播的可能性(98 名儿童接种 LAIV3 vs. 99 名儿童接种安慰剂),结果显示:在 LAIV3 受种者中 80% 排毒(平均持续时间为 7.6 d);安慰剂组中 1 名儿童感染了 B 型 LAIV 毒株,分离出的毒株保留了冷适应、温度敏感、减毒的特性,导致该名儿童出现了轻度上呼吸道感染症状;接触 1 名 LAIV 受种儿童后发生疫苗株病毒传播的概率为 0.58%(95%CI:0~1.7%)<sup>[238]</sup>。

(2) 不良反应:儿童接种 LAIV3 后报告的症状和体征包括流鼻涕或鼻塞、头痛、发热、呕吐、腹痛和肌痛等<sup>[156,239-242]</sup>,多与第一次接种 LAIV 有关,并且为自限性。一项涉及 9 689 名 1~17 岁儿童的安慰剂对照试验评估疫苗接种后 42 d 内的不良事件发生情况,发现接种 LAIV3 与哮喘、上呼吸道感染、肌肉骨骼疼痛和渗出性中耳炎的风险增加有关;LAIV3 和安慰剂接受者中严重不良事件的比例为 0.2%,且与疫苗无关<sup>[239]</sup>。

我国于 2020 年新上市冻干鼻喷 LAIV,疫苗 III 期临床试验结果提示:4 500 名 3~17 岁受试者接种 1 剂次 LAIV3,安全性观察至接种后 6 个月以上,发热、流涕/鼻塞为十分常见的不良反应(发生率 $\geq 10\%$ ),咽痛、头痛、乏力或嗜睡、呕吐、食欲下降、咳嗽、上呼吸道感染、肌肉痛、恶心、烦躁为常见不良反应( $1\% \leq$ 发生率 $< 10\%$ ),变态反应、关节痛、鼻咽炎和寒战为偶见不良反应( $0.1\% \leq$ 发生率 $< 1\%$ )。

#### (五) 疫苗成本效果、成本效益

接种流感疫苗能有效减少流感相关门急诊、住院和死亡人数,继而降低治疗费用,产生明显的经济效益。一项系统综述总结了全球 51 项流感疫苗接种卫生经济学评价的结果<sup>[243]</sup>,发现其中 22 项研究(分别有 12、8 和 2 项研究评估儿童、老年人和孕妇接种流感疫苗的成本效果)认为接种流感疫苗可节省成本;13 项研究的成本效果 $< 1$  万美元或成本效益比接近 1(常用的成本效果评价标准:当成本效果比小于所在国家人均 GDP 时,认为干预措施

极具有成本效果;当成本效果比为 1~3 倍人均 GDP 时,认为干预措施具有成本效果;当成本效果比 $> 3$  倍人均 GDP 时,干预措施不具有成本效果);13 项研究的成本效果为 1 万美元至 5 万美元或者成本效益比 $< 6$ ;3 项研究的成本效果 $> 5$  万美元。绝大部分研究认为儿童接种流感疫苗可节省成本或具有成本效果,在老年人和孕妇中接种流感疫苗具有较好的成本效果。另一项系统综述发现<sup>[244]</sup>:从全社会的角度,对儿童、孕产妇、高危人群和医务人员开展流感疫苗接种具有成本效果。

中国最新一项基于全国及各省的流感相关健康和经济负担、人口年龄结构、基础疾病患病情况、疫苗保护效果、就医行为等参数的模型研究,以 1 倍人均 GDP(8 840 美元)为支付意愿阈值,从全社会角度估计了全国及各区域(北方、东北、西北、东部、中部、南方和西南地区)老年人 IIV3 免费接种项目的成本效果,并测算了疫苗成本阈值(即具有成本效果的人均免疫接种成本上限,包括疫苗、冷链运输和储存、接种服务等),研究结果发现:在全国范围内,与自费接种相比,免费接种项目平均每年可减少 19 812 [95% 不确定区间 (UI): 7 150~35 783] 例流感相关 ILI 门急诊就诊,9 418 (95%UI: 3 386~17 068) 例流感相关 SARI 住院,以及 8 800 (95% UI: 5 300~11 667) 流感相关呼吸道疾病的超额死亡,避免 70 212 (95%UI: 42 106~93 635) QALY 损失;每获得一个 QALY 需多支付 4 832 (95%UI: 3 460~8 307) 美元,低于 1 倍人均 GDP;概率敏感性分析显示,为老年人提供免费流感疫苗接种具有成本效果的概率为 98%,疫苗成本阈值为 10.19 (95%UI: 6.08~13.65) 美元<sup>[245]</sup>。我国深圳地区的一项最新研究通过构建数学模型,从全社会角度评估了老年人群中同时接种流感疫苗和肺炎链球菌疫苗的卫生经济学效果,该研究显示<sup>[246]</sup>,与不接种相比,接种上述两种疫苗可以减少 5 042 例流感相关感染,26 例侵袭性肺炎链球菌疾病病例,34 例死亡;每获得一个 QALY 需多支付 2 699 美元,低于 1 倍人均 GDP;概率敏感性分析显示,为老年人同时提供流感疫苗和肺炎链球菌疫苗接种具有成本效果的概率为 100%。

我国尚无研究评估接种 LAIV 的卫生经济学效果。美国一项传播动力学模型评估了 2~8 岁儿童接种 LAIV 和 IIV 的成本效果,结果提示:当 LAIV 和 IIV 效果分别为 83% 和 64% 时,接种 LAIV 具有成本效果;但该结果高度依赖于 2 种疫苗的效果差异,

当 IIV 效果超过 LAIV 时,则接种 IIV 更具有成本效果<sup>[247]</sup>。而法国基于传播动力学模型的研究显示,接种四价 LAIV 平均每年可避免 613 例流感相关死亡,每获得一个生命年需多支付 18 001 欧元,低于支付意愿阈值(31 000 欧元),具有成本效果的概率为 98%<sup>[248]</sup>。

#### (六)疫苗相互作用

1. 与除新冠病毒疫苗外其他疫苗的使用:我国目前对流感疫苗与其他疫苗联合接种免疫原性和安全性影响的研究相对较少。国外研究提示,成年人同时接种 13 价肺炎球菌结合疫苗(PCV13)<sup>[249-250]</sup>、破伤风疫苗或百日咳疫苗<sup>[251]</sup>、IIV,可观察到疫苗反应性降低,但无明显临床意义。 $\geq 50$  岁人群中的研究发现,IIV 与带状疱疹减毒活疫苗同时接种和间隔 4 周接种相比<sup>[252-253]</sup>,产生的抗体反应基本相同。 $\geq 65$  岁人群中研究发现<sup>[254]</sup>,同时接种 IIV4 和 23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPSV23)与间隔 2 周接种相比,同时接种组 4~6 周后对 B 型流感抗原的血清保护率较低,但在接种 6 个月后,4 种流感抗原的血清保护率没有差异。此外,IIV 与带状疱疹减毒活疫苗<sup>[252-253]</sup>、PCV13<sup>[249-250]</sup>、PPSV23<sup>[254-255]</sup>、破伤风类毒素<sup>[251]</sup>或百日咳疫苗<sup>[251]</sup>分别同时接种于成年人,具有可靠的安全性。也有研究指出,6~23 月龄儿童中 IIV 与 PCV13 联合接种会导致接种后 0~1 d 发热风险增加<sup>[256]</sup>,IIV 与 PCV7、PCV13、破伤风疫苗及百日咳疫苗联合使用会导致接种后 0~1 d 热性惊厥风险增加<sup>[233-234]</sup>,但大多数此类发热反应发作短暂且预后良好<sup>[257]</sup>。

研究显示,儿童同时接种 LAIV、麻腮风疫苗及水痘疫苗,与单独接种相比不会降低任何一种成分的免疫原性<sup>[258]</sup>。但另一项研究显示,儿童同时接种 LAIV 和麻腮风疫苗,会降低风疹疫苗的免疫应答水平<sup>[259]</sup>。

综上,现有研究提示,目前尚未发现影响灭活流感疫苗和联合接种疫苗的免疫原性和安全性的明确证据<sup>[260]</sup>。虽然目前 LAIV 与其他疫苗联合接种研究相对有限,但均未发现安全性问题。美国 CDC 也在其流感疫苗预防接种技术指南中推荐灭活流感疫苗可以与其他灭活疫苗及减毒活疫苗同时或依次接种,而减毒流感疫苗则需要间隔一定时间后才能接种其他减毒疫苗<sup>[260]</sup>。

2. 与新冠病毒疫苗的使用:由于目前尚缺乏流感疫苗与新冠病毒疫苗同时接种免疫原性和安全性影响的研究证据,因此参照我国《新冠病毒疫苗

接种技术指南(第一版)》的建议,流感疫苗与新冠病毒疫苗接种间隔 $>14$  d。即可在接种流感疫苗 14 d 以后接种新冠病毒疫苗;或者在完成新冠病毒疫苗全程接种程序 14 d 后接种流感疫苗;或者在 2 剂新冠病毒疫苗之间接种流感疫苗,即在接种第 1 剂次新冠病毒疫苗 14 d 后接种流感疫苗,再间隔 14 d 后接种第 2 剂次新冠病毒疫苗。值得注意的是,选择 2 剂新冠病毒疫苗之间接种流感疫苗同时需遵循新冠病毒疫苗接种剂次和间隔的要求。

#### 四、2021-2022 年度接种建议

每年接种流感疫苗是预防流感最经济有效的措施。目前,流感疫苗在我国大多数地区属于非免疫规划疫苗,公民自费、自愿接种。2019 年 7 月,健康中国行动推进委员会制定印发了《健康中国行动(2019-2030 年)》,列出了 15 项重大行动。其中在“慢性呼吸系统疾病防治行动”中建议慢性呼吸系统疾病患者和老年人等高危人群主动接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗,在“传染病及地方病防控行动”中,明确提出儿童、老年人、慢性病患者的免疫力低、抵抗力弱,是流感的高危人群,建议每年流感流行季节前在医生指导下接种流感疫苗,并鼓励有条件地区为 $\geq 60$  岁老年人、托幼机构幼儿、在校中小学生和中等专业学校学生免费接种流感疫苗,同时,要求保障流感疫苗供应。

国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组 2020 年印发的《全国流行性感冒防控工作(2020 年版)》(联防联控机制综发〔2020〕233 号)要求实施“强化监测预警、免疫重点人群、推进多病共防、规范疫情处置、落实医疗救治、广泛宣传动员”的举措,全面开展流感防控,减少重症和死亡,保护广大人民群众身体健康。关于疫苗接种,一是明确重点人群,鼓励疫苗接种。要以医务人员、儿童、老年人及慢性病患者等为重点人群,切实减少医务人员感染流感后传播给患者的风险并维持医疗机构正常运转,降低儿童、老年人、慢性病患者患流感后出现重症和死亡风险。二是优化改进预防接种服务,提高疫苗接种便利化,提升流感疫苗接种率。通过增加基层流感疫苗接种点、提早启动疫苗接种、延长疫苗接种周期、增加每日服务时间等措施,为群众提供便利化服务。鼓励在学校、幼儿园、养老机构等单位组织开展集中接种,党政机关、企事业单位等可与接种单位协商、预约进行接种。三是加强流感疫苗调配使用。要组织开展流感疫苗需求评估,密切跟踪疫苗采购、供应、配

送、接种等情况分析,适时加强流感疫苗动态调配,保证接种点疫苗均衡供应。

为指导公众科学认识和预防流感,提升防护意识和健康素养,逐步提高重点人群的疫苗覆盖率,各级疾控中心要积极组织开展科学普及、健康教育、风险沟通和疫苗政策推进活动,组织指导疫苗接种时,应重点把握好剂型选择、优先接种人群、接种程序、禁忌证和接种时机等技术环节。

### (一) 抗原组分

WHO 推荐的 2021-2022 年度北半球基于鸡胚生产的三价流感疫苗组分为: A/Victoria/2570/2019(H1N1)pdm09 类似株、A/Cambodia/e0826360/2020(H3N2)类似株和 B/Washington/02/2019(Victoria 系)类似株。四价流感疫苗组分包含 B 型毒株的 2 个系,为上述 3 个毒株及 B/Phuket/3073/2013(Yamagata 系)类似株。与上一年度相比,甲型 H1N1 亚型、A(H3N2)亚型病毒更换了毒株。

### (二) 疫苗种类及适用年龄组

我国批准上市的流感疫苗包括 IIV3、LAIV3 和 IIV4,其中 IIV3 有裂解疫苗和亚单位疫苗,可用于 ≥6 月龄人群接种,包括 0.25 ml 和 0.5 ml 两种剂型; LAIV3 为冻干制剂,用于 3~17 岁人群,每剂次 0.2 ml; IIV4 为裂解疫苗,可用于 ≥36 月龄人群接种,包括 0.5 ml 一种剂型。0.25 ml 剂型含每种组分 HA 7.5 μg,适用于 6~35 月龄婴幼儿; 0.5 ml 剂型含每种组分 HA 15 μg,适用于 ≥36 月龄的人群; 0.2 ml 剂型含 A(H3N2)亚型和甲型 H1N1 两种减毒病毒滴度各不低于 6.9 lg EID<sub>50</sub>(50% egg infectious dose, EID<sub>50</sub>),含 B(Victoria)系减毒病毒滴度不低于 6.4 lg EID<sub>50</sub>。对可接种不同类型、不同厂家疫苗产品的人群,可自愿接种任一种流感疫苗,无优先推荐(表 2)。

### (三) 建议优先接种人群

流感疫苗安全、有效。原则上,接种单位应为 ≥6 月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌证的人提供免疫接种服务。新冠疫情的全球大流行还未结束,结

合今年新冠疫情形势,为尽可能降低流感的危害和对新冠疫情防控的影响,推荐按照优先顺序对重点和高危人群进行接种。具体建议:

1. 医务人员:包括临床救治人员、公共卫生人员、卫生检疫人员等。新冠疫情大流行期间的流感疫苗接种,应优先考虑保护医务人员。医务人员接种流感疫苗既可预防个人因感染流感导致工作效率降低或缺勤影响医疗机构运转,又可有效避免传染流感给同事或患者,保障和维持医疗机构的正常接诊和救治能力。

2. 大型活动参加人员和保障人员:全国和地方两会等重大活动、冬奥会等体育赛事人员密度高,容易发生聚集性疫情。建议要求所有的活动参加人员,包括代表、委员、参赛人员、列席人员、工作人员、服务人员、保障人员等至少提前两周接种流感疫苗。其中活动保障人员,无禁忌证者建议全员接种。

3. 养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所脆弱人群及员工:对以上人员接种流感疫苗,可降低此类集体场所聚集性疫情发生的风险,减少新冠疫情排查难度和工作量,同时降低老年人群罹患流感及感染后发生严重临床结局的风险。

4. 重点场所人群:托幼机构、中小学校的教师和学生,监所机构的在押人员及工作人员等是容易发生流感和新冠暴发疫情的重点场所,对此类场所人群接种流感疫苗,可降低人群罹患流感风险和流感聚集性疫情的发生,减少新冠疫情排查难度和工作量。

5. 其他流感高危人群:包括 ≥60 岁的居家老年人、6 月龄~5 岁儿童、特定慢性病患者、<6 月龄婴儿的家庭成员和看护人员、以及孕妇或准备在流感季节妊娠的女性,降低此类高危人群罹患流感及感染后发生严重临床结局的风险。

(1) ≥60 岁的居家老年人:患流感后死亡风险最高,也是新冠病毒感染后重症和病死的高危人群,是流感疫苗接种的重要目标人群。虽然较多证

表 2 流感疫苗种类与适用人群

疫苗品种	剂型	抗原含量	适用人群
IIV3	0.25 ml	含每种抗原组分血凝素 7.5 μg	6~35 月龄婴幼儿
	0.5 ml	含每种抗原组分血凝素 15 μg	3 岁及以上人群
IIV4	0.5 ml	含每种抗原组分血凝素 15 μg	3 岁及以上人群
LAIV3	0.2 ml	含 A(H3N2)亚型和 H1N1 两种减毒病毒滴度各不低于 6.9 lg EID <sub>50</sub> , 含 B(Victoria)系减毒病毒滴度不低于 6.4 lg EID <sub>50</sub>	3~17 岁人群

据表明,现有流感疫苗在老年人中的效果不如年轻成年人,但疫苗接种仍是目前降低老年人罹患流感的最有效手段。

(2)6~23月龄的婴幼儿:患流感后出现重症的风险高,流感住院负担重,应优先接种流感疫苗。疫苗在该年龄组的效果受疫苗株与循环毒株匹配程度影响较大。

(3)2~5岁儿童:流感疾病负担也较高,但低于<2岁儿童。该年龄组儿童接种流感疫苗免疫应答反应通常优于<2岁儿童。

(4)慢性病患者:心血管疾病(单纯高血压除外)、慢性呼吸系统疾病、肝肾功能不全、血液病、神经系统疾病、神经肌肉功能障碍、代谢性疾病(包括糖尿病)等慢性病患者、患有免疫抑制疾病或免疫功能低下者,患流感后出现重症的风险很高,应优先接种流感疫苗。

(5)<6月龄婴儿的家庭成员和看护人员:由于现有流感疫苗不可以直接给<6月龄婴儿接种,该人群可通过母亲孕期接种和对婴儿的家庭成员和看护人员接种流感疫苗,以预防流感。

(6)孕妇或准备在流感季节妊娠的女性:国内外大量研究证实孕妇罹患流感后发生重症、死亡和不良妊娠结局的风险更高,国外对孕妇在孕期任何阶段接种流感疫苗的安全性证据充分,同时接种疫苗对预防孕妇罹患流感及通过胎传抗体保护<6月龄婴儿的效果明确。但由于国内缺乏孕妇接种流感疫苗的安全性评价数据,我国上市的部分流感疫苗产品说明书仍将孕妇列为禁忌证。鉴于2020-2021流行季未出现流感流行,孕妇在本年度接种流感疫苗尤为重要。为降低我国孕妇罹患流感及严重并发症风险,本指南建议孕妇或准备在流感季节妊娠的女性接种流感疫苗,孕妇可在妊娠任何阶段接种。

#### (四)接种剂次

##### 1. 6月龄~8岁儿童:首次接种或既往接种<2剂

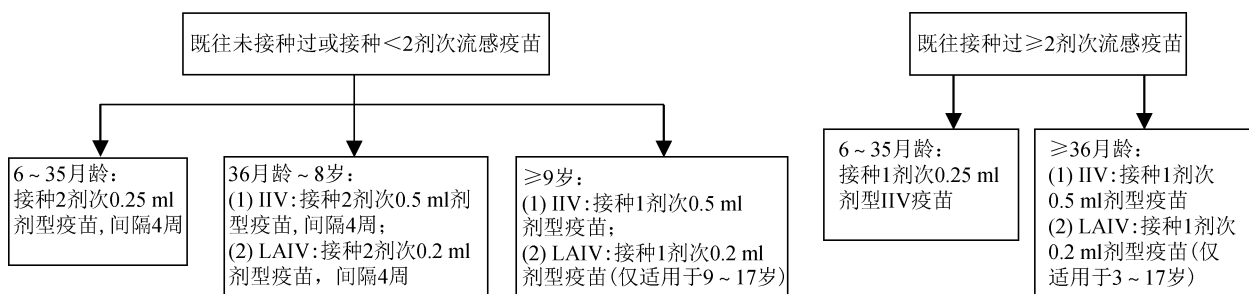


图1 各年龄组流感疫苗接种剂次

次流感疫苗的6月龄~8岁儿童应接种2剂次,间隔 $\geq 4$ 周,对IIV或LAIV均建议上述原则<sup>[8,260]</sup>;2020-2021年度或以前接种过 $\geq 2$ 剂流感疫苗的儿童,则建议接种1剂<sup>[260]</sup>。

2.  $\geq 9$ 岁儿童和成年人:仅需接种1剂。见图1。

#### (五)接种时机

通常接种流感疫苗2~4周后,可产生具有保护水平的抗体,6~8个月后抗体滴度开始衰减。我国各地每年流感活动高峰出现的时间和持续时间不同,为保证受种者在流感高发季节前获得免疫保护,建议各地在疫苗可及后尽快安排接种工作,最好在10月底前完成免疫接种;对10月底前未接种的对象,整个流行季节都可以提供免疫服务。同一流感流行季节,已按照接种程序完成全程接种的人员,无需重复接种。

孕妇在孕期的任一阶段均可接种流感疫苗,建议只要本年度的流感疫苗开始供应,可尽早接种。

#### (六)接种部位及方法

IIV的接种采用肌肉注射(皮内注射制剂除外)<sup>[8,261]</sup>。成年人和>1岁儿童首选上臂三角肌接种疫苗,6月龄~1岁婴幼儿的接种部位以大腿前外侧为最佳<sup>[8,261]</sup>。LAIV的接种采用鼻内喷雾法,严禁注射<sup>[261]</sup>。

#### (七)疫苗储存

按照《疫苗储存和运输管理规范(2017年版)》的要求,IIV及LAIV都应在2℃~8℃避光保存和运输,严禁冻结。

#### (八)禁忌证

对疫苗中所含任何成分(包括辅料、甲醛、裂解剂及抗生素)过敏者禁止接种。患伴或不伴发热症状的轻中度急性疾病者,建议症状消退后再接种。上次接种流感疫苗后6周内出现吉兰-巴雷综合征,不是禁忌证,但应特别注意。

以下人群不建议接种LAIV<sup>[260,262]</sup>:接种前48 h



服用过流感抗病毒药物者;2~4 岁患有哮喘的儿童;因使用药物、HIV 感染等原因造成免疫功能低下者;需要与严重免疫功能低下者进行密切接触的人群;孕妇和使用阿司匹林或含有水杨酸成分药物治疗的儿童及青少年也禁止接种 LAIV;有脑脊液渗漏(经口咽部、鼻咽部、鼻腔、耳朵等部位)风险的人群(如人工耳蜗植入史等),禁止接种 LAIV;因抗病毒药物对 LAIV 中活病毒的影响,考虑不同药物的代谢时间,在接种前 48 h 使用过奥司他韦、扎那米韦,接种前 5 d 使用过帕拉米韦,接种前 17 d 使用过巴洛沙韦者,禁止接种 LAIV。

鸡蛋过敏不建议作为流感疫苗接种禁忌。《中华人民共和国药典》(2015 版和 2020 版)均未将对鸡蛋过敏者作为禁忌。药典规定流感全病毒灭活疫苗中卵清蛋白含量应不高于 250 ng/剂,裂解疫苗中卵清蛋白含量应不高于 200 ng/ml,暂无减毒活疫苗说明。我国常用的流感疫苗中的卵蛋白含量测量显示含量最高不超过 140 ng/ml<sup>[263]</sup>。国外学者对于鸡蛋过敏者接种 IIV 或 LAIV 的研究表明未见发生严重过敏反应<sup>[264-267]</sup>。美国免疫实践咨询委员会(ACIP)自 2016 年以来开始建议对鸡蛋过敏者亦可接种流感疫苗<sup>[260, 262, 268]</sup>。

#### (九)药物相互作用

综合考虑风险与收益,IIV 与其他灭活疫苗及减毒活疫苗如肺炎球菌疫苗、带状疱疹疫苗、水痘疫苗、麻腮风疫苗、百白破疫苗可同时在不同部位接种<sup>[268]</sup>;但在接种 LAIV 后,必须间隔>28 d 才可接种其他减毒活疫苗<sup>[260]</sup>。>65 岁老年人可同时接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗<sup>[269-274]</sup>。

由于目前尚缺乏流感疫苗与新冠病毒疫苗同时接种免疫原性和安全性影响的研究证据,因此参照我国《新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)》的建议,流感疫苗与新冠病毒疫苗接种间隔应>14 d。

另外,如正在或近期曾使用过任何其他疫苗或药物,包括非处方药,请接种前告知接种医生。免疫抑制剂(如皮质类激素、细胞毒性药物或放射治疗)的使用可能影响接种后的免疫效果<sup>[275-276]</sup>。为避免可能的药物间相互作用,任何正在进行的治疗均应咨询医生。服用流感抗病毒药物预防和治疗期间也可以接种 IIV<sup>[268]</sup>。

#### (十)接种注意事项

各接种单位要按照《预防接种工作规范》的要求开展流感疫苗接种工作。接种过程应遵循“三查七对一验证”的原则,同时要注意以下事项:

1. 疫苗瓶有裂纹、标签不清或失效者,疫苗出现浑浊等均不得使用。

2. 严格掌握疫苗剂量和适用人群的年龄范围,不能将 0.5 ml 剂型分为 2 剂次(每剂次 0.25 ml)给 2 名婴幼儿接种。

3. 国外同类产品显示哮喘患者(任何年龄)、活动性喘息或反复喘息发作的儿童(<5 岁)接种 LAIV 后喘息发作的风险增高,国内临床试验没有此类受试者的数据,建议慎用。

4. LAIV 为鼻内喷雾接种,严禁注射。

5. LAIV 与其他减毒活疫苗接种应至少间隔 4 周。

6. 接种完成后应告知接种对象留下观察至少 30 min 再离开。

7. 建议注射现场备 1:1 000 肾上腺素等药品和其他抢救设施,以备偶有发生严重过敏反应时供急救使用。

#### (十一)接种记录及评估

1. 实施接种后,医疗卫生人员应当在预防接种证以及预防接种信息系统登记疫苗接种的相关信息,包括疫苗的品种、上市许可持有人、最小包装单位的识别信息、有效期、接种时间、实施接种的医疗卫生人员、受种者等接种信息,确保接种信息可追溯、可查询。接种记录应当保存至疫苗有效期满后不少于 5 年备查。

2. 由接种单位、乡(镇)卫生院、社区卫生服务中心、疾病预防控制机构,按照规定的报告程序和报表格式,连续、系统地收集、统计和报告辖区接种实施情况。

3. 由疾病预防控制机构评价流感疫情监测及控制情况、AEFI 监测情况。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**指南编写专家组:**中国疾病预防控制中心传染病管理处彭质斌、郑亚明、郑建东、秦颖;中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所王大燕、陈涛;中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院冯录召;北京市疾病预防控制中心传染病地方病控制所杨鹏、孙瑛;复旦大学公共卫生学院杨娟;河南省疾病预防控制中心免疫预防与规划所张延焯;上海市疾病预防控制中心综合保障处陈健;深圳市南山区疾病预防控制中心免疫规划科姜世强;青海省疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制所徐莉立;广东省疾病预防控制中心传染病预防控制所康敏

**指南编写专家组秘书:**中国疾病预防控制中心传染病管理处杨孝坤、赵宏婷

**审定专家:**中国疾病预防控制中心张彦平、冯子健

**志谢** 中国疾病预防控制中心(Lawrence Everett Rodewald)

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感  
诊方案(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018,  
12(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.  
01.001.  
National Health and Family Planning Commission of the  
People's Republic of China. Protocol for diagnosis and  
treatment of influenza (2018 revised version) [J]. Chin J  
Clin Infect Dis, 2018, 11(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.  
issn.1674-2397.2018.01.001.
- [2] Bodewes R, Morick D, de Mutsert G, et al. Recurring  
influenza B virus infections in seals [J]. Emerg Infect Dis,  
2013, 19(3):511-512. DOI:10.3201/eid1903.120965.
- [3] Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, et al.  
Influenza B virus in seals [J]. Science, 2000, 288(5468):  
1051-1053. DOI:10.1126/science.288.5468.1051.
- [4] Bischoff WE, Swett K, Leng I, et al. Exposure to influenza  
virus aerosols during routine patient care [J]. J Infect Dis,  
2013, 207(7):1037-1046. DOI:10.1093/infdis/jis773.
- [5] World Health Organization. Fact sheet on influenza  
(seasonal) [EB/OL]. [2018-11-06]. [http://www.who.int/  
en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- [6] 李茜, 李霆, 吴绍强, 等. D 型流感病毒研究概述 [J]. 检验检  
疫学刊, 2017, 27(4):73-75.  
Li Q, Li T, Wu SQ, et al. An overview of research progress  
on influenza D viruses Overview of Research on Influenza  
Virus D [J]. J Inspec Quar, 2017, 27(4):73-75.
- [7] Hause BM, Collin EA, Liu R, et al. Characterization of a  
novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a  
new genus in the Orthomyxoviridae family [J]. MBio,  
2014, 5(2):e00031-00014. DOI:10.1128/mBio.00031-14.
- [8] World Health Organization. Vaccines against influenza  
WHO position paper-November 2012 [J]. Wkly Epidemiol  
Rec, 2012, 87(47):461-476.
- [9] Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza [J]. Lancet,  
2003, 362(9397): 1733-1745. DOI: 10.1016/s0140-6736  
(03)14854-4.
- [10] Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus [J].  
Yonsei Med J, 2013, 54(3): 560-566. DOI: 10.3349/ymj.  
2013.54.3.560.
- [11] Kelso JM. Safety of influenza vaccines [J]. Curr Opin  
Allergy Clin Immunol, 2012, 12(4): 383-388. DOI:  
10.1097/ACI.0b013e328354395 d.
- [12] Bell D, Nicoll A, Fukuda K, et al. Non-pharmaceutical  
interventions for pandemic influenza, international  
measures [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(1): 81-87. DOI:  
10.3201/eid1201.051370.
- [13] Lau LL, Ip DK, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral  
shedding among individuals with medically attended  
influenza A virus infection [J]. J Infect Dis, 2013, 207(8):  
1281-1285. DOI:10.1093/infdis/jit034.
- [14] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of  
infection and disease in human influenza: a review of  
volunteer challenge studies [J]. Am J Epidemiol, 2008,  
167(7):775-785. DOI:10.1093/aje/kwm375.
- [15] Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog  
[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(10): 3645-3646.  
DOI:10.1073/pnas.0900933106.
- [16] Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical  
regions [J]. PLoS Med, 2006, 3(4): e89. DOI: 10.1371/  
journal.pmed.0030089.
- [17] Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, et al.  
Seasonality, timing, and climate drivers of influenza  
activity worldwide [J]. J Infect Dis, 2012, 206(6):838-846.  
DOI:10.1093/infdis/jis467.
- [18] Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal  
variations in seasonal activity of influenza and  
respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative  
review [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54445. DOI: 10.1371/  
journal.pone.0054445.
- [19] Zou J, Yang H, Cui H, et al. Geographic divisions and  
modeling of virological data on seasonal influenza in the  
Chinese mainland during the 2006-2009 monitoring  
years [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58434. DOI: 10.1371/  
journal.pone.0058434.
- [20] Yu HJ, Alonso WJ, Feng LZ, et al. Characterization of  
regional influenza seasonality patterns in China and  
implications for vaccination strategies: spatio-temporal  
modeling of surveillance data [J]. PLoS Med, 2013, 10(11):  
e1001552. DOI:10.1371/journal.pmed.1001552.
- [21] Yang J, Lau YC, Wu P, et al. Variation in Influenza B Virus  
Epidemiology by Lineage, China [J]. Emerg Infect Dis,  
2018, 24(8):1536-1540. DOI:10.3201/eid2408.180063.
- [22] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of  
global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a  
modelling study [J]. The Lancet, 2018, 391(10127):1285-  
1300. DOI:10.1016/s0140-6736(17)33293-2.
- [23] Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, et al. Estimating the  
annual attack rate of seasonal influenza among  
unvaccinated individuals: A systematic review and  
meta-analysis [J]. Vaccine, 2018, 36(23):3199-3207. DOI:  
10.1016/j.vaccine.2018.04.063.
- [24] Feng L, Feng S, Chen T, et al. Burden of influenza -  
associated outpatient influenza-like illness consultations  
in China, 2006 - 2015: A population - based study [J].  
Influenza Other Respir Viruses, 2020, 14(2):162-172. DOI:  
10.1111/irv.12711.
- [25] 龚慧, 申鑫, 严涵, 等. 2006-2019 年中国季节性流感疾病负  
担估计 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(8):560-567. DOI:  
10.3760/cma.j.cn112137-20201210-03323.  
Gong H, Shen X, Yan H, et al. Estimating the disease  
burden of seasonal influenza in China, 2006-2019 [J]. Natl  
Med J China, 2021, 101(8):560-567. DOI: 10.3760/cma.j.  
cn112137-20201210-03323.
- [26] Li L, Liu Y, Wu P, et al. Influenza-associated excess  
respiratory mortality in China, 2010-15: a population-  
based study [J]. Lancet Public Health, 2019, 4(9): e473-  
481. DOI:10.1016/s2468-2667(19)30163-x.
- [27] Bauch CT, Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, et al.  
Epidemiology of Hospital Admissions with Influenza  
during the 2013/2014 Northern Hemisphere Influenza  
Season: Results from the Global Influenza Hospital  
Surveillance Network [J]. PLoS One, 2016, 11(5):  
e0154970. DOI:10.1371/journal.pone.0154970.
- [28] Zou QD, Zheng SF, Wang XC, et al. Influenza A-associated  
severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors  
and NAI treatments [J]. Int J Infect Dis, 2020, 92:208-213.  
DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.017.
- [29] Homaira N, Briggs N, Oei JL, et al. Impact of influenza on  
hospitalization rates in children with a range of chronic  
lung diseases [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2019,  
13(3):233-239. DOI:10.1111/irv.12633.
- [30] Plans-Rubio P. Prevention and control of influenza in

- persons with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2007, 2(1):41-53. DOI: 10.2147/copd.2007.2.1.41.
- [31] Liu WD, Yeh CY, Shih MC, et al. Clinical manifestations and risk factors for mortality of patients with severe influenza during the 2016-2018 season [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95: 347-351. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.013.
- [32] Racicot K, Kwon JY, Aldo P, et al. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(2): 107-116. DOI: 10.1111/aji.12289.
- [33] Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, et al. Physiological changes in pregnancy [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2016, 27(2):89-94. DOI:10.5830/CVJA-2016-021.
- [34] Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 2013:752852. DOI:10.1155/2013/752852.
- [35] Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(10 Suppl): S390-397. DOI: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66.
- [36] Chen LL, Zhou SZ, Zhang ZW, et al. Cohort profile: China respiratory illness surveillance among pregnant women (CRISP), 2015-2018 [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e019709. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019709.
- [37] Chen LL, Zhou S, Bao L, et al. Incidence rates of influenza illness during pregnancy in Suzhou, China, 2015-2018 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021. DOI: 10.1111/irv.12888.
- [38] Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Estimating influenza disease burden among pregnant women: Application of self-control method [J]. *Vaccine*, 2017, 35(36):4811-4816. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.07.006.
- [39] Lindley MC, Kahn KE, Bardenheier BH, et al. Vital Signs: Burden and Prevention of Influenza and Pertussis Among Pregnant Women and Infants - United States [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(40): 885-892. DOI: 10.15585/mmwr.mm6840e1.
- [40] Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, et al. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 683. DOI:10.1186/s12879-019-4318-3.
- [41] Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005 [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(5): 919-923. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181d99d85.
- [42] Vilca LM, Verma A, Bonati M, et al. Impact of influenza on outpatient visits and hospitalizations among pregnant women in Catalonia, Spain [J]. *J Infect*, 2018, 77(6): 553-560. DOI:10.1016/j.jinf.2018.06.015.
- [43] Yu HJ, Feng ZJ, Uyeki TM, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 457-465. DOI:10.1093/cid/ciq144.
- [44] Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4): 809-823. DOI: 10.1093/humrep/det455.
- [45] Steinhoff MC, MacDonald N, Pfeifer D, et al. Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies [J]. *Lancet*, 2014, 383(9929):1611-1613. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60583-3.
- [46] He J, Liu ZW, Lu YP, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(2):232-243. DOI:10.1159/000477221.
- [47] 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.
- [48] Monto AS, Koopman JS, Longini IM, Jr. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981 [J]. *Am J Epidemiol*, 1985, 121(6):811-822. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a114052.
- [49] Cowling BJ, Perera RA, Fang VJ, et al. Incidence of influenza virus infections in children in Hong Kong in a 3-year randomized placebo-controlled vaccine study, 2009-2012 [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(4):517-524. DOI: 10.1093/cid/ciu356.
- [50] Xu CL, Liu L, Ren BZ, et al. Incidence of influenza virus infections confirmed by serology in children and adult in a suburb community, northern China, 2018-2019 influenza season [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15(2):262-269. DOI:10.1111/irv.12805.
- [51] 张惺惺, 吴双胜, 王全意, 等. 北京市 2017-2018 流行季流感感染率和发病率研究 [J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2): 73-76. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.001. Zhang XX, Wu SS, Wang QY, et al. Estimated infection rates and incidence rates of seasonal influenza in Beijing during the 2017-2018 influenza season [J]. *Int J Virol*, 2019, 26(2): 73-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.001
- [52] 高君玫, 陈立凌, 田健美, 等. 2011-2017 年苏州市区 5 岁以下儿童流感相关门诊就诊率的估计 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(1):34-38. DOI:10.13315/j.cnki.zhjcep.2019.01.008. Gao JM, Chen LL, Tian JM, et al. The estimation of influenza-related outpatient rate in children under 5 years in Suzhou from 2011 to 2017 [J]. *Chin J Dis Cont Prev*, 2019, 23(1):34-38. DOI:10.13315/j.cnki.zhjcep.2019.01.008
- [53] Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4): e497-510. DOI:10.1016/s2214-109x(19)30545-5.
- [54] Yu HJ, Huang JG, Huai Y, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010-2012 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2014, 8(1):53-65. DOI:10.1111/irv.12205.
- [55] Yu J, Zhang XY, Shan W, et al. Influenza-associated Hospitalization in Children Younger Than 5 Years of Age in Suzhou, China, 2011 - 2016 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(5):445-452. DOI:10.1097/inf.0000000000002178.
- [56] Uscher-Pines L, Schwartz HL, Ahmed F, et al. Feasibility of Social Distancing Practices in US Schools to Reduce Influenza Transmission During a Pandemic [J]. *J Public Health Manag Pract*, 2020, 26(4):357-370. DOI:10.1097/phh.0000000000001174.
- [57] Finnie TJ, Copley VR, Hall IM, et al. An analysis of influenza outbreaks in institutions and enclosed societies [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142(1):107-113. DOI:10.1017/S0950268813000733.
- [58] Gaglani MJ. Editorial commentary: school-located

- influenza vaccination: why worth the effort? [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(3):333-335. DOI:10.1093/cid/ciu344.
- [59] Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, et al. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States [J]. *Pediatrics*, 2012, 129 Suppl 2:S54-62. DOI:10.1542/peds.2011-0737C.
- [60] 刘琳琳, 韩诗, 余晓, 等. 2016-2019 年湖北省流感疫情及病原学监测分析 [J]. *疾病监测*, 2020, 35(12): 1-5. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.12.010.
- Liu LL, Han S, Yu X, et al. Epidemiology and etiology of influenza in Hubei province, 2016-2019 [J]. *Disease Surveillance*, 2020, 35(12): 1105-1109. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.12.010
- [61] 刘牧文, 王婧, 杨旭辉, 等. 2018-2020 年浙江省杭州市学生因流感样症状缺勤监测结果分析 [J]. *疾病监测*, 2020, 35(11): 1008-1013. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.11.011.
- Liu MW, Wang J, Yang XH, et al. Surveillance for school absence due to influenza like illness in children in Hangzhou, Zhejiang, 2018-2020 [J]. *Dis Surveill*, 2020, 35(11): 1008-1013. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.11.011.
- [62] Wu S, L VANA, Wang L, et al. Estimated incidence and number of outpatient visits for seasonal influenza in 2015-2016 in Beijing, China [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(16):3334-3344. DOI:10.1017/s0950268817002369.
- [63] Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156(10):986-991. DOI:10.1001/archpedi.156.10.986.
- [64] Chiu SS, Chan KH, So LY, et al. The population based socioeconomic burden of pediatric influenza-associated hospitalization in Hong Kong [J]. *Vaccine*, 2012, 30(10): 1895-1900. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.12.027.
- [65] Dini G, Toletone A, Sticchi L, et al. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(3): 772-789. DOI:10.1080/21645515.2017.1348442.
- [66] Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26239. DOI:10.1371/journal.pone.0026239.
- [67] Lietz J, Westermann C, Nienhaus A, et al. The Occupational Risk of Influenza A (H1N1) Infection among Healthcare Personnel during the 2009 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0162061. DOI: 10.1371/journal.pone.0162061.
- [68] Jenkin DC, Mahgoub H, Morales KF, et al. A Rapid Evidence Appraisal of influenza vaccination in health workers: an important policy in an area of imperfect evidence [J]. *Vaccine*, 2019, 2: 100036. DOI: 10.1016/j.jvax.2019.100036.
- [69] Kumar S, Fan J, Melzer-Lange M, et al. H1 N1 hemagglutinin-inhibition seroprevalence in Emergency Department Health Care workers after the first wave of the 2009 influenza pandemic [J]. *Pediatric Emergency Care*, 2011, 27(9):804-807. DOI:10.1097/PEC.0b013e31822c125e.
- [70] Salgado CD, Farr BM, Hall KK, et al. Influenza in the acute hospital setting [J]. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(3): 145. DOI:10.1016/s1473-3099(02)00221-9.
- [71] Elder AG, O'Donnell B, McCrudden EA, et al. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire [J]. *BMJ*, 1996, 313(7067): 1241-1242. DOI:10.1136/bmj.313.7067.1241.
- [72] Pereira M, Williams S, Restrict L, et al. Healthcare worker influenza vaccination and sickness absence - an ecological study [J]. *Clin Med (Lond)*. 2017, 17(6): 484-489. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-484.
- [73] Gianino MM, Kaka O, Politano G, et al. Severe and moderate seasonal influenza epidemics among Italian healthcare workers: A comparison of the excess of absenteeism [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15(1):81-90. DOI:10.1111/irv.12777.
- [74] Chan SS. Does vaccinating ED health care workers against influenza reduce sickness absenteeism? [J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(7):808-811. DOI:10.1016/j.ajem.2007.02.002.
- [75] Zhang Y, Muscatello DJ, Wang Q, et al. Hospitalizations for Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Infection, Beijing, China, 2014-2016 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(11):2098-2102. DOI:10.3201/eid2411.171410.
- [76] Yang J, Jit M, Leung KS, et al. The economic burden of influenza-associated outpatient visits and hospitalizations in China: a retrospective survey [J]. *Infect Dis Poverty*, 2015, 4:44. DOI:10.1186/s40249-015-0077-6.
- [77] Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(10): 1266-1276. DOI:10.1016/j.cmi.2019.02.011.
- [78] Wang H, Fu C, Li K, et al. Influenza associated mortality in Southern China, 2010-2012 [J]. *Vaccine*, 2014, 32(8): 973-978. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.12.013.
- [79] Yang L, Ma S, Chen PY, et al. Influenza associated mortality in the subtropics and tropics: Results from three Asian cities [J]. *Vaccine*, 2011, 29(48): 8909-8914. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.071.
- [80] Wu P, Goldstein E, Ho LM, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009 [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(12): 1862-1871. DOI:10.1093/infdis/jis628.
- [81] Chow A, Ma S, Ling AE, et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12(1):114-121. DOI:10.3201/eid1201.050826.
- [82] Nunes B, Viboud C, Machado A, et al. Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20661. DOI: 10.1371/journal.pone.0020661.
- [83] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States [J]. *JAMA*, 2003, 289(2):179-186. DOI: 10.1001/jama.289.2.179.
- [84] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008 [J]. *Bull World Health Organ*, 2012, 90(4): 279-288B. DOI:10.2471/blt.11.096958.
- [85] Ma S, Lai X, Chen Z, et al. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96:683-687. DOI:10.1016/j.ijid.2020.05.068.
- [86] Gallagher N, Johnston J, Crookshanks H, et al.

- Characteristics of respiratory outbreaks in care homes during four influenza seasons, 2011-2015 [J]. *J Hosp Infect*, 2018, 99(2): 175-180. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.08.020.
- [87] 徐郁, 周伴群, 周勇, 等. 珠海市甲型 H1N1 流感患者经济负担分析 [J]. *实用预防医学*, 2012, 19(6): 827-829. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2012.06.009.  
Xu Y, Zhou BQ, Zhou Y, et al. Estimation of Economic Burden of Pandemic Influenza A (H1N1) in Zhuhai[J]. *Pract Prev Med*, 2012, 19(6): 827-829. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2012.06.009.
- [88] 郑慧贞, 郭汝宁, 李灵辉, 等. 广东省城乡居民流感样疾病 2 周患病及经济负担入户调查 [J]. *现代预防医学*, 2010(2): 201-203.  
Zheng HZ, Guo RN, Li LH, et al. Household Survey of 2-Week-Incidence and Economic Burden For Influenza-like Illness in Guangdong Residents[J]. *Mod Prev Med*, 2010(2): 201-203.
- [89] Guo RN, Zheng HZ, Li JS, et al. A population-based study on incidence and economic burden of influenza-like illness in south China, 2007 [J]. *Public Health*, 2011, 125(6): 389-395. DOI: 10.1016/j.puhe.2011.03.004.
- [90] 田雪莹, 王显军, 张圣洋, 等. 183 例甲型 H1N1 流感确诊病例住院费用及影响因素分析 [J]. *中国卫生经济*, 2012, 31(7): 34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0743.2012.07.011.  
Tian XY, Wang XJ, Zhang SX, et al. Analysis of the Cost and its Related Factors of 183 Laboratory-confirmed Influenza A H1N1 Cases[J]. *Chin Heal Econ*, 2012, 31(7): 34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0743.2012.07.011.
- [91] 于佳, 张涛, 王胤, 等. 苏州市 2011-2017 年 5 岁以下儿童流感门诊病例临床特征及疾病负担 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(6): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.029.  
Yu J, Zhang T, Wang Y, et al. Clinical characteristics and economic burden of influenza among children under 5 years old, in Suzhou, 2011-2017[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(6): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.029.
- [92] Wang D, Zhang T, Wu J, et al. Socio-economic burden of influenza among children younger than 5 years in the outpatient setting in Suzhou, China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69035. DOI: 10.1371/journal.pone.0069035.
- [93] Zhang X, Zhang J, Chen L, et al. Pneumonia and influenza hospitalizations among children under 5 years of age in Suzhou, China, 2005-2011 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11(1): 15-22. DOI: 10.1111/irv.12405.
- [94] 何晓定, 徐云蕴, 李颖, 等. 上海市长宁区某医院流感样病例的经济负担分析 [J]. *中国初级卫生保健*, 2012, 26(10): 75-76.  
He XD, Xu YY, Li Y, et al. Economic Burden Analysis of ILI Cases in Changning District, Shanghai, [J]. *Chin Prim Health Care*, 2012, 26(10): 75-76.
- [95] 王相诗, 蔡洁皓, 姚玮蕾, 等. 上海地区某医院门诊儿童流感社会经济负担调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(1): 4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.01.007.  
Wang XS, Cai JH, Yao WL, et al. Socio-economic impact of influenza in children: a single-centered hospital study in Shanghai[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(1): 27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.01.007.
- [96] 张涛, 蔡华, 顾宝柯, 等. 上海市甲型 H1N1 流感患者经济负担估计 [J]. *中国卫生经济*, 2011, 30(5): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0743.2011.05.009.  
Zhang T, Cai H, Gu BK, et al. Economic Burden Estimation of Pandemic Influenza A H1N1 in Shanghai[J]. *Chin Health Econ*, 2011, 30(5): 25-38. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0743.2011.05.009.
- [97] Chen J, Li Y, Gu B, et al. Estimation of the Direct Cost of Treating People Aged More Than 60 Years Infected by Influenza Virus in Shanghai [J]. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 2012, 27(2): NP936-NP946. DOI: 10.1177/1010539512460269.
- [98] 王慎玉, 甘正凯, 邵燕志, 等. 2016-2018 年杭州市农村地区学校和托幼机构流感样疾病负担研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(7): 713-718. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.011.  
Wang SY, Gan ZK, Shao YZ, et al. Disease burden of influenza in schools and child care settings in rural areas of Hangzhou, 2016-2018[J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(7): 713-718. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.011.
- [99] 李琳, 张颖, 董晓春, 等. 2015 年天津市流感确诊病例流行病学特征分析及疾病负担评估 [J]. *职业与健康*, 2017, 33(2): 216-218, 222. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2017.0064.  
Li L, Zhang Y, Dong XC, et al. Analysis on epidemiological characteristics and evaluation on disease burden of confirmed influenza cases in Tianjin in 2015[J]. *Occup Health*, 2017, 33(2): 216-218, 222. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2017.0064
- [100] 董晓春, 徐文体, 李琳, 等. 基于天津市汉沽街社区流行性感胃监测结果的疾病负担研究 [J]. *疾病监测*, 2011, 26(10): 785-787. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2011.10.009.  
Dong XC, Xu WT, Li L, et al. Disease burden based on community influenza surveillance in Hangu street, Tianjin municipality[J]. *Dis Surveill*, 2011, 26(10): 785-787. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2011.10.009
- [101] 孙淑苍, 王文娟, 王德全, 等. 流行性感胃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 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(3): 243.  
Sun CS, Wang WJ, Wang DQ, et al. Investigation on the rate of students' absenteeism, attendance rate with illness, medical expenses and effect of vaccination during influenza epidemic[J]. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24(3): 243.
- [102] 吴双胜, 王全意, 马春娜, 等. 北京市成年流感样病例就诊行为及其经济负担研究 [J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2): 82-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.003.  
Wu SS, Wang QY, Ma CN, et al. Medical-seeking behaviors and economic burden of adult influenza-like illness cases in Beijing[J]. *Int J Virol*, 2019, 26(2): 82-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.003
- [103] 朱爱琴, 郑亚明, 秦颖, 等. 中国流感经济负担研究系统综述 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(10): 1043-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.017.  
Zhu AQ, Zheng YM, Qin Y, et al. A systematic review of the economic burden of influenza in China[J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(10): 1043-1048.
- [104] Zhou L, Situ S, Huang T, et al. Direct medical cost of influenza-related hospitalizations among severe acute respiratory infections cases in three provinces in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63788. DOI: 10.1371/journal.pone.0063788.
- [105] 刘令初, 靳妍, 何寒青, 等. 2018-2019 年台州市老年人接种流感疫苗的成本效益 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(5): 552-555.  
Liu LC, Jin Y, He HQ, et al. Benefit-cost ratio of influenza

- vaccination among elderly people of Taizhou city during the 2018-2019 season [J]. *Chin J Vaccin Immun*, 2020, 26(5):552-555.
- [106] Yang J, Jit M, Zheng Y, et al. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 686. DOI: 10.1186/s12879-017-2801-2.
- [107] Hollmann M, Garin O, Galante M, et al. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1) 2009 patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60477. DOI: 10.1371/journal.pone.0060477.
- [108] Bilcke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-like-illness and clinically diagnosed flu: disease burden, costs and quality of life for patients seeking ambulatory care or no professional care at all [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102634. DOI: 10.1371/journal.pone.0102634.
- [109] Yoshino Y, Wakabayashi Y, Kitazawa T. The Clinical Effect of Seasonal Flu Vaccination on Health-Related Quality of Life [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 2095-2099. DOI: 10.2147/ijgm.S309920.
- [110] Li SM, Li L, Ai X, et al. A randomized, controlled, blinded study of the safety, immunogenicity and batch consistency of Aleph inactivated split influenza vaccine made in China in Chinese people [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(3): 557-565. DOI: 10.4161/hv.27329.
- [111] 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: 1-8. DOI: 10.1080/21645515.2020.1721994.
- [112] Zhu FC, Zhou WZ, Pan HX, et al. Safety and immunogenicity of two subunit influenza vaccines in healthy children, adults and the elderly: a randomized controlled trial in China [J]. *Vaccine*, 2008, 26(35): 4579-4584. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.082.
- [113] He XS, Holmes TH, Zhang C, et al. Cellular Immune Responses in Children and Adults Receiving Inactivated or Live Attenuated Influenza Vaccines [J]. *J Virol*, 2006, 80(23): 11756-11766. DOI: 10.1128/jvi.01460-06.
- [114] Mohn KG, Brokstad KA, Islam S, et al. Early Induction of Cross-Reactive CD8<sup>+</sup> T-Cell Responses in Tonsils After Live-Attenuated Influenza Vaccination in Children [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(9): 1528-1537. DOI: 10.1093/infdis/jiz583.
- [115] Wen F, Guo JY, Huang SJ. A meta-analysis identified genes responsible for distinct immune responses to trivalent inactivated and live attenuated influenza vaccines [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5196-5202. DOI: 10.1002/jcp.27327.
- [116] Lindsey BB, Jagne YJ, Armitage EP, et al. Effect of a Russian-backbone live-attenuated influenza vaccine with an updated pandemic H1 N1 strain on shedding and immunogenicity among children in The Gambia: an open-label, observational, phase 4 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 665-676. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30086-4.
- [117] Coelingh K, Olajide IR, MacDonald Peter, et al. Efficacy and effectiveness of live attenuated influenza vaccine in school-age children [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2015, 14(10): 1331-1346. DOI: 10.1586/14760584.2015.1078732.
- [118] 刘书珍, 孟丽, 席佩佩, 等. 四价流感病毒裂解疫苗安全性
- 和免疫原性评价 [J]. *预防医学*, 2020, 327(11): 17-21. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.11.003.
- Liu SZ, Meng L, Xi PP, et al. Safety and immunogenicity of a split-virion quadrivalent influenza vaccine [J]. *Prev Med*, 2020, 327(11): 17-21. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.11.003.
- [119] Su LM S, Zhang J, Hou X, et al. Surveillance on the Immune Effectiveness of Quadrivalent and Trivalent Split Influenza Vaccines-Shenzhen City and Changzhou City, China, 2018-2019 [J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(21): 370-375. DOI: 10.46234/ccdcw2020.095.
- [120] Chu K, Xu KW, Tang R, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: A randomized, double-blind, controlled phase III study in healthy population aged  $\geq 3$  years [J]. *Vaccine*, 2020, 38(37): 5940-5946. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.06.071.
- [121] Wang YX, Zhang YH, Wu HF, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated subunit non-adjuvanted influenza vaccine: A randomized, double-blind, active-controlled phase 1 clinical trial [J]. *Vaccine*, 2021, 39(29): 3871-3878. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.05.070.
- [122] Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, et al. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Vaccine*, 2016, 34(35): 4092-4102. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.064.
- [123] Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, et al. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2016, 15(2): 201-214. DOI: 10.1586/14760584.2016.1113878.
- [124] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 36-44. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X.
- [125] Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2): CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.
- [126] 星一, 刘民. 流感灭活疫苗在中国应用效果的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(4): 368-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.04.015.
- Xing Y, Liu M. Meta analysis on the effectiveness of inactivated influenza vaccine [J]. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(4): 368-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.04.015.
- [127] Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): 942-951. DOI: 10.1016/s1473-3099(16)00129-8.
- [128] Zhou SZ, Greene CM, Song Y, et al. Review of the status and challenges associated with increasing influenza vaccination coverage among pregnant women in China [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(3): 602-611. DOI: 10.1080/21645515.2019.1664230.
- [129] Munoz FM, Patel SM, Jackson LA, et al. Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants [J]. *Vaccine*, 2020, 38(33): 5355-5363. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.05.059.

- [130] 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.
- [131] Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1644-1646. DOI:10.1056/NEJMc0912599.
- [132] Molgaard ND, Fischer TK, Krause TG, et al. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants [J]. *J Intern Med*, 2019, 286(4): 469-480. DOI: 10.1111/joim.12947.
- [133] 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.
- [134] Omer SB, Clark DR, Madhi SA, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6): 597-608. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30479-5.
- [135] Nunes MC, Madhi SA. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(3): 758-766. DOI: 10.1080/21645515.2017.1345385.
- [136] Cunningham W, Geard N, Fielding JE, et al. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2019, 13(5): 438-452. DOI: 10.1111/irv.12649.
- [137] Zhong Z, Haltali M, Holder B, et al. The impact of timing of maternal influenza immunization on infant antibody levels at birth [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(2): 139-152. DOI: 10.1111/cei.13234.
- [138] Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(8): 1032-1039. DOI: 10.1086/507309.
- [139] Shinjoh M, Sugaya N, Furuichi M, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by vaccine dose, 2013-18 [J]. *Vaccine*, 2019, 37(30): 4047-4054. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.090.
- [140] Chua H, Chiu SS, Chan ELY, et al. Effectiveness of partial and full influenza vaccination in children aged <9 years in Hong Kong, 2011-2019 [J]. *J Infect Dis*, 2019. DOI: 10.1093/infdis/jiz361.
- [141] Yang XK, Zhao HT, Li ZL, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(2): 79. DOI: 10.3390/vaccines9020079.
- [142] Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(12): 3072-3078. DOI: 10.1080/21645515.2016.1212143.
- [143] Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, et al. Interim estimate of influenza vaccine effectiveness in hospitalised children, Hong Kong, 2017/18 [J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(8): pii=18-00062. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.18-00062.
- [144] Zhang Y, Cao ZD, Costantino V, et al. Influenza illness averted by influenza vaccination among school year children in Beijing, 2013-2016 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(6): 687-694. DOI: 10.1111/irv.12585.
- [145] Wu SS, Pan Y, Zhang XX, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in outpatient settings: A test-negative case-control study in Beijing, China, 2016/17 season [J]. *Vaccine*, 2018, 36(38): 5774-5780. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.07.077.
- [146] Zhang WQ, Gao JM, Chen LL, et al. Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by influenza vaccination among children aged 6-59 months in Suzhou, China, 2011/12 to 2015/16 influenza seasons [J]. *Vaccine*, 2020, 38(51): 8200-8205. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.069.
- [147] Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2020, 38(14): 2893-2903. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.02.049.
- [148] Chiu SS, Chua H, Kwan MYW, et al. Influenza vaccination effectiveness in preventing influenza hospitalization in children, Hong Kong, winter 2019/20 [J]. *Vaccine*, 2020, 38(51): 8078-8081. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.081.
- [149] Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly [J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(1): 71-78. DOI: 10.1017/S0950268805005650.
- [150] Younas M, Royer J, Rac H, et al. Association Between Influenza Vaccination Coverage and Ambulatory Antibiotic Prescription Rates in Children in South Carolina [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 Suppl 2: S962. DOI: 10.1093/ofid/ofz360.2411.
- [151] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Background Document for "Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2019-20 Influenza Season" [EB/OL]. [2019-10-9]. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/background.html>.
- [152] Hoft DF, Babusis E, Worku S, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(6): 845-853. DOI: 10.1093/infdis/jir436.
- [153] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(20): 1405-1412. DOI: 10.1056/nejm199805143382002.
- [154] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine [J]. *J Pediatr*, 2000, 136(2): 168-175. DOI: 10.1016/s0022-3476(00)70097-7.
- [155] Bracco NH, Farhat CK, Tregnaghi MW, et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(5): 365-371. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819219b8.

- [156] Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(6): 2298-2312. DOI: 10.1542/peds.2006-0725.
- [157] Tam JS, Capeding MR, Lum LC, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(7): 619-628. DOI:10.1097/INF.0b013e31806166f8.
- [158] 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.
- [159] Block SL, Heikkinen T, Toback SL, et al. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(3):203-207. DOI:10.1097/INF.0b013e3181faac7c.
- [160] Duan W, Zhang L, Wu SS, et al. Reduction of influenza A (H3N2)-associated symptoms by influenza vaccination in school aged-children during the 2014-2015 winter season dominated by mismatched H3 N2 viruses [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5): 1031-1034. DOI: 10.1080/21645515.2019.1575573.
- [161] Pan Y, Wang QY, Yang P, et al. Influenza vaccination in preventing outbreaks in schools: A long-term ecological overview [J]. *Vaccine*, 2017, 35(51): 7133-7138. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.096.
- [162] Sun Y, Yang P, Wang QY, et al. Influenza Vaccination and Non-Pharmaceutical Measure Effectiveness for Preventing Influenza Outbreaks in Schools: A Surveillance-Based Evaluation in Beijing [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(4):714. DOI:10.3390/vaccines8040714.
- [163] Zhang L, van der Hoek W, Krafft T, et al. Influenza vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2) and A (H1N1) pdm09 among children during school-based outbreaks in the 2016-2017 season in Beijing, China [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(4): 816-822. DOI: 10.1080/21645515.2019.1677438.
- [164] Kim YM, Kang S, Lim JS, et al. Influenza Vaccine Effectiveness among Elementary School Students in Korea during the 2016-2017 Seasons: a Cross-Sectional Survey [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(5): e45. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e45.
- [165] Lau YL, Wong WHS, Hattangdi-Haridas SR, et al. Evaluating impact of school outreach vaccination programme in Hong Kong influenza season 2018 - 2019 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(4): 823-826. DOI: 10.1080/21645515.2019.1678357.
- [166] Davis MM, King JC, Moag L, et al. Countywide school-based influenza immunization: direct and indirect impact on student absenteeism [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(1):e260-265. DOI:10.1542/peds.2007-2963.
- [167] King JC, Jr., Beckett D, Snyder J, et al. Direct and indirect impact of influenza vaccination of young children on school absenteeism [J]. *Vaccine*, 2012, 30(2): 289-293. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.10.097.
- [168] Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2):CD004876. DOI:10.1002/14651858.CD004876.pub4.
- [169] 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.
- [170] Flannery B, Chung JR, Thaker SN, et al. Interim Estimates of 2016-17 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness-United States, February 2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(6): 167-171. DOI: 10.15585/mmwr.mm6606a3.
- [171] Flannery B, Chung JR, Belongia EA, et al. Interim Estimates of 2017-18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness-United States, February 2018 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(6): 180-185. DOI: 10.15585/mmwr.mm6706a2.
- [172] Dawood FS, Chung JR, Kim SS, et al. Interim Estimates of 2019-20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness-United States, February 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(7):177-182. DOI:10.15585/mmwr.mm6907a1.
- [173] Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(3): 200-211. DOI:10.1016/s2213-2600(17)30043-7.
- [174] Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, et al. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza [J]. *Vaccine*, 2013, 31(50): 6030-6033. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.09.063.
- [175] Rolfes MA, Flannery B, Chung JR, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2017-2018 Influenza Season [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(11): 1845-1853. DOI:10.1093/cid/ciz075.
- [176] Chung JR, Rolfes MA, Flannery B, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States during the 2018-2019 Influenza Season [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(8): e368-376. DOI:10.1093/cid/ciz1244.
- [177] Anderson ML, Dobkin C, Gorry D. The Effect of Influenza Vaccination for the Elderly on Hospitalization and Mortality: An Observational Study With a Regression Discontinuity Design [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(7): 445-452. DOI:10.7326/m19-3075.
- [178] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(7): 518-527. DOI:10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008.
- [179] Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, et al. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2011, 29(34):5785-5792. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.040.
- [180] Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *JAMA*, 1994, 272(21): 1661-1665. DOI: 10.1001/jama.1994.035202020045030.
- [181] Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C, et al. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community [J]. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(2):256-264.
- [182] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).



- Licensure of a high-dose inactivated influenza vaccine for persons aged  $\geq 65$  years (Fluzone High-Dose) and guidance for use - United States, 2010 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, 59(16):485-486.
- [183] Couch RB, Winokur P, Brady R, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects [J]. *Vaccine*, 2007, 25(44): 7656-7663. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.08.042.
- [184] Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(2):172-180. DOI:10.1086/599790.
- [185] Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(10): 1121-1127. DOI:10.1001/archinte.166.10.1121.
- [186] Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2017, 35(21):2775-2780. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.03.092.
- [187] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7):635-645. DOI: 10.1056/NEJMoa1315727.
- [188] Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(3):293-300. DOI: 10.1016/s1473-3099(14)71087-4.
- [189] Shay DK, Chikaraige Y, Kelman J, et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014 [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(4): 510-517. DOI: 10.1093/infdis/jiw641.
- [190] Young-Xu Y, van Aalst R, Mahmud SM, et al. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(11): 1718-1727. DOI: 10.1093/infdis/jiy088.
- [191] Doyle JD, Beacham L, Martin ET, et al. Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults-United States, 2015-2017 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 72(6):995-1003. DOI:10.1093/cid/ciaa160.
- [192] Izurieta HS, Chikaraige Y, Kelman J, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019 [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(2): 278-287. DOI:10.1093/infdis/jiaa080.
- [193] Ward BJ, Makarkov A, Séguin A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults ( $\geq 65$  years): two multicentre, randomised phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10261): 1491-1503. DOI: 10.1016/s0140-6736(20) 32014-6.
- [194] 黄远东, 赵晓平, 万涛, 等. 慢性阻塞性肺病人群流感疫苗接种的效果观察 [J]. *海南医学*, 2011, 22(4):29-31. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2011.04.011.
- Huang YD, Zhao XP, Wan T, et al. Effects of influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Hai-nan Med J*, 2011, 22(4): 29-31. DOI: 10.3969/j.issn. 1003-6350.2011.04.011.
- [195] 高志翠, 李江涛, 展胜. 卡舒宁联合流感疫苗对老年慢性支气管炎合并急性感染的防治效果 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2011, 24(10):1214-1216.
- Gao ZC, Li JT, Zhan S. Preventive and curative effects of Card Shu Ning Combined with Influenza Vaccine on senile chronic bronchitis complicated with acute infection [J]. *Chin J Biol*, 2011, 24(10):1214-1216.
- [196] Schwarze J, Openshaw P, Jha A, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force [J]. *Allergy*, 2018, 73(6):1151-1181. DOI:10.1111/all.13333.
- [197] Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(8):1388-1395. DOI:10.1093/cid/cix524.
- [198] Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (5): Cd005050. DOI: 10.1002/14651858. CD005050.pub3.
- [199] Sribhutorn A, Phrommintikul A, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination in acute coronary syndromes patients in Thailand: the cost-effectiveness analysis of the prevention for cardiovascular events and pneumonia [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(6): 413-421. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.06.008.
- [200] Suh J, Kim B, Yang Y, et al. Cost effectiveness of influenza vaccination in patients with acute coronary syndrome in Korea [J]. *Vaccine*, 2017, 35(21): 2811-2817. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.04.016.
- [201] Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure [J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 575-586. DOI:10.1161/circulationaha.118.036788.
- [202] Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review [J]. *Vaccine*, 2017, 35(38): 5095-5101. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.095.
- [203] Collins JP, Campbell AP, Openo K, et al. Clinical Features and Outcomes of Immunocompromised Children Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza in the United States, 2011-2015 [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018. DOI:10.1093/jpids/piy101.
- [204] 徐莉立, 赵金华, 秦颖, 等. 医务人员流感疫苗接种政策与现状分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(10):973-977. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.004.
- Xu LL, Zhao JH, Qin Y, et al. Current situation and related policies on the implementation and promotion of influenza vaccination among health care workers [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(10): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.004.
- [205] Ng ANM, Lai CKY. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review [J]. *J Hosp Infect*, 2011, 79(4): 279-286. DOI: 10.1016/j.jhin.2011.08.004.
- [206] Kliner M, Keenan A, Sinclair D, et al. Influenza vaccination for healthcare workers in the UK: appraisal of systematic reviews and policy options [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(9): e012149. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012149.
- [207] Imai C, Toizumi M, Hall L, et al. A systematic review and meta-analysis of the direct epidemiological and economic

- effects of seasonal influenza vaccination on healthcare workers [J]. *Plos One*, 2018, 13(6): e0198685. DOI: 10.1371/journal.pone.0198685.
- [208] 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*, 2021, 17(1):119-123. DOI:10.1080/21645515.2020.1764827.
- [209] Amodio E, Restivo V, Firenze A, et al. Can influenza vaccination coverage among healthcare workers influence the risk of nosocomial influenza-like illness in hospitalized patients? [J]. *J Hosp Infect*, 2014, 86(3): 182-187. DOI:10.1016/j.jhin.2014.01.005.
- [210] 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 [J]. *中国全科医学*, 2006, 9(9): 708-711. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2006.09.006.
- Liu M, Liu GF, Zhao W, et al. An effect and cost-benefit analysis of influenza vaccine among the healthcare worker[J]. *Chin Gen Pract*, 2006, 9(9): 708-711. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2006.09.006.
- [211] 吴承菊, 郑修霞, 孙菲, 等. 医务人员接种流感疫苗的效果分析 [J]. *中国实用护理杂志*, 2008, 24(17): 57-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2008.17.029.
- Wu CJ, Zheng XX, Sun F, et al. Effect analysis of influenza vaccination among medical staff[J]. *Chin J Pract Nurs*, 2008, 24(17): 57-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2008.17.029.
- [212] Cate TR, Couch RB, Parker D, et al. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines-1978 [J]. *Rev Infect Dis*, 1983, 5(4): 737-747. DOI:10.1093/clinids/5.4.737.
- [213] Ochiai H, Shibata M, Kamimura K, et al. Evaluation of the efficacy of split-product trivalent A(H1N1), A(H3N2), and B influenza vaccines: reactogenicity, immunogenicity and persistence of antibodies following two doses of vaccines [J]. *Microbiol Immunol*, 1986, 30(11): 1141-1149. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1986.tb03043.x.
- [214] Kunzel W, Glathe H, Engelmann H, et al. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time [J]. *Vaccine*, 1996, 14(12): 1108-1110. DOI:10.1016/0264-410x(96)00061-8.
- [215] Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence [J]. *Vaccine*, 2010, 28(23): 3929-3935. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.067.
- [216] Davis CW, Jackson KJL, McCausland MM, et al. Influenza vaccine-induced human bone marrow plasma cells decline within a year after vaccination [J]. *Science*, 2020, 370(6513): 237-241. DOI:10.1126/science.aaz8432.
- [217] Feng S, Chiu SS, Chan ELY, et al. Effectiveness of influenza vaccination on influenza-associated hospitalisations over time among children in Hong Kong: a test-negative case-control study [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(12): 925-934. DOI:10.1016/s2213-2600(18)30419-3.
- [218] Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1):9. DOI:10.1186/s12916-018-1239-8.
- [219] Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymin C, et al. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(9):2154-2158. DOI:10.1080/21645515.2019.1581538.
- [220] Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(6): 630-636. DOI: 10.1097/INF.0000000000000254.
- [221] Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan [J]. *Microbiol Immunol*, 2015, 59(10):597-604. DOI:10.1111/1348-0421.12316.
- [222] Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged  $\geq 18$  years: a phase III, randomized trial [J]. *Vaccine*, 2014, 32(13): 1480-1487. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.01.022.
- [223] Statler VA, Albano FR, Airey J, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6-59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study [J]. *Vaccine*, 2019, 37(2): 343-351. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.07.036.
- [224] van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, et al. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses [J]. *Vaccine*, 2018, 36(40):6030-6038. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.04.043.
- [225] Haber P, Moro PL, Lewis P, et al. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015 [J]. *Vaccine*, 2016, 34(22):2507-2512. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.03.048.
- [226] 胡昱, 李倩, 陈雅萍, 等. 18岁以上人群接种四价流感病毒灭活疫苗免疫原性和安全性的Meta分析 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2017, 44(1):47-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2017.01.010.
- Hu Y, Li Q, Chen YP, et al. Meta-analysis on immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults aged above 18 years[J]. *Inter J Epidemiol Infect Dis*, 2017, 44(1): 47-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1673-4149.2017.01.010.
- [227] Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres [J]. *Vaccine*, 2019, 37(13):1876-1884. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.11.074.
- [228] 张佩如, 祝小平, 周良君, 等. 国产流行性感冒病毒裂解疫苗安全性及免疫效果观察 [J]. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(7):615-618. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2009.07.019.
- Zhang PR, Zhu XP, Zhou LJ, et al. Safety and immunological effect of domestic split influenza virus vaccine[J]. *Chin J Prev Med*, 2009, 43(7): 615-618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2009.07.019.
- [229] 孙立娜, 李丽芳, 刘静芹, 等. 国产与进口流感疫苗接种的

- 临床观察 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(01):77-79. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.01.015.
- Sun LN, Li LF, Liu JQ, et al. Clinical observation of domestic and imported influenza vaccination[J]. Chin J Immunol, 2014, 30(1): 77-79. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.01.015.
- [230] 胡锦涛, 王仪, 范刚, 等. 流行性感裂解疫苗临床安全性及免疫原性研究 [J]. 现代预防医学, 2006, 33(5):828-829. DOI:10.3969/j.issn.1003-8507.2006.05.077.
- Hu JL, Wang Y, Fan G, et al. Study on clinical safety and immunogenicity of influenza lysing vaccine[J]. Mod Prev Med, 2006, 33(5):828-829. DOI:10.3969/j.issn.1003-8507.2006.05.077.
- [231] 武文娣, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2015-2018 年 3 个流感季节流感疫苗疑似预防接种异常反应监测数据分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(10):987-992. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.007.
- Wu WD, Li KL, Xu DS, et al. Study on surveillance data of adverse events following immunization of seasonal influenza vaccine in China during 2015-2018 influenza season Data analysis of monitoring abnormal response of influenza vaccines in China from 2015 to 2018[J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(10): 987-992. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.007.
- [232] Management SCoQla, Pediatrics SoFSAAo. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures [J]. Pediatrics, 2008, 121(6): 1281-1286. DOI: 10.1542/peds.2008-0939.
- [233] Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months [J]. Pediatrics, 2016, 138(1):e20160320. DOI:10.1542/peds.2016-0320.
- [234] Li R, Stewart B, McNeil MM, et al. Post licensure surveillance of influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink in the 2013-2014 and 2014-2015 seasons [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(8):928-934. DOI: 10.1002/pds.3996.
- [235] Berry BB, Ehlert DA, Battiola RJ, et al. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients [J]. Vaccine, 2001, 19(25/26): 3493-3498. DOI:10.1016/s0264-410x(01)00068-8.
- [236] Block SL, Yogev R, Hayden FG, et al. Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age [J]. Vaccine, 2008, 26(38): 4940-4946. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.07.013.
- [237] Mallory RM, Yi T, Ambrose CS. Shedding of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine virus in children 6-59 months of age [J]. Vaccine, 2011, 29(26):4322-4327. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.04.022.
- [238] Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine [J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(7):590-595. DOI:10.1097/01.inf.0000220229.51531.47.
- [239] Bergen R, Black S, Shinefield H, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents [J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(2): 138-144. DOI: 10.1097/01.inf.0000109392.96411.4f.
- [240] Redding G, Walker RE, Hessel C, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma [J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(1):44-48. DOI:10.1097/00006454-200201000-00010.
- [241] Piedra PA, Yan L, Kotloff K, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children [J]. Pediatrics, 2002, 110(4): 662-672. DOI: 10.1542/peds.110.4.662.
- [242] Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age [J]. Vaccine, 2008, 26 Suppl 4: D10-16. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.06.083.
- [243] Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, et al. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review [J]. Vaccine, 2013, 31(46):5339-5348. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.09.013.
- [244] Ting EE, Sander B, Ungar WJ. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs [J]. Vaccine, 2017, 35(15): 1828-1843. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.044.
- [245] Yang J, Atkins KE, Feng LZ, et al. Cost-effectiveness of introducing national seasonal influenza vaccination for adults aged 60 years and above in mainland China: a modelling analysis [J]. BMC Med, 2020, 18(1): 90. DOI: 10.1186/s12916-020-01545-6.
- [246] Chen DQ, Ye ZJ, Pi ZF, et al. Cost-effectiveness of dual influenza and pneumococcal vaccination among the elderly in Shenzhen, China [J]. Vaccine, 2021, 39(16): 2237-2245. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.03.041.
- [247] Shim E, Brown ST, DePasse J, et al. Cost Effectiveness of Influenza Vaccine for U.S. Children: Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine [J]. Am J Prev Med, 2016, 51(3):309-317. DOI:10.1016/j.amepre.2016.02.027.
- [248] Gerlier L, Lamotte M, Grenèche S, et al. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model [J]. Appl Health Econ Health Policy, 2017, 15(2): 261-276. DOI: 10.1007/s40258-016-0296-4.
- [249] Frenck RW, Jr., Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults [J]. Clin Vaccine Immunol, 2012, 19(8):1296-1303. DOI:10.1128/cvi.00176-12.
- [250] Schwarz TF, Flamaing J, Rümke HC, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥65 years [J]. Vaccine, 2011, 29(32):5195-5202. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.031.
- [251] McNeil SA, Noya F, Dionne M, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of concomitant and sequential administration of an adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis (Tdap) vaccine and trivalent inactivated influenza vaccine in adults [J]. Vaccine, 2007, 25(17): 3464-3474. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.12.047.
- [252] Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older [J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55(10): 1499-1507. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01397.x.

- [253] Levin MJ, Buchwald UK, Gardner J, et al. Immunogenicity and safety of zoster vaccine live administered with quadrivalent influenza virus vaccine [J]. *Vaccine*, 2018, 36(1):179-185. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.08.029.
- [254] Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of simultaneous versus sequential administration of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and a quadrivalent influenza vaccine in older individuals: A randomized, open-label, non-inferiority trial [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(8): 1923-1930. DOI: 10.1080/21645515.2018.1455476.
- [255] Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, et al. Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults [J]. *Vaccine*, 2015, 33(36): 4647-4652. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.05.003.
- [256] Stockwell MS, Broder K, LaRussa P, et al. Risk of fever after pediatric trivalent inactivated influenza vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(3):211-219. DOI:10.1001/jamapediatrics.2013.4469.
- [257] Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, et al. Febrile seizures [J]. *Pediatr Ann*, 2013, 42(12): 249-254. DOI: 10.3928/00904481-20131122-09.
- [258] Nolan T, Bernstein DI, Block SL, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3):508-516. DOI:10.1542/peds.2007-1064.
- [259] Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children [J]. *Vaccine*, 2010, 28(6): 1566-1574. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.11.054.
- [260] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2019-20 Influenza Season [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2019, 68(3):1-21. DOI: 10.15585/mmwr.rr6803a1.
- [261] Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [EB/OL]. [2021-05-24]. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
- [262] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2020-21 Influenza Season [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2020, 69(8):1-24. DOI: 10.15585/mmwr.rr6908a1.
- [263] 庄文佳, 丛莉, 蔡兴雁. 五种国内常用流感疫苗的分析比较 [J]. *中外健康文摘*, 2012, 27(9): 71-74. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5085.2012.27.055.
- Zhuang WJ, Cong L, Cai XY, et al. Analysis and comparison of five common influenza vaccines in China [J]. *World Health Digest*, 2012, 27 (9): 71-74. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5085.2012.27.055.
- [264] des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(5): 1213-1216 e1211. DOI:10.1016/j.jaci.2012.07.046.
- [265] des Roches A, Samaan K, Graham F, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(1):138-139. DOI:10.1016/j.jaip.2014.08.008.
- [266] Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2):376-381. DOI:10.1016/j.jaci.2014.12.1925.
- [267] Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2015, 351:h6291. DOI:10.1136/bmj.h6291.
- [268] 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.
- [269] Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults >50years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial [J]. *Vaccine*, 2017, 35(46): 6321-6328. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.012.
- [270] Chang YC, Chou YJ, Liu JY, et al. Additive benefits of pneumococcal and influenza vaccines among elderly persons aged 75 years or older in Taiwan-a representative population-based comparative study [J]. *J Infect*, 2012, 65(3):231-238. DOI:10.1016/j.jinf.2012.04.014.
- [271] Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity [J]. *Virology*, 2008, 5:52. DOI:10.1186/1743-422X-5-52.
- [272] Yin MJ, Huang LF, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2018, 17(7): 653-663. DOI:10.1080/14760584.2018.1495077.
- [273] Poscia A, Collamati A, Carfi A, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in older adults living in nursing home: a survival analysis on the shelter study [J]. *Eur J Public Health*, 2017, 27(6): 1016-1020. DOI: 10.1093/eurpub/ckx150.
- [274] Li C, Gubbins PO, Chen GJ. Prior pneumococcal and influenza vaccinations and in-hospital outcomes for community-acquired pneumonia in elderly veterans [J]. *J Hosp Med*, 2015, 10(5):287-293. DOI:10.1002/jhm.2328.
- [275] Farkas K, Terhes G, Deak J, et al. The efficiency of influenza vaccines in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy [J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(47):1870-1874. DOI:10.1556/OH.2012.29484.
- [276] Huemer HP. Possible immunosuppressive effects of drug exposure and environmental and nutritional effects on infection and vaccination [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:349176. DOI:10.1155/2015/349176.