



编者按	01
防治技术指南	01
《中国季节性流感疫苗应用技术指南(2014—2015)》更新	01

编者按

2014年,中国疾病预防控制中心组织相关专家制定了《中国季节性流感疫苗应用技术指南(2014—2015)》(简称“2014—2015版指南”)。当前,编写组根据国内外最新研究进展对上述指南的部分内容进行了更新,以期更好地指导2015—2016年度流感疫苗预防接种工作。更新的内容

包括:1)2015—2016年度流感疫苗抗原组分;2)慢性基础性疾病患者的流感疾病负担以及接种流感疫苗的免疫原性、效力和效果的最新证据。此次未更新的其他内容,仍以2014—2015版指南为准。

防治技术指南

《中国季节性流感疫苗应用技术指南(2014—2015)》更新

流感是严重危害全球和我国公众健康的呼吸道传染病,接种流感疫苗是预防流感的最有效手段。2014年,中国疾病预防控制中心组织相关专家制定了《中国季节性流感疫苗应用技术指南(2014—2015)》(以下简称“2014—2015版指

南”)^[1]。当前,2015—2016年度流感疫苗预防接种工作已在各地陆续启动,为更好地指导本年度流感疫苗的应用,编写组对2014—2015版指南的部分内容进行了更新,更新的内容包括:1)2015—2016年度流感疫苗抗原组分;2)慢性基础性

疾病患者的流感疾病负担以及接种流感疫苗的免疫原性、效力和效果的最新证据。2014—2015版指南已推荐特定慢性病患者为每年优先接种流感疫苗的对象之一，根据国内外最新研究进展，此次仅更新了该人群最新的流感疾病负担以及疫苗免疫原性、效力和效果的证据。此次未更新的其他内容，仍以2014—2015版指南为准。

一 2015—2016年度流感疫苗抗原组分

我国批准上市的流感疫苗均为三价灭活流感疫苗 (Trivalent Inactivated Influenza Vaccine, TIV)。WHO推荐的2015—2016年度北半球三价流感疫苗组分为：A/California/7/2009(H1N1)pdm09类似株；A/Switzerland/9715293/2013(H3N2)类似株；B/Phuket/3073/2013 (Yamagata系)类似株^[2]。其中，A(H3N2)亚型和B型 (Yamagata系)流感病毒抗原组分与2014-2015年度不同。WHO推荐的四价流感疫苗组分包括B型的2个系，为上述3个毒株及B/Brisbane/60/2008(Victoria系)类似株^[2]。

二 慢性基础性疾病患者的流感疾病负担

慢性基础性疾病患者比同龄健康人感染流感病毒后，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明显高于未患病者。此处所指的慢性基础性疾病包括：呼吸系统疾病 (哮喘、慢性支气管炎和肺气肿、其它肺部疾病)、心脏病 (动脉粥样硬化性心脏病、心肌病、慢性充血性心衰、先天性心脏病)、神经发育障碍 (脑瘫、肌肉营养不良、认知障碍)、代谢性疾病 (糖尿病)、免疫功能障碍 (HIV/AIDS、化疗、使用免疫抑制剂的器官移植病人、慢性皮质激素治疗)、采用透析治疗的慢性肾功能不全、慢性肝病 (特别是肝硬化)、病态肥胖、血液系统疾病 (镰状细胞性贫血、地中海贫血) 及长期服用阿司匹林的青少年 (有发生Reye's综合征的风险)。《中国居民营养与慢性病状况报告 (2015)》显示，我国心脑血管疾病、慢性阻塞性肺病、糖尿病和癌症等慢性病患病率高，已经成为我国人民生命和健康的最主要威胁^[3]。

一项A(H1N1)pdm09流感重症危险因素的全

球汇总研究发现，2009—2011年19个国家70000例A(H1N1)pdm09住院患者、9700例ICU患者和2500例死亡病例至少患有一种慢性基础性疾病的比例分别是31.1%、52.3%和61.8%^[4]。我国2011-2013年的住院严重急性呼吸道感染病例哨点监测数据显示，重症流感病例中37%患者患有慢性基础性疾病，其中心血管疾病 (21.5%)、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) (7.7%) 和糖尿病 (7.4%) 最为常见^[5]。2011—2012年韩国医院流感监测数据显示，糖尿病患者感染流感后发生严重并发症的风险是未患糖尿病人群的3.63倍 (95% CI: 1.15~11.51)^[6]。英国一项研究显示，心梗和卒中患者在急性呼吸道感染 (包括肺炎、急性支气管炎、流感等) 后三天之内发生急性心梗和卒中的风险分别增加4.95倍 (95% CI: 4.43~5.53) 和3.19倍 (95% CI: 2.81~3.62)^[7]。

慢性基础性疾病患者流感相关住院率显著高于健康人群。1999—2005年，台湾地区癌症患者流感相关住院率为70.1/10万，显著高于未患癌症人群 (44.4/10万) ($p < 0.0001$)^[8]。1996—2000年，美国≥65岁老人中，患和未患慢性基础性疾病者流感相关住院率分别为560/10万和190/10万^[9]。2001—2007年，英国慢性病患者的流感相关住院率为71/10万，是健康人群 (27/10万) 的2.6倍^[10]。

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COPD患者甲型流感相关超额死亡率超过30%，明显高于健康人群 ($\leq 0.1\%$)^[11]。美国的研究显示，流感流行季节，45岁及以上成年人若患有一种慢性基础性疾病，其肺炎与流感相关超额死亡率是健康成人的39倍；患有≥2种慢性基础性疾病时死亡率高达202倍；其中，心血管疾病和肺部疾病是最常见的高危疾病，患者若同时患有这两类疾病时，肺炎与流感相关超额死亡率高达870/10万，显著高于单纯患有心血管疾病的患者 (104/10万)^[12]。2001—2007年，英国

每年流感相关死亡中, ≥ 65 岁慢性病患者占72%^[10]。英国2010—2011流感季节数据显示, 慢性基础性疾病患者因流感死亡的风险是健康人群的11.3倍, 而慢性肝脏疾病、慢性心脏病、慢性呼吸道疾病及糖尿病患者的流感相关死亡风险分别是健康人群的48.2、10.7、7.4和5.8倍^[13]。在流感流行季节, 糖尿病患者的死亡率增加5%~10%^[14]。俄罗斯一项研究发现, 与非流感流行季节相比, 流感流行季节急性心梗患者的死亡风险增加1.3倍(95% CI: 1.08~1.56)^[15]。

三 慢性基础性疾病患者接种TIV的免疫原性、效力和效果

在CD4+细胞计数较低HIV感染者中, TIV免疫原性较差, 疫苗效果可能降低^[16-18], 接种第2剂也不能提高其免疫反应^[17]。对于癌症患者和器官移植接受者, 接种1剂TIV(含或不含佐剂)在成人和儿童中仅能诱导中等的免疫应答^[19,20], 部分研究发现, 接种第2剂可显著提高达到血清学抗体保护水平的比例^[19]。在感染HIV的成人和儿童中使用MF59佐剂的季节性流感疫苗的研究表明, 在此类患者中使用含佐剂的疫苗可能是有益的^[21]。

2011年一篇系统综述汇总了不同人群接种流感疫苗的效果^[22], 表明流感疫苗在多种基础性疾病患者中有效^[23-33], 但有关肺炎、住院和死亡等重要结局的高质量证据较少。2006年一项系统综述^[29]对两个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[34,35]的Meta分析表明, COPD患者接种TIV预防流感的效力为81%(95% CI: 52%~93%), 可平均减少0.37(95% CI: 0.11~0.64)次COPD恶化。我国开展的队列研究也表明, 接种TIV可以减少COPD和慢性支气管炎的急性感染和住院^[36-39]。台湾一项队列研究发现, 接种流感疫苗可以显著降低COPD患者住院风险(HR=0.46; 95% CI: 0.39~0.55)^[40]。成都队列研究发现, 与未接种疫苗的对照组相比, TIV接种3个月、6个月后COPD急性加重的住院天数分别减少3.3天、7.1天^[36]。仅1项RCT研究了哮喘患者接种流感疫苗的效果^[26,41,42], 未发

现其具有减少哮喘发病或降低流感相关哮喘发作的持续时间和严重性的作用。

2013年一项流感疫苗与心血管疾病相关RCT研究的Meta表明, 心血管疾病患者接种流感疫苗可降低主要心血管事件风险(RR=0.64, 95% CI: 0.48~0.86), 对急性冠脉综合征患者的预防效果(RR=0.45, 95% CI: 0.32~0.63)比非急性冠脉综合征患者更大^[23]。2015年一项流感疫苗与心血管疾病相关病例对照研究的Meta分析表明, 心血管疾病患者接种流感疫苗可降低急性心梗发作的风险(OR=0.29, 95% CI: 0.09~0.44)^[43]。同年一项流感疫苗与心血管疾病相关RCT研究的Meta分析表明, 心血管疾病患者接种流感疫苗可显著降低心血管病死亡率(RR=0.45, 95% CI: 0.26~0.76)^[44]。

未发现有关肝病、肾病和糖尿病患者接种流感疫苗的效果的系统综述。仅有1项韩国肝硬化病人接种流感疫苗的RCT, 估计在该人群中对确诊流感的预防效力为76%(95% CI: 18%~93%), 但对流感样病例的预防效果无显著性^[45]。英国一项病例对照研究显示, 在流感流行季节, 接种流感疫苗可以显著降低糖尿病患者的住院率(79%, 95% CI: 19%~95%)^[46]。2000年在台湾开展的一项研究显示, 65岁以上老人接种流感疫苗者卒中、糖尿病、COPD和心脏病的死亡率分别下降了65%、55%、45%和22%^[47]。2001—2009年台湾另一项回顾性队列研究显示, 接种流感疫苗 ≥ 65 岁糖尿病患者较未接种组临床事件发生风险降低, 其中发生肺炎/流感、呼吸衰竭、住院、入住ICU和死亡风险分别降低14%、33%、12%、70%和56%($p < 0.05$)^[48]。荷兰一项病例对照研究发现, 接种流感疫苗的18岁以上糖尿病患者并发症发生率、住院率和死亡率分别下降56%、58%和54%^[49]。

WHO对两项HIV感染者的RCT研究汇总分析发现, 接种流感疫苗对预防确诊流感的效力是75%(95% CI: 9%~96%)^[50-52]。一项评估血液系统恶性肿瘤患者中流感疫苗效果的系统综述, 纳

入了两个低质量 RCT, Meta 分析显示对流感病毒感染的预防效果为 44% (95% CI: 28%~56%), 对肺炎和住院的预防效果分别为 61% (95% CI: 22%~81%)和 83% (95% CI: 69%~91%)^[33]。

综上, 慢性基础性疾病患者接种流感疫苗可显著降低流感相关严重并发症、住院和死亡风险。

作者: 冯录召, 杨娟, 秦颖, 余宏杰

单位: 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处, 传染病监测预警中国疾病预防控制中心重点实验室

E_mail:fenglz@chinacdc.cn

参考文献

- [1] 冯录召, 杨娟, 张涛, 等. 中国季节性流感疫苗应用技术指南 (2014-2015). 中华流行病学杂志. 2014, 35(12): 1295-1319.
- [2] World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015_16_north/en/.
- [3] 国家卫生计生委. 中国居民营养与慢性病状况报告 (2015) .
- [4] Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS medicine*. 2011, 8(7): 964.
- [5] Peng Z, Feng L, Carolyn GM, et al. Characterizing the epidemiology, virology, and clinical features of influenza in China's first severe acute respiratory infection sentinel surveillance system, February 2011 – October 2013. *BMC infectious diseases*. 2015, 15(1): 143.
- [6] Hong KW, Cheong HJ, Choi WS, et al. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011 – 2012: Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality (HIMM) surveillance. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014, 20(1): 9-14.
- [7] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2004, 351(25): 2611-8.
- [8] Tai Y, Lee TC, Chang HL, et al. Epidemiology and outcomes of hospitalization of influenza in the cancer population in Taiwan. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2009, 135(8): 1061-6.
- [9] Grohskopf LA, Shay DK, Shimabukuro TT, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013 – 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013, 62: 1-43.
- [10] Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, et al. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *Journal of Infection*. 2014, 68(4): 363-71.
- [11] Plans-Rubió P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007, 2(1): 41.
- [12] Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Archives of internal medicine*. 1982, 142(1): 85-9.
- [13] Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK, 2010/2011. Health Protection Agency. Available from: <http://www.hpa.org.uk/>.
- [14] American Diabetes Association, Immunization and the prevention of influenza and pneumococcal disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003, 16 suppl 1.
- [15] Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *European heart journal*. 2007, 28(10): 1205-10.
- [16] Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis*. 2001, 32(12): 1784-91.
- [17] Kroon F P, van Dissel J T, de Jong J C, et al. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine*. 2000, 18(26): 3040-9.
- [18] Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med*. 1995, 182(6): 1727-37.
- [19] de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011, 96(2): 307-14.
- [20] Meier S, Bel M, L'Huillier A, et al. Antibody responses to natural influenza A/H1N1/09 disease or following immunization with adjuvanted vaccines, in immunocompetent and immunocompromised children. *Vaccine*. 2011, 29(19): 3548-57.

- [21] Palma P, Romiti M L, Bernardi S, et al. Safety and immunogenicity of a monovalent MF59(R)-adjuvanted A/H1N1 vaccine in HIV-infected children and young adults. *Biologicals*. 2012, 40(2): 134-9.
- [22] Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011, 29(49): 9159-70.
- [23] Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013, 310(16): 1711-20.
- [24] Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2008, 9(1): 57-61.
- [25] Atashili J, Kalilani L, and Adimora A A. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2006, 6: 138.
- [26] Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 2: CD000364.
- [27] Goossen GM, Kremer LC, and van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 8: CD006484.
- [28] Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, et al. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, (3): CD005050.
- [29] Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, (1): CD002733.
- [30] Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 10: CD008983.
- [31] Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, and Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis--a review. *Med Sci Monit*. 2013, 19: 1013-8.
- [32] Dharmaraj P and Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 3: CD001753.
- [33] Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, (3): CD006505.
- [34] Howells CH, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. A pilot trial. *Lancet*. 1961, 2(7218): 1428-32.
- [35] Wongsurakiat P, Maranetra K N, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004, 125(6): 2011-20.
- [36] 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. *海南医学*. 2011, 22(4): 29-31.
- [37] 王学英. 西宁地区慢性阻塞性肺病患者稳定期接种 2 种疫苗的效果观察. *青海医药杂志*. 2010, 40(7): 75-6.
- [38] 章琴莺. 流感疫苗和肺炎球菌疫苗预防 COPD 急性发作疗效观察. *浙江中西医结合杂志*. 2014, (7): 597-99.
- [39] 高忠翠, 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. *中国生物制品学杂志*. 2011, 24(10): 1214-6.
- [40] Sung LC, Chen CI, Fang YA, et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Vaccine*. 2014, 32(30): 3843-9.
- [41] World Health Organization (WHO). Grading of scientific evidence (asthma). 2012; Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_asthma.pdf?ua=1.
- [42] Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004, 169(4): 488-93.
- [43] Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case - control studies. *Heart*. 2015.
- [44] Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *The Cochrane Library*. 2015.
- [45] Song JY, Cheong HJ, Ha SH, et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol*. 2007, 39(3): 159-63.
- [46] Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiology and Infection*. 1997, 119(03): 335-41.
- [47] Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine*. 2007, 25(7): 1196-1203.
- [48] Wang IK, Lin CL, Chang YC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*. 2013, 31(4): 718-24.
- [49] Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza

- vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes care. 2006, 29(8): 1771-6.
- [50] World Health Organization(WHO). Grading of scientific evidence (HIV positive individuals). 2012; Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_HIV.pdf?ua=1.
- [51] Madhi S A, Maskew M, Koen A, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. Clin Infect Dis. 2011, 52(1): 128-37.
- [52] Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1999, 131(6): 430-3.

主 办: 中国疾病预防控制中心 传染病预防控制处

主 编: 余宏杰

副主编: 李中杰

编 辑: 王丽萍 曾令佳

编辑部联系方式:

通讯地址: 北京市昌平区昌百路 155 号

邮 编: 102206

联系人: 王丽萍 曾令佳

电 话: 010-58900546

E-mail: did@chinacdc.cn