

# 65 岁以上人群接种高剂量流感病毒灭活疫苗后对甲型流感的疫苗效力

胡昱<sup>1</sup> 龚杰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江省疾病预防控制中心免疫规划所, 杭州 310051; <sup>2</sup>杭州医学院医学情报与卫生政策研究中心, 杭州 310013

通信作者: 龚杰, Email: 30066829@qq.com

**【摘要】** 目的 评价 65 岁以上老年人接种高剂量流感病毒灭活疫苗(HD-IIV3)后, 针对甲型流感的疫苗效力。方法 检索美国国家医学图书馆数据库和考克兰协作网图书馆, 将已公开发表有关 65 岁以上老年人接种 HD-IIV3 与常规剂量三价流感病毒灭活疫苗(SD-IIV3) 后针对甲型流感毒株(H1N1 和 H3N2) 的相对疫苗效力(rVE)的研究纳入本次分析, 合并计算 rVE, 按照不同临床结局进行亚组分析。使用 Stata 11.0 进行 Meta 分析。结果 共纳入 16 篇文献, 含 4 篇随机对照试验和 12 篇回顾性队列研究。针对甲型流感毒株引起的流感样病例、实验室确诊流感、因流感住院的 rVE 分别是 15.9%(95%CI: 4.1%~26.3%)、58.9%(95%CI: 48.5%~69.6%)、11.7%(95%CI: 7.0%~16.1%)。在 H1N1、H3N2 流感毒株为主的流行季, 接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对实验室确诊流感的 rVE 分别为 62.6%(95%CI: 45.7%~70.4%)和 39.8%(95%CI: 29.5%~46.2%)。在疫苗株和流行株匹配或不匹配的情况下, 接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对甲型流感毒株引起的实验室确诊流感的 rVE 分别为 64.2%(95%CI: 57.5%~70.9%)和 23.9%(95%CI: 9.3%~27.8%)。结论 相比于 SD-IIV3, ≥65 岁老年人接种 HD-IIV3 可更有效预防甲型流感病毒感染, 以及流感相关住院、并发症和死亡。

**【关键词】** 流感疫苗; 高剂量疫苗; 甲型流感毒株; 疫苗效力; Meta 分析

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20221111-00240

## Vaccine efficacy of the high-dose inactivated influenza vaccine against influenza virus A in population over 65 years old

Hu Yu<sup>1</sup>, Gong Jie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Immunization and Prevention, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; <sup>2</sup>Medical Information and Health Policy Research Center, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, China

Corresponding author: Gong Jie, Email: 30066829@qq.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the vaccine efficacy of the high-dose inactivated trivalent influenza vaccine (HD-IIV3) against influenza virus A in older adults over 65 years. **Methods** By searching National Center for Biotechnology Information and Cochrane Library, studies assessing the relative vaccine efficacy(rVE) between HD-IIV3 and standard-dose influenza vaccine(SD-IIV3) against influenza virus A(H1N1 and H3N2) were included. Pooled rVEs were calculated, and were also hierarchically analyzed by different clinical symptoms. Meta-analysis was made by Stata 11.0 software. **Results** A total of 16 studies were enrolled in the meta-analysis including 4 random control studies and 12 retrospective cohort studies. The rVEs against influenza virus A were 15.9%(95%CI: 4.1%-26.3%), 58.9%(95%CI: 48.5%-69.6%) and 11.7%(95%CI: 7.0%-16.1%) for influenza like illness, lab-confirmed influenza and influenza hospitalization, respectively. The rVE against influenza virus A was 62.6%(95%CI: 45.7%-70.4%) for the H1N1-predominant seasons, while was 39.8%(95%CI: 29.5%-46.2%) for the H3N2-predominant seasons. The rVE against influenza virus A was 64.2%(95%CI: 57.5%-70.9%) for the virus matching seasons, while was 23.9%(95%CI: 9.3%-27.8%) for the virus mismatching seasons. **Conclusions** In older adults aged over 65 years, HD-IIV3 is more effective than SD-IIV3 in reducing the incidence of influenza A as well as influenza-associated hospitalization, clinical

complications and death.

**[Key words]** Influenza vaccines; High-dose vaccine; Influenza virus A; Vaccine efficacy; Meta-analysis  
DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20221111-00240

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。流感病毒抗原性易变,传播迅速,每年均可引起季节性流行,老年人是流感发病的高危人群,且感染后易出现严重并发症,死亡风险高<sup>[1]</sup>。我国每年约有 7.1 万例老年人流感相关呼吸道疾病超额死亡,占呼吸道疾病死亡人数的 80%<sup>[2]</sup>。专门用于老年人群的高剂量三价流感病毒灭活疫苗 (high-dose inactivated trivalent influenza vaccine, HD-IIV3) 目前已经在美国、加拿大和澳大利亚等多个国家应用<sup>[3-4]</sup>,其血凝素抗原从常规剂量三价流感病毒灭活疫苗 (standard-dose inactivated trivalent influenza vaccine, SD-IIV3) 的 15  $\mu\text{g}$  提高至 60  $\mu\text{g}$ <sup>[3]</sup>。随着 HD-IIV 的广泛应用,已经有多项关于 HD-IIV3 与 SD-IIV3 的相对疫苗效力 (relative vaccine efficacy, rVE) 的研究报道。本研究系统检索国外文献并进行 Meta 分析,同时评估  $\geq 65$  岁老年人接种 HD-IIV3 后对甲型流感毒株感染引起的不同临床结局的 rVE,以期为制定相关的免疫策略提供循证依据。

## 资料与方法

### 一、研究设计

本研究方法基于首选项报告系统综述和 Meta 分析方案 (preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols, PRISMA)<sup>[5]</sup>。

### 二、文献检索

以 “influenza vaccin\* [All Fields] or high-dose trivalent[All Fields] or high dose trivalent[All Fields] or high dose influenza [All Fields] or Fluzone high dose [All Fields] or Fluzone high-dose [All Fields] or Fluzone HD[All Fields] or high-dose TIV[All Fields] or high dose TIV [All Fields] or high-dose IIV3[All Fields] or high dose IIV3 [All Fields] or IIV3-HD[All Fields] or high dose [All Fields] or high-dose [All

Fields] or HD [All Fields] or senior\* or geriatric\* or old\* adult or 65”为检索策略,检索美国国家医学图书馆数据库和考克兰协作网图书馆等外文电子数据库;手工检索期刊浏览特别相关的期刊,如 *Vaccine*;查阅所获资料的参考文献的追溯检索。

### 三、文献评阅

#### 1. 纳入排除标准

纳入标准:①研究对象:已公开发表有关  $\geq 65$  岁老年人接种 HD-IIV3 与 SD-IIV3 后针对甲型流感毒株 (H1N1 和 H3N2) 的 VE 比较研究;②研究设计为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 或回顾性队列研究 (retrospective cohort study, RCS), 试验组接种 HD-IIV3, 对照组接种 SD-IIV3, 接种 1 剂;③测量指标为 HD-IIV3 相对于 SD-IIV3 的 rVE, 临床结局包括实验室确诊流感、流感住院、继发肺炎住院、继发心脏病住院、因所有原因住院、感染流感死亡、继发肺炎死亡、继发心脏病死亡、因所有原因死亡、流感样病例。

排除标准:①研究疫苗是其他种类的流感疫苗,如流感减毒活疫苗或四价流感病毒灭活疫苗等;②研究对象  $< 65$  岁或其他特殊人群 (如免疫缺陷);③接种疫苗  $> 1$  剂次;④测量指标为独立评价 HD-IIV 的 VE 或针对乙型流感毒株的 VE;⑤文献未提供基础数据或提供数据不充分,无法重新计算测量指标或数据合并;⑥综述、讲座、评论类文献;⑦重复报道。

#### 2. 数据提取和整理

2 名研究者分别阅读文献的标题和摘要进行初筛,然后阅读全文并根据纳入与排除标准决定取舍。如遇不同意见,讨论解决。

2 名研究者独立提取资料,并将所提资料录入专门设计的数据提取表。资料提取内容包括:第一作者、发表时间、研究设计、流感流行季 (年份)、流行季优势甲型流感毒株 (流行株)、疫苗株匹配程

度、临床观察结局、样本量和临床观察结局发生率等数据。

### 三、文献质量评价

参照 Downs&Black 评价指标<sup>[6]</sup>对纳入文献进行质量评价,评分共计 26 项(每项赋值 0 或 1 分),评价内容包括研究设计偏倚、报告偏倚、信息采集偏倚和混杂因素等方面。文献评分 25~26 分为高质量,19~24 分为良好,14~18 分为中等质量,<13 分为低质量。

### 四、统计学分析

用 Excel2020 建立数据库,使用 Stata 11.0 进行 Meta 分析。纳入文献间的异质性采用  $I^2$  检验,选取固定效应模型( $P < 50\%$ ,  $P > 0.05$ )或随机效应模型( $P > 50\%$ ,  $P < 0.05$ )。按照针对不同甲型流感毒株或不同疫苗株匹配度(疫苗株与流行株匹配度  $\geq 80\%$  定义为匹配,否则定义为不匹配)等条件,分别计算各项研究合并后 HD-IIV3 和 SD-IIV3 组间不同的观察结局发生率的相对危险度(relative risk,  $RR$ )及 95% $CI$ ,并按照公式  $rVE = (1 - RR) \times 100\%$  计算各研究合并后的  $rVE$  效应值。按照不同研究设计,进行合并  $rVE$  效应值的敏感性分析。采用 Egger's 检验评估文献发表偏倚。

## 结 果

### 一、文献检索结果

本研究共检索到 663 篇有关老年人接种 HD-IIV3 与 SD-IIV3 的 VE 比较研究,经阅读标题、摘要,有 587 篇文献不符合纳入标准。全文阅读剩余 76 篇后再排除 60 篇文献:12 篇独立研究 HD-IIV3 的 VE,43 篇未提供必要基础数据或数据不完整,5 篇为综述类文献,最终纳入 Meta 分析文献 16 篇<sup>[3,7-21]</sup>,其中有 4 篇为 RCT,其余均为 RCS。所有文献评分均为 19~24 分,质量良好。纳入文献流感流行季最早为 2009—2010 年,最迟为 2018—2019 年,其中仅有 2 个流行季出现疫苗株和流行株不匹配。纳入文献共提供了 33 个流感流行季观察数据,其中流行株为 H1N1 有 23 个,流行株为 H3N2 有 10 个。纳入样本量 HD-IIV3 组 37 420 268 人,SD-

IIV3 组 21 669 397 人。见表 1。

### 二、HD-IIV3 的 $rVE$ (不区分毒株)

有 3 篇文献报道  $\geq 65$  岁老年人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对因甲型流感毒株感染引起的流感样病例的 VE 比较结果,经异质性检验, $I^2 = 85.4\%$ ,采用随机效应模型进行数据合并,针对流感样病例的  $rVE$  为 15.9%(95% $CI$ : 4.1%~26.3%)。有 9 篇文献报道  $\geq 65$  岁老年人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对因甲型流感毒株感染引起的实验室确诊流感的 VE 比较结果,经异质性检验, $I^2 = 73.5\%$ ,采用随机效应模型进行数据合,针对实验室确诊流感的  $rVE$  为 58.9%(95% $CI$ : 48.5%~69.6%)。

此外, $\geq 65$  岁老人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对因甲型流感毒株感染引起的住院、继发肺炎、继发心脏病和因所有原因住院的  $rVE$  分别为 11.7%、27.3%、17.9%和 8.4%;针对因甲型流感毒株感染引起的继发肺炎死亡、继发心脏病死亡的  $rVE$  分别为 39.9%和 27.7%。详见表 2。对纳入文献(数据)进行 Egger 法分析,未见发表偏倚( $P = 0.177$ )。

### 三、HD-IIV3 的 $rVE$ (区分毒株)

在 H1N1 毒株为主的流行季, $\geq 65$  岁老年人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对因甲型流感毒株感染引起的实验室确诊流感、住院、继发肺炎住院和因所有原因住院的  $rVE$  分别为 62.6%、9.6%、22.0%和 8.9%。

在 H3N2 毒株为主的流行季,针对因甲型流感毒株感染引起的流感样病例、实验室确诊流感、住院、继发心脏病和因所有原因住院的  $rVE$  分别为 18.3%、39.8%、12.1%、17.9%和 8.3%;针对因甲型流感毒株感染引起继发肺炎死亡、继发心脏病死亡的  $rVE$  分别为 43.2%和 27.3%。详见表 2。对纳入的文献进行 Egger 法分析,未见发表偏倚( $P = 0.216$ )。

### 四、HD-IIV3 的 $rVE$ (区分疫苗株匹配度)

在疫苗株和流行株匹配的情况下, $\geq 65$  岁老年人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后针对因感染甲型流感毒株引起的实验室确诊流感、住院、继发肺炎、继发心脏病和因所有原因住院的  $rVE$  分别为 64.2%、10.9%、28.9%、17.4%和 6.4%。

表 1 符合纳入标准的文献特征<sup>[3,7-21]</sup>

作者[发表年份]	研究设计	质量评分	流行季(年)	样本量(例)		观察结局	流行株	疫苗株匹配度(%)
				HD-IIIV3	SD-IIIV3			
DiazGranados[2015]	RCT	24	2011-2012	7 786	7 797	①⑩	H3N2	82.0
			2012-2013	8 205	8 201		H3N2	99.6
DiazGranados[2013]	RCT	24	2009-2010	6 117	3 055	①③	pH1N1	N/A(不匹配)
Gravenstein[2017]	RCT	24	2013-2014	26 639	26 369	③⑤	H1N1	99.9
Gravenstein[2017]	RCT	23	2012-2013	1 461	1 496	⑤⑥⑨	H3N2	99.6
Izurieta[2015]	RCS	19	2012-2013	929 730	1 615 545	②⑩	H3N2	99.6
Richardson[2015]	RCS	21	2010-2011	25 714	139 511	②⑤	H3N2	96.8
Shay[2017]	RCS	20	2012-2013	1 281 911	1 827 350	①②⑥	H3N2	99.6
			2013-2014	1 265 910	1 733 241		H1N1	99.9
Izurieta[2018]	RCS	21	2017-2018	8 489 159	1 863 654	①②	H3N2	93.4
Lu[2019]	RCS	20	2012-2013	2 293 205	1 020 036	①②	H3N2	99.6
			2013-2014	2 302 209	1 031 552		H1N1	99.9
			2014-2015	2 295 281	1 029 989		H3N2	18.6
			2015-2016	2 290 411	1 025 528		H1N1	99.9
			2016-2017	2 290 369	1 024 670		H3N2	96.6
			2017-2018	2 298 732	1 020 138		H3N2	93.4
Izurieta[2020]	RCS	21	2018-2019	7 904 821	1 455 254	①②	H3N2	11.0
Paudel[2020]	RCS	20	2011-2012	1 043 245	1 043 245	②③④⑩	H3N2	82.0
			2012-2013	835 346	835 346		H3N2	99.6
			2013-2014	667 098	667 098		H1N1	99.9
			2014-2015	431 305	431 305		H3N2	18.6
Doyle[2020]	RCS	21	2015-2016	299	183	①⑦	H1N1	99.9
			2016-2017	323	302		H3N2	96.6
Robison[2018]	RCS	19	2016-2017	78 602	65 705	①⑧	H3N2	96.6
Young-Xu[2018]	RCS	19	2015-2016	125 776	104 965	①②③⑤	H1N1	99.9
Van Aalst[2019]	RCS	19	2010-2011	30 708	696 122	②③④⑤	H3N2	96.8
			2011-2012	32 448	700 512		H3N2	82.0
			2012-2013	30 450	686 509		H3N2	99.6
			2013-2014	31 889	677 427		H1N1	99.9
			2014-2015	33 141	719 718		H3N2	18.6
Young-Xu[2020]	RCS	20	2012-2013	125 023	70 228	⑥⑦⑧⑨	H3N2	99.6
			2013-2014	134 405	81 054		H1N1	99.9
			2014-2015	102 550	56 292		H3N2	18.6

注:RCT:随机对照试验;RCS:回顾性队列研究;①为实验室确诊流感;②为流感住院;③为继发肺炎住院;④为继发心脏病住院;⑤为因所有原因住院;⑥为感染流感死亡;⑦为继发肺炎死亡;⑧为继发心脏病死亡;⑨为因所有原因死亡;⑩为流感样病例;HD-IIIV3:高剂量三价流感病毒灭活疫苗;SD-IIIV3:常规剂量三价流感病毒灭活疫苗

表 2 可见,针对因感染甲型流感毒株引起的实验室确诊流感、住院、继发肺炎、继发心脏病和因所有原因住院的 rVE 分别为 23.9%、12.1%、13.3%、18.6%和 12.6%;针对流感继发肺炎死亡和所有原因死亡的 rVE 分别为 13.7%和 3.3%。纳入的文献未见发表偏倚( $P=0.308$ )。

### 五、敏感性分析

按照纳入文献研究设计,以及 RCT 和 RCS 两类文献共同涉及的临床观察结局进行亚组分析,发现针对不同观察结局(不区分毒株亚型和疫苗匹配程度)的 rVE 差值百分比均在 10%内,可认为结果稳定性较好(表 3)。

表 2 不同亚组 65 岁以上老年人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后对甲型流感的疫苗效力

观察结局	不区分甲型毒株		毒株亚型为 H1N1		毒株亚型为 H3N2		疫苗株与流行株匹配		疫苗株与流行株不匹配	
	rVE(95%CI)	F(%)	rVE(95%CI)	F(%)	rVE(95%CI)	F(%)	rVE(95%CI)	F(%)	rVE(95%CI)	F(%)
实验室确诊流感	58.9% (48.5%~69.6%)	73.5 <sup>a</sup>	62.6% (45.7%~70.4%)	79.5 <sup>a</sup>	39.8% (29.5%~46.2%)	70.4 <sup>c</sup>	64.2% (57.5%~70.9%)	74.9 <sup>c</sup>	23.9% (9.3%~27.8%)	72.3 <sup>c</sup>
流感住院	11.7% (7.0%~16.1%)	77.9 <sup>a</sup>	9.6% (2.1%~18.9%)	82.2 <sup>a</sup>	12.1% (6.3%~17.6%)	74.8 <sup>c</sup>	10.9% (4.1%~21.9%)	72.2 <sup>c</sup>	12.1% (6.3%~17.6%)	69.9 <sup>c</sup>
继发肺炎	27.3% (15.3%~37.6%)	6.6 <sup>a</sup>	22.0% (6.7%~34.8%)	9.4 <sup>a</sup>	39.9% (19.3%~55.3%)	3.9 <sup>c</sup>	28.9% (10.1%~43.8%)	4.9 <sup>a</sup>	13.3% (4.1%~21.6%)	5.8 <sup>c</sup>
继发心脏病	17.9% (15.0%~20.8%)	5.9 <sup>a</sup>			17.9% (15.0%~20.8%)	5.9 <sup>a</sup>	17.4% (13.5%~21.1%)	3.5 <sup>a</sup>	18.6% (14.1%~22.9%)	4.9 <sup>c</sup>
因所有原因住院	8.4% (5.7%~11.0%)	54.8 <sup>a</sup>	8.9% (5.4~12.2%)	61.2 <sup>a</sup>	8.3% (4.5%~12.0%)	50.9 <sup>a</sup>	6.4% (4.1%~8.6%)	52.2 <sup>a</sup>	12.6% (7.8%~17.2%)	46.8 <sup>c</sup>
感染流感死亡	22.2% (~18.2%~48.8%)	57.8 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
继发肺炎死亡	39.9% (18.6%~55.6%)	13.6 <sup>a</sup>	-	-	43.2% (18.1%~60.6%)	11.7 <sup>a</sup>	-	-	13.7% (7.1%~22.1%)	39.5 <sup>c</sup>
继发心脏病死亡	27.7% (13.2%~32.0%)	62.2 <sup>a</sup>	-	-	27.3% (20.3%~33.6%)	58.6 <sup>a</sup>	-	-	12.3% (-9.3%~33.6%)	40.8 <sup>b</sup>
因所有原因死亡	2.5% (-5.1%~9.5%)	46.9 <sup>b</sup>	-	-	4.6% (-12.6%~19.3%)	42.9 <sup>b</sup>	0.7% (-4.3%~5.6%)	45.3 <sup>b</sup>	3.3% (0.2%~15.5%)	47.2 <sup>c</sup>
流感样病例	15.9% (4.1%~26.3%)	85.4 <sup>c</sup>	10.7% (-6.1%~24.8%)	82.6 <sup>b</sup>	18.3% (0.8%~32.7%)	81.2 <sup>c</sup>	27.0% (-6.8%~24.8%)	81.6 <sup>b</sup>	14.3% (-3.4%~29.0%)	80.6 <sup>b</sup>

注:HD-IIV3:高剂量三价流感病毒灭活疫苗;SD-IIV3:常规剂量三价流感病毒灭活疫苗;rVE:相对疫苗效力;<sup>a</sup>:P<0.01;<sup>b</sup>:P>0.05;<sup>c</sup>:P<0.05

表 3 不同类型研究中 65 岁以上老年人接种 HD-IIV3 和 SD-IIV3 后对甲型流感的疫苗效力

观察结局	随机对照试验			回顾性队列研究		
	rVE(95%CI)	F(%)	P 值	rVE(95%CI)	F(%)	P 值
实验室确诊流感	57.2%(44.1%~64.3%)	70.2	<0.001	60.2%(39.7%~71.5%)	79.3	<0.001
继发肺炎住院	29.1%(16.5%~41.2%)	3.2	<0.001	27.9%(11.2%~41.3%)	12.2	<0.001
因所有原因住院	8.2%(6.2%~12.3%)	55.5	<0.001	8.8%(4.2%~13.8%)	51.0	<0.001
感染流感死亡	21.2%(-14.0%~39.5%)	52.1	0.386	21.7%(-11.5%~41.1%)	60.1	0.332
因所有原因死亡	3.6%(-10.1%~15.3%)	36.2	0.179	3.5%(-8.1%~11.8%)	57.2	0.266
流感样病例	16.3%(6.8%~33.9%)	81.1	0.012	15.8%(3.1%~25.5%)	93.7	0.008

注:HD-IIV3:高剂量三价流感病毒灭活疫苗;SD-IIV3:常规剂量三价流感病毒灭活疫苗;rVE:相对疫苗效力

## 讨 论

季节性流感使医疗保健系统不堪重负,并导致严重的生产力损失。流感高危患者更易发生并发症及死亡。在<5 岁儿童中,流感相关严重急性呼吸道感染(SARI)住院例数占整个年龄组的 69%,而≥65 岁老年人群流感死亡人数占流感总死亡人数的 80%~95%<sup>[22]</sup>。老年人不仅对流感易感,且容易在感染后出现并发症或引起死亡。流感疫苗是预防季节性流感最有效、最经济的手段,但由于老年人免疫系统退化、免疫反应较差,接种 SD-IIV3 所产生的抗体水平、保护效力和保护效果随着年龄增加而

下降<sup>[23]</sup>。国外已经研制出专用于老年人接种的 HD-IIV3<sup>[24]</sup>,HD-IIV3 中高血凝素含量可增加疫苗免疫原性,诱生更高水平的抗血凝素抗体。

本研究结果显示,相比于 SD-IIV3,≥65 岁老年人接种 HD-IIV3 可以获得更好的免疫效果,能显著降低甲型流感毒株导致的流感样病例、实验室确诊流感的发病率,以及继发肺炎、心脏病等并发症的发生率和死亡率。同时,本研究按照研究设计进行亚组分析后发现,相比于 SD-IIV3,≥65 岁老年人接种 HD-IIV3 后针对 RCT 和 RCS 共有的临床结局,其 rVE 差值均在 10%以内,说明本次研究结果稳定可靠。

本研究发现,HD-IIV3 对甲型 H1N1 和 H3N2 毒株的 rVE 存在较大差异,这与既往有关 SD-IIV3 针对甲型 H1N1 和 H3N2 的预防效果的报道一致。一项针对全人群接种 SD-IIV3 的 Meta 分析结果显示<sup>[25]</sup>,SD-IIV3 针对实验室确诊甲型 H1N1、H3N2 流感的 VE 分别为 67%和 33%;加拿大一项病例对照研究表明,2010—2011 年至 2015—2016 年连续 6 个流行季,≥65 岁老年人接种 SD-IIV 对流感病毒感染死亡的总体 VE 为 20%,其中对甲型 H1N1、H3N2 的 VE 分别为 48%和 30%<sup>[26]</sup>。然而,我国开展的一项有关 3~17 岁人群接种三价流感减毒活疫苗的临床试验研究发现,疫苗对甲型 H1N1 和 H3N2 的 VE 均在 60%左右,并无显著差异<sup>[27]</sup>。HD-IIV3 和 SD-IIV3 有关诱导甲型 H3N2 毒株 VE 偏低现象可能与疫苗研发制备工艺有关。

既往研究表明,流感疫苗毒株匹配程度与其 VE 密切相关,2017 年一项对病例对照研究设计的社区老年人流感 VE 的 Meta 分析发现,流感疫苗株与流行株匹配时 VE 为 44.4%,不匹配时保护效果下降至 20.0%<sup>[28]</sup>。本研究发现,在疫苗株与流行株匹配程度较高时,HD-IIV3 在预防流感样病例和实验室确诊病例方面显著优于 SD-IIV3。上述结果说明,在疫苗株和流行株匹配的前提下,通过增加疫苗中抗原量,HD-IIV3 对预防流感具有更好保护效力,然而在疫苗株和流行株不匹配的情况下,HD-IIV3 的 VE 优势并不显著。

综上所述,老年人接种 HD-IIV3 可产生较高水平的免疫应答,对于预防实验室确诊流感、流感相关住院、并发症和死亡具有相对较好的保护效果,故有必要在国内引进 HD-IIV3 并推荐在 ≥65 岁老年人中进行常规接种。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 胡昱: 酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、统计分析、分析/解释数据、文章撰写; 龚杰: 采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容做批判性审阅

## 参 考 文 献

[1] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling

study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Lee J, Lam G, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2018, 17(5): 435-443. DOI: 10.1080/14760584.2018.1471989.

[5] Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement[J]. *Syst Rev*, 2015, 4(1): 1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1.

[6] Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52(6): 377-384. DOI: 10.1136/jech.52.6.377.

[7] DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, et al. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season[J]. *Vaccine*, 2013, 31(6): 861-866. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.013.

[8] DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, et al. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: a comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines [J]. *Vaccine*, 2015, 33(38): 4988-4993. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.006.

[9] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 738-746. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30235-7.

[10] Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, et al. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: lessons learned[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(3): 736-743. DOI: 10.1080/21645515.2017.1398872.

[11] Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(2): 171-176. DOI: 10.1093/cid/civ261.

[12] Shay DK, Chillarige 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.
- [13] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017–2018[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(8): 1255-1264. DOI: 10.1093/infdis/jiy716.
- [14] Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, et al. Effect of age on relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US medicare beneficiaries aged  $\geq 65$  years[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(9): 1511-1520. DOI: 10.1093/infdis/jiz360.
- [15] Izurieta HS, Chillarige 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.
- [16] Paudel M, Mahmud S, Buikema A, et al. Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a medicare fee-for-service population [J]. *Vaccine*, 2020, 38(29): 4548-4556. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.05.020.
- [17] 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*, 2021, 72(6): 995-1003. DOI: 10.1093/cid/ciaa160.
- [18] Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design [J]. *Vaccine*, 2018, 36(45): 6683-6687. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.050.
- [19] 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.
- [20] van Aalst R, Russo EM, Neupane N, et al. Economic assessment of a high-dose versus a standard-dose influenza vaccine in the US Veteran population: estimating the impact on hospitalization cost for cardio-respiratory disease[J]. *Vaccine*, 2019, 37(32): 4499-4503. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.06.066.
- [21] Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method[J]. *Vaccine*, 2019, 37(11): 1484-1490. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.063.
- [22] 石雁梅, 宣艳艳, 王丽萍, 等. 流行性感胃大流行的变迁 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2022, 49(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211220-00247.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, et al. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to influenza in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): 1722-1732. DOI: 10.1093/cid/ciab270.
- [26] Chung H, Buchan SA, Campigotto A, et al. Influenza vaccine effectiveness against all-cause mortality following laboratory-confirmed influenza in older adults, 2010–2011 to 2015–2016 seasons in Ontario, Canada[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5): e1191-e1199. DOI: 10.1093/cid/ciaa1862.
- [27] Wang S, Zheng Y, Jin X, 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.
- [28] 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.

(收稿日期:2022-11-11)