

# **中国流感疫苗预防接种技术指南**

**(2018-2019)**

**(完整版)**

**中国疾病预防控制中心**

**国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组**

# 目 录

摘 要 .....	1
Abstract .....	4
正文 .....	6
一、病原学基础、临床特点和实验室诊断 .....	6
(一) 病原学基础 .....	6
(二) 临床特点和实验室诊断 .....	8
二、流行病学 .....	10
(一) 传染源、传播途径及潜伏期 .....	10
(二) 流感在我国的流行特点和季节性 .....	11
(三) 疾病负担 .....	12
1. 健康负担 .....	12
2. 经济负担和健康效用 .....	27
(四) 流感的预防治疗措施 .....	28
三、流感疫苗 .....	29
(一) 国内外供应的流感疫苗 .....	29
(二) IIV3 和 IIV4 接种后的免疫反应、免疫持久性 .....	31
(三) IIV3 和 IIV4 的免疫原性、效力和效果 .....	33
1. 全人群 .....	35
2. 孕妇 .....	37
3. 儿童 .....	38
4. 学生 .....	44
5. 老年人 .....	46
6. 慢性基础性疾病患者 .....	49

7. 医务人员 .....	50
（四）IIV3 和 IIV4 的安全性 .....	51
1. 安全性 .....	52
2. 罕见不良反应 .....	57
（五）疫苗成本效果、成本效益 .....	60
四、2018-2019 年度接种建议 .....	63
（一）抗原组份 .....	64
（二）疫苗种类及适用年龄组 .....	64
（三）建议优先接种人群 .....	65
1. 6-23 月龄的婴幼儿 .....	65
2. 2-5 岁儿童 .....	66
3. 60 岁及以上老年人 .....	66
4. 特定慢性病患者 .....	66
5. 医务人员 .....	66
6. 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员 .....	66
7. 孕妇或准备在流感季节怀孕的女性 .....	67
（四）接种剂次 .....	67
1. 6 月龄-8 岁儿童 .....	67
2. 9 岁及以上儿童和成人 .....	67
（五）接种时机 .....	68
（六）接种部位及方法 .....	68
（七）疫苗储存 .....	68
（八）禁忌证 .....	69
（九）药物相互作用 .....	69

(十) 接种注意事项 .....	70
表 1. 国内批签发的流感疫苗类型、规格(截至 2018 年 9 月) .....	71
表 2. 我国华南地区 2010-2012 年度流感疫苗的保护效果 .....	72
表 3. 不同人群流感疫苗效力、效果研究比较 .....	73
参考文献 .....	89
附录 .....	113

## 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 万死亡。孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础疾病患者等高危人群，患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高。接种流感疫苗是预防流感病毒感染及其严重并发症的最有效手段。目前，我国国内批准上市的流感疫苗为三价灭活流感疫苗 (IIV3) 和四价灭活流感疫苗 (IIV4)，包括裂解疫苗和亚单位疫苗。除个别地区外，流感疫苗在我国大多数地区属于第二类疫苗，实行自愿、自费接种。

为指导我国流感预防控制和疫苗应用工作，中国疾控中心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，对 2014 年版指南进行了更新和修订，形成了《中国流感疫苗预防接种技术指南 (2018-2019)》。本指南主要更新了以下内容：流感的流行病学、疾病负担，流感疫苗的种类、2018-2019 年度流感疫苗抗原组份、三价灭活疫苗 (IIV3) 和四价灭活疫苗 (IIV4) 的免疫反应、免疫持久性、免疫原性、效力、效果、安全性、成本效果和成本效益等新的科学证据，并基于现有的科学证据，提出了 2018-2019 年度流感疫苗预防接种的建议。

本指南建议：原则上，接种服务单位应为 $\geq 6$ 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。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。为降低高危人群罹患流感及感染后发生严重临床结局的风险，指南推荐6月龄-5岁儿童、60岁及以上老年人、慢性病患者、医务人员、6月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员以及孕妇或准备在流感季节怀孕的女性为优先接种对象。首次接种流感疫苗的6月龄-8岁儿童应接种两剂次，间隔 $\geq 4$ 周；2017-2018年度或以前接种过一剂或以上流感疫苗的儿童，建议接种一剂。9岁及以上儿童和成人仅需接种1剂。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，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流感疫苗。

本指南适用于从事流感防控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。

本指南正式版已由中国疾病预防控制中心下发文件（中疾控传防发[2018]91号）至各省、自治区、直辖市疾病预防控制中心，新疆生产建设兵团疾病预防控制中心。

**Technical Guidelines for Seasonal Influenza Vaccination in China**

**(2018-2019)**

**(Full Edition)**

Chinese Center for Disease Control and Prevention

National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group

(TWG), Influenza Vaccination TWG

## Abstract

Influenza virus infection is a respiratory infectious disease that can seriously affect human health. Influenza viruses can have frequent antigenic variation and changes, which can result in rapid and widespread transmission resulting in annual epidemics and outbreaks in places of public gathering such as schools, kindergartens and nursing homes. The World Health Organization (WHO) estimated that seasonal influenza epidemics have caused an annual 3 to 5 million severe cases, and 290000 to 650000 deaths globally. Pregnant women, young children, the elderly, and persons with chronic illnesses are at high risk for severe illness and death associated with influenza virus infection. Seasonal influenza vaccination is the most effective way to prevent influenza virus infection and complications from infection. Currently, China has licensed trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) and quadrivalent inactivated influenza vaccine (IIV4), including split-virus influenza vaccine and subunit vaccine. Except for a few major cities, influenza vaccine is a category II vaccine, which means influenza vaccination is voluntary, and recipients must pay for it.

To strengthen the technical guidance for prevention and control of influenza and operational research on influenza vaccination in China, the National Immunization Advisory Committee (NIAC) Influenza Vaccine Technical Working Group (TWG), updated the 2014 technical guidelines and compiled the “*Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2018-2019)*”. The main updates in this version include: epidemiology, disease burden, types of influenza vaccines, northern hemisphere influenza vaccination composition for the 2018-2019 season, IIV3 and IIV4 immune response, durability of immunity, immunogenicity, vaccine efficacy, effectiveness, safety, cost-effectiveness and cost-benefit. The influenza vaccine TWG provided the recommendations for influenza vaccination for the 2018-2019 influenza season based on existing scientific evidence.

The recommendations described in this report include the following: Points of Vaccination clinics (PoVs) should provide influenza vaccination to all persons aged 6 months and above who are willing to be vaccinated and do not have contraindications. No preferential recommendation is made for one influenza vaccine product over another for persons for whom more than one licensed, recommended, and appropriate product is available. To decrease the risk of severe infections and complications due to influenza virus infection among high risk groups, the recommendations prioritize seasonal influenza vaccination for children aged 6-59 months, adults  $\geq 60$  years of age, persons with specific chronic diseases, healthcare workers, the family members and caregivers of infants  $< 6$  months of age, and pregnant women or women who plan to become pregnant during the influenza season. Children aged 6 months through 8 years require 2 doses of influenza vaccine administered a



minimum of 4 weeks apart during their first season of vaccination for optimal protection. If they were vaccinated in 2017-2018 influenza season or a prior season, 1 dose is recommended. People more than 8 years old require 1 dose of influenza vaccine. It is recommended that people receive their influenza vaccination by the end of October. Influenza vaccination should be offered as soon as the vaccination is available. For the people unable to be vaccinated before the end of October, influenza vaccination will continue to be offered for the whole season. Influenza vaccine is also recommended for use in pregnant women during any trimester.

These guidelines are intended for use by staff members of the Centers for Disease Control and Prevention at all levels who work on influenza control and prevention, PoVs staff members, healthcare workers from the departments of pediatrics, internal medicine, and infectious diseases, and staff members of maternity and child care institutions at all levels. These guidelines will be updated periodically as new evidence becomes available.

## 正文

流感是由流感病毒引起的对人类健康危害较重的呼吸道传染病，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。对孕妇、婴幼儿、老年人和慢性病患者等高危人群的危害尤为严重。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制定了《中国季节性流感疫苗应用技术指南（2014-2015）》（简称“2014年版指南”），为我国流感疫苗应用提供了技术指导。近年来，国内外又有新的研究证据发表，我国于2018年批准上市了四价流感灭活疫苗。为更好地指导我国流感预防控制和疫苗应用工作，中国疾控中心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2014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（2018-2019）》。

### 一、病原学基础、临床特点和实验室诊断

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。每年的季节性流行在全球会导致300万-500万重症病例，29万-65万人死亡<sup>[1]</sup>。由于流感病毒基因多变和宿主多样的生物学特性，不断出现新的变异毒株，因此可在人群中广泛传播，造成反复感染和发病<sup>[2]</sup>。

#### （一）病原学基础

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）四型<sup>[3]</sup>。甲、乙型流感病毒都有 8 个不同的 RNA 节段，编码至少 10-11 种蛋白，而丙型流感病毒缺少一个编码神经氨酸酶蛋白的节段。分布在病毒表面的血凝素（Hemagglutinin, HA）和神经氨酸酶（Neuraminidase, NA）在病毒感染复制过程中扮演着至关重要的角色。根据 HA 和 NA 的蛋白结构和基因特性，甲型流感病毒可分为多种亚型。目前，发现的 HA 和 NA 分别有 18 个（H1-18）和 11 个（N1-11）亚型<sup>[4]</sup>。由于流感病毒的复制没有 RNA 校正酶参与，RNA 聚合酶每复制大约一万个核苷酸就会出错<sup>[5]</sup>，致使其发生突变的频率高于其他病毒；并且，流感病毒基因组的节段性使得不同型别、亚型病毒同时感染一个细胞时，可能发生基因重配，导致病毒基因组出现较大的突变<sup>[6]</sup>。流感病毒存在两种形式的变异方式，即抗原漂移和抗原转变<sup>[7]</sup>。抗原漂移是流感病毒在复制过程中 HA 基因和 NA 基因发生点突变后累积产生的结果，在甲型流感病毒和乙型流感病毒中均可出现<sup>[8]</sup>。发生抗原漂移的流感病毒可再次感染先前已获得免疫的宿主，进而导致流感的反复流行，即季节性流感<sup>[9-11]</sup>。抗原转变仅发生于甲型流感病毒，可产生新的亚型。通常由人流感病毒和动物流感病毒重配后产生；或动物流感病毒发生重大变异，导致其跨越种属屏障直接感染人类。如果发生抗原转变的新亚型流感病毒具备人与人之间的传播能力，由于

人群普遍缺乏免疫力，即可致流感大流行<sup>[8]</sup>。例如，2009年流感大流行的甲型H1N1病毒就是来源于禽、猪和人的重配株<sup>[12]</sup>。

甲型流感病毒在动物中广泛存在，所有亚型都可以感染禽类特别是水禽，同时还可以感染猪、马、海豹、鲸和水貂等哺乳动物。已发现人可感染多种亚型的甲型流感病毒，其中最常见的是H1-H3和N1、N2亚型<sup>[2,13]</sup>。甲型流感病毒由于其宿主众多及其结构特点，常发生变异，在人群免疫压力下，每隔2-3年就会出现重要的抗原变异株，导致人群普遍易感，引起季节性流行。人是乙型流感病毒的自然宿主，在海豹和雪貂中也有发现，其变异较少，可引起季节性流行。丙型流感病毒感染人、狗和猪，其结构较甲乙两型稳定，80%的人在7-10岁时就已有丙型流感病毒的抗体，提示儿童期的普遍感染继而获得免疫，因此大多仅导致上呼吸道感染的散发病例，几乎仅有2岁以下儿童表现为下呼吸道感染，如支气管肺炎<sup>[14]</sup>。丁型流感病毒（Influenza D virus, IDV），主要感染猪、牛等，尚未发现感染人<sup>[1,15,16]</sup>。

## （二）临床特点和实验室诊断

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<sup>[17]</sup>。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>[2,17]</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>[18]</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>[19]</sup>。

1. 病毒核酸检测 检测患者呼吸道标本（咽拭子、鼻拭子、鼻咽拭子或气管抽取物、痰）中的流感病毒核酸，病毒核酸检测的特异性和敏感性较好，且能快速区分病毒型别和亚型/系，其中实时荧光 RT-PCR 方法是目前诊断流感病毒感染的主要手段<sup>[20]</sup>。随着检测技术发展，快速床边核酸检测或成为流感病毒诊断更为便捷的手段。

2. 病毒分离培养<sup>[19]</sup> 流感病毒可在狗肾、猴肾、人胎肾、牛肾、地鼠肾和鸡胚细胞等原代细胞培养中生长。目前多采用狗肾传代细胞（MDCK 细胞）和鸡胚细胞培养，从呼吸道标本中分离流感病毒。细胞病变因毒株而异，培养结果常用红细胞凝集试验初步判定。病毒培养用时较长，目前主要用于新型流感病毒的鉴定、病毒的变异分析，不作为常规的病例诊断手段。

3. 病毒抗原检测（快速诊断试剂检测）<sup>[21]</sup> 快速抗原检测比较快捷方便，但灵敏度低于核酸检测，结果的解释应结合患者的流行病学和临床症状综合考虑，阴性的筛检结果可能是假阴性，可考虑使用核酸检测进一步确认。

4. 血清学诊断<sup>[22]</sup> 检测流感病毒特异性 IgM 和 IgG 抗体水平。动态检测的 IgG 抗体水平恢复期比急性期有 4 倍或以上升高有回顾性诊断意义。抗体检测可以用于回顾性调查，但对病例的早期诊断意义不大。

5. 测序<sup>[23]</sup> 流感病毒的序列变异分析依赖于序列测定，包括一代测序和近年来发展的多种深度测序平台技术。测序技术在新亚型流感病毒的确定中发挥主要作用。

## 二、流行病学

流感传播迅速，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。流感流行在人群中导致较重的健康和经济负担，不同人群的流感疾病负担差异较大，孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础疾病患者等高危人群，患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高。

### （一）传染源、传播途径及潜伏期

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>[24,25]</sup>。常见潜伏期为 1-4 天（平均 2 天），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 24-48h 即可排出病毒，排毒量在感染后 0.5-1 天显著增加，在发病后 24h 内达到高峰<sup>[26]</sup>。成人和较大年龄儿童一般持续排毒 3-8 天（平均 5 天），患者感染不同毒株的排毒时间也会有差异。住院成人患者可在发病后

持续一周或更长的时间排毒，排毒量也更大<sup>[14]</sup>。低龄儿童发病时的排毒量与成人相同，但排毒量下降更慢，排毒时间更长<sup>[27]</sup>。与成人相比，婴幼儿病例中，长期排毒很常见（1-3 周）。老人和 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>[26, 28]</sup>。

## （二）流感在我国的流行特点和季节性

流感每年冬春季周而复始循环的季节性在温带地区已有广泛研究，然而在热带和亚热带地区的季节性及其驱动因素一直是困扰国际科学界的难题<sup>[29-31]</sup>。越来越多研究表明，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>[30-33]</sup>。

2013 年，一项针对我国不同区域流感季节性的研究显示<sup>[34]</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 度以北的北方省份，呈冬季流行模式，每年 1-2 月份单一年度高峰；北纬 27 度以南的最南方省份，每年 4-6 月份单一年度高峰；两者之间的中纬度地区，每年 1-2 月份和 6-8 月份的双周期高峰。而 B 型流感在我国大部分地区呈单一冬季高发。研究还发现，气候变量和纬度是与流感季节性特征相关性最强的因素；低温是北方地区冬季流感发生和年度周期性强度的预测因子，而南方地区春季的流感活动与降雨量有关。

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>[35]</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。2009 年甲型 H1N1 流感大流行前及第一波大流行期间，B/Victoria 系呈现每年流行的趋势，而在甲流大流行之后，仅在 2011-2012 和 2015-2016 年度活动明显。与 B/Victoria 系相比，B/Yamagata 系所致流行较少，集中在 2007-2008、2013-2014 和 2014-2015 流行季。B/Yamagata 系和 B/Victoria 系所致流感样病例的年龄分布不同，两种系的病毒均在 5-15 岁组检出率最高；B/Victoria 系病毒检出率在 10 岁达到高峰后随年龄增加而下降，但 B/Yamagata 系在 25 岁后随年龄增加再次上升，55-60 岁组达到第二个高峰。

### （三）疾病负担

#### 1. 健康负担

##### （1）全人群

全人群对流感普遍易感。美国流感发病率监测项目（influenza incidence surveillance project, IISP）2009-2010 至 2012-2013 年度数据显示，2-17 岁儿童的流感阳性流感样病例（influenza like illness, ILI）门诊就诊率最高<sup>[36]</sup>。流感相关住院和死亡主要发生在 65 岁及以上老人、5 岁以下（尤其是 2 岁以下）儿童，以及具有慢性基础疾病的患者<sup>[37]</sup>。



### ① 罹患率和发病率

根据一项对全球 32 个流感疫苗接种随机对照队列中未接种疫苗人群的流感罹患率统计,有症状流感在成年人中的罹患率为 4.4%(95% CI: 3.0-6.3%), 65 岁以上人群为 7.2% (95% CI: 4.3-12.0%); 所有流感(包括无症状感染)在成年人中的罹患率为 10.7% (95% CI: 4.5-23.2%)<sup>[38]</sup>。另一篇综述对全球 1970-2009 年 19 个流行季未接种流感疫苗的成人流感罹患率进行估计,罹患率为 3.5% (95% CI: 2.3-4.6%)<sup>[39]</sup>。

根据流感住院监测网络 (FluSurv-NET) 估算,美国 1996-2016 年不同季节的发病率中位数为 8.3% (95% CI: 7.3-9.7%), 其中 18-64 岁成人发病率中位数为 8.9% (95% CI: 8.2-9.9%), 65 岁以上老年人发病率中位数为 3.9% (95% CI: 3.4-4.2%)<sup>[40]</sup>。一篇对中东地区的综述显示,流感在中东地区的发病率为 10.2% (95% CI: 10.1-10.3%)<sup>[41]</sup>。英国 2012-2013 年一项前瞻性队列研究中,46.1%的参与者报告了一次以上流感样症状,6.0%(95% CI: 5.7-6.2%)的参与者确诊了流感;成年人中发病率最高的为 35-44 岁组 (7.4%);最低的为 65 岁以上老年人 (2.9%)<sup>[42]</sup>。

目前,中国学者主要通过 ILI 监测和检测阳性率估测流感发病情况。研究推算,珠海市、肇庆市 2006 年流感发病率为 4.78%,广州市 2006 年流感发病率为 2.38%<sup>[43,44]</sup>。但由于调查以门诊患者为研究对

象，不能真实反映人群中的流感发病率，还要考虑当地居民的就诊率<sup>[45]</sup>。2013年冬，北京市18岁及以上居民的ILI发生率为6.9%<sup>[46]</sup>。

## ② 流感所致住院和超额死亡

流感在全球每年可导致29万至65万人死亡<sup>[47]</sup>。在中国北方城市和南方城市，流感相关呼吸和循环系统疾病超额死亡率年均分别为12.4/10万人和8.8例/10万人<sup>[48]</sup>。1998-2013年我国香港地区流感相关住院和死亡研究显示，流感相关呼吸系统疾病平均超额死亡6.27例/每10万人年，占全部死亡病例的1.4%，平均超额住院184例/每10万人年<sup>[49]</sup>。流感相关住院集中在0-5岁儿童和 $\geq 65$ 岁老年人，而超额死亡集中在 $\geq 65$ 岁老年人。根据各国学者的估算数据，流感在美国每年导致了15万人次的住院和2.4万人死亡<sup>[50]</sup>，且流感的超额死亡率随年龄增长而增长，在75岁以上人群中达到了141.15/10万人<sup>[51]</sup>；流感在加拿大每年导致了12.2万人次的住院和3500人死亡<sup>[52]</sup>。欧州9国统计数据显示，1999-2009年，因流感导致的超额死亡率为4.4至50/10万人<sup>[53]</sup>。

全球来看，流感是导致 $\geq 65$ 岁人群住院和超额死亡的主要原因之一。根据一项全球文献综述， $\geq 65$ 岁的确诊流感住院患者，转入重症监护病房的风险为11.8%-28.6%，死亡风险为2.9%-14.3%<sup>[54]</sup>。在中国，成年人流感住院病例主要集中在 $\geq 65$ 岁组，流感导致的超额死亡病例中超过86%是 $\geq 65$ 岁老年人<sup>[48]</sup>；1999-2010年，英国 $\geq 75$ 岁

老年人的死因中流感占 2.5%–8.1%<sup>[55]</sup>；美国 1976–2006 年因流感致死的人群中，≥65 岁老年人占 90%以上<sup>[56]</sup>；2010–2013 年，美国 ≥65 岁老年人占流感住院患者的 54%–70%和流感死亡人数的 71%–85%<sup>[57]</sup>。

## （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。高危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及其他肺部疾病）、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 及化疗、使用免疫抑制剂的器官移植患者和慢性皮质激素治疗者）、采用透析治疗的慢性肾功能不全、慢性肝病（特别是肝硬化）、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（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）、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<sup>[58]</sup>。

对于大多慢性基础疾病而言，A(H3N2)、A(H1N1)亚型和 B/Yamagata 系所致重症流感的风险无显著差异<sup>[59]</sup>。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%<sup>[60]</sup>。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；心血管病、哮喘、免疫抑制、肾病、肝病，以及自身免疫性疾病患者发生重症流感的风险分别是无基础疾病者的 1.64 (95% CI: 1.33-2.02)、2.25 (95% CI: 1.67-3.03)、2.25 (95% CI: 1.23-4.11)、2.11 (95% CI: 1.48-3.01)、1.94 (95% CI: 1.18-3.19)、2.97 (95% CI: 1.58-5.59) 倍。我国 2011-2013 年的住院严重急性呼吸道感染病例 (severe acute respiratory infection, SARI) 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%)、COPD (7.7%) 和糖尿病 (7.4%) 最为常见<sup>[61]</sup>。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)<sup>[62]</sup>。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)<sup>[63]</sup>。

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) ( $p < 0.0001$ )<sup>[64]</sup>。1996-2000 年，

美国 $\geq 65$ 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<sup>[65]</sup>。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<sup>[66]</sup>。

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（ $\leq 0.1\%$ ）<sup>[67]</sup>。美国研究显示，流感流行季节，45 岁及以上成年人若患有的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 $\geq 2$ 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）<sup>[68]</sup>。2001—2007 年，英国每年流感相关死亡中， $\geq 65$ 岁慢性病患者占 72%<sup>[66]</sup>。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<sup>[66]</sup>。在流感流行季节，糖尿病患者的死亡率增加 5%~10%<sup>[69]</sup>。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）<sup>[70]</sup>。

尽管一些观察性研究（多数研究在广泛使用高效抗逆转录病毒疗法之前开展）指出，HIV 感染个体发生重症流感的风险增加，但最近

的研究显示，HIV 控制良好的个体发生重症流感的风险并未上升<sup>[37]</sup>。

### (3) 孕妇

流感对孕妇的健康危害比较严重。孕妇怀孕后由于机体免疫和生理上的变化，感染流感病毒后容易出现呼吸系统、心血管系统和其他器官的并发症<sup>[71]</sup>。美国一项纳入了 1873 名孕妇的病例对照研究表明，相比于患非流感的急性呼吸道感染，孕妇患流感的症状更加严重<sup>[72]</sup>。美国一项研究表明，1974-1993 年流感流行季节，孕妇比产后妇女和未孕的育龄妇女更容易发生因急性心肺疾病而住院治疗，其中，孕晚期妇女因心肺疾病的住院率最高，是产后妇女的 3-4 倍<sup>[73]</sup>。与美国的研究结果类似，日本一项研究表明，2010-2011 至 2013-2014 四个流感季中，孕妇比未怀孕的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>[74]</sup>。美国另一项研究发现，1998-2002 年流感流行季节，孕妇因呼吸系统疾病住院的比例高于非流行季节 (3.4 vs 1.8/1000 名住院孕妇)<sup>[75]</sup>。与无基础性疾病的孕妇相比，有哮喘史的孕妇感染流感而住院的风险增加 10 倍 (OR=10.6)<sup>[76]</sup>。加拿大一项研究显示，与怀孕前一年相比，无基础性疾病的孕早期、孕中期和孕晚期孕妇，在流感流行季节因呼吸系统疾病住院风险均升高，OR 值分别为 1.7 (95% CI: 1.0-2.8)、2.1 (95% CI: 1.3-3.3) 和 5.1 (95% CI: 3.6-7.3)；如果孕妇患 1 种以上基础性疾病，住院风险则更高，孕晚期 OR 可达 7.9 (95% CI: 5.0-12.5)<sup>[77]</sup>。美国一项 1998-2005 年孕妇流感死亡负担研究显示，孕晚期孕妇流感相关死亡

率最高，约为 3.1/100 万活产<sup>[78]</sup>。

近期有前瞻性队列研究收集了孕期实验室确诊流感在孕妇中的发生情况。2015-2016 年度，苏州进行的一项前瞻性队列研究随访了 4632 名孕妇，发现随访孕妇队列孕期感染流感的发病率为 0.31 (95% CI :0.25-0.40) /百人月（即 0.1/千人天）<sup>[79]</sup>。在蒙古进行的一项研究随访了 1260 名未接种流感疫苗的孕妇，发现 2013-2014 和 2014-2015 两个流感季实验室确诊甲型流感总的发病率为 1.7 (95% CI:1.5-1.9) /千人天<sup>[80]</sup>。

大量研究表明，流感大流行期间孕妇因流感感染住院、入住 ICU 和死亡的风险显著增加<sup>[81-85]</sup>。我国一项关于 2009 年大流行期间 A(H1N1)pdm09 住院病例的研究发现，虽然孕妇仅占育龄妇女人口数的 3%，但我国育龄妇女因 A(H1N1)pdm09 住院的严重病例（入住 ICU 或死亡）和非严重病例中，孕妇分别占 51%和 31%；我国的 A(H1N1)pdm09 死亡病例中，20%为孕妇，其中仅 7%患有慢性基础性疾病；与未孕的健康育龄妇女相比，孕妇出现严重疾病的风险增加至 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>[83]</sup>。美国一项研究表明，出现流感症状 4 天以后才使用神经氨酸酶抑制剂的孕妇，与出现症状 2 天以内即使用此类药物的孕妇相比，入住 ICU 的风险更高（RR=6.0，95% CI:3.5-10.6）<sup>[81]</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>[86-88]</sup>。美国一项回顾性研究纳入了1998-1999至2001-2002流感季超过62万例住院，发现流感季的呼吸道感染可增加胎儿窘迫、早产和剖宫产的风险<sup>[89]</sup>。挪威一项2009年大流行期间的研究表明，孕期感染实验室确诊流感可增加胎儿死亡的风险（HR=1.91，95% CI：1.07-3.41）<sup>[90]</sup>。英国一项2009年大流行期间的队列研究显示，孕期感染流感可增加围产期婴儿死亡、死产和早产的风险<sup>[91]</sup>。

流感症状通常包含发热，而孕期发热有可能与婴儿神经管缺陷有关<sup>[92]</sup>。2005年一项系统综述纳入了15项研究，结果显示孕期发热和神经管缺陷有关<sup>[93]</sup>。近期一项系统综述显示，孕早期感染流感使婴儿发生多种先天性疾病的风险显著增加，如各种先天畸形（OR=2.0）、神经管缺陷（OR=3.3）、先天性心脏病（OR=1.6）、唇裂（OR=3.1）等<sup>[86]</sup>。美国一项研究表明，孕期感染流感导致婴儿罹患躁郁症的风险增加（OR=3.8）<sup>[94]</sup>。一项研究显示摄入多种维生素可减少孕期发热带来出生缺陷的风险，如口唇裂、先天性心脏缺陷和脐疝<sup>[95]</sup>。此外，其他一些研究没有观察到实验室确诊流感感染与婴儿早熟、早产、低出生体重或出生评分降低的显著性关联<sup>[76,96,97]</sup>。

#### （4）儿童

流感对全人群易感，但流行季节儿童的感染率和发病率通常最高，随年龄的增长而略有下降<sup>[98]</sup>。血清抗体检测发现，绝大多数儿童（93%）从出生至6岁至少感染过一次流感病毒<sup>[99]</sup>。每年流感流行季



节，儿童流感罹患率约为 20-30%；在某些高流行季节<sup>[100]</sup>，儿童流感年感染率可高达 50%左右<sup>[101,102]</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>[38]</sup>，18 岁以下儿童流感罹患率约为 22.5%（95% CI：9.0-46.0%），而成人流感罹患率约为 10.7%（95% CI：4.5-23.2%）。北京一项研究提示<sup>[103]</sup>，2015-2016 年度 0-4 岁组流感罹患率最高即 31.9%（95% CI：21.9-41.9%），其次为 5-14 岁组学龄儿童 18.7%（95%CI：12.9-24.5%）。≤5 岁儿童中，3-5 岁儿童的流感病毒阳性率高于≤2 岁儿童和未接种流感疫苗的儿童<sup>[104]</sup>。儿童感染流感后，体内抗体滴度水平往往更高，排毒时间更长，因而儿童在流感的流行和传播中具有重要作用，经常将流感病毒传给家庭成员，或作为传染源带入学校和社区<sup>[105,106]</sup>。

大量证据表明，流感是导致儿童就诊和住院的重要原因。据估计，每年约有 10-15%的儿童因流感感染而需就诊<sup>[44,107]</sup>，尤其是<1 岁婴儿就诊率最高<sup>[100]</sup>。国内一系列儿童急性呼吸道感染的病原学研究表明，门诊急诊就诊的儿童流感样病例或急性呼吸道感染（acute respiratory infection, ARI）病例中流感检测阳性率为 3.2-25.8%<sup>[108-113]</sup>，住院的儿童 ARI 或 SARI 病例中为 1.4-35.4%<sup>[114-119]</sup>。一项在苏州开展的研究提示，<5 岁儿童中，41%的流感患儿平均需就诊 2 次以上<sup>[108]</sup>。近年来，美国每年流感流行约导致 60 万-250 万和 0.6 万-2.6 万的<5 岁儿童流感相关就诊和住院<sup>[100]</sup>；另外，美国每年约 6.4%的<2 岁以下婴幼儿和 4.9%的 2-4 岁儿童因流感导致的中耳炎

就诊<sup>[120]</sup>。一项加拿大的研究甚至提示，儿童呼吸系统疾病住院的病例中流感占 78%<sup>[121]</sup>。

<5 岁儿童感染流感后并发重症疾病的风险较高，流感相关疾病住院率可达 921/10 万人年；通常<2 岁儿童的流感住院率最高，香港特区<1 岁婴儿流感住院率高达 2785/10 万人年<sup>[122-124]</sup>。湖北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 2021-2349/10 万人年，其中 6-11 月龄婴儿住院率最高（3603-3805/10 万人年）<sup>[125]</sup>。北京 2015 年开展的一项流感所致住院疾病负担研究提示，<5 岁和 5-14 岁儿童的流感住院率分别为 243/10 万人年和 86/10 万人年，<5 岁儿童组流感住院率最高<sup>[126]</sup>。香港特区另一项研究表明，2-6 月龄婴儿流感住院率最高，可达 1762/10 万人年<sup>[127]</sup>。

儿童感染流感可导致死亡，患基础性疾病的儿童的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>[100]</sup>。据估计，季节性流感导致的儿童死亡率为<1/10 万人年<sup>[100]</sup>。通常，儿童流感相关超额死亡率较老年人和成年人低，香港特区一项研究估计，1998-2009 年 0-4 岁儿童 A(H1N1)和 A(H3N2)相关超额死亡率分别为 0.91/10 万人年和 0.18/10 万人年<sup>[128]</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 9243-105690 名 5 岁以下儿童死于流感相关呼吸道疾病<sup>[129]</sup>。

## (5) 学生

学校作为封闭的人群密集场所,容易造成流感病毒的传播<sup>[130,131]</sup>。我国每年报告的流感暴发疫情中,90%以上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>[132]</sup>。经估算,北京市2015-2016 流行季 5-14 岁人群的流感感染率为 18.7% (95% CI: 12.9-24.5%),明显高于青壮年和老年人群<sup>[103]</sup>。法国<sup>[133]</sup>和墨西哥<sup>[134]</sup>两项研究提示 B 型流感在学龄儿童中感染非常普遍;美国一项研究也提示,5-17 岁学龄儿童流感就诊大多由 B 型流感所致,而<5 岁的儿童流感就诊则多由 A(H3N2) 亚型导致<sup>[120]</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<sup>[105,106,131,132,135,136]</sup>,流感流行可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤<sup>[137,138]</sup>。美国一项研究发现,一个流行季节,每 100 名学生中有 28 名发病,导致缺课 63 天,父母缺勤 20 天和 22 个家庭出现继发病例<sup>[137]</sup>。加拿大一项评估提示,1997-2009 年间季节性流感流行季,每 100 名全职雇员因罹患流感预计平均损失 20 个工作日<sup>[139]</sup>。2003-2006 年期间,香港特区每年每 1 万人中因 A 型和 B 型流感导致学生缺课 662-1046 天,父母缺勤 214-336 天<sup>[138]</sup>。

## (6) 医务人员

医务人员在日常诊疗活动中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。一项对 1957-2009 年全球 29 项研究

数据进行汇总的 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>[140]</sup>。在社区流感流行时，未免疫的医务人员中有 23%证实有血清学感染，28-59%出现亚临床感染<sup>[141]</sup>。医院流感暴发时，护理流感患者的医务人员罹患率高达 11-59%<sup>[142]</sup>。2009 年甲型 H1N1 流行期间，医务人员发病率为 6.3%，其感染风险是其他人群的 2.08 倍（95% CI:1.73-2.51）<sup>[143]</sup>。此外，流感还造成医务人员缺勤。一项对英国伦敦 23 家医疗机构约 8 万人的调查显示，自 2011-2015 四个流行季，流感疫苗接种率为 44-54% 时，医务人员因病缺勤率仍达 4.5%<sup>[144]</sup>。意大利 2011-2013 三个流感流行季，医务人员人均因流感增加的缺勤天数为 2.07 天（范围：2.00-5.06 天），较非流行期平均增加 70%（从人均 2.99 天增加到 5.06 天）<sup>[145]</sup>。

我国也针对医务人员的疾病负担开展了调查。2008 年 12 月-2009 年 1 月，北京一项整群随机临床试验显示，在未佩戴口罩的医务人员中，4 周实验室确诊流感发病率为 1.3%<sup>[146]</sup>。香港特区 2009 年甲型 H1N1 流行期间，2.6%的医务人员确诊感染，其中护理人员占 53.4%<sup>[147]</sup>。据香港特区一项针对医务人员的多元线性回归模型估计，在 2004-2009 年流感流行期，医生因急性呼吸道疾病缺勤率增加 28.7%，是医疗机构中其他人群的 10 倍<sup>[148]</sup>。

医务人员感染流感病毒可增加院内感染的风险。研究显示，在感染流感病毒的医务人员中，35%为无症状感染者<sup>[149]</sup>，75%以上的医务人员在出现流感样症状后仍继续工作<sup>[141,142]</sup>，从而导致流感的院内传播。这一方面会增加其他医务人员<sup>[150]</sup>和就诊、住院患者及其家属的感染风险<sup>[142]</sup>；另外，尤其对免疫功能低下和在重症监护病房的患者，导致住院治疗时间延长，死亡风险以及相关医疗费用的增加<sup>[151,152]</sup>。2014年意大利的一项研究发现，当医务人员流感疫苗接种率从13.2%下降到3.1%时，住院病人发生院内感染的比例从1.1%上升到5.7% ( $P < 0.001$ )<sup>[153]</sup>。

#### (7) 老年人

流感感染是老年人的重要死因。我国全国范围及广州、香港特区等地的流感超额死亡研究显示， $\geq 65$ 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64-147/10万、75-186/10万<sup>[128,154,155]</sup>，与新加坡<sup>[155,156]</sup>、葡萄牙<sup>[157]</sup>、美国<sup>[158]</sup>等发达国家接近。1999-2010年英国 $\geq 75$ 岁老年人的死亡病例中2.5-8.1%由流感感染所致<sup>[159]</sup>。美国在2010-2013季节，71%-85%的流感超额死亡出现在 $\geq 65$ 岁人群中<sup>[160]</sup>。2011-2012季节，西班牙 $\geq 64$ 岁年龄组的流感和肺炎超额死亡率分别为18.07/10万和77.20/10万<sup>[161]</sup>。与其他年龄组相比，流感相关死亡风险在老年人最高。我国内地和香港特区的研究均显示， $\geq 65$ 岁老年人流感相关超额死亡率远高于0-64岁组，84-95%的流感相关超额死亡发生在 $\geq 65$ 岁老年人<sup>[48,128,154,155]</sup>。北京市

研究显示, 81%的流感导致死亡发生在 $\geq 65$ 岁老年人中, 该年龄组的流感所致死亡率高于65岁以下年龄组(113.6 (95% CI: 49.5-397.4) vs 4.4 (95% CI: 1.7-18.6) /10万,  $p < 0.05$ )<sup>[162]</sup>。同样, 美国1976-2007年流感相关死亡中,  $\geq 65$ 岁老年人每年平均为21098例, 占全人群流感相关死亡的90%<sup>[163]</sup>。高年龄组老年人的死亡风险则更高。新加坡 $\geq 65$ 岁老年人流感相关死亡率是全年龄组的11.3倍<sup>[156]</sup>; 美国 $\geq 85$ 岁老年人流感相关的全死因死亡风险为65-69岁组的16倍<sup>[158]</sup>。

流感对老年人除了导致显著的超额死亡外, 也可导致老年人出现相当高的住院负担。2010-2012年湖北荆州的基于人群研究发现,  $\geq 65$ 岁老年人中确诊流感导致的SARI病例住院率为89-141/10万<sup>[164]</sup>。天津一项研究也表明, 在不同的年龄组中,  $\geq 60$ 岁年龄组流感确诊病例的住院率最高(16%)<sup>[165]</sup>。香港特区1996-2000年流感相关超额住院研究发现, 65-74岁和 $\geq 75$ 岁老年人中流感相关超额住院率分别为: 急性呼吸道感染(84/10万和266/10万)、流感及肺炎(59/10万和176/10万)、糖尿病(24/10万和54/10万)、脑血管病(16/10万和55/10万)、缺血性心脏病(10/10万和56/10万)<sup>[166]</sup>。上海一项研究显示,  $\geq 60$ 岁住院流感确诊病例中高危者占44.8%, 门诊流感确诊病例中则为10.85%, 且门诊老年流感患者的平均恢复期为8天, 而一旦住院则需要18天, 是门诊病例恢复期的2倍以上( $p < 0.05$ ); 同样, 高危病例的恢复期也显著高于低危病例(12.8天 vs 8.7天,  $p < 0.05$ )<sup>[167]</sup>。1994-2008年新西兰 $\geq 80$ 岁老年人的流感相关超额住院率达到

327.8/10 万<sup>[168]</sup>。根据美国一项对 1996-2000 年数据的回顾性分析，在流感流行季节 $\geq 60$  岁具有高危基础性疾病老年人因肺炎和流感相关的住院率为 55.6 例/万人，而同年龄组非高危者则为 18.7 例/万人<sup>[169]</sup>。一项关于 2014-2015 季节实验室确诊的成年流感住院病例的回顾性研究发现，与 $< 80$  岁病例相比， $\geq 80$  岁病例对无创机械通气的需求更强（22% vs 9%； $p=0.02$ ），由心肺功能不全而引起的并发症发生率（40% vs 16%， $p<0.001$ ）和/或慢性肾病（32.9% vs 20%， $p=0.03$ ）更高，以及更高的病死率（19% vs 3%； $p<0.001$ ）<sup>[170]</sup>。

此外，比利时、澳大利亚、法国等针对养老院、疗养院等机构开展的流感暴发调查提示，集体机构容易出现暴发，这些机构的老年人全年均存在流感感染的风险<sup>[171-175]</sup>

## 2. 经济负担和健康效用

研究显示，我国流感门诊病例的直接医疗成本为156-595元/人，间接成本为198-366元/人<sup>[43,138,176,177]</sup>。流感住院病例的经济负担约为门诊病例的10倍。另外，流感感染还可明显影响患者的生命质量。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。患流感期间，门诊和住院病例的健康效用值(Health Utility)分别为0.6142和0.5851，损失的质量调整生命天(Quality Adjusted Life Days, QALD)为1.62和3.51天<sup>[178]</sup>。

2013年我国一项研究显示<sup>[176]</sup>，患者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(门诊：186 美元 vs. 146 美元；住院：1800 美元:1189 美元)，对于生存质量的研究也显示，具有基础性疾病的患者其健康相关生存质量显著低于无基础性疾病者<sup>[178]</sup>。流感同样会造成非重点人群生产力的下降，如工作缺勤。香港特区一项针对医务工作者的回顾性队列研究显示，2005年1-10月未接种流感疫苗的医务人员平均每人因流感样病例而缺勤1.75天<sup>[179]</sup>。苏州一项研究显示，儿童流感病例的缺课天数和家长缺勤天数分别为1.3天和1.4天。<sup>[180]</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、帕拉米韦等神经氨酸酶抑制剂是甲型和乙型流感的有效治疗药物，早期尤其是发病48小时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。

保持良好的个人卫生习惯是预防流感等呼吸道传染病的重要手段，包括：勤洗手；在流感流行季节，老年人与慢性病患者尽量避免去人群聚集场所，避免接触呼吸道感染患者；出现流感样症状后，要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，咳嗽或打喷嚏后洗手，尽量避免触摸眼睛、鼻或口。家庭成员出现流感患者时，要尽量避免相互接触，尤其是家中有老年人与慢性病患者时。当家长带有流感症状的患儿去医院就诊时，应同时做好患儿及自身的防护（如戴口罩），避免交叉感染。学校、托幼机构等集体单位中出现流感样病例时，患者应居家休息，减少疾病传播。

### 三、流感疫苗

#### （一）国内外供应的流感疫苗

目前国际上已经上市的流感疫苗有流感灭活疫苗（Inactivated Influenza Vaccine, IIV）、流感减毒活疫苗（Live attenuated influenza vaccine, LAIV）和重组疫苗（Recombinant influenza vaccines, RIV）。流感疫苗包括三价和四价两种类型，三价流感疫苗组份含有 A(H3N2) 亚型、A(H1N1) 亚型和 B 型毒株的一个系，四价流感疫苗组份含 A(H3N2) 亚型、A(H1N1) 亚型和 B 型 Victoria 系、Yamagata 系。流感灭活疫苗有全病毒疫苗、裂解病毒疫苗和亚单位疫苗三种<sup>[2]</sup>，标准剂量的疫苗通过肌肉注射或深度皮下注射，0.5ml 剂型（适用于 ≥3 岁人群）含每种组份毒株 HA15μg，0.25ml 剂型（适用于 6-35 月龄婴幼儿）含每种组份毒株 HA 7.5μg；目前尚无批准在 6 月龄以下婴儿中使用的灭活流感疫苗。在大多数国家，全病毒疫苗已经被安全性更好的裂解病毒疫苗和亚单位疫苗所取代<sup>[2]</sup>。

近年来，国外上市了皮内接种的流感灭活疫苗，供 18-64 岁成人接种，每剂各含 HA 9μg，免疫原性与 15μg HA 肌肉内接种相同；供

≥60 岁老年人接种的每剂各含 HA 15μg，免疫原性比 15μg HA 肌肉内接种好，与佐剂疫苗类似<sup>[181-184]</sup>。2010 年，高剂量灭活流感疫苗在美国上市，每剂各含 HA 60 μg，供 ≥65 岁老年人接种，效果明显高于标准剂量疫苗<sup>[185-187]</sup>。目前，欧洲、加拿大和美国批准了两种佐剂疫苗，分别是水包油乳剂 MF59 和 MPL 系列的 AS03 佐剂。

LAIV 是由不会引起流感的减毒的活病毒通过冷适应工艺制成的，通过鼻喷途径接种。2011 和 2012 年，四价 LAIV 在欧盟和美国分别获得上市许可。减毒活疫苗可诱导粘膜免疫反应，模仿自然感染。制备流感减毒活疫苗的关键是找到变异抗原快速减毒的途径，而冷适应技术能可靠而有效地对人用疫苗进行减毒。将病毒株从 36℃ 到 25℃ 逐步降温传代培养至获得冷适应株（流感病毒冷适应原型株 A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) 和 B/Ann Arbor/1/66），其特点是在 25-33℃ 培养能正常复制至适应常温培养的滴度，而在 38-39℃ 下培养病毒复制受限。冷适应株在体内 37℃ 下不能有效复制，故对人体无致病性，但其有限的复制仍可诱发机体免疫应答。

RIV 是一种利用重组技术生产的流感疫苗，通过基因改造一种感染昆虫细胞的病毒产生的流感病毒蛋白，接种后诱发人体的免疫系统，从而产生保护性抗体。由于生产过程中未使用流感病毒，因此接种后不会出现排出疫苗毒株的情况；且生产速度要快于基于鸡胚或细胞的流感疫苗，可以用于大流行期间或疫苗供应短缺时生产；同时由于疫苗不需要在鸡胚中生产，不含任何鸡蛋成分，可以用于鸡蛋过敏

者。RIV 最早于 2013 年由美国 FDA (Food and Drug Administration) 批准上市, 为三价流感疫苗, 适用于 18-49 岁成年人; 2017 年, 美国 FDA 通过了四价重组流感疫苗, 适用于 18 岁及以上成年人<sup>[188, 189]</sup>。

我国批准上市的流感疫苗均为三价灭活流感疫苗 (IIV3) 和四价灭活流感疫苗 (IIV4), 包括裂解疫苗和亚单位疫苗。截至 2018 年 9 月, 2018-2019 年度有 6 家厂家供应流感疫苗, 包括裂解疫苗和亚单位疫苗。具体厂家及其产品信息见表 1。

## (二) IIV3 和 IIV4 接种后的免疫反应、免疫持久性

欧盟药品评价局和美国食品药品监督管理局的标准要求流感疫苗接种后: (1) 血凝素抑制 (Hemagglutination inhibition, HI) 抗体  $\geq 1:40$ ; (2) 血清阳转率, 即免疫接种前 HI 抗体  $< 1:10$ , 免疫后 HI 抗体  $\geq 1:40$ , 或免疫接种前 HI 抗体  $\geq 1:10$ , 免疫接种后 HI 抗体几何平均滴度 (Geometric Mean Titers, GMT) 增长 4 倍及以上。

流感疫苗诱导体液免疫和细胞免疫。体液免疫中, 流感疫苗接种主要诱导针对主要表面糖蛋白即 HA 和 NA 抗体。灭活疫苗主要通过产生血清抗体来产生保护作用<sup>[190]</sup>, 人体对灭活疫苗产生血清抗体的强弱与年龄和接种前抗体水平有关。在外周血中产生流感病毒特异性抗体的细胞数量在接种后 1 周达到高峰。血清中抗体水平在有流感感染或疫苗接种史的健康人群中接种后 2-4 周后达到高峰; 但是在未接触过流感抗原者和老年人群中可能需要 4 周或更长时间才能达到高峰

<sup>[191,192]</sup>。CD4+T 和 CD8+T 淋巴细胞也同样在流感免疫中起重要作用，与特异性的抗体应答相比，细胞免疫能识别病毒表面/内部单位的更多保守位点，对不同亚型病毒有更好的交叉反应<sup>[193]</sup>。

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>[194]</sup>。接种后一年后血清抗体水平显著降低，但部分毒株的保护作用持续时间可更长。然而，抗体下降的速度和程度在不同研究中结果不一。一项对成人接种流感疫苗后的纵向研究中观察到血凝素和神经氨酸酶的抗体水平下降缓慢，抗体滴度下降 2 倍预计超过 600 天<sup>[195]</sup>。在一个针对 60 岁以上成年人的疫苗接种后血清保护率的综述中报道，所纳入的 8 项研究中 H3N2 组份的血清保护水平均可以在超过 4 个月的时间内达到欧洲专利药品委员会的标准，有 5 项研究（共纳入 7 项研究）中的 H1N1 以及 B 型组份的血清保护水平达标持续超过 4 个月<sup>[196]</sup>。

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份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，即使流感疫苗组份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<sup>[197-199]</sup>，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。

自 2013-2014 流感季节美国开始使用四价流感灭活疫苗，三价和四价灭活疫苗都可供使用。美国食品和药品管理局网站介绍了目前在美国上市的几种四价流感灭活疫苗。在针对 6 月龄至 17 岁年龄组、18-64 岁年龄组和 65 岁及以上年龄组等多项随机多中心研究比较了四价流感疫苗和三价流感疫苗接种后的免疫反应，结果表明：四价流感疫苗的免疫反应不劣于三价流感疫苗，四价流感疫苗添加的另外一个 B 型组分并不会干扰疫苗中其他型别引起的免疫反应<sup>[200-205]</sup>。

此外，一项针对 18 岁以上人群接种四价流感灭活疫苗（IIV4）免疫原性和安全性进行的 Meta 分析<sup>[206]</sup>，将有关比较 18 岁以上人群接种 IIV4 和 IIV3 的免疫原性和安全性的随机对照试验纳入分析，结果表明针对相同的流感病毒疫苗株，接种 IIV4 产生同等于 IIV3 的免疫原性效果，而增加的另一个谱系的乙型流感病毒疫苗株也能产生良好的免疫原性。

中国大陆 2018-2019 年度可供应四价流感裂解疫苗，根据其说明书，接种四价流感裂解疫苗后，甲型 H1N1、A(H3N2)、B/Yamagata、B/Victoria 的 HI 抗体阳转率分别为 78.5%、53.3%、78.3%、62.9%，HI 抗体 GMT 平均增长倍数分别为 12.0、4.0、7.9、5.2，血清抗体保护率分别为 87.7%、98.7%、93.6%、77.2%。三项指标均达到欧盟药品评价局和美国食品药品监督管理局的标准，提示该疫苗具有较好的免疫原性。

### （三）IIV3 和 IIV4 的免疫原性、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。流感疫苗的类型、佐剂和工艺等特性是其免疫原性的基础。流感疫苗免疫原性的评价指标主要为病毒株特异性 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随机对照试验（randomized controlled trial, 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。流感疫苗的效力和效果评估的影响因素，包括受种者年龄和免疫功能、疫苗株与流行株的抗原相似性、研究设计、流感检测方法、结局指标等。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、急性呼吸道疾病或流感样病例就诊、流感和肺炎相关住院或死亡等。通常，流感疫苗对特异性结局指标（如实验室确诊流感）的预防效力和效果高于对非特异性结局（如流感样病例）的预防效力和效果<sup>[207]</sup>。以实验室确诊的流感感染（病毒培养或 PCR 方法）为结局的随机对照试验是流感疫苗效力和效果的最佳证据。不过，对于已经推荐进行流感疫苗接种的人群而言，RCT 研究将难以实施，需依赖于观察性研究证据，但观察性研究易受偏倚影响。近年较多开展的检测阴性（Test-negative）病例对照研究（按统一定义纳入所有研究对象，研究对象纳入后再根据流感检测结果区分病例和对照）可相对较少受到错分和就医行为偏倚的影响<sup>[208,209]</sup>。

## 1. 全人群

流感灭活疫苗在健康成人中免疫原性良好。国内随机对照试验的 meta 分析表明，接种国产与进口流感病毒裂解疫苗后的血清抗体阳转率无显著差异<sup>[210,211]</sup>。

在健康成人中，据随机对照试验的系统综述估计，灭活流感疫苗约可预防 59% (95% CI: 51%-66%) 的实验室确诊流感<sup>[212,213]</sup>，其中一项系统综述发现灭活流感疫苗对 ILI 预防效果为 16%(95% CI: 9%-23%); 当疫苗株和循环株匹配时，接种灭活流感疫苗可减少 42% (95% CI: 9%-63%) 的 ILI 就诊<sup>[213]</sup>。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的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 (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>[214]</sup>。当疫苗株和流行株不匹配或接种人群为老年人时，流感疫苗对 H3N2 亚型的预防效果更低<sup>[214]</sup>。

我国也对流感疫苗在健康成人和全人群中的效果开展了研究。一项系统综述<sup>[215]</sup> 纳入了 1998 年 3 月至 2008 年 5 月国内文献中的 2 项 RCT 和 11 项队列研究，显示流感疫苗对 18-59 岁成人 ILI 的预防效果为 47% (95% CI: 25%-63%)。2012 年以来，北京市疾控中心在全年龄组人群中针对 ILI 就诊<sup>[216-219]</sup> 和 SARI 住院<sup>[220,221]</sup> 的疫苗预防效果开展了检测阴性病例对照研究，在北京市二级以上医院的 ILI 就诊病人中

开展的流感疫苗对实验室确诊的流感的预防效果研究显示：2012-2013 季节预防效果为 52% (95% CI:12%-74%)<sup>[218]</sup>；2014-2015/2015-2016 季节未发现有显著性的保护效果<sup>[216,219]</sup>；2016-2017 季节预防效果为 25% (95% CI: 0%-43%)，其中对 H1N1 亚型的预防效果为 54% (95% CI: 22%-73%)，对 H3N2 亚型的预防效果为 2% (95% CI: -35%-29%)<sup>[217]</sup>。在北京市数家医院的 SARI 住院病人中开展的流感疫苗效果研究未显示有显著性的保护效果<sup>[220,221]</sup>，可能与样本量不足、疫苗株与流行株匹配不佳等因素有关。

国外 RCT 试验的 Meta 分析显示，在  $\geq 18$  岁成人中，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无显著性差异，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>[222,223]</sup>。

另外，有多项研究模拟了以 IIV4 替代 IIV3 的健康收益。美国一项研究回顾了 2000-2013 年美国流感流行情况和三价疫苗中 B 型流感疫苗株与流行株的匹配情况，并模拟了接种四价流感疫苗可能带来的健康收益，假定 B 型流感系别间交叉保护率为 70%的情况下，接种四价流感疫苗可进一步减少 16%的 B 型流感发病<sup>[224]</sup>。泰国回顾了 2007-2012 年的流感流行情况，假定使用四价流感疫苗替代三价流感疫苗，可将流感相关病例发病减少 0.4-14.3/10 万人年，减少流感相关住院 $<0.1-0.5/10$  万人年，减少流感相关死亡 $<0.1-0.4/10$  万人年<sup>[225]</sup>。另一项研究回顾了南非和澳大利亚 2003-2013 年的流感流行情



况，估计使用四价流感疫苗替代三价流感疫苗可减少南非约 18% 的流感相关住院和死亡 ( $P=0.031$ )，减少澳大利亚约 2% 的流感相关住院和死亡 ( $P=0.30$ )，四价流感疫苗相比三价流感疫苗的免疫效果优势大小与当地流感疫苗接种率、接种优先人群、三价疫苗 B 型流感成分是否与流行株匹配有关<sup>[226]</sup>。

## 2. 孕妇

妊娠期接种流感疫苗，既可保护孕妇，也可通过胎传抗体保护其新生儿免于罹患流感<sup>[227]</sup>。随机对照试验证据表明，孕妇接种流感疫苗可以提高新生儿流感抗体水平，对孕妇自身及其新生儿的实验室确诊的流感感染均有预防作用。一项随机对照试验（2004-2005 季节孟加拉，340 名孕妇）发现，与对照组（23 价肺炎球菌多糖疫苗）相比，接种组孕妇的婴儿出生 6 个月内实验室确诊流感感染减少 63%（95% CI: 5-85%），接种流感疫苗在孕妇和婴儿中能将发热呼吸道疾病分别降低 36%（95% CI: 4-57%）和 29%（95% CI: 7-46%）<sup>[228]</sup>。另一项随机双盲安慰剂对照试验（2011-2012 季节南非，2116 名未感染 HIV 孕妇，194 名 HIV 感染孕妇）发现，流感疫苗在感染和未感染 HIV 的孕妇中均免疫原性良好，接种一个月后两组孕妇及其新生儿的血清阳转率均高于安慰剂对照组；接种疫苗可为两组孕妇及未暴露 HIV 的婴儿（婴儿观察至 24 周龄）的流感感染提供保护，对未感染 HIV 的孕妇及其婴儿的实验室确诊流感的预防效力分别为 50.4%（95% CI: 14.5-71.2%）和 48.8%（95% CI: 11.6-70.4%）；对感染 HIV 的孕妇

实验室确诊流感的预防效力为 57.7% (95% CI: 0.2-82.1%)<sup>[229]</sup>。在无法开展随机对照试验的地区,大样本的观察性研究结果也支持孕妇接种流感疫苗对孕妇及其新生儿的实验室确诊流感感染的保护作用。美国一项前瞻性队列研究(2002-2005年,1160对母婴)显示,孕期接种流感疫苗使婴儿6月龄内实验室确诊流感感染和流感样疾病住院的风险分别降低41%(95% CI: 37-93%)和39%(95% CI: 45-84%),接种组孕妇的婴儿在出生和2-3月龄时流感抗体滴度显著高于未接种组<sup>[230]</sup>。横断面观察显示(2010-2011季节日内瓦,188名孕妇),在孕中晚期至分娩前两周及以上的任何时间接种流感疫苗(无佐剂灭活),均可提高新生儿流感抗体达到保护水平的比例,接种了流感疫苗的孕妇其婴儿脐带血中流感抗体达到保护水平的比例为84%-86%,而未接种流感疫苗的孕妇其婴儿脐带血中流感抗体达到保护水平的比例为29%-33%<sup>[231]</sup>。

### 3. 儿童

#### (1) IIV3

6月龄以上儿童按推荐的免疫程序接种流感疫苗后可产生对流感病毒感染的保护作用。儿童接种流感疫苗的效力和效果存在季节间的差异,与研究设计、流感活动强度、流感循环毒株与疫苗匹配程度等有关,更多研究以病毒培养或RT-PCR确诊流感作为测量结局进行疫苗效力效果<sup>[232]</sup>。以血清学诊断为测量结局的研究,成人可能因曾经

发生流感的自然感染或被动免疫而产生“抗体天花板”效应，即相对于未接种者不易发生抗体滴度 4 倍增高，而导致疫苗效力的高估；但儿童中是否存在此效应尚不明确<sup>[232]</sup>。1985-1990 年开展的一项随机对照试验表明，1-15 岁儿童接种流感疫苗可减少 91% 的 A(H1N1) 和 77% 的 A(H3N2) 流感病例<sup>[233]</sup>。美国一项随机、双盲、安慰剂对照试验研究发现 1999-2000 年度疫苗效力为 66% (95% CI: 34-82%)，但在流感活动强度较低的 2000-2001 年度，未显著降低流感发病<sup>[234]</sup>。2007-2009 年度在欧洲开展的一项以流脑结合疫苗或乙脑疫苗为对照的临床试验发现，接种无佐剂和 MF59 佐剂的流感疫苗对 6-71 月龄儿童确诊流感的效力分别为 43% (95% CI: 15-61%) 和 86% (95% CI: 74-93%)，添加佐剂的疫苗效力高于未添加佐剂的疫苗<sup>[235]</sup>。

流感疫苗对儿童的保护效果同样存在年龄组和亚型间差异。德国对 2012-2016 四个流行季开展的流感疫苗效果评估发现，四个季节流感疫苗对确诊流感的保护效果为 33% (95% CI: 24.3-40.7%)，但不同季节和不同亚型流感疫苗效果差异显著，其中 2015-2016 季节 7-17 岁儿童组甲型 H1N1 流感的保护效果最好，为 86.2% (95% CI: 41.3-96.7%)；对 A(H3N2) 亚型的保护效果则表现为几乎每个季节均较低<sup>[236]</sup>。2015-2016 流行季，北半球 B 型流感疫苗株与循环株不匹配，欧洲在 12 个国家开展了一项试验阴性病例对照设的流感疫苗效果评估研究，提示流感疫苗在对 0-14 岁儿童组和 15-64 岁成年人组对甲型 H1N1 流感的保护效果为中等水平，对  $\geq 65$  岁老年人组保护效果较

低，三组人群的保护效果分别为 31.9%（95% CI：-32.3-65.0%）、41.4%（95% CI：20.5-56.7%）和 13.2%（95% CI：-38.0-45.3%）；但流感疫苗对 B 型流感的保护效果各年龄组均较低<sup>[237]</sup>。2016-2017 流行季，香港特区对 6 月龄-17 岁儿童开展的疫苗效果评估提示，对 A(H3N2) 亚型确诊流感住院的保护效果为 39.7%（95% CI：14.7-57.3%）；对接种疫苗时间分层分析发现疫苗效果随着接种时间延长而降低，接种三个月的疫苗效果高于接种 4-6 月，分别为 52.8%（95% CI：17.1-73.2%）和 31.2%（95% CI：-6.6-55.6%）<sup>[238]</sup>。

流感疫苗对大龄儿童的保护效果可能优于低龄儿童<sup>[235,239]</sup>。2012 年一项流感疫苗效力和效果的 Meta 分析显示，6-23 月龄儿童的疫苗效果为 40%（95% CI：6-61%），24-59 月龄儿童为 60%（95% CI：30-78%）<sup>[212]</sup>。国内研究也表明，2011-2012 年度流感疫苗对 36-59 月龄及 6-35 月龄的保护效果分别为 58.2%和 49.5%<sup>[240]</sup>（表 4）。

国外研究提示，8 岁以下儿童首次接种时，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 IIV 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仅接种 1 剂次的<sup>[241]</sup>；5 岁以下儿童接种 2 剂次 IIV 的保护效果优于 1 剂次；2003-2004 流行季对 6-21 月龄儿童的回顾性研究发现，接种 2 剂次 IIV 能够减少 ILI 就诊，而 1 剂次则未发现保护效果<sup>[242]</sup>；2003-2005 流行季对 2500 名 6-59 月龄儿童的病例对照研究发现，2004-2005 流行季接种 2 剂次的疫苗效果为 57%（95%CI:28-74%），1 剂次则未提示保护效

果<sup>[243]</sup>。国内研究也提示，6-35月龄儿童接种2剂次流感疫苗的效果优于仅接种1剂次；2008-2009、2009-2010年度接种2剂次的疫苗效果分别为61.0%(95% CI: 44.1-72.8%)和73.4%(95% CI: 54.7-84.3%)，但接种1剂次未显示明确保护效果<sup>[244]</sup>；2010-2012两个年度结果提示类似现象(表4)<sup>[240]</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。

儿童接种流感疫苗后效果随时间可有一定的衰减，未发现往年接种流感疫苗对当前季节接种效果有干扰作用。2010-2012两个年度接种流感疫苗后(两年度疫苗组份相同)，疫苗效果从接种后1-3个月的68.9%(95% CI: 57.5-77.2%)下降到4-6个月的48.4%(95% CI: 33.8-59.7%)，两个季节均接种与仅当前季节接种的保护效果相近(分别为55.9%和56.8%)<sup>[240]</sup>。

流感疫苗除了对发病和住院有护效果，同样对流感相关死亡有保护作用。美国开展的一项病例对照研究分析了2010-2014年间流感疫苗流感确诊死亡儿童病例的疫苗效果，发现流感疫苗可以减少65%(95% CI: 54-74%)的流感确诊死亡，且对健康儿童的保护效果高于具有基础疾患的儿童<sup>[245]</sup>。

罹患慢性基础性疾病的儿童较健康儿童的免疫原性更低<sup>[246]</sup>，但另一项研究提示，患哮喘的儿童对流感疫苗的免疫原性与健康儿童相近，即使在其哮喘发作需皮质激素治疗时影响也不大<sup>[247]</sup>。

## (2) IIV4

近年来,随着四价流感疫苗的上市,针对其免疫原性、效力和效果的研究发表增多。部分研究提示,IIV4对B型流感的免疫原性优于IIV3。一项2013-2014季节在欧洲几国的3-8岁组儿童开展的随机、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>[248]</sup>。另一项在6-35月婴幼儿中开展的随机、双盲、接种IIV3为对照的多中心临床试验也提示,IIV4对四种疫苗株具有较好的免疫原性,尤其对于B型流感<sup>[249]</sup>。2013-2014季节在美国6-35月龄婴幼儿中开展的随机、双盲临床试验提示,接种不同疫苗类型的人群中,B/Victoria系流感(IIV4包含,IIV3未包含)的血清阳转率差异为54.02%(95%CI,43.88-62.87%),IIV4对B型流感的免疫原性优于IIV3<sup>[250]</sup>。另外,美国一项在6-59月龄儿童开展的添加佐剂MF59的IIV4免疫原性和免疫效力的随机、双盲、未添加佐剂IIV4疫苗为对照的临床试验研究发现,2013-2015两个季节,相较于未添加佐剂的IIV4,添加MF59佐剂的IIV4具有更好的免疫原性,四种疫苗株抗体的几何平均滴度比分别为甲型H1N1亚型1.91(95%CI,1.8-2.0)、A(H3N2)亚型1.71(95%CI,1.6-1.8)、B/Yamagata系2.19(95%CI,2.0-2.4)、B/Victoria系2.27(95%CI,2.0-2.6),其中几何平均滴度比最高的为6-23月龄组<sup>[251]</sup>。

IIV4 的效力与效果方面的研究相对少于 IIV3。前文提到的美国一项研究发现，对于 6-59 月龄组儿童，添加佐剂 MF59 的 IIV4 与未添加佐剂的 IIV4 疫苗效力没有明显差异，但 6-23 月龄组儿童，添加佐剂 MF59 的 IIV4 效力（疫苗相对效力 31.37, 95% CI 3.14-51.38）显著高于未添加佐剂的 IIV4<sup>[251]</sup>。

部分研究提示，与三价流感疫苗一样，四价流感疫苗对 A 型流感和 B 型流感均具有不同程度的保护效果，对 B 型流感的效果优于三价疫苗；2 剂次接种的保护效果优于 1 剂次；不同年龄组、季节和亚型间疫苗效果存在差异。日本于 2015-2016 季节引入 IIV4，一项针对 6 月-15 岁儿童的研究发现：2015-2016 季节，IIV4 对流感确诊病例的疫苗效果为 49%（95% CI：47-55%），对 A 型流感和 B 型流感保护效果分别为 57%（95% CI：50-63%）和 34%（95% CI：23-44%）；2013-2016 三个季节 IIV3 总的疫苗效果为 45%（95% CI：41-49%），对 A 型和 B 型流感的保护效果分别为 51%（95% CI：47-55%）和 32%（95% CI：24-38%）；分年龄组分析发现，婴儿和青少年组的流感疫苗效果较低或不明显，而疫苗效果最高的年龄组为 1-5 岁年龄组；同时该研究还评估了对确诊住院流感的效果，对 A 型和 B 型流感的保护效果分别为 54%（95% CI：41-65%）和 34%（95% CI：6-54%）<sup>[252]</sup>。2015-2016 流行季，另一项在日本开展的 6 月龄-15 岁儿童 IIV4 流感疫苗效果评价研究提示，四价流感疫苗对 A 型和 B 型流感均具有保护效果，且 2 剂次接种的保护效果优于 1 剂次；接种 2 剂次疫苗对 A 型和 B 型流感

的疫苗效果分别为 70% (95% CI: 48-83%) 和 49% (95% CI: 2-74%)<sup>[253]</sup>。2016-2017 季节, 日本在 6 月龄-15 岁儿童中开展的一项 IIV4 疫苗效果评估提示, 疫苗对 A 型和 B 型流感总体疫苗效果为 30.2%(95% CI: 5.4-48.4), 对 B 型流感的疫苗效果为 48.2%(95% CI: 11.3-69.7%); 分年龄组分析发现 6 月龄-4 岁组儿童矫正后的疫苗效果最高, 无论是对 A 型还是 B 型流感, 且该年龄组 2 剂次接种后疫苗效果也高于 1 剂次, 而其他两个年龄组未体现出疫苗效果<sup>[254]</sup>。香港特区 2017-2018 季节开展了一项 6 月龄-17 岁儿童流感疫苗效果研究<sup>[255]</sup>, 该研究共计纳入 1078 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 型流感的保护效果为 66.0% (95% CI: 3.4-88.0%), 对 B 型流感的保护效果为 65.3% (95% CI: 39.5-80.1%); 流感疫苗对 B 型流感的疫苗效果高于加拿大<sup>[256]</sup> (成人)、美国 (大龄儿童及成人)<sup>[257]</sup>和西班牙<sup>[258]</sup> (成人) 在同一流行季 IIV3 对 B 型流感的疫苗效果, 三项研究分别提示对 B 型流感的效果分别为 55% (95% CI: 38-68%)、41% (95% CI: 20-56%) 和 42% (95% CI: 25-56%)。

一项对 IIV4 免疫原性和效果方面的综述提示, IIV4 对减少实验室确诊门急诊病例、减轻流感相关中耳炎和急性严重下呼吸道感染病例都具有保护作用<sup>[249]</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。2010-2011 季节一项在美国洛杉矶县的研究表明，流感疫苗集中接种的学校学生与未开展集中接种的学校学生相比，PCR 确诊流感的发生可减少 30%<sup>[259]</sup>。2004-2005 季节一项在美国四个州开展的研究中，开展流感疫苗接种干预学校的学生与未开展干预的对照学校的学生相比，流感样症状的发生率和就诊率、处方药物和非处方药物的使用率显著降低<sup>[260]</sup>。同时，在学校中开展流感疫苗接种可以有效降低学生的缺课<sup>[260,261]</sup>。另外，在学龄儿童开展流感疫苗接种可以通过群体免疫（herd immunity）对未接种的学生或社区人员产生间接保护效果，降低其流感确诊感染、急性呼吸道疾病、缺课及缺勤等<sup>[135,259,260,262-264]</sup>。2014-2015 季节，北京市开展的一项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匹配的情况下，学生接种流感疫苗的保护效果为 38%（95% CI:12-57%）<sup>[265]</sup>。幼儿园与学校同为人群密集场所，在苏州 13 所幼儿园开展的两项流感疫苗效果评价队列研究表明，2015-2016 和 2016-2017 季节幼儿园儿童中流感疫苗接种效果分别为 16%（95% CI:-58-56%）和 20.6%（95% CI:-42.1-5.6%）<sup>[266,267]</sup>。

在学校开展流感疫苗接种可以在短时间实现高覆盖率，使学龄儿童的流感疫苗接种率达到 50%<sup>[131]</sup>。北京市自 2007 年起在全市中小学校开展流感疫苗大规模集中接种，覆盖率始终维持在 50%以上。在流感病毒疫苗株与流行主导株匹配的流行季，开展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>[268]</sup>。

## 5. 老年人

老年人可能由于免疫系统调节的异常,导致其感染流感后发生严重并发症的可能性增加<sup>[269]</sup>。一项对31项三价灭活流感疫苗接种后HAI抗体应答性研究的综述表明, <58岁人群接种流感疫苗后, A(H1N1)、A(H3N2)及B型血流感清抗体阳转率(抗体4倍升高)高于≥58岁组(60%、62%及58% vs 42%、51%及35%);以血清保护(HAI抗体滴度≥1:40)作为观察指标时,老年人对三种亚型的保护率分别为69%、74%和67%,年轻人则为83%、84%和78%<sup>[270]</sup>。2018年一篇对8个随机对照试验的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%(34-73%)<sup>[271]</sup>。

受流感优势毒株、活动强度、疫苗匹配情况以及流感疫苗使用种类等因素的影响,不同地区和季节,在老年人中的流感疫苗效果存在差异。2015-2016、2016-2017和2017-2018三个流行季,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)和18%(95% CI: -25-47)<sup>[272-274]</sup>,欧洲≥65岁老年人接种流感疫苗预防因流感导致的流感样疾病就诊的效果分别为13.2%(95% CI: -38.0-45.3%;针对甲型H1N1流感病毒)、23.4%(95% CI: -15.4-49.1%)和44%(95% CI:

8-66%)<sup>[275-277]</sup>。在 2013-2014、2014-2015、2015-2016 和 2016-2017 四个季节，北京市≥60 岁老年人接种流感疫苗预防因流感导致的流感样疾病就诊的疫苗效果分别为 32%(95% CI: -48-69%)、16%(95% CI: -54-54%)、45%(95% CI: -8-71%) 和 9% (95% CI: -55-46%)<sup>[216, 219, 278, 279]</sup>。

2014 年一篇对 35 项涉及社区老年人的检测阴性病例对照研究的 Meta 分析发现，虽然在流感出现局部活动的时期，流感疫苗效果在统计学上不具有显著性，但在出现区域性和广泛的流感暴发时，无论疫苗与流行毒株是否匹配，流感疫苗对于预防实验室确诊流感是有效的（区域性暴发匹配：OR: 0.42; 95% CI: 0.30 - 0.60; 区域性暴发不匹配：OR: 0.57; 95% CI :0.41 - 0.79; 广泛性暴发匹配:OR: 0.54; 95% CI: 0.46 - 0.62 ; 广泛性暴发不匹配： OR 0.72; 95% CI: 0.60 - 0.85); 流感散发时，流感疫苗仅在与流行株匹配时有效 (OR: 0.69; 95% CI: 0.48 - 0.99)<sup>[280]</sup>。2017 年一篇针对检测阴性病例对照研究的社区老年人个体水平数据的 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（匹配时保护效果：44.38%，95% CI: 22.63-60.01%；不匹配时保护效果：20.00%，95% CI: 3.46-33.68%）<sup>[281]</sup>。我国一项对 1998 年 3 月至 2008 年 5 月公开发表流感疫苗效果研究的 Meta 分析发现，针对老人仅收集到队列研究资料，流感疫苗对≥60 岁老年人的流感样疾病（非流感特异性结局）的预防效果为 53%（95% CI: 20-72%）<sup>[215]</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。1995年一篇对20项队列研究的Meta分析发现，老年人接种流感疫苗能预防53%（95% CI：35-66%）的肺炎、50%（95% CI：28-65%）的住院和68%（95% CI：56-76%）的死亡<sup>[282]</sup>。2007年一篇对18项社区居住老年人队列研究的汇总分析提示，接种流感疫苗可减少27%的肺炎住院和48%的死亡<sup>[283]</sup>。2013年一篇对95项研究的Meta分析发现，当存在流感病毒循环的情况下，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>[284]</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、保护效力和效果与年轻人比较相对较低<sup>[212, 282, 285-287]</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年美国食品药品监督管理局批准了高剂量三价灭活流感疫苗，将每种抗原组分的含量由标准的15 μg提高到60 μg<sup>[288]</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>[289-293]</sup>，对于预防确诊流感具有相对较好保护效力<sup>[292, 293]</sup>，同时对于预防确诊流感、流感相关就诊、住院和死亡具有相对较好的保护效果<sup>[294-296]</sup>。

## 6. 慢性基础性疾病患者

COPD病人接种流感疫苗后能对大多数疫苗株获得较高的抗体水平,达到血清学抗体保护标准。接种流感疫苗可减少COPD的发作次数,减少流感相关的住院和门诊就诊,减少全死因和呼吸系统疾病死亡<sup>[297]</sup>。我国开展的队列研究也表明,接种流感疫苗可以减少COPD和慢性支气管炎的急性感染和住院<sup>[298-301]</sup>。成都一项队列研究发现,与未接种疫苗的对照组相比,流感疫苗接种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<sup>[298]</sup>。流感疫苗对儿童和成人哮喘患者有较好免疫原性<sup>[302]</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>[303]</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减少流感感染。冠心病患者接种流感疫苗后,心血管疾病事件的合并症的发生率下降<sup>[304]</sup>。

糖尿病患者接种流感疫苗一月后,糖尿病患者的血清转换率和血清保护率均达到了欧洲人用医药产品委员会的标准。流感疫苗的免疫原性主要与年龄和既往抗体水平滴度有关,而与是否患糖尿病无关<sup>[305]</sup>。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%,对于全死因引起的死亡和流感样病例的发生没有显著影响。老年人糖尿病患者接种流感疫苗后,住院和死亡的风险降低,流感疫苗对住院的保护效果是23%,对全死因的保护效果是38-56%<sup>[306]</sup>。

通常HIV感染者中流感疫苗的免疫原性与其CD4+细胞数量直接相关,且与其HIV病毒载量负相关,免疫应答水平与免疫抑制的程度有

极大的关系。HIV感染者体液免疫和细胞免疫受损，可能改变流感疫苗免疫反应过程，可以通过高效抗逆转录病毒治疗（鸡尾酒疗法）和使用佐剂疫苗来提高流感疫苗的免疫效果<sup>[307]</sup>。

对于癌症患者和器官移植接受者，接种1剂流感疫苗（含或不含佐剂）在成人和儿童中仅能诱导中等的免疫应答<sup>[308,309]</sup>，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<sup>[308]</sup>。

## 7. 医务人员

医务人员多数是健康成人，所以流感疫苗在医务人员中的免疫原性、效力和效果可参考健康成人。根据健康成人中的研究结果，流感灭活疫苗在健康成人中免疫原性良好。国内随机对照试验的meta分析表明，接种国产与进口流感病毒裂解疫苗后的血清抗体阳转率无显著差异<sup>[210]</sup>。IIV3在医务人员中的免疫原性也应当良好。

医护人员接种流感疫苗可保护自身健康。最近的一项系统综述显示医护人员接种流感疫苗，可以减少42%的临床诊断流感，减少29%的全病因死亡<sup>[310,311]</sup>。我国医务人员中的研究发现<sup>[312,313]</sup>，医务人员接种流感疫苗可以减少缺勤、ILI和呼吸系统疾病的发生和就诊，降低心脑血管疾病和糖尿病的就诊率，但相关研究均为队列研究，研究中未采用盲法、未进行流感实验室检测<sup>[313]</sup>。

此外，医务人员罹患流感，一方面可能导致院内流行而直接感染病人<sup>[313]</sup>，另一方面医务人员不足可影响医疗系统运转。因此，医务人员接种流感疫苗的重要作用还在于减少病人的流感相关疾病。有模

型分析显示，在长期医疗护理机构或普通医院中，医务人员流感疫苗接种人数与病人流感感染人数线性相关，且不存在群体免疫阈值，当医务人员接种率从0提高到100%时，最多可预防病人中约60%的流感感染<sup>[314,315]</sup>。关于医护人员接种流感疫苗对住在长期照顾机构的60岁以上的老年人的保护作用，相关证据质量较差，证据支持力度不足<sup>[316]</sup>。

#### （四）IIV3 和 IIV4 的安全性

接种流感疫苗是安全的，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、周身不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等）。通常是轻微的，并在几天内自行消失，极少出现重度反应<sup>[317-321]</sup>。我国原有的三价和新近上市的四价流感疫苗均为肌肉注射的灭活疫苗。众多研究表明四价和三价灭活流感疫苗在安全性上没有差别<sup>[206,322-328]</sup>，国产和进口流感疫苗相比安全性也无显著性差异<sup>[329-331]</sup>。

疑似预防接种异常反应（Adverse Event Following Immunization，简称 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。我国于 2010 年发布《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 AEFI 信息管理系统进行网络报告。2011-2014 年 AEFI 信息管

理系统的监测数据分析显示，我国流感疫苗相关的严重 AEFI 的发生率很低（1.9-3.3 例/100 万剂次），非严重 AEFI 的发生率在 159-172 例/100 万剂次<sup>[332-335]</sup>。

## 1. 安全性

### ① 儿童

目前可用的 IIV 通常对儿童耐受良好。一项基于人群的 IIV3 上市后安全性大型研究，对 1993-1999 年间 251,600 名年龄<18 岁的儿童（包括 8,476 名 6-23 月龄儿童）接种疫苗后的不良反应进行了评估，表明与接种疫苗前后 2-4 周的对照期相比，IIV3 接种后 2 周内出现需要关注的不良反应没有增加<sup>[336]</sup>。一项回顾性队列研究纳入 1991-2003 年间 45,356 名 6-23 月龄儿童，与疫苗接种前后的对照期相比，IIV3 与接种后 2 周内仅胃炎/十二指肠炎的增加有关（但大多数的呕吐或腹泻是自限性的），且急性上呼吸道感染、中耳炎和哮喘等与对照期相比有所减少<sup>[337]</sup>；随后对 66,283 名 24-59 月龄的儿童研究结果显示，发热、胃肠道症状的出现与 IIV3 显著相关，但症状都不严重<sup>[338]</sup>。

接种 IIV3 后可能发生的发热、不适、肌痛和其他全身症状等不良反应通常是之前未接触过疫苗中流感病毒抗原的人发生（如幼儿）。不良反应通常呈自限性，会在 1-2 天后消退。在一项 791 名 1-15 岁健康儿童的研究中，接种后发热在不同年龄组的出现比例分别为：1-5 岁组 12%、6-10 岁组 5%、11-15 岁组 5%<sup>[233]</sup>。一项观察性研究评估了在



2013-2014季节314名24-59月龄儿童的接种IIV后发热情况。在疫苗接种当天到接种后2天，7.1%和6.0%的儿童分别在接种IIV4和IIV3后出现发热<sup>[339]</sup>。

**热性惊厥：**接种灭活流感疫苗后的热性惊厥多发于儿童，成人相对少见<sup>[340]</sup>。2010-2011季节，澳大利亚报告在接种Fluvax流感疫苗的幼儿中报告发热和惊厥的发生风险增加<sup>[341]</sup>。美国也发现在2010-2011季节接种疫苗当天到次日（0-1天），6个月至4岁的儿童热性惊厥发作的风险增加，尤其是当儿童同时接种13价肺炎球菌结合疫苗（PCV13）时风险更高，并且16月龄是发病高峰<sup>[342]</sup>。美国一项针对6-23月龄儿童的持续5个季节（2006-2007至2010-2011）的随访研究，评估了同时接种IIV3和其他常规儿童疫苗0-1天发生热性惊厥的风险，研究发现，当IIV3与PCV13或含无细胞百白破（DTaP）成分的疫苗同时接种时，热性惊厥的风险增加，但单独接种IIV3时风险不增加<sup>[343]</sup>。随后2013-2015两个季节的监测发现，6-23月龄的儿童在同时接种IIV3和PCV13后0-1天的热性惊厥发作风险升高（RR：5.30；95% CI=1.87-14.75）。未同时接种PCV13的情况下单独接种IIV3其风险没有明显增加<sup>[344]</sup>。

**全剂量IIV4对6至35个月儿童的安全性：**给予≥3岁的IIV剂量为0.5ml，6-35月龄儿童的剂量是0.25ml。对IIV的研究显示，5-35月龄儿童使用0.5mL剂型，与使用减半剂量的安全性相当<sup>[345,346]</sup>。在2,424名6至35月龄儿童中进行的随机对照试验中，将全剂量和减半剂量的

IIV4的安全性进行了比较，两组之间的安全性和反应原性（包括发热的发生率）相当，局部或全身不良反应无显著差异<sup>[346]</sup>。

## ②成人

在老年人中的安慰剂对照研究发现，接种IIV3最常见的副作用是接种部位的疼痛（影响10-64%的患者），持续<2天，通常表现轻微，基本不影响受种者的日常活动<sup>[347,348]</sup>。安慰剂对照试验表明，与安慰剂注射相比，在老年人和健康年轻人中，接种IIV3与较高比例的全身症状（如发热、不适、肌痛和头痛）无关<sup>[347-349]</sup>。成人最常见的不良事件包括注射部位反应、疼痛、发热、肌痛和头痛<sup>[350]</sup>，最常见的严重不良反应是吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome, GBS）。

注射部位反应和全身不良反应在接种高剂量IIV3更为常见，但通常是轻度和短暂的。美国一项研究提示，接种高剂量疫苗的2,572人中有915人（36%）报告有注射部位疼痛，而接种标准剂量的1,262人中有306人（24%）；只有1.1%高剂量受种者报告中度至重度发热，显著高于标准剂量组的0.3%（RR: 3.6; 95% CI: 1.3-10.1）<sup>[290]</sup>。2015年对≥65岁成人进行的调查显示，高剂量相对于标准剂量流感疫苗接种后一周内局部和全身副作用更为常见；两组间出现严重副作用或就诊的频次无显著差异<sup>[351]</sup>。

IIV4与IIV3相比上市后安全数据较少。在成人中，最常见的安全性主诉是注射部位疼痛和全身反应，例如肌痛、头痛和疲劳<sup>[325,352-356]</sup>。

在18-64岁的成年人中接种IIV4后报告的最常见不良事件是注射部位疼痛<sup>[328]</sup>。

### ③ 孕妇和新生儿

大量数据表明接种的灭活流感疫苗与怀孕期间相关的胎儿危害无关。一项针对分娩前6个月内接种IIV3的225名孕妇的匹配病例对照研究发现,接种疫苗后未发生严重不良反应,并且与未接种疫苗的826名孕妇相比,妊娠结局没有差异<sup>[357]</sup>。美国对1990-2009年和2010-2016年期间疫苗接种不良反应报告的分析结果显示,孕妇在接种IIV3后没有发现任何新的或意外的不良妊娠事件或胎儿结局<sup>[358,359]</sup>。

2015年一项系统综述总结的7项观察性研究中,未报告与流感疫苗接种相关的自然流产风险增加<sup>[360]</sup>。病例对照分析发现在2005-2006和2006-2007季节,流感疫苗接种后4周内流产风险没有显著增加<sup>[361]</sup>。7项已发表的观察性研究的系统评价和meta分析显示,接种流感疫苗的妇女死产风险降低(RR: 0.73; 95%CI: 0.55-0.96),接种疫苗和未接种疫苗的妇女之间自然流产的风险没有显著差异<sup>[362]</sup>。

一项包括15项研究(14项队列研究和1项病例对照研究)的系统评价和meta分析,对接种流感疫苗后的先天异常进行分析,其中8项报告了孕早期免疫接种的数据,表明接种疫苗和未接种疫苗母亲的胎儿出现先天性畸形的风险相似:在队列研究中,接种疫苗与未接种疫苗的先天异常发生率分别为2.6%和3.1%;在病例对照研究中,病例组接种流感疫苗者占比37.3%,而对照组为41.7%。先天性缺陷与流

感疫苗接种之间在孕期任何阶段或特别是在妊娠早期均没有关联，胎儿畸形的风险在免疫接种后风险也没有增加<sup>[363]</sup>。

#### ④流感并发症高危人群

总体而言，患有特定疾病的人群疫苗安全性数据相对于健康人群的数据更为有限，并且直接将具有并发症高风险的人与健康人群进行比较的研究很少。一项前瞻性队列研究发现，与门诊患者相比，年龄 $\geq 65$ 岁或18-64岁且患有的一种或多种慢性疾病的住院患者的不良事件发生率相似；注射部位疼痛最为常见<sup>[364]</sup>。

一项针对泰国医院诊所的125名COPD患者的研究报告显示，接种疫苗组相比对照组有更多患者有注射部位反应（27%vs6%）；接种疫苗的患者中最常见的注射部位反应是触摸时肿胀、瘙痒和疼痛，持续时间通常 $< 48$ 小时，不需要进行针对性治疗；两组在全身反应方面无显著差异，如头痛、肌痛、发热、皮疹、肺功能、呼吸困难症状等<sup>[365]</sup>。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验涉及2,032名年龄在3-64岁的哮喘患者，在接种疫苗或安慰剂注射后的2周内发现同样高频率的哮喘急性发作（28.8% vs 27.7%）；在接种IIV3后仅更频繁地报告肌肉疼痛（25% vs 21%； $p < 0.001$ ）<sup>[366]</sup>。IIV3与生理盐水安慰剂的随机交叉设计研究显示，接种后14天哮喘急性发作的发生率无显著差异<sup>[367]</sup>。

#### ⑤免疫功能低下人群

接种流感疫苗后HIV感染者的血浆或外周血单核细胞中HIV-1复制是否会发生短时增加的研究结果不一致<sup>[368-370]</sup>。然而，IIV似乎对HIV感染者的HIV感染或免疫活性没有临床重要影响。与未接种疫苗的艾滋病毒感染者相比，HIV感染者接种流感疫苗后，CD4+T淋巴细胞计数或HIV疾病进展尚未发生显著变化<sup>[371]</sup>。

在成人和儿童人体器官移植接受者中，IIV通常被证明具有良好的耐受性，且疫苗接种与移植器官功能障碍之间未显示存在流行病学联系<sup>[372]</sup>。在小型研究中，接种IIV不影响同种异体移植物功能或引起肾脏、心脏、肺或肝脏等器官移植接受者的急性排斥反应<sup>[373-377]</sup>。

## 2. 罕见不良反应

### ①吉兰-巴雷综合征（GBS）

GBS是以周围神经和神经根的脱髓鞘病变及小血管炎性细胞浸润为病理特点的自身免疫性周围神经病，临床表现为急性对称性弛缓性肢体瘫痪。多种感染性疾病与GBS有关，尤其是空肠弯曲杆菌胃肠道感染和上呼吸道感染。GBS的年发病率为10-20例/100万成人<sup>[378]</sup>。研究证实了流感病毒感染与GBS之间的关联，从流感发病到GBS的时间为3-30天<sup>[379]</sup>。

关于接种灭活流感疫苗与GBS发病之间的相关性，众多研究结果并不一致。在美国1992-1993和1993-1994季节的研究中，接种疫苗后6周内GBS的总体相对风险为1.7（95% CI：1.0-2.8；p=0.04），表示每100万人接种疫苗约多1-2例GBS；GBS病例在接种疫苗后2周达到

高峰<sup>[380]</sup>。另一项对于A(H1N1)pdm09单价疫苗的Meta分析表明，每100万接种疫苗的人GBS发病约增加1.6例<sup>[381]</sup>。对1981-2014年间发表的39项季节性和2009年A(H1N1)pdm09疫苗观察性研究的Meta分析发现，GBS的总体相对风险为1.41（95%CI：1.20 -1.66）；A(H1N1)pdm09疫苗（RR：1.84；95%CI：1.36-2.50）的风险高于季节性疫苗（RR：1.22；95%CI：1.01-1.48）<sup>[382]</sup>。同时，有研究发现接种流感疫苗并未加大GBS的风险<sup>[383-385]</sup>，另有国外学者作出接种流感疫苗具有降低个人GBS发病风险的结论<sup>[386,387]</sup>。

我国尚无接种三价灭活流感疫苗后出现GBS病例的情况，但2009年9月-2010年3月我国共计接种8960万剂A(H1N1)pdm09单价流感疫苗，报告1083例为罕见或严重不良事件，其中共发生11例GBS，发生率为0.1/100万，远低于2008-2010年同期我国15岁以下人群的GBS基线发病率（1.9-2.7/100万）<sup>[388]</sup>。

## ②眼部和呼吸道症状

眼部呼吸综合征（Ocular and Respiratory Symptoms, ORS）是一种对IIV的急性自限性反应，最初报道于加拿大2000-2001季节<sup>[389,390]</sup>。最初的ORS病例定义是在接种IIV3后2-24小时内发生以下一种或多种情况，并在发病后48小时内消退：红眼、咳嗽、喘息、胸闷、呼吸困难、喉咙痛或面部肿胀<sup>[389,391]</sup>。最初注意到ORS与一种在加拿大上市的疫苗制剂相关<sup>[389]</sup>。在该疫苗制剂的制造过程发生变化后，加拿大的ORS发病率大大降低<sup>[392]</sup>。

接种IIV后有红眼、轻度上部面部肿胀或轻度呼吸道症状（例如喉咙痛、咳嗽或声音嘶哑）者，如没有其他有关超敏反应的迹象或症状，可以在随后的季节接种IIV。两项研究表明接种IIV后出现ORS症状的患者在随后的IIV接种后ORS的风险较高，但反应通常比第一次更温和<sup>[393,394]</sup>。

### ③速发超敏反应

疫苗成分偶尔会引起过敏反应，也称为速发超敏反应。通常在暴露数分钟至数小时内发生<sup>[395]</sup>。速发超敏的症状范围从荨麻疹到血管性水肿和严重过敏反应。严重过敏反应是一种可危及生命的反应，涉及多个器官系统，可以迅速发展。严重过敏反应的症状和体征可包括（但不限于）全身性荨麻疹，喘息，口腔、舌头和喉咙肿胀，呼吸困难，呕吐，低血压，意识水平下降，休克。轻微的症状如红眼或声音嘶哑也可能出现<sup>[395,396]</sup>。

接种流感疫苗后严重过敏反应很少见。2009-2011年一项研究发现，任何疫苗接种后0-2天严重过敏反应的发生率为全年龄组1.31（95%CI: 0.90-1.84）例/百万疫苗剂次，仅接种IIV3后0-2天严重过敏反应的发生率是全年龄组1.35（95%CI: 0.65-2.47）例/百万IIV3剂次<sup>[397]</sup>。1991年至1997年对<18岁儿童进行的研究估计，在任何类型的儿童疫苗接种后，严重过敏反应的总体风险为约1.5例/100万剂次，其中IIV3受种者中未发现任何病例<sup>[398]</sup>。

### ④鸡蛋过敏

目前大多数流感疫苗是通过鸡胚培养流感病毒制备的，因此会含有卵蛋白，如卵清蛋白。对鸡蛋过敏者对于目前可获得的基于鸡胚的流感疫苗不可能发生严重过敏反应。一项2012年的综述中，4,172名鸡蛋过敏者中513名曾有严重过敏反应史，在接种IIV3后尽管确实发生了一些较轻微的反应，但没有严重过敏反应<sup>[399]</sup>。在一项针对2-16岁儿童的前瞻性队列研究中（68名患有鸡蛋过敏症，55名患者没有），所有患者均接种LAIV，在接种疫苗后一小时的观察期内，没有一名鸡蛋过敏者出现过敏反应的迹象或症状，并且24小时后没有人报告过敏反应征兆或需要就医的不良反应<sup>[400]</sup>。在一项对282名2-17岁的鸡蛋过敏儿童的大型研究中（其中115名曾经对鸡蛋发生严重过敏反应），接种LAIV后未观察到全身过敏反应，8名儿童出现了较轻微的自限性症状<sup>[401]</sup>。在另一项针对779名2-18岁的鸡蛋过敏儿童的研究中（其中270人之前曾对鸡蛋发生严重过敏反应），未发生全身过敏反应，9名（1.2%）儿童接种后30分钟内出现轻微症状<sup>[402]</sup>。上述数据表明IIV和LAIV可以安全地给予有鸡蛋过敏史的人。

### （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。此外，接种流感疫苗的经济效益还包括减少发病和死亡所致的生产力损失。

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>[403]</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(即从社会角度考虑,接种流感疫苗人群与不接种相比,其费用成本更低);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。

近期,另一项系统综述<sup>[404]</sup>发现:从全社会的角度,与仅高危妇女接种流感疫苗相比,所有孕产妇接种流感疫苗的成本效果范围介于节省成本(即成本更低,效果更好)至增量成本效果比(Incremental cost-effective ratio, ICER)为每多获得一个质量调整生命年(Quality-adjusted life years, QALYs)需多支出9773美元;与仅高危儿童接种相比,所有儿童接种流感疫苗的成本效果范围介于节省成本范围为<0(节省成本)至ICER为每多获得一个QALYs需多支出47000美元;高危成人接种流感疫苗具有成本效果;医务人员接种流感疫苗ICER为每多获得一个QALYs需多支出35000美元。医务人员接种流感疫苗的ICER结果对疫苗效力、接种率和生产力损失较为

敏感。该研究认为，从全社会的角度，对儿童、孕产妇、高危人群和医务人员（某些情况下）开展流感疫苗接种具有成本效果。

上述系统综述中的卫生经济学评价均源自高收入和中等收入国家或地区<sup>[403,404]</sup>，我国内地类似研究较少。香港特区一项研究显示，若对社区 $\geq 65$ 岁老年人接种流感疫苗，当接种率达到90%时，其社会净效益可达37.8亿港元；若对10—12月间因其他疾病（除外感冒或发热）就医的老年人进行机会性接种，当65~74岁和 $\geq 75$ 岁就诊人群的接种率分别为62%和76%时，接种流感疫苗的社会净效益为30.1亿港元<sup>[405]</sup>。该地区另一项研究显示，若每年对长期在疗养院居住的 $\geq 65$ 岁老年人接种流感疫苗，与不接种者相比效益成本比达到6.39<sup>[406]</sup>。

2000—2001年台北市一项基于人群的前瞻性队列研究显示<sup>[407]</sup>，当地226997名 $\geq 65$ 岁老年人中35.6%接种了流感疫苗，该人群流感和肺炎相关住院下降了15%，流感相关死亡较未接种人群下降了29%；接种人群与未接种人群相比，每挽救一个生命年和避免一例死亡的增量成本效果比（接种人群与未接种人群的总成本之差/接种人群与未接种人群的生命年或死亡人数之差）分别为309美元和3899美元。与该人群开展的其他健康干预项目相比（如肿瘤筛查，其增量成本效果超过2万美元），接种流感疫苗具有很好的成本效果。台湾地区另一项研究显示，如2002年该地区34112名20~64岁肿瘤患者流感疫苗接种率为57%时，与不接种流感疫苗相比，可减少110例流感相关

死亡、391 例流感相关住院、159 例急诊和 563 例门诊病例，产生 2230 万美元的社会净效益<sup>[408]</sup>。近期，台湾的一项研究采用 Markov 静态模型的方法评估了接种四价流感疫苗的成本效果，结果显示：与三价流感疫苗相比，接种四价流感疫苗的 ICER 为每多获得一个 QALYs 需多支出 3015 美元；当支付意愿为 10000 美元时，具有成本效果的概率为 98%<sup>[409]</sup>。

以上研究几乎均未考虑儿童接种疫苗对其他未接种人群的间接保护效果。近期，Baguelin M 等采用传播动力学模型分析显示，当英国将流感疫苗免费接种的目标人群（ $\geq 65$  岁老人和慢性病患者）扩大到 5-16 岁儿童，可通过直接和间接保护显著降低全人群的流感发病和死亡，具有成本效果<sup>[410]</sup>。Meeyai A 等采用相同方法分析显<sup>[411]</sup>，泰国对儿童进行流感疫苗接种所避免的伤残调整生命年损失中，绝大部分（ $>70\%$ ）来自对其他人群产生的间接保护，儿童免费接种非常具有成本效果。

#### 四、2018-2019 年度接种建议

每年接种流感疫苗是预防流感最有效的措施。目前，流感疫苗在我国大多数地区属于第二类疫苗，公民自费、自愿接种。为促进我国流感疫苗的预防接种，降低流感对公众的健康危害和经济负担，根据 2018 年 4 月国家免疫规划咨询委员会建议，应考虑采取综合政策措施积极推动流感疫苗预防接种工作，包括采用不同筹资方式和机制，

提高重点人群的接种意愿和接种率、改进免疫服务公平性的效果和效率；提高医务人员和公众对流感和疫苗预防的认识，改进临床预防实践，通过制修订临床指南、路径、专家共识等多种渠道，推动临床医生对流感疫苗预防接种建议的推荐；加快预防接种服务体系建设，为公众提供更方便、可及和规范的预防接种等<sup>[412]</sup>。

为提高公众对流感疾病特征、危害及疫苗预防作用的认识，逐步提高高危人群的疫苗覆盖率，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）抗原组份

WHO 推荐的 2018—2019 年度北半球三价流感疫苗组份为：

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 类似株、

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) 类似株和

B/Colorado/06/2017 (Victoria 系) 类似株。WHO 推荐的四价流感疫苗组份包含 B 型毒株的两个系，为上述三个毒株及

B/Phuket/3073/2013 (Yamagata 系) 类似株。与上一年度相比，A (H3N2)

亚型和 B 型 Victoria 系病毒更换了毒株。

### （二）疫苗种类及适用年龄组

我国批准上市的流感疫苗包括三价灭活疫苗（IIV3）和四价灭活疫苗（IIV4），其中三价疫苗有裂解疫苗和亚单位疫苗，可用于 $\geq 6$ 月龄人群接种，包括0.25ml和0.5ml两种剂型；四价疫苗为裂解疫苗，可用于 $\geq 36$ 月龄人群接种，包括0.5ml一种剂型。0.25ml剂型含每种组份血凝素7.5 $\mu\text{g}$ ，适用于6—35月龄婴幼儿；0.5ml剂型含每种组份血凝素15 $\mu\text{g}$ ，适用于 $\geq 36$ 月龄以上的人群。目前批准的四价灭活疫苗适用于 $\geq 36$ 月龄以上的人群，为0.5ml剂型，含每种组份血凝素15 $\mu\text{g}$ 。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。

### （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 $\geq 6$ 月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌证的人提供免疫服务。国内外大量流感疾病负担的科学证据表明，不同人群患流感后的临床严重程度和结局不同，借鉴WHO立场和其他国家多年的应用经验，结合我国国情，推荐以下人群为优先接种对象：

**1. 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高度依赖于疫苗株与循环毒株的匹配程度。

**2. 2-5 岁儿童：**流感疾病负担也较高，但低于 2 岁以下儿童。

该年龄组儿童接种流感疫苗后，其免疫应答反应通常优于 2 岁以下儿童。

**3. 60 岁及以上老年人：**患流感后死亡风险最高，是流感疫苗接种的重要目标人群。虽然较多证据表明，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保护老年人免于罹患流感的最有效手段。

**4. 特定慢性病患者：**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. 医务人员：**是流感疫苗接种的重要优先人群，不仅可保护医务人员自身，维持流感流行季节医疗服务的正常运转，同时可有效减少医务人员将病毒传给流感高危人群的机会。

**6. 6 月龄以下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 月龄以下婴儿接种，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。

7. 孕妇或准备在流感季节怀孕的女性：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月龄以内婴儿的效果明确。另外，WHO 流感疫苗立场文件（2012年版）将孕妇列为第一优先接种人群。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。为降低我国孕妇罹患流感及严重并发症风险，经审慎评估，本指南建议孕妇或准备在流感季节怀孕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：首次接种流感疫苗的6月龄-8岁儿童应接种两剂次，间隔 $\geq 4$ 周；2017-2018年度或以前接种过一剂或以上流感疫苗的儿童，则建议接种一剂。

2. 9岁及以上儿童和成人：仅需接种1剂。

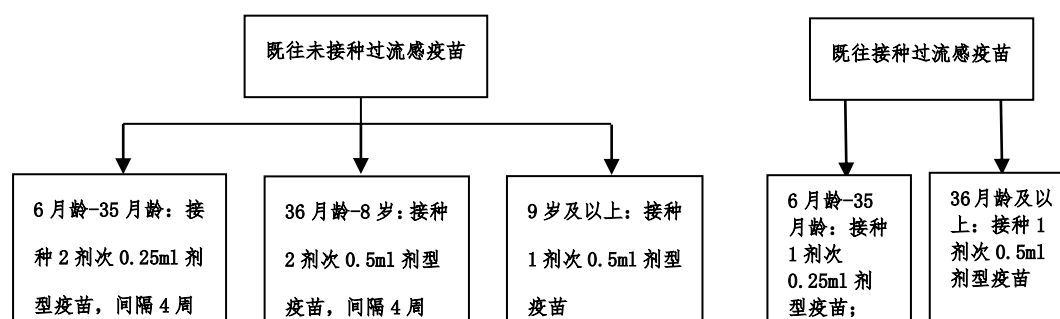


图. 各年龄组流感疫苗接种剂次图示

## （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 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>[2]</sup>。成人和大于 1 岁儿童首选上臂三角肌接种疫苗，6 月龄至 1 岁婴幼儿的接种部位以大腿前外侧为最佳<sup>[2]</sup>。因为血小板减少症或其他出血性疾病患者在肌肉注射时可能发生出血危险，应采用皮下注射。

## （七）疫苗储存

按照《疫苗储存和运输管理规范（2017 年版）》的要求，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。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周内出现格林巴利综合症，不是禁忌症，但应特别注意。

《中华人民共和国药典》（2015版）未将对鸡蛋过敏者作为禁忌。药典规定流感疫苗中卵清蛋白含量应不高于500ng/ml。随着生产工艺的提高，疫苗中的卵蛋白含量已大大低于国家标准，以往对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140ng/ml<sup>[413]</sup>。国外学者对于鸡蛋过敏者接种IIV或LAIV的研究表明不会发生严重过敏反应<sup>[399-402]</sup>。美国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>[37,414]</sup>。

## （九）药物相互作用

1. 如正在或近期曾使用过任何其它疫苗或药物，包括非处方药，请接种前告知接种医生。

2. 灭活流感疫苗与其它灭活疫苗及减毒活疫苗可同时在不同部位接种<sup>[414]</sup>；未发现影响流感疫苗和联合接种疫苗的免疫原性和安全性的证据<sup>[415]</sup>。建议65岁以上老年人同时接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗<sup>[416-421]</sup>。

3. 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>[422,423]</sup>。为避免可能的药物间相互作用，任何正在进行治疗均应咨询医生。

4. 服用流感抗病毒药物预防和治疗期间可以接种流感疫苗<sup>[414]</sup>。

#### （十）接种注意事项

各接种单位要按照《预防接种工作规范（2016年版）》的要求开展流感疫苗接种工作。接种工作中要注意以下事项：

1. 疫苗瓶有裂纹、标签不清或失效者，疫苗出现浑浊等外观异物者均不得使用。

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

3. 接种完成后应告知接种对象留下观察 30 min 再离开。

4. 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。

表 1. 国内批签发的流感疫苗类型、规格(截至 2018 年 9 月)

厂家	疫苗类型	规格
<b>三价灭活疫苗</b>		
华兰生物疫苗有限公司	裂解	0.5ml/0.25ml
深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司	裂解	0.5ml
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5ml/0.25ml
大连雅立峰生物制药有限公司	裂解	0.5ml/0.25ml
国光生物科技股份有限公司	裂解	0.5ml
中逸安科生物科技股份有限公司	亚单位	0.5ml
<b>四价灭活疫苗</b>		
华兰生物疫苗有限公司	裂解	0.5ml

数据来源：中国食品药品鉴定研究院(<http://www.nicpbp.org.cn/CL0694/>)

表 2. 我国华南地区 2010-2012 年度流感疫苗的保护效果

月龄/接种剂次	疫苗效果 (% , 95% CI)	
	2010-2011 年度	2011-2012 年度
6-35 月龄		
接种 2 剂次	74.4 (44.6, 88.2)	68.8 (56.0, 77.9)
接种 1 剂次	69.3 (30.1, 86.5)	21.8 (-6.1, 42.4)
接种 $\geq 1$ 剂次	72.3 (48.5, 85.1)	49.5 (35.3, 60.6)
36-59 月龄		
接种 $\geq 1$ 剂次	82.6 (-6.0, 97.1)	58.2 (38.7, 71.4)
6-59 月龄		
接种 $\geq 1$ 剂次	73.2 (52.2, 85.0)	52.9 (42.1, 61.7)
病毒型别		
A 型	73.5 (45.5, 87.1)	46.5 (24.4, 62.2)
B 型	98.6 (-2724.1, 100)	66.8 (46.3, 79.5)

表 3. 不同人群流感疫苗效力、效果研究比较

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
<b>全人群（IIV3）</b>						
美国 <sup>[212]</sup>	18-64 岁成人	RCT 的 Meta 分析	2004-2009	IIV3	对实验室确诊的流感的预防效力 59%（95%CI：51%-67%）	
美国 <sup>[213]</sup>	16-65 岁健康成人	RCT 的 Meta 分析	1969-2009	IIV3	对实验室确诊的流感的预防效力 59%（95%CI：53%-64%）； 对 ILI 的预防效果 16%（95%CI：5%-25%）； 对流感相关住院的预防效果 4%（95%CI：-8%-15%）	
美国 <sup>[214]</sup>	ILI 就诊或住院者（排除只包含住院人群的研究）	检测阴性病例对照研究的 Meta 分析	2004-2015	IIV3	对实验室确诊的流感的预防效果： B 型为 54%（95%CI：46%-61%）； H1N1（2009 年及以后）为 61%（95%CI：57%-65%）； H1N1（2009 年之前）为 67%（95%CI：29%-85%）； H3N2 为 33%（95%CI：26%-39%）	
中国 <sup>[215]</sup>	儿童、成人和老人	Meta 分析	1999-2004	IIV3	对 ILI 预防效果 18 岁以下儿童中为 66%（95%CI：51%-76%）；	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
中国/北京 <sup>[218]</sup>	ILI 就诊病例	检测阴性病例对照研究	2012/2013	IIV3(裂解)	<p>18-59 岁的成人中为 47% (95%CI: 25%-63%) ;</p> <p>60 岁及以上的老年人中为 53% (95%CI: 20%-72%)</p> <p>对 H1N1pdm09 的预防效果为 59% (95%CI: 8%-82%)</p> <p>对 H3N2 的预防效果为 43% (95%CI: -30%-75%) ;</p> <p>对 60 岁以下人群的总体预防效果为 59% (95%CI: 19%-79%)</p> <p>对 6-35 个月儿童的预防效果为 16% (95%CI: -77%-92%)</p> <p>对 3-17 岁儿童的预防效果为 53% (95%CI: -2%-78%)</p> <p>对 18-59 岁成人的预防净效果为 78% (95%CI: -89%-98%)</p> <p>对 60 岁以上老人的预防效果为 -39% (95%CI: -77%-3%)</p>	
中国/北京 <sup>[216]</sup>	ILI 就诊病例	检测阴性病例对照研究	2014/2015	IIV3(裂解)	<p>总体预防效果为 -18% (95%CI: -49%-6%)</p> <p>对 H3N2 的预防效果为 -25% (95%CI: -70%-8%)</p> <p>对 B 型流感的预防效果为 -8% (95%CI: -50%-23%)</p>	
中国/北京 <sup>[219]</sup>	ILI 就诊病例	检测阴性病例对照研究	2015/2016	IIV3(裂解)	<p>总体预防效果为 8% (95%CI: -16%-27%)</p>	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
					对 H1N1pdm09 的预防效果为 18% (95%CI: -38%-52%)	
					对 H3N2 的预防效果为 54% (95%CI: 16%-74%)	
					对 B 型 Victoria 亚型的预防效果为 -8% (95%CI: -40%-18%)	
中国/北京 <sup>[217]</sup>	ILI 就诊病例	检测阴性病例对照研究	2016/2017	IIV3(裂解)	总体预防效果为 25% (95%CI: 0%-43%) 对 H1N1pdm09 的预防效果为 54% (95%CI: 22%-73%) 对 H3N2 的预防效果为 2% (95%CI: -35%-29%)	
中国/北京 <sup>[220]</sup>	SARI 住院病人	检测阴性病例对照研究	2013/2014-2014/2015	IIV3(裂解)	2013/2014 流感疫苗总体预防效果为 46.9% (95%CI: -20.4%-76.6%) 2014/2015 流感疫苗总体预防效果为 5.0% (95%CI: -53.0%-41.0%)	
中国/北京 <sup>[221]</sup>	SARI 住院病人	检测阴性病例对照研究	2015/2016	IIV3(裂解)	2015/2016 年度流感疫苗对流感相关住院的总体预防效果为 -37.9% (95%CI: -103.3%-6.5%) 对 H1N1pdm09 的预防效果 -61.9% (95%CI: -211.9%-15.9%) 对 H3N2 的预防效果为 -5.4% (95%CI: -108.1%-46.6%) 对 B 型 Victoria 亚型的预防效果为	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
					-45. 2%(95%CI: -152. 6%-16. 5%)	
<b>全人群 (IIV4)</b>						
美国 <sup>[224]</sup>	全人群	回顾性模拟研究	2000-2013	四价流感疫苗	模拟 2000-2013 年美国流接种四价流感疫苗而非三价流感疫苗	
					，假定乙型流感交叉保护率为 70%，总体上可减少 16% 的乙型流感发病，在 65 岁及以上老年人群中可降低 21%，在 50-64 年龄组可降低 18% 的乙型流感发病。	
					假定乙型流感交叉保护率为 50%、30% 和 0% 的情况下，四价流感疫苗可在三价流感疫苗的基础上分别降低乙型流感发病 25%、30% 和 34%。	
泰国 <sup>[225]</sup>	全人群	回顾性模拟研究	2007-2012	四价流感疫苗	泰国回顾了 2007-2012 年的流感流行情况，假定使用四价流感疫苗替代三价流感疫苗，可将流感相关病例发病减少 0. 4-14. 3/10 万人年，减少流感相关住院 <0. 1-0. 5/10 万人年，减少流感相关死亡 <0. 1-0. 4/10 万人年	
南非、澳大利亚 <sup>[226]</sup>	全人群	回顾性模拟研究	2003-2013	四价流感疫苗	估计研究的 11 年间使用四价流感疫苗替代三价流感疫苗在南非可减少约 18% 的流感相关住院和死亡 (P=0. 031)，可减少澳大利亚约 2% 的流感相关死亡 (P=0. 30)。	



国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
<b>孕妇 (IIV3)</b>						
孟加拉 <sup>[228]</sup>	340 名孕妇及其生产的婴儿	使用盲法的随机对照试验	2004/2005	灭活疫苗	<p>流感疫苗对出生 6 个月内婴儿实验室确诊流感感染的预防效果为 63%（95%CI：5%-85%）</p> <p>对孕妇发热呼吸道疾病的预防效果为 36%（95%CI：4%-57%）</p> <p>对婴儿发热呼吸道疾病的预防效果为 29%（95%CI：7%-46%）</p>	对照接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗
南非 <sup>[229]</sup>	2116 名未感染 HIV 的孕妇及 194 名感染 HIV 的孕妇	随机双盲临床试验	2011/2012	三价灭活疫苗	<p>对未感染 HIV 的孕妇实验室确诊流感的预防效果为 50.4%（95% CI：14.5%-71.2%），对其出生 6 个月以内婴儿的实验室确诊流感的预防效力分别为和 48.8%（95% CI：11.6%-70.4%）；</p> <p>对感染 HIV 的孕妇的实验室确诊的流感的预防效力为 57.7%（95% CI：0.2%-82.1%）</p>	安慰剂对照
美国 <sup>[230]</sup>	1160 对母婴	前瞻性队列研究	2002-2005	减少硫柳汞含量的灭活疫苗	<p>孕期接种流感疫苗使婴儿 6 月龄内实验室确诊流感感染风险降低 41%（RR=0.59，95%CI：0.37-0.93），使流感样疾病住院的风险分别降低 39%（RR=0.61，95%CI：0.45-0.84）</p>	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
瑞士/日内瓦 <sup>[231]</sup>	188 名孕妇及其婴儿	横断面研究	2010/2011	无佐剂的 3 价灭活疫苗	接种了流感疫苗的孕妇其婴儿脐带血中流感抗体达到保护水平的比例为 84%-86%，而未接种流感疫苗的孕妇其婴儿脐带血中流感抗体达到保护水平的比例为 29%-33%（P<0.001）  分娩两周前接种流感疫苗可提高婴儿脐带血流感抗体滴度几何平均值 5-17 倍，提高血清保护率 5.8-34.4 倍。	
<b>儿童 (IIV3)</b>						
美国 <sup>[233]</sup>	1-15 岁儿童	随机、对照临床试验	1985-1990	冷适应 IIV3 流感疫苗	IIV3 可减少 91% 的 A(H1N1) 和 77% 的 A(H3N2) 流感确诊病例，对 A(H1N1) 和 A(H3N2) 的效力分别为 67.1% 和 65.5%	对照为安慰剂
美国 <sup>[234]</sup>	6-24 月龄	随机、双盲、安慰剂对照临床试验	1999-2001	IIV3 疫苗	1999-2000 年度疫苗对确诊流感的效力为 66%（95% CI: 34-82%），但在流感活动强度较低的 2000-2001 年度，效力为 -7%（95%CI: -247-67%）（786 名研究儿童）	对照为安慰剂（2:1），病毒培养阳性为观察标准
欧洲 <sup>[235]</sup>	6-71 月龄	随机、双盲、对照临床试验	2007-2009	无佐剂 IIV3 疫苗和添加 MF59 佐剂的 IIV3 疫苗	接种无佐剂和 MF59 佐剂的流感疫苗对 6-71 月龄儿童确诊流感的效力分别为 43%（95% CI: 15-61%）和 86%（95% CI: 74-93%），添加佐剂的疫苗效力高于未添加佐剂的疫苗	流脑结合疫苗或乙脑疫苗为对照

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
德国 <sup>[236]</sup>	2-17 岁	检测阴性对照试验	2012-2016	IIV3 疫苗	四个季节流感疫苗对确诊流感的保护效果为 33% (95%CI: 24.3-40.7%)，但不同流行季节和不同亚型流感疫苗效果差异显著，其中 VE 最高值体现在 2015/16 季节 7-17 岁儿童组甲型 H1N1 流感的保护效果, VE 为 86.2% (95%CI: 41.3-96.7%)；VE 较低则表现为对 A/H3N2 亚型的保护效果，几乎每个季节 VE 均较低	对照为流感检测阴性
欧洲 <sup>[236]</sup>	全年龄	检测阴性对照试验	2015-2016	IIV3	流感疫苗在对 0-14 岁儿童组和 15-64 岁成年人组对甲型 H1N1 流感的保护效果为中等水平，对 65 岁及以上老年人组保护效果为低水平，VE 值分别为 31.9% (95%CI: -32.3-65.0%)、41.4% (95%CI: 20.5-56.7%) 和 13.2% (95%CI: -38.0-45.3%)；但流感疫苗对 B 型流感的保护效果各年龄组均较低（11430 名病例）	对照为流感检测阴性, 多中心病例对照研究
香港 <sup>[238]</sup>	6 月龄-17 岁	检测阴性对照试验	2016-2017	IIV3	流感疫苗对 A/H3N2 亚型确诊流感住院的保护效果为 39.7% (95%CI: 14.7-57.3%)；对接种疫苗时间分层分析发现疫苗效果随着接种时间延长而降低，接种三个月的疫苗效果高于接种 4-6 月，VE 分别为 52.8% (95%CI: 17.1-73.2%) 和 31.2% (-6.6-55.6%)（5514 名病例）	对照为流感检测阴性
美国 <sup>[212]</sup>	全年龄	Meta 分析	12 个流行季	IIV3 和 LAIV	6-23 月龄儿童的疫苗效果为 40% (95% CI: 6-61%)，24-59 月龄儿童为 60% (95% CI: 30-78%)。流感疫苗可以对流感确诊病例提供中等保护效果，但个别季节保护效果会下降甚至无。对老年人保护效果的证据尚有待发现。LAIV	5707 篇文章和 31 个研究被筛选

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
					对小年龄组儿童（6 月龄-7 岁）提供较好的保护效果。	
中国 <sup>[240]</sup>	6-59 月龄	病例对照研究	2010-2012	IIV3	2010-2011 和 2011-2012 年度流感疫苗的效果分别为 73.2% (95%CI: 52.2-85.0%) 和 52.9% (95%CI: 42.1-61.7%)。2011-2012 年度流感疫苗对 36-59 月龄及 6-35 月龄的保护效果分别为 58.2% 和 49.5%。接种 2 剂次流感疫苗的效果优于仅接种 1 剂次。2010-2012 两个年度接种流感疫苗后（两年度疫苗组份相同），疫苗效果从接种后 1-3 个月的 68.9% (95% CI: 57.5-77.2%) 下降到 4-6 个月的 48.4% (95% CI: 33.8-59.7%)，两个季节均接种与仅当前季节接种的保护效果相近（分别为 55.9% 和 56.8%）。	1:2 对照，观察节点为确诊流感病例
中国 <sup>[244]</sup>	6-59 月龄	病例对照研究	2008-2010	IIV3	2008-2009、2009-2010 年度接种 2 剂次的疫苗效果分别为 61.0% (95% CI: 44.1-72.8%) 和 73.4% (95% CI: 54.7-84.3%)，但接种 1 剂次未显示明确保护效果	对照按照年龄与病例匹配
美国 <sup>[245]</sup>	6 月龄-17 岁	病例队列分析	2010-2014	IIV3	流感疫苗可以减少 65% (95%CI: 54-74%) 的流感确诊死亡，且对健康儿童的保护效果高于具有基础疾患的儿童，VE 分别为 51% (95%CI: 31-67%) 和 65% (95%CI: 47-78%)	对儿科报告的流感确诊死亡病例分析

## 儿童 (IIV4)

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
欧洲 <sup>[248]</sup>	3-8 岁组	随机、双盲、对照 3 期临床试验	2013-2014	IIV4	接种 IIV4 后对 IIV3 未含的 B 型流感产生的抗体滴度几何平均数高于 IIV3 诱导产生，即 IIV4 具有更好的免疫原性	对照为接种 IIV3 疫苗儿童，两种 IIV3 分别含不同组分 B 型流感
欧洲 <sup>[249]</sup>	6-35 月龄	随机、双盲、安慰剂对照试验	2014-2015	IIV4	IIV4 对四种疫苗株具有较好的免疫原性，尤其对于 B 型流感	两种 IIV3 分别含不同组分 B 型流感
美国 <sup>[250]</sup>	6-35 月龄	随机、双盲对照 2 期临床试验	2013-2014	IIV4	接种 IIV4，B/Victoria 系流感（IIV4 包含，IIV3 未包含）的 GMT 为 4.73（95%CI：3.73-5.99%）血清阳转率差异为 54.02%（95%CI,43.88%-62.87%），IIV4 对 B 型流感的免疫原性优于 IIV3	1:1 对照，对照为接种 IIV3 疫苗儿童
美国 <sup>[251]</sup>	6-59 月龄	随机、双盲对照临床试验	2013-2015 两个流行季	添加 MF59 佐剂的 IIV4 疫苗	甲型 H1N1 流感 GMT1.91（95%CI，1.8-2.0），A/H3N2 亚型 1.71（95%CI,1.6-1.8）、B/Yamagata 系 2.19（95%CI,2.0-2.4）、B/Victoria 系 2.27（95%CI,2.0-2.6），6-23 月龄组 GMT 最高。添加佐剂 MF59 的 IIV4 与未添加佐剂的 IIV4 疫苗效力没有明显差异，但 6-23 月龄组儿童，添加佐剂 MF59 的 IIV4 效力（疫	对照为未添加佐剂 IIV4 疫苗

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
日本 <sup>[252]</sup>	6 月龄-15 岁	检测阴性病例对照研究和病例对照研究	2015-2016 和 2013-2016	IIV4	苗相对效力 31.37, 95%CI 3.14-51.38) 却显著高于为添加佐剂的 IIV4。 2015-2016 流行季, 流感疫苗对流感确诊病例的疫苗效果为 49% (95%CI: 47-55%), 对 A 型流感和 B 型流感的保护效果分比为 57% (95%CI: 50-63%) 和 34% (95%CI: 23-44%); 2013-2016 三个季节总的矫正后疫苗效果为 45% (95%CI: 41-49%), 对 A 型流感感染的保护效果为 51% (95%CI: 47-55%), 对 B 型流感感染的保护效果为 32% (95%CI: 24-38%); 分年龄组分析发现, 婴儿和青少年组的流感疫苗效果较低或不明显, 而疫苗效果最高的年龄组为 1-5 岁年龄组; 同时该研究还评估了对确诊住院流感的效果, 对 A 型流感和 B 型流感的保护效果分比为 54% (95%CI: 41-65%) 和 34% (95%CI: 6-54%)	采用了基于 PCR 检测结果的检测阴性病例对照设计和基于快诊结果的病例对照研究两种方法
日本 <sup>[253]</sup>	6 月龄-15 岁	检测阴性病例对照研究和病例对照研究	2015-2016	IIV4	四价流感疫苗对 A 型流感和 B 型流感均具有保护效果, 且 2 剂次接种的保护效果优于 1 剂次; 接种 2 剂次疫苗对 A 型流感和 B 型流感的疫苗效果分别为 70% (95%CI: 48-83%) 和 49% (95%CI: 2-74%)	采用了基于 PCR 检测结果的检测阴性病例对照设计和基于快诊结果的病例对照研究

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
日本 <sup>[254]</sup>	6 月龄-15 岁	检测阴性病例对照研究	2016-2017	IIV4	对 A 型和 B 型流感总体疫苗效果为 30.2%（95%CI: 5.4-48.4），对 B 型流感的疫苗效果为 48.2%（95%CI: 11.3-69.7%）；分年龄组分析发现 6 月龄-4 岁组儿童矫正后的疫苗效果最高，无论是对 A 型还是 B 型流感，且该年龄组 2 剂次接种后疫苗效果也高于 1 剂次，而其他两个年龄组未体现出疫苗效果	两种方法 采用了基于 PCR 检测结果的检测阴性病例对照设计
香港 <sup>[255]</sup>	6 月龄-17 岁	检测阴性病例对照研究	2017-2018	IIV4 和 IIV3	流感疫苗对确诊流感住院总的疫苗效果为 65.6%（95%CI: 42.7-79.3%），对 A 型流感的保护效果为 66.0%（95%CI: 3.4-88.0%），对 B 型流感的保护效果为 65.3%（95%CI: 39.5-80.1%）；流感疫苗对 B 型流感的效果优于部分其他国家 IIV3 对 B 型流感的效果	采用了基于 PCR 检测结果的检测阴性病例对照设计
<b>学生</b>						
美国 <sup>[259]</sup>	5-13 岁学生	社区干预试验：实施流感疫苗接种项目的干预学校 Vs. 未实施项目的	2010-2011 流行季	干预学校学生接种三价灭活疫苗和减毒活疫苗	预防流感感染的 VE: 30.8%（95% CI, 10.1 - 46.8%）	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%）、95%CI）、GMTs 等）	备注
		对照学校				
美国 <sup>[260]</sup>	学生	社区干预试验	2004-2005 流行季	干预学校学生接种减毒活疫苗	<p>观察时期为流感高峰周。</p> <p>1、ILI 发生率：干预学校学生为 17%，对照学校学生为 26%（<math>P&lt;0.001</math>）；</p> <p>2、就诊率：干预学校学生为 7.27%，对照学校学生为 11.37%（<math>P&lt;0.001</math>）；</p> <p>3、处方药使用率：干预学校学生为 7.27%，对照学校学生为 11.70%（<math>P&lt;0.001</math>）；</p> <p>4、非处方药使用率：干预学校学生为 17.43%，对照学校学生为 25.26%（<math>P&lt;0.001</math>）；</p> <p>5、学生缺勤：干预小学的学生为 4.37%，对照小学的学生为 7.00%（<math>P&lt;0.001</math>）</p>	
美国 <sup>[260]</sup>	学生家庭成员中的成人	社区干预试验	2004-2005 流行季	干预学校学生接种减毒活疫苗	<p>观察时期为流感高峰周。</p> <p>1、ILI 发生率：干预学校学生家庭成人为 8%，对照学校学生家庭成人为 13%（<math>P&lt;0.001</math>）；</p> <p>2、就诊率：干预学校学生家庭成人为 4.96%，对照学校学生家庭成人为 6.70%（<math>P&lt;0.001</math>）</p>	



国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
-------	------	------	-------	--------	----------------------------	----

加拿大 [262]	儿童（青少年）	整群随机临床试验研究	2008-2009 流行季	三价灭活流感疫苗	<p>研究组：接种流感疫苗的儿童（青少年）所在聚居区内未接种疫苗的社区成员；对照组：接种甲肝疫苗的儿童（青少年）所在聚居区内未接种疫苗的社区成员。</p> <p>1、确诊流感罹患率：研究组 3.1% Vs. 对照组 7.6%。</p> <p>2、保护效果：61% (95% CI, 8-83%)</p>	
--------------	---------	------------	---------------	----------	---	--

### 慢性病患者

美国 <sup>[304]</sup>	心血管疾病患者	4 项 RCT 的 meta 分析		IIV3	心血管疾病死亡 RR=0.45 (95%CI: 0.26-0.76)	对照组为安慰剂或无疫苗接种；随访 42 天至 1 年
美国 <sup>[303]</sup>	哮喘病人  (2 项研究, 1825	系统综述、Meta 分析  (检验-阴性设计的病		IIV	哮喘患者接种流感疫苗对实验室确诊的流感保护效果是 45% (95%CI: 33%-94%)；活疫苗对减少流感的总体保护效果是 81% (95%CI 33%-94%)；接种流感疫苗能够减少 72% 的发热疾病 (95%CI, 20%-90%)；接种流感疫苗能够	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
	名哮喘患者)	例对照研究)			减少 59%-78%哮喘发作导致的急诊和住院。	
美国 <sup>[306]</sup>	糖尿病患者 (18-64岁, 以及老年人)	系统综述 (观察性研究)		IIV	一项观察性研究的系统综述显示, 18-64 岁的糖尿病患者接种流感疫苗对全病因引起的住院的保护效果是 58%, 对于全死因引起的死亡和流感样病例的发生没有显著的影响。在老年人糖尿病患者接种流感疫苗的研究中, 基于队列研究的结果显示, 对全死因死亡率的调整的保护效果是 38%; 基于病例对照研究的结果显示, 对于全死因死亡率的保护效果是 56%, 对全死因和住院的保护效果为 23%。	
	老年人糖尿病患者	队列研究			与健康的老年人相比, 老年糖尿病患者接种流感疫苗后, 住院或死亡风险减少 1.9-4.7 倍	
<b>医务人员</b>						
美国 <sup>[316]</sup>	医护人员	系统综述		IIV3		
	2 项 725 名研究	RCT			医护人员接种流感疫苗并不能减少住在长期照顾机构的老年人的实验室确诊流感的发生 (RD =0, 95%CI:	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
	对象				-0.03-0.03），此研究证据质量较低	
	1 项 3400 名 研究对象	RCT		IIV3	医护人员接种流感疫苗后能将长期住在照顾住所老年人的下呼吸道感染发病率从 6%降低到 4%(RD=0.02，95%CI: -0.04-0.01)，此研究证据质量中等	
	1 项 1059 名 研究对象	RCT			医护人员接种流感疫苗对长期居住照顾住所的老年人呼吸道疾病住院率有较弱的影响甚至没有影响（RD =0，95% CI -0.02-0.02），此研究证据质量较低	
美国 <sup>[311]</sup>	医护人员（150 名）	检测-阴性 病例对照		IIV3	调整的 VE 是 89%（95%CI: 39%-98%）	
中国 <sup>[313]</sup>	医护人员	队列研究	2004	IIV3	2004 年北京市朝阳区、宣武区医务人员的队列研究估计，接种流感疫苗后 3-6 个月内，对 ILI 和呼吸系统疾病保护率为 17.3%，相对减少了 29.9%的相关就诊；对心脑血管疾病和糖尿病的保护率 67.1%，相对减少了 75.5%的相关就诊。	
中国 <sup>[313]</sup>	医护人员	队列研究	2006	IIV3	2006 年在北京市宣武区开展的另一项医务人员队列研究估计，接种疫苗后 3 个月内，流感疫苗对 ILI 的保护率为 39.5%；接种组和对照组 ILI 患者平均病程有显著差别，	

国家/地区	研究对象	研究设计	研究流行季	研究疫苗种类	研究结果（如 VE（%，95%CI）、GMTs 等）	备注
					接种组为 1.7 天，对照组为 3.0 天	

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Fact sheet on influenza(seasonal). In. [ [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))]
- [2] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2012, 87(47): 461-476.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感 冒诊疗方案(2018 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, (1): 1-5.
- [4] US CDC. Types of Influenza Viruses. In. [ <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>]
- [5] Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(9): 4171-4175.
- [6] Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, et al. The evolution of human influenza viruses[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356(1416): 1861-1870.
- [7] Cox N J SK. Influenza[J]. *Lancet*, 1999, 354(9186): 6.
- [8] Koelle K, Cobey S, Grenfell B, et al. Epochal evolution shapes the phylodynamics of interpandemic influenza A (H3N2) in humans[J]. *Science*, 2006, 314(5807): 1898-1903.
- [9] Wolf YI, Viboud C, Holmes EC, et al. Long intervals of stasis punctuated by bursts of positive selection in the seasonal evolution of influenza A virus[J]. *Biol Direct*, 2006, 1: 34.
- [10] Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present[J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 407-421.
- [11] P GW. Emerging infections: pandemic influenza[J]. *Epidemiol Rev*, 1996, 18(1): 13.
- [12] Organization(WHO) WH. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development[EB/OL]. In, 2009.
- [13] Lynch JP, 3rd, Walsh EE. Influenza: evolving strategies in treatment and prevention[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007, 28(2): 144-158.
- [14] 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.
- [15] 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(04): 73-75.
- [16] 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.
- [17] 流行性感 冒诊断与治疗指南. In. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2011.
- [18] Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza[J]. *Lancet*, 2003, 362(9397): 1733-1745.
- [19] Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(3): 560-566.
- [20] Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(1): 165-256.
- [21] Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(6): 394-409.
- [22] Cox NJ, Subbarao K. Influenza[J]. *Lancet*, 1999, 354(9186): 1277-1282.

- [23] McGinnis J, Laplante J, Shudt M, et al. Next generation sequencing for whole genome analysis and surveillance of influenza A viruses[J]. *J Clin Virol*, 2016, 79: 44-50.
- [24] Kelso JM. Safety of influenza vaccines[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12(4): 383-388.
- [25] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2018 年版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, (2): 181-184.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(10): 3645-3646.
- [30] Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(4): e89.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Yu H, Alonso WJ, Feng L, 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.
- [35] 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.
- [36] Fowlkes A, Steffens A, Temte J, et al. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(9): 709-718.
- [37] CDC U. Background Document for “Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017-18 Influenza Season”. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/downloads/ACIP-recs-2017-18-bkgd.pdf>. [2018-09-04][J].
- [38] 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.
- [39] Jayasundara K, Soobiah C, Thommes E, et al. Natural attack rate of influenza in unvaccinated children and adults: a meta-regression analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 670.
- [40] Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(10): 1511-1518.

- [41] Moghoofoei M, Monavari SH, Mostafaei S, et al. Prevalence of influenza A infection in the Middle-East: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(5): 1787-1801.
- [42] Adler AJ, Eames KT, Funk S, et al. Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flusurvey[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 232.
- [43] 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.
- [44] Guo RN, Zheng HZ, Huang LQ, et al. Epidemiologic and economic burden of influenza in the outpatient setting: a prospective study in a subtropical area of China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41403.
- [45] 张春涛, 任曲. 中国流行性感冒流行病学及疾病负担浅析[J]. *中国病毒病杂志*, 2013, (06): 423-427.
- [46] 吴双胜, 王全意, 杨鹏, et al. 北京市居民流感样症状发生情况及相关的健康行为因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(2): 145-150.
- [47] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. [J]. *Lancet*, 2018, (1474-547X (Electronic)).
- [48] 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.
- [49] Wu P, Presanis AM, Bond HS, et al. A joint analysis of influenza-associated hospitalizations and mortality in Hong Kong, 1998-2013[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 929.
- [50] USCDC. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, 59(33): 1057-1062.
- [51] Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, et al. Age- and sex-related risk factors for influenza-associated mortality in the United States between 1997-2007[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(2): 156-167.
- [52] Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, et al. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80481.
- [53] Tafalla M, Buijssen M, Geets R, et al. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(4): 993-1002.
- [54] Mauskopf J, Klesse M, Lee S, et al. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(2): 264-277.
- [55] Hardelid P, Pebody R, Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999-2010[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7(1): 35-45.
- [56] Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-8): 1-62.
- [57] Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118369.
- [58] 国家卫生计生委. 中国居民营养与慢性病健康状况报告 (2015) . In, 2015.
- [59] 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.

- [60] Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(7): e1001053.
- [61] 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[J]. (1471-2334 (Electronic)).
- [62] 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[J]. *J Infect Chemother*, 2014, 20(9-14).
- [63] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(25): 2611-2618.
- [64] Tai Y, Lee TC, Chang HL, et al. Epidemiology and outcomes of hospitalization of influenza in the cancer population in Taiwan[J]. *J Cancer Res Oncol*, 2009, 135(1061-1066).
- [65] Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2014–15 Influenza Season[J]. *MMWR*, 2014, 63(32): 691-697.
- [66] 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[J]. *Journal of Infection*, 2014, 68(4): 363-371.
- [67] 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.
- [68] Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention[J]. *Arch Intern Med*, 1982, 142(1): 85-89.
- [69] Smith SA, Poland GA, American Diabetes A. Immunization and the prevention of influenza and pneumococcal disease in people with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 Suppl 1: S126-128.
- [70] 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[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(10): 1205-1210.
- [71] Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(10 Suppl): S390-397.
- [72] Sokolow LZ, Naleway AL, Li DK, et al. Severity of influenza and noninfluenza acute respiratory illness among pregnant women, 2010-2012[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(2): 202 e201-211.
- [73] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women[J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 148(11): 1094-1102.
- [74] 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.
- [75] Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Influenza and pregnant women: hospitalization burden, United States, 1998-2002[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15(8): 891-893.



- [76] Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(6): 1705-1712.
- [77] Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women[J]. *CMAJ*, 2007, 176(4): 463-468.
- [78] 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.
- [79] Chen L, Zhou S, Zhang Z, et al. Cohort profile: China respiratory illness surveillance among pregnant women (CRISP), 2015-2018[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e019709.
- [80] Chaw L, Kamigaki T, Burmaa A, et al. Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infection in Pregnant Women and Infants Under 6 Months in Mongolia: A Prospective Cohort Study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148421.
- [81] Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States[J]. *JAMA*, 2010, 303(15): 1517-1525.
- [82] Ailes EC, Newsome K, Williams JL, et al. CDC Pregnancy Flu Line: monitoring severe illness among pregnant women with influenza[J]. *Matern Child Health J*, 2014, 18(7): 1578-1582.
- [83] Yu H, Feng Z, 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.
- [84] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA[J]. *Lancet*, 2009, 374(9688): 451-458.
- [85] Zhang PJ, Li XL, Cao B, et al. Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 29.
- [86] Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4): 809-823.
- [87] Steinhoff MC, MacDonald N, Pfeifer D, et al. Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies[J]. *Lancet*, 2014, 383(9929): 1611-1613.
- [88] 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.
- [89] Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(6): 1315-1322.
- [90] Haberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(4): 333-340.
- [91] Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 342: d3214.
- [92] Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006, 76(7): 507-516.
- [93] Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, et al. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(6): 990-995.
- [94] Parboosing R, Bao Y, Shen L, et al. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(7): 677-685.

- [95] Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, et al. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction?[J]. *Epidemiology*, 2002, 13(4): 485-488.
- [96] Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study[J]. *BJOG*, 2000, 107(10): 1282-1289.
- [97] Griffiths PD, Ronalds CJ, Heath RB. A prospective study of influenza infections during pregnancy[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1980, 34(2): 124-128.
- [98] Webster R G MAS, Braciale T J, et al. *Textbook of influenza*[J]. 2013.
- [99] Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, et al. Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2009, 198(2): 93-101.
- [100] Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children[J]. *Vaccine*, 2011, 29(43): 7524-7528.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] Buchan SA, Hottes TS, Rosella LC, et al. Contribution of influenza viruses to medically attended acute respiratory illnesses in children in high-income countries: a meta-analysis[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(6): 444-454.
- [105] Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2175-2184.
- [106] Klick B, Nishiura H, Ng S, et al. Transmissibility of seasonal and pandemic influenza in a cohort of households in Hong Kong in 2009[J]. *Epidemiology*, 2011, 22(6): 793-796.
- [107] Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 31-40.
- [108] 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.
- [109] Feng L, Li Z, Zhao S, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009-2013[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99419.
- [110] Ju X, Fang Q, Zhang J, et al. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013[J]. *Arch Virol*, 2014, 159(8): 2003-2010.
- [111] Li H, Wei Q, Tan A, et al. Epidemiological analysis of respiratory viral etiology for influenza-like illness during 2010 in Zhuhai, China[J]. *Virology*, 2013, 10: 143.
- [112] Wang X, Cheng XW, Ma HW, et al. Influenza surveillance in Shenzhen, the largest migratory metropolitan city of China, 2006-2009[J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(10): 1551-1559.
- [113] Wang W, Cavaller P, Ren P, et al. Molecular monitoring of causative viruses in child acute respiratory infection in endemo-epidemic situations in Shanghai[J]. *J Clin Virol*, 2010, 49(3): 211-218.
- [114] He Y, Lin GY, Wang Q, et al. A 3-year prospective study of the epidemiology of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Shenzhen, China[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2014, 8(4): 443-451.

- [115] Chen Z, Zhu Y, Wang Y, et al. Association of meteorological factors with childhood viral acute respiratory infections in subtropical China: an analysis over 11 years[J]. *Arch Virol*, 2014, 159(4): 631-639.
- [116] Wu Z, Li Y, Gu J, et al. Detection of viruses and atypical bacteria associated with acute respiratory infection of children in Hubei, China[J]. *Respirology*, 2014, 19(2): 218-224.
- [117] Wei M, Yan Z, Wang C, et al. Eight-hospital based influenza like illness surveillance from April, 2009 to March, 2011 in China[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7(6): 997-998.
- [118] Ji W, Zhang T, Zhang X, et al. The epidemiology of hospitalized influenza in children, a two year population-based study in the People's Republic of China[J]. *BMC Health Serv Res*, 2010, 10: 82.
- [119] Zhang HY, Li ZM, Zhang GL, et al. Respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections in harbin, China[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2009, 62(6): 458-460.
- [120] Matias G, Haguinet F, Lustig RL, et al. Model estimates of the burden of outpatient visits attributable to influenza in the United States[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 641.
- [121] Schanzer DL, Saboui M, Lee L, et al. Burden of influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses and the completeness of respiratory viral identification among respiratory inpatients, Canada, 2003-2014[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(1): 113-121.
- [122] Chan PK, Chan MC, Cheung JL, et al. Influenza B lineage circulation and hospitalization rates in a subtropical city, Hong Kong, 2000-2010[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(5): 677-684.
- [123] Chiu SS, Chan KH, Chen H, et al. Virologically confirmed population-based burden of hospitalization caused by influenza A and B among children in Hong Kong[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(7): 1016-1021.
- [124] Chiu SS, Lau YL, Chan KH, et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(26): 2097-2103.
- [125] Yu H, Huang J, 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.
- [126] Zhang Y, Li C, Tang YQ, et al. [Estimating the burden of influenza-associated hospitalization for cases of severe acute respiratory infection, Beijing, 2015][J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2017, 51(12): 1097-1101.
- [127] Nelson EA, Ip M, Tam JS, et al. Burden of influenza infection in hospitalised children below 6 months of age and above in Hong Kong from 2005 to 2011[J]. *Vaccine*, 2014, 32(49): 6692-6698.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] Gaglani MJ. Editorial commentary: school-located influenza vaccination: why worth the effort?[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(3): 333-335.

- [132] 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.
- [133] Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, et al. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France[J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(1): 11-17.
- [134] Cortes-Alcala R, Dos Santos G, DeAntonio R, et al. The burden of influenza A and B in Mexico from the year 2010 to 2013: An observational, retrospective, database study, on records from the Directorate General of Epidemiology database[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018: 1-9.
- [135] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children[J]. *Vaccine*, 2005, 23(13): 1540-1548.
- [136] France AM, Jackson M, Schrag S, et al. Household transmission of 2009 influenza A (H1N1) virus after a school-based outbreak in New York City, April-May 2009[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(7): 984-992.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] Thommes EW, Kruse M, Kohli M, et al. Review of seasonal influenza in Canada: Burden of disease and the cost-effectiveness of quadrivalent inactivated influenza vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(4): 867-876.
- [140] 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.
- [141] Elder AG, O'Donnell B, Mccruden EAB, 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.
- [142] Salgado CD, Farr BM, Hall KK, et al. Influenza in the acute hospital setting[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2002, 2(3): 145.
- [143] 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.
- [144] Pereira M, Williams S, Restrict L, et al. Healthcare worker influenza vaccination and sickness absence - an ecological study[J]. *Clinical Medicine*, 2017, 17(6): 484-489.
- [145] Gianino MM, Politano G, Scarmozzino A, et al. Estimation of sickness absenteeism among Italian healthcare workers during seasonal influenza epidemics[J]. *PLOS ONE*, 2017, 12(8): e0182510.
- [146] Macintyre CR, Wang Q, Cauchemez S, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers[J]. *Influenza & Other Respiratory Viruses*, 2011, 5(3): 170-179.
- [147] Seto W-H, Cowling BJ, Lam H-S, et al. Clinical and Nonclinical Health Care Workers Faced a Similar Risk of Acquiring 2009 Pandemic H1N1 Infection[J]. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2011, 53(3): 280-283.

- [148] Ip DKM, Lau EHY, Tam YH, et al. Increases in absenteeism among health care workers in Hong Kong during influenza epidemics, 2004–2009[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2015, 15: 586.
- [149] Kumar S, Fan J, Melzer-Lange M, et al. H1N1 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.
- [150] Srinivasan A, Perl TM. Respiratory protection against influenza[J]. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 2009, 302(17): 1903-1904.
- [151] Serwint JR, Miller RM. Why diagnose influenza infections in hospitalized pediatric patients?[J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1993, 12(3): 200-204.
- [152] Macesic N, Kotsimbos TC, Kelly P, et al. Hospital-acquired influenza in an Australian sentinel surveillance system[J]. *Medical Journal of Australia*, 2013, 198(7): 370-372.
- [153] 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]. *Journal of Hospital Infection*, 2014, 86(3): 182-187.
- [154] Wang H, Fu C, Li K, et al. Influenza associated mortality in Southern China, 2010-2012[J]. *Vaccine*, 2014, 32(8): 973-978.
- [155] 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.
- [156] Chow A, Ma S, Ling AE, et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12(1): 114-121.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] Hardelid P, Pebody R, Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999-2010[J]. *Influenza & Other Respiratory Viruses*, 2013, 7(1): 35-45.
- [160] Reed C, Chaves SS, Daily KP, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States[J]. *Plos One*, 2015, 10(3): e0118369.
- [161] León-Gómez I, Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, et al. Excess mortality associated with influenza in Spain in winter 2012[J]. *Gaceta Sanitaria*, 2015, 29(4): 258.
- [162] Wu S, Wei Z, Greene CM, et al. Mortality burden from seasonal influenza and 2009 H1N1 pandemic influenza in Beijing, China, 2007-2013[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(1): 88-97.
- [163] Thompson M, Shay D, Zhou H, et al. Estimates of deaths associated with seasonal influenza-United States, 1976-2007[J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2010, 59(33): 1057-1062.
- [164] Yu H, Huang J, 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 and other respiratory viruses*, 2014, 8(1): 53-65.
- [165] 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.
- [166] Wong CM, Yang L, Chan KP, et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city[J]. *PLoS medicine*, 2006, 3(4): e121.
- [167] Chen J, Li YT, Gu BK, 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 / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*, 2015, 27(2): 936-946.

- [168] Khieu TQ, Pierse N, Telfar-Barnard LF, et al. Estimating the contribution of influenza to hospitalisations in New Zealand from 1994 to 2008[J]. *Vaccine*, 2015, 33(33): 4087-4092.
- [169] Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults[J]. *Vaccine*, 2007, 25(5): 846-855.
- [170] Ramos JM, Garcá-A-Navarro MM, Mp GLDLA, et al. Seasonal influenza in octogenarians and nonagenarians admitted to a general hospital: epidemiology, clinical presentation and prognostic factors[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2016, 29(6): 296-301.
- [171] Burette P, Bouuaert C, Melin P, et al. Influenza outbreak in a well-vaccinated nursing home population in Belgium[J]. *Acta Clinica Belgica*, 2009, 64(4): 324-328.
- [172] Camilloni B, Neri M, Lepri E, et al. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home[J]. *Vaccine*, 2010, 28(47): 7536-7541.
- [173] Iorio A, Neri M, Lepri E, et al. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home[J]. *Vaccine*, 2006, 24(44-46): 6615-6619.
- [174] Ferson MJ, Morgan K, Robertson PW, et al. Concurrent summer influenza and pertussis outbreaks in a nursing home in Sydney, Australia[J]. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2004, 25(11): 962-966.
- [175] Gaillat J, Dennetiere G, Raffin-Bru E, et al. Summer influenza outbreak in a home for the elderly: application of preventive measures[J]. *Journal of Hospital Infection*, 2008, 70(3): 272-277.
- [176] 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.
- [177] Chen J, Li YT, Gu BK, et al. Estimation of the direct cost of treating people aged more than 60 years infected by influenza virus in Shanghai[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(2): NP936-946.
- [178] 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.
- [179] Chan SS. Does vaccinating ED health care workers against influenza reduce sickness absenteeism?[J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(7): 808-811.
- [180] 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.
- [181] Arnou R, Icardi G, De Decker M, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study[J]. *Vaccine*, 2009, 27(52): 7304-7312.
- [182] Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, et al. Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults[J]. *Vaccine*, 2008, 26(51): 6614-6619.
- [183] Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 134.
- [184] Morelon E, Pouteil Noble C, Daoud S, et al. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in renal transplant patients who were non-responders to conventional influenza vaccination[J]. *Vaccine*, 2010, 28(42): 6885-6890.

- [185] 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.
- [186] Inc SP. Data on file(Annual release stdy GRC50). In.
- [187] Robertson C A, Greenberg D P, D aDM. safety and Immunogenicity Comparison of 2011-2012 High-Dose and Standard Intramuscular Influenza Vaccines in Older Adults. In, 2012.
- [188] USCDC. How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. In.
- [189] Administration UFaD. The Evolution, and Revolution, of Flu Vaccines. In.
- [190] Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus[J]. *J Clin Microbiol*, 1986, 24(1): 157-160.
- [191] Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, et al. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination[J]. *Vaccine*, 1994, 12(11): 993-999.
- [192] Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, et al. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response[J]. *J Infect Dis*, 1995, 171(1): 198-203.
- [193] Jameson J, Cruz J, Ennis FA. Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses[J]. *J Virol*, 1998, 72(11): 8682-8689.
- [194] 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.
- [195] Petrie JG, Ohmit SE, Johnson E, et al. Persistence of Antibodies to Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Following One or Two Years of Influenza Vaccination[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12): 1914-1922.
- [196] Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G. Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant?[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(4): 490-502.
- [197] 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.
- [198] 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.
- [199] 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.
- [200] Block SL, Yi T, Sheldon E, et al. A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults[J]. *Vaccine*, 2011, 29(50): 9391-9397.
- [201] Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(7): 745-751.
- [202] Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(12): 1878-1887.

- [203] Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults[J]. *Vaccine*, 2013, 31(5): 770-776.
- [204] Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged  $\geq 18$  years[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 343.
- [205] Langley JM, Carmona MA, Chatterjee A, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(4): 544-553.
- [206] 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.
- [207] Nichol KL. Heterogeneity of influenza case definitions and implications for interpreting and comparing study results[J]. *Vaccine*, 2006, 24(44-46): 6726-6728.
- [208] Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness[J]. *Vaccine*, 2013, 31(17): 2165-2168.
- [209] Sullivan SG, Feng S, Cowling BJ. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(12): 1571-1591.
- [210] Zhao YW, Feng ZJ. [The meta analysis on the safety and immunogenicity of domestic and imported split influenza virus vaccines][J]. *Zhongguo Yi Miao He Mian Yi*, 2009, 15(1): 19-26.
- [211] Ren J, Shen J, Chen W, et al. [Meta analysis on the immunogenicity of domestic influenza virus vaccines][J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2013, 29(9): 981-985.
- [212] 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.
- [213] Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2: CD001269.
- [214] 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.
- [215] Xing Y, Liu M. [Meta analysis on the effectiveness of inactivated influenza vaccine][J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2009, 30(4): 368-370.
- [216] Ma C, Pan Y, Zhang L, et al. Influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza illness in Beijing, China, 2014/15 season[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(10): 2379-2384.
- [217] Wu S, Pan Y, Zhang X, 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.
- [218] Yang P, Thompson MG, Ma C, et al. Influenza vaccine effectiveness against medically-attended influenza illness during the 2012-2013 season in Beijing, China[J]. *Vaccine*, 2014, 32(41): 5285-5289.
- [219] Zhang L, Pan Y, Hackert V, et al. The 2015-2016 influenza epidemic in Beijing, China: Unlike elsewhere, circulation of influenza A(H3N2) with moderate vaccine effectiveness[J]. *Vaccine*, 2018, 36(33): 4993-5001.
- [220] Qin Y, Zhang Y, Wu P, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among Beijing residents in China, 2013-15[J]. *Vaccine*, 2016, 34(20): 2329-2333.



- [221] Zhang Y, Wu P, Feng L, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in 2015/16 season, Beijing, China[J]. *Vaccine*, 2017, 35(23): 3129-3134.
- [222] 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.
- [223] 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.
- [224] Crepey P, de Boer PT, Postma MJ, et al. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015, 9 Suppl 1: 39-46.
- [225] Kittikraisak W, Chittaganpitch M, Gregory CJ, et al. Assessment of potential public health impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Thailand[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 211-219.
- [226] Milne GJ, Halder N, Kelso JK, et al. Trivalent and quadrivalent influenza vaccination effectiveness in Australia and South Africa: results from a modelling study[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(4): 324-332.
- [227] 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.
- [228] Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1555-1564.
- [229] Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 918-931.
- [230] Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011, 165(2): 104-111.
- [231] Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M, et al. Influenza vaccination given at least 2 weeks before delivery to pregnant women facilitates transmission of seroprotective influenza-specific antibodies to the newborn[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(12): 1374-1380.
- [232] (ACIP) ACoIP. Background Document for "Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017-18 Influenza Season"[J].
- [233] Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(8): 733-740.
- [234] Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(12): 1608-1616.
- [235] Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15): 1406-1416.
- [236] Mohl A, Grafe L, Helmeke C, et al. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza among children and adolescents in Lower Saxony and Saxony-Anhalt, 2012-2016[J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(1): 78-88.
- [237] Kissling E, Valenciano M, Pozo F, et al. 2015/16 I-MOVE/I-MOVE+ multicentre case-control study in Europe: Moderate vaccine effectiveness estimates against influenza A(H1N1)pdm09 and low estimates against lineage-mismatched influenza B among children[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(4): 423-437.

- [238] Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza A(H3N2) Hospitalizations in Children in Hong Kong in a Prolonged Season, 2016/2017[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(9): 1365-1371.
- [239] Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(3): 189-197.
- [240] Fu C, He Q, Li Z, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children, 2010-2012[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7(6): 1168-1174.
- [241] Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children[J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(8): 1032-1039.
- [242] Allison MA DM, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6-to 21-month-old children during the 2003-2004 season[J]. *J Pediatr*, 2006, 149(6): 8.
- [243] Eisenberg KW SP, Fairbrother G, Griffin MR, Staat M, Shone LP, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in children 6 to 59 months of age during the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5): 9.
- [244] Yang Z, Dong Z, Fu C. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children aged 6 to 59 months in southern China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30424.
- [245] Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014[J]. *Pediatrics*, 2017, 139(5).
- [246] Groothuis JR, Lehr MV, Levin MJ. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children[J]. *Vaccine*, 1994, 12(2): 139-141.
- [247] Park CL, Frank AL, Sullivan M, et al. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy[J]. *Pediatrics*, 1996, 98(2 Pt 1): 196-200.
- [248] 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.
- [249] Montomoli E, Torelli A, Manini I, et al. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children  $\geq$ 6 Months and Older Adults[J]. *Vaccines (Basel)*, 2018, 6(1).
- [250] Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, et al. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2016, 5(2): 170-179.
- [251] Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 345-356.
- [252] Sugaya N, Shinjoh M, Nakata Y, et al. Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013-2016[J]. *Vaccine*, 2018, 36(8): 1063-1071.
- [253] Kimiya T, Shinjoh M, Anzo M, et al. Effectiveness of inactivated quadrivalent influenza vaccine in the 2015/2016 season as assessed in both a test-negative

- case-control study design and a traditional case-control study design[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(7): 1009-1017.
- [254] Ando S. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine based on the test-negative control study in children during the 2016-2017 season[J]. *J Infect Chemother*, 2018.
- [255] 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).
- [256] Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, et al. Early season co-circulation of influenza A(H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(5).
- [257] Flannery B, Chung JR, Belongia EA, et al. Interim estimates of 2017-18 seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, February 2018[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(4): 1020-1025.
- [258] Castilla J NA, Casado I, Pérez-García A, Aguinaga A, Ezpeleta G, et al. Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre. Interim effectiveness of trivalent influenza vaccine in a season dominated by lineage mismatched influenza B, northern Spain, 2017/18[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(7): 18-00057.
- [259] Pannaraj PS, Wang HL, Rivas H, et al. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(3): 325-332.
- [260] King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2523-2532.
- [261] 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.
- [262] Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial[J]. *Jama*, 2010, 303(10): 943-950.
- [263] Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(11): 1626-1633.
- [264] Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): e553-564.
- [265] Zhang L, Yang P, Thompson MG, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza Illness Among Children During School-based Outbreaks in the 2014-2015 Season in Beijing, China[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(3): e69-e75.
- [266] Wang Y, Chen L, Cheng Y, et al. Potential impact of B lineage mismatch on trivalent influenza vaccine effectiveness during the 2015-2016 influenza season among nursery school children in Suzhou, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(3): 630-636.
- [267] Wang Y, Chen L, Yu J, et al. The effectiveness of influenza vaccination among nursery school children in China during the 2016/17 influenza season[J]. *Vaccine*, 2018, 36(18): 2456-2461.
- [268] Pan Y, Wang Q, Yang P, et al. Influenza vaccination in preventing outbreaks in schools: A long-term ecological overview[J]. *Vaccine*, 2017, 35(51): 7133-7138.
- [269] Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population[J]. *Aging Dis*, 2012, 3(1): 68-90.

- [270] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review[J]. *Vaccine*, 2006, 24(8): 1159-1169.
- [271] Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2: CD004876.
- [272] 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.
- [273] 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.
- [274] 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.
- [275] Kissling E, Valenciano M, Pozo F, et al. 2015/16 I-MOVE/I-MOVE+ multicentre case-control study in Europe: Moderate vaccine effectiveness estimates against influenza A(H1N1)pdm09 and low estimates against lineage-mismatched influenza B among children[J]. 2018, 12(4): 423-437.
- [276] Kissling E, Rondy M. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe[J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(7).
- [277] Rondy M, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(9).
- [278] Zhang L, Pan Y, Ma C, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 virus and low effectiveness against A(H3N2) virus among older adults during 2013-2014 influenza season in Beijing, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(6): 1323-1330.
- [279] Wu S, Pan Y, Zhang X, 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.
- [280] Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12): 1228-1239.
- [281] 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.
- [282] 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.
- [283] Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(14): 1373-1381.
- [284] 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.
- [285] 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.
- [286] 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.

- [287] 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.
- [288] 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.
- [289] 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.
- [290] 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.
- [291] 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.
- [292] 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.
- [293] 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.
- [294] 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.
- [295] 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.
- [296] 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.
- [297] Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 79.
- [298] 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, (04): 29-31.
- [299] 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[J]. *青海医药杂志*, 2010, 40(7): 75-76.
- [300] 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[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2014, (7): 597-598,599.
- [301] 高忠翠, 李江涛, 展胜. 卡舒宁联合流感疫苗对老年性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.
- [302] 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.
- [303] 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.

- [304] Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (5): Cd005050.
- [305] Seo YB, Baek JH, Lee J, et al. Long-Term Immunogenicity and Safety of a Conventional Influenza Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 22(11): 1160-1165.
- [306] 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.
- [307] Ceravolo A, Orsi A, Parodi V, et al. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective[J]. *J Prev Med Hyg*, 2013, 54(1): 1-10.
- [308] de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host[J]. *Haematologica*, 2011, 96(2): 307-314.
- [309] 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[J]. *Vaccine*, 2011, 29(19): 3548-3557.
- [310] 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.
- [311] Vanhems P, Baghdadi Y, Roche S, et al. Influenza vaccine effectiveness among healthcare workers in comparison to hospitalized patients: A 2004-2009 case-test, negative-control, prospective study[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(2): 485-490.
- [312] 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.
- [313] 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, (09): 708-711.
- [314] van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, et al. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(10): e200.
- [315] van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, et al. Modeling the effects of influenza vaccination of health care workers in hospital departments[J]. *Vaccine*, 2009, 27(44): 6261-6267.
- [316] Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (6): Cd005187.
- [317] 黄少萍, 朱振颖. 儿童接种流感疫苗预防效果追踪随访对照研究[J]. *白求恩医学杂志*, 2014, 12(06): 601-602.
- [318] 朱向军, 刘志田, 高志刚, 等. 儿童型流感疫苗(防感灵)的安全性及免疫原性研究[J]. *中国公共卫生*, 2002, 18(2): 211-212.
- [319] 王瑞琴, 唐雅清, 刘重程. 国产流行性感胃裂解疫苗安全性和免疫原性评价分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(2): 340-342.
- [320] 段玮, 杨鹏, 石伟先, 等. 流感疫苗的安全性和效果效益研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2014, (6): 241-244.
- [321] 王萍, 张昕伟, 宋宇飞, 等. 流行性感胃病毒裂解疫苗在 18 岁以上健康人群中应用的安全性及免疫原性研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(2): 120-124.

- [322] de Lusignan S, Dos Santos G, Byford R, et al. Enhanced Safety Surveillance of Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccines in English Primary Care: Interim Analysis[J]. *Adv Ther*, 2018.
- [323] 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.
- [324] 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.
- [325] 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.
- [326] 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*, 2018.
- [327] 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.
- [328] 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.
- [329] 张佩如, 祝小平, 周良君, 等. 国产流行性感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.
- [330] 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.
- [331] 胡锦涛, 王仪, 范刚, 等. 流行性感病毒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.
- [332] 武文娣, 李克莉, 郑景山, 等. 中国 2011 年疑似预防接种异常反应监测数据分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2013, 19(02): 97-109.
- [333] 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 中国 2012 年疑似预防接种异常反应监测数据分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(01): 1-12+66.
- [334] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2013 年疑似预防接种异常反应信息管理系统数据分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(02): 121-131+200.
- [335] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2014 年疑似预防接种异常反应信息管理系统监测数据分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(02): 125-137.
- [336] France EK, Glanz JM, Xu S, et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158(11): 1031-1036.
- [337] Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old[J]. *JAMA*, 2006, 296(16): 1990-1997.
- [338] Glanz JM, Newcomer SR, Hambidge SJ, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children aged 24 to 59 months in the vaccine safety datalink[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011, 165(8): 749-755.

- [339] Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, et al. Assessing Fever Frequency After Pediatric Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccination[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(3): e7-e14.
- [340] Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper[J]. *Vaccine*, 2015, 33 Suppl 5: F1-f67.
- [341] Blyth CC, Currie AJ, Wiertsema SP, et al. Trivalent influenza vaccine and febrile adverse events in Australia, 2010: clinical features and potential mechanisms[J]. *Vaccine*, 2011, 29(32): 5107-5113.
- [342] Tse A, Tseng HF, Greene SK, et al. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011[J]. *Vaccine*, 2012, 30(11): 2024-2031.
- [343] Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(1).
- [344] 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.
- [345] Halasa NB, Gerber MA, Berry AA, et al. Safety and Immunogenicity of Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) Compared With Half-Dose TIV Administered to Children 6 Through 35 Months of Age[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015, 4(3): 214-224.
- [346] Jain VK, Domachowske JB, Wang L, et al. Time to Change Dosing of Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Young Children: Evidence From a Phase III, Randomized, Controlled Trial[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(1): 9-19.
- [347] Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 1993, 307(6910): 988-990.
- [348] Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial[J]. *JAMA*, 1990, 264(9): 1139-1141.
- [349] Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial[J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156(14): 1546-1550.
- [350] Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring[J]. *Vaccine*, 2009, 27(15): 2114-2120.
- [351] Kaka AS, Filice GA, Myllenbeck S, et al. Comparison of Side Effects of the 2015-2016 High-Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine and Standard Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine in Adults  $\geq 65$  Years[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1): ofx001.
- [352] Beran J, Peeters M, Dewe W, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 224.
- [353] Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged  $\geq 18$  years[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 343.



- [354] Pepin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults[J]. *Vaccine*, 2013, 31(47): 5572-5578.
- [355] Gorse GJ, Falsey AR, Ozol-Godfrey A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent intradermal influenza vaccine in adults[J]. *Vaccine*, 2015, 33(9): 1151-1159.
- [356] Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, et al. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 133.
- [357] Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(4): 1098-1106.
- [358] Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(2): 146 e141-147.
- [359] Moro P, Baublatt J, Lewis P, et al. Surveillance of Adverse Events After Seasonal Influenza Vaccination in Pregnant Women and Their Infants in the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 2010-May 2016[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(2): 145-152.
- [360] McMillan M, Porritt K, Kralik D, et al. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes[J]. *Vaccine*, 2015, 33(18): 2108-2117.
- [361] Irving SA, Kieke BA, Donahue JG, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(1): 159-165.
- [362] Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, et al. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(5): e11-19.
- [363] Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, et al. Maternal Influenza Vaccination and Risk for Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(5): 1075-1084.
- [364] 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.
- [365] Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilong P, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: a randomized controlled study[J]. *Respirology*, 2004, 9(4): 550-556.
- [366] The American Lung Association Asthma Clinical Research C. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(21): 1529-1536.
- [367] Kmiecik T, Arnoux S, Kobryn A, et al. Influenza vaccination in adults with asthma: safety of an inactivated trivalent influenza vaccine[J]. *J Asthma*, 2007, 44(10): 817-822.
- [368] Amendola A, Boschini A, Colzani D, et al. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users[J]. *J Med Virol*, 2001, 65(4): 644-648.
- [369] Fuller JD, Craven DE, Steger KA, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(3): 541-547.
- [370] Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, et al. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Infect Dis*, 1996, 174(6): 1332-1336.

- [371] Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons[J]. *AIDS*, 2000, 14(17): 2781-2785.
- [372] Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(10): 2020-2030.
- [373] Danziger-Isakov L, Cherkassky L, Siegel H, et al. Effects of influenza immunization on humoral and cellular alloreactivity in humans[J]. *Transplantation*, 2010, 89(7): 838-844.
- [374] Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(4): 311-313.
- [375] Fraund S, Wagner D, Pethig K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(3): 220-225.
- [376] Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(2): 332-337.
- [377] Suzuki M, Torii Y, Kawada J, et al. Immunogenicity of inactivated seasonal influenza vaccine in adult and pediatric liver transplant recipients over two seasons[J]. *Microbiol Immunol*, 2013, 57(10): 715-722.
- [378] Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(17): 1130-1136.
- [379] Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1): 48-56.
- [380] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(25): 1797-1802.
- [381] Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al. Association between Guillain-Barre syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9876): 1461-1468.
- [382] Martin Arias LH, Sanz R, Sainz M, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2015, 33(31): 3773-3778.
- [383] Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, et al. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(12): 1301-1304.
- [384] Stowe J, Andrews N, Wise L, et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(3): 382-388.
- [385] Sandhu SK, Hua W, MaCurdy TE, et al. Near real-time surveillance for Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination among the Medicare population, 2010/11 to 2013/14[J]. *Vaccine*, 2017, 35(22): 2986-2992.
- [386] Vellozzi C, Iqbal S, Stewart B, et al. Cumulative risk of Guillain-Barre syndrome among vaccinated and unvaccinated populations during the 2009 H1N1 influenza pandemic[J]. *Am J Public Health*, 2014, 104(4): 696-701.
- [387] Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, et al. Simulation study of the effect of influenza and influenza vaccination on risk of acquiring Guillain-Barre syndrome[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(2): 224-231.
- [388] Liang XF, Li L, Liu DW, et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 638-647.
- [389] National Advisory Committee on I. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary Statement for the 2001-2002 season: influenza vaccination of persons who experienced

- oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination[J]. *Can Commun Dis Rep*, 2001, 27: 1-7.
- [390] National Advisory Committee on I. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement on influenza vaccination: continued use of Fluviral influenza vaccine in the 2000-2001 season[J]. *Can Commun Dis Rep*, 2001, 27: 1-3.
- [391] Boulianne N, De Serres G, Duval B, et al. Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination--Quebec, 2000[J]. *Can Commun Dis Rep*, 2001, 27(10): 85-90.
- [392] De Serres G, Toth E, Menard S, et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four influenza seasons[J]. *Vaccine*, 2005, 23(28): 3726-3732.
- [393] De Serres G, Skowronski DM, Guay M, et al. Recurrence risk of oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: randomized controlled trial of previously affected persons[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(20): 2266-2272.
- [394] Skowronski DM, Strauss B, Kendall P, et al. Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination[J]. *CMAJ*, 2002, 167(8): 853-858.
- [395] Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(3): e771-777.
- [396] Ruggenberg JU, Gold MS, Bayas JM, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data[J]. *Vaccine*, 2007, 25(31): 5675-5684.
- [397] McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 868-878.
- [398] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(4): 815-820.
- [399] 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.
- [400] 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.
- [401] 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.
- [402] 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.
- [403] 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.
- [404] Ting EEK, Sander B, Ungar WJ. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs[J]. *Vaccine*, 2017, 35(15): 1828-1843.
- [405] Schooling CM, Wong LC, Chau J, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination for elderly people living in the community[J]. *Hong Kong Medical Journal* 2009, 15(s6)(1024-2708 (Print)): 44-47.
- [406] You JH, Wong Wc Fau - Ip M, Ip M Fau - Lee NLS, et al. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccination for Hong Kong elderly in long-term care facilities[J]. (1470-2738 (Electronic)).
- [407] Wang S-T, Lee L-T, Chen L-S, et al. Economic evaluation of vaccination against influenza in the elderly: an experience from a population-based influenza vaccination program in Taiwan[J]. *Vaccine*, 2005, 23(16): 1973-1980.

- [408] Lin HH, Hsu KL, Ko WW, et al. Cost-effectiveness of influenza immunization in adult cancer patients in Taiwan[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(6): 663-670.
- [409] Yang MC, Tan EC, Su JJ. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Taiwan: A lifetime multi-cohort model[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(1): 81-89.
- [410] Baguelin M, Flasche S, Fau - Camacho A, Camacho A Fau - Demiris N, et al. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study[J]. (1549-1676 (Electronic)).
- [411] Meeyai A, Praditsitthikorn N, Kotirum S, et al. Seasonal influenza vaccination for children in Thailand: a cost-effectiveness analysis[J]. *PLoS medicine*, 2015, (1549-1676 (Electronic)).
- [412] 彭质斌, 王大燕, 杨娟, 等. 中国流感疫苗应用现状及促进预防接种的政策探讨[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(8): 6.
- [413] 庄文佳, 丛莉, 蔡兴雁, et al. 五种国内常用流感疫苗的分析比较[J]. *中外健康文摘*, 2012, (27): 71-74.
- [414] 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.
- [415] 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.
- [416] 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  $\geq 50$  years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial[J]. *Vaccine*, 2017, 35(46): 6321-6328.
- [417] 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.
- [418] Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity[J]. *Viol J*, 2008, 5: 52.
- [419] Yin M, Huang L, 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.
- [420] 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.
- [421] 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.
- [422] 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.
- [423] Huemer HP. Possible immunosuppressive effects of drug exposure and environmental and nutritional effects on infection and vaccination[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 349176.

## 附录

## 缩略语

HA	Hemagglutinin	血凝素
NA	Neuraminidase	神经氨酸酶
IDV	Influenza D virus	D型流感病毒
IISP	Fluenza Incidence Surveillance Project	美国流感发病监测项目
FluSurv-NET		流感住院监测网络
ILI	Influenza-like illness	流感样病例
SARI	Severe Acute Respiratory infection	严重急性呼吸道感染
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺部疾病
ICU	Intensive Care Unit	重症监护室
QALD	Quality Adjusted Life Days	质量调整生命年
ICER	Incremental cost-effective ratio	增量成本效果比
HUV	Health Utility Value	健康效用值
HI	Hemagglutination inhibition	血凝素抑制剂
GMT	Geometric MeanTiters	几何平均滴度
RCT	randomized controlled trial	随机对照实验
AEFI	Adverse Event Following Immunization	疑似预防接种异常反应
IIV	Inactivated Influenza Vaccine	流感病毒灭活疫苗
IIV3	Trivalent Inactivated Influenza Vaccine	三价灭活流感疫苗
IIV4	Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine	四价灭活流感疫苗
LAIV	Live attenuated influenza vaccine	减毒流感活疫苗
RIV	Recombinant influenza vaccines	重组疫苗

VE	Vaccine Effectiveness	疫苗效果
GBS	Guillain-Barre syndrome	吉兰-巴雷综合征
ORS	Ocular and Respiratory Symptoms	眼部呼吸综合征

## 中国疾病预防控制中心

### 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组成员名单

中国疾病预防控制中心（冯录召、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）、复旦大学公共卫生学院（杨娟）、北京市疾病预防控制中心（杨鹏）、河南省疾病预防控制中心（张延炆）、上海市疾病预防控制中心（陈健）、深圳市南山区疾病预防控制中心（姜世强）、青海省疾病预防控制中心（徐莉立）、广东省疾病预防控制中心（康敏）、济南市疾病预防控制中心（赵梦娇）、苏州市疾病预防控制中心（谭亚运）