

• 调查研究 •

基于检测阴性设计的宁波市 65 岁及以上老年人流行性感冒疫苗保护效果评价

褚衍茹, 童峰, 易波, 雷松, 张言武, 顾晓敏, 劳旭影, 王海波, 倪红霞, 张栋梁

【摘要】目的 分析宁波市≥65 岁老年人接种流行性感冒疫苗保护效果(VE), 为进一步决策提供依据。**方法** 收集两个流行性感冒流行季(2021 年 10 月至 2022 年 4 月和 2022 年 10 月至 2023 年 4 月)在宁波市 4 家流行性感冒监测哨点医院就诊的≥65 岁, 且符合本地流行性感冒疫苗免费接种政策的流行性感冒样病例(ILI)。通过问卷调查的方式收集研究对象的基本信息和流行性感冒疫苗接种信息, 采用实时荧光定量 PCR 方法检测流行性感冒病毒并进行分型; 基于检测阴性设计的病例对照研究, 探究流行性感冒病毒阳性的影响因素, 评价流行性感冒疫苗 VE。**结果** 收集 ILI 病例 1 111 例, 男女性别比为 1.02:1; 年龄主要为 70~79 岁(47.61%, 529/1 111), 有基础疾病者 66.52% (739/1 111)。流行性感冒病毒阳性率为 16.65% (185/1 111), 其中以 A 型 H1N1 为主, 占 77.30% (143/185)。多因素 Logistic 回归结果显示, ≥80 岁和当季接种流行性感冒疫苗是 ILI 病例流行性感冒病毒阳性的保护因素(均 $P < 0.05$)。流行性感冒疫苗接种率为 32.49%(361/1 111), 疫苗总体 VE 为 77.50%(95% CI: 63.70%~86.00%), 其中对 A 型 H1N1、A 型 H3N2 亚型和 B 型(Victoria)的 VE 分别为 78.80%(95% CI: 63.10%~87.80%)、76.40%(95% CI: -3.00%~94.60%)和 49.00%(95% CI: -53.00%~83.00%); 70~79 岁 VE 最好, 为 82.20%(95% CI: 65.60%~90.70%)。**结论** 流行性感冒疫苗对≥65 岁老年人具有较好的 VE, 且不同年龄段人群存在差异。

【关键词】 流行性感冒; 疫苗; 保护效果; 老年人

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.014

【中图分类号】 R186 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0331-04

由于免疫力下降, ≥65 岁的老年人更易感染季节性流行性感冒, 且患重症风险增加^[1]。据统计, 2019—2020 年美国流行性感冒季节, 44%住院患者和 68%流行性感冒相关死亡患者发生于老年人群^[2]。大型队列研究表明, 接种流行性感冒疫苗可降低流行性感冒样疾病、肺炎和老年人死亡风险^[3]。WHO 和中国疾病预防控制中心等均推荐老年人作为流行性感冒疫苗优先接种人群之一^[4]。一项全国性横断面研究显示, 中国≥60 岁老年人流行性感冒疫苗的接种率仅为 3.8%^[5], 仅在北京、上海市、浙江省和山东省等推行老年人免费接种流行性感冒疫苗政策的地区, 老年人流行性感冒疫苗接种率达到 30%左右^[6], 远低于发达国家和地区^[7]。2020 年, 宁波市政府确

定将≥70 岁本地户籍老年人自愿免费接种流行性感冒疫苗列入政府民生实事项目, 2021 年将受惠人群拓展到了≥65 岁。本研究采用基于检测阴性设计的研究方法, 对宁波市≥65 岁老年人的流行性感冒疫苗接种情况及疫苗保护效果(vaccine effectiveness, VE)进行评价, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 收集两个流行性感冒流行季(2021 年 10 月至 2022 年 4 月和 2022 年 10 月至 2023 年 4 月)在宁波市 4 家流行性感冒监测哨点医院就诊的≥65 岁, 且符合本地流行性感冒疫苗免费接种政策的流行性感冒样病例(influenza-like illness, ILI)1 111 例。排除标准: (1) 存在流行性感冒疫苗接种禁忌证者; (2) 来自养老机构或现住址为监测地区以外者; (3) 发病至就诊>7 d 或就诊前服用过抗病毒药物者。本研究获得宁波市疾病预防控制中心生物医学研究伦理审查委员会批准(202106), 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

基金项目: 宁波市科技计划项目(2021S166); 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2023020713); 宁波市病毒研究重点实验室(2022ICXJD030031)

作者单位: 315010 宁波, 宁波市疾病预防控制中心(褚衍茹、童峰、雷松、张言武、顾晓敏、劳旭影、王海波、倪红霞、张栋梁); 宁波市卫生健康委员会(易波)

通信作者: 张栋梁, Email: zhangdongliang012345@sina.com

流行性感赛季定义:当年 10 月至次年 4 月定义为一个流行性感赛季。ILI 定义:急性起病(发病 ≤ 7 d),腋下体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$,且伴咳嗽或咽痛之一者,缺乏其他实验室确定诊断依据的急性呼吸道感染病例。

1.2 问卷调查 经过统一培训的医务人员对 ILI 进行问卷调查,内容包括:(1)人口学信息:年龄、性别和当季是否接种流行性感疫苗等。当季接种流行性感疫苗情况是指 2021 年 9 月以来至本次出现流行性感症状 14 d 前是否接种过流行性感疫苗;(2)临床信息:发病时间、用药情况、临床症状和基础疾病史等。基础疾病包括心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、肾功能不全、神经和血液系统疾病等;(3)标本信息:拭子采样时间及标本类型等。

1.3 样本量测算及分组 依据非匹配设计病例对照研究样本量计算方法。病例组样本量计算公式: $N=(1+1/c)pq(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2/(p_1-p_0)^2$,其中 $p_1=p_0RR/[1+p_0(RR-1)]$, $p=(p_1+cp_0)/(1+c)$, $q=1-p$ 。式中 p_1 为流行性感阳性组的暴露率, p_0 为流行性感阴性组的暴露率(即全人群流行性感疫苗接种率), RR 为相对危险度,近似等于 OR (暴露比值比), α 为假设检验第 I 类错误的概率, β 为第 II 类错误的概率。 c 为对照组与病例组的例数比,对照组样本量为 $N\times c$ 。根据既往调查结果结果^[8],设定检测流行性感病毒阳性组与阴性组例数比为 1:4;按疫苗保护率 $RR=0.5$,覆盖率 $p_0=0.3$,检验水准 $\alpha=0.05$ ($Z_{\alpha}=1.96$), $\beta=0.1$ ($Z_{\beta}=1.28$),计算出流行性感阳性组样本量为 174 例,阴性组样本量为 696 例。考虑 5%无效问卷或样本,本研究需至少纳入 914 例 ILI。

采集研究对象咽拭子标本,通过实时荧光定量 PCR 技术检测流行性感病毒核酸。病例组:指纳入监测对象的呼吸道样本 PCR 检测结果为流行性感病毒阳性病例。对照组:指纳入监测对象的呼吸道样本 PCR 检测结果为流行性感病毒阴性病例。

1.4 VE 评价 通过问卷调查收集流行性感疫苗接种信息,并通过成人预防接种信息系统核对。在本次流行性感症状发病 14 d 前接种过流行性感疫苗的患者视为疫苗有效接种者。采用多因素 Logistic 回归模型校正混杂因素,计算疫苗接种调整 OR 值(aOR)及 VE , $VE\%=(1-aOR)\times 100\%$ 。研究对象接种的疫苗为三价灭活流行性感疫苗,疫苗

组分主要预防 A(H1N1)、A(H3N2)和 B(Victoria)型流行性感病毒。

1.5 统计方法 使用 EpiData 3.1 建立数据库并进行数据录入和逻辑校验,使用 SPSS 21.0 软件分析。计数资料采用 χ^2 检验。使用条件 Logistic 回归分析校正年龄、有无既往基础疾病史等混杂变量,计算疫苗接种的 aOR 值及其 95% CI ,并估计流行性感 VE 。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ILI 基本情况 两个流行性感季共发放调查问卷 1 125 份,回收有效问卷 1 111 份(98.76%)。其中男 561 例(50.50%),女 550 例(49.50%);65~69 岁 291 例(26.19%),70~79 岁 529 例(47.61%), ≥ 80 岁 291 例(26.19%);合并基础疾病 739 例(66.52%)。

2.2 流行性感病毒阳性影响因素分析 1 111 例 ILI 病例流行性感病毒阳性标本 185 例(16.65%),其中甲型 H1N1 143 例(77.30%),甲型 H3N2 20 例(10.81%),乙型(Victoria)22 例(11.89%)。2021—2022 年度流行性感季 351 例 ILI,仅检出乙型(Victoria)阳性 22 例(6.27%);2022—2023 年度流行性感季 760 例 ILI,检出甲型 H1N1 143 例,甲型 H3N2 20 例,阳性率为 21.45%(163/760)。

两组不同年龄和是否当季接种流行性感疫苗构成比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。以流行性感病毒核酸是否为阳性为因变量,以年龄、性别、基础疾病和当年流行性感流行季流行性感疫苗接种情况为自变量,结果显示, ≥ 80 岁和当季接种流行性感疫苗是 ILI 流行性感病毒阳性

表 1 两组基本情况比较				
指标	病例组($n=185$)	对照组($n=926$)	χ^2 值	P 值
性别			1.83	> 0.05
男	85(45.95)	476(51.40)		
女	100(54.05)	450(48.60)		
年龄(岁)			22.43	< 0.05
65~69	65(35.14)	226(24.41)		
70~79	96(51.90)	433(46.76)		
≥ 80	24(12.96)	267(28.83)		
基础疾病			1.89	> 0.05
有	115(62.16)	624(67.39)		
无	70(37.84)	302(32.61)		
疫苗接种			45.23	< 0.05
是	21(11.35)	340(36.72)		
否	164(88.65)	586(63.29)		

的保护因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 流行性感冒疫苗接种情况及 VE 1 111 例 ILI 接种流行性感冒疫苗 361 例(32.49%)。65 ~ 69 岁、70 ~ 79 岁及 ≥ 80 岁人群疫苗接种率分别为 22.68%(66/291)、36.48%(193/529)及 35.05%(102/291)。疫苗总体 VE 为 77.50%(95% CI: 63.70%~ 86.00%);其中对 A 型 H1N1、A 型 H3N2 亚型和 B 型(Victoria) VE 分别为 78.80%(95% CI: 63.10%~ 87.80%)、76.40%(95% CI: -3.00%~ 94.60%)及 49.00%(95% CI: -53.00%~ 83.00%)。

65 ~ 69 岁、70 ~ 79 岁及 ≥ 80 岁疫苗 VE 分别为 71.90%(95% CI: 31.50%~ 88.40%)、82.20%(95% CI: 65.60%~ 90.70%)和 65.50%(95% CI: -3.80%~ 88.50%)。2021—2022 年与 2022—2023 年流感季 ≥ 65 岁疫苗接种率分别为 36.47%和 30.66%, VE 分别为 62.20%(95% CI: -16.40%~ 87.70%)和 79.20%(95% CI: 64.50%~ 87.80%)。

3 讨论

流行性感冒疫苗在我国属于非免疫规划疫苗,大部分地区为自愿、自费接种,疫苗接种率低。2020—2021 年度和 2021—2022 年度流感季,我国流行性感冒疫苗接种率分别为 3.16%和 2.47%^[9]。目前全球 $> 40\%$ 的国家或地区将老年人的流行性感冒疫苗接种纳入免疫规划,2016—2017 年,美国、英国、澳大利亚 ≥ 65 岁老年人的疫苗接种率已达到 65%~ 73%^[10]。宁波市老年人自愿免费接种流行性感冒疫苗民生项目实施前 3 年流行性感冒季 ≥ 65 岁老年人群接种率均 $\leq 5\%$, 实施后流行性感冒疫苗接种率提升至 32.49%,与浙江省嘉兴市(31.83%)^[8]相近,但略低于北京市(41.8%)^[11]及浙江省台州市(42.36%)^[12],这可能与不同地区流行性感冒疫苗接种政策实施细节、卫生宣传和疫苗犹豫等因素相关。现阶段,我国老年人的流行性感冒疫苗接种率仍远低于 WHO 推荐

的 ≥ 65 岁人群的接种率达到 75%的目标值^[13]。

本研究观察到, ≥ 80 岁老年人感染流行性感冒病毒的风险相对较低,与浙江省嘉兴市研究结果一致^[8],可能与该年龄段人群活动减少,暴露机会少有关。本研究未观察到有基础疾病老年人对流行性感冒病毒感染的影响,这可能与本研究纳入研究对象为 ≥ 65 岁以及样本量有限有关。

本研究结果显示, 2020—2021 年度和 2021—2022 年度两个流行性感冒季流行性感冒疫苗总体 VE 为 77.50%, 2020—2021 年度和 2021—2022 年度 VE 分别为 62.20%和 79.20%, 显著高于 2022—2033 年度浙江省嘉兴市 ≥ 70 岁老年人的 VE (37.40%)^[8], 略高于浙江省台州市椒江区 ≥ 60 岁老年人的 VE (58.46%)和国内一项流行性感冒疫苗对老年人群 ILI 发生保护率的 Meta 分析结果(58.00%)^[14], 但低于天津市东丽区 ≥ 65 岁老年人的流行性感冒疫苗对 ILI 的 VE(84.97%)^[15]。

本研究结果显示, 接种流行性感冒疫苗对 A 型 H1N1(78.80%)和 H3N2(76.40%)的 VE 要高于 B 型(Victoria)流行性感冒的 VE(49.00%)。流行毒株与疫苗株抗原的匹配性是影响 VE 的关键因素, 缺乏关于疫苗株和主要流行毒株匹配程度的详细数据, 较难根据菌株匹配来解释流行性感冒疫苗的有效性, 导致在疫苗在不同年份和地区有效性差异较大^[16]。本研究中, 流行性感冒疫苗对 65 ~ 69 岁老年人的 VE(71.90%)以及 70 ~ 79 岁老年人的 VE(82.20%)高于 ≥ 80 岁老年人的 VE (65.50%), 这可能与年龄相关的免疫反应下降导致流行性感冒疫苗对流行性感冒病毒 VE 降低有关^[2]。

综上所述, 实施流行性感冒疫苗自愿免费接种策略提高了宁波市老年人流行性感冒疫苗的接种率, 并且疫苗接种对于老年人有较好的 VE, 但目前老年人流行性感冒疫苗的接种率仍有较大的提升空间, 应继续加强科普宣传, 持续提高老年人群流行性

表 2 ILI 流行性感冒病毒阳性影响因素分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
年龄(以 65 ~ 69 岁组为对照)			18.11	< 0.05	
70 ~ 79 岁	-0.097	0.185			0.907(0.631 ~ 1.305)
≥ 80 岁	-1.046	0.259			0.351(0.211 ~ 0.584)
有基础疾病史	-0.164	0.173	0.90	> 0.05	0.849(0.605 ~ 1.191)
有接种流行性感冒疫苗	-1.491	0.244	37.41	< 0.05	0.225(0.140 ~ 0.363)

感冒疫苗接种率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 褚衍茹: 数据整理、论文撰写; 童峰、雷松、张言武、顾晓敏、劳旭影、王海波、倪红霞: 实验操作、统计学分析; 易波、张栋梁: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] HAQ K, MCELHANEY J E. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 29: 38-42.
- [2] Center for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza-Related Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States-2019—2020 Influenza Season[EB/OL]. 2024-02-10. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2019—2020.html>
- [3] NICHOL K L, NORDIN J D, NELSON D B, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(14): 1373-1381.
- [4] 中华预防医学会流感预防控制工作委员会. 促进老年人季节性流感疫苗接种专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(8): 530-538.
- [5] FAN J, CONG S, WANG N, et al. Influenza vaccination rate and its association with chronic diseases in China: Results of a national cross-sectional study[J]. *Vaccine*, 2020, 38(11): 2503-2511.
- [6] 曾舸, 郑建东, 刘禾, 等. 全国流感疫苗接种地方公费项目实施情况及影响因素调查[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(4): 446-451.
- [7] 王婧, 吴强松, 高强. 中国老年人流感疫苗和肺炎疫苗接种率的 meta 分析[J]. *职业与健康*, 2022, 38(14): 1982-1987.
- [8] 侯志刚, 刘杨, 葛锐, 等. 嘉兴市 70 岁及以上老年人接种流行性感冒疫苗的保护效果评价[J]. *预防医学*, 2023, 35(12): 1033-1036.
- [9] 赵宏婷, 彭质斌, 倪兆林, 等. 2020—2021 和 2021—2022 年度流感流行季我国流感疫苗接种政策和接种情况调查[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(11): 1560-1564.
- [10] 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): 1045-1050.
- [11] 李海月, 吴双胜, 杨鹏, 等. 北京市 2008-2010 年老年人流行性感冒疫苗接种情况及影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(2): 247-248, 261.
- [12] 靳妍, 郑翔, 邱春华, 等. 台州市实施免费政策后 ≥60 岁老年人流感疫苗和 23 价肺炎球菌多糖疫苗接种率[J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(2): 204-207, 237.
- [13] Fifty-sixth World Health Assembly resolution WHA56.19. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. 28 May 2003[EB/OL]. 2024-02-2. http://www.who.int/immunization/sage/1_WHA56_19_Prevention_and_control_of_influenza_pandemics.pdf.
- [14] 杨桂月, 潘兴强, 赵芬, 等. 中国老年人群流行性感冒疫苗保护效果的 Meta 分析[J]. *预防医学*, 2017, 29(6): 555-561.
- [15] 徐恩媛. 东丽区老年人流感疫苗免费接种调查分析[J]. *中国城乡企业卫生*, 2016, 31(4): 41-43.
- [16] CADAR A N, MARTIN D E, BARTLEY J M. Targeting the hallmarks of aging to improve influenza vaccine responses in older adults[J]. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 23.

收稿日期: 2024-02-24
(本文编辑: 钟美春)