

中国疾病预防控制中心文件

中疾控传防发〔2014〕404 号

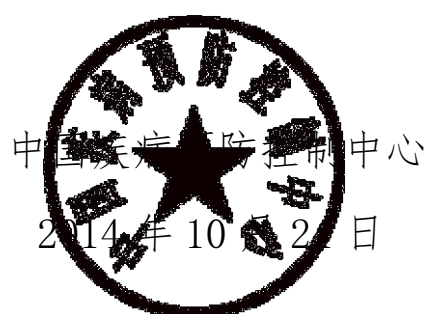
中国疾病预防控制中心关于 印发中国季节性流感疫苗应用技术 指南（2014–2015）的通知

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：

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。为加强对流感预防控制工作的技术指导，促进流感疫苗在我国人群中应用，我中心组织专家，参考世界卫生组织 2012 年发布的《流

感疫苗立场文件》，综合国内外最新研究进展，编写了《中国季节性流感疫苗应用技术指南（2014-2015）》（见附件），现印发给你们，供你们对基层疾控中心进行技术指导时参考。

附件：中国季节性流感疫苗应用技术指南（2014-2015）



中国季节性流感疫苗 应用技术指南（2014-2015）

Technical Guidelines for the Application of
Seasonal Influenza Vaccine in China (2014-2015)



中国疾病预防控制中心

CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION



目录

摘要	1	(四)TIV 的安全性	14
Abstract	1	1. 儿童	14
前言	2	2. 成年人	14
一、流感的病原学基础、临床特点和实验室诊断	2	3. 孕妇和新生儿	14
(一) 流感的病原学基础	2	4. 慢性病患者	14
(二) 流感的临床特点和实验室诊断	3	5. 免疫功能低下人群	14
二、流行病学	3	6. 速发型超敏反应	14
(一) 循环毒株及与疫苗株的匹配	3	7. 眼部及呼吸道症状	14
(二) 流感在我国的流行特点和季节性	4	8. 格林巴利综合征	14
(三) 疾病负担	4	9. 硫柳汞	15
1. 健康负担及间接负担	4	10. 与其他疫苗联合接种的安全性	15
(1) 全年龄组	4	(五) 流感疫苗接种的卫生经济学评价	15
(2) 孕妇	4	四、2014-2015 年度接种建议	15
(3) 儿童	5	(一) 抗原组份及适用年龄组	15
(4) 老年人	5	(二) 建议优先接种人群	15
(5) 慢性基础性疾病患者	5	1. 孕妇	15
(6) 医务人员	6	2. 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员	15
2. 流感的经济负担	6	3. 6-23 月龄的婴幼儿	15
三、流感疫苗	7	4. 2-5 岁儿童	15
(一) 流感疫苗的历史和现状	7	5. 60 岁及以上老年人	15
1. 流感疫苗组份的演变	7	6. 特定慢性病患者	15
2. 流感疫苗生产工艺的研发史	7	7. 医务人员	15
3. 流感疫苗株的来源和疫苗生产	7	(三) 接种剂次	15
4. 国际上已上市的流感疫苗	8	1. 6 月龄 -8 岁儿童	15
5. 国内现有疫苗	8	2. 8 岁以上儿童和成人	15
(二)TIV 接种后的免疫反应和免疫持久性	8	(四) 接种时机	15
(三)TIV 的免疫原性、效力和效果	8	(五) 接种部位及方法	15
1. 健康成人	10	(六) 禁忌症	15
2. 孕妇	10	(七) 与其他疫苗的联合接种	15
3. 儿童	10	(八) 部分地区的特殊接种政策	15
4. 学生	12	(九) 流感疫苗预防接种服务实施	17
5. 老年人	12	1. 接种条件	17
6. 慢性基础性疾病患者	13	(1) 登记处	17
7. 医务人员	13	(2) 接种室	17
		(3) 观察室	17
		2. 注意事项	17
		3. 接种记录	17
		4. 不良反应监测与评估	17
		参考文献	18

编写人员

冯录召, 杨鹏, 张涛, 杨娟, 傅传喜, 秦颖, 张奕, 马春娜, 刘兆秋, 王全意, 赵根明, 余宏杰

编写人员单位

102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处, 传染病监测预警重点实验室 (冯录召、杨娟、秦颖、余宏杰);
100013 北京, 北京市疾病预防控制中心 (杨鹏、张奕、马春娜、王全意);
200032 上海, 复旦大学公共卫生学院 (张涛、赵根明);
510440 广州, 广州市疾病预防控制中心 (傅传喜);
100016 北京, 北京华信医院 (刘兆秋)

通讯作者

余宏杰 电话 :010-58900548, Email:yuhj@chinacdc.cn



摘要

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。

为加强对流感预防控制工作的技术指导，促进流感疫苗在我国人群中应用，中国疾病预防控制中心组织专家，参考世界卫生组织 2012 年发布的《流感疫苗立场文件》，综合国内外最新研究进展，编写了《中国季节性流感疫苗应用技术指南（2014-2015）》。本指南系统回顾了流感的病原学、临床特点、实验室诊断、流行病学、疾病负担，流感疫苗的种类、免疫反应机理、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科学证据，尤其是近年来在我国开展的相关研究，并基于现有的科学证据，对 2014-2015 年度疫苗接种给出了推荐建议。

流感疫苗在我国属于二类疫苗，自愿、自费接种。原则上，接种单位应为 ≥ 6 月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌症的人提供免疫服务。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，本指南推荐孕妇、6 月龄 -5 岁儿童、60 岁及以上老年人、慢性病患者、医务人员，及 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员为优先接种对象。

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。

Technical Guidelines for the Application of Seasonal Influenza Vaccine in China (2014-2015) Chinese Center for Disease Control and Prevention

Abstract

Influenza, caused by the influenza virus, is a respiratory infectious disease which can seriously affect human health. Influenza has frequent antigenic variations, and spreads easily. It causes annual epidemics, and outbreaks in places of public gathering such as schools, kindergartens and nursing homes. Certain populations are at high risk for more severe illness from influenza, including pregnant women, younger children, the elderly, and people of any age with certain chronic illnesses.

To strengthen the technical guidance for influenza control and prevention, and to promote influenza vaccination in China, the Chinese Center for Disease Control and Prevention organized a panel of experts review the latest international research on influenza vaccination, including the “*Vaccines against influenza WHO position paper –November 2012*”, and to compile the “*Technical guidelines for the application of seasonal influenza vaccines in China (2014-2015)*”. The guidelines systematically review the published and unpublished literatures (focusing on the latest researches in China) regarding influenza: the etiology, clinic characteristics, laboratory diagnosis, epidemiology, disease burden, types of influenza vaccines, immune reaction mechanisms, durability of immunity, immunogenicity, vaccine efficacy, effectiveness, safety, cost-effectiveness and cost-benefit. On the basis of existing scientific evidences, the guidelines provide the recommendations for influenza vaccination in the 2014-2015 influenza season.

In China, influenza vaccine is a category II vaccine, and vaccine recipients must pay for it. In principle, Points of Vaccination clinics (PoVs) should provide immunization services for all individuals aged 6 months and above who are willing to be vaccinated and have no contraindications. To decrease the risk of severe complications due to influenza infection, the guidelines recommend administering annual seasonal influenza vaccines to pregnant women, children aged 6-59 months, adults ≥ 60 years of age, persons with specific chronic diseases, healthcare workers, and the family members and caregivers of infants < 6 months of age.

The guidelines can be used 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 at medical institutions in the departments of pediatrics, internal medicine, and infectious diseases, the staff members of maternity and child care institutions. The guidelines will be updated periodically as new evidence emerges.



前言

流感 (Influenza) 一直是严重危害全球和我国公众健康的呼吸道传染病。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 估计, 每年流感的季节性流行可导致全球 300 万 -500 万重症病例, 25 万 -50 万死亡 [1]。接种流感疫苗是预防流感的最有效手段。为促进我国流感预防控制工作, 降低流感所致的发病和死亡, 中国疾病预防控制中心组织专家, 综合国内外最新研究进展, 制定了《中国季节性流感疫苗应用技术指南 (2014-2015)》。

本指南是对中国疾病预防控制中心制定的 2007、2008 和 2009 年版《流感疫苗预防接种技术指导意见》进行了更新, 参考了 WHO 2012 年发布的《流感疫苗立场文件》, 基于现有科学证据, 并结合我国实际提出了流感疫苗的应用建议。所引用的证据主要来自于近期国内外发表的相关文献、WHO 和美国免疫实施顾问委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 等权威机构关于流感疫苗的推荐建议。

本指南适用对象包括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。根据流感的国内外研究进展, 本指南今后将不断更新、完善。

一、流感的病原学基础、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。流感在不同的地区和人群所致疾病负担轻重不一, 全球每年约有 5-10% 的成人和 20-30% 的儿童罹患季节性流感 [2]。正是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。

(一) 流感的病原学基础

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 (或 A、B、C) 三型 [3]。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。根据二者的蛋白结构和基因特性, 又可将甲型流感病毒分成多个亚型。目前, 发现的 HA 和 NA 分别有 18 个 (H1-18) 和 11 个 (N1-11) 亚型 [4]。

由于流感病毒的复制没有 RNA 校正酶参与, 所以 RNA 聚合酶每复制大约一万个核苷酸就会出错 [5], 致使其发生突变的频率高于其它病毒; 并且, 流感病毒基因组的节段性使得不同型别病毒同时感染一个细胞时, 就可能发生基因重配, 导致病毒基因组的较大变化。所以, 新复制的流感病毒大多都有突变 [6]。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 [7]。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 [8]。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, 如季节性流感 [9-11]。抗原转变仅发生于甲型流感病毒, 可产生新的亚型。通常由人间流行的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后产生, 这种情况可导致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 [7]。例如, 2009 年流感大流行的甲型 H1N1 病毒 [A(H1N1)pdm09] 就是来源于禽、猪和人的重配株 [12]。

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 [2,13]。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, 如支气管炎 [14]。

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, 也可以通过接触传播 [2,3]。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 [15]。成人和较大年龄儿童一般持续排毒 5 天 (3-8 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 [16]。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 [17]。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 [15,18]。

(二) 流感的临床特点和实验室诊断

流感一般表现为急性起病、发热 (可达 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 [3]。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 [2,3]。

流感的症状仍然是临床常规诊断和治疗的主要依据。常用的筛查标准——流感样症状 (Influenza-Like Illness, ILI: 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 伴咳嗽或咽痛) 具有一定的敏感性, 但特异性欠佳 [19,20]。临床初诊时, 需综合分析 ILI 的细节并结合其他信息, 才能提高诊断流感的准确性。例如, 在流感流行季节, 如果病人具有接触过 ILI 病人、咳嗽、在发病当日咳痰、鼻塞流涕、食欲下降且体温高于 37.8℃ 这 5 项特征, 那么该病人确诊流感的可能性较其他 ILI 病人高 3 倍; 而在非流行季节, 如果病人没有咳嗽和高于 37.8℃ 的发热, 其患流感的可能性则降低了 14 倍 [21]。此外, 感染流感后的症状出现时间也有一定的规律性。一般在感染后的 1 天开始出现症状, 全身症状 (发热、肌肉酸痛、疲乏和头痛) 2-3 天最明显, 但恢复比鼻部不适和呼吸道症状快, 所有症状可持续 8-9 天。只有约 1/4-2/3 的感染者会出现症状, 且与感染的病毒亚型无关 [18,22]。其中, 耳部不适是最为常见的症状, 33-73% 的患者报告耳压异常, 33-47% 的成人主诉耳痛, 其次, 有 58.8% 的感染者会出现包括鼻塞、流涕、咽痛、喷嚏、声嘶等上呼吸道症状。出现咳嗽、呼吸困难和胸部不适等下呼吸道症状的比例有 21%。上述症状也与流感病毒亚型无关。34.9% 的流感患者发热高于 37.8℃, 其中甲型流感病毒感染者的比例比乙型高。由于细胞免疫与病毒清除和症状缓解直接相关, 因此老年人和免疫功能低下人群的症状持续时间更长; 相反, 如果曾通过主动或被动免疫获得了针对流行毒株的免疫或部分免疫, 就可能抵御病毒感染, 或在感染后症状较轻, 或持续时间较短 [18,23]。

流感的病原学诊断需要经实验室确诊, 检测方法包括病毒分离、病毒抗原、核酸和抗体的检测 [3,24,25]。病毒分离是实验室检测的“金标准”, 但对标本取样、转运等有较高要求, 且检测时间较长。病毒核酸检测可用于早期诊断, 以

RT-PCR (real-time RT-PCR 为最佳) 法检测呼吸道标本 (咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物、痰) 中的流感病毒核酸。病毒核酸检测的特异性和敏感性最好, 且能快速区分病毒亚型和亚型, 一般可在 4-6h 内获得结果。病毒抗原检测也可用于早期诊断, 采用免疫荧光法快速检测呼吸道标本中的抗原, 使用单克隆抗体来区分甲、乙型流感, 一般可在数小时以内获得结果。其他还有胶体金试验, 一般可在 10-30 min 获得结果。近年来, 研制了多种快速诊断试剂, 较病毒分离和 RT-PCR, 其特异性可达 90-95%, 敏感性 50-70%, 但儿童病例和甲型流感病例的敏感性要高于成人和乙型流感病例, 而且对其结果的解释应结合患者的流行病史和临床症状综合考虑: 在非流行期, 阳性筛查结果可能是假阳性; 在流行期, 阴性的筛选检测结果可能是假阴性; 这两种情况均应考虑使用 RT-PCR 或病毒分离培养进一步确认。抗体检测可以用于回顾性调查, 对病例早期诊断的意义不大。

二、流行病学

不同亚型、亚型的流感病毒在全球共同循环, 流感活动强度和优势毒株在不同季节或不同时期、同一时期的不同地区不尽相同。流感在不同的地理、气候区域流行特点和季节性规律不同, 与纬度及气象等因素有关。每年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) 循环毒株及与疫苗株的匹配

1952 年, WHO 建立了全球流感监测网络 (Global Influenza Surveillance Network, GISN), 至今已经运行超过半个世纪。2011 年起, GISN 更名为全球流感监测和响应体系 (Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS)。目前 GISRS 包含 6 个 WHO 流感参比和研究合作中心、4 个 WHO 基础规范实验室和 111 个 WHO 成员国的 141 个国家流感中心。通过开展全球性监测, GISRS 监控流感病毒的变异, 根据监测结果为实验室诊断、疫苗、抗病毒药物及风险评估提供推荐建议。2009 年起, 我国的流感监测网络已覆盖全国所有地市, 包括 554 家哨点医院和 408 家流感监测网络实验室。

2009 年以来, A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B 型 Yamagata 系和 Victoria 系在人群中共同循环。同一时期的不同地区, 流感病毒的活动强度和优势毒株不尽相同 [26]。WHO 根据全球流感监测结果, 每年 2 月和 9 月, 分别针对北半球和南半球下一个流感季节的季节性流感疫苗候选株, 进行预测性推荐 [27]。一个流行季中, 若监测显示越来越多的流感分离株为本流行季流感疫苗株的低反应株, WHO 会考虑在下一个流感



流行季更换疫苗推荐株 [28]。所谓疫苗低反应株,即使用流感疫苗株免疫雪貂获得免疫后血清,分别针对监测分离的毒株和流感疫苗株进行血凝抑制实验,二者血凝抑制滴度差异 ≥ 8 倍,则此分离株为低反应株 [29,30]。由于 WHO 对流感疫苗株为预测性推荐,因此可能会出现疫苗株与流行株不匹配的情况;当一个流行季分离的大部分流感毒株为低反应株时,则认为本流行季的疫苗株与流行株不匹配 [31]。A 型流感病毒不匹配主要是由抗原漂移所致;B 型流感病毒则包括两个原因,即抗原漂移,或三价疫苗中的 B 型流感疫苗株系与实际流行株系不同 [31]。例如,在 2003-2004 和 2007-2008 流感流行季出现了 A 型流感疫苗株与流行株不匹配 [28, 32];而 2000-2011 年,有 6 个流感流行季出现了 B 型流感疫苗株与流行株不匹配 [31]。

(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 [33-35]。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 [34-37]。

2013 年,中国疾病预防控制中心余宏杰等开展的一项针对我国不同区域流感季节性的研究显示 [38],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: $\geq 33^\circ \text{N}$ 的北方,呈冬季流行模式,每年 1-2 月份单一年度高峰; $<27^\circ \text{N}$ 的最南方,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。这为我国将来分区域确定流感疫苗免疫接种的最佳时机提供了证据。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。

(三) 疾病负担

1. 健康负担及间接负担

据估计,流感的季节性流行在全球每年导致 5-10% 的成人和 20-30% 的儿童罹患流感 [2], 导致 300-500 万重症病例和 25-50 万死亡 [1]。流感的住院和死亡主要发生在孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础病患者等高危人群。医务人员由于其职业特点,感染流感病毒的风险较高,也容易将病毒传播给就诊的高危人群。

(1) 全年龄组

研究表明,流感每年在我国的季节性流行导致大量发病、住院和死亡。中国疾病预防控制中心余宏杰等在湖北荆州

开展的一项基于人群的住院严重急性呼吸道感染病例 (severe acute respiratory infection, SARI) 监测发现,2010-2011 和 2011-2012, 实验室确诊流感相关 SARI 住院率分别达 115/10 万和 142/10 万,主要集中在 <5 岁儿童 [39]。1996-2000 年,香港特区流感相关急性呼吸道感染、肺炎、脑血管疾病和缺血性心脏病的超额住院分别为 60.6(95% CI: 52.8-67.2)/10 万、29.3(95% CI: 25.8-32.6)/10 万、3.5(95% CI: 1.4-5.8)/10 万和 4.2(95% CI: 1.2-7.0)/10 万,其中 <15 岁儿童和 ≥ 75 岁老人超额住院率最高 [40]。

中国疾病预防控制中心余宏杰等在我国 8 个城市开展的流感相关超额死亡研究显示,2003-2008 年,北方和南方城市平均每年流感相关呼吸和循环系统疾病的超额死亡率分别为 12.4/10 万和 8.8/10 万,其中 86% 以上发生在 ≥ 65 岁老年人 [41]。中国疾病预防控制中心余宏杰等开展的另一项利用有全国代表性的死因监测数据评估流感死亡负担的研究发现,2004-2009 年我国年均流感相关呼吸系统疾病、呼吸和循环系统疾病及全死因超额死亡率分别为 5.0/10 万、11.1/10 万和 13.8/10 万,其中 85% 的流感相关超额死亡发生 ≥ 65 岁老年人 [42]。以上研究结果表明,我国流感相关超额死亡的估计结果与欧美发达国家和热带、亚热带地区类似。

(2) 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。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 [43]。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 v.s. 1.8/1000 名住院孕妇) [44]。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) [45]。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) [46]。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 [47]。

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 [48-52]。中国疾病预防控制中心余宏杰等对 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 [50]。

有限的研究显示, 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 [53,54]。近期一项 meta 分析显示, 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 [53]。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) [55]。

(3) 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 [56]。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 [57]。在某些高流行季节, 儿童流感年感染率可高达 50% 左右 [58,59]。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 [60,61]。

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 [62,63]。<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 [64-66]。中国疾病预防控制中心余宏杰等在湖北荆州开展的基于人群的研究表明, 流感导致的 SARI 住院患者主要集中在 <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) [39]。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 [67]。

流感流行可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤。美国一项研究发现, 一个流行季节, 每 100 名学生, 有 28 名发病, 致缺课 63 天, 父母旷工 20 天和 22 个家庭出现继发病例 [68]。2003-2006 年期间, 香港特区每年每 1 万人中因 A 型和 B 型流感感染导致学生缺课 662-1046 天, 父母缺勤 214-336 天 [69]。<5 岁儿童中, 41% 的流感患儿平均需就诊 2 次以上 [70]。

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% [70-75], 住院的儿童 ARI 或 SARI 病例中为 1.4-35.4% [76-81]。

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。然而, 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 [82]。

(4) 老年人

流感感染是老年人的重要死因。1999-2010 年英国 ≥ 75 岁老年人的死亡病例中 2.5-8.1% 由流感感染所致 [83]。我国全国范围及广州、香港等地的流感超额死亡研究显示, ≥ 65 岁老年人流感相关的呼吸和循环系统疾病、全死因超额死亡率分别为 64-147/10 万、75-186/10 万 [41,82,84,85], 与新加坡 [85,86]、葡萄牙 [87]、美国 [88] 等周边和欧美发达国家接近 (见表 1)。

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, ≥ 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 ≥ 65 岁老年人 [41,42,82,84,85]。同样, 美国 1976 - 2007 年流感相关超额死亡中, ≥ 65 岁老年人约占 90% [89]。高龄组老年人的死亡风险更高。新加坡 ≥ 65 岁老年人流感相关死亡率是全年龄组的 11.3 倍 [86]; 美国 ≥ 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 [88]。

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。中国疾病预防控制中心余宏杰等在 2010-2012 年在湖北荆州开展的基于人群研究发现, ≥ 65 岁老年人中确诊流感导致的 SARI 病例住院率为 89-141/10 万 [39]。香港特区一项关于 1996-2000 年流感相关超额住院的研究发现, 65-74 岁和 ≥ 75 岁老年人中流感相关的超额住院率分别为: 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) [40]。美国一项研究显示, 诊断为“流感及肺炎”的患者中, 患有慢性病的 ≥ 65 岁老年人流感相关超额住院率为 476-636/10 万, 为同样具有慢性病的青年人的 6-8 倍; 无慢性病史的老年人流感相关超额住院率为 150-172/10 万, 为无慢性病史的青年人的 6-7 倍 [90]。

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 [91-95]。

(5) 慢性基础性疾病患者

慢性基础性疾病患者比同龄健康成人感染流感病毒后, 更易出现严重疾病或死亡, 其流感相关住院率和超额死亡率明显高于未患病者。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、其它肺部疾病)、心脏病 (动脉粥样硬化性心脏病、心肌病、慢性充血性心衰、先天性心脏病)、神经发育障碍 (脑瘫、肌肉营养不良、认知障碍)、代谢性疾



表 1 不同国家和地区 ≥ 65 岁老年人流感相关超额死亡率比较

作者	国家 / 地区	研究时间	流感相关超额死亡率 (/10 万)		
			全死因	呼吸和循环系统疾病	肺炎和流感
Yu et al. [42]	中国全国	2004-2009	145.5	117.8	-
Feng et al. [41]	北方 3 城市	2003-2008	150.8	106.0	3.1
Feng et al. [41]	南方 5 城市	2003-2008	75.4	64.3	3.6
Wang et al. [84]	广州市	2010-2012	185.6	146.9	30.4
Yang et al. [85]	广州市	2004-2006	111.3	104.1	-
Yang et al.[85]	香港特区	2004-2006	103.7	78.7	-
Wu et al. [82]	香港特区	1998-2009	89.7	-	-
Chow et al. [86]	新加坡	1996-2003	167.8	155.4	46.9
Yang et al. [85]	新加坡	2004-2006	80.5	46.0	-
Nunes et al. [87]	葡萄牙	1980-2004	155.8	-	16.9
Thompson et al. [88]	美国	1976-1999	132.5	98.3	22.1

病（糖尿病）、免疫功能障碍（HIV/AIDS、化疗、使用免疫抑制剂的器官移植病人、慢性皮质激素治疗）、采用透析治疗的慢性肾功能不全、慢性肝病（特别是肝硬化）、病态肥胖、血液系统疾病（镰状细胞性贫血、地中海贫血）及长期服用阿司匹林的青少年（有发生 Reye’s 综合征的风险）。

1996-2000 年，美国 ≥ 65 岁老人中，患和未患慢性基础疾病者流感相关住院率分别为 560/10 万和 190/10 万 [96]。2001-2007 年，英国慢性病患者的流感相关住院率为 71/10 万，是健康对照人群的 2.6 倍；英国每年流感相关死亡中，慢性病患者占 72% [97]。韩国研究显示，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）[98]。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）（ $p < 0.0001$ ）[99]。

(6) 医务人员

医务人员由于在日常诊疗活动中接触流感患者的机会较多，因而暴露于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）[100]。医院内发生流感暴发疫情时，医务人员感染流感病毒的风险更高，护理流感患者的医务人员罹患率可高达 11-

59% [101]。此外，医院内不同科室、不同类型医务人员的流感感染风险也不相同，临床科室医务人员的罹患率明显高于其他部门 [102]，护士的罹患率高于其他医务人员 [103]。

我国针对医务人员也开展了流感疾病负担的调查。2008 年 12 月 -2009 年 1 月，在北京开展的一项前瞻性整群随机临床试验显示，未佩戴口罩、佩戴医用口罩和佩戴 N95 口罩的医务人员中，实验室确诊流感 4 周发病率分别为 1.3%、1.0% 和 0.3% [104]。2004 年 10 月 -2005 年 5 月，台湾地区开展的回顾性调查研究显示，未接种疫苗的医务人员流感样病例的发病率为 15.0% [105]。此外，流感还造成医务人员劳动力的损失，香港特区一项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 [106]。

医务人员感染流感病毒可增加院内感染和社区传播的风险。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 [107]，75% 以上的医务人员在出现流感样症状后仍继续工作 [101,108]。因此，如果不采取有效的防护措施，会增加其他医务人员 [109] 和就诊、住院患者及其家属的感染风险 [101]，尤其对婴幼儿、老年人和慢性病患者等高危人群产生较大影响，感染后容易引起重症或死亡。

2. 流感的经济负担

我国流感经济负担相关研究数量有限，且多集中在经济



发达的城市地区, 仅有一项尚未发表的研究覆盖到全国29个省市(西藏和辽宁除外)[63,69,70,110-112]。各项研究提示, 流感门诊病例的直接医疗成本为156-398元/人, 间接成本为198-244元/人[63,69,70,110]。流感住院病例的经济负担明显高于门诊病例, 29省市调查结果显示直接医疗成本为4783元/人(IQR: 2949-7286元/人)、直接非医疗成本为1307元/人(IQR: 706-2193元/人)、间接成本为626元/人(IQR: 322-1053元/人)。上海≥60岁流感住院患者直接医疗成本为10934±12409元/人, 患慢性基础疾病者的医疗成本(15072±16654元/人)显著高于无基础疾病者(7624±5997元/人)($p<0.05$)[110]。苏州<5岁流感住院患者直接医疗成本为3931元/人(IQR: 3024-5216元/人); 收入重症监护室治疗患者的直接医疗成本(中位数8335元/人, IQR: 7075-9986元/人)高于普通病房就诊病例(中位数3875元/人, IQR: 3018-5078元/人)($p<0.05$)[111]。长沙、成都和济南三城市的流感住院病例医疗成本调查显示, <15岁儿童、16-64岁成人和≥65岁老人直接医疗成本中位数分别为1541元/人、5696元/人和15094元/人, 高危人群的直接医疗成本是低危人群的6倍[112]。

2008、2009两年, 估计珠海市的流感门诊患者分别为5568例和26275例, 直接经济负担分别为137万和616万元[63]。2003-2005年, 香港特区<18岁儿童流感住院的直接和间接经济负担为288万和365万美元[69]。

三、流感疫苗

(一) 流感疫苗的历史和现状

1. 流感疫苗组份的演变

流感疫苗的研发随着流感病毒分离和培养技术的成熟, 以及流行毒株的变化而不断演变[113]。1933年, 首次在雪貂身上分离到A型流感病毒。1940年, 首次分离到B型流感病毒, 1945年二价全病毒灭活流感疫苗[A(H1N1)和B型]在美国开始广泛应用。1958年, 随着A(H2N2)代替A(H1N1)在人间流行, 随后研制了含有A(H2N2)和B型病毒的新型二价流感疫苗。1968年, A(H3N2)出现导致大流行, 并替代A(H2N2)成为季节性流感, 1970年二价流感疫苗的毒株也随之替换为A(H3N2)和B型。1978年, A(H1N1)病毒重新出现, 并与A(H3N2)和B型流感病毒在人间共同循环。随后, 三价流感疫苗[A(H1N1)+A(H3N2)+B型]问世, 以提高疫苗对同时循环的2种A型病毒的预防作用。1987和1988年B型Victoria系和Yamagata系毒株出现后, 两种B型流感病毒共同循环, 但流感疫苗一直仍为三价疫苗, 其中B型毒株根据全球流感监测结果在B(Victoria)和B(Yamagata)两个系中选择。2012年起, WHO在推荐三价疫苗毒株

[A(H1N1)+A(H3N2)+B(Victoria)或B(Yamagata)]的同时, 也推荐另外一个系的B型毒株用于四价流感疫苗的生产, 即同时包括B(Victoria)和B(Yamagata)两个系。

2. 流感疫苗生产工艺的研发史

1936年鸡胚培养流感病毒获得成功, 这使得大量生产人用疫苗成为可能。通过鸡胚培养制成的全病毒灭活疫苗于1941年首次在美国获准使用[114]。1968年, 流感病毒裂解疫苗上市。由于裂解疫苗保留了病毒的免疫原性同时极大降低了反应原性, 采用裂解技术制备的裂解疫苗成为常规使用的疫苗[115-119]。在裂解的基础上使用额外的纯化步骤去除内抗原(即核衣壳和基质蛋白)而成为亚单位疫苗。

为了增加亚单位疫苗的免疫原性, 部分厂家还研制了佐剂流感疫苗。佐剂是与特异性抗原共同使用后, 能产生比抗原单独使用更强免疫效果的物质。因此, 佐剂可以起到节约抗原的作用, 从而可增加疫苗产量, 这在流感大流行时是一个潜在的好处。目前已上市的有MF59水包油乳状液型佐剂流感疫苗、病毒小体(virosome)流感疫苗和单磷酸脂质A(Monophosphoryl lipid, MPL)佐剂大流行流感疫苗。但2010年芬兰和瑞典有关含佐剂的甲型H1N1流感大流行疫苗与嗜睡症可能相关的报道, 对佐剂的安全性提出了更高的评估要求。

为进一步提高流感疫苗在高危人群中的免疫原性, 近年来国际上还研发并上市了皮内注射疫苗、高剂量疫苗和鼻喷减毒活疫苗等。

3. 流感疫苗株的来源和疫苗生产

早在1947年, 也就是流感疫苗商业化的两年后, 人们就认识到流感病毒HA的抗原性改变(即抗原漂移)将显著降低疫苗的效果[120,121], 因此疫苗组份需每年更新, 以有效针对北半球和南半球的新流行毒株[122,123]。流感疫苗毒株来源于WHO全球流感监测和响应系统得到的分离株, 原始分离株经过传代制备为参考株, 然后分发到厂家制备种子批。通常情况下, 原始野生病毒株在鸡胚中生长性能不佳, 因此需要研究数个抗原性相近的备选株, 分析其制备高产重配株的潜能、生长特性和最优的培养条件(如时间和温度)。

鸡胚培养生产流感疫苗自1945年开始在美国上市使用, 经过几十年的生产经验, 已成为世界公认的最成熟、最安全的生产方法。传统的流感疫苗生产大致分为六个步骤, 包括病毒培养、收获、纯化、裂解、灭活和终过滤, 成为单价流感疫苗原液, 这些步骤因不同厂家的工艺不同可有所不同。各国法规对于生产流感疫苗的鸡胚蛋均有特别的要求, 如毒种传代和制备用鸡胚应来源于无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)鸡群, 疫苗生产用鸡胚应来源于封闭式房舍内饲养的健康鸡群, 选用9-11日龄无畸形、血管清晰、活动的鸡胚。灭活流感疫苗中加入的抗生素不是活性成分,



在终成品中已经降低到痕量或无法检测的水平。大多数单剂型流感疫苗不含硫柳汞，这样的疫苗被称为无防腐剂疫苗。

近年来，针对使用哺乳动物细胞，如狗肾细胞 (Madin Darby Canine Kidney, 简称 MDCK 细胞) 或非洲绿猴肾细胞 (African green monkey kidney cell, 简称 Vero 细胞) 作为灭活流感病毒培养的基质细胞做了大量研究。经细胞培养的流感病毒其抗原多样性优于鸡胚培养，细胞培养工艺的生产时间短，在流感大流行时具有独特的优势。

4. 国际上已上市的流感疫苗

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)，均包括三价或四价疫苗。三价流感疫苗组份含有 A(H3N2)、A(H1N1) 和 B 型毒株的一个系，四价流感疫苗组份含 A(H3N2)、A(H1N1)、B(Victoria) 和 B(Yamagata)[2]。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 [2]，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 HA15 μg ，0.25ml 剂型 (适用于 6-35 月龄婴幼儿) 含每种组份毒株 HA 7.5 μg ；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 [2]。

近年来，开发和上市了皮内接种的流感灭活疫苗，供 18-59 岁成人接种，每剂各含 HA9 μg ，免疫原性与 15 μg HA 肌肉内接种相同；供 ≥ 60 岁老年人接种的每剂各含 HA 15 μg ，免疫原性比 15 μg HA 肌肉内接种好，与佐剂疫苗类似 [124-127]。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 [128-130]。目前，欧洲批准了三种佐剂亚单位疫苗，其中两种是水包油乳剂 MF59 和 MPL 系列的 AS03 佐剂，第三种是脂质体样颗粒 (liposom-like particle) 病毒小体佐剂。

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。2012 年，一种四价 LAIV 在美国获得上市许可 [2]。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。目前在美国已上市的流感疫苗见表 2。

5. 国内现有疫苗

我国已上市的流感疫苗均为三价灭活流感疫苗 (Trivalent Inactivated Influenza Vaccine, TIV)，目前有 16 家国内外厂家供应季节性流感疫苗，主要是裂解疫苗和亚单位疫苗。具体厂家及其产品信息见表 3。

(二) TIV 接种后的免疫反应和免疫持久性

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 [131,132]:(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。

流感疫苗既诱导体液免疫又诱导细胞免疫。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 的抗体。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。在外周血中流感病毒特异性抗体产生细胞的数量在接种后 1 周达到高峰，而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，但是可能在未接触过流感抗原者和老年人中需要 4 周或更长时间，才能达到高峰 [133,134]。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 [135]。

灭活疫苗在健康的年轻人中诱导快速的全身和局部免疫应答 [134]。在疫苗接种 2 周内，高达 90% 正常个体产生 1:40 或更高的 HI 抗体，第二针使抗体滴度增加很少。血清抗体高峰产生在接种后 4-6 周。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 [116]。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。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，三种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，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。

(三) TIV 的免疫原性、效力和效果

疫苗的效力 (Efficacy) 用于衡量某种疫苗在设对照的临床试验中是否收效良好；效果 (Effectiveness) 则指疫苗在常规免



表 2. 美国已上市的流感疫苗 (2014-2015 年度)

商品名	生产厂家	规格	适用人群	途径
标准剂量的四价流感灭活疫苗				
Fluarix 四价	葛兰素史克	(单剂)0.5ml/ 注射器	≥ 3 岁	肌肉注射
FluLava 四价	ID 公司 (葛兰素史克)	(单剂)0.5ml/ 注射器	≥ 3 岁	肌肉注射
		(多剂)5.0ml/ 瓶	≥ 3 岁	肌肉注射
Fluzone 四价	赛诺菲巴斯德	(单剂)0.25ml/ 注射器	6-35 月	肌肉注射
		(单剂)0.5ml/ 注射器	≥ 3 岁	肌肉注射
		(单剂)0.5ml/ 瓶	≥ 3 岁	肌肉注射
		(多剂)5.0ml/ 瓶	≥ 6 月	肌肉注射
标准剂量的三价流感灭活疫苗				
Afluria	CSL 公司	(单剂)0.5ml/ 注射器 (无针头)	≥ 9 岁	肌肉注射
		(多剂)5ml/ 瓶	≥ 9 岁	
Fluarix	葛兰素史克	(单剂)0.5ml/ 注射器	≥ 3 岁	肌肉注射
FluLaval	ID 公司 (葛兰素史克)	(单剂)0.5ml/ 注射器	≥ 3 岁	肌肉注射
		(多剂)5ml/ 瓶	≥ 3 岁	肌肉注射
Fluvirin	诺华	0.5ml/ 注射器	≥ 4 岁	肌肉注射
		5ml/ 瓶	≥ 4 岁	肌肉注射
Fluzone	赛诺菲巴斯德	(单剂)0.5ml/ 注射器	≥ 3 岁	肌肉注射
		(多剂)5.0ml/ 瓶	≥ 6 月	
Fluzone Intradermal	赛诺菲巴斯德	0.1ml/ 皮内注射针	18 月 -64 岁	皮内注射
细胞培养的三价流感灭活疫苗，标准剂量				
Flucelvax	诺华	0.5ml/ 注射器	≥ 18 岁	肌肉注射
高剂量，三价流感灭活疫苗				
Fluzone High-dose	赛诺菲巴斯德	0.5ml/ 注射器	≥ 65 岁	肌肉注射
重组三价流感疫苗				
FluBlok	Protein Sciences	0.5ml/ 瓶	18-49 岁	肌肉注射
四价流感减毒活疫苗				
FluMist 四价	阿斯利康子公司 Medimmune	0.2ml 鼻喷	2-49 岁	鼻喷

资料来源: 美国食品和药品管理局官网。



表 3. 国内注册的流感疫苗类型、规格（截至 2014 年 9 月）

厂家	疫苗类型	规格
天士力金纳生物技术（天津）有限公司	亚单位	0.5ml
兰州生物制品所	裂解	0.5ml、0.25ml
	全病毒	1.0ml
北京天坛生物制品股份有限公司	全病毒	1.0ml、0.5ml
	裂解	0.5ml
长春长生生物科技股份有限公司	全病毒	0.5ml
江苏先声卫科生物制药有限公司	裂解	0.5ml、0.25ml
浙江天元生物药业有限公司	裂解	0.5ml、0.25ml
大连汉信生物制药有限公司	裂解	0.5ml
上海生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5ml、0.25ml
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5ml、0.25ml
华兰生物疫苗有限公司	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
北京科兴生物制品有限公司	裂解	0.5ml、0.25ml
雅培贸易（上海）有限公司	亚单位	0.5ml
深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司	裂解	0.5ml、0.25ml
葛兰素史克（中国）投资有限公司	裂解	0.5ml、0.25ml
瑞士科伯纳有限公司	亚单位（类病毒体）	0.5ml

数据来源：国家食品药品监督管理总局。

疫规划中应用时收效是否良好。流感疫苗的效力和效果受诸多因素影响，包括受种者年龄、免疫力、疫苗株与循环毒株的匹配程度、研究设计、测量指标等。测量流感疫苗效力和效果的指标较为广泛，包括对实验室确诊流感、就诊的急性呼吸道疾病（medically attended acute respiratory illness, MAARI）或流感样病例、流感和肺炎相关住院或死亡、循环毒株的血清阳转率等结局的预防作用。利用特异性指标（如实验室确诊流感）评价疫苗的效力和效果，通常高于非特异性指标（如 MAARI）[136]。观察性研究比较接种组和未接种组测量结局的差异时，利用非特异性指标比实验室确诊结局更易出现偏倚。另外，利用实验室确诊结局评价疫苗效力的研究中，也可能受到诊断方法灵敏度的影响。2012 年一项模拟研究发现，流感感染诊断的灵敏度每降低 1%，疫苗效果将低估 4% [137]。

1. 健康成人

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（randomized controlled trial, RCT）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 [138,139]。

2012 年一项流感疫苗 RCT 的系统综述估计，TIV 对 18-65 岁健康成人预防确诊流感的效力为 59% (95% CI: 51-67%) [140]。2014 年另一项关于健康成人接种流感疫苗 RCT 的系统综述，纳入的研究更新至 2013 年 5 月，估计 16-65 岁健康成人接种 TIV，对确诊流感的预防效力为 60% (95% CI: 53-66%)，对 ILI 的预防效果为 16% (95% CI: 5-25%)；当疫苗株和循环株匹配时，接种 TIV 可减少 42% (95% CI: 9-63%) 的 ILI 就诊 [141]。



我国关于流感疫苗效力和效果的 RCT 研究较少，多为队列研究。一项对 1998 年 3 月至 2008 年 5 月国内文献的系统综述 [142] 纳入了 2 项 RCT 和 11 项队列研究，其中 1 项 RCT 发现流感疫苗对 20-50 岁成人 ILI 的预防效果为 73%[143]，而队列研究的 meta 分析估计流感疫苗对成人 ILI 的预防效果为 30%(95% CI: 17-41%)。由于观察性研究易受偏倚影响，以实验室确诊流感为研究结局的 RCT 的 meta 分析结果可作为疫苗效力的最佳证据。

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 [144]。2004-2005 年度一项在孟加拉国开展的随机对照临床试验，纳入了 340 名孕晚期的孕妇，其中 172 名孕妇接种 TIV，168 名孕妇接种 23 价肺炎多糖疫苗作为对照，随访整个孕期及婴儿出生后 6 个月。结果发现，与对照组相比，接种 TIV 能降低孕妇 36% 和婴儿 29% 的发热呼吸道疾病，TIV 接种组的婴儿出生 6 个月内实验室确诊流感感染减少 63%[145]。2011-2012 年南非针对 194 名感染 HIV 的孕妇及 2116 名未感染 HIV 的孕妇开展的随机对照临床试验发现，流感疫苗在感染和未感染 HIV 的孕妇中免疫原性均较好，两组孕妇及其婴儿接种 TIV 一个月后，血清阳转率均高于安慰剂对照组。接种 TIV 可为两组孕妇及未暴露 HIV 的婴儿的流感感染提供一定的保护，对未感染 HIV 的孕妇及其婴儿疫苗效力分别为 50.4%(95% CI: 14.5-71.2%) 和 48.8%(95%

CI: 11.6-70.4%)；对感染 HIV 的孕妇疫苗效力为 57.7%(95% CI: 0.2-82.1%)[146]。美国一项前瞻性观察队列研究显示，孕期接种流感疫苗，使婴儿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% 和 39%，接种组孕妇的婴儿在 2-3 月龄时流感抗体滴度也显著高于未接种组 [147]。然而，1997-2002 年美国一项回顾性研究显示，TIV 接种组的孕妇及其婴儿 ILI 发病无明显降低 [148]，1995-2001 年一项回顾性队列研究，也未发现接种组孕妇的婴儿呼吸系统疾病就诊率的显著下降 [149]。

3. 儿童

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。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 剂流感疫苗后，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 [150]。

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、流感活动强度等有关，以病毒培养或 RT-PCR 确诊流感作为测量结局的研究不多。2007-2008、2008-2009 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%)[151]。一项设置安慰剂对照的临床试验

表 4. 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 ≥ 1 剂次	72.3 (48.5, 85.1)	49.5 (35.3, 60.6)
36-59 月龄		
接种 ≥ 1 剂次	82.6 (-6.0, 97.1)	58.2 (38.7, 71.4)
6-59 月龄		
接种 ≥ 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)



发现, 接种流感疫苗对 3-9 岁儿童确诊流感的保护效力为 56%, 10-18 岁则为 100%[152]。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 [153]。美国一项随机、双盲、安慰剂对照试验研究共纳入 786 名 6-24 月龄儿童, 以病毒培养确诊流感作为观察指标, 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 [154]。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。

2012 年一项对流感疫苗效果的 Meta 分析指出, 在覆盖 8 个流行季节的 6 项研究中, 流感疫苗对 3 个流行季节的 6-59 月龄儿童具有中等保护效果 [140]。国内开展的 2008-2013 流行季节流感疫苗效果的病例对照研究, 以 RT-PCR 确诊流感为观察结局, 也表明接种流感疫苗对 6-59 月龄儿童具有中等的保护效果, 2010-2011、2011-2012 年度疫苗效果分别为 73.2% 和 52.9%(表 4)[155,156], 2012-2013 年度对 8-83 月龄儿童 A(H1N1)pdm09 亚型的保护效果为 67%(95% CI: 58-74%)。

流感疫苗对大龄儿童的保护效果可能优于低龄儿童 [151,157]。2012 年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%)[140]。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%(表 4)[155]。

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 [156]。2010-2012 两个年度结果提示类似现象(表 4)[155]。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%)[155]。

罹患慢性基础性疾病的儿童较健康儿童的免疫原性更低 [158], 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 [159]。

4. 学生

学生接种流感疫苗可有效降低流感发病率。2000 年 11 月-2001 年 6 月, 国内对某学校 400 名 7-12 岁小学生进行为期 7 个月的观察, 发现接种流感疫苗组学生的 ILI 发生率为 9.5%(19/200), 显著低于对照组的 25.5%(51/200)[160]。

在校学生接种流感疫苗可提高直接保护作用及群体免疫, 后者可阻断流感在家庭和社区中的传播, 从而产生对社区人群的间接保护作用。2010-2011 年度美国开展的一项对 4 所接种流感疫苗和 4 所未组织接种的对照小学共 4455 名研究对象的研究, 以 PCR 确诊流感为测量结局, 接种学校和对照学校的流感疫苗接种率分别为 32.7% 和 2.7%, 结果疫苗效果为 67.0%(95% CI: 45.4-80.1%)。与对照学校相比, 接种学校的流感发病率降低 30.8%(95% CI: 10.1-46.8%), 未接种疫苗的学生比接种的学生缺课显著增加(4.3 v.s. 2.8 天/100 学日); 同时, 与对照学校相比, 近 50% 的疫苗覆盖率可对该学校内未接种疫苗的儿童产生间接保护作用 [161]。美国另一项对 28 所中小学进行的流感疫苗干预研究表明, 在流感高峰期, 疫苗干预学校(接种率 47%)的家庭儿童流感样症状的发生率(17%)低于对照学校(26%), 家庭成人流感样症状发生率在疫苗干预学校(8%)也显著低于对照组(13%)[162]。美国一项对两所小学(流感疫苗接种率 52%)及附近两所学校(接种率 28%, 对照组)的对比研究发现, 以因发热或咳嗽缺勤 ≥ 1 天为观察指标, 高接种率学校的缺勤率(26.5%)显著低于对照组(38.9%)[163]。

5. 老年人

老年人可能由于免疫系统退化, 导致其对流感疫苗的免疫原性下降 [164]。一项对 1986-2002 年 31 项 ≥ 58 岁人群 HAI 抗体反应性研究的综述表明, 与年轻人接种流感疫苗后对 A(H1N1)、A(H3N2) 及 B 型病毒 60%、62% 及 58% 的血清抗体阳转率相比, 老年人仅为 42%、51% 和 35%; 以血清保护(HAI 抗体滴度 $\geq 1:40$)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%[165]。尽管 HAI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 对健康年轻人可达到近 50% 的临床保护效果, 但在老年人中的情况可能不同。

美国一项研究在社区对 ≥ 60 岁居民开展的随机对照试验表明, 疫苗株和循环毒株匹配的季节中, 接种流感疫苗对血清学诊断确诊流感的保护效力为 58%(95% CI: 26-77%); 但由于“抗体天花板”效应, 该项研究可能高估疫苗效力 [166]。养老院中接种流感疫苗对老年人急性呼吸道疾病的预防效果为 20-40%[167,168]。然而, 护理机构中老年人发生的流感暴发表明, 当流行株发生抗原漂移时, 接种流感疫苗无明显效果 [169,170]。

接种流感疫苗可降低 ≥ 65 岁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 [171]。2007 年一篇对 18 项社区居住老年人的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 [172]。但这些研究利用非特异的临床结局而非实验室确诊流感作为评价指标, 可能影响结论的准确性。

6. 慢性基础性疾病患者

在 CD4+ 细胞计数较低 HIV 感染者中, TIV 免疫原性较差, 疫苗效果可能降低 [173-175], 接种第 2 剂也不能提高其免疫反应 [174]。对于癌症患者和器官移植接受者, 接种 1 剂 TIV(含或不含佐剂) 在成人和儿童中仅能诱导中等的免疫应答 [176,177], 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 [176]。在感染 HIV 的成人和儿童中使用 MF59 佐剂的季节性流感疫苗的研究表明, 在此类患者中使用含佐剂的疫苗可能是有益的 [178]。

2011 年一篇系统综述汇总了不同人群接种流感疫苗的效果 [179], 表明流感疫苗在多种基础性疾病患者中有效 [180-190], 但有关肺炎、住院和死亡等重要结局的高质量证据较少。2006 年一项系统综述 [186] 中对两个 RCT[191,192] 的 Meta 分析表明, 慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者接种 TIV 预防流感的效力为 81%(95% CI: 52-93%), 可平均减少 0.37(95% CI:0.11-0.64) 次 COPD 恶化。我国开展的队列研究也表明, 接种 TIV 可以减少 COPD 和慢性支气管炎的急性感染和住院 [193-196]。成都一项队列研究发现, 与未接种疫苗的对照组相比, TIV 接种 3 个月、6 个月 COPD 急性加重的住院天数分别减少 3.3 天、7.1 天 [193]。仅 1 项 RCT 研究了哮喘患者接种流感疫苗的效果 [183,197,198], 未发现其减少哮喘发病或降低流感相关哮喘发作的持续时间和严重性的作用。

2013 年一项流感疫苗与心血管疾病相关 RCT 研究的 Meta 分析表明, 心血管疾病患者接种流感疫苗可降低主要心血管事件风险 (RR 值 0.64, 95% CI: 0.48-0.86), 对急性冠脉综合征患者的预防效果 (RR 值 0.45, 95% CI: 0.32-0.63) 比非急性冠脉综合征患者更大 [180]。未发现有关肝病、肾病和糖尿病患者接种流感疫苗的效果的系统综述。仅有 1 项韩国肝硬化病人接种流感疫苗的 RCT, 估计在该人群中对确诊流感的预防效力为 76% (95% CI: 18-93%), 但对 ILI 的预防效果无显著性 [199]。

WHO 对两项 HIV 感染者中的 RCT 研究汇总分析, 发现接种流感疫苗对预防确诊流感的效力是 75%(95% CI: 9-96%) [200-202]。一项评估血液系统恶性肿瘤患者中流感疫苗效果的系统综述, 纳入了两个低质量 RCT, Meta 分析显示对流感病毒感染的预防效果为 44% (95% CI: 28-56%), 对肺炎和住院的预防效果分别为 61%(95% CI: 22 - 81%) 和 83%(95% CI:

69-91%)[190]。

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, TIV 在医务人员中的免疫原性也应当良好。

2011 年一项医务人员中流感疫苗效果研究的系统综述认为, 流感疫苗直接减少医务人员实验室确诊流感感染的证据仍然有限 [203]。医务人员中以实验室确诊流感为观察结局的高质量 RCT 仅有 1 项 1999 年发表的研究, 发现流感疫苗在医务人员中预防血清学确诊流感的效力为 88%(95% CI: 59-96%) [204]。还有两项 RCT 和一项队列研究报告了医务人员接种流感疫苗后的其它结局, 包括 ILI 发病数、ILI 症状持续天数和呼吸道感染导致的缺勤, 但研究中的随机化、分组隐匿、盲法、ILI 定义等多个环节可能存在问题, 并且均未进行任何流感实验室检测, 因此研究结果可能受到偏倚影响 [205-207]。我国有两项相关队列研究 [208,209], 认为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, 但研究中未采用盲法措施、未进行流感实验室检测。其中, 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 [209]。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, 接种组为 1.7 天, 对照组为 3.0 天 [208]。

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, 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在于减少病人的流感相关疾病。我国尚无相关研究报道。国外开展了若干 RCT 和队列研究 [210-216], 但研究中存在未采用盲法、统计效力低、未考虑失访或病例选择偏倚等问题, 偏倚风险均较大。Cochrane 系统综述对相关 RCT 进行的 meta 分析发现 [210-213,217], 医务人员接种流感疫苗对长期医疗护理机构中老年病人的血清学确诊流感 (OR 值 0.86, 95% CI: 0.44-1.68)、肺炎发病 (OR 值 0.71, 95% CI: 0.29-1.71) 和肺炎死亡 (OR 值 0.87, 95% CI: 0.47-1.64) 的预防效力不显著, 但是可显著降低其 ILI 发病 (RR 值 0.71, 95% CI: 0.58-0.88)、ILI 就诊 (OR 值 0.48, 95% CI: 0.33-0.69) 和全死因死亡率 (OR 值 0.68, 95% CI: 0.55-0.84)。此外有模型分析显示, 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, 当医务人员接种百分比从 0% 提高到 100% 时, 最多可预防病人中约 60% 的流感感染 [218,219]。



(四) TIV 的安全性

一般认为 TIV 是安全的, 不过注射部位一过性局部反应也很常见 ($> 1/100$); 既往无流感疫苗抗原暴露史的受种者 (如幼儿) 可出现发热、全身不适、肌痛及其他全身性不良事件 [2]。通常情况下, 此类不良事件较少在成人中发生 [220]。

疑似预防接种异常反应 (Adverse Events Following Immunization, AEFI) 是指在预防接种过程中或接种后发生的可能造成受种者机体组织器官功能损害, 且怀疑与预防接种有关的反应或事件。我国 AEFI 监测系统自 2005 年开始试点监测, 2008 年覆盖到全国。2005-2012 年的 8 年间, 共计收到季节性流感疫苗 (包括裂解、全病毒及亚单位疫苗) 相关的不良事件报告 7095 例 [221-226]。2010 年起, 对收到的不良事件进行了分类, 2010-2012 年共计收到不良事件报告 5092 例, 其中, 严重 AEFI 98 例, 非严重 AEFI 4994 例 [224-226]。

1. 儿童: 我国目前针对儿童流感疫苗接种后的安全性研究多为上市前后的 RCT。研究发现, 国产和进口流感疫苗相比, 安全性无显著性差异, 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), 且程度均较为轻微, 极少出现重度反应 [227-239]。国外研究发现, 接种灭活流感疫苗后的高热惊厥常见于低龄儿童, 当儿童同时接受肺炎链球菌结合疫苗时风险更高, 但 > 4 岁儿童中未发现风险增高 [96]。

2. 成年人: 我国目前针对成年人流感疫苗接种后的安全性研究也多为上市前后的 RCT。常见反应多为接种局部的红、肿、热、痛等局部反应以及一过性的发热、头痛、肌痛等全身反应 [143, 227-241]。美国针对成年人的安慰剂对照研究以及美国 CDC 疫苗不良事件报告系统分析表明, 成年人接种灭活流感疫苗后最常见的不良事件是接种部位的疼痛、发热、肌痛及头痛 [242, 243]。

3. 孕妇和新生儿: 国外大量数据表明, 孕妇接种流感疫苗后不会对孕妇的妊娠结局及胎儿造成危害 [244-251]。江苏省一项前瞻性队列研究纳入 122 名接种 A(H1N1)pdm09 单价疫苗的孕妇, 以 104 名未接种任何疫苗的孕妇为对照, 发现接种组的 AEFI 发生率为 3.3%, 两组孕妇的自然流产、过期妊娠等发生率无显著差别, 两组孕妇的所有新生儿均健康 (Apgar 评分 ≥ 7) [252]。由于国内孕妇季节性流感疫苗接种率极低, 故迄今尚无系统的关于孕妇接种流感疫苗后针对孕妇和及其新生儿的安全性报道。

4. 慢性病患者: 2000 年 9 月 -11 月美国一项 1952 名患有哮喘的儿童和成人参与的盲法随机交叉研究中, 流感疫苗接种后 2 周内, 任何年龄组均无哮喘加重率增加的报告 [253]。1999 年 10 月 -12 月美国一项前瞻性队列研究发现, ≥ 65 岁

或 18-64 岁患有一种或以上慢性病的住院患者不良事件的发生率与门诊患者相似 [254]。国内有限的研究表明, 尽管接种流感疫苗组相对于未接种组, 发生了不良反应, 但其不良反应的发生率较低 (约为 5%-16%), 并且通常轻微而短暂 [195, 255, 256]。

5. 免疫功能低下人群: 接种流感疫苗对 HIV 感染人群的安全性数据有限, 但无证据表明其对 HIV 感染或免疫能力具有重要临床意义 [96]。关于其他免疫功能低下人群的数据也相对有限, 小型研究表明, 在肾脏、心脏或肝移植的受体中, 疫苗接种不会影响移植脏器的功能并且不会导致排斥反应 [257-260]。国内缺乏此类人群的安全性数据。

6. 速发型超敏反应: 个别人可能对流感疫苗成分过敏, 引起速发型超敏反应。全身性过敏反应表现包括但不限于全身性荨麻疹、喘鸣、口腔、舌头和咽喉水肿、呼吸困难、呕吐、血压下降、意识水平减退以及休克, 也可存在一些轻微症状, 如眼睛发红或声音嘶哑 [261, 262]。接种流感疫苗出现全身性过敏反应很罕见 [263, 264], 根据香港地区报道大约为每接种 100 万剂, 会出现 0.9 例速发型超敏反应 [265]。

7. 眼部及呼吸道症状 (ocular and respiratory symptoms, ORS): ORS 是一种由灭活流感疫苗引起的急性、自限性反应, 表现为突出的眼部和呼吸道症状, 由加拿大在 2000-2001 季节首次报道。ORS 原始病例定义是接种灭活流感疫苗后 2-24h 内出现一种或多种下述症状: 眼睛发红、咳嗽、喘鸣、胸闷、呼吸困难、咽痛、或颜面水肿, 且症状会在出现后 48h 内缓解 [266]。ORS 仅与 2000-2001 季节在加拿大使用的一种疫苗有紧密联系 [267], 改善了相关生产工艺后, 加拿大 ORS 发病率大幅降低 [268], 且症状更为轻微, 并可在 24h 内缓解, 通常无需治疗 [269]。但一些安慰剂随机对照研究显示, 接种流感疫苗后观察到的 ORS 通常属于偶合反应且与疫苗接种无相关性 [96]。

8. 格林巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS): 据报道, 具有 GBS 病史的人群比无类似病史的人群更易再患 GBS [270]。因此, 曾有 GBS 病史的人群在接种流感疫苗后发生 GBS 的可能性预期高于无该病史人群。关于接种灭活流感疫苗与 GBS 发病之间的相关性, 不同的研究结果有差异, 部分研究提示接种灭活流感疫苗会导致 GBS 发病率升高 [271, 272]; 也有部分研究表明, 接种流感疫苗后 GBS 的发病风险并无显著升高 [273-278]; 甚至个别研究提示, 接种流感疫苗与 GBS 发病率降低有关 [279]。基于部分流感疫苗接种与 GBS 存在相关的研究结果, GBS 的预计风险较低, 大约为每接种 100 万人群额外出现 1 例 GBS 病例 [271, 276]。作为预防措施, 曾在接种流感疫苗后 6 周内出现 GBS 的人群不建议接种, 该人群可考虑使用抗流感病毒药物作为替代 [96]。

未发现国内有关接种 TIV 后 GBS 发生情况的报道, 但 2009 年 9 月 -2010 年 3 月我国共计接种了 8960 万剂



A(H1N1)pdm09 单价疫苗，共接到 8067 例不良事件报告，其中 6552 例被判定为疫苗相关不良反应；1083 例为罕见或严重不良事件，其中 1050 例为过敏反应；共发生 11 例 GBS，发生率仅为 0.1/100 万剂，远低于 2008-2010 年我国 GBS 的基线发病率 (1.9-2.7/100 万名成年人) [280]。

9. 硫柳汞：硫柳汞是一种含汞的抗菌化合物，在灭活流感疫苗的制备中使用，以降低细菌生长的可能性。尽管越来越多证据表明接种含有硫柳汞的疫苗不会增加发生不良事件的风险 [281-290]，但国外部分公共卫生机构建议，作为从各个方面减少对汞暴露的策略之一，应采取的措施来杜绝或减少疫苗制剂中的硫柳汞 [281,282]。我国现行的药典对于单剂量制剂的疫苗中硫柳汞的含量有明确的限制 ($\leq 100\mu\text{g/ml}$)，但尚未完全禁止使用。目前，国内的进口流感疫苗均不含硫柳汞，约半数国产流感疫苗仍含有硫柳汞，但均符合国家药典的要求。

10. 与其他疫苗联合接种的安全性：原则上，灭活疫苗不会干扰机体对其他灭活疫苗或减毒活疫苗的免疫反应。目前对于流感疫苗与其他减毒活疫苗联合接种的证据非常有限。对于 ≥ 50 岁人群，带状疱疹疫苗与 TIV 同时接种或间隔 4 周序贯接种的安全性和免疫原性相似 [96]。对于所有推荐接种肺炎球菌多糖疫苗与 TIV 的人群，同时接种在诱导出保护性抗体反应的同时，不会增加不良反应发生的几率和程度；无细胞百白破疫苗与 TIV 也可以在成年人中同时接种 [291]。

（五）流感疫苗接种的卫生经济学评价

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，继而降低治疗花费，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发病减少而降低的误工所致生产力损失。

最新一项系统综述总结了全球 51 项流感疫苗接种的卫生经济学评价 [292]，发现其中 22 项研究（分别有 12 项、8 项和 2 项研究评估儿童、老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（指对研究人群进行流感疫苗接种与不接种相比，从社会的角度所花费的成本更低）；13 项研究成本效果比低于 \$10,000 或成本效益比接近 1 (WHO 推荐的成本效果评价标准为：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；当成本效果比介于 1-3 倍人均 GDP 之间时，认为干预措施具有成本效果；当成本效果比超过 3 倍人均 GDP 时，干预措施不具成本效果)；13 项研究成本效果比为 \$10,000-\$50,000 或者成本效益比低于 6；3 项研究成本效果比高于 \$50,000。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，在老人和孕妇中接种流感疫苗具有较好的成本效果。

上述系统综述中 51 项流感疫苗接种卫生经济学评价均在高收入和中等收入国家和地区开展 [292]，我国类似研究较少。

香港特区一项研究显示，若对社区 ≥ 65 岁老人开展流感疫苗接种，当接种率达到 90% 时，从社会角度净效益可达 37.8 亿港元；若对 10-12 月间因除感冒或发烧外的其他疾病而就医的老人进行机会性接种，当 65-74 岁就诊人群和 ≥ 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 [293]。香港特区另一项研究显示，若每年对长期在疗养院居住的 ≥ 65 岁老人接种流感疫苗，与不接种相比具有较好成本效果，在节省成本（成本减少 334 元/人）的情况下获得更好的健康收益（质量调整生命年增加 0.058/人），效益成本比达到 6.39 [294]。

2000-2001 年台湾地区的台北市一项基于人群的前瞻性队列研究显示 [295]，当地 226,997 名 ≥ 65 岁老人中 35.6% 接种了流感疫苗，接种人群的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 和 \$3899。与该人群开展的其他健康干预项目相比（如肿瘤筛查，增量成本效果比超过 \$20,000），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 年台湾地区 20-64 岁的 34112 名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 万的社会净效益 [296]。

四、2014-2015 年度接种建议

目前，季节性流感疫苗在我国属于二类疫苗，公民自费、自愿接种。部分地区（如广东珠海、浙江宁波和江苏苏州等地）将流感疫苗纳入医疗或社会保险的报销范围，个别地区（如北京、新疆维吾尔自治区克拉玛依市等地）通过政府财政补助实施了特定人群免费接种政策。为提高公众对流感危害及疫苗作用的认识，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宣传和健康教育、人员培训，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、禁忌症和接种时机等技术环节。由于疫苗产品说明书的批准要基于临床试验结果，其更新需一定周期，如产品说明书的适用人群、接种剂次、禁忌症等事项与本指南内容不一致，建议接种时参考产品说明书。

（一）抗原组份及适用年龄组

WHO 推荐的 2014 - 2015 年度北半球三价流感疫苗组份为：A/California/7/2009(H1N1) 类似株、A/Texas/50/2012(H3N2) 类似株和 B/Massachusetts/2/2012(Yamagata



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/Brisbane/60/2008(Victoria 系)类似株。

我国批准上市的流感疫苗均为 TIV, 可用于 ≥ 6 月龄人群接种, 包括 0.25ml 和 0.5ml 两种剂型。0.25ml 剂型含每种组份血凝素 7.5 μg , 适用于 6—35 月龄婴幼儿; 0.5ml 剂型含每种组份血凝素 15 μg , 适用于 ≥ 36 月龄的人群。

(二) 建议优先接种人群

流感疫苗安全、有效。原则上, 接种单位应为 ≥ 6 月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌症的人提供免疫服务。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. **孕妇:** 孕妇在妊娠任何阶段均应接种流感疫苗。该建议基于以下证据: 孕妇罹患严重流感的风险高, 流感疫苗在整个孕期接种均是安全的, 可有效预防孕妇及其婴儿罹患流感, 而流感在 6 月龄以下婴儿的疾病负担也非常高, 且现有疫苗不可以直接给 6 月龄以下婴儿接种预防流感。

2. **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。

3. **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。

4. **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。

5. **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。

6. **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。

7. **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。

(三) 接种剂次

1. **6 月龄—8 岁儿童:** 研究证实, 从未接种过流感疫苗的 6 月龄—8 岁儿童, 首次接种需两剂次 (间隔 ≥ 4 周) 才能达到有效保护。因此, 首次接种流感疫苗的 6 月龄—8 岁儿童应接种两剂次, 间隔 ≥ 4 周; 2013-2014 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. **8 岁以上儿童和成人:** 仅需接种 1 剂。

(四) 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, 整个流行季节都可以为没有接种的对象提供免疫服务。

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, 尽早安排孕妇接种。

(五) 接种部位及方法

TIV 应肌肉或深度皮下注射。成人和大年龄儿童首选上臂三角肌接种疫苗, 婴幼儿和小年龄儿童的接种部位以大腿前外侧为最佳。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。

(六) 禁忌症

对鸡蛋或对疫苗中的任一成份过敏的人群不能接种流感疫苗。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征, 不是禁忌症, 但应特别注意。具体产品的禁忌症, 应参考产品说明书和医生的建议。

(七) 与其他疫苗的联合接种

灭活流感疫苗与其他灭活疫苗及减毒活疫苗可以同时在不同部位接种, 或者间隔时间接种, 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。

(八) 部分地区的特殊接种政策

目前, 我国个别地区通过政府财政补助实施了特定人群的免费接种政策。如北京市自 2007 年开始, 免费为 ≥ 60 岁



老人和中小學生接種流感疫苗；新疆自治區克爾瑪依市，自2008 年開始免費為≥ 60 歲老人和3-7 歲兒童接種；遼寧省2013 年在撫順、錦州、鐵嶺市8 個縣區實施了≥ 65 歲老人免費接種的試點項目。還有部分地區將流感疫苗納入醫療保險、社會保險或新型農村合作醫療的報銷範圍，如陝西西安、廣東珠海、浙江寧波和江蘇蘇州等地。

（九）流感疫苗預防接種服務實施

1. 接種條件

有接種流感疫苗意願的接種對象應該到當地衛生行政部門指定并向大眾公布的、具有疫苗接種資質的接種點進行流感疫苗接種。流感疫苗接種門診接種流程建議如下：

（1）登記處：嚴格掌握並篩選流感疫苗接種的適用年齡和禁忌症，兒童需查驗兒童接種證，告知接種對象疫苗接種後可能出現的不良反應和注意事項，並要求接種對象簽署《流感疫苗接種知情同意書》。

（2）接種室：由接種醫生實施流感疫苗安全接種。

（3）觀察室：接種後留觀30 分鐘。

2. 注意事項

（1）接種醫生在疫苗接種時嚴格執行“三查七對”制度。

（2）使用本疫苗時應充分搖勻，如出現搖不散的沉淀、異物，疫苗曾經凍結，疫苗瓶有裂紋或標籤不清者，均不得使用。

（3）疫苗應於2-8℃冰箱或冷藏箱保存和運輸，嚴禁凍結。接種前從冷藏容器內取出。冷藏容器內冰排溶化後應及時更換。

（4）接種時用75% 的酒精由內向外螺旋式對接種部位皮膚進行消毒，塗擦直徑≥ 5cm，待晾乾後立即接種。

（5）接種點、接種室/ 台設置醒目的流感疫苗接種標識。

（6）注射現場應備有1:1000 腎上腺素等藥品和其他搶救設施，以備偶有發生嚴重過敏反應時供急救使用。

（7）接種後注射器等相關廢棄物應按規定及時回收並銷毀。

（8）接種完成後應告知接種對象留觀半小時後離開。回家後注意休息，注意觀察接種後反應。向接種對象公布接種點諮詢電話，有任何不適隨時諮詢報告。

3. 接種記錄

接種完成後，接種對象為兒童者，接種醫生應將疫苗名稱、劑量、批號、生產廠家、接種時間、接種單位、接種醫生簽名記錄在兒童接種證上，對於其他自費或免費接種的人群需要按照相關要求採集上報受種者信息，並登記造冊。接種者

信息和流感疫苗接種匯總數據需在規定時間內上報《免疫規劃信息管理系统》。

4. 不良反應監測與評估

為保障流感疫苗的安全接種，各級疾控部門和接種單位要做好流感疫苗AEFI 監測工作。一旦出現不良反應或事件應及時啟動AEFI 監測系統，並按照《全國疑似預防接種異常反應監測方案》要求，開展AEFI 的監測報告、調查診斷、處置等工作。接種單位在獲知由於流感疫苗接種後出現疑似不良反應後，需盡快報告屬地疾控部門。AEFI 報告流程如下：

（1）在獲知受種者異常反應發生後24h 內上報AEFI 報告卡。

（2）除明確診斷的一般反應以外的AEFI 均要求在上報之後48h 內開展調查，並在調查開始3 日內上報個案調查表。

（3）報告內容要明確包括主要臨床經過，尤其是接種與症狀發生的時間間隔，同時收集相關臨床資料、預防接種資料等。

（4）發現懷疑與接種有關的死亡、嚴重殘疾、群体性疑似預防接種異常反應、對社會有重大影響的疑似預防接種異常反應時，應當在發現後2h 上報。

（5）請將填寫完成的報告卡及個案調查表上報屬地疾控部門，並電話通知疾控主管部門。

屬地疾控部門接到AEFI 報告後，立即組織專業人員組成疑似預防接種不良反應調查診斷專家小組進行調查、分析，盡快給出初步結論，撰寫調查報告。對結論出現異議時，需要上報接種單位所在地的市級醫學會進行鑑定，做出最終結論。在判定預防接種異常反應時，以下情形不屬於預防接種異常反應：

（1）因疫苗本身特性引起的接種後一般反應；

（2）因疫苗質量不合格給受種者造成的損害；

（3）因接種單位違反預防接種工作規範、免疫程序、疫苗使用指導原則、接種方案給受種者造成的損害；

（4）受種者在接種時正處於某種疾病的潛伏期或者前驅期，接種後偶合發病；

（5）受種者有疫苗說明書規定的接種禁忌，在接種前受種者或者其監護人未如實提供受種者的健康狀況和接種禁忌等情況，接種後受種者原有疾病急性復發或者病情加重；

（6）因心理因素發生的個體或者群体的心因性反應。

處理AEFI 病例時，接種單位要搜集並整理好患者臨床就診的各種資料，同時備好流感疫苗接種的相關資料，以備上級組織的AEFI 調查診斷專家組使用。需要強調的是臨床醫療和接種單位任何個人不具備做出AEFI 診斷的資格。



参考文献

1. World Health Organization. Influenza. Available from: <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/index.html>.
2. World Health Organization (WHO). Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012, 87(47): 461-76.
3. 流行性感冒诊断与治疗指南, 2011, 中华人民共和国卫生部: 北京.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Types of Influenza Viruses. 2014; Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
5. Drake J W. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993, 90(9): 4171-5.
6. Hay A J, Gregory V, Douglas A R, et al. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001, 356(1416): 1861-70.
7. Cox N J and Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999, 354(9186): 1277-82.
8. Koelle K, Cobey S, Grenfell B, et al. Epochal evolution shapes the phylodynamics of interpandemic influenza A (H3N2) in humans. *Science.* 2006, 314(5807): 1898-903.
9. Wolf Y I, Viboud C, Holmes E C, et al. Long intervals of stasis punctuated by bursts of positive selection in the seasonal evolution of influenza A virus. *Biol Direct.* 2006, 1: 34.
10. Cox N J and Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med.* 2000, 51: 407-21.
11. Glezen W P. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev.* 1996, 18(1): 64-76.
12. World Health Organization (WHO). Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. 2009; Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>.
13. Lynch J P 3rd and Walsh E E. Influenza: evolving strategies in treatment and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007, 28(2): 144-58.
14. Matsuzaki Y, Ikeda T, Abiko C, et al. Detection and quantification of influenza C virus in pediatric respiratory specimens by real-time PCR and comparison with infectious viral counts. *J Clin Virol.* 2012, 54(2): 130-4.
15. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis.* 2006, 12(1): 81-7.
16. Bischoff W E, Swett K, Leng I, et al. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *J Infect Dis.* 2013, 207(7): 1037-46.
17. Lau L L, Ip D K, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection. *J Infect Dis.* 2013, 207(8): 1281-5.
18. Carrat F, E Vergu, Ferguson N M, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008, 167(7): 775-85.
19. World Health Organization (WHO), WHO surveillance case definitions for ILI and SARI, 2014.
20. Navarro-Mari J M, Perez-Ruiz M, Cantudo-Munoz P, et al. Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol.* 2005, 58(3): 275-9.
21. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, et al. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011, 12: 4.
22. Hayward A C, Fragaszy E B, Bermingham A, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014, 2(6): 445-54.
23. Peiris J S, Hui K P, and Yen H L. Host response to influenza virus: protection versus immunopathology. *Curr Opin Immunol.* 2010, 22(4): 475-81.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Clinicians on the Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests. 2013.
25. WHO Global Influenza Surveillance Network, Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza, World Health Organization (Who), Editor 2011.
26. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014, 89(10): 93-104.
27. World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). 2014; Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
28. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004, 79(9): 88-92.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Antigenic Characterization. 2014; Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/laboratory/antigenic.htm>.
30. Barr I G, Russell C, Besselaar T G, et al. WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses



- collected from October 2012 to January 2013. *Vaccine*. 2014, 32(37): 4713-25.
31. Tricco A C, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013, 11: 153.
32. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008, 83(9): 81-7.
33. Lipsitch M and Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106(10): 3645-6.
34. Viboud C, Alonso W J, and Simonsen L. Influenza in tropical regions. *PLoS Med*. 2006, 3(4): e89.
35. Azziz Baumgartner E, Dao C N, Nasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012, 206(6): 838-46.
36. Bloom-Feshbach K, Alonso W J, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013, 8(2): e54445.
37. 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. *PLoS One*. 2013, 8(3): e58434.
38. Yu H, Alonso WJ, Feng L, et al. Characterization of Regional Influenza Seasonality Patterns in China and Implications for Vaccination Strategies: Spatio-Temporal Modelling of Surveillance Data. *PLoS Med*. 2013, 10(11): e1001552.
39. 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. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014, 8(1): 53-65.
40. Wong C M, Yang L, Chan K P, et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city. *PLoS Med*. 2006, 3(4): e121.
41. Feng L, Shay D K, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008. *Bull World Health Organ*. 2012, 90(4): 279-288B.
42. Yu H, Feng L, Viboud C G, et al. Regional variation in mortality impact of the 2009 A(H1N1) influenza pandemic in China. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013, 7(6): 1350-60.
43. Neuzil K M, Reed G W, Mitchel E F, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998, 148(11): 1094-102.
44. Cox S, Posner S F, McPheeters M, et al. Influenza and pregnant women: hospitalization burden, United States, 1998-2002. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006, 15(8): 891-3.
45. Hartert T V, Neuzil K M, Shintani A K, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 189(6): 1705-12.
46. Dodds L, McNeil S A, Fell D B, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007, 176(4): 463-8.
47. Callaghan W M, Chu S Y, and Jamieson D J. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005. *Obstet Gynecol*. 2010, 115(5): 919-23.
48. Siston A M, Rasmussen S A, Honein M A, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010, 303(15): 1517-25.
49. Ailes E C, Newsome K, Williams J L, et al. CDC Pregnancy Flu Line: Monitoring Severe Illness Among Pregnant Women with Influenza. *Matern Child Health J*. 2014, 18(7): 1578-82.
50. Yu H, Feng Z, Uyeki T M, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *Clin Infect Dis*. 2011, 52(4): 457-65.
51. Jamieson D J, Honein M A, Rasmussen S A, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009, 374(9688): 451-8.
52. Zhang P, Li X, Cao B, et al. Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China. *BMC Infect Dis*. 2012, 12: 29.
53. Luteijn J M, Brown M J, and Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014, 29(4): 809-23.
54. Steinhoff Mark C, MacDonald Noni, Pfeifer Dina, et al. Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies. *The Lancet*. 2014, 383(9929): 1611-1613.
55. Parboosing R, Bao Y, Shen L, et al. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry*. 2013, 70(7): 677-85.
56. Webster R G, Monto A S, Braciale T J, et al., *Textbook of influenza*. 2013: Wiley-Blackwell.
57. Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, et al. Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents. *Med Microbiol Immunol*. 2009, 198(2): 93-101.
58. Monto A S, Koopman J S, and Longini I M Jr. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol*. 1985, 121(6): 811-22.
59. Cowling B J, Perera R A, Fang V J, et al. Incidence of influenza virus infections in children in Hong Kong in a three year randomised placebo-controlled vaccine study, 2009-12. *Clin Infect Dis*. 2014.
60. Cowling B J, Chan K H, Fang V J, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households.



- N Engl J Med. 2010, 362(23): 2175-84.
- 61.Klick B, Nishiura H, Ng S, et al. Transmissibility of seasonal and pandemic influenza in a cohort of households in Hong Kong in 2009. *Epidemiology*. 2011, 22(6): 793-6.
- 62.Poehling K A, Edwards K M, Weinberg G A, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006, 355(1): 31-40.
- 63.Guo R, Zheng H, Huang L, et al. Epidemiologic and economic burden of influenza in the outpatient setting: a prospective study in a subtropical area of China. *PLoS One*. 2012, 7(7): e41403.
- 64.Chan P K, Chan M C, Cheung J L, et al. Influenza B lineage circulation and hospitalization rates in a subtropical city, Hong Kong, 2000-2010. *Clin Infect Dis*. 2013, 56(5): 677-84.
- 65.Chiu S S, Chan K H, Chen H, et al. Virologically confirmed population-based burden of hospitalization caused by influenza A and B among children in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2009, 49(7): 1016-21.
- 66.Chiu S S, Lau Y L, Chan K H, et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2002, 347(26): 2097-103.
- 67.Nelson E A, Ip M, Tam J S, et al. Burden of influenza infection in hospitalised children below 6 months of age and above in Hong Kong from 2005 to 2011. *Vaccine*. 2014.
- 68.Neuzil K M, Hohlbein C, and Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002, 156(10): 986-91.
- 69.Chiu S S, Chan K H, So L Y, et al. The population based socioeconomic burden of pediatric influenza-associated hospitalization in Hong Kong. *Vaccine*. 2012, 30(10): 1895-900.
- 70.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. *PLoS One*. 2013, 8(8): e69035.
- 71.Feng L, Li Z, Zhao S, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in china, 2009-2013. *PLoS One*. 2014, 9(6): e99419.
- 72.Ju X, Fang Q, Zhang J, et al. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013. *Arch Virol*. 2014.
- 73.Li H, Wei Q, Tan A, et al. Epidemiological analysis of respiratory viral etiology for influenza-like illness during 2010 in Zhuhai, China. *Virol J*. 2013, 10: 143.
- 74.Wang X, Cheng X, Ma H, et al. Influenza surveillance in Shenzhen, the largest migratory metropolitan city of China, 2006-2009. *Epidemiol Infect*. 2011, 139(10): 1551-9.
- 75.Wang W, Cavaiiler P, Ren P, et al. Molecular monitoring of causative viruses in child acute respiratory infection in endemo-epidemic situations in Shanghai. *J Clin Virol*. 2010, 49(3): 211-8.
- 76.He Y, Lin G, Wang Q, et al. A 3-year prospective study of the epidemiology of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Shenzhen, China. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014, 8(4): 443-51.
- 77.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. *Arch Virol*. 2014, 159(4): 631-9.
- 78.Wu Z, Li Y, Gu J, et al. Detection of viruses and atypical bacteria associated with acute respiratory infection of children in Hubei, China. *Respirology*. 2014, 19(2): 218-24.
- 79.Wei M, Yan Z, Wang C, et al. Eight-hospital based influenza like illness surveillance from April, 2009 to March, 2011 in China. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013, 7(6): 997-8.
- 80.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. *BMC Health Serv Res*. 2010, 10: 82.
- 81.Zhang H, Li Z, Zhang G, et al. Respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections in harbin, China. *Jpn J Infect Dis*. 2009, 62(6): 458-60.
- 82.Wu P, Goldstein E, Ho L M, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009. *J Infect Dis*. 2012, 206(12): 1862-71.
- 83.Hardelid P, Pebody R, and Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999-2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013, 7(1): 35-45.
- 84.Wang H, Fu C, Li K, et al. Influenza associated mortality in Southern China, 2010-2012. *Vaccine*. 2014, 32(8): 973-8.
- 85.Yang L, Ma S, Chen P, et al. Influenza associated mortality in the subtropics and tropics: results from three Asian cities. *Vaccine*. 2011, 29(48): 8909-14.
- 86.Chow A, Ma S, Ling A E, et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2006, 12(1): 114-21.
- 87.Nunes B, Viboud C, Machado A, et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One*. 2011, 6(6): e20661.
- 88.Thompson W W, Shay D K, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003, 289(2): 179-86.
- 89.Centers for Disease Control Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010, 59(33): 1057-62.
- 90.Barker W H and Mullooly J P. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol*. 1980, 112(6): 798-811.



91. Burette P, Bouuaert C, Melin P, et al. Influenza outbreak in a well-vaccinated nursing home population in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2009, 64(4): 324-8.
92. 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. *Vaccine*. 2010, 28(47): 7536-41.
93. Iorio A M, 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. *Vaccine*. 2006, 24(44-46): 6615-9.
94. Ferson M J, Morgan K, Robertson P W, et al. Concurrent summer influenza and pertussis outbreaks in a nursing home in Sydney, Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004, 25(11): 962-6.
95. Gaillat J, Dennetiere G, Raffin-Bru E, et al. Summer influenza outbreak in a home for the elderly: application of preventive measures. *J Hosp Infect*. 2008, 70(3): 272-7.
96. Centers for Disease Control Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013, 62(RR-07): 1-43.
97. Cromer D, van Hoek A J, Jit M, et al. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. 2014, 68(4): 363-71.
98. Hong K W, Cheong H J, Choi W S, 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 Infect Chemother*. 2014, 20(1): 9-14.
99. Tai Y, Lee T C, Chang H L, et al. Epidemiology and outcomes of hospitalization of influenza in the cancer population in Taiwan. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009, 135(8): 1061-6.
100. Kuster S P, Shah P S, Coleman B L, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011, 6(10): e26239.
101. algado C D, Farr B M, Hall K K, et al. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis*. 2002, 2(3): 145-55.
102. Balkhy H H, El-Saed A, and Sallah M. Epidemiology of H1N1 (2009) influenza among healthcare workers in a tertiary care center in Saudi Arabia: a 6-month surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010, 31(10): 1004-10.
103. Chen M I, Lee V J, Barr I, et al. Risk factors for pandemic (H1N1) 2009 virus seroconversion among hospital staff, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2010, 16(10): 1554-61.
104. MacIntyre C R, 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. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011, 5(3): 170-9.
105. Chan A L, Shie H J, Lee Y J, et al. The evaluation of free influenza vaccination in health care workers in a medical center in Taiwan. *Pharm World Sci*. 2008, 30(1): 39-43.
106. Chan S S. Does vaccinating ED health care workers against influenza reduce sickness absenteeism? *Am J Emerg Med*. 2007, 25(7): 808-11.
107. 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. *Pediatr Emerg Care*. 2011, 27(9): 804-7.
108. Elder A G, O'Donnell B, McCruden E A, 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. *BMJ*. 1996, 313(7067): 1241-2.
109. Srinivasan A and Perl T M. Respiratory protection against influenza. *JAMA*. 2009, 302(17): 1903-4.
110. Chen J, Li Y T, Gu B K, et al. Estimation of the Direct Cost of Treating People Aged More Than 60 Years Infected by Influenza Virus in Shanghai. *Asia Pac J Public Health*. 2012.
111. Zhang T, Zhu Q, Zhang X, et al. The clinical characteristics and direct medical cost of influenza in hospitalized children: a five-year retrospective study in Suzhou, China. *PLoS One*. 2012, 7(9): e44391.
112. Zhou L, Situ S, Huang T, et al. Direct medical cost of influenza-related hospitalizations among severe acute respiratory infections cases in three provinces in China. *PLoS One*. 2013, 8(5): e63788.
113. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013, 12(9): 1085-94.
114. Francis T. The development of the 1943 vaccination study of the Commission on Influenza. *Am J Hyg*. 1945, 42: 1-11.
115. Cate T R, Couch R B, Kasel J A, et al. Clinical trials of monovalent influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in adults: reactogenicity, antibody response, and antibody persistence. *J Infect Dis*. 1977, 136 Suppl: S450-5.
116. Cate T R, Couch R B, Parker D, et al. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines - 1978. *Rev Infect Dis*. 1983, 5(4): 737-47.
117. Quinnan G V, Schooley R, Dolin R, et al. Serologic responses and systemic reactions in adults after vaccination with monovalent A/USSR/77 and trivalent A/USSR/77, A/Texas/77, B/Hong Kong/72 influenza vaccines. *Rev Infect Dis*. 1983, 5(4): 748-57.
118. Wright P F, Thompson J, Vaughn W K, et al. Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: an overview of age-related antigenicity and reactogenicity. *J Infect Dis*. 1977, 136 Suppl: S731-41.
119. Wright P F, Cherry J D, Foy H M, et al. Antigenicity and reactogenicity of influenza A/USSR/77 virus vaccine in children--a multicentered evaluation of dosage and safety. *Rev Infect Dis*. 1983,



- 5(4): 758-64.
120. Kilbourne E D, Smith C, Brett I, et al. The total influenza vaccine failure of 1947 revisited: major intrasubtypic antigenic change can explain failure of vaccine in a post-World War II epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002, 99(16): 10748-52.
121. Meyer H M Jr, Hopps H E, Parkman P D, et al. Review of existing vaccines for influenza. *Am J Clin Pathol*. 1978, 70(1 Suppl): 146-52.
122. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2003 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002, 77(41): 344-8.
123. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2002-2003 season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002, 77(8): 62-6.
124. Arnou R, Icardi G, De Decker M, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine*. 2009, 27(52): 7304-12.
125. 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. *Vaccine*. 2008, 26(51): 6614-9.
126. Van Damme P, Arnou R, Kafeja F, et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010, 10: 134.
127. 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. *Vaccine*. 2010, 28(42): 6885-90.
128. DiazGranados C A, Dunning A J, 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. *Vaccine*. 2013, 31(6): 861-6.
129. Robertson C A, Greenberg D P, and Decker M D, Safety and Immunogenicity Comparison of 2011-2012 High-Dose and Standard Intramuscular Influenza Vaccines in Older Adults, 2012.
130. Sanofi Pasteur Inc. Data on file (Annual release study GRC50).
131. European Committee for Proprietary Medicinal Products, Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application (CPMP /VEG/4717 /03), 2004.
132. Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, 2007.
133. Cox R J, Brokstad K A, Zuckerman M A, et al. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. *Vaccine*. 1994, 12(11): 993-9.
134. Brokstad K A, Cox R J, Olofsson J, et al. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis*. 1995, 171(1): 198-203.
135. Jameson J, Cruz J, and Ennis F A. Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses. *J Virol*. 1998, 72(11): 8682-9.
136. Nichol K. L. Heterogeneity of influenza case definitions and implications for interpreting and comparing study results. *Vaccine*. 2006, 24(44-46): 6726-8.
137. Ferdinands J M and Shay D K. Magnitude of potential biases in a simulated case-control study of the effectiveness of influenza vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012, 54(1): 25-32.
138. 赵艳伟, 冯子健. 国产与进口流行性感冒病毒裂解疫苗安全性和免疫原性的 Meta 分析. *中国疫苗和免疫*. 2009, 15(1): 19-26.
139. 任江萍, 沈金花, 陈文花, 等. 国产流行性感冒病毒疫苗免疫原性研究的 meta 分析. *细胞与分子免疫学杂志*. 2013, 29(9): 981-985.
140. Osterholm M T, Kelley N S, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012, 12(1): 36-44.
141. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 3: CD001269.
142. 星一, 刘民. 流感灭活疫苗在中国应用效果的 Meta 分析. *中华流行病学杂志*. 2009, 30(4): 368-370.
143. 徐天强, 李燕婷, 吴寰宇, 等. 流感疫苗安全性和免疫效果观察. *上海预防医学杂志*. 2000, (9): 432-434.
144. Steinhoff M C, Omer S B, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy--antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2010, 362(17): 1644-6.
145. Zaman K, Roy E, Arifeen S E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008, 359(15): 1555-64.
146. Madhi S A, Cutland C L, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014, 371(10): 918-31.
147. Eick A A, Uyeki T M, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011, 165(2): 104-11.
148. Black S B, Shinefield H R, France E K, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004, 21(6): 333-9.
149. France E K, Smith-Ray R, McClure D, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006, 160(12): 1277-83.



150. Neuzil K M, Jackson L A, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis.* 2006, 194(8): 1032-9.
151. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 2011, 365(15): 1406-16.
152. Clover R D, Crawford S, Glezen W P, et al. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis.* 1991, 163(2): 300-4.
153. Neuzil K M, Dupont W D, Wright P F, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2001, 20(8): 733-40.
154. Hoberman A, Greenberg D P, Paradise J L, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003, 290(12): 1608-16.
155. Fu C, He Q, Li Z, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children, 2010-2012. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013, 7(6): 1168-74.
156. Yang Z, Dong Z, and Fu C. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children aged 6 to 59 months in southern China. *PLoS One.* 2012, 7(1): e30424.
157. Zangwill K M and Belshe R B. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2004, 23(3): 189-97.
158. Groothuis J R, Lehr M V, and Levin M J. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine.* 1994, 12(2): 139-41.
159. Park C L, Frank A L, Sullivan M, et al. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatrics.* 1996, 98(2 Pt 1): 196-200.
160. 王君, 戴富强, 刘敏. 流行性感疫苗在小学生中临床效果及经济效益评估. *中华流行病学杂志.* 2001, 22(6): 447.
161. Pannaraj P S, Wang H L, Rivas H, et al. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance. *Clin Infect Dis.* 2014, 59(3): 325-32.
162. King J C Jr, Stoddard J J, Gaglani M J, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2006, 355(24): 2523-32.
163. Kjos S A, Irving S A, Meece J K, et al. Elementary school-based influenza vaccination: evaluating impact on respiratory illness absenteeism and laboratory-confirmed influenza. *PLoS One.* 2013, 8(8): e72243.
164. Reber A J, Chirkova T, Kim J H, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis.* 2012, 3(1): 68-90.
165. Goodwin K, Viboud C, and Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine.* 2006, 24(8): 1159-69.
166. Govaert T M, Thijs C T, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA.* 1994, 272(21): 1661-5.
167. Monto A S, Hornbuckle K, and Ohmit S E. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2001, 154(2): 155-60.
168. Ohmit S E, Arden N H, and Monto A S. Effectiveness of inactivated influenza vaccine among nursing home residents during an influenza type A (H3N2) epidemic. *J Am Geriatr Soc.* 1999, 47(2): 165-71.
169. Libow L S, Neufeld R R, Olson E, et al. Sequential outbreak of influenza A and B in a nursing home: efficacy of vaccine and amantadine. *J Am Geriatr Soc.* 1996, 44(10): 1153-7.
170. Coles F B, Balzano G J, and Morse D L. An outbreak of influenza A (H3N2) in a well immunized nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 1992, 40(6): 589-92.
171. Gross P A, Hermogenes A W, Sacks H S, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1995, 123(7): 518-27.
172. Nichol K L, Nordin J D, Nelson D B, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med.* 2007, 357(14): 1373-81.
173. Fine A D, Bridges C B, De Guzman A M, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis.* 2001, 32(12): 1784-91.
174. Kroon F P, van Dissel J T, de Jong J C, et al. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine.* 2000, 18(26): 3040-9.
175. Staprans S I, Hamilton B L, Follansbee S E, et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med.* 1995, 182(6): 1727-37.
176. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica.* 2011, 96(2): 307-14.
177. Meier S, Bel M, L'Huillier A, et al. Antibody responses to natural influenza A/H1N1/09 disease or following immunization with adjuvanted vaccines, in immunocompetent and immunocompromised children. *Vaccine.* 2011, 29(19): 3548-57.
178. Palma P, Romiti M L, Bernardi S, et al. Safety and



- immunogenicity of a monovalent MF59(R)-adjuvanted A/H1N1 vaccine in HIV-infected children and young adults. *Biologicals*. 2012, 40(2): 134-9.
179. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011, 29(49): 9159-70.
180. Udell J A, Zawi R, Bhatt D L, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013, 310(16): 1711-20.
181. Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2008, 9(1): 57-61.
182. Atashili J, Kalilani L, and Adimora A A. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2006, 6: 138.
183. Cates C J and Rowe B H. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 2: CD000364.
184. Goossen G M, Kremer L C, and van de Wetering M D. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 8: CD006484.
185. Keller T, Weeda V B, van Dongen C J, et al. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, (3): CD005050.
186. Poole P J, Chacko E, Wood-Baker R W, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, (1): CD002733.
187. Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 10: CD008983.
188. Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, and Brydak L B. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis--a review. *Med Sci Monit*. 2013, 19: 1013-8.
189. Dharmaraj P and Smyth R L. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 3: CD001753.
190. Cheuk D K, Chiang A K, Lee T L, et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, (3): CD006505.
191. Howells C H and Tyler L E. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. A pilot trial. *Lancet*. 1961, 2(7218): 1428-32.
192. Wongsurakiat P, Maranetra K N, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004, 125(6): 2011-20.
193. 黄远东, 赵晓平, 万涛, 等. 慢性阻塞性肺病人群流感疫苗接种的效果观察. *海南医学*. 2011, 22(4): 29-31.
194. 王学英. 西宁地区慢性阻塞性肺病患者稳定期接种 2 种疫苗的效果观察. *青海医药杂志*. 2010, 40(7): 75-6.
195. 章琴莺. 流感疫苗和肺炎球菌疫苗预防 COPD 急性发作疗效观察. *浙江中西医结合杂志*. 2014, (7): 597-8,9.
196. 高忠翠, 李江涛, 展胜. 卡舒宁联合流感疫苗对老年慢性支气管炎合并急性感染的防治效果. *中国生物制品学杂志*. 2011, 24(10): 1214-6.
197. World Health Organization (WHO). Grading of scientific evidence (asthma). 2012; Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_asthma.pdf?ua=1.
198. Bueving H J, Bernsen R M, de Jongste J C, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004, 169(4): 488-93.
199. Song J Y, Cheong H J, Ha S H, et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol*. 2007, 39(3): 159-63.
200. World Health Organization (WHO). Grading of scientific evidence (HIV positive individuals). 2012; Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_HIV.pdf?ua=1.
201. Madhi S A, Maskew M, Koen A, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis*. 2011, 52(1): 128-37.
202. Tasker S A, Treanor J J, Paxton W B, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999, 131(6): 430-3.
203. Ng A N and Lai C K. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2011, 79(4): 279-86.
204. Wilde J A, McMillan J A, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999, 281(10): 908-13.
205. Saxen H and Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999, 18(9): 779-83.
206. Weingarten S, Riedinger M, Bolton L B, et al. Barriers to influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control*. 1989, 17(4): 202-7.
207. Kheok S W, Chong C Y, McCarthy G, et al. The efficacy of influenza vaccination in healthcare workers in a tropical setting: a



- prospective investigator blinded observational study. *Ann Acad Med Singapore*. 2008, 37(6): 465-9.
208. 吴承菊, 郑修霞, 孙菲, 等. 医务人员接种流感疫苗的效果分析. *中国实用护理杂志*. 2008, 24(17): 57-59.
209. 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. *中国全科医学*. 2006, 9(9): 708-711.
210. Carman W F, Elder A G, Wallace L A, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000, 355(9198): 93-7.
211. Hayward A C and Watson J. Effectiveness of influenza vaccination of staff on morbidity, and mortality of residents of long term care facilities for the elderly. *Vaccine*. 2011, 29(13): 2357-8.
212. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, et al. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009, 57(9): 1580-6.
213. Potter J, Stott D J, Roberts M A, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis*. 1997, 175(1): 1-6.
214. Oshitani H, Saito R, Seki N, et al. Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term-care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A (H3N2) epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000, 21(11): 728-30.
215. Shugarman L R, Hales C, Setodji C M, et al. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2006, 7(9): 562-7.
216. Stevenson C G, McArthur M A, Naus M, et al. Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: how are we doing? *CMAJ*. 2001, 164(10): 1413-9.
217. Thomas R E, Jefferson T, and Lasserson T J. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, (2): CD005187.
218. van den Dool C, Bonten M J, Hak E, et al. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med*. 2008, 5(10): e200.
219. van den Dool C, Bonten M J, Hak E, et al. Modeling the effects of influenza vaccination of health care workers in hospital departments. *Vaccine*. 2009, 27(44): 6261-7.
220. Fiore A E, Uyeki T M, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010, 59(RR-8): 1-62.
221. 武文娣, 刘大卫, 吴冰冰, 等. 全国 2007 ~ 2008 年疑似预防接种异常反应监测分析. *中国疫苗和免疫*. 2009, 15(6): 481-490.
222. 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 全国 2009 年疑似预防接种异常反应监测分析. *中国疫苗和免疫*. 2011, 17(2): 99-108.
223. 刘大卫, 郭飏, 曹玲生, 等. 全国 2005 ~ 2006 年疑似预防接种异常反应监测分析. *中国计划免疫*. 2007, 13(6): 505-513.
224. 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. *中国疫苗和免疫*. 2014, 20(1): 1-12.
225. 武文娣, 刘大卫, 李克莉, et al. 中国 2010 年疑似预防接种异常反应监测数据分析. *中国疫苗和免疫*. 2012, 18(5): 385-397.
226. 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. *中国疫苗和免疫*. 2013, 19(2): 97-109.
227. 陈胤忠, 吴巨飞, 王标, 等. 国产流行性感冒病毒裂解疫苗的安全性和免疫原性研究. *中华疾病控制杂志*. 2010, 14(7): 683-685.
228. 黄清霄, 郭强, 周宏超. 国产流感病毒裂解疫苗的免疫原性及安全性效果评价. *中华疾病控制杂志*. 2010, 14(4): 324-326.
229. 李艳萍, 李荣成, 陈江婷, 等. 流行性感冒裂解疫苗安尔来福 TM 的安全性和免疫原性研究. *中国计划免疫*. 2005, 11(5): 343-347.
230. 梁雁, 张海燕, 鲁云兰, 等. 流感疫苗安全性的调查. *药物不良反应杂志*. 2005, 7(2): 95-97.
231. 刘志华, 常婕, 张希军, 等. 流行性感冒裂解疫苗临床安全性调查. *社区医学杂志*. 2010, 8(7): 18.
232. 吴俊东, 方捍华, 谭文文, 等. 流行性感冒亚单位疫苗 (类病毒体) 临床安全性和免疫原性研究. *中国计划免疫*. 2006, 12(5): 411-414.
233. 张艳, 吴徐锋, 田文莉, 等. 国产流感病毒亚单位疫苗的安全性及免疫原性. *中国生物制品学杂志*. 2012, 25(8): 1013-1016.
234. 张之伦, 郭晓华, 孔梅, 等. 流行性感冒疫苗的安全性和免疫原性观察. *中国计划免疫*. 2001, 7(2): 79-81.
235. 朱昌林, 方捍华, 朱凤才, 等. 流行性感冒病毒裂解疫苗的安全性和免疫原性研究. *中华实验和临床病毒学杂志*. 2004, 18(3): 207-209.
236. 李荣成, 李艳萍, 方捍华, 等. 国产流行性感冒病毒裂解疫苗的安全性和免疫原性研究. *广西预防医学*. 2005, 11(5): 298-301.
237. 潘红星, 张艺颀, 徐爱玲, 等. 两种流行性感冒病毒裂解疫苗安全性与免疫原性研究. *江苏预防医学*. 2009, 20(4): 14-17.
238. 郭爱华. 流感疫苗预防效果及安全性临床观察. *当代医学*. 2013, 19(33): 162-163.
239. 边国林, 林永兴, 黄美林, 等. 国产流感裂解疫苗接种人体后安全性和免疫原性评价. *中国卫生检验杂志*. 2012, 22(8): 1961-1963.
240. 敖睿, 方刚, 马千里, 等. 国产成人流感裂解疫苗的安全性观察. *中国生物制品学杂志*. 2014, 27(6): 825-828.
241. 姜法春, 吕思禄, 贾晓蓉, 等. 季节性灭活流行性感冒病毒裂解疫苗安全性和免疫原性及与甲型 H1N1 流行性感冒病毒的交叉免疫反应研究. *中国疫苗和免疫*. 2011, 17(2): 143-146.
242. Hambidge S J, Glanz J M, France E K, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA*. 2006, 296(16): 1990-7.



243. Glanz J M, Newcomer S R, Hambidge S J, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children aged 24 to 59 months in the vaccine safety datalink. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011, 165(8): 749-55.
244. Heinonen O P, Shapiro S, Monson R R, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol.* 1973, 2(3): 229-35.
245. Munoz F M, Greisinger A J, Wehmanen O A, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192(4): 1098-106.
246. Irving S A, Kieke B A, Donahue J G, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2013, 121(1): 159-65.
247. Haberg S E, Trostad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013, 368(4): 333-40.
248. Pool V and Iskander J. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194(4): 1200; author reply 1201.
249. Mak T K, Mangtani P, Leese J, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis.* 2008, 8(1): 44-52.
250. Moro P L, Tepper N K, Grohskopf L A, et al. Safety of seasonal influenza and influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in pregnancy. *Expert Rev Vaccines.* 2012, 11(8): 911-21.
251. Munoz F M. Safety of influenza vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012, 207(3 Suppl): S33-7.
252. Ma F, Zhang L, Jiang R, et al. Prospective cohort study of the safety of an influenza A(H1N1) vaccine in pregnant Chinese women. *Clin Vaccine Immunol.* 2014, 21(9): 1282-7.
253. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med.* 2001, 345(21): 1529-36.
254. Berry B B, Ehler D A, Battiola R J, et al. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients. *Vaccine.* 2001, 19(25-26): 3493-8.
255. 杨媛, 黄建鸥. 干休所 75 岁以上老年人接种流感疫苗效果观察. *中华保健医学杂志.* 2011, 13(1): 58-59.
256. 茅蓉, 陈莺. 流感疫苗对老年慢性阻塞性肺疾病患者干预效果观察. *中国预防医学杂志.* 2012, 13(7): 524-526.
257. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008, 8(2): 332-7.
258. Edvardsson V O, Flynn J T, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 1996, 10(6 Pt 1): 556-60.
259. Fraund S, Wagner D, Pethig K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1999, 18(3): 220-5.
260. Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant.* 2004, 4(11): 1805-9.
261. Wood R A, Berger M, Dreskin S C, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008, 122(3): e771-7.
262. Ruggeberg J U, Gold M S, Bayas J M, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007, 25(31): 5675-84.
263. Vellozzi C, Burwen D R, Dobardzic A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine.* 2009, 27(15): 2114-20.
264. Izurieta H S, Haber P, Wise R P, et al. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA.* 2005, 294(21): 2720-5.
265. Centre of Health Protection of Hong Kong. Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases. Recommendations on Seasonal Influenza Vaccination for the 2014/15 Season. 2014.
266. National Advisory Committee on Immunization. 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. *Can Commun Dis Rep.* 2001, 27: 1-3.
267. Boulianne N, De Serres G, Duval B, et al. Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination--Quebec, 2000. *Can Commun Dis Rep.* 2001, 27(10): 85-90.
268. Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: review of post-marketing surveillance through four influenza seasons in Canada. *Can Commun Dis Rep.* 2005, 31(21): 217-25.
269. Scheifele D W, Duval B, Russell M L, et al. Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: evidence from a controlled trial involving adults. *Clin Infect Dis.* 2003, 36(7): 850-7.
270. Ropper A H. The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med.* 1992, 326(17): 1130-6.
271. Haber P, DeStefano F, Angulo F J, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA.* 2004, 292(20): 2478-81.
272. Lasky T, Terracciano G J, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med.* 1998, 339(25): 1797-802.
273. Hurwitz E S, Schonberger L B, Nelson D B, et al. Guillain-Barre syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med.* 1981, 304(26): 1557-61.
274. Kaplan J E, Katona P, Hurwitz E S, et al. Guillain-Barre



- syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA*. 1982, 248(6): 698-700.
- 275.Chen R, Kent J, Rhodes P, et al. Investigations of a possible association between influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome in the United States, 1990 – 1991 [Abstract 040]. *Post Marketing Surveillance* 1992;6:5 – 6.
- 276.Juurlink D N, Stukel T A, Kwong J, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2006, 166(20): 2217-21.
- 277.Hughes R A, Charlton J, Latinovic R, et al. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*. 2006, 166(12): 1301-4.
- 278.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. *Am J Epidemiol*. 2009, 169(3): 382-8.
- 279.Tam C C, O'Brien S J, Petersen I, et al. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One*. 2007, 2(4): e344.
- 280.Liang X, Li L, Liu D, et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*. 2011, 364(7): 638-47.
- 281.Centers for Disease Control Prevention. Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. American Academy of Family Physicians, American Academy of Pediatrics, Advisory Committee on Immunization Practices, Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000, 49(27): 622, 631.
- 282.McCormick M, Bayer R, Berg A, et al. Report of the Institute of Medicine. Immunization safety review: vaccines and autism. Washington, DC: Institute of Medicine; 2004.
- 283.Pichichero M E, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics*. 2008, 121(2): e208-14.
- 284.Verstraeten T, Davis R L, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*. 2003, 112(5): 1039-48.
- 285.Tozzi A E, Bisiacchi P, Tarantino V, et al. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics*. 2009, 123(2): 475-82.
- 286.Schechter R and Grether J K. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65(1): 19-24.
- 287.Pichichero M E, Cernichiari E, Lopreiato J, et al. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. *Lancet*. 2002, 360(9347): 1737-41.
- 288.Thompson W W, Price C, Goodson B, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med*. 2007, 357(13): 1281-92.
- 289.Stratton K, Gable A, McCormick MC, et al. Report of the Institute of Medicine. Immunization safety review: thimerosal containing vaccines and neurodevelopmental disorders. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- 290.Croen L A, Matevia M, Yoshida C K, et al. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2008, 199(3): 234 e1-6.
- 291.National Center for Immunization Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011, 60(2): 1-64.
- 292.Peasah S K, Azziz-Baumgartner E, Breese J, et al. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review. *Vaccine*. 2013, 31(46): 5339-48.
- 293.Schooling C M, Wong L C, Chau J, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination for elderly people living in the community. *Hong Kong Med J*. 2009, 15 Suppl 6: 44-7.
- 294.You J H, Wong W C, Ip M, et al. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccination for Hong Kong elderly in long-term care facilities. *J Epidemiol Community Health*. 2009, 63(11): 906-11.
- 295.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. *Vaccine*. 2005, 23(16): 1973-80.
- 296.Lin H H, Hsu K L, Ko W W, et al. Cost-effectiveness of influenza immunization in adult cancer patients in Taiwan. *Clin Microbiol Infect*. 2010, 16(6): 663-70.