

附件 1

中国流感疫苗预防接种技术指南 (2020-2021)

目录

一、病原学基础、临床特点和实验室诊断.....	7
二、流行病学.....	8
(一) 传染源、传播方式及潜伏期.....	9
(二) 流感在我国的流行特点和季节性.....	9
(三) 疾病负担.....	10
1. 健康负担.....	10
2. 经济负担和健康效用.....	16
(四) 流感的预防治疗措施.....	18
三、流感疫苗.....	18
(一) 国内外上市的流感疫苗.....	18
(二) 免疫原性、效力和效果.....	19
1. 全人群.....	20
2. 孕妇.....	21
3. 儿童.....	21
4. 学生.....	25
5. 老年人.....	26
6. 慢性基础性疾病患者.....	27
7. 医务人员.....	28

(三) 免疫持久性.....	28
(四) 安全性.....	29
(五) 疫苗成本效果、成本效益.....	32
(五) 疫苗相互作用.....	34
四、2020-2021 年度接种建议.....	35
(一) 抗原组份.....	36
(二) 疫苗种类及适用年龄组.....	37
(三) 建议优先接种人群.....	37
1. 医务人员.....	38
2. 养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所 脆弱人群及员工.....	38
3. 重点场所人群.....	38
4. 其他流感高风险人群.....	38
(1) 60 岁及以上的居家老年人.....	39
(2) 6-23 月龄的婴幼儿.....	39
(3) 2-5 岁儿童.....	39
(4) 慢性病患者.....	39
(5) 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员.....	39
(6) 孕妇或准备在流感季节怀孕的女性.....	39
(四) 接种剂次.....	40
1. 6 月龄-8 岁儿童.....	40
2. 9 岁及以上儿童和成人.....	40
(五) 接种时机.....	40
(六) 接种部位及方法.....	41

（七）疫苗储存.....	41
（八）禁忌证.....	41
（九）药物相互作用.....	42
（十）接种注意事项.....	43

摘要

流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，严重危害人群健康。流感病毒其抗原性易变，传播迅速，每年可引起季节性流行，在学校、托幼机构和养老院等人群聚集的场所可发生暴发疫情。每年流感季节性流行在全球可导致 300 万-500 万重症病例，29 万-65 万呼吸道疾病相关死亡。孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础病患者等高危人群，患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高。尤其是今年全球新冠疫情严重流行态势仍将持续，今冬明春可能会出现新冠疫情与流感等呼吸道传染病叠加流行的情况。而接种流感疫苗是预防流感的最有效手段，可以减少流感相关疾病带来的危害及对医疗资源的占用。我国现已批准上市的流感疫苗有三价灭活流感疫苗(IIV3)、四价灭活流感疫苗(IIV4)和三价减毒活流感疫苗(LAIV3)，IIV3 包括裂解疫苗和亚单位疫苗，IIV4 为裂解疫苗，LAIV 为减毒疫苗。除个别地区外，流感疫苗在我国大多数地区属于非免疫规划类疫苗，实行自愿、自费接种。

2018 年和 2019 年，中国疾病预防控制中心均印发了当年度的《中国流感疫苗预防接种技术指南》。一年来，新的研究证据在国内外发表，新的疫苗产品在我国上市，为更好地指导我国流感预防控制和疫苗应用工作，国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组综合国内外最新研究进展，在 2019 年版指南的基础上进行了更新和修订，形成了《中国流感疫苗预防接种技术指南（2020-2021）》。本指南更新的内容主要包括以下几个方面：第一，增加了新的研究证据，尤其是我国的研究结果，包括流感疾病负担、疫苗效果、疫苗安全性监测、疫苗预防接种成本效果等；第二，更新了一年来国家卫生健康委员会流感

防控有关政策和措施；第三，更新了我国 2020-2021 年度国内批准上市及批签发的流感疫苗种类；第四，更新了本年度三价和四价流感疫苗组份；第五，更新了 2020-2021 年度的流感疫苗接种建议。

本指南建议：原则上，接种服务单位应为 ≥ 6 月龄所有愿意接种流感疫苗且无禁忌证的人提供接种服务。对可接种不同类型、厂家疫苗产品的人群，可由受种者自愿选择接种任一种流感疫苗，无优先推荐。结合今年新冠疫情形势，为尽可能降低流感的危害和对新冠疫情防控的影响，推荐按照优先顺序对重点和高风险人群进行接种：1. 医务人员，包括临床救治人员、公共卫生人员、卫生检疫人员等；2. 养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所脆弱人群及员工；3. 重点场所人群，如托幼机构、中小学校的教师和学生，监所机构的在押人员及工作人员等；4. 其他流感高风险人群，包括 60 岁及以上的居家老年人、6 月龄-5 岁儿童、慢性病患者、6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员以及孕妇或准备在流感季节怀孕的女性。

首次接种或既往接种 2 剂次以下流感疫苗的 6 月龄-8 岁儿童应接种 2 剂次，间隔 ≥ 4 周，对 IIV 或 LAIV 均建议上述原则；2019-2020 年度或以前接种过 2 剂次或以上流感疫苗的儿童，建议接种 1 剂次；9 岁及以上儿童和成人仅需接种 1 剂。建议各地在疫苗供应到位后尽快安排接种工作，最好在 10 月底前完成免疫接种；对 10 月底前未接种的对象，接种单位在整个流行季节都可以提供接种服务。孕妇在孕期的任一阶段均可接种 IIV。

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。

正文

流感是流感病毒引起的对人类健康危害较重的呼吸道传染病，流感病毒抗原性易变，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。全人群对流感普遍易感，孕妇、婴幼儿、老年人和慢性病患者等高危人群感染流感后危害更为严重。尤其是今年全球新冠疫情严重流行态势仍将持续，今冬明春可能会出现新冠疫情与流感等呼吸道传染病叠加流行的情况。而接种流感疫苗是预防流感的最有效手段，可以减少流感相关疾病带来的危害及对医疗资源的占用。2018 年和 2019 年，中国疾病预防控制中心均印发了当年度的《中国流感疫苗预防接种技术指南》。一年来，新的研究证据在国内外发表，新的疫苗产品在我国上市，为更好地指导我国流感预防控制和疫苗应用工作，国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组综合国内外最新研究进展，在 2019 年版指南的基础上进行了更新和修订，形成了《中国流感疫苗预防接种技术指南（2020-2021）》。

本指南更新的内容主要包括以下几个方面：第一，增加了新的研究证据，尤其是我国的研究结果，包括流感疾病负担、疫苗效果、疫苗安全性监测、疫苗预防接种成本效果等；第二，更新了一年来国家卫生健康委员会流感防控有关政策和措施；第三，更新了我国 2020-2021 年度国内批准上市及批签发的流感疫苗种类；第四，更新了本年度三价和四价流感疫苗组份；第五，更新了 2020-2021 年度的流感疫苗接种建议。

一、病原学基础、临床特点和实验室诊断

流感病毒属于正粘病毒科，是单股、负链、分节段的 RNA 病毒。

根据病毒核蛋白和基质蛋白，分为甲、乙、丙、丁（或 A、B、C、D）四型。甲型流感病毒根据病毒表面的血凝素（Hemagglutinin, HA）和神经氨酸酶（Neuraminidase, NA）的蛋白结构和基因特性，可分为多种亚型。目前，发现的 HA 和 NA 分别有 18 个（H1-18）和 11 个（N1-11）亚型^[1]。甲型流感病毒除感染人外，在动物中广泛存在，如禽类、猪、马、海豹以及鲸鱼和水貂等。乙型流感分为 Victoria 系和 Yamagata 系，可在人群中循环，最近数据显示海豹也可被感染。丙型流感病毒感染人、狗和猪，仅导致上呼吸道感染的散发病例^[2]。丁型流感病毒，主要感染猪、牛等，尚未发现感染人^[3-5]。目前，引起流感季节性流行的病毒是甲型中的 H1N1、H3N2 亚型及乙型病毒的 Victoria 和 Yamagata 系。

流感一般表现为急性起病、发热（部分病例可出现高热，达 39-40℃），伴畏寒、寒战、头痛、肌肉、关节酸痛、极度乏力、食欲减退等全身症状，常有咽痛、咳嗽，可有鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、结膜轻度充血，也可有呕吐、腹泻等症状。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^[1, 6]。流感的症状是临床常规诊断和治疗的主要依据。但由于流感的症状、体征缺乏特异性，易与普通感冒和其他上呼吸道感染相混淆^[7]。流感确诊有赖于实验室诊断，检测方法包括病毒核酸检测、病毒分离培养、抗原检测和血清学检测^[8]。

二、流行病学

（一）传染源、传播方式及潜伏期

流感患者和隐性感染者是季节性流感的主要传染源，主要通过其呼吸道分泌物的飞沫传播，也可以通过口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触传播^[1, 9]。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^[10]。成人和较大年龄儿童一般持续排毒 3-8 天（平均 5 天），患者感染不同毒株的排毒时间也会有差异。住院成人患者可在发病后持续一周或更长的时间排毒，排毒量也更大^[2]。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^[11]。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^[10, 12]。

（二）流感在我国的流行特点和季节性

流感在温带地区表现为每年冬春季的季节性流行和高发^[13-15]。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^[14-17]。

2013 年，一项针对我国不同区域流感季节性的研究显示^[18]，我国 A 型流感的年度周期性随纬度增加而增强，且呈多样化的空间模式和季节性特征：北纬 33 度以北的北方省份，呈冬季流行模式，每年 1-2 月份单一年度高峰；北纬 27 度以南的最南方省份，每年 4-6 月份单一年度高峰；两者之间的中纬度地区，每年 1-2 月份和 6-8 月份的双周期高峰；而 B 型流感在我国大部分地区呈单一冬季高发。2018

年一项研究对我国 2005-2016 年度 B 型流感流行特征进行了系统分析^[19]，总体而言，我国 B 型流感的流行强度低于 A 型；但在部分地区和部分年份，B 型流感的流行强度高于 A 型，且 B/Yamagata 系和 B/Victoria 系交替占优势，以冬春季流行为主，不同系的流行强度在各年间存在差异。

（三）疾病负担

1. 健康负担

（1）全人群

全人群对流感普遍易感。根据一项对全球 32 个流感疫苗接种随机对照队列中未接种疫苗人群的流感罹患率统计，有症状流感在成年人中的罹患率为 4.4%（95%CI：3.0-6.3%），65 岁以上人群为 7.2%（95%CI：4.3-12.0%）；所有流感（包括无症状感染）在成年人中的罹患率为 10.7%（95%CI：4.5-23.2%）^[20]。中国最新一项基于全国 ILI 和流感病原学监测数据的模型研究估计了流感相关门诊就诊疾病负担，结果显示^[21]：在 2006—2015 年间，中国平均每年流感相关 ILI 超额门诊就诊负担为 2.5 人次/千人，最高为 2009 年流感大流行时的 7.8 人次/千人，最低为 2006 年的 0.7 人次/千人；其中 15 岁以下儿童 ILI 门诊就诊负担最重，为 4.5 人次/千人，显著高于 15-59 岁成人（2.3 人次/千人）和 60 岁及以上老年人（1.1 人次/千人）。北京市基于流感样病例（influenza like illness, ILI）和住院严重急性呼吸道感染病例（severe acute respiratory infection, SARI）监测的研究^[22]提示：2017-2018 季节，北京市流感感染人数约为 227.1

万人，总感染率为 10.5%，有症状发病率为 6.9%；其中 15-24 岁组感染率和发病率分别为 13.4%和 8.8%，25-59 岁组分别为 6.4%和 4.2%，60 岁及以上组为 5.6%和 3.7%。

流感在全球每年可导致 29 万至 65 万呼吸道疾病相关死亡^[23]。中国最新一项基于全国流感监测和死因监测数据的模型研究，估计了流感相关超额呼吸系统疾病死亡，结果显示^[24]：2010-11 至 2014-15 季节，全国平均每年有 8.8 万（95% CI：8.4-9.2 万）例流感相关呼吸系统疾病超额死亡，占呼吸系统疾病死亡的 8.2%（95%CI：7.8-9.6%）；全年龄组的超额死亡率平均为 6.5/10 万人年（95%CI：6.3-6.8/10 万人年），年龄标化率为 5.9/10 万人年（95%CI：5.5-6.3/10 万人年）；60 岁及以上老人的流感相关超额死数占全人群的 80%，其超额死亡率显著高于 60 岁以下人群（38.5 vs. 1.5/10 万人年）。另一项对中国流感相关死亡负担研究的系统综述^[25]提示：老年人流感相关呼吸及循环系统疾病超额死亡率为 30.8/10 万至 170.2/10 万；非老年组为 0.32/10 万至 2.6/10 万；不同季节、不同病毒亚型导致的死亡也存在差异。

（2）慢性基础性疾病患者

与同龄健康成年人相比，慢性基础疾病患者感染流感病毒后，更易出现严重疾病或死亡，其流感相关住院率和超额死亡率更高。近期一项研究基于全球流感住院监测网络分析发现，2013-2014 北半球流感季，40%的流感相关住院病例患有慢性基础疾病；对于大多慢性基础疾病而言，A(H3N2)、A(H1N1)pdm09 亚型和 B/Yamagata 系所致重

症流感的风险无显著差异^[26]。2017-2018 年度，浙江开展的一项多中心、回顾性观察性研究发现，14 岁以上 A 型流感住院患者中，患有慢性肺疾病（OR=2.581, 95%CI: 1.447-4.603）和糖尿病（OR=2.042, 95% CI: 1.135-3.673）的患者出现重症肺炎的风险更高^[27]。澳大利亚一项对患有慢性肺部疾病（chronic lung diseases, CLD）儿童开展的 10 年队列研究提示^[28]，CLD 患儿和非 CLD 儿童流感相关住院率分别为 3.9（95%CI: 2.6-5.2）/1000 人年和 0.7（95%CI: 0.5-0.9）/1000 人年。与健康人群相比，慢性基础性疾病患者流感相关死亡率明显增高。一项综述性研究发现，流感流行季节慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD）患者甲型流感相关超额病死率超过 30%，明显高于健康人群（≤0.1%）^[29]。台湾一项研究回顾了 2016-2018 年某医疗机构的实验室确诊流感重症患者，发现患有肝硬化（校正后 HR=3.94, 95%CI: 1.07-14.45）或风湿性疾病（校正后 HR=7.45, 95%CI: 2.34-23.69）是流感相关死亡的危险因素^[30]。

（3）孕妇

流感对孕妇的健康危害比较严重。由于怀孕后机体免疫^[31]和生理^[32]上的变化，孕妇感染流感病毒后的住院、严重疾病和死亡风险较未孕育龄女性更高^[33, 34]。日本一项研究表明，2010-2011 至 2013-2014 四个流感季中，孕妇比未怀孕的育龄妇女更容易发生呼吸系统疾病相关的住院（RR=4.3, 95% CI: 1.96-9.41）^[35]。美国流感住院监测网络 2010/11-2017/18 八年数据的分析也发现，尽管育龄女性平均每年仅

9%怀孕，但育龄女性流感相关住院中 24%-34%为孕妇^[36]。2019 年发表的一项队列和病例对照研究的 meta 分析，对 33 项研究中的 36,498 例实验室确诊流感的育龄女性门诊或住院病例个案的分析发现，孕妇住院风险是非孕妇的 6.80 倍（95% CI：6.02-7.68）^[37]。美国一项 1998-2005 年孕妇流感死亡负担研究显示，研究期间孕妇流感相关死亡率平均为 3.1/100 万活产^[38]，孕晚期孕妇流感相关死亡率最高。西班牙一项回顾性队列研究纳入了约 20 万孕妇，结果表明孕晚期因流感住院风险显著增加（RR=1.9，95%CI：1.0-3.4）^[39]。我国一项关于 2009 年大流行期间 A(H1N1)pdm09 住院病例的研究发现，孕妇仅占育龄妇女人口数的 3%，但 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；与未怀孕的健康育龄妇女相比，孕妇出现严重疾病的风险增加 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^[40]。研究还显示，孕妇患流感可对胎儿和新生儿产生影响，出现死产、婴儿死亡、早产和出生低体重等^[41-43]。

（4）儿童

每年流感流行季节，儿童流感罹患率约为 20-30%，在某些高流行季节^[44]，儿童流感年感染率可高达 50%左右^[45, 46]。一项关于流感罹患率（包括有症状和无症状的感染）的综述研究提示^[20]，18 岁以下儿童流感罹患率约为 22.5%（95%CI：9.0-46.0%），而成人流感罹患率约为 10.7%（95%CI：4.5-23.2%）。北京市 2017-2018 季节流感感染率和发病率研究提示，0-4 岁组和 5-14 岁组发病率最高，分别为

33.0% (95% CI: 26.4-43.1%) 和 21.7% (95% CI: 17.4-28.4%)^[22]。苏州市 2011-2017 季节 5 岁以下儿童确诊流感导致的 ILI 就诊率为 6.4/100 人年, 其中 2011-2012 季节最高(20.5/100 人年), 2012-2013 季节最低 (2.4/100 人年)^[47]。

5 岁以下儿童感染流感后出现重症的风险较高。一项对全球 5 岁以下儿童开展的流感相关呼吸系统感染疾病负担系统综述模型研究^[48]提示: 2018 年, 全球 5 岁以下儿童约有 10,950 万 (不确定区间 (uncertainty range, UR): 6,310-19,060 万) 感染流感病毒, 1,010 万 (UR: 680-1,510 万) 流感相关急性下呼吸道感染 (acute lower respiratory infection, ALRI), 87 万 (UR: 54.3-141.5 万) 流感相关 ALRI 住院病例, 1.53 万 (UR: 0.58-4.38 万) 流感相关 ALRI 住院病例死亡, 3.48 万 (UR: 1.32-9.72 万) 流感相关 ALRI 病例死亡。湖北荆州市一项基于人群的研究表明, 流感导致的 SARI 住院患者中 69% 为 5 岁以下儿童, 该年龄组流感相关 SARI 住院率达 2,021-2,349/10 万人年, 其中 6-11 月龄婴儿住院率最高 (3,603-3,805/10 万人年)^[49]。苏州市开展的 2011-2016 季节 5 岁以下儿童流感确诊住院率研究^[50]提示, 研究期间 5 岁以下儿童流感确诊 SARI 住院率范围是 4 人次/千人 (95%CI: 2-5 人次/千人) (2012-2013 流行季) 至 16 人次/千人 (95%CI: 14-19 人次/千人) (2011-2012 流行季)。儿童感染流感可导致死亡, 患基础性疾病的儿童的死亡风险显著高于健康儿童, 但也有将近半数的死亡病例发生在健康儿童^[44]。一项对全球流感相关死亡的模型研究估计, 纳入的 92 个国家每年约

有 9,243-105,690 名 5 岁以下儿童死于流感相关呼吸系统疾病^[23]。

（5）学生

学校作为封闭的人群密集场所,容易造成流感病毒的传播^[51, 52]。我国每年报告的流感暴发疫情中, 90%以上发生在学校和托幼机构。与其他人群相比, 学龄儿童的流感感染率最高^[53]。经估算, 北京市 2015-2016 季节 5-14 岁儿童流感感染率为 18.7%(95%CI:12.9-24.5%), 明显高于青壮年和老年人群^[54]。学龄儿童在学校、家庭和社区的流感传播中发挥重要的作用, 流感流行可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤^[55, 56]。

（6）医务人员

医务人员在日常诊疗活动中接触流感患者的机会较多, 因而感染流感病毒的风险高于普通人群。一项对 1957-2009 年全球 29 项研究的 Meta 分析显示, 未接种流感疫苗的医务人员每季节实验室确诊的流感发病率平均为 18.7% (95% CI: 15.8-22.1%), 是健康成年人的 3.4 倍 (95%CI: 1.2-5.7)^[57]。2016 年发表的一项系统综述显示, 在甲型 H1N1 流感大流行期间, 与普通人群相比, 医务人员感染风险较高 (OR=2.08, 95%CI: 1.73-2.51), 而临床医生的风险更高 (OR = 6.03, 95%CI: 2.11-17.8)^[58]。2019 年 WHO 进行的一项快速证据评估的结果也提示, 与普通人群相比, 医务人员感染流感病毒的风险更高^[59]。医务人员感染流感病毒可增加院内感染的风险。研究显示, 在感染流感病毒的医务人员中, 35%为无症状感染^[60], 75%以上出现流感样症状后仍继续工作^[61, 62]。虽然难以量化传播风险, 感染流感病毒的医务人

员即便是无症状感染仍有可能在医护环境中传播流感病毒给高危人群，从而导致重症和死亡的发生^[63]。

（7）老年人

流感感染是老年人的重要死因。一项关于全球流感超额死亡率的模型研究表明，65 岁以下人群中因流感相关呼吸道超额死亡率为 0.1-6.4/10 万，65-74 岁人群组中超额死亡率为 2.9-44/10 万，75 岁以上年龄组为 17.9-223.5/10 万^[23]。2017-2018 季节（以 B 型流感为主）欧洲一项超额死亡研究提示，65 岁及以上老人流感相关全死因超额死亡率为 154.1（95% CI：149.4-158.9）/10 万，与 A(H3N2) 亚型为优势毒株的 2016-17 季节类似，提示 B 型流感疾病负担不容小觑^[64]。

我国全国范围及广州、香港特区等地的流感超额死亡研究显示， ≥ 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^[65-67]，与新加坡^[66, 68]、葡萄牙^[69]、美国^[70]等发达国家接近。与其他年龄组相比，流感相关死亡风险在老年人中最高。 ≥ 65 岁老年人流感相关超额死亡率远高于 0-64 岁组，80-95% 的流感相关超额死亡发生在 ≥ 65 岁老年人^[24, 65-67, 71]。

流感也可导致老年人出现相当高的住院负担。2010-2012 年湖北荆州基于人群的研究发现， ≥ 65 岁老年人中确诊流感导致的 SARI 病例住院率为 89-141/10 万^[72]。此外，养老院、疗养院等老年人集体居住的机构容易出现流感暴发疫情。

2. 经济负担和健康效用

我国现有流感相关经济负担研究大多集中在广东^[73-75]、山东^[76]、江苏^[77-79]、上海^[79, 81-83]、浙江^[84]、天津^[85-87]和北京^[88]等发达地区。流感门诊病例直接医疗费用在 195-804 元之间，直接非医疗费用在 46-212 元之间，间接费用在 139-963 元之间，总经济负担在 464-1,320 元之间^[88, 89]；流感住院流感病例直接医疗费用在 2,625-20,712 元之间，直接非医疗费用为 1,200-1,809 元之间，间接费用在 204-2,408 元之间，总经济负担在 9,832-25,768 元之间^[88, 89]，住院病例经济负担显著高于门诊病例。各人群亚组间经济负担差异具有显著性，儿童和 18-60 岁人群因具有较高的误工成本成为经济负担较重的亚人群^[90]；高危人群的经济负担普遍高于低危人群^[83, 90, 91]，确诊流感病例的经济负担显著高于非流感的流感样病例^[80]。2013 年我国一项研究显示^[91]，患有慢性基础性疾病的流感患者其门诊和住院费均高于无基础性疾病的流感患者(门诊：186 美元 vs. 146 美元；住院：1800 美元 vs. 1189 美元)，对于生存质量的研究也显示，基础性疾病患者的健康相关生存质量显著低于无基础性疾病者^[92]。

另外，流感感染还可明显影响患者的生命质量，超过 60%的流感门诊和住院病例报告具有疼痛、不适和焦虑、沮丧。患流感期间，门诊和住院病例的健康效用值(Health Utility)分别为 0.61 和 0.59，损失的质量调整生命天(Quality Adjusted Life Days, QALD)为 1.62 天和 3.51 天^[92]。流感同样会造成人群生产力的下降，如工作缺勤。香港特区一项针对医务工作者的回顾性队列研究显示，2005 年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^[93]。

苏州一项研究显示，儿童流感病例的缺课天数和家长缺勤天数分别为 1.3 天和 1.4 天^[94]。流感患者或患者家属陪护的误工天数在 1.3-8.0 天之间^[80, 86]。

（四）流感的预防治疗措施

每年接种流感疫苗是预防流感最有效的手段，可以显著降低接种者罹患流感和发生严重并发症的风险。奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦等神经氨酸酶抑制剂是甲型和乙型流感的有效治疗药物，早期尤其是发病 48 小时之内应用抗流感病毒药物能显著降低流感重症和死亡的发生率。抗病毒药物应在医生的指导下使用。药物预防不能代替疫苗接种，只能作为没有接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫能力的重症流感高危人群的紧急临时预防措施，可使用奥司他韦、扎那米韦等。

采取日常防护措施也可以有效减少流感的感染和传播，包括：保持良好的呼吸道卫生习惯，咳嗽或打喷嚏时，用纸巾、毛巾等遮住口鼻；勤洗手，尽量避免触摸眼睛、鼻或口；均衡饮食，适量运动，充足休息等。避免近距离接触流感样症状患者，流感流行季节，尽量避免去人群聚集场所；出现流感样症状后，患者应居家隔离观察，不带病上班、上课，接触家庭成员时戴口罩，减少疾病传播；流感样症状患者去医院就诊时，患者及陪护人员要戴口罩，避免交叉感染。

三、流感疫苗

（一）国内外上市的流感疫苗

全球已上市的流感疫苗分为流感灭活疫苗（Inactivated Influenza Vaccine, IIV）、流感减毒活疫苗（Live attenuated

influenza vaccine, LAIV)和重组流感疫苗 (Recombinant influenza vaccines, RIV)。按照疫苗所含组份, 流感疫苗包括三价和四价, 三价疫苗组份含有 A(H3N2) 亚型、A(H1N1) 亚型和 B 型毒株的一个系, 四价疫苗组份含 A(H3N2) 亚型、A(H1N1) 亚型和 B 型 Victoria 系、Yamagata 系。根据生产工艺, 又可分为基于鸡胚、基于细胞培养和重组流感疫苗。国外还上市了针对特定人群的高抗原含量灭活流感疫苗、佐剂疫苗以及皮内接种疫苗等。

我国现已批准上市的流感疫苗有三价灭活流感疫苗(IIV3)、四价灭活流感疫苗(IIV4)和三价减毒活疫苗(LAIV3), IIV3 包括裂解疫苗和亚单位疫苗, IIV4 为裂解疫苗, LAIV3 为减毒疫苗。根据国家药监局网站和疫苗批签发信息, 2020-2021 季节有 9 家厂家供应流感疫苗。本季节供应流感疫苗的厂家及其产品信息见表 1。

(二) 免疫原性、效力和效果

免疫原性是指抗原能够刺激机体形成特异抗体或致敏淋巴细胞的能力, 评价指标主要为病毒株特异性 HI 抗体水平和血清抗体阳转率, 评价结果会受接种者年龄、免疫功能和接种前抗体水平的影响。疫苗的效力通常是指其在上市前随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 中理想条件下的有效性; 疫苗的效果则指其在人群中实际应用的有效性。评价流感疫苗效力和效果的结局指标主要包括血清抗体水平和阳转率、实验室确诊流感、急性呼吸道疾病或流感样病例就诊、流感和肺炎相关住院或死亡等。

目前, 我国供应的流感灭活疫苗, 其接种后 A(H3N2)、A(H1N1)

亚型和 B/Yamagata、B/Victoria 系的 HI 抗体阳转率、HI 抗体 GMT 平均增长倍数和血清抗体保护率均达到上述标准, 具有较好的免疫原性^[95-97]。此外, 我国还批准上市了一种鼻喷三价减毒活疫苗 (LAIV3)。根据研究发表数据, 减毒活疫苗 (LAIV) 在婴幼儿、学龄儿童的免疫反应较成年人好^[98-100], 具有良好免疫原性^[101, 102]。

1. 全人群

灭活流感疫苗在健康成人中免疫原性良好。在健康成人中, 根据随机对照试验的系统综述估计, 接种灭活流感疫苗可预防 59% (95% CI: 51-66%) 的实验室确诊流感^[103, 104]; 当疫苗株和循环株匹配时, 接种灭活流感疫苗可减少 42% (95% CI: 9-63%) 的 ILI 就诊^[104]。一项系统综述^[105]纳入了 1998-2008 年国内文献中的 2 项 RCT 和 11 项队列研究, 显示流感疫苗对我国 18-59 岁成人 ILI 的预防效果为 47% (95% CI: 25-63%)。在全年龄组人群中, 检测阴性病例对照研究的系统综述 (包含 2004-2015 年的 56 项研究) 发现流感疫苗对不同型别和亚型的流感的预防效果有明显差异, 其中 B 型为 54% (95% CI: 46-61%), A(H1N1)pdm09 亚型 (2009 年及以后) 为 61% (95% CI: 57-65%), H1N1 亚型 (2009 年之前) 为 67% (95% CI: 29-85%), H3N2 亚型为 33% (95% CI: 26-39%)^[106]。

国外 RCT 试验的 Meta 分析显示, 在 ≥ 18 岁成人中, 四价流感疫苗与三价流感疫苗在相同疫苗株的血清保护率和抗体阳转率方面无显著性差异, 四价流感疫苗中增加的 B 型流感系的抗体保护率和抗体阳转率明显高于三价流感疫苗^[107, 108]。2018-2019 年度我国开展的一

项 IIV4 接种后免疫原性研究也提示，IIV3 或 IIV4 接种一个月后血清抗体滴度均达到较高水平，接种 IIV3 或 IIV4 对甲型 H1N1 和 A(H3N2) 亚型流感的血清阳转率差异无统计学意义，但接种 IIV4 后对 B(Victoria) 系流感的血清阳转率高于 IIV3^[109]

2. 孕妇

国外多项研究提示妊娠期接种流感疫苗，具有良好免疫原性^[110-112]。妊娠期接种流感疫苗，既可保护孕妇，降低孕期患流感、孕期发热、子痫前期、胎盘早破的风险，也可通过胎传抗体保护 6 月龄内无法接种流感疫苗的新生儿免于罹患流感^[113-116]。在 4 项 RCT 和 3 项观察性研究的 Meta 分析中，孕期接种流感疫苗对 6 月龄以下婴儿实验室确诊的流感的保护率为 48% (95%CI: 33-59%)；在 4 项观察性研究的 Meta 分析中，孕期接种流感疫苗对 6 月龄以下婴儿实验室确诊的流感相关住院的保护率为 72% (95%CI: 39-87%)^[117]。2019 年一项 Meta 分析^[118]指出，相较于孕早期接种流感疫苗，孕晚期接种流感疫苗的孕妇及其新生儿体内 HI 滴度上升倍数更高，且孕晚期接种流感疫苗更有利于抗体传递给胎儿。英国研究者对孕妇接种流感疫苗的时间与婴儿出生时抗体水平的观察性研究也发现，与孕早期相比，孕妇在孕中期或孕晚期接种流感疫苗其婴儿体内的抗体滴度会更高^[119]。

3. 儿童

(1) IIV

6 月龄以上儿童按推荐的免疫程序接种 IIV3 后对流感病毒感染有保护作用。2012 年一项 IIV3 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%)^[103]。国内研究显示, 2011-2012 年度 IIV3 对 36-59 月龄及 6-35 月龄的保护效果分别为 58.2% 和 49.5%^[120]。

国外研究提示, 9 岁以下儿童首次接种 IIV3 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 IIV3 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接种 1 剂次^[121]。日本对 2013-2018 年度 6 月龄-12 岁儿童的研究提示: 无论接种 1 剂次还是 2 剂次流感灭活疫苗, 均对儿童感染流感具有保护效果, 但接种 2 剂次疫苗在部分年度对 B 型流感的保护效果更好^[122]。香港特区对 2011-2019 年度因急性呼吸道感染住院的 6 月龄-9 岁儿童开展了接种 2 剂次和 1 剂次流感疫苗效果研究^[123], 发现首次接种流感疫苗完成 2 剂次程序和仅接种 1 剂次对流感确诊住院病例的保护效果分别为 73% (95% CI: 69-77%) 和 31% (95% CI: 8-48%)。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。

研究提示, IIV4 对 B 型流感的免疫原性优于 IIV3。一项 2013-2014 季节在部分国家的 3-8 岁儿童开展的随机、双盲、接种 IIV3 为对照的临床试验提示, 接种 IIV4 后对 IIV3 未含的 B 型流感产生的 GMT 高于 IIV3 诱导产生, 即 IIV4 具有更好的免疫原性^[124]。

香港特区 2017-2018 季节一项 6 月龄-17 岁儿童流感疫苗效果研究^[125], 共纳入 1078 名儿童, 研究对象接种的大多为 IIV4, 结果显示流感疫苗对确诊流感住院总的保护效果为 65.6% (95% CI: 42.7-79.3%), 对 A 型和 B 型流感的保护效果分别为 66.0% (95% CI:

3.4-88.0%) 和 65.3% (95% CI: 39.5-80.1%)。北京市对 2013-2016 季节流感疫苗效果模型研究发现, 对于 5-14 岁儿童, 三个季节接种流感疫苗分别可以减少约 104,000 (95% CI: 101,000-106,000) 例、23,000(95% CI:22,000-23,000)例和 21,000(95% CI:21,000-22,000) 例流感相关门急诊病例就诊^[126]。2016-2017 季节北京市流感疫苗对减少流感相关门急诊就诊效果为 25%(95% CI: 0-43%), 对 A(H1N1)pdm09 为中等保护效果, 而对 A(H3N2) 为低保护效果^[127]。

儿童接种流感疫苗还能对其他人群起到间接保护作用。俄国 2001-2002 年度开展的一项研究评估了大规模接种流感疫苗对预防儿童罹患流感的直接保护作用及其对老年人的间接保护作用^[128], 结果发现研究地区 57%的幼儿园儿童和 72%的小学生接种流感疫苗后, 对幼儿园儿童和小学生预防流感的保护效果分别为 60.9%和 68.8%, 同时还可以减少儿童接种疫苗的地区老年人 3.4 倍的流感样病例和 1.7-2.6 倍的流感相关并发症(如哮喘、肺炎、心血管疾病、糖尿病等)。

另外, 接种流感疫苗还可以减少抗生素的使用。美国南加州开展的一项研究^[129]提示, 6 月龄-17 岁儿童使用流感疫苗可以降低门诊处方抗生素的使用率, 流感疫苗接种率每提高 1%, 门诊抗生素处方使用就下降 3 人次/每千人月。

(2) LAIV3

LAIV 中含有鼻腔接种后可在鼻咽部复制的减毒流感病毒, 其所含疫苗株具有以下 3 个特点: 毒力衰减(限制其反应原性和致病性)、

温度敏感性（限制其在下呼吸道复制）和冷适应性（允许其在鼻咽部复制）^[130]。经鼻腔注射 LAIV 后可诱导血清和鼻粘膜均产生抗体，同时也可诱导细胞介导的免疫反应^[131]。

在 1996-1997 年和 1997-1998 年对 1602 名 15-71 月龄的健康儿童进行的一项大型随机、双盲、安慰剂对照的试验中^[132, 133]，疫苗株和循环株完全匹配的 1996-1997 流行季，接受 2 次剂对实验室确诊流感的保护效力为 94% (95%CI: 88-97%)，接受 1 次剂的保护效果为 89% (95%CI: 65-96%)；而疫苗株中 A (H3N2) 亚型与循环株不匹配的 1997-1998 流行季，接种 1 剂次的保护效力为 86% (95%CI: 75-92%)；两个季节总的效力为 92% (95%CI: 88-94%)。另一项随机、安慰剂对照的试验比较了 2001 和 2002 年南非、巴西和阿根廷 3200 名 6-35 月龄儿童接种 1 剂次和 2 剂次 LAIV3 的效力^[134]，第一年度，接种 1 剂和 2 剂的效力分别为 57.7% (95%CI: 44.7-67.9%) 和 73.5% (95%CI: 63.6-81%)；第二年度，接种 1 剂的效力为 73.6% (95%CI: 33.3-91.2%)，总的效力为 65.2% (95%CI: 31.2-88.8%)。其他随机、安慰剂对照、2 个流行季的试验研究同样也提示 LAIV3 对小年龄儿童有类似的保护效力^[135, 136]。一项 2016-2017 流行季在我国东部地区 3-17 岁儿童中开展的随机、双盲、对照试验评价了 LAIV3 的效力^[137]，结果发现疫苗对所有亚型流感的效力为 62.5% (95%CI: 27.6-80.6%)，对 A (H3N2) 亚型流感的效力 63.3% (95%CI: 27.5-81.5%)。

除对实验室确诊流感有保护效果外，一项随机对照试验^[132]提示，LAIV3 可减少 21% (95%CI: 11-30%) 的发热性疾病，也可减少 30% (95%CI:

18-45%) 的中耳炎。对 6 项安慰剂对照试验研究的 Meta 分析提示, LAIV3 对 6-83 月龄儿童实验室确诊流感合并急性中耳炎的保护效果为 85% (95%CI: 78-90%)^[138]。

4. 学生

开展基于学校的流感疫苗接种可有效减少学龄儿童流感感染的发生。2014-2015 季节, 北京市基于中小学校流感集中发热疫情的研究表明, 在确诊流感的学生中, 接种流感疫苗的学生与未接种的学生相比, 出现 38℃ 以上发热的风险显著减低 (OR: 0.42, 95% CI: 0.19-0.93)^[139]。疫苗株与流行毒株匹配的季节, 北京市流感疫苗大规模集中接种可使流感集中发热疫情的发生风险大幅降低 (OR: 0.111, 95% CI: 0.075-0.165)^[140]。2016-2017 流行季, 北京市中小学生接种流感疫苗的总保护效果为 69% (95% CI: 51-81%), 其中甲型 H1N1 流感和 A(H3N2) 亚型流感的保护效果分别为 60% (95% CI: -15-86%) 和 73% (95% CI: 52-84%)^[141]。2016-2017 流行季韩国的一项研究发现, 韩国小学生接种流感疫苗后 2 周以上、3 周以上以及 4 周以上预防流感的效果分别为 17.6% (95% CI: 4.6-28.9%), 22.5% (95% CI: 10.3-33%) 和 28.7% (95% CI: 17.5-38.3%)^[142]。2018-2019 流行季, 我国香港地区的一项研究发现, 接种流感疫苗的小学生与未接种的小学生相比, 流感样病例发生率显著降低 (7.7% Vs. 14.1%), 保护效果达 45.3%^[143]。同时, 学生接种流感疫苗还可减少由于罹患流感导致的缺勤缺课。美国 2005-2008 年度开展的干预研究提示^[144, 145], 流感流行季, 小学生、中学生和高中生接种流感疫苗可以减低由于罹

患流感导致缺勤的人数。

5. 老年人

2018 年一篇对 8 个随机对照试验的 Meta 分析发现, 老年人接种流感疫苗预防流感的保护效力为 58%(95% CI: 34-73%)^[146]。2015-2016、2016-2017、2017-2018 和 2019-2020 四个流行季, 美国 ≥ 65 岁老年人接种流感疫苗预防因流感导致的急性呼吸道疾病就诊的效果分别为 42%(95% CI: 6-64%)、46%(95% CI: 4-70%)、18%(95% CI: -25-47%) 和 12% (95%CI: -31-40%)^[147-150]。2017 年一项对检测阴性病例对照研究设计的社区老年人流感疫苗效果的 Meta 分析发现, 无论流感疫苗与流行株是否匹配, 接种流感疫苗均有效, 疫苗株与循环株匹配时保护效果为 44.4%(95% CI: 22.6-60.0%), 不匹配时保护效果为 20.0% (95% CI: 3.5-33.7%)^[151]。我国一项对 1998-2008 年流感疫苗效果研究的 Meta 分析发现, 针对老人的队列研究, 流感疫苗对 ≥ 60 岁老年人的流感样疾病的预防效果为 53% (95% CI: 20-72%)^[105]。

接种流感疫苗还可降低老年人流感相关并发症发生率, 减少流感相关住院及死亡。2013 年一篇对 95 项研究的 Meta 分析发现, 在流感季节, 老年人接种流感疫苗能预防 28%(95% CI: 26-30%) 的流感相关致命性或非致命性并发症、39% (95% CI: 35-43%) 的流感样症状、49%(95% CI: 33-62%) 的确诊流感^[152]。2017-2018 流行季, 美国 65 岁以上老年人接种流感疫苗减少了 715,073 人发病, 400,441 人就诊, 65,007 人住院, 6,796 人死亡^[153]; 2018-2019 流行季, 则减少了 300,879 人发病, 168,492 人就诊, 28,695 人住院, 2,625 人死亡^[154]。

多项研究表明,老年人接种标准剂量的流感疫苗所产生的抗体水平、保护效力和保护效果与年轻人比较相对较低^[103, 155-158]。为提高流感疫苗在老年人中的免疫应答、保护效力和保护效果,2009年美国FDA批准了高剂量三价灭活流感疫苗,将每种抗原组分的含量由标准的15 μg 提高到60 μg^[159]。与接种标准剂量流感疫苗相比,老年人接种高剂量流感疫苗可产生较高水平的流感抗体^[160-164],对于预防流感确诊感染具有相对较好保护效力^[163, 164],同时对于预防流感确诊感染、流感相关就诊、住院和死亡具有相对较好的保护效果^[165-169]。

6. 慢性基础性疾病患者

我国开展的队列研究表明,接种 IIV3 可以减少 COPD 和慢性支气管炎的急性感染和住院^[170, 171]。成都一项队列研究发现,与未接种疫苗的对照组相比,IIV3 接种3个月、6个月后 COPD 急性加重的住院天数分别减少3.3天、7.1天^[170]。流感疫苗对儿童和成人哮喘患者有较好免疫原性^[172];哮喘患者接种流感疫苗能够有效减少流感感染和哮喘发作^[173]。流感疫苗在心血管疾病患者中免疫原性良好,能够保护心血管病患减少流感感染。冠心病患者接种流感疫苗后,可以减少急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndromes, ACS)患者的心血管不良事件发生率,降低其住院风险和与心脏病相关的死亡率^[174],减少 ACS 患者与流感有关的直接和间接医疗成本,符合成本效益^[175, 176]。流感疫苗还可降低心衰患者的死亡风险,丹麦的一项队列研究^[177]提示,在随访期间(中位随访时间为3.7年),校正相关混杂因素后,接种≥1剂次流感疫苗可使心力衰竭(Heart Failure, HF)患者的

全因死亡风险降低 18%（风险比（HR）=0.82，95%CI：0.81-0.84），心血管死亡风险也降低 18%（风险比=0.82，95%CI：0.81-0.84）。18-64 岁的糖尿病患者接种流感疫苗对住院的保护效果是 58%；老年人糖尿病患者接种流感疫苗，对住院的保护效果为 23%，对全死因死亡的保护效果为 38-56%^[178]。另外，研究提示接种流感疫苗可以减少免疫功能受损的流感住院儿童并发症的发生风险，缩短住院时间^[179]。

7. 医务人员

医护人员接种流感疫苗不仅可保护自身健康，有效减少医务人员将病毒传给流感高危人群的机会，并维持流感流行季节医疗服务的正常运转^[180]。两项系统综述结果显示：与流感病毒匹配良好的季节性流感疫苗，医务人员的疫苗效力高达 90%^[181, 182]。一项收录了 1980-2018 年研究结果的系统综述显示，疫苗接种组实验室确诊的流感发病率明显低于未接种组（合并 RR=0.40，95%CI：0.23-0.69），并且由流感样疾病（ILI）导致的缺勤率降低（合并 RR=0.62，95%CI：0.45-0.85）^[183]。2018-2019 年沙特一项研究结果显示，接种流感疫苗的医务人员预防各亚型流感的效果为 42%，预防 A(H3N2) 和甲型 H1N1 流感的效果分别为 76%和 55%，对 B 型未显示保护作用^[184]。研究提示，接种流感疫苗不仅可减少医务人员的缺勤率和实验室确认的流感发病率，还可降低患者死亡率^[185]。国内研究结果也证实^[186, 187]，医务人员接种流感疫苗可以减少缺勤、ILI 发病和呼吸系统疾病的发病与就诊，降低心脑血管疾病和糖尿病的就诊率。

（三）免疫持久性

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^[188]。接种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，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^[189-191]，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。

流感疫苗需要每年接种。疫苗效果研究证实了重复接种的必要性。据香港特区对 2012-2017 连续五个季节儿童住院病例中流感疫苗效果的分析^[192]估计，流感疫苗接种后每个月效果约下降 2%-5%，接种后 0.5-2 个月时疫苗效果估计为 79%（95% CI: 64-88%），至接种后 7-9 个月时疫苗效果仅余 45%（95% CI: 22-61%）。此外，一项系统综述^[193]比较了连续两个季节接种、仅本季节接种、仅上一季节接种和两个季节均未接种的流感疫苗效果，结论支持无论上一季节接种状态如何，本季节都应重新接种流感疫苗。

（四）安全性

疑似预防接种异常反应（Adverse Event Following Immunization，简称 AEFI）是指在预防接种后发生的怀疑与预防接种有关的不良反应或医学事件。我国于 2010 年发布《全国疑似预防

接种异常反应监测方案》，要求责任报告单位和报告人发现属于报告范围的 AEFI（包括接到受种者或其监护人的报告）后应当及时向受种者所在地的县级卫生行政部门、药品监督管理部门报告，相关信息将通过 AEFI 信息管理系统进行网络报告，AEFI 监测属于被动监测。

1. IIV

通过肌肉注射接种 IIV 是安全的，但也可能会出现不良反应。流感疫苗常见的副作用主要表现为局部反应（接种部位红晕、肿胀、硬结、疼痛、烧灼感等）和全身反应（发热、头痛、头晕、嗜睡、乏力、肌痛、周身不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等）。通常是轻微的，并在几天内自行消失，极少出现重度反应。研究表明四价和三价灭活流感疫苗在安全性上没有差别^[194-204]，国产和进口流感疫苗相比安全性也无显著性差异^[205-207]。

2015-2018 年 AEFI 信息管理系统的监测数据分析显示，所有 IIV 不良反应中报告最多的为发热（腋温 $\geq 37.1^{\circ}\text{C}$ ），其中高热（腋温 $\geq 38.6^{\circ}\text{C}$ ）发生率为 4.274/10 万剂，儿童型疫苗略高于成人型（4.465vs. 4.165/10 万剂）；非严重异常反应中，以过敏性皮疹（442 例，0.531/10 万剂）和血管性水肿（70 例，0.084/10 万剂）报告最多；严重异常反应的报告发生率低，为 0.143/10 万剂，排名前两位为热性惊厥（27 例，0.032/10 万剂）和过敏性紫癜（21 例，0.025/10 万剂）^[208]。

2. LAIV

（1）疫苗株病毒排毒和人际传播

无论是儿童还是成年人，在接种 LAIV 后都会出现部分受种者排出疫苗株病毒的情况，排毒量和排毒时长均要少于自然感染流行毒株。一项对 3 个年龄段（5-8 岁，9-17 岁和 18-49 岁）的 344 名 LAIV3 的受种者鼻拭子病毒培养的研究提示：30% 的受种者可检测到病毒，排毒的持续时间和排出量与年龄成反比，排毒多在接种后第 2 天发生（范围：1-11 天）^[209]。一项针对 200 名 6-59 月龄儿童的研究提示，接受单剂次 LAIV3，157 名（79%）的受种者可培养出至少一种疫苗株病毒（低滴度排毒），并且在小年龄组更常见（6-23 月龄的 89% vs. 24-59 月龄的 69%）；接种后第 2 天排毒的发生率最高，平均排毒持续时间为 2.8 天（小年龄组和高年龄组分别为 3.0 天和 2.7 天）；疫苗接种 11 天后仍出现排毒的情况不常见，偶尔发生在 6-23 月龄儿童（未获得 LAIV 接种许可的年龄组）^[210]。

偶有报道 LAIV 疫苗株病毒发生从受种者向未接种者的传播，但尚未发现被疫苗株病毒感染的未接种者发生严重疾病的报告。一项对 197 名 9-36 月龄的托幼中心儿童进行的研究评估了 LAIV3 疫苗毒株发生传播的可能性（98 名受种儿童，99 名未受种儿童），结果显示：80% 的受种者出现了排毒（平均持续时间：7.6 天）；未接种者中一名儿童感染了 B 型 LAIV 疫苗株病毒，出现了轻度上呼吸道感染症状；未受种儿童在接触一个 LAIV 受种儿童后出现疫苗株病毒传播的概率估计为 0.58%（95%CI：0 - 1.7%），提示发生概率较低^[211]。

（2）不良反应

儿童接种 LAIV3 后报告的症状和体征包括流鼻涕或鼻塞、头痛、

发烧、呕吐、腹痛和肌痛等^[212-216]，多与第一次接种 LAIV 有关，并且为自限性。一项针对 9,689 名 1-17 岁儿童的安慰剂对照试验中，评估发现在疫苗接种后 42 天内，LAIV3 导致哮喘、上呼吸道感染、肌肉骨骼疼痛和中耳炎伴积液发生的风险增加，但并不常见；LAIV3 和安慰剂接受者中严重不良事件的比例为 0.2%，且与疫苗无关^[213]。

我国于 2020 年新上市冻干鼻喷流感减毒活疫苗，疫苗 III 期临床试验结果提示：4,500 名 3-17 岁受试者接种 1 剂次 LAIV3，安全性观察至接种后 6 个月以上，发热、流涕/鼻塞为十分常见的不良反应（发生概率 $\geq 10\%$ ），咽痛、头痛、乏力或嗜睡、呕吐、食欲下降、咳嗽、上呼吸道感染、肌肉痛、恶心、烦躁为常见不良反应（ $1\% \leq$ 发生概率 $< 10\%$ ），变态反应、关节痛、鼻咽炎和寒战为偶见不良反应（ $0.1\% \leq$ 发生概率 $< 1\%$ ）。由于尚未开始在人群中使用，因此 AEFI 信息管理系统中尚未有关 LAIV 的不良反应事件报告。

（五）疫苗成本效果、成本效益

接种流感疫苗能有效减少流感相关门诊、住院和死亡人数，继而降低治疗费用，产生明显的经济效益。一项系统综述总结了全球 51 项流感疫苗接种卫生经济学评价的结果^[217]，发现其中 22 项研究（分别有 12、8 和 2 项研究评估儿童、老年人和孕妇接种流感疫苗的成本效果）认为接种流感疫苗可节省成本；13 项研究的成本效果 < 1 万美元或成本效益比接近 1（常用的成本效果评价标准：当成本效果比小于所在国家人均 GDP 时，认为干预措施极具有成本效果；当成本效果比为 1~3 倍人均 GDP 时，认为干预措施具有成本效果；当成本效果

比 >3 倍人均 GDP 时, 干预措施不具有成本效果); 13 项研究的成本效果为 1 万美元至 5 万美元或者成本效益比 <6 ; 3 项研究的成本效果 >5 万美元。绝大部分研究认为儿童接种流感疫苗可节省成本或具有成本效果, 在老年人和孕妇中接种流感疫苗具有较好的成本效果。另一项系统综述^[218]发现: 从全社会的角度, 对儿童、孕产妇、高危人群和医务人员开展流感疫苗接种具有成本效果。

中国最新一项基于全国及各省的流感相关健康和经济负担、人口年龄结构、基础疾病患病情况、疫苗保护效果、就医行为等参数的模型研究, 以 1 倍人均 GDP (USD 8,840) 为支付意愿阈值, 从全社会角度估计了全国及各区域(北方、东北、西北、东部、中部、南方和西南地区)老年人三价灭活流感疫苗免费接种项目的成本效果, 并测算了疫苗成本阈值(即具有成本效果的人均免疫接种成本上限, 包括疫苗、冷链运输和储存、接种服务等), 研究结果发现: 在全国范围内, 与自费接种相比, 免费接种项目平均每年可减少 19,812 (95%UI: 7,150-35,783)例流感相关 ILI 门急诊就诊, 9,418 例(3,386-17,068)例流感相关严重急性呼吸道感染住院, 以及 8,800 例(5,300-11,667)流感相关呼吸道疾病的超额死亡, 避免 70,212 (42,106-93,635) 质量调整生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) 损失; 每获得一个 QALY 需多支付 4,832 (3,460-8,307) 美元, 低于 1 倍人均 GDP; 概率敏感性分析显示, 为老年人提供免费流感疫苗接种具有成本效果的概率为 98%, 疫苗成本阈值为 10.19 (6.08-13.65) 美元。^[219]

我国尚无研究评估接种 LAIV 的卫生经济学效果。美国一项传播

动力学模型评估了 2-8 岁儿童接种 LAIV 和 IIV 的成本效果，结果提示：当 LAIV 和 IIV 疫苗效果分别为 83%和 64%时，接种 LAIV 具有成本效果；但该结果高度依赖于两种疫苗的效果差异，当 IIV 疫苗效果超过 LAIV 时，则接种 IIV 更具有成本效果。^[220]而法国基于传播动力学模型的研究显示，接种四价 LAIV 平均每年可避免 613 例流感相关死亡，每获得一个生命年需多支付 18,001 欧元，低于支付意愿阈值（31,000 欧元），具有成本效果的概率为 98%。^[221]

（五）疫苗相互作用

我国目前对流感疫苗与其他疫苗联合接种免疫原性和安全性影响的研究相对较少。国外研究提示，成人同时接种 13 价肺炎球菌结合疫苗（PCV13）^[222, 223]、破伤风疫苗或百日咳疫苗^[224]、IIV，可观察到疫苗反应性降低，但无明确临床意义。 ≥ 50 岁人群中的研究发现，IIV 与带状疱疹减毒活疫苗^[225, 226]同时接种和间隔 4 周接种相比，产生的抗体反应基本相同。 ≥ 65 岁人群中研究发现，同时接种 IIV4 和 23 价肺炎球菌多糖疫苗（PPSV23）^[227]与间隔两周接种相比，同时接种组 4-6 周后对 B 亚型流感抗原的血清保护率较低，但在接种 6 个月后，四种流感抗原的血清保护率没有差异。此外，IIV 与带状疱疹减毒活疫苗^[225, 226]、PCV13^[222, 223]、PPSV23^[227, 228]、破伤风类毒素^[224]或百日咳疫苗^[224]分别同时接种于成年人，具有可靠的安全性。也有研究指出，6-23 月龄儿童中 IIV 与 PCV13 联合接种会导致接种后 0-1 天发热风险增加^[229]，IIV 与 PCV7、PCV13、破伤风疫苗及百日咳疫苗联合使用会导致接种后 0-1 天热性惊厥风险增加^[230, 231]，但大多数此类

发热反应发作短暂且预后良好^[232]。

研究显示，儿童同时接种 LAIV、麻腮风疫苗及水痘疫苗，与单独接种相比不会降低任何一种成分的免疫原性^[233]。但另一项研究显示，儿童同时接种 LAIV 和麻腮风疫苗，会降低风疹疫苗的免疫应答水平^[234]。

综上，现有研究提示，目前尚未发现影响灭活流感疫苗和联合接种疫苗的免疫原性和安全性的明确证据^[235]。虽然目前 LAIV 与其他疫苗联合接种研究相对有限，但均未发现安全性问题。美国 CDC 也在其流感疫苗预防接种技术指南中推荐灭活流感疫苗可以与其它灭活疫苗及减毒活疫苗同时或依次接种，而减毒流感疫苗则需要间隔一定时间后才能接种其他减毒疫苗^[236]。

四、2020-2021 年度接种建议

每年接种流感疫苗是预防流感最有效的措施。目前，流感疫苗在我国大多数地区属于非免疫规划疫苗，公民自费、自愿接种。2019 年 7 月，健康中国行动推进委员会制定印发了《健康中国行动（2019—2030 年）》，列出了 15 项重大行动，包括全方位干预健康影响因素、维护全生命周期健康和防控重大疾病 3 个领域。其中在“慢性呼吸系统疾病防治行动”中建议慢性呼吸系统疾病患者和老年人等高危人群主动接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗，在“传染病及地方病防控行动”中，明确提出儿童、老人、慢性病患者的免疫力低、抵抗力弱，是流感的高危人群，建议每年流感流行季节前在医生指导下接种流感疫苗，并鼓励有条件地区为 60 岁及以上老人、托幼机构幼儿、

在校中小学生和中等专业学校学生免费接种流感疫苗，同时，要求保障流感疫苗供应。该行动计划为推进流感疫苗预防接种提供了指导意见和工作要求。

国家卫生健康委员会 2019 年印发的《2019-2020 年流行季流感防控工作方案》（国卫疾控函〔2019〕777 号）要求实施“强化监测预警、免疫重点人群、规范疫情处置、落实医疗救治、广泛宣传动员”的举措，全面开展流感防控，保护群众身体健康，推进健康中国建设。关于疫苗接种，一是明确重点人群，推进疫苗接种，要以儿童、老年人、医务人员等为重点人群，关注心血管疾病、慢性呼吸疾病、糖尿病等特定慢性病患者，优先进行推荐。二是优化预防接种服务，提高疫苗接种便利化，其中医疗机构采用设立接种点等便利措施，继续组织免费为本院医务人员接种流感疫苗；同时在诊疗过程中，医务人员主动向患者及家属科学推荐接种流感疫苗。三是加强疫苗政策研究，提高疫苗接种率，推动各地结合当地实际，研究制订接种政策，降低重点人群疫苗接种费用，提高疫苗接种率。

为提高公众对流感疾病特征、危害及疫苗预防作用的认识，逐步提高高危人群的疫苗覆盖率，各级疾控中心要积极组织开展科学普及、健康教育、风险沟通和疫苗政策推进活动，组织指导疫苗接种时，应重点把握好剂型选择、优先接种人群、接种程序、禁忌证和接种时机等技术环节。

（一）抗原组份

WHO 推荐的 2020—2021 年度北半球基于鸡胚生产的三价流感疫

苗组份为：A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 类似株、A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) 类似株和 B/Washington/02/2019 (Victoria 系) 类似株。四价流感疫苗组份包含 B 型毒株的两个系，为上述三个毒株及 B/Phuket/3073/2013 (Yamagata 系) 类似株。与上一年度相比，甲型 H1N1 亚型、A(H3N2) 亚型和 B 型 (Victoria 系) 病毒更换了毒株。

（二）疫苗种类及适用年龄组

我国批准上市的流感疫苗包括三价灭活疫苗 (IIV3)、三价减毒活疫苗 (LAIV3) 和四价灭活疫苗 (IIV4)，其中三价灭活疫苗有裂解疫苗和亚单位疫苗，可用于 ≥ 6 月龄人群接种，包括 0.25ml 和 0.5ml 两种剂型；三价减毒活疫苗为冻干制剂，用于 3-17 岁人群，每剂次 0.2ml；四价疫苗为裂解疫苗，可用于 ≥ 36 月龄人群接种，包括 0.5ml 一种剂型。0.25ml 剂型含每种组份血凝素 7.5 μ g，适用于 6—35 月龄婴幼儿；0.5ml 剂型含每种组份血凝素 15 μ g，适用于 ≥ 36 月龄以上的人群；0.2ml 剂型含 A(H3N2) 亚型和甲型 H1N1 两种减毒病毒滴度各不低于 6.9 lg EID₅₀ (50% egg infectious dose, EID₅₀)，含 B (Victoria) 系减毒病毒滴度不低于 6.4 lg EID₅₀。对可接种不同类型、不同厂家疫苗产品的人群，可自愿接种任一种流感疫苗，无优先推荐。

（三）建议优先接种人群

流感疫苗安全、有效。原则上，接种单位应为 ≥ 6 月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌证的人提供免疫服务。往年，我国推荐孕妇、6 月龄-5 岁儿童、60 岁及以上老年人、慢性病患者等流感高风险人群和

医务人员为优先接种人群。结合今年新冠疫情影响，为尽可能降低流感的危害和对新冠疫情防控的影响，推荐按照优先顺序对重点和高风险人群进行接种。具体建议如下：

1. 医务人员。

包括临床救治人员、公共卫生人员、卫生检疫人员等。新冠肺炎大流行期间的流感疫苗使用，应优先考虑保护医务人员。医务人员接种流感疫苗既可预防个人因感染流感导致工作效率低下或缺勤影响医疗机构运转，又可有效避免传染流感给同事或患者，保障和维持医疗机构的正常接诊和救治能力。

2. 养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所脆弱人群及员工。

对以上人员接种流感疫苗，可降低此类集体场所聚集性疫情发生的风险，减少新冠疫情排查难度和工作量，同时降低老年人群罹患流感及感染后发生严重临床结局的风险。

3. 重点场所人群。

托幼机构、中小学校的教师和学生，监所机构的在押人员及工作人员等是容易发生流感和新冠暴发疫情的重点场所，对此类场所人群接种流感疫苗，可降低人群罹患流感风险和流感聚集性疫情的发生，减少新冠疫情排查难度和工作量。

4. 其他流感高风险人群。

包括 60 岁及以上的居家老年人、6 月龄-5 岁儿童、特定慢性病患者、6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员、以及孕妇或准备在流

感季节怀孕的女性，降低此类高危人群罹患流感及感染后发生严重临床结局的风险。

(1) 60岁及以上的居家老年人：患流感后死亡风险最高，也是新冠感染后重症和病死的高危人群，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降低老年人罹患流感的最有效手段。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 慢性病患者：心血管疾病（单纯高血压除外）、慢性呼吸系统疾病、肝肾功能不全、血液病、神经系统疾病、神经肌肉功能障碍、代谢性疾病（包括糖尿病）等慢性病患者、患有免疫抑制疾病或免疫功能低下者，患流感后出现重症的风险很高，应优先接种流感疫苗。

(5) 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。

(6) 孕妇或准备在流感季节怀孕的女性：国内外大量研究证实孕妇罹患流感后发生重症、死亡和不良妊娠结局的风险更高，国外对孕妇在孕期任何阶段接种流感疫苗的安全性证据充分，同时接种疫苗

对预防孕妇罹患流感及通过胎传抗体保护 6 月龄以内婴儿的效果明确。但由于国内缺乏孕妇接种流感疫苗的安全性评价数据，我国上市的部分流感疫苗产品说明书仍将孕妇列为禁忌证。为降低我国孕妇罹患流感及严重并发症风险，本指南建议孕妇或准备在流感季节怀孕的女性接种流感疫苗，孕妇可在妊娠任何阶段接种。

（四） 接种剂次

- 1. 6 月龄-8 岁儿童：首次接种或既往接种 2 剂次以下流感疫苗的 6 月龄-8 岁儿童应接种 2 剂次，间隔≥4 周，对 IIV 或 LAIV 均建议上述原则^[130,235,236]；2019-2020 年度或以前接种过 2 剂或以上流感疫苗的儿童，则建议接种 1 剂^[130,235,236]。
- 2. 9 岁及以上儿童和成人：仅需接种 1 剂。

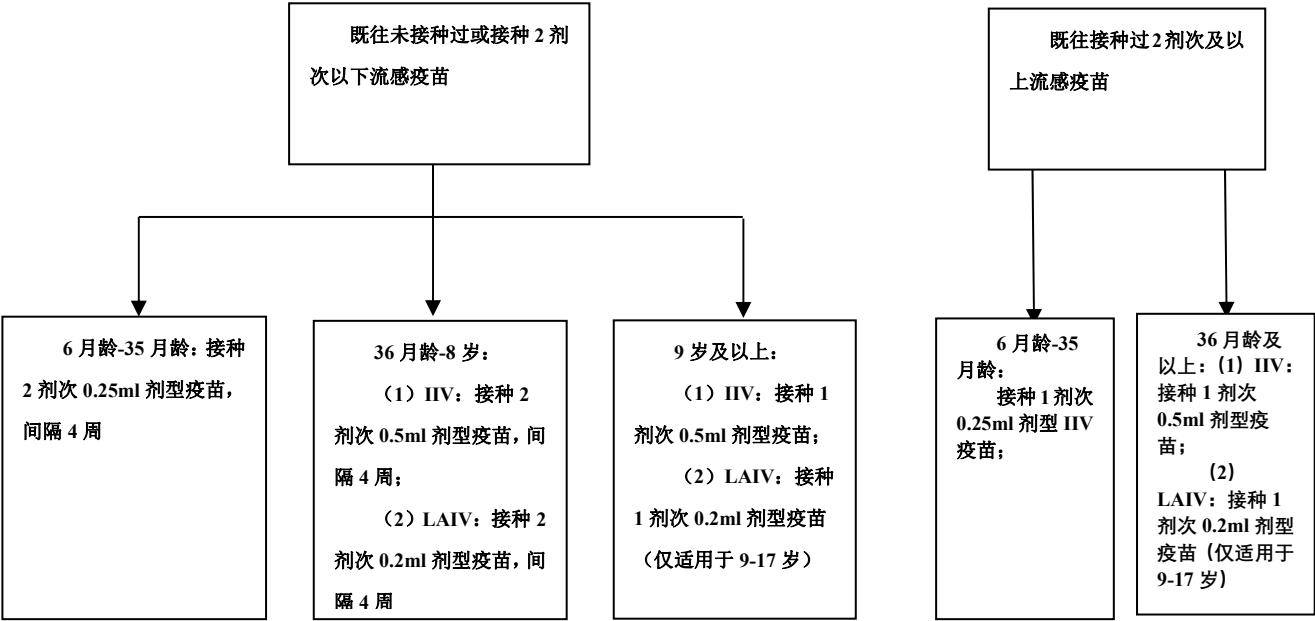


图 1. 各年龄组流感疫苗接种剂次图示

（五） 接种时机

通常接种流感疫苗 2-4 周后，可产生具有保护水平的抗体，6-8

月后抗体滴度开始衰减。我国各地每年流感活动高峰出现的时间和持续时间不同，为保证受种者在流感高发季节前获得免疫保护，建议各地在疫苗可及后尽快安排接种工作，最好在 10 月底前完成免疫接种；对 10 月底前未接种的对象，整个流行季节都可以提供免疫服务。同一流感流行季节，已按照接种程序完成全程接种的人员，无需重复接种。

孕妇在孕期的任一阶段均可接种流感疫苗，建议只要本年度的流感疫苗开始供应，可尽早接种。

（六）接种部位及方法

IIV 的接种采用肌肉注射（皮内注射制剂除外）^[237, 238]。成人和大于 1 岁儿童首选上臂三角肌接种疫苗，6 月龄至 1 岁婴幼儿的接种部位以大腿前外侧为最佳^[237, 238]。LAIV 的接种采用鼻内喷雾法，严禁注射^[238]。

（七）疫苗储存

按照《疫苗储存和运输管理规范（2017 年版）》的要求，IIV 及 LAIV 都应在 2-8℃避光保存和运输，严禁冻结。

（八）禁忌证

对疫苗中所含任何成分（包括辅料、甲醛、裂解剂及抗生素）过敏者禁止接种。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 周内出现吉兰-巴雷综合征，不是禁忌证，但应特别注意。

以下人群不建议接种 LAIV^[130, 235, 236]：接种前 48 小时服用过流感抗

病毒药物者；2-4 岁患有哮喘的儿童；因使用药物、HIV 感染等原因造成免疫功能低下者；需要与严重免疫功能低下者进行密切接触的人群；孕妇和使用阿司匹林或含有水杨酸成分药物治疗的儿童及青少年也禁止接种 LAIV。

《中华人民共和国药典》（2015 版和 2020 版）均未将对鸡蛋过敏者作为禁忌。药典规定流感全病毒灭活疫苗中卵清蛋白含量应不高于 250ng/剂，裂解疫苗中卵清蛋白含量应不高于 200ng/ml，未见减毒活疫苗说明。我国常用的流感疫苗中的卵蛋白含量测量显示含量最高不超过 140ng/ml^[239]。国外学者对于鸡蛋过敏者接种 IIV 或 LAIV 的研究表明未见发生严重过敏反应^[240-243]。美国 ACIP 自 2016 年以来开始建议对鸡蛋过敏者亦可接种流感疫苗^[130, 235, 236, 238]。

（九）药物相互作用

综合考虑风险与收益，灭活流感疫苗与其它灭活疫苗及减毒活疫苗如肺炎球菌疫苗、带状疱疹减毒活疫苗、水痘疫苗、麻腮风疫苗、百白破疫苗可同时在不同部位接种^[245]；但在接种流感减毒活疫苗后，必须间隔 28 天以上才可接种其他减毒活疫苗^[130, 235, 236]。65 岁以上老年人可同时接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗^[246-251]。

另外，如正在或近期曾使用过任何其它疫苗或药物，包括非处方药，请接种前告知接种医生。免疫抑制剂（如皮质类激素、细胞毒性药物或放射治疗）的使用可能影响接种后的免疫效果^[252, 253]。为避免可能的药物间相互作用，任何正在进行治疗均应咨询医生。服用流感抗病毒药物预防和治疗期间也可以接种灭活流感疫苗^[130, 235, 236]。

（十）接种注意事项

各接种单位要按照《预防接种工作规范》的要求开展流感疫苗接种工作。接种过程应遵循“三查七对一验证”的原则，同时要注意以下事项：

1. 疫苗瓶有裂纹、标签不清或失效者，疫苗出现浑浊等外观异物者均不得使用。
2. 严格掌握疫苗剂量和适用人群的年龄范围，不能将 0.5ml 剂型分为 2 剂次（每剂次 0.25ml）给 2 名婴幼儿接种。
3. 国外同类产品显示哮喘患者（任何年龄）、活动性喘息或反复喘息发作的儿童（5 岁以下）接种 LAIV 后喘息发作的风险增高，国内临床试验没有此类受试者的数据，建议慎用。
4. LAIV 为鼻内喷雾接种，严禁注射。
5. LAIV 与其他减毒活疫苗接种应至少间隔 4 周。
6. 接种完成后应告知接种对象留下观察至少 30 分钟再离开。
7. 建议注射现场备 1：1 000 肾上腺素等药品和其他抢救设施，以备偶有发生严重过敏反应时供急救使用。

表 1. 2020-2021 年度国内批签发的流感疫苗类型、规格

厂家	疫苗类型	规格
三价灭活疫苗		
华兰生物疫苗有限公司	裂解	0.5ml/0.25ml
深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司	裂解	0.5ml/0.25ml
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5ml/0.25ml
上海生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5ml
北京科兴生物制品有限公司	裂解	0.5ml/0.25ml
中逸安科生物科技股份有限公司	亚单位	0.5ml
大连雅立峰生物制药有限公司	裂解	0.5ml/0.25ml
三价减毒活疫苗		
长春百克生物科技股份公司	减毒活疫苗	0.2ml
四价灭活疫苗		
华兰生物疫苗有限公司	裂解	0.5ml
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	0.5ml
江苏金迪克生物技术有限公司	裂解	0.5ml

数 据 来 源：中 国 食 品 药 品 鉴 定 研 究 院
(<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/ppjqf/index.html>)

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感冒诊疗方案(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018(1): 1-5.
- [2] Bischoff WE, Swett K, Leng I, et al. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care[J]. J Infect Dis, 2013, 207(7): 1037-1046.
- [3] World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal)[EB/OL]. (2018-11-06) [2020-08-20].
[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- [4] 李茜, 李霆, 吴绍强, 等. D 型流感病毒研究概述[J]. 检验检疫学刊, 2017, 27(04): 73-75.
- [5] Hause BM, Collin EA, Liu R, et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family[J]. MBio, 2014, 5(2): e00031-00014.
- [6] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(47): 461-476.
- [7] Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza[J]. Lancet, 2003, 362(9397): 1733-1745.
- [8] Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(3): 560-566.
- [9] Kelso JM. Safety of influenza vaccines[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012, 12(4): 383-388.
- [10] Bell D, Nicoll A, Fukuda K, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(1): 81-87.
- [11] Lau LL, Ip DK, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection[J]. J Infect Dis, 2013, 207(8): 1281-1285.
- [12] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies[J]. Am J Epidemiol,

- 2008, 167(7): 775-785.
- [13] Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10): 3645-3646.
 - [14] Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(4): e89.
 - [15] Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(6): 838-846.
 - [16] Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54445.
 - [17] Zou J, Yang H, Cui H, et al. Geographic divisions and modeling of virological data on seasonal influenza in the Chinese mainland during the 2006-2009 monitoring years[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58434.
 - [18] Yu H, Alonso WJ, Feng LZ, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data[J]. *PLoS Med*, 2013, 10(11): e1001552.
 - [19] Yang J, Lau YC, Wu P, et al. Variation in Influenza B Virus Epidemiology by Lineage, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(8): 1536-1540.
 - [20] Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2018, 36(23): 3199-3207.
 - [21] Feng L, Feng S, Chen T, et al. Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006-2015: A population-based study[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14(2): 162-172.
 - [22] 张惺惺, 吴双胜, 王全意, 等. 北京市2017-2018流行季流感感染率和发病率研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2): 73-76.
 - [23] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal

- influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300.
- [24] Li L, Liu YN, Peng W, et al. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e473-e481.
- [25] 李飒, 刘思家, 朱爱琴, 等. 中国流感死亡负担研究系统综述[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(10): 1049-1055.
- [26] Bauch CT, Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, et al. Epidemiology of Hospital Admissions with Influenza during the 2013/2014 Northern Hemisphere Influenza Season: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network[J]. *Plos One*, 2016, 11(5): e0154970.
- [27] Zou QD, Zheng SF, Wang XC, et al. Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments[J]. *Int J Infect Dis*, 2020,92:208-213.
- [28] Homaira N, Briggs N, Oei JL, et al. Impact of influenza on hospitalization rates in children with a range of chronic lung diseases[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2019, 13(3): 233-239.
- [29] Plans-Rubió P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):41-53.
- [30] Liu WD, Yeh CY, Shih MC, et al. Clinical manifestations and risk factors for mortality of patients with severe influenza during the 2016-2018 season[J]. *Int J Infect Dis*, 2020,95:347-351.
- [31] Racicot K, Kwon JY, Aldo P, et al. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014,72(2): 107-116.
- [32] Pillay PS, Piercy CN, Tolppanen H, et al. Physiological changes in pregnancy[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2016, 27(2): 89-94.
- [33] Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to

- infectious diseases[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 752852.
- [34] Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy[J]. *Crit Care Med*, 2005;33(10 Suppl):S390-S397.
- [35] Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Estimating influenza disease burden among pregnant women: Application of self-control method[J]. *Vaccine*, 2017, 35(36): 4811-4816.
- [36] Lindley MC, Kahn KE, Bardenheier BH, et al. Vital Signs: Burden and Prevention of Influenza and Pertussis Among Pregnant Women and Infants - United States[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(40): 885-892.
- [37] Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, et al. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 683.
- [38] Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(5): 919-923.
- [39] Vilca LM, Verma A, Bonati M, et al. Impact of influenza on outpatient visits and hospitalizations among pregnant women in Catalonia, Spain[J]. *J Infect*, 2018,77(6): 553-560.
- [40] Yu HJ, Feng ZJ, Uyeki TM, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 457-465.
- [41] Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4): 809-823.
- [42] Steinhoff MC, MacDonald N, Pfeifer D, et al. Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies[J]. *Lancet*, 2014, 383(9929): 1611-1613.
- [43] He J, Liu ZW, Lu YP, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(2): 232-243.

- [44] Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children[J]. *Vaccine*, 2011, 29(43): 7524-7528.
- [45] Monto AS, Koopman JS, Longini IM Jr. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981[J]. *Am J Epidemiol*, 1985, 121(6):811-822.
- [46] Cowling BJ, Perera RA, Fang VJ, et al. Incidence of influenza virus infections in children in Hong Kong in a 3-year randomized placebo-controlled vaccine study, 2009-2012[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(4): 517-524.
- [47] 高君玫, 陈立凌, 田健美, 等. 2011-2017 年苏州市区 5 岁以下儿童流感相关门诊就诊率的估计[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(1): 34-38.
- [48] Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4): e497-510.
- [49] Yu HJ, Huang JG, Huai Y, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010-2012[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2014, 8(1): 53-65.
- [50] Yu J, Zhang XY, Shan W, et al. Influenza-associated Hospitalization in Children Younger Than 5 Years of Age in Suzhou, China, 2011–2016[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(5): 445-452.
- [51] Finnie TJ, Copley VR, Hall IM, et al. An analysis of influenza outbreaks in institutions and enclosed societies[J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142(1): 107-113.
- [52] Gaglani MJ. Editorial commentary: school-located influenza vaccination: why worth the effort?[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(3): 333-335.
- [53] Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, et al. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States[J]. *Pediatrics*, 2012, 129 Suppl 2: S54-62.

- [54] Wu S, L VANA, Wang L, et al. Estimated incidence and number of outpatient visits for seasonal influenza in 2015-2016 in Beijing, China[J]. *Epidemiol Infect*, 2017,145(16): 3334-3344.
- [55] Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156(10): 986-991.
- [56] Chiu SS, Chan KH, So LY, et al. The population based socioeconomic burden of pediatric influenza-associated hospitalization in Hong Kong[J]. *Vaccine*, 2012, 30(10): 1895-1900.
- [57] Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plos One*, 2011, 6(10): e26239.
- [58] Lietz J, Westermann C, Nienhaus A, et al. The Occupational Risk of Influenza A (H1N1) Infection among Healthcare Personnel during the 2009 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies[J]. *Plos One*, 2016, 11(8): e0162061.
- [59] Jenkin DC, Mahgoub H, Morales KF, et al. A Rapid Evidence Appraisal of influenza vaccination in health workers: an important policy in an area of imperfect evidence[J]. *Vaccine: X*. 2019,2:100036.
- [60] Kumar S, Fan J, Melzer-Lange M, et al. H1N1 hemagglutinin-inhibition seroprevalence in Emergency Department Health Care workers after the first wave of the 2009 influenza pandemic[J]. *Pediatric Emergency Care*, 2011, 27(9): 804-807.
- [61] Salgado CD, Farr BM, Hall KK, et al. Influenza in the acute hospital setting[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2002, 2(3): 145-155.
- [62] Elder AG, O'Donnell B, Mccruden EAB, et al. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993–4 epidemic: results of serum testing and questionnaire[J]. *BMJ*, 1996,

313(7067):1241-1242.

- [63] Pereira M, Williams S, Restrick L, et al. Healthcare worker influenza vaccination and sickness absence - an ecological study[J]. Clin Med (Lond). 2017, 17(6):484-489.
- [64] Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered?[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(10):1266-1276.
- [65] Wang H, Fu CX, Li KB, et al. Influenza associated mortality in Southern China, 2010-2012[J]. Vaccine, 2014, 32(8): 973-978.
- [66] Yang L, Ma S, Chen PY, et al. Influenza associated mortality in the subtropics and tropics: Results from three Asian cities[J]. Vaccine, 2011, 29(48): 8909-8914.
- [67] Wu P, Goldstein E, Ho LM, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009[J]. J Infect Dis, 2012, 206(12): 1862-1871.
- [68] Chow A, Ma S, Ling AE, et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore[J]. Emerging Infectious Diseases, 2006, 12(1): 114-121.
- [69] Nunes B, Viboud C, Machado A, et al. Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004[J]. Plos One, 2011, 6(6): e20661.
- [70] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States[J]. JAMA, 2003, 289(2):179-186.
- [71] Feng LZ, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008[J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(4): 279-288B.
- [72] Yu HJ, Huang JG, Huai Y, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection,

- and influenza viruses, 2010-2012[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2014, 8(1): 53-65.
- [73] 徐郁, 周伴群, 周勇, 等. 珠海市甲型 H1N1 流感患者经济负担分析[J]. *实用预防医学*, 2012, 19(006): 827-829.
- [74] 郑慧贞, 郭汝宁, 李灵辉, 等. 广东省城乡居民流感样疾病 2 周患病及经济负担入户调查[J]. *现代预防医学*, 2010(2): 201-203.
- [75] Guo RN, Z ZH, Li JS, et al. A population-based study on incidence and economic burden of influenza-like illness in south China, 2007 [J]. *Public Health*, 2011, 125(6): 389-395.
- [76] 田雪莹, 王显军, 张圣洋, 等. 183 例甲型 H1N1 流感确诊病例住院费用及影响因素分析[J]. *中国卫生经济*, 2012(07):34-36.
- [77] 于佳, 张涛, 王胤, 等. 苏州市 2011-2017 年 5 岁以下儿童流感门诊病例临床特征及疾病负担[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(06): 847-851.
- [78] Wang D, Zhang T, Wu J, et al. Socio-economic burden of influenza among children younger than 5 years in the outpatient setting in Suzhou, China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69035.
- [79] Zhang X, Zhang J, Chen L, et al. Pneumonia and influenza hospitalizations among children under 5 years of age in Suzhou, China, 2005-2011[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11(1): 15-22.
- [80] 何晓定, 徐云蕴, 李颖, 等. 上海市长宁区某医院流感样病例的经济负担分析[J]. *中国初级卫生保健*, 2012, 26(10):75-76.
- [81] 王相诗, 蔡洁皓, 姚玮蕾, 等. 上海地区某医院门诊儿童流感社会经济负担调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(01):27-30.
- [82] 张涛, 蔡华, 顾宝柯, 等. 上海市甲型 H1N1 流感患者经济负担估计[J]. *中国卫生经济*, 2011, 30(5):25-28.
- [83] Chen J, Li YT, Gu BK, et al. Estimation of the Direct Cost of Treating People Aged More Than 60 Years Infected by Influenza Virus in Shanghai[J]. *Asia-Pac. J. Public Health*, 2012, 27(2): 936-946.
- [84] 王慎玉, 甘正凯, 邵燕志, 等. 2016-2018 年杭州市农村地区学校和幼托机

- 构流感疾病负担研究[J]. 中华预防医学杂志, 2019,53(7):713-718.
- [85] 李琳, 张颖, 董晓春, 等. 2015 年天津市流感确诊病例流行病学特征分析及疾病负担评估[J]. 职业与健康, 2017, 33(2):216-218, 222.
- [86] 董晓春, 徐文体, 李琳, 等. 基于天津市汉沽街社区流行性感冒监测结果的疾病负担研究[J]. 疾病监测, 2011, 26(10):785-787.
- [87] 孙淑苍, 王文娟, 王德全, 等. 流行性感冒流行期间学生缺课率、带病上课率、医药费用及疫苗接种效果调查[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(3):243.
- [88] 吴双胜, 王全意, 马春娜, 等. 北京市成年流感样病例就诊行为及其经济负担研究[J]. 国际病毒学杂志, 2019,026(2):82-86.
- [89] 朱爱琴, 郑亚明, 秦颖, 等. 中国流感经济负担研究系统综述[J]. 中华预防医学杂志, 2019,53(10):1043-1048.
- [90] 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[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63788.
- [91] Yang J, Jit M, Leung KS, et al. The economic burden of influenza-associated outpatient visits and hospitalizations in China: a retrospective survey[J]. Infect Dis Poverty, 2015, 4: 44.
- [92] Yang J, Jit M, Zheng Y, et al. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey[J]. BMC Infect Dis, 2017,17(1):686.
- [93] Chan SS. Does vaccinating ED health care workers against influenza reduce sickness absenteeism?[J]. Am J Emerg Med, 2007. 25(7): 808-811.
- [94] 于佳, 张涛, 王胤, 等. 苏州市 2011-2017 年 5 岁以下儿童流感门诊病例临床特征及疾病负担[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 847-851.
- [95] Li S, Li L, Ai X, et al. A randomized, controlled, blinded study of the safety, immunogenicity and batch consistency of Aleph inactivated split influenza vaccine made in China in Chinese people[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014,10(3):557-565.
- [96] Hu YM, Shao M, Hu YS, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase

- III clinical trial in children aged 6-35 months in China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2020,16(7):1691-1698.
- [97] Zhu FC, Zhou WZ, Pan HX, et al. Safety and immunogenicity of two subunit influenza vaccines in healthy children, adults and the elderly: a randomized controlled trial in China[J]. Vaccine, 2008, 26(35): 4579-84.
- [98] He XS, Holmes TH, Zhang C, et al. Cellular Immune Responses in Children and Adults Receiving Inactivated or Live Attenuated Influenza Vaccines[J]. Journal of Virology, 2006, 80(23): 11756-11766.
- [99] Mohn KG, Brokstad KA, Islam S, et al. Early Induction of Cross-Reactive CD8+ T-Cell Responses in Tonsils After Live-Attenuated Influenza Vaccination in Children[J]. J Infect Dis, 2020, 221(9):1528-1537.
- [100] Wen F, Guo JY, Huang SJ. A meta-analysis identified genes responsible for distinct immune responses to trivalent inactivated and live attenuated influenza vaccines[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 5196-5202.
- [101] Lindsey BB, Jagne YJ, Armitage EP, et al. Effect of a Russian-backbone live-attenuated influenza vaccine with an updated pandemic H1N1 strain on shedding and immunogenicity among children in The Gambia: an open-label, observational, phase 4 study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8):665-676.
- [102] Coelingh K, Olajide IR, MacDonald P, et al. Efficacy and effectiveness of live attenuated influenza vaccine in school-age children[J]. Expert Rev Vaccines, 2015,14(10):1331-1346.
- [103] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(1): 36-44.
- [104] Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 2: CD001269.
- [105] 星一, 刘民. 流感灭活疫苗在中国应用效果的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(4): 368-370.
- [106] Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine

- effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): 942-951.
- [107] Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, et al. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Vaccine*, 2016, 34(35): 4092-4102.
- [108] Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, et al. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2016, 15(2): 201-204.
- [109] Su LM, Zhang J, Hou X, et al. Surveillance on the Immune Effectiveness of Quadrivalent and Trivalent Split Influenza Vaccines — Shenzhen City and Changzhou City, China, 2018–2019[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(21): 370-375.
- [110] Zhou SZ, Greene CM, Song Y, et al. Review of the status and challenges associated with increasing influenza vaccination coverage among pregnant women in China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(3): 602-611.
- [111] Munoz FM, Patel SM, Jackson LA, et al. Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants[J]. *Vaccine*, 2020, 38(33):5355-5363.
- [112] Vesikari T, Virta M, Heinonen S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020,16(3): 623-629.
- [113] Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy--antibody responses in mothers and infants[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1644-1646.
- [114] Molgaard ND, Fischer TK, Krause TG, et al. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants[J]. *J Intern Med*, 2019, 286(4): 469-480.
- [115] Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, et al. Effectiveness of

- quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019[J]. Vaccine, 2020, 38(29): 4625-4631.
- [116] Omer SB, Clark DR, Madhi SA, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials[J]. Lancet Resp Med, 2020, 8(6): 597-608.
- [117] Nunes MC, Madhi SA. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(3): 758-766.
- [118] Cuningham W, Geard N, Fielding JE, et al. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2019, 13(5): 438-452.
- [119] Zhong Z, Haltalli M, Holder B, et al. The impact of timing of maternal influenza immunization on infant antibody levels at birth[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(2): 139-152.
- [120] Fu CX, He Q, Li ZT, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children, 2010-2012[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2013, 7(6): 1168-1174.
- [121] Neuzil KM, Jackson LA, 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]. J Infect Dis, 2006, 194(8): 1032-1039.
- [122] Shinjoh M, Sugaya N, Furuichi M, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by vaccine dose, 2013-18[J]. Vaccine, 2019, 37(30): 4047-4054.
- [123] Chua H, Chiu SS, Chan ELY, et al. Effectiveness of partial and full influenza vaccination in children aged <9 years in Hong Kong, 2011-2019[J]. J Infect Dis, 2019, 220(10):1568-1576.
- [124] Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age:

- A phase III randomized controlled study[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(12): 3072-3078.
- [125] Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, et al. Interim estimate of influenza vaccine effectiveness in hospitalised children, Hong Kong, 2017/18[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(8):18-00062.
- [126] Zhang Y, Cao ZD, Costantino V, et al. Influenza illness averted by influenza vaccination among school year children in Beijing, 2013-2016[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(6): 687-694.
- [127] Wu SS, Pan Y, Zhang XX, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in outpatient settings: A test-negative case-control study in Beijing, China, 2016/17 season[J]. *Vaccine*, 2018, 36(38): 5774-5780.
- [128] Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly[J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(1): 71-78.
- [129] Younas M, Royer J, Rac H, et al. Association Between Influenza Vaccination Coverage and Ambulatory Antibiotic Prescription Rates in Children in South Carolina[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(Suppl 2): S962.
- [130] Rodriguez L, Blanco-Lobo P, Reilly E C, et al. Comparative Study of the Temperature Sensitive, Cold Adapted and Attenuated Mutations Present in the Master Donor Viruses of the Two Commercial Human Live Attenuated Influenza Vaccines[J]. *Viruses*, 2019,11(10):928.
- [131] Hoft DF, Babusis E, Worku S, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children[J]. *Infect Dis*, 2011, 204(6):845-853.
- [132] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(20):1405-1412.
- [133] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with