

流感疫苗及肺炎球菌疫苗接种对心、脑血管疾病影响的研究进展

张宇¹,李新¹,冷晓¹,杨洪亮² 综述,王林¹ 审校

(1.天津医科大学第二医院干部保健科,天津市老年病学研究所,天津 300211;2.天津市肿瘤医院血液科,天津 300060)

摘要 肺炎球菌及流感病毒感染可增加罹患心、脑血管疾病风险。欧洲及北美国家强烈推荐老年人、老年慢性病人及其密切接触者进行肺炎球菌疫苗(PPV)及流感疫苗(TIV)接种,从而预防肺炎球菌肺炎及流行性感冒的发生,进而降低心脑血管疾病发生率。

关键词 老年;肺炎球菌疫苗;流行性感冒疫苗;心血管疾病;脑血管疾病

中图分类号 R54

文献标志码 A

肺炎球菌及流感病毒感染可以引起严重的临床症状并增加患者的死亡风险,这种现象在老年人群中更加明显。在中国大陆大部分城市,人群的居住环境过度拥挤,人口老龄化日益严重,为肺炎球菌及流感病毒感染及流行提供了有利条件。虽然国际卫生组织(WHO)强烈推荐老年人、慢性病人及其密切接触者每年注射肺炎球菌疫苗(pneumococcal polysaccharide vaccine,PPV)及流感疫苗(trivalent influenza vaccine,TIV)以降低患病率及其导致的死亡风险,但疫苗的实际接种率仍远远低于WHO的要求。有研究显示接种PPV及TIV可以降低心、脑血管疾病发生率及死亡率^[1-3],但也有研究结果并不支持上述观点。本文将对PPV及TIV对心、脑血管疾病的影响及可能机制进行综述。

1 PPV及TIV接种对心、脑血管疾病保护性的研究

1.1 TIV对心、脑血管疾病保护性的研究

1.1.1 TIV对老年患者脑血管病的保护性研究 台湾学者Lin等^[4]对老年患者接种TIV后是否降低脑卒中发生风险进行研究。该研究纳入520名老年缺血性及原发性出血性卒中患者,并按1:5的比例与同期健康人群(2600人)进行比较,结果显示,与未接种流感疫苗的老年患者比较,曾经接种TIV的老年患者在流感季节发生脑卒中的风险明显降低(OR 0.76,95% CI 0.60~0.97);过去5年内接受1~2次、3~4次及5年内连续接种TIV的老年患者卒中发生风险明显降低,其 OR 及95% CI 分别为0.92(0.68~1.23)、0.73(0.54~1.00)及0.56(0.38~0.83);显示接种TIV可明显降低老年患者卒中发生率,且发生率降低程度与TIV接种次数呈现明显的正相关。

1.1.2 TIV对老年急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者心血管事件的保护性研究 泰国学者Phrommintikul等^[5]对老年ACS患者接种TIV后是否降低心血管事件情况进行研究。该研究共纳入439名ACS患者(平均年龄66岁,其中STEMI患者159人,NSTEMI患者206人,UAP患者74人),并随机分为疫苗接种组(220人)及未接受疫苗接种组(217人),两组患者其他治疗均相同,并进行了为期1年的随访。结果显示,与未接受疫苗接种组比较,

疫苗接种组老年患者主要严重心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACEs)发生率明显降低(9.5% vs 19.3%, OR 0.70,95% CI 0.57~0.86),其中因ACS、心力衰竭再住院率明显降低(发生率分别为4.5% vs 10.6%、1.8% vs 4.6%, OR 分别为0.73、0.9,95% CI 分别为0.55~0.91、0.49~1.01);但该研究与前述研究在两组患者死亡风险的结论有所不同,未发现接种疫苗组患者死亡风险明显降低(2.7% vs 5.5%, OR 0.73,95% CI 0.50~1.03, $P=0.156$)。同时,该研究还提出虽然流感病毒类型在热带地区和温带地区有所不同,但感染后均可诱发ACS的发生,因此推断,流感诱发ACS与流感病毒的类型并不明显相关,只与是否感染有关。

1.1.3 TIV对2型糖尿病患者心、脑血管疾病的保护性研究 英国学者Vamos等^[6]对2型糖尿病患者接种TIV后入院及死亡情况进行研究。该研究首次提出根据流感流行情况,将一个自然年划分为4个季节,即前流感季(preinfluenza season,每年9月1日至流感季)、流感季(influenza season,每年流感流行季节)、后流感季(postinfluenza season,每年流感季到4月30日)、夏季(summer,每年5月1日~8月31日)。该研究对124503名2型糖尿病患者进行了为期7年的随访研究(2003年4月~2009年10月),其终点事件定义为因急性心肌梗死、脑卒中、心衰发作、肺炎球菌及流感感染再入院及死亡。结果发现,与未接受疫苗接种组比较,疫苗接种组患者流感季因急性心肌梗死入院明显减少(IRR 0.78,95% CI 0.65~0.93),前流感季及后流感季因脑卒中入院明显减少(IRR 0.74,95% CI 0.65~0.85; IRR 0.73,95% CI 0.59~0.89),前流感季、流感季及后流感季因心衰入院明显减少(IRR 分别为0.88、0.83、0.84,95% CI 分别为0.82~0.95、0.74~0.93、0.73~0.95),4个季节因肺炎球菌及流感感染入院明显减少(IRR 分别为1.08、0.75、0.86、0.88,95% CI 分别为1.01~1.17、0.68~0.82、0.77~0.97、0.80~0.98),4个季节患者死亡明显减少(IRR 分别为0.77、0.50、0.58、0.66,95% CI 分别为0.72~0.88、0.45~0.54、0.52~0.69、0.61~0.72)。最终显示2型糖尿病患者注射TIV可明显降低因心、脑血管事件入院率及死亡风险。

1.2 PPV及TIV联合应用对老年患者心、脑血管疾病的保护性研究 香港学者Hung等^[7]对老年人群接种PPV及TIV后预防急性心肌梗死及缺血性卒中情况进行研究。该研究共

基金项目 天津市科技计划基金资助项目(12ZCZDSY03100)

作者简介 张宇(1982-),男,主治医师,博士,研究方向:老年医学;通信作者,王林,E-mail:wang.lin@medmail.com.cn。

纳入 36 636 名老年患者,其中 7 292 人接种双疫苗(PPV-TIV 组),1 875 人接种 PPV(PPV 组),2 076 人接种 TIV(TIV 组),其余 25 393 人未接种任何疫苗。结果显示,PPV-TIV 组及 TIV 组患者死亡风险分别下降 35%及 22%;与未接种疫苗组患者比较,PPV-TIV 组患者肺炎、缺血性卒中、缺血性心脏病、AMI、心力衰竭、CCU 入院、ICU 入院发生率分别下降 43%、33%、35%、48%、19%、41%及 55%(P 均 <0.001);与 TIV 组患者比较,PPV-TIV 组患者肺炎及 AMI 发生率分别下降 24%及 38%($P<0.05$);与 PPV 组患者比较,PPV-TIV 组患者肺炎及 AMI 发生率分别下降 26%及 33%($P<0.05$)。最终显示 PPV 联合 TIV 接种对老年患者心、脑血管疾病的保护作用更明显。

1.3 来自 CAPAMIS (community-acquired pneumonia,acute myocardial infarction and stroke study) 的不同声音 CA-PAMIS 是一项来自西班牙 9 个临床中心 27 000 名老年人群的研究,该研究对 PPV 接种后的患者进行 12 及 30 个月随访,其终点事件包括社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia,CAP)、因心肌梗死或缺血性脑卒中入院及死亡。12 个月后的结果显示,与未接受疫苗接种患者比较,并未发现疫苗接种组患者心、脑血管事件发生率明显降低;仅在 30 个月后的结果显示,疫苗接种组老年患者发生细菌性肺炎、非细菌性肺炎及总肺炎发生率明显降低 (HR 分别为 0.38、0.52、0.49,95%CI 分别为 0.9~1.68、0.29~0.92、0.29~0.84),该组患者因肺炎而发生死亡的风险也明显降低 (HR 0.75,95%CI 0.58~0.98)。该研究也是为数不多的 PPV 不能降低心、脑血管疾病风险的研究^[8-10]。

2 PPV 及 TIV 对心、脑血管疾病保护性作用的可能机制

诸多研究显示,慢性炎症可以触发动脉硬化的发生与发展。近年来,大量的研究显示,急性感染性疾病可启动、加速甚至加剧炎症反应,增加斑块的不稳定性,进而造成斑块破裂,导致心、脑血管事件的发生^[11-12]。

PPV 及 TIV 对心、脑血管保护作用的可能机制包括:(1)直接作用:动物实验发现,接受 TIV 或 PPV 后机体内产生的抗体可直接作用于 ox-LDL(氧化低密度脂蛋白),进而阻止泡沫细胞形成,降低斑块形成、斑块不稳定性,减少缺血性心脏病、脑卒中发生风险;(2)间接作用:降低肺炎的发生率,从而降低缺血性心脏病、脑卒中的危险因素,进而降低其发生率^[13-15]。

3 展望

近年来,肺炎球菌及流感感染受到我国医学专家重视,北京、上海、广州等大城市对老年人群开展了 PPV 及 TIV 的免费接种以期降低肺炎及流感发病率^[16-18]。但 PPV 及 TIV 是否能降低患者心、脑血管事件发生率及死亡风险存在较大争议,仅有少数小样本量的临床回顾性研究证明其保护作用,缺少大样本量临床随机对照性研究及前瞻性研究;同时 PPV 及 TIV 能否降低卒中相关性肺炎仍缺乏临床证据;目前 PPV 及 TIV 的直接及间接作用机制尚不明确,通过何种通路影响 ox-LDL 及具体的调节机制缺乏证据,需要更多的研究支持。

参考文献:

- [1] Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, et al. Seasonal influenza immunization in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11)[J]. *Eur Surveill*, 2014,19(16):20780
- [2] Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review

- and meta-analysis[Z]. *BMC Med*, 2015,13:53
- [3] Keitel W, Grohskopf L, Bresee J, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: interim recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2013[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013,62(18):356
- [4] Lin H C, Chiu H F, Ho S C, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of stroke hospitalization among the elderly: a population-based case-control study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014,11(4):3639
- [5] Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2011,32(14):1730
- [6] Vamos E P, Pape U J, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in People with type 2 diabetes[J]. *CMAJ*, 2016,188(14):E342
- [7] Hung I F, Leung A Y, Chu D W, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2010,51(9):1007
- [8] Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine against Community-Acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study[J]. *Clin Infect Dis*, 2014,58(7):909
- [9] Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in People over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up[J]. *BMC Public Health*, 2012,12(12):222
- [10] Vila-Corcoles A, Hospital-Guardiola I, Ochoa-Gondar O, et al. Rationale and design of the CAPAMIS study: effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke[J]. *BMC Public Health*, 2010,10(10):25
- [11] Harskamp R E, Van Ginkel M W. Acute respiratory tract infections: a potential trigger for the acute coronary syndrome[J]. *Ann Med*, 2008,40(2):121
- [12] Kuanprasert S, Apichartpikul N, Chuenkitmongkol S, et al. Evidence of influenza or influenza-like-illness preceding acute coronary syndrome[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2008,39(6):1040
- [13] Binder C J, Hörkkö S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL[J]. *Nat Med*, 2003,9(6):736
- [14] Corrales-Medina V F, Madjid M, Musher D M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010,10(2):83
- [15] Corrales-Medina V F, Serpa J, Rueda A M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2009,88(3):154
- [16] 方任飞,马彦,吴疆,等.北京市老年人免费流感疫苗接种率及认知影响因素调查分析[J].*中国全科医学*,2014,17(12):1403
- [17] 汪曦,王烨,金宝芳,等.上海市闵行区老年人接种肺炎链球菌疫苗的流行病学效果评估[J].*中华微生物学和免疫学杂志*, 2016,36(4):263
- [18] 陈健,许建雄,蔡衍珊,等.广州市老年人肺炎疫苗接种的影响因素分析[J].*实用医学杂志*,2016,32(16):2740

(2017-05-19 收稿)