

23价肺炎疫苗联合流感疫苗接种对慢性阻塞性肺疾病影响的Meta分析

李钰婵¹, 戚萌¹, 梁楠¹, 杨淑梅², 兀威³, 张薇^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

³西安医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月21日

摘要

目的: 比较23价肺炎球菌多糖疫苗、流感疫苗联合接种和常规治疗对慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD)患者的临床防治效果。方法: 检索时间从各数据库建库时间至2022年6月的中英文数据库。阅读相关文献, 根据纳入与排除标准筛选文献提取资料, 对文献质量进行评价, 采用RevMan5.4软件进行分析。结果: 共纳入12篇文献, 1416个研究对象, 其中干预组占699个, 对照组717个。进行荟萃分析后结果显示, 23价肺炎球菌疫苗联合流感疫苗可缩短COPD患者平均住院天数(WMD = -4.35, 95% CI = -4.50~-4.21, P < 0.00001)、减少COPD急性发作次数(WMD = -4.31, 95% CI = -4.46~-4.17, P < 0.00001)、降低COPD患者全因死亡风险(RR = 0.23, 95% CI = 0.14~0.38, P < 0.00001)。结论: 23价肺炎球菌多糖疫苗与流感疫苗的联合接种对于减少COPD患者的急性发作次数、降低死亡风险、缩短住院天数有着积极作用; 但是由于方法学原因及文献质量高低不一, 需要更多科学、严谨、质量高的研究验证疫苗联合接种效果。

关键词

23价肺炎球菌多糖疫苗, 流感疫苗, 慢性阻塞性肺疾病, Meta分析

Meta-Analysis of the Effect of 23 Valent Pneumonic Vaccine Combined with Influenza Vaccine on Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yuchan Li¹, Meng Qi¹, Nan Liang¹, Shumei Yang², Wei Wu³, Wei Zhang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 李钰婵, 戚萌, 梁楠, 杨淑梅, 兀威, 张薇. 23 价肺炎疫苗联合流感疫苗接种对慢性阻塞性肺疾病影响的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6731-6739. DOI: 10.12677/acm.2022.127971

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 19th, 2022; accepted: Jul. 11th, 2022; published: Jul. 21st, 2022

Abstract

Objective: To compare the clinical prevention and treatment effects of 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine combined with influenza vaccine and routine treatment on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Related literatures were read from Chinese and English databases from the establishment time of each database to June 2022. The literatures were screened and extracted according to inclusion and exclusion criteria, and the literature quality was evaluated. RevMan5.4 software was used for analysis. **Results:** A total of 1416 subjects were included in 12 studies, including 699 in the intervention group and 717 in the control group. Meta-analysis showed that 23-valent pneumococcal vaccine combined with influenza vaccine reduced the average length of hospital stay in COPD patients (WMD = -4.35, 95% CI = -4.50 to -4.21, $P < 0.00001$), reduced the number of COPD acute (WMD = -4.31, 95% CI = -4.46~-4.17, $P < 0.00001$), reduced the risk of all-cause death in COPD patients (RR = 0.23, 95% CI = 0.14~0.38, $P < 0.00001$). **Conclusion:** The combined administration of 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine and influenza vaccine has a positive effect on reducing the number of acute episodes in COPD patients, reducing the risk of death and shortening the length of hospital stay; However, due to methodological reasons and different literature quality, more scientific and rigorous high-quality studies are needed to verify the effect of combined vaccination.

Keywords

23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, Influenza Vaccine, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Meta Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD)是一种由于气道和/或肺泡异常引起的常见的、可预防的慢性气道炎症疾病,其主要特征是持续的呼吸道症状和气流受限。研究表明,我国40岁及以上人群COPD的患病率为13.7%,估计我国COPD患病人数接近于1亿人[1]。COPD的死亡率也很高,我国死亡率靠前的疾病病因包括脑血管意外、卒中,COPD紧随其后,位居第三[2]。有研究表明,预测慢阻肺未来几十年的患病率将呈现持续上升态势,死于慢阻肺及其相关疾病的人数将超过540万人次/年[3]。COPD急性加重的原因复杂多样,最常见的原因是上呼吸道感染,约占50%~70%,主要感染病原体为病毒和细菌。流感疫苗和肺炎疫苗的接种能明显减少病毒及肺炎球菌肺炎的风险,接种疫苗是目前公认有限的流感和肺炎防治策略。一些国家已证实了接种流感疫苗在减少老年人死亡和住院方面的有效性[4][5][6][7],许多研究也证明,肺炎球菌疫苗能有效预防肺炎球菌性肺炎、全因肺炎和侵入

性肺炎球菌性疾病，并能减少老年人的住院和死亡[8] [9]。但关于肺炎疫苗和流感疫苗联合接种对于 COPD 患者的防治效果报导较少，其临床效果有待于进一步的验证。因此，本文按照 Cochrane 系统评价的方法，搜索相关文献，进行 Meta 分析来评价流感疫苗和肺炎球菌疫苗联合接种对 COPD 患者的临床防治效果，从而为提高 COPD 患者疫苗接种率提供证据。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索策略

使用自由词结合主题词检索方法，检索时间：各数据库建库时间~2022年6月，检索 PubMed、Cochrane library、EM base、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普(VIP)数据库各数据库中相关文章，检索词为“肺炎疫苗”、“流感疫苗”、“23 价肺炎球菌多糖疫苗”、“慢性阻塞性肺疾病”及其所对应英文。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准：1) 研究设计中将联合疫苗接种与常规对照组进行了比较；2) 研究对象为确诊的 COPD 患者；3) 包含至少 1 项结局指标：a) 平均住院天数，以天(d)为单位，记录为平均数 ± 标准差；b) 急性发作次数；记录自研究开始后两组 COPD 患者急性发作的次数，记录为平均数 ± 标准差；c) 死亡率：记录为全因死亡人数。

排除标准：1) 排除不符合随机对照研究设计类型文献；2) 排除 meta 分析、综述及未报告结局指标的研究；3) 文献资料不完整以及数据严重缺乏的研究。

2.3. 数据提取及文献质量评价

文献筛选分别由 2 位研究员根据纳入排除标准独立进行，对于符合要求的文献阅读全文并提取需要的数据，提取内容包括纳入文献及年份、文献对象、纳入研究的基线比较、干预组和试验组的样本量、干预措施实施内容、最终结局指标。完成上述工作后，对所纳入的文献信息进行交叉核对。对存在争议文献及数据请第三位研究员进行查阅并决议。最后进行文献质量评估。评价内容包括：随机序列产生、分配隐藏、对研究对象和受试者施盲，结果测评者盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果的可能性以及其他方面偏倚的来源。

2.4. 统计学处理

使用 Revman5.4 软件对纳入的数据进行分析。计量资料和分别应用计数资料加权均数差(WMD)计算和相对危险度(RR)计算，可信区间设置为 95%。通过 χ^2 检验检测异质性，对于异质性因素使用 I^2 值来检验。对于认为异质性较低($I^2 < 50\%$, $P > 0.1$)各研究间，采用固定效应模型统计分析，异质性较高($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$)的研究则采用随机效应模型分析。对怀疑影响成果因素较大的研究进行敏感性分析。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

纳入文献筛选结果

检索数据库文献后共有 445 篇，根据纳入、排除标准，最终纳入 12 篇中文文献。文献筛选步骤见图 1，2 篇文献进行了随机排序，5 篇进行了半随机排序，5 篇未对随机序列的产生进行说明，见图 2。

纳入文献特征及质量评估：在纳入的 12 篇文献中，研究对象为 COPD 门诊患者的文献有 3 篇，为 COPD 住院患者的文献有 8 篇，1 篇未说明 COPD 患者来源情况。12 篇的研究结局为平均住院天数的文献有 12 篇，急性发作次数的文献有 7 篇，全因死亡人数的文献有 11 篇；纳入文献中 9 篇文献对于干预组

和对照组的基线进行了比较，组间均衡良好，无统计学差异，3 篇文章未提及基线比较，纳入文献基本情况见表 1。所有文献均未提及是否对参与者和结果评估实施盲法。对所纳入文献依据质量评价标准进行了质量检测。见图 2。

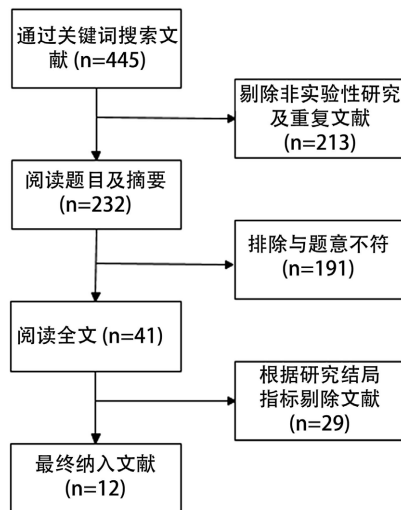
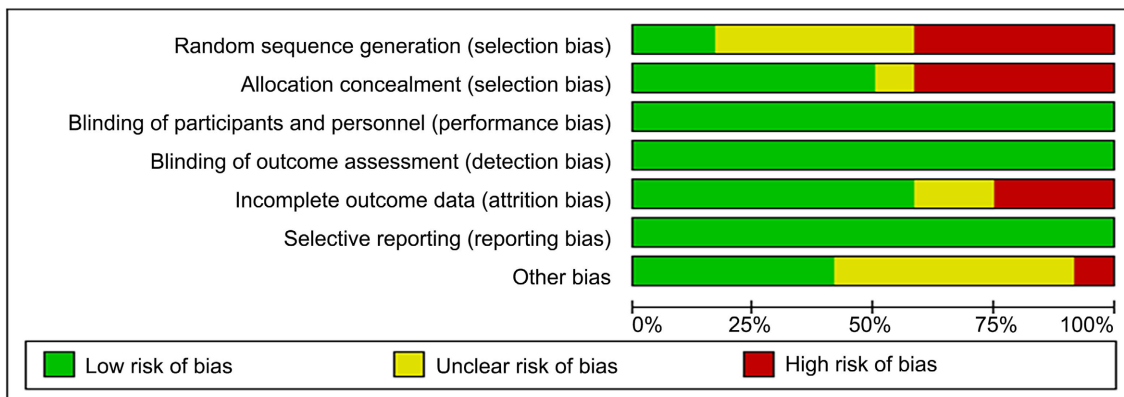


Figure 1. Flow chart of literature screening
图 1. 文献筛选流程图



| Study | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| 严祖善 2018 | + | + | + | + | + | + | + |
| 乔萍 2014 | + | + | + | + | + | + | + |
| 余其好 2008 | + | + | + | + | + | + | + |
| 孔沛良 2017 | + | + | + | + | + | + | + |
| 孙冬 2016 | + | + | + | + | + | + | + |
| 梁夫征 2018 | + | + | + | + | + | + | + |
| 王学英 2010 | + | + | + | + | + | + | + |
| 章琴莹 2014 | + | + | + | + | + | + | + |
| 葛云霞 2017 | + | + | + | + | + | + | + |
| 邓小彬 2017 | + | + | + | + | + | + | + |
| 陈薇 2014 | + | + | + | + | + | + | + |
| 韩性运 2011 | + | + | + | + | + | + | + |

Figure 2. Quality assessment form
图 2. 质量评估表

Table 1. The basic information of the included literature**表 1.** 纳入文献基本情况

| 纳入研究 | 对象 | 人数对照组干预组 | | 基线比较 | 结局指标 |
|---------------|----------|----------|-----|----------|------|
| 陈薇 2014 [10] | COPD 住院 | 36 | 33 | 无 | ①②③ |
| 葛云霞 2017 [11] | COPD 住院 | 200 | 200 | P < 0.05 | ①②③ |
| 韩性运 2011 [12] | COPD 住院 | 28 | 28 | P < 0.05 | ①③ |
| 乔萍 2014 [13] | COPD 未说明 | 24 | 26 | P < 0.05 | ①③ |
| 孙冬 2016 [14] | COPD 门诊 | 120 | 120 | 无 | ①③ |
| 王学英 2010 [15] | COPD 门诊 | 20 | 15 | P < 0.05 | ①② |
| 严祖喜 2018 [16] | COPD 住院 | 40 | 40 | P < 0.05 | ①③ |
| 余其好 2008 [17] | COPD 住院 | 32 | 32 | 无 | ①③ |
| 章琴莺 2014 [18] | COPD 门诊 | 30 | 18 | P < 0.05 | ①②③ |
| 邓小彬 2017 [19] | COPD 住院 | 47 | 47 | P < 0.05 | ①②③ |
| 孔沛良 2017 [20] | COPD 住院 | 40 | 40 | P < 0.05 | ①②③ |
| 梁夫征 2018 [21] | COPD 住院 | 100 | 100 | P < 0.05 | ①②③ |

①平均住院天数；②急性发作次数；③死亡情况。

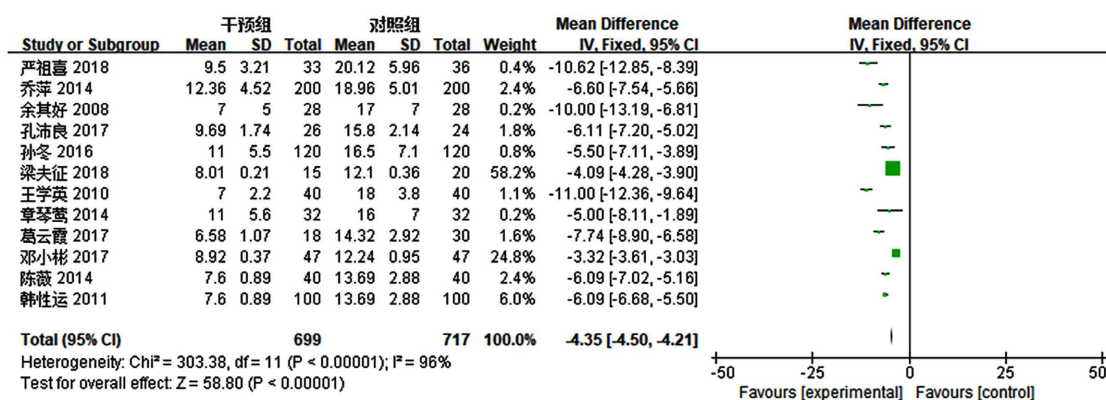
3.2. Meta 分析结果

3.2.1. 联合接种对 COPD 平均住院天数的影响

12 项研究比较了干预组和对照组平均住院天数($I^2 = 96\%$, $P < 0.00001$), 提示研究间存在异质性, 选择随机效应模型。如图 3(a)显示效应值位置, 表明差异有统计学意义。提示疫苗联合接种组平均住院天数较对照组缩短($WMD = -4.35$, $95\% CI = -4.50 \sim -4.21$, $P < 0.00001$), 见图 3(a)。平均住院天数漏斗图提示各研究分布不对称, 存在发表偏倚, 可能存在未发表的阴性结果。见图 3(b)。

3.2.2. 联合接种对 COPD 急性发作次数的影响

7 项研究比较了干预组和对照组急性发作次数($I^2 = 100\%$, $P < 0.00001$), 各研究之间存在异质性, 选用随机效应模型。如图 4(a)效应值位置, 表明差异有统计学意义。提示疫苗联合接种组急性发作次数较对照组减少($WMD = -4.31$, $95\% CI = -4.46 \sim -4.17$, $P < 0.00001$), 见图 4(a)。急性发作次数漏斗图提示各研究分布对称, 无发表偏倚, 见图 4(b)。



(a)

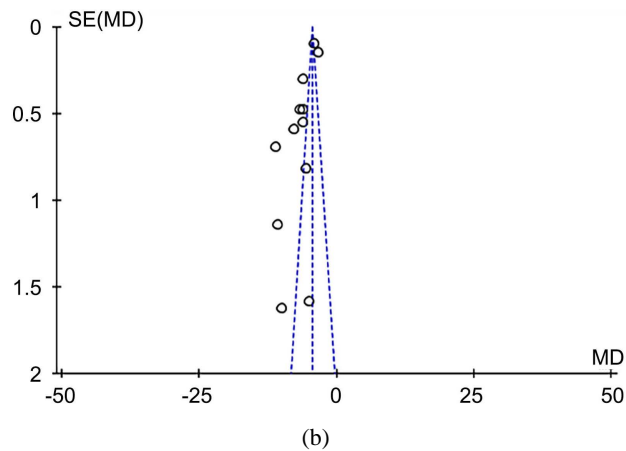


Figure 3. (a) Forest plot of average length of stay; (b) Funnel plot of average length of stay
图 3. (a) 平均住院天数的森林图; (b) 平均住院天数漏斗图

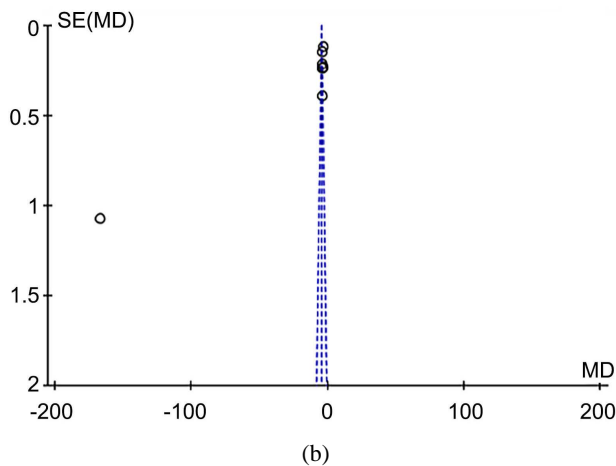
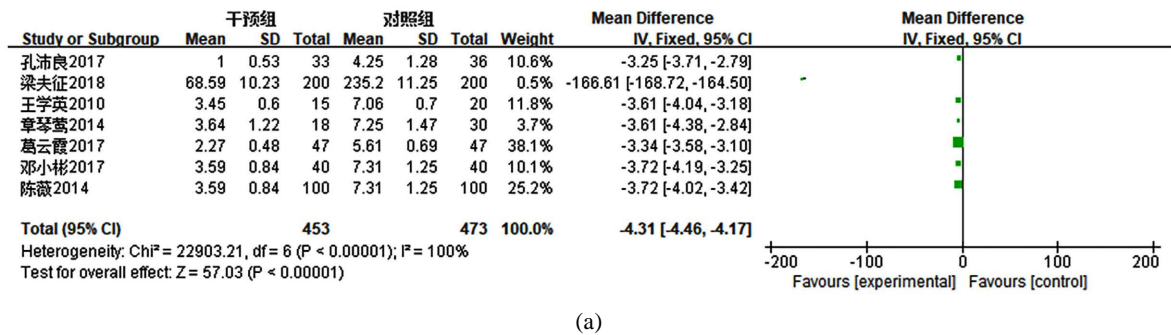


Figure 4. (a) Forest map of acute attacks; (b) Funnel plot of acute attacks
图 4. (a) 急性发作次数的森林图; (b) 急性发作次数漏斗图

3.2.3. 联合接种对 COPD 死亡率的影响

11 项研究比较了干预组和对照组死亡率($I^2 = 0\%$, $P = 0.92$), 提示各研究之间无异质性, 选用固定效应模型。如图 5(a)效应值位置, 表明差异有统计学意义。提示疫苗联合接种组急性死亡风险较对照组低($RR = 0.23$, $95\% CI = 0.14 \sim 0.38$, $P < 0.00001$), 见图 5(a)。死亡率漏斗图提示各研究分布对称, 无发表偏倚, 见图 5(b)。

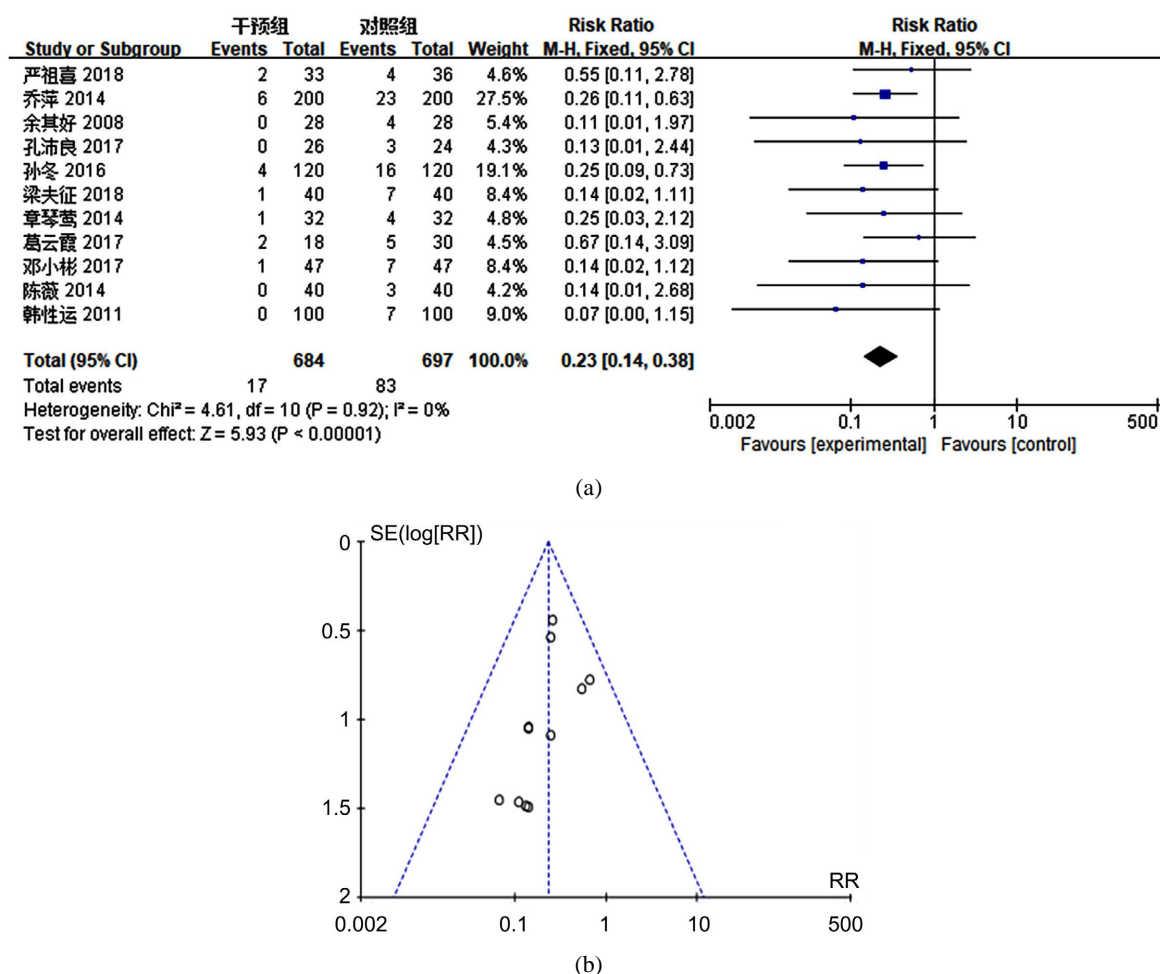


Figure 5. (a) Forest map of deaths; (b) Funnel plot of death

图 5. (a) 死亡情况的森林图; (b) 死亡漏斗图

4. 讨论

COPD 是一种在全球范围内患病率和死亡率较高的重要疾病, 因慢阻肺急性加重而住院的患者, 5 年病死率约 50% [22]。疫苗接种可降低呼吸道感染发生率, 从而降低慢阻肺的急性加重。对于单疫苗接种, 国内外研究均表明可减少 COPD 患者住院时间及发作次数, 但对于联合接种的临床研究效果证据尚有缺乏。为了更好地评估联合疫苗接种对于 COPD 患者的效果, 本文纳入相关文献进行 Meta 分析, 结果显示: 联合疫苗接种可以降低 COPD 患者的急性发作次数($\text{WMD} = -4.31$, $95\% \text{ CI} = -4.46 \sim -4.17$, $P < 0.00001$)、平均住院天数($\text{WMD} = -4.35$, $95\% \text{ CI} = -4.50 \sim -4.21$, $P < 0.00001$)和全因死亡的风险($\text{RR} = 0.23$, $95\% \text{ CI} = 0.14 \sim 0.38$, $P < 0.00001$), 说明对 COPD 患者实施联合疫苗可以带来良好的防治效果, 联合接种疫苗, 可以预防流感, 减少肺炎球菌性肺炎的发生率, 减轻已发病患者临床症状。同时有研究表明, 疫苗联合接种是安全的, 不会增加不良反应[23]。但目前我国疫苗接种率并不乐观, 可能和疫苗健康知识宣传不到位, 疫苗接种费用高相关。因此, 加强疫苗接种宣传, 提高疫苗接种率, 对于 COPD 患者的健康及生命质量有着积极作用。

由于纳入的研究在方法学上存在不同程度的差异, 文献的质量水平高低不一, 可能发表的偏倚, 对其结果的可信度造成了一定的影响。本文所纳入研究都没有提及到分配隐藏及盲法的信息, 提供的信息

不全面。方法学具体内容的缺乏可能会导致研究本身的信息、选择、设施及测量偏倚。

综上所述,相对于对照组,联合疫苗组可以明显降低 COPD 患者全因死亡防风险、减少急性发作次数及缩短平均住院天数,但是原始研究质量的高低程度可能会大大影响证据的可信度,还有待更多更科学、大样本及质量更高的研究去证实和研究。

参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理撰写组. 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理专家共识(2021 版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(12): 1054-1063.
- [2] 魏莉莉, 刘海. 慢性阻塞性肺疾病临床康复循证实践指南[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(1): 15-26.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [4] Deguchi, Y., Takasugi, Y. and Tataru, K. (2000) Efficacy of Influenza Vaccine in the Elderly in Welfare Nursing Homes: Reduction in Risks of Mortality and Morbidity during an Influenza A (H₃N₂) Epidemic. *Journal of Medical Microbiology*, **49**, 553-556. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-6-553>
- [5] Mangtani, P., Cumberland, P., Hodgson, C.R., Roberts, J.A., Cutts, F.T. and Hall, A.J. (2004) A Cohort Study of the Effectiveness of Influenza Vaccine in Older People, Performed Using the United Kingdom General Practice Research Database. *The Journal of Infectious Diseases*, **190**, 1-10. <https://doi.org/10.1086/421274>
- [6] Nichol, K.L., Nordin, J.D., Nelson, D.B., Mullooly, J.P. and Hak, E. (2007) Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1373-1381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070844>
- [7] Nichol, K.L. (2005) Influenza Vaccination in the Elderly: Impact on Hospitalisation and Mortality. *Drugs & Aging*, **22**, 495-515. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522060-00004>
- [8] Maruyama, T., Taguchi, O., Niederman, M.S., Morser, J., Kobayashi, H., Kobayashi, T., D'Alessandro-Gabazza, C., Nakayama, S., Nishikubo, K., Noguchi, T., Takei, Y. and Gabazza, E.C. (2010) Efficacy of 23-Valent Pneumococcal Vaccine in Preventing Pneumonia and Improving Survival in Nursing Home Residents: Double Blind, Randomised and Placebo Controlled Trial. *BMJ*, **340**, c1004. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1004>
- [9] Mooney, J.D., Weir, A., McMenamin, J., Ritchie, L.D., Macfarlane, T.V., Simpson, C.R., Ahmed, S., Robertson, C. and Clarke, S.C. (2008) The Impact and Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Scotland for Those Aged 65 and over during Winter 2003/2004. *BMC Infectious Diseases*, **8**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-53>
- [10] 陈薇. 23 价肺炎球菌疫苗联合流感疫苗对 COPD 急性发作的临床干预[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(12): 1767-1770.
- [11] 葛云霞. 23 价肺炎球菌多糖疫苗与流感疫苗联合接种对 COPD 患者的预防和治疗作用[J]. 世界临床医学, 2017, 11(19): 57.
- [12] 韩性运, 韩丽丽. 联合疫苗接种对慢性阻塞性肺病患者防治的追踪观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(5): 159-160. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2011.05.112>
- [13] 乔萍. 高原地区慢性阻塞性肺病患者接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(23): 191-192. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.23.095>
- [14] 孙冬. 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗联合接种对慢性阻塞性肺病患者防治的疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(2): 114-115.
- [15] 王学英. 西宁地区慢性阻塞性肺病患者稳定期接种 2 种疫苗的效果观察[J]. 青海医药杂志, 2010, 40(7): 75-76.
- [16] 严祖喜, 杜小勇, 富冯峰, 张飞峰, 张勤俊. 联合疫苗接种对慢性阻塞性肺疾病急性发作的影响[J]. 中国基层医药, 2018, 25(16): 2133-2135.
- [17] 余其好, 潘定宏, 许有志. 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗联合接种对慢性阻塞性肺病患者防治的疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008(1): 7-8.
- [18] 章琴莹. 流感疫苗和肺炎球菌疫苗预防 COPD 急性发作疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(7): 597-599.
- [19] 邓小彬, 宁康. 23 价肺炎球菌多糖疫苗接种影响 COPD 稳定期患者的价值分析[J]. 饮食保健, 2017, 4(26): 94-95. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8439.2017.26.115>
- [20] 孔沛良, 张平, 黄潘文. 流感疫苗与肺炎球菌疫苗接种对预防 COPD 急性发作的疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院

学报, 2017, 38(11): 1277-1278.

- [21] 梁夫征. 流感疫苗、肺炎球菌疫苗对 COPD 急性发作的预防作用观察[J]. 健康必读, 2018(3): 91-92.
- [22] 蔡柏蔷, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [23] Grilli, G., Fuiano, L., Biasio, L.R., Pregliasco, F., Plebani, A., Leibovitz, M., Ugazio, A.G., Vacca, F. and Profeta, M.L. (1997) Simultaneous Influenza and Pneumococcal Vaccination in Elderly Individuals. *European Journal of Epidemiology*, **13**, 287-291. <https://doi.org/10.1023/A:1007398606807>