

疫苗接种对慢性阻塞性肺疾病患者急性加重预防研究进展

李玉烛^{1,2}, 张恒², 田应选^{1,2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院老年病院老年呼吸科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

疫苗接种是慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者重要健康管理措施。研究表明, COPD患者接种流感疫苗、肺炎疫苗具有良好的安全性, 能产生较好免疫应答, 可以预防和降低COPD急性加重的风险; 改善患者临床症状, 具备良好的成本效益比。在近年新冠病毒感染流行期的背景下, 接种流感疫苗、肺炎疫苗、新型冠状病毒疫苗是一个普遍和持续的现象, 这些自然疫源和免疫因素对COPD患者是否可以起到保护作用, 产生明确的临床影响是值得思考和探索的问题。本文拟对相关研究数据中针对各类疫苗接种对COPD患者急性加重的影响效果进行综述, 为加强COPD患者防治、健康教育及疾病管理提供策略和借鉴。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 急性加重, 疫苗接种, 预防, 健康管理

Research Progress on the Prevention of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Vaccination

Yuzhu Li^{1,2}, Heng Zhang², Yingxuan Tian^{1,2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Geriatric Respiratory Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 李玉烛, 张恒, 田应选. 疫苗接种对慢性阻塞性肺疾病患者急性加重预防研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2495-2503. DOI: 10.12677/acm.2024.1451711

Abstract

Vaccination is a critical health management measure for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The research indicates that the influenza and pneumococcal vaccines have an excellent safety profile, produce a robust immune response, prevent and decrease the risk of acute COPD exacerbation, and enhance patients' clinical symptoms. Furthermore, these vaccines have a favorable cost-benefit ratio. During the recent years' COVID-19 pandemic, vaccination against influenza, pneumonia, and SARS-COV-2 has become a routine measure. The potential protective effects of these natural sources of epidemiology and immunization factors in COPD patients and their clinical impact warrant investigation and consideration. This review intends to review the effects of various vaccines on acute exacerbations of COPD patients in relevant research data, so as to provide strategies and references for enhancing the treatment of COPD patients, health education, and disease management.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Exacerbation, Vaccination, Prevention, Health Management

Copyright © 2024 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(简称慢阻肺)是最常见的慢性气道疾病之一,严重危害人类的健康[1]。研究结果显示,我国40岁以上人群患病率高达13.7%,估算我国患者数近1亿人[2]。其已经成为全球第三大单疾病死亡原因和我国的第五大死亡原因[3][4]。慢阻肺急性加重(AE)时患者的呼吸症状急性恶化,导致需要额外的治疗,是慢阻肺患者死亡的重要因素。慢阻肺患者平均每年发生约0.5~3.5次的急性加重[5]。78%的急性加重有明确的细菌和/或病毒感染依据,包括流感病毒、肺炎链球菌等病原体[6]。COVID-19大流行以来,尽管没有足够的证据表明COPD会增加新型冠状病毒的感染风险[7],但越来越多的证据表明合并COPD的新冠肺炎患者可能预后更差,死亡率更高[8]。预防急性加重是慢阻肺管理的重要目标,免疫接种可能是在当前病毒感染背景下预防急性加重的重要手段。

2. 流感疫苗接种

流感病毒感染是每年冬春季节慢阻肺患者所面临的呼吸道感染问题,引起流感的病毒主要是甲型H1N1、H3N2亚型及乙型流感的Victoria系和Yamagata系。已上市的流感疫苗包括灭活疫苗、流感减毒活疫苗和重组流感疫苗。按照所含组分可分为三价疫苗、四价疫苗。目前我国上市的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)[9]。

流感疫苗常见的不良反应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、肌痛等),通常是轻微的、自限的,一般在1~2d内自行消退,极少出现严重不良反应[9]。IIV疫苗对包括慢性阻塞性肺疾病在内的所有年龄段人群均具有良好的耐受性。研究显示,≥65岁的老年人或18~64岁有一种或多种慢性疾病的住院患者在接种IIV后不良反应发生率

较门诊患者无差别, 主要为注射部位疼痛[10]。

COPD 患者接种流感疫苗能有效改善患者的呼吸道症状和降低急性加重的风险。温莹等[11]的研究发现, 接种流感疫苗 1 年后, COPD 患者的 CAT 评分明显降低, 除咳嗽及睡眠外, 流感疫苗主效应对 COPD 患者的整体症状, 以及咳嗽、胸闷、气喘、活动、外出、精力等 6 项指标均具有改善症状。Li 等[12]研究显示, COPD 患者在接种三价灭活流感疫苗(TIV) 1 年后, AECOPD、肺炎及相关住院发病密度分别降低 67.24%、60.85%、51.29%, 在调整了年龄、性别、职业、COPD 严重程度、吸烟状况和基础疾病之后, 疫苗预防 AECOPD、肺炎及相关住院的有效水平分别为 70%、59%和 58%。此外有研究表明, 老年 COPD 患者, 在接种流感疫苗多年后, 患缺血性心脏病的风险较低[13]。对于患有包括慢性呼吸系统疾病在内的慢性病人来说, 接种流感疫苗可以降低流感样疾病的发病率(7.42%, 14.13%, $P = 0.002$)和慢性病发作的发病率(5.57%, 9.35%, $P = 0.044$), 并且具有良好的成本效益[14]。

3. 肺炎球菌疫苗接种

肺炎球菌疫苗是预防肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, Spn)感染的重要手段。目前已上市的疫苗是基于 Spn 荚膜研发设计, 包括肺炎球菌多糖疫苗(Pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV)和肺炎球菌多糖结合疫苗(Pneumococcal conjugate vaccine, PCV)。PPV 为非 T 细胞依赖性抗原, PCV 将 Spn 荚膜多糖与蛋白质共价结合, 从而荚膜多糖抗原由非 T 细胞依赖性抗原转变为 T 细胞依赖抗原[15]。根据美国免疫实践咨询委员会(ACIP)的建议, 15、20 价肺炎球菌多糖结合疫苗(PCV15、PCV20)和 23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPV23)均可用于成年慢性阻塞性疾病患者[16]。我国相关指南也建议 2 岁以上或者患有慢阻肺等高风险人群接种 PPV23 [15]。

PPV23 安全性良好, 常见的局部不良反应为疼痛、红肿, 常见全身不良反应在成人及老年人为发热、肌肉酸痛、寒战、关节痛等, 症状轻微, 罕见有急性严重过敏反应等严重不良反应[15]。日本的一项研究表明, COPD 患者接种 PPV23 后的不良反应主要发生在第二次接种后 1~2 d 内, 通常这些不良反应在 1~2 周内得到缓解[17]。

COPD 患者对接种一剂次 PPV23 或复种 PPV23 有着良好的免疫应答。有研究测定了 COPD 患者初次接种 PPV23 前后 14、19F、6B、23F 型血清 IgG 抗体几何平均浓度(GMC)和功能性杀伤抗体(OPA)水平。初次接种后 4 种血清型血清 IgG 的 GMC 和 OPA 抗体的几何平均浓度(GMT)分别升高 1.87~2.81 倍和 7.43~15.77 倍[17]。研究显示无论支气管扩张症还是慢阻肺患者接种 1 剂 PPV23 后, 14、19F、6B、23F 型血清 IgG 抗体都显著升高, 所有受试者抗体总体水平升高了 3.98 倍[18]。平均间隔 7 年后接种第二剂 PPV23, 复种 1 月后, 测定 14、19F、6B、23F 的血清型特异性 IgG 抗体的 GMC 较复种前升高了 1.56-1.65 倍[17]。

接种 PPV23 可以改善 COPD 患者的临床症状, 降低急性加重的风险。在一项社区干预试验中, 观察 COPD 患者接种 PPV23 疫苗 1 年后症状改善情况, 结果显示 COPD 患者接种 PPV23 疫苗后可以明显改善咳嗽、咳痰、胸闷、气喘、活动、外出、睡眠、精力等 8 项指标[11]。一项纳入 12 项 RCT (9 项 PPV23, 3 项 PPV14)的研究显示, 与对照组相比, 接种肺炎球菌疫苗可降低 COPD 患者的社区获得性肺炎(CAP)的可能性, 但是肺炎球菌肺炎的风险并无特别差异; 接种肺炎球菌疫苗可显著降低 COPD 急性加重的风险, 但是疫苗组与对照组的全因死亡率没有差异[19]。Meta 分析结果显示接种 PPV23 可以有效减少 COPD 的急性加重次数, 缩短 COPD 患者的住院时间, 并且延长 COPD 急性加重的间隔时间[20]。

在国内一项研究显示, 调整了年龄、性别、职业、COPD 严重程度、吸烟状况和基础疾病之后, 接种 PPV23 疫苗后预防 AECOPD、肺炎和相关住院的总有效率分别为 54%、53%和 46% [12]。有研究比较了 PPV23 和 PCV13 在 COPD 患者中 5 年随访队列研究的有效性。尽管两种疫苗在接种后第一年的临床效

果相当,但 PCV13 在 5 年的随访期间显示出持续的临床效果。疫苗接种后第 5 年,PPSV23 组有 47% 的患者出现肺炎,而 PCV13 组有 3.3% 的患者出现肺炎($P < 0.001$),在减少慢性阻塞性肺病的恶化方面也显示出类似的效果[21]。

COPD 患者接种 PPV23 具有良好的成本效益。我国一项涉及 4 个县区的研究显示,COPD 患者接种 PPV23 疫苗 1 年后,人均减少了 1.12 次由于急性加重导致的治疗,包括 0.28 次门诊和 0.85 次住院,人均节省治疗费用 3 610.21 元[22]。

4. 新型冠状病毒疫苗接种

新型冠状病毒感染(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)是一种由 SARS-COV-2 引起的急性呼吸道传染病。根据世界卫生组织的数据,截至目前,SARS-COV-2 的全球大流行已经导致了超过 600 万例死亡病例,给全球公共卫生带来了巨大的挑战[23]。老年人以及患有严重基础疾病的人群在感染该病毒后,出现重症和死亡的几率相对较高。接种新冠病毒疫苗可以有效降低感染以及发病的风险,是降低重症和死亡发生率的有效预防手段[24]。目前全球存在多种技术路线的新型冠状病毒疫苗,我国主要应用的新冠疫苗有灭活病毒疫苗、病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗。

COPD 患者接种新型冠状病毒疫苗后总体安全性良好。一项多中心回顾性研究显示,患有慢性疾病的 ≥ 40 岁成年人群接种灭活疫苗后不良反应轻微,安全性良好。这项研究最终纳入了 969 名均已完成接种 2 剂灭活新冠疫苗的受试者,其中 740 名受试者患有至少一种常见的基础疾病(包括高血压,糖尿病,冠状动脉疾病,慢性呼吸系统疾病,肥胖症和癌症),其余 269 名受试者为健康对照组。基础疾病组至少出现一个不良反应的发生率为 20.27%,而健康组为 13.97%。大多数不良反应轻微,可以在 48 小时内恢复。最常见的不良反应为注射部位疼痛、疲劳和发热。临床数据显示,慢性呼吸系统疾病患者接种 2 剂灭活新冠疫苗后第 14~28 天,中和抗体的血清转化率较健康对照组低(78%, 89%, $P = 0.0200$);中和抗体 GMTs 亦明显低于健康对照组(22.44, 30.50, $P = 0.0400$);亚组分析显示,40~49 岁成年慢性呼吸系统疾病患者的血清转换率和中和抗体 GMTs 与健康组无明显差异,而老年慢性呼吸系统疾病患者的血清转换率和中和抗体 GMTs 较健康对照明显降低($P = 0.0004$, $P = 0.0144$)。在接种 2 剂疫苗后 90 天和 180 天时,基础疾病组与健康对照组所有人的血清转换率和 GMTs 均显著降低,组间则无明显差异[25]。

年龄和免疫抑制剂使用是慢性肺病患者抗体产生不足的主要危险因素;研究显示,在考虑其他影响因素后,年龄每增加 10 岁,风险比(ARR)为 1.17 (95% CI: 1.05~1.26);对于服用口服类固醇药物的患者,ARR 为 2.08 (95% CI: 1.55~2.77);而对于使用其他免疫抑制剂的患者,ARR 为 2.21 (95% CI: 1.65~2.97) [26]。一项横断面研究结果显示, ≥ 50 岁的人群接种灭活新冠疫苗后,总血清特异性抗体水平与年龄呈负相关 [27]。在接种 2 剂 mRNA 疫苗后也观察到了类似的现象,并且老年人群接种新冠疫苗后中和抗体滴度的下降速度比年轻人更快[28]。尽管在预防 Omicron BA.2 变体中抗体变化水平有所不同,但中和抗体(neutralizing antibody, NAb)对 WT、Alpha、Beta、Delta、Omicron BA.2 和 Omicron BA.4 和 BA.5 的抑制率中位数水平显著高于基线;值得注意的是,针对 Omicron 变体(包括 BA.2、BA.4 和 BA.5)的 NAb 抑制率远低于 Alpha、Beta、Delta 变体。在接种疫苗后,COPD 组患者表达 IFN- γ 的 CD4 T 细胞数量高于健康对照组,表达 TNF- α 、IL-10 和 FasL 的 CD4 T 细胞数量也呈现增加的趋势,而两组 CD8 T 的数量没有差异,这些结果提示接种疫苗对 65 岁以上老年患者的保护作用更明显[29]。

相较于未接种加强疫苗,接种加强疫苗同样可以增强对 SARS-CoV-2 感染的保护作用(疫苗的有效性从 61%提升至 84%);对于合并 COPD 的人群,与未接种疫苗组相比,未接种加强疫苗/接种加强疫苗组合亚组的 COVID-19 相关住院率较低[30]。一项回顾性病例对照研究显示,在香港第五波疫情期间,与未接种疫苗的患者相比,接受至少 2 剂灭活疫苗(CoronaVac)的慢性呼吸道疾病患者因 COVID-19 住院和发

生呼吸衰竭的风险较低, 比值比(OR)分别为 0.189 (95% CI: 0.050~0.714, $P = 0.014$)和 0.128 (95% CI: 0.026~0.638, $P = 0.012$)。接受至少 2 剂 mRNA (BNT162b2)疫苗的患者因 COVID-19 住院和发生呼吸衰竭的风险低于未接种疫苗的患者, OR 分别为 0.207 (95% CI: 0.043~0.962, $P = 0.050$)和 0.093 (95% CI: 0.011~0.827, $P = 0.033$) [31]。

接种新型冠状病毒疫苗除了对 COVID-19 有感染保护作用外, 还可以改善 COPD 患者的临床症状。匈牙利的一项横断面研究显示, 与未接种疫苗相比, 接种 2 剂新型冠状病毒疫苗 6 个月后 CAT 评分, 从平均 17 分下降至 14 分, 组间存在统计学差异($P = 0.001$); 同时 mMRC 评分改变也存在统计学差异($P = 0.048$) [32]。新型冠状病毒疫苗对 COPD 患者呼吸道症状恶化的研究较少。有病例报道显示老年 COPD 患者在接种 Moderna 新冠疫苗出现症状恶化[33] [34]。然而, 来自中国香港的研究显示, 在每次接种新冠疫苗(CoronaVac 或 BNT162b2)后的 28 天并没有增加 COPD 和支气管哮喘患者呼吸道症状恶化的风险; 年龄和较差的肺功能可能是造成这种差异的重要因素[35]。

部分感染 SARS-CoV-2 的患者在急性期后会显现出一些长期后遗症和并发症, 此类情况被称为“Long COVID”。Long COVID 可能涉及心血管、呼吸、神经等多个系统的症状。其中, 呼吸急促和咳嗽是最为常见的呼吸道症状[36]。有研究指出, 女性、COPD 以及吸烟是导致 Long COVID 发生的独立危险因素 [37]。另外, 根据荟萃分析的结果, 在感染 SARS-CoV-2 前接种新型冠状病毒疫苗可以降低 Long COVID 的发生率[38] [39]。

5. 疫苗的联合接种

研究表明, 流感疫苗、肺炎球菌疫苗联合接种可以降低 COPD 患者的急性发作的风险、减少住院次数, 延缓病情进展[40]。在老年人群(包括慢性肺病等基础疾病)中同时接种 PPV23 和流感疫苗时, 两种疫苗的免疫原性和安全性不受影响[41] [42]。国内研究显示, 无论是健康还是合并慢性基础性疾病的老年人, 同时接种 IIV4 和 PPV23 的安全性良好, 总体不良反应的发生率仅为 2.07%, 主要为 I 级不良反应, 未观察到 4 级及以上不良反应及与疫苗相关的严重不良事件, 不良反应组间无统计学意义($P > 0.05$) [43]。成年人同时接种 COVID-19 疫苗(ChAdOx1 或 BNT162b2)与灭活流感疫苗, 安全性良好, 并且对两种疫苗有着良好的免疫应答[44]。一项随机对照试验结果显示, 对于健康成人, 灭活流感疫苗(IIV4)与第一剂或第二剂灭活新冠疫苗(CoronaVac)同时接种安全性良好; 两组疫苗的血清转换率无明显差异, 联合接种对新冠病毒疫苗的免疫反应不劣于单独接种[45]。

多中心的随机对照试验显示, 在 ≥ 18 岁成人中, 灭活新型冠状病毒疫苗(Sinopharm BBIBP-CorV)与 IIV4、PPV23 联合接种, 其对新型冠状病毒的血清转化率和中和抗体水平优于单独接种新型冠状病毒疫苗, 在针对流感病毒、肺炎球菌的免疫原性方面也显示疗效; 所有疫苗均具有良好的耐受性[46]。

此外, 接种流感疫苗、肺炎疫苗对 COVID-19 患者可能存在保护作用。荟萃分析显示, 在过去一年中接种过流感疫苗的 COVID-19 患者发生重症的可能性较小; 与未接种流感疫苗的患者相比, 接种疫苗者的 ICU 入院率($OR = 0.83$, 95% CI: 0.72~0.96, $I^2 = 61\%$)、呼吸衰竭机械通气率($OR = 0.69$, 95% CI: 0.57~0.84, $I^2 = 69\%$)和近期死亡率($OR = 0.69$, 95% CI: 0.52~0.93, $I^2 = 87\%$)指标均有所降低[47]。针对有 COPD 等合并症, ≥ 65 岁的老年人群的观察性研究显示, 与 PCV13 疫苗接种相关的 COVID-19 诊断、住院和死亡的估计调整后的风险比分别为 0.65 (95% CI: 0.59~0.72)、0.68 (95% CI: 0.57~0.83)和 0.68 (95% CI: 0.49~0.95) [48]。

6. 其他疫苗接种

其他疫苗主要包括百白破疫苗和带状疱疹疫苗。接种含有百日咳成分的疫苗仍然是预防百日咳最基

本的免疫策略[49]。指南也建议对于没有接种过百白破疫苗的成年 COPD 患者, 应该接种百白破疫苗 (Tdap), 以预防百日咳、破伤风和白喉[50]。COPD 是发生带状疱疹的危险因素, 特别是对于接受吸入糖皮质激素治疗的 COPD 患者, 其发生带状疱疹的风险更高; 此外, 年龄也是带状疱疹发病的危险因素之一[51]; 基于这些原因, 建议慢性阻塞性肺疾病患者, 尤其是老年患者, 必要时可接种带状疱疹疫苗[50][52]。研究发现吸烟、低氧血症是影响肾综合征出血热患者预后的独立危险因素[53], 因此对于疫区的 COPD 患者也应该积极接种出血热疫苗。

7. 结论

总之, COPD 患者接种流感疫苗和肺炎疫苗的安全性及有效性有大量研究证实, 其能够改善 COPD 患者的临床症状, 显著降低 COPD 患者的感染风险、急性加重风险和死亡风险。尽管目前尚无有效数据说明接种新型冠状病毒疫苗是否可以预防 COPD 急性加重, 但是接种新型冠状病毒疫苗能有效降低 COPD 患者与 COVID-19 相关的住院风险和死亡风险; 因此, 在 SARS-COV-2 大流行期间, 接种新型冠状病毒疫苗、预防新型冠状病毒感染对 COPD 患者同样具有重要意义。多种疫苗的联合接种可能提高疫苗接种的协同效应, 但目前流感疫苗、肺炎疫苗及新冠疫苗联合接种的安全性及有效性仍需要更多的临床实践加以验证。疫苗接种对 COPD 患者来说是一种便捷且有效的健康管理手段, 医务工作者应该加强对患者疾病预防及疫苗接种的健康教育, 提高疫苗接种的意识, 预防 COPD 的急性加重, 减轻患者的疾病负担具有现实临床意义。

基金项目

陕西省人民医院拔尖人才支持计划(2021BJ-22); 科技部重点研发项目(2018YFC2002100、2018YFC2002103); 陕西省科技厅自然科学重点研究项目(2022JZ-59)。

参考文献

- [1] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031>
- [2] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [3] Halpin, D.M.G., Celli, B.R., Criner, G.J., *et al.* (2019) The GOLD Summit on Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **23**, 1131-1141. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0397>
- [4] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., *et al.* (2019) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Journal*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1)
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-436x.2017.14.001>
- [6] Decramer, M., Janssens, W. and Miravittles, M. (2012) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet Journal*, **379**, 1341-1351. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60968-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60968-9)
- [7] Halpin, D.M.G., Criner, G.J., Papi, A., *et al.* (2021) Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 24-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SQ>
- [8] Leung, J.M., Niikura, M., Yang, C.W.T., *et al.* (2020) COVID-19 and COPD. *European Respiratory*, **56**, Article ID: 2002108. <https://doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>

- [9] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2022-2023) [J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(10): 4-34. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20220825-00840>
- [10] Berry, B.B., Ehlert, D.A., Battiola, R.J., *et al.* (2001) Influenza Vaccination Is Safe and Immunogenic When Administered to Hospitalized Patients. *Vaccine*, **19**, 3493-3498. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00068-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00068-8)
- [11] 温莹, 何柳, 翟屹, 等. 流行性感病毒裂解疫苗和 23 价肺炎球菌多糖疫苗改善老年人慢性阻塞性肺疾病的社区干预试验[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 792-798. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.019>
- [12] Li, Y., Zhang, P., An, Z., *et al.* (2022) Effectiveness of Influenza and Pneumococcal Vaccines on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Respirology*, **27**, 844-853. <https://doi.org/10.1111/resp.14309>
- [13] Huang, C.L., Nguyen, P.A., Kuo, P., Lian, *et al.* (2013) Influenza Vaccination and Reduction in Risk of Ischemic Heart Disease among Chronic Obstructive Pulmonary Elderly. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **111**, 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.05.006>
- [14] 许敏锐, 强德仁, 潘英姿, 等. 慢性病患者接种流感疫苗的效果与效益评价[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(5): 21-24. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2483.2020.05.006>
- [15] 中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2020 版) [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(12): 1945-1979. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20201111-01322>
- [16] Kobayashi, M. (2022) Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **71**, 109-117. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>
- [17] Ohshima, N., Nagai, H., Matsui, H., *et al.* (2014) Sustained Functional Serotype-Specific Antibody after Primary and Secondary Vaccinations with a Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Elderly Patients with Chronic Lung Disease. *Vaccine*, **32**, 1181-1186. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.060>
- [18] 荣恒漠, 杨炯. 肺炎疫苗应用于支气管扩张症及慢性阻塞性肺疾病患者的效果[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(1): 90-95. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2017.01.022>
- [19] Walters, J.A., Tang, J.N.Q., Poole, P., *et al.* (2017) Pneumococcal Vaccines for Preventing Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1**, CD001390. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001390.pub4>
- [20] 周志强, 曲建卫, 戚本松, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者接种肺炎球菌疫苗疗效的 Meta 分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(9): 1562-1565, 1574. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000425>
- [21] Ignatova, G.L., Avdeev, S.N. and Antonov, V.N. (2021) Comparative Effectiveness of Pneumococcal Vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD Patients over a 5-Year Follow-Up Cohort Study. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15948. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95129-w>
- [22] 邱英鹏, 赵琨, 李雪, 等. 中国农村老年慢性阻塞性肺病患者接种 23 价肺炎多糖疫苗的卫生经济学评价[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(12): 1074-1078. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.12.010>
- [23] WHO (2023) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
- [24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(1): 1-9. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.01.001>
- [25] Li, C., Bi, H., Fu, Z., *et al.* (2022) Retrospective Study of the Immunogenicity and Safety of the CoronaVac SARS-CoV-2 Vaccine in People with Underlying Medical Conditions. *Communications Medicine*, **2**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00216-2>
- [26] Harboe, Z.B., Hamm, S.R., Pérez-Alós, L., *et al.* (2022) Antibody Responses and Risk Factors Associated with Impaired Immunological Outcomes Following Two Doses of BNT162b2 COVID-19 Vaccination in Patients with Chronic Pulmonary Diseases. *BMJ Open Respiratory Research*, **9**, e001268. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001268>
- [27] Zhu, H.H., Sun, G.Q., Wu, J.Y., *et al.* (2023) Antibody Responses to an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals Aged from 50 to 102 Years. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1212988. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212988>
- [28] Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., *et al.* (2021) Dynamics of Antibody Response to BNT162b2 Vaccine after Six Months: A Longitudinal Prospective Study. *The Lancet Regional Health—Europe*, **10**, Article ID: 100208. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100208>
- [29] Chaiwong, W., Takheaw, N., Laopajon, W., *et al.* (2022) Neutralizing Antibody and T-Cell Responses against SARS-CoV-2 Wild-Type and Variants of Concern in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subjects after ChAdOx-1/ChAdOx-1 Homologous Vaccination: A Preliminary Study. *Vaccines*, **10**, Article 2176. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122176>
- [30] Mallah, N., Pardo-Seco, J., López-Pérez, L.R., *et al.* (2022) Effectiveness of COVID-19 Vaccine Booster in the Gener-

- al Population and in Subjects with Comorbidities. A Population-Based Study in Spain. *Environmental Research*, **215**, Article ID: 114252. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114252>
- [31] Kwok, W.C., Leung, S.H.I., Tam, T.C.C., *et al.* (2023) Efficacy of mRNA and Inactivated Whole Virus Vaccines against COVID-19 in Patients with Chronic Respiratory Diseases. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 47-56. <https://doi.org/10.2147/COPD.S394101>
- [32] Fekete, M., Horvath, A., Santa, B., *et al.* (2023) COVID-19 Vaccination Coverage in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease—A Cross-Sectional Study in Hungary. *Vaccine*, **41**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.020>
- [33] Durdevic, M., Arora, A., Durdevic, D., *et al.* (2021) Acute Copd Exacerbation after the Second Dose of Covid-19 Vaccine. *Chest*, **160**, A1760. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1603>
- [34] Mumm, T. and Elbashir, M. (2021) A Copd Exacerbation That Occurred after the mRNA Covid-19 Vaccine. *Chest*, **160**, A1764. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1607>
- [35] Qin, S.X., Cheng, F.W.T., Kwok, W.C., *et al.* (2024) Effectiveness and Respiratory Adverse Events Following Inactivated and mRNA COVID-19 Vaccines in Patients with COPD and Asthma: A Chinese Population-Based Study. *Drug Safety*, **47**, 135-146. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01364-7>
- [36] Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M., *et al.* (2023) Long COVID: Major Findings, Mechanisms and Recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, **21**, 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- [37] Pérez-González, A., Araújo-Ameijeiras, A., Fernández-Villar, A., *et al.* (2022) Long COVID in Hospitalized and Non-Hospitalized Patients in a Large Cohort in Northwest Spain, a Prospective Cohort Study. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 3369. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18023-z>
- [38] Ceban, F., Kulzhabayeva, D., Rodrigues, N.B., *et al.* (2023) COVID-19 Vaccination for the Prevention and Treatment of Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **111**, 211-229.
- [39] Watanabe, A., Iwagami, M., Yasuhara, J., *et al.* (2023) Protective Effect of COVID-19 Vaccination against Long COVID Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccine*, **41**, 1783-1790. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.008>
- [40] 严祖喜, 杜小勇, 富冯峰, 等. 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2018.16.025>
- [41] Ofori-Anyinam, O., Leroux-Roels, G., Drame, M., *et al.* (2017) Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Co-Administered with a 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine versus Separate Administration, in Adults ≥ 50 Years of Age: Results from a Phase III, Randomized, Non-Inferiority Trial. *Vaccine*, **35**, 6321-6328. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.012>
- [42] Nakashima, K., Aoshima, M., Ohfuji, S., *et al.* (2018) Immunogenicity of Simultaneous versus Sequential Administration of a 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and a Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Individuals: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **14**, 1923-1930. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1455476>
- [43] 朱中奎, 卢希, 唐万琴, 等. 四价流感病毒裂解疫苗和 23 价肺炎球菌多糖疫苗在 ≥ 60 岁老年人中同时接种的安全性评价[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(9): 1412-1417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20230417-00295>
- [44] Lazarus, R., Baos, S., Cappel-Porter, H., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of Concomitant Administration of COVID-19 Vaccines (ChAdOx1 Or BNT162b2) with Seasonal Influenza Vaccines in Adults in the UK (ComFluCOV): A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 4 Trial. *The Lancet*, **398**, 2277-2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02329-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02329-1)
- [45] Wang, S.Y., Duan, X.Q., Chen, B., *et al.* (2022) Immunogenicity and Safety of A SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine (CoronaVac) Co-Administered with an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine: A Randomized, Open-Label, Controlled Study in Healthy Adults Aged 18 to 59 Years in China. *Vaccine*, **40**, 5356-5365. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.021>
- [46] Chen, H., Huang, Z., Chang, S., *et al.* (2022) Immunogenicity and Safety of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Sinopharm BBIBP-CorV) Coadministered with Quadrivalent Split-Virion Inactivated Influenza Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in China: A Multicentre, Non-Inferiority, Open-Label, Randomised, Controlled, Phase 4 Trial. *Vaccine*, **40**, 5322-5332. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.033>
- [47] Jiang, B., Huang, Q., Jia, M., *et al.* (2022) Association between Influenza Vaccination and SARS-CoV-2 Infection and Its Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *nese Medical Journal*, **135**, 2282-2293. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002427>
- [48] Lewnard, J.A., Bruxvoort, K.J., Fischer, H., *et al.* (2021) Prevention of Coronavirus Disease 2019 among Older Adults Receiving Pneumococcal Conjugate Vaccine Suggests Interactions between Streptococcus Pneumoniae and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the Respiratory Tract. *The Journal of Infectious Diseases*, **225**, 1710-1720.

-
- <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab128>
- [49] 中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 中国百日咳行动计划专家共识[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(6): 955-965. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20210308-00186>
- [50] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2023) Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 REPORT. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- [51] Muñoz-Quiles, C., López-Lacort, M. and Díez-Domingo, J. (2018) Risk and Impact of Herpes Zoster among COPD Patients: A Population-Based Study, 2009-2014. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3121-x>
- [52] 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会, 中华医学会皮肤性病学分会老年性皮肤病研究中心. 带状疱疹疫苗预防接种专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(8): 538-543. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210828-01958>
- [53] 胡海峰, 詹家焱, 杜虹, 等. 肾综合征出血热患者 2 245 例的临床流行病学特征及预后危险因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 70-76. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20220422-00141>