

流感及其疫苗接种与心血管事件发生风险的关系

姜一梦 张岩

【摘要】 心血管疾病等慢病患者患流感后发生心血管事件的风险增高,疾病负担显著高于健康人群。接种流感疫苗是预防流感的有效手段并已被推荐作为心血管疾病的二级预防,但目前心血管疾病患者的疫苗接种率远低于目标值。接种流感疫苗是否可以预防急性心肌梗死及死亡等心血管事件,现有观察性研究和随机对照研究的结果仍存在争议,可能与研究设计、研究对象选择、研究终点设定及样本量等多个因素有关。最新的荟萃研究提示,流感疫苗或可降低心血管事件风险,但仍需要大样本的随机对照临床试验来进一步证实并明确疫苗接种策略适用于心血管疾病的预防。

【关键词】 心血管疾病; 流感,人; 流感疫苗; 接种

Association of influenza, influenza vaccination and cardiovascular risk Jiang Yimeng, Zhang Yan.
Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: Zhang Yan, Email: drzhy1108@163.com

【Abstract】 Cardiovascular risk and related medical burden due to influenza in patients with chronic disease were higher than those of healthy subjects. As a result, influenza vaccination is recommended as a strategy for secondary prevention in cardiovascular disease by major cardiovascular organizations, but the prevalence of influenza vaccination in these population is still low. Whether influenza vaccine can prevent cardiovascular events such as myocardial infarction and death is still controversial based on current evidences from observational studies and case-control studies, which may result from study design, subjects selection, outcome definition and sample size issues. Recent meta-analysis showed that influenza vaccination may reduce cardiovascular risk, but large-scale random controlled trials with adequately power should be conducted to confirm these findings as well as the target population for this strategy further.

【Key words】 Cardiovascular disease; Influenza, human; Influenza vaccines; Vaccination

随着社会不断发展及人口快速老龄化,我国心血管疾病的患病率持续上升,防治任务日益艰巨。《中国心血管病报告 2014》显示^[1],我国高血压、心肌梗死、卒中及其他心血管疾病的现患患者数约为 2.9 亿,每 5 个成年人中即有 1 人患心血管病。2013 年因心血管疾病死亡居各种疾病死因之首,农村和城市分别为 44.8% 和 41.9%,即每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管病。2013 年我国急性心肌梗死的住院总费用为 114.70 亿元人民币,2004 年以来的年均增长速度高达 33.46%,给国家和个人均带来了沉重的经济负担。

心血管疾病是可防可控的疾病,INTERHEART 研究显示,9 个传统危险因素(Apo-B/Apo-A1、吸烟、糖尿病、高血压、腹部肥胖、心理因素、每日蔬菜水

果摄入不足、运动缺乏及饮酒)能预测 90% 的心肌梗死发生风险^[2]。如何进一步降低心肌梗死的残余风险是目前亟待解决的问题之一,其中炎症在诱发或导致心血管疾病的作用日益受到重视。

一、流感与心血管事件发生风险

流感每年在全球可以导致 5%~10% 的成年人和 20%~30% 的儿童患病,出现 300 万~500 万重症患者和 25 万~50 万死亡^[3]。

流感与心血管事件风险增高有关,尤其是在有基础慢性病的高危人群。20 世纪 70 年代美国的调查显示^[4],1969—1972 年 45 岁以上健康成年人中肺炎及流感相关死亡率为 4/10 万,而在心血管疾病患者中为 104/10 万,心血管疾病合并糖尿病患者为 481/10 万,心血管疾病合并肺部疾病患者则高达 870/10 万。英国的资料显示,慢性心脏病因流感死亡的风险是健康人群的 10.7 倍^[5];而心肌梗死和卒中患者在肺炎、急性支气管炎、流感等急性呼吸道感染

后 3 d 之内发生急性心肌梗死和卒中的风险分别为 4.95 倍 ($OR=4.95, 95\%CI: 4.43\sim 5.53$) 和 3.19 倍 ($OR=3.19, 95\%CI: 2.81\sim 3.62$)^[6]。纳入 10 项病例对照研究的荟萃分析显示^[7], 急性心肌梗死患者近期出现流感、流感样症状及呼吸道感染的比例相比于对照组患者显著增高 ($pooled\ OR=2.01, 95\%CI: 1.47\sim 2.76$)。

由于流感的发生与季节、温度等气候因素有关, 因此有学者进一步分析了不同地区流感与心肌梗死等心血管事件的关系。Warren-Gash 等^[8]发现英格兰/威尔士 3.1%~3.4% 心肌梗死相关死亡 ($P<0.001$) 和 0.7%~1.2% 心肌梗死相关住院 ($P<0.001$) 归因于流感; 中国香港 3.9%~5.6% 心肌梗死相关死亡 ($P=0.018$) 和 3.0%~3.3% 心肌梗死相关住院 ($P=0.002$) 归因于流感。中国 8 城市流感相关超额死亡研究显示, 2003—2008 年北方城市平均每年流感相关循环系统疾病的超额死亡率为 12.4/10 万, 南方城市为 8.8/10 万, 其中 86% 以上发生于 ≥ 65 岁老年人^[9]。根据全国代表性的死因登记及流感病原学监测数据推算, 2009—2010 年我国农村 H1N1 流感相关的呼吸和循环系统疾病超额死亡率为 11.4/10 万~12.1/10 万, 是城市的 2.2~2.8 倍 ($P<0.01$)^[10]。

二、流感疫苗接种与心血管事件预防

接种流感疫苗是预防流感的最有效手段。既往研究提示流感与心血管事件之间存在相关性, 但接种流感疫苗是否可以预防心血管事件, 现有观察性研究和随机对照研究的结果仍存在争议, 这可能与研究设计、研究对象选择、观察终点设定、事件率及样本量等多个因素有关。中国台湾的一项队列研究对 5 048 例 65 岁以上的缺血性心脏病患者随访 4 年发现, 2 760 例接种了流感疫苗, 该项研究结果还显示, 接种流感疫苗患者在流感季节的死亡风险是未接种者的 0.42 倍 ($HR=0.42, 95\%CI: 0.35\sim 0.49$), 住院风险为 0.84 倍 ($HR=0.84, 95\%CI: 0.76\sim 0.93$); 在非流感季节全因死亡减少了 22% ($HR=0.78, 95\%CI: 0.68\sim 0.90$)^[11]。对 ONTARGET/TRANSCEND 研究入选的 31 546 例已知心血管病或有靶器官损害的糖尿病患者随访发现^[12], 接种流感疫苗后流感流行季的心血管死亡、心肌梗死及卒中的复合终点降低了 31%~48% (2004—2005 年, $OR=0.62, 95\%CI: 0.50\sim 0.77$; 2005—2006 年, $OR=0.69, 95\%CI: 0.53\sim 0.91$; 2006—2007 年, $OR=0.52, 95\%CI: 0.42\sim 0.65$); 而 2003—2004 年则没有观察到上述心血管事件的降低 ($OR=0.96, 95\%CI: 0.73\sim 1.27$), 但后者可能与当年流感和疫苗抗原不完全匹配有关。澳大利亚急性心

肌梗死患者对照研究 ($n=559$) 显示, 接种流感疫苗降低了急性心肌梗死风险 ($OR=0.55, 95\%CI: 0.35\sim 0.85$)^[13]。美国的一项心肌梗死二级预防研究结果显示, 218 例冠心病患者接种流感疫苗后同一季节再发心肌梗死的风险降低了 67% ($OR=0.33, 95\%CI: 0.13\sim 0.82$)^[14]。

FLUVACS 随机对照研究入选了 301 例心肌梗死或准备进行血管造影/支架介入治疗的冠心病患者, 并随机分配至流感疫苗注射组和非疫苗治疗组, 随访 1 年后疫苗组的心血管导致死亡率低于非疫苗组 (2% vs 8%, $RR=0.34, 95\%CI: 0.17\sim 0.71$); 心血管死亡、非致死性心肌梗死及严重缺血的复合终点亦降低 (22% vs 37%, $RR=0.59, 95\%CI: 0.40\sim 0.86$)^[15]。而在 658 例稳定性冠心病患者中开展的 FLUCAD 随机对照研究则没有观察到疫苗组 1 年的心血管原因死亡 (0.63% vs 0.76%, $HR=1.06, 95\%CI: 0.15\sim 7.56$) 及复合终点 (心血管原因死亡、心肌梗死和再次冠状动脉血运重建) (3.0% vs 5.87%, $HR=0.54, 95\%CI: 0.24\sim 1.21$) 较对照组降低, 仅在冠状动脉缺血事件 (复合终点或冠状动脉血运重建) 发生率 (6.02% vs 9.97%, $HR=0.54, 95\%CI: 0.29\sim 0.99$) 存在差异^[16]。

多项荟萃研究进一步评估了接种流感疫苗在不同人群中对不同心血管事件的预防作用, 提示流感疫苗或可降低心血管事件风险。一项纳入 8 例心肌梗死患者对照研究的荟萃分析显示, 接种流感疫苗后急性心肌梗死风险降低了 29% ($OR=0.71, 95\%CI: 0.56\sim 0.91$), 其效果与他汀、降压治疗及戒烟等其他预防措施近似^[7]。2012 年的一项荟萃分析纳入了 5 项研究的 292 384 例患者, 结果显示疫苗组的急性心肌梗死发生率减少了 27% ($OR=0.73, 95\%CI: 0.57\sim 0.93$); 全因死亡降低了 39% ($OR=0.61, 95\%CI: 0.57\sim 0.64$); 主要不良心血管事件降低了 53% ($OR=0.47, 95\%CI: 0.29\sim 0.74$)^[17]。2013 年发表的一篇荟萃研究纳入了 6 个随机对照临床试验的 6 735 名对象, 平均年龄 67 岁, 51.3% 为女性, 36% 有心血管疾病史, 平均随访 7.9 个月, 主要研究终点为复合心血管疾病事件, 包括心血管疾病导致的死亡以及因心肌梗死、心绞痛、脑卒中、心力衰竭或急诊冠状动脉血运重建导致的住院。结果显示^[18], 疫苗组和对照组复合心血管事件发生率分别为 2.9% 和 4.7%, 风险下降了 36% ($RR=0.64, 95\%CI: 0.48\sim 0.86$); 但接种流感疫苗未能降低心血管原因死亡的风险 ($RR=0.81, 95\%CI: 0.36\sim 1.83$)^[18]。进

一步的亚组分析显示,具有近期急性冠状动脉综合征病史的患者接种流感疫苗可以减少 55% 心血管事件的风险 ($RR=0.45, 95\% CI: 0.32\sim 0.63$); 而组间心血管事件发生率在稳定性冠心病患者中没有显著差别 ($RR=0.94, 95\% CI: 0.55\sim 1.61$)^[18]。Clar 等^[19]检索了 2015 年 2 月之前接种流感疫苗与安慰剂比较的随机对照试验(RCT)研究再次进行荟萃分析,纳入的患者随访了 42 d 至 1 年。对纳入 4 项有基础冠心病的患者 ($n=1\ 682$) 的研究分析显示,疫苗组的心血管原因死亡显著低于对照组 (2.3% vs 5.1%, $RR=0.45, 95\% CI: 0.26\sim 0.76$); 对 2 项纳入了普通人群或老年人 ($n=6\ 399$) 的安全性研究进行的分析则因为事件发生率过低没有观察到 2 组间心血管死亡率的显著差别 (0.16% vs 0.24%; $RR=0.70, 95\% CI: 0.03\sim 7.62$)^[19]。

三、心血管疾病患者接种流感疫苗的指南推荐

国内研究数据显示,慢性疾病患者的流感医疗成本增高^[20-21]。接种流感疫苗可以有效减少流感相关的门诊、住院和死亡人数,降低治疗花费,降低误工所致生产力损失。多项卫生经济学研究的荟萃分析显示,接种流感疫苗可以节省成本或具有成本效果,尤其是儿童及老年人等特殊人群^[22-24]。

鉴于此,多个心血管指南推荐接种流感疫苗用于心血管二级预防:(1)2006 及 2011 年美国心脏病学会/美国心脏协会 (American College of Cardiology/American Heart Association, AHA/ACC) “冠心病与其他动脉硬化性疾病二级预防指南更新”推荐心血管疾病患者应每年接种流感疫苗(推荐级别 I, 证据水平 B)^[25-26];(2)2013 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) “稳定性冠状动脉疾病管理指南”提出冠心病患者尤其是老年冠心病患者应每年接种流感疫苗^[27]。另外,欧洲 CDC、美国 CDC 及 WHO 等也推荐给心血管疾病患者及其他高危人群接种流感疫苗的策略。2014 年颁布的“中国季节性流感疫苗应用技术指南”亦指出特定的慢病患者如心血管疾病患者(除外单纯高血压),患流感后出现重症的风险很高,应优先接种流感疫苗^[28]。

流感疫苗接种是一种有效、安全及低成本的方法,但心血管疾病患者的接种率却远低于目标值。数据显示,2005 年美国仅 37.0%~51.5% 的心血管病患者、30.2%~45.9% 的高血压患者接种了流感疫苗^[29]。这一现状很大程度上与医疗保健工作者以及患者的认识不够有关,因此应采取切实有效的措

施加强知识普及和指南宣传,以提高疫苗接种率。

值得注意的是,目前仍缺乏高质量的大样本随机对照临床试验来证实流感疫苗是否可以降低心血管事件的发生风险以及接种策略的适用人群。另外,急性流感病毒感染导致心血管事件发生的机制尚不十分明确,可能与易损斑块破裂、心肌炎症、心律失常及心力衰竭等因素有关,是否还有其他机制参与亦有待于进一步的研究证实。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿. 中国心血管病学报告 2014[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2015.
- [2] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study[J]. Lancet, 2004, 364(9438): 937-952.
- [3] World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals [EB/OL]. [2015-09-11]. <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/index.html>.
- [4] Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: Implications for prevention[J]. Arch Intern Med, 1982, 142(1): 85-89.
- [5] Health Protection Agency. Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK, 2010/2011 [EB/OL]. [2015-09-01]. <http://www.hpa.org.uk/>.
- [6] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination[J]. N Engl J Med, 2004, 351(25): 2611-2618.
- [7] Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies[J]. Heart, 2015, 101(21): 1738-47. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307691.
- [8] Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong[J]. J Infect Dis, 2011, 203(12): 1710-1718. DOI: 10.1093/infdis/jir171.
- [9] Feng L, 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. DOI: 10.2471/BLT.11.096958.
- [10] Yu H, Feng L, Viboud C, et al. Regional variation in mortality impact of the 2009 A (H1N1) influenza pandemic in China[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2013, 7(6): 1350-1360. DOI: 10.1111/irv.12121.
- [11] Liu IF, Huang CC, Chan WL, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: a nationwide population-based study[J]. Prev Med, 2012, 54(6): 431-433. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.03.020.
- [12] Johnstone J, Loeb M, Teo KK, et al. Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients[J]. Circulation, 2012, 126(3): 278-286. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071100.
- [13] Macintyre CR, Heywood AE, Kooor P, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study[J]. Heart, 2013, 99(24): 1843-1848. DOI:

- 10.1136/heartjnl-2013-304320.
- [14] Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of Influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2000, 102(25): 3039-3045.
- [15] Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(1): 25-31.
- [16] Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(11): 1350-1358. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm581.
- [17] Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, et al. Influenza vaccination and cardiovascular morbidity and mortality: analysis of 292,383 patients[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(3): 277-283. DOI: 10.1177/1074248411429965.
- [18] Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2013, 310(16): 1711-1720. DOI: 10.1001/jama.2013.279206.
- [19] Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): CD005050. DOI: 10.1002/14651858.CD005050.pub3.
- [20] 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*, 2015, 27(2): NP936-946. DOI: 10.1177/1010539512460269.
- [21] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0063788.
- [22] Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, et al. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review[J]. *Vaccine*, 2013, 31(46): 5339-5348. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.013.
- [23] Ott JJ, Klein Breteler J, Tam JS, et al. Influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review of economic evaluations[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(7): 1500-1511. DOI: 10.4161/hv.24704.
- [24] 边申激, 马爱霞. 我国流感疫苗接种策略经济学评价综述[J]. *现代商贸工业*, 2015, 36(2): 54-55.
- [25] Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. *Circulation*, 2006, 113(19): 2363-2372.
- [26] Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation[J]. *Circulation*, 2011, 124(22): 2458-2473. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318235eb4d.
- [27] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
- [28] 冯录召, 杨鹏, 张涛, 等. 中国季节性流感疫苗应用技术指南 (2014-2015)[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(12): 1295-1319. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-6450.2014.12.001
- [29] Ajani UA, Ford ES, Okoro CA, et al. Low prevalence of influenza vaccination among people with cardiovascular disease-BRFSS[J]. *Am J Prev Med*, 2005, 29(5 Suppl 1): 31-35.

(收稿日期: 2015-09-15)

(本文编辑: 梁明修 吕相征)

中华医学会《中华预防医学杂志》理事单位名单

(排名不分先后)

北京市疾病预防控制中心

杭州市疾病预防控制中心

深圳市疾病预防控制中心

广州市疾病预防控制中心

济南市疾病预防控制中心

上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

北京科兴生物制品有限公司