

流行性感疫苗接种在心力衰竭中的研究进展

虞夏慧¹ 张连生^{1,2}

(1. 武汉科技大学医学院 鄂东医疗集团黄石市中心医院, 湖北 黄石 435000; 2. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430000)

【摘要】 心力衰竭(心衰)患者预后较差,即使接受最佳药物治疗,心衰患者 1 年死亡率平均为 33%,5 年生存率不足 50%。心衰患者往往合并多器官功能不全,免疫力较低,极易感染流行性感冒(流感)病毒。研究证明慢性心衰患者在流感季节的总体住院率明显升高,并且流感季节的慢性心衰患者总体死亡率也显著升高,提示流感可能是增加心衰患者再入院率和死亡率的重要因素。接种流感疫苗已被证实可降低急性心衰的发生率,降低慢性心衰患者的病死率并预防快速性心律失常的发生。因此,现综述流感疫苗接种在心衰中的研究进展,旨在为临床上改善心衰患者的预后提供理论依据。

【关键词】 心力衰竭;流行性感冒病毒;流行性感冒疫苗;死亡率

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.016

Influenza Vaccination in Heart Failure

YU Xiahui¹, ZHANG Liansheng^{1,2}

(1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Huangshi Central Hospital, East Hubei Medical Group, Huangshi 435000, Hubei, China; 2. Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China)

【Abstract】 Patients with heart failure(HF) have a poor prognosis. The 1-year mortality rate of HF patients is 33% on average, and the 5-year survival rate is less than 50%, even after receiving optimal drug therapy. HF patients are often complicated with multiple organ dysfunction and low immunity, and are highly susceptible to influenza virus. The study proved that the overall hospitalization rate of patients with chronic HF increased significantly during the influenza season, and the overall mortality rate of patients with chronic HF also increased significantly during the influenza season, suggesting that influenza may be an important factor in increasing the readmission rate and mortality rate of patients with HF. Influenza vaccination has been shown to reduce the incidence rate of acute HF, reduce mortality rate in patients with chronic HF, and prevent tachyarrhythmia. Therefore, this article reviews the research progress of influenza vaccination in HF, in order to provide theoretical basis for improving the prognosis of patients with HF.

【Key words】 Heart failure; Influenza virus; Influenza vaccine; Mortality rate

心血管疾病仍是世界范围内致死、致残的首要原因,其中,心力衰竭(心衰)是多数心血管疾病的终末阶段,心衰的反复发作严重影响患者的生活质量。流行病学数据显示,即使接受最佳药物治疗,心衰患者 1 年死亡率平均为 33%,5 年生存率不足 50%^[1]。此外,心衰患者较高血压、冠心病和心律失常等心血管疾病患者的住院时间更长,住院花费明显更高,防治心衰的反复发作刻不容缓^[2]。心衰患者常合并多个基础疾病,且心功能降低状态可导致多器官功能不全,因此心衰患者的免疫力较未患心衰者显著降低^[3]。流行性感冒(流感)病毒是一种条件致病的病原体,多发生于免疫力低下者,尤其易感于心衰患者。

流感病毒所致的呼吸道感染已被证实是诱发和加重心血管疾病的常见因素^[4]。在新型冠状病毒肺炎疫情大流行之前,约一半因流感感染住院的成人被发现患有心血管疾病,其中患有多种疾病和免疫力低下的老年人占住院人数的 43%,并占死亡人数的 62%^[5]。接种流感疫苗是预防流感发作和流行的最有效方法,最近研究已证明接种流感疫苗可改善心衰患者预后^[6]。现就流感疫苗对心衰患者的安全性及有效性进行系统性综述,旨在为临床上改善心衰患者的预后提供理论依据。

1 流感病毒与心衰发作的相关性

流感病毒感染通常仅引起较为轻微的上呼吸道

症状,属于自限性疾病,但对免疫力低下的人群,流感病毒感染加重可引起畏寒、寒战、头痛、肌肉酸痛和极度乏力等症状,诱发急性肺损伤、低氧血症以及急性心衰等疾病^[7]。由于流感病毒抗原性易突变,传播迅速,每年均可引起不同规模的季节性流行。所有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。心衰患者常合并有多种基础疾病,包括慢性支气管炎、慢性肾功能不全、肝功能不全以及贫血等,可能有呼吸系统纤毛运动失调、肺氧合功能不全以及免疫细胞数量减少等病症,属于流感病毒的易感人群。心衰患者多为老龄人群,一项纳入 32 项随机对照试验的荟萃分析发现,未接种流感疫苗的老龄人群罹患流感的概率为 7.2%,远高于成年人(4.4%),而老龄心衰患者感染流感病毒的概率远高于一般老龄人群^[8]。此外,流感病毒感染还会激活炎症反应、增加代谢需求、激活交感神经、增加血管阻力以及促进微血栓形成等病理机制发生,进一步恶化病情^[9]。因此,在临床上流感病毒不仅是心衰的诱发因素,还是延长住院时间、增加病死率的主要因素。

既往有研究^[10]发现,慢性心衰患者在流感季节(冬季和春季)的总体住院率明显高于非流感季节($RR = 1.11, P = 0.005$),并且流感季节的慢性心衰患者总体死亡率也显著高于非流感季节($HR = 1.09, P < 0.05$)。因此,流感病毒感染可能是增加心衰患者住院率的潜在因素。Panhwar 等^[11]分析了美国 2013—2014 年约 800 万例心衰患者的预后,结果显示,合并流感的心衰患者住院死亡率为 6.2%,显著高于不合并流感的心衰患者(5.4%),并且合并流感的心衰患者平均住院时间显著长于不合并流感的心衰患者(5.9 d vs 5.2 d, $P = 0.001$)。因此,以上研究结果提示,流感病毒感染与心衰患者较高的再入院率、住院死亡率以及延长的住院时间有关,降低或预防流感病毒感染可能有助于改善心衰患者的预后。目前,预防流感病毒传染的主要方法包括增强体质降低致病机会、佩戴口罩切断传播途径以及接种流感疫苗保护易感人群等,其中定期接种流感疫苗已被证明可改善心衰患者的预后。

2 心衰患者接种流感疫苗的安全性

目前中国已被批准上市的流感疫苗有三价灭活流感疫苗、四价灭活流感疫苗和三价减毒活流感疫苗。这些流感疫苗在中国大多数地区均可自愿、自费接种,具有较好的易受性。由于目前流感疫苗引起的不良反应分为局部反应和全身反应,目前相关报告发现流感疫苗引起的不良反应多发于儿童,其中以发热最多见,且儿童型疫苗发热的发生率略高于成人型疫

苗(4.465/10 万剂 vs 4.165/10 万剂),而年龄 > 65 岁的老年人接种流感疫苗后不良反应与一般成年人无异^[12]。此外,老年人由于免疫系统功能减低,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可能较年轻人相对降低。因此,为提高流感疫苗在老年人中的免疫应答水平和保护作用,美国食品和药品管理局建议对老年人接种流感疫苗时尽量使用较大剂量的三价疫苗或四价疫苗。最近一项大型随机对照试验纳入 5 260 例心血管疾病患者,定期接种较大剂量的三价或四价灭活流感疫苗,其中有 63% 为心衰患者,该结果显示患者接种流感疫苗后不良反应发生率较低,有 2% 的患者会出现较为严重的不良反应,并且四价和较大剂量的三价灭活疫苗在安全性和有效性上也无差别^[13]。以上研究证明,心衰患者接种目前已上市的三价和四价流感疫苗具有较高的安全性。

3 心衰患者接种流感疫苗的有效性

3.1 心衰患者接种流感疫苗可降低病死率

急性心衰是 65 岁以上患者住院的主要原因之一,其住院死亡率为 4% ~ 10%,院外死亡率为 30%^[14]。Kopel 等^[15]研究发现,与未接种流感疫苗的心衰患者相比,接种流感疫苗的患者 1 年死亡率可下降 19% ($P = 0.04$),4 年死亡率下降 17% ($P = 0.006$)。该研究结果提示预先接种流感疫苗可能会提高急性心衰患者的生存率。此外,Seo 等^[16]发现,接种流感疫苗可显著降低 65 岁以上心血管疾病患者再入院率,并且缺血性心肌病和急性心衰患者获益最为明显(均 $P < 0.05$),作者认为接种流感疫苗可避免心血管疾病急性加重,并降低患者住院风险。总之,以上研究证明,接种流感疫苗可降低急性心衰的发病率和急性心衰患者的死亡率。

慢性心衰是高血压、冠心病以及心房颤动等患者的终末阶段,中国目前约有 890 万例慢性心衰患者。慢性心衰患者的 5 年生存率不足 50%,降低患者反复入院率和死亡率是患者预后被改善的重要指标。Mohseni 等^[17]研究发现,接种流感疫苗可显著降低心衰患者 27% 的再入院率。有研究^[18]证明,与未接种流感疫苗心衰患者相比,接种流感疫苗的心衰患者 1 年后全因死亡率降低 23%,心血管原因死亡率降低 17%,即使调整药物因素后再分析,结果仍与之前一致。一项 meta 分析^[19]纳入了 6 项关于流感疫苗接种与心衰预后的研究,其结果显示接种流感疫苗可显著降低心衰患者 24% 的 1 年死亡率和 20% 的 4 年死亡率。值得注意的是,该研究发现接种流感疫苗可降低心衰患者在流感季节 48% 的死亡率,降低 21% 的非流感季节死亡率。该研究的结果证明,流感疫苗接种可显著降低心衰患者死亡率。同样,Rodrigues 等^[20]的

研究亦证明纳入的 179 158 例心衰患者接种流感疫苗可降低 17% 的全因死亡率 ($P < 0.0001$)。此外, Modin 等^[21]研究发现,每年定期接种流感疫苗的心衰患者较间歇性接种流感疫苗者的全因死亡率和心血管死亡率进一步降低,这可能与抗体水平呈时间依赖性降低以及每年定期接种流感疫苗可保持较高抗体水平以提高心衰患者预后有关。总之,接种流感疫苗可显著降低心衰患者的再入院率和死亡率,明显改善心衰患者预后。

3.2 心衰患者接种流感疫苗可减少快速性心律失常的发生

心房颤动、室性心动过速以及心室颤动等快速性心律失常是心衰最常见的并发症,亦是心衰患者死亡的主要因素,临床上多通过 β 受体阻滞剂和伊伐布雷定等抑制心衰患者的交感神经兴奋和减慢心率,以降低心衰患者死亡率^[22]。流感病毒感染可激活全身炎症反应并激活交感神经,可能增加心房颤动的发生率。Chang 等^[22]研究发现,与未感染流感病毒的患者相比,感染流感病毒的患者新发心房颤动的概率明显升高,证明流感病毒感染可能增加心房颤动的发生。进一步研究发现,与未接种流感疫苗的患者相比,接种流感疫苗的患者发生心房颤动的风险降低 12%,证明接种流感疫苗有助于减少心房颤动的发生。此外, Singh 等^[23]发现在接受植入型心律转复除颤器的患者中,接种流感疫苗患者发生除颤点击的次数较未接种流感疫苗者明显减少 ($P = 0.07$),并且对心衰患者的亚组分析亦得到相同的结果 ($P = 0.045$),该研究提示心衰患者接种流感疫苗可能降低发生心室颤动和室性期前收缩的概率。然而,目前尚无相关的大型临床随机对照试验结果证明,因此仍需进一步调查,但综合考虑接种流感疫苗对心衰的安全性和有效性,对于接受植入型心律转复除颤器的心衰患者仍应被建议定期接种流感疫苗以改善预后。总之,接种流感疫苗可有助于减少心衰患者快速性心律失常的发生,可能是降低心衰患者病死率的潜在机制之一。

综上所述,本文基于最新研究进展探讨了流感疫苗接种与心衰发生的相关性,并深入地探讨了流感疫苗对心衰患者的安全性和有效性,证明了心衰患者定期接种流感疫苗可显著降低再入院率、住院死亡率以及病死率,还可降低心衰患者的快速性心律失常的发生率。

参考文献

- [1] Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review [J]. *Heart*, 2022, Jan 18; heartjnl-2021-320131. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320131. Epub ahead of print.
- [2] 殷鹏, 齐金蕾, 刘韞宁, 等. 2005~2017 年中国疾病负担研究报告 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(12): 1145-1154.
- [3] Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11): 1379-1389.
- [4] Bhugra P, Grandhi GR, Mszar R, et al. Determinants of influenza vaccine uptake in patients with cardiovascular disease and strategies for improvement [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(15): e019671.
- [5] Behrouzi B, Udell JA. Moving the needle on atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure with influenza vaccination [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(12): 78.
- [6] Mefford MT, Liu R, Bruxvoort K, et al. Influenza vaccination and mortality among adults with heart failure in an integrated healthcare delivery system, 2009–2018 [J]. *J Gen Intern Med*, 2021, Aug 11. DOI: 10.1007/s11606-021-07068-x. Epub ahead of print.
- [7] Peretz A, Azrad M, Blum A. Influenza virus and atherosclerosis [J]. *QJM*, 2019, 112(10): 749-755.
- [8] 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.
- [9] Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 345-353.
- [10] Sandoval C, Walter SD, Krueger P, et al. Comparing estimates of influenza-associated hospitalization and death among adults with congestive heart failure based on how influenza season is defined [J]. *BMC Public Health*, 2008, 8: 59.
- [11] Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, et al. Effect of influenza on outcomes in patients with heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2): 112-117.
- [12] Li R, Stewart B, McNeil MM, et al. Post licensure surveillance of influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink in the 2013-2014 and 2014-2015 seasons [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(8): 928-934.
- [13] Vardeny O, Kim K, Udell JA, et al. Effect of high-dose trivalent vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine on mortality or cardiopulmonary hospitalization in patients with high-risk cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2021, 325(1): 39.
- [14] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [15] Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(3): 264-270.
- [16] Seo YB, Choi WS, Baek JH, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(2): 423-427.
- [17] Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(5): 326-333.
- [18] Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, et al. Influenza vaccination and outcome in heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 128: 134-139.
- [19] Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. The effect of influenza vaccination on mortality and hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(1): 109-114.
- [20] Rodrigues BS, David C, Costa J, et al. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Heart*, 2020, 106(5): 350-357.
- [21] Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza vaccine in heart failure [J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 575-586.
- [22] Chang TY, Chao TF, Liu CJ, et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: a nationwide case-control study [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(6): 1189-1194.
- [23] Singh SM, de Souza RJ, Kumareswaran R. Increased defibrillator therapies during influenza season in patients without influenza vaccines [J]. *J Arrhythm*, 2015, 31(4): 210-214.

收稿日期: 2022-03-04