

## • 综述 •

## 糖尿病患者与流感及肺炎疫苗接种

陶安阳 李蓉

【摘要】 糖尿病患者是感染的高危人群,感染后易并发急、慢性并发症,预后不佳。其主要机制包括中性粒细胞功能障碍、细胞和体液免疫功能缺陷、细菌定植率增高等。流感和肺炎是最常见的两种可预防性感染性疾病。通过接种流感和肺炎疫苗,可以安全有效地降低糖尿病患者的住院率和病死率。多国相继出台了相关文件推荐糖尿病患者接受流感和肺炎疫苗接种。但目前我国疫苗接种的现状并不理想,接种率低的原因可能与患者对疫苗的认识程度低等因素有关。

【关键词】 糖尿病;流感;肺炎;疫苗

**Influenza and pneumococcal immunization in diabetes** Tao Anyang, Li Rong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China  
Corresponding author: Li Rong, Email: rongli232006@163.com

【Abstract】 Patients with diabetes are at high risk of infections. They are more prone to develop acute and chronic complications after infection, and the prognosis are poor. The mechanisms include: impaired leukocyte function, cellular and humoral immunity abnormalities and increased colonization rates, etc. Influenza and pneumococcal infections are two of the most common vaccine-preventable infectious diseases. Through vaccination, it can safely and effectively decrease the hospitalization rate and mortality of diabetic patients due to pneumococcal disease and influenza. A number of scientific organizations have well defined guidelines for routine pneumococcal and influenza vaccinations in diabetes. The vaccination rates in our country is not satisfactory, the reasons may be related to unawareness of the importance of vaccines in diabetic patients.

【Key words】 Diabetes mellitus; Influenza; Pneumococcal; Vaccination

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 117-120)

糖尿病是一组以高血糖为特征的慢性代谢性疾病。糖尿病患者由于存在代谢和免疫功能障碍,容易并发各种感染,进而加重基础病情,增加住院率和病死率。呼吸道感染是糖尿病患者常见的感染类型,通过疫苗接种可以有效地预防流行性感冒(简称流感)和肺炎链球菌性肺炎。由于认识到流感和肺炎疫苗对糖尿病患者的重要性,各国陆续颁布相关指南,推荐所有年龄>6个月的糖尿病患者接受规律流感和肺炎疫苗接种<sup>[1-5]</sup>。但在我国,疫苗接种的现状并不理想。

## 1 糖尿病患者的感染风险及其危害

1.1 糖尿病与流感 流感是一种累及鼻腔、咽喉和肺部的病毒性疾病。自 20 世纪初始,人们便认识到流感等传染性疾病在糖尿病人群中具有更高的发病率和死亡率<sup>[6]</sup>。据统计,在流感大爆发时期糖尿

病患者因罹患流感而住院的风险比非糖尿病者高 6 倍以上<sup>[6]</sup>。加拿大学者 Allard 等<sup>[7]</sup>对比了 2009 年 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 流感大流行期间,住院患者的基础疾病与流感病情的关系,认为糖尿病是流感发病的独立危险因素。在校正了年龄和心血管疾病的因素后,合并糖尿病可使流感患者的重症监护室入住率增加 4.72 倍。而心血管疾病仅使重症监护室入住率增加 1.77 倍。流感不仅使糖尿病患者基础疾病的病情加重,还会导致病毒性肺炎、继发细菌性肺炎或其他病毒/细菌合并感染,增加全因死亡率<sup>[7]</sup>。

1.2 糖尿病与肺炎 肺炎链球菌是社区获得性肺炎的主要致病原,也是引起中耳炎、肺炎、脑膜炎和菌血症的主要病原菌<sup>[8]</sup>。近年来,越来越多的证据证明糖尿病是肺炎链球菌感染最重要的危险因素之一<sup>[9-11]</sup>。Kornum 等<sup>[9]</sup>进行的大规模病例-对照研究调查了 1997—2005 年,丹麦普通人群肺炎相关住院率与糖尿病的关系。该研究共纳入 376 629 例观察对象,证实糖尿病可显著增加肺炎的住院风险,是后者的独立危险因素,其中 1 型和 2 型糖尿病分别使肺

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.02.012

基金项目:国家临床重点专科建设项目

作者单位:400042 重庆医科大学附属第一医院内分泌科

通信作者:李蓉, Email: rongli232006@163.com

炎相关住院风险增加 4.4 倍和 1.2 倍。Seminog 等<sup>[10]</sup>分析了 1999—2011 年来自全英联合的医院情景统计资料(all-England linked hospital episode statistics), 发现在推行国家接种政策后, 糖尿病患者的肺炎链球菌疾病住院风险虽然有所下降, 但仍然很高[1999—2002 年风险比( $RR$ )=1.92, 2007—2011 年  $RR$  下降到 1.68]。60 岁以下成年糖尿病患者  $RR$  更高, 近年住院风险下降也更明显。Benfield 等<sup>[11]</sup>对 10063 例糖尿病患者进行了长达 7 年的随访, 观察到糖尿病患者的肺炎发病率与血糖控制程度有关, 患者的基线非空腹血糖水平每升高 1 mmol/L, 感染肺炎的  $RR$  将增加 6%。糖尿病患者病程越长、血糖控制越差, 肺炎住院风险也越大。

糖尿病患者合并肺炎时, 呼吸道症状可不典型, 而常以糖尿病病情恶化为突出表现, 这可能与糖尿病患者自身宿主防御机制的功能障碍有关<sup>[12]</sup>。Yacovo 等<sup>[12]</sup>进行的前瞻性队列研究发现, 糖尿病患者罹患肺炎后, 临床表现咳嗽、咳痰和胸痛症状者明显少于非糖尿病者, 而意识障碍者更多, 病情倾向于重症化。糖尿病患者在住院期间容易并发急性代谢性并发症(如酮症酸中毒等), 合并慢性并发症的患者心血管事件和代谢性并发症发生率更高, 早期死亡率显著增加。

## 2 糖尿病患者感染易感性增加的机制

**2.1 中性粒细胞功能障碍** 中性粒细胞参与机体非特异性免疫和特异性免疫过程, 有吞噬、杀死病原体的作用, 是机体抗感染的第一道防线, 中性粒细胞功能障碍使机体不能及时有效清除病原体, 容易并发感染或使感染扩散。在长期高血糖状态下, 患者体内细胞黏附分子(如 E-选择素、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1)对内毒素反应低下, 影响中性粒细胞及其他细胞的趋化、黏附功能<sup>[13]</sup>。此外, 中性粒细胞的吞噬及杀菌功能也有不同程度降低, 且与病情控制及代谢紊乱的程度相关<sup>[14]</sup>。

**2.2 细胞和体液免疫功能缺陷** 大量研究资料证实糖尿病患者机体存在  $CD3^+$  细胞数减少、 $CD4^+/CD8^+$  细胞比例失调、自然杀伤细胞活性降低等细胞免疫功能缺陷<sup>[6,14]</sup>。 $CD4^+$  细胞增殖受抑制后, 协助 B 细胞产生抗体和辅助其他淋巴细胞的功能也随之减弱。糖尿病患者常合并营养不良和低蛋白血症, 使 B 淋巴细胞产生免疫球蛋白量减少。高血糖状态下, 免疫球蛋白和补体的过度糖基化反应也有可能是造成糖尿病患者抗体免疫应答能力低下的原因之一<sup>[15]</sup>。

**2.3 细菌定植率增高** 糖尿病患者血液的高糖状态有利于细菌繁殖, 血糖控制不佳者的皮肤黏膜(如鼻咽部)往往有更高的细菌定植率<sup>[16]</sup>。定植尚不是感染, 却是感染的来源和院内获得性肺炎最危险的因素。口咽部菌群的误吸及肺部正常清除机制的障碍, 可导致肺部感染的发生, 增加病死率并延长住院时间<sup>[6,16]</sup>。

## 3 糖尿病患者流感和肺炎的预防

糖尿病与感染是一种恶性循环, 即糖尿病患者容易感染, 而感染又会导致难以控制的高血糖。糖尿病患者一旦感染流感或肺炎容易重症化, 导致预后不良。因此, 对于糖尿病患者感染的控制重在预防。流感和肺炎是最常见的两种可预防性疾病, 接种流感和肺炎疫苗可以安全有效地减少糖尿病患者的住院率和病死率。

**3.1 流感疫苗和肺炎疫苗** 传统流感疫苗包括减毒疫苗和灭活疫苗。前者为毒力显著减弱或基本无毒但具有活性的微生物制成的疫苗, 在机体内具有有限的繁殖能力, 相较后者免疫效果较强而持久。灭活疫苗具有免疫原性, 可以刺激机体产生相应的免疫力, 然而由于其没有生物活性, 已失去对机体的感染力, 所以免疫效果相对较弱, 但安全性更佳<sup>[17]</sup>。流感病毒的抗原变异速度快, 每年疫苗所含毒株成分因流感优势株不同而有所变化, 疫苗效力持续时间也有限, 因此患者每年都需要进行当年度流感疫苗的注射。

目前我国已经上市的肺炎链球菌疫苗有两种: 23 价肺炎链球菌多糖疫苗(PPV23)和 7 价肺炎链球菌结合疫苗(PCV7)。PPV23 包含了 23 个常见血清型的肺炎链球菌荚膜多糖, 具有多价、安全(无菌)等优点。荚膜多糖是 T 细胞非依赖性抗原, 能直接刺激 B 细胞产生 IgM 抗体, 但不产生记忆性 B 细胞, 不能诱导产生免疫记忆。PCV7 包含 7 个最常见的血清型, 通过结合荚膜多糖与蛋白载体使其成为 T 细胞依赖性抗原, 从而诱导记忆细胞, 增强 B 细胞应答, 增强免疫效果。PCV7 对儿童、老人等免疫力低下人群有更好的保护力, 缺点是血清型少, 而且价格昂贵<sup>[18]</sup>。

**3.2 疫苗的有效性** 流感疫苗可以有效降低流感与流感并发症对糖尿病患者健康的威胁。中国台湾的一项回顾性队列研究对年龄  $\geq 65$  岁的糖尿病患者接种流感疫苗的临床效果进行评估。发现在接种疫苗后, 老年糖尿病患者流感、肺炎及呼吸衰竭的发病人数明显减少, 累计住院率降低 11%, 重症



监护室入住率降低 70%, 全因死亡率降低 56%, 每人每年减少医疗费用 1282.6 美元<sup>[19]</sup>。Lau 等<sup>[20]</sup>随访了 91 605 例糖尿病患者的疫苗接种效果, 结果表明在流感季节, 流感疫苗可以使处于工作年龄(<65 岁)的糖尿病患者流感和肺炎的发病率降低 43%, 全因住院率降低 28%, 老年( $\geq 65$  岁)糖尿病患者两者分别下降 55% 和 33%, 证实流感疫苗对于年轻及年老的糖尿病患者均有显著保护作用。

关于肺炎链球菌疫苗对糖尿病人群保护效果的临床研究资料较少。Butler 等<sup>[21]</sup>采用 1978 年 5 月至 1992 年 4 月美国疾病控制预防中心国家肺炎球菌监测研究的数据, 发现肺炎球菌多糖疫苗对 4 岁以上人群肺炎球菌侵袭性疾病的平均保护率为 57%, 其中对糖尿病人群的保护率则高达 84%。另一项大型回顾性队列研究对 47 365 名 65 岁以上人群进行了 3 年的随访, 结果表明肺炎球菌多糖疫苗可以有效预防老年人发生肺炎链球菌菌血症( $RR=0.56$ )<sup>[22]</sup>。

**3.3 疫苗的安全性** 机体对流感疫苗和肺炎链球菌疫苗的耐受性一般良好, 少数人接种后可出现注射部位轻微反应, 如疼痛、红肿、硬结等不适。接种肺炎链球菌疫苗的人群, 出现低热( $<38.0^{\circ}\text{C}$ )、肌肉痛和严重的局部反应者不到 1%<sup>[23]</sup>。严重的过敏反应极为罕见, 发生率约为 5/100 万次<sup>[23]</sup>。

流感减毒疫苗具有部分病毒活性, 可以在高危人群中引发流感, 故不推荐用于糖尿病患者<sup>[24]</sup>。全病毒灭活疫苗可用于所有  $>6$  个月且无疫苗禁忌证的人群, 安全性较佳, 最主要的不良反应是发热和过敏反应。流感疫苗病毒是在鸡胚中培养的, 对鸡蛋蛋白过敏或对疫苗其他任何成分过敏的患者不可接种。此外, 接种禁忌证还包括: 格林巴利综合征患者; 怀孕 3 个月以内的孕妇; 急性发热性疾病患者; 慢性病发作期; 严重过敏体质者; 其他医生认为不适合接种的人员<sup>[25]</sup>。

#### 4 国内、外相关指南推荐

美国糖尿病协会发表的《糖尿病医学诊疗标准》推荐年龄  $>6$  个月的糖尿病患者均应接种肺炎疫苗和年度的流感疫苗接种<sup>[2]</sup>。美国疾病控制预防中心在推荐所有年龄  $>6$  个月的人群接种流感和肺炎疫苗的基础上, 特别指出糖尿病患者作为高危人群, 应优先得到接种<sup>[3]</sup>。加拿大糖尿病协会、澳大利亚预防接种咨询委员会等亦有类似推荐<sup>[4,5]</sup>。

《2013 年中国 2 型糖尿病防治指南》中指出: 良好的血糖控制, 加强自身卫生及必要的免疫接种在

一定程度上可有效预防严重感染的发生。所有 2 岁以上的糖尿病患者必须接种肺炎球菌多糖疫苗。年龄  $>64$  岁的患者如果 65 岁以前曾经接种过疫苗, 接种时间超过 5 年者需再接种 1 次。年龄  $>6$  个月的糖尿病患者每年都要接种流感疫苗<sup>[1]</sup>。

#### 5 接种现状

全世界范围内每年有 30% ~ 65% 的人群接种流感疫苗, 对于糖尿病患者临床上要求更高的接种率。2004 年美国平均仅 49.0% 糖尿病患者接种了流感疫苗<sup>[26]</sup>。西班牙糖尿病患者流感疫苗覆盖率在 2010 年达到了 65.0%<sup>[27]</sup>。欧盟理事会的目标是 2014—2015 年在老年人、危险人群和孕妇中达到 75% 的流感疫苗接种率<sup>[28]</sup>。

肺炎疫苗接种在欧盟国家较为普及, 大部分地区都达到了 80% 以上的接种率, 部分国家如英国、比利时等接种率甚至达到 90% 以上<sup>[29]</sup>。美国 2012 年 65 岁及以上人群有 59.9% 接种了 PPV23<sup>[30]</sup>。

而我国目前总人群的流感疫苗接种率不到 10%, 糖尿病等慢性病人接种率也只有约 9.4%。5 岁以下儿童接种率稍高, 达到 26%<sup>[31]</sup>。成人肺炎疫苗的接种率也很低。大多数人对流感和肺炎的危害性和疫苗作用的认识不足, 或许是造成低接种率的主要原因之一。疫苗接种率与年龄有关, 年龄越大, 接种率越高<sup>[32-33]</sup>。地区经济发展状况也会对接种率产生影响, 我国城镇居民的疫苗接种率普遍高于农村人群, 东部发达地区高于其他地区<sup>[31]</sup>。肺炎疫苗在我国尚未纳入医保范围, 其昂贵的价格是许多人犹豫是否接种的原因之一<sup>[33]</sup>。北京市自 2007 年开展大规模流感疫苗接种的减免政策以来, 疫苗接种率逐年增高<sup>[34]</sup>。总之, 影响疫苗接种率的因素包括: 糖尿病患者的年龄、是否合并慢性病、对流感、肺炎及疫苗的认识程度以及地区经济发展状况、疫苗接种补助政策等。接种率低和接种年龄、地区差异的状况说明医疗工作者还有很大的空间对这类人群提供帮助。

#### 6 结论

充分的研究资料证实, 流感及肺炎会对糖尿病患者的生命健康造成极大威胁, 目前有效且简便的解决方法是接种相应疫苗。流感和肺炎疫苗对于减少糖尿病患者流感和肺炎发病率和死亡率有显著作用。目前多个国家都出台了相关指南, 倡导糖尿病患者接受至少 1 次肺炎疫苗及一年一度的流感疫苗接种。但目前我国的疫苗接种率较低, 多数人因缺乏对感染与危险因素的认识或担心疫苗的安

全性而未进行接种。因而提高医疗工作者对防治糖尿病患者罹患流感的重视程度,增强对这类人群的健康教育显得尤为重要。国内尚缺乏关于糖尿病患者接种流感疫苗和肺炎疫苗的安全性和有效性的大规模统计数据,有待于今后进一步完善相关临床研究。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S37.
- [2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80.
- [3] Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza with vaccines [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2013, 62(18): 1-43.
- [4] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Influenza and pneumococcal immunizations [J]. Can J Diabetes, 2013, 37(Suppl 1): S93.
- [5] National Health and Medical Research Council. The Australian Immunization Handbook. 9th ed [M]. Canberra: Prior Printers, 2008: 184-194.
- [6] Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes [J]. Diabetes Care, 2000, 23(1): 95-108.
- [7] Allard R, Leclerc P, Tremblay C, et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection [J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1491-1493.
- [8] WHO. Pneumococcal disease. (2014-01-24). [2014-08-10]. <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/en/#>
- [9] Kornum J, Thomsen R, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia [J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1541-1545.
- [10] Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies[J]. Diabet Med, 2013, 30(12): 1412-1419.
- [11] Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome[J]. Diabetologia, 2007, 50(3): 549-554.
- [12] Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus[J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(1): 42-50.
- [13] Andreassen AS, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with impaired cytokine response and adhesion molecule expression in human endotoxemia[J]. Intensive Care Medicine, 2010, 36(9): 1548-1555.
- [14] Fisher-Hoch SP, Mathews CE, McCormick JB. Obesity, diabetes and pneumonia: the menacing interface of non-communicable and infectious diseases [J]. Trop Med Int Health, 2013, 18(12): 1510-1519.
- [15] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response[J]. J Mol Med, 2009, 87(3): 235-247.
- [16] Olsen K, Danielsen K, Wilsgaard T, et al. Obesity and staphylococcus aureus nasal colonization among women and men in a general population[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63716.
- [17] 蔡一村, 黄川, 库志强, 等. 流感病毒 VS 流感疫苗——一场已经进行了百年的战争[J]. 自然杂志, 2009, 31(4): 213-222.
- [18] 万华杰. 肺炎链球菌及其疫苗[J]. 医学信息旬刊, 2011, 24(7): 4430-4432.
- [19] Wang IK, Lin CL, Chang YC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients a retrospective cohort study[J]. Vaccine, 2013, 31(4): 718-724.
- [20] Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study[J]. Thorax, 2013, 68(7): 658-663.
- [21] Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations[J]. JAMA, 1993, 270(15): 1826-1831.
- [22] Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults[J]. N Engl J Med, 2003, 348(18): 1747-1755.
- [23] 黄婷婷, 高锦平, 何洪涛. 肺炎球菌疫苗及其应用[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2010, 33(1): 52-55.
- [24] Kesavadev J, Misra A, Das AK, et al. Suggested use of vaccines in diabetes [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(6): 886-893.
- [25] 中华人民共和国卫生部. 中国流行性感冒疫苗预防接种指导意见[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(1): 3-7.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination coverage—United States, 2000-2010[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 14(60 Suppl): 38-41.
- [27] Jimenez-Trujillo I, López-de Andrés A, Hernández-Barrera V, et al. Influenza vaccination coverage rates among diabetes sufferers, predictors of adherence and time trends from 2003 to 2010 in Spain[J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(6): 1326-1332.
- [28] Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, et al. Seasonal influenza immunisation 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.
- [29] Torné AN, Dias JG, Quinten C2, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era[J]. Vaccine, 2014, 32(29): 3644-3650.
- [30] Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Noninfluenza vaccination coverage among adults—United States, 2012[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2014, 63(5): 95-102.
- [31] Zhou L, Su Q, Xu Z, et al. Seasonal influenza vaccination coverage rate of target groups in selected cities and provinces in China by season (2009/10 to 2011/12)[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73724.
- [32] 张国辉, 郑东旖, 时念民, 等. 北京市朝阳区部分社区老年人的肺炎疫苗接种率及影响因素分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(1): 93-95.
- [33] 张意清. 影响老年人肺炎疫苗接种的因素分析[J]. 中外医学研究, 2012, 20(10): 69-70.
- [34] 王富华, 谢铮, 吕敏, 等. 北京户籍老人免费流感疫苗接种情况及城乡差异分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(3): 423-436.

(收稿日期: 2014-10-10)