

The Role of Vaccine in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jun Zhou Guifen Pang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic respiratory disease, and its incidence rate is still increasing year by year. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) refers to the acute deterioration of respiratory symptoms that require modification of existing treatment on the basis of COPD. It is the most common cause of hospitalization and death in COPD patients. Infection is the main cause of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and plays an important role in its occurrence and development. Vaccination is an effective method to reduce the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) caused by related pathogen infections. However, the current coverage and awareness of vaccines are low, and healthcare workers and institutions need to more effectively communicate the benefits of vaccination to these patients. The paper reviews the impact of vaccination on patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords

vaccines; vaccination; chronic obstructive pulmonary disease

疫苗在慢性阻塞性肺疾病患者中的作用

周珺 庞桂芬*

承德医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 中国·河北承德 067000

摘要

慢性阻塞性肺疾病是一种常见的慢性呼吸系统疾病,其发病率仍逐年增加。慢性阻塞性肺疾病急性加重是在慢阻肺基础上出现需要改变原有治疗的呼吸道症状的急性恶化,是慢阻肺患者住院和死亡最常见的原因。感染是导致慢阻肺疾病急性加重的主要原因,在该病的发生发展过程中发挥重要作用。疫苗接种是一种可以有效地降低相关病原体感染导致的慢阻肺急性加重的方法,然而,目前疫苗的覆盖率和认知度很低,医务人员及卫生机构需要更有效地向该类患者传达疫苗接种的益处。论文综述疫苗接种对慢阻肺患者的影响。

关键词

疫苗; 疫苗接种; 慢性阻塞性肺疾病

1 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD),简称慢阻肺,是一种常见、可预防和治疗的慢性呼吸系统疾病,以持续性、通常为进行性的气流阻塞为特征。慢性阻塞性肺疾病急性加重(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是在慢阻肺基础上出现的呼吸系统症状急剧恶化,并且需要改变原

有的药物治疗。AECOPD与慢阻肺患者气流阻塞加重、疾病进展、生活质量下降、高住院率、高死亡率以及最终的高医疗成本相关。感染在AECOPD的发生发展过程中发挥重要作用。鉴于不同呼吸道病原体感染对慢阻肺的影响以及其在病情恶化中的重要作用,接种疫苗是降低急性加重引起的发病率和死亡率的潜在有效方法。尽管长期以来指南中几乎普遍推荐慢阻肺患者每年接种疫苗,包括慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)2023年修订版及中国AECOPD诊治指南等^[1-2],但该人群的疫苗接种率仍未达到最佳水平。论文主要陈述疫苗接种在慢阻肺患者中的作用。

【作者简介】周珺(1996-),女,中国河北石家庄人,在读硕士,从事慢性阻塞性肺疾病研究。

【通讯作者】庞桂芬(1966-),女,中国河北衡水人,硕士,主任医师、教授,从事慢性阻塞性肺疾病、肺血栓栓塞症、睡眠呼吸暂停低通气综合征研究。

2 流感疫苗

流行性感,简称流感,是一种由流感病毒感染引起的急性病毒性呼吸道疾病,通常通过呼吸道飞沫以及密

切接触传播。流感分甲、乙、丙、丁四型，其中甲型流感病毒（Influenza A virus, IAV）致病力最强，因其常发生抗原变异，可感染动物和人类并引起流行甚至是世界范围内的大流行。IAV 根据病毒包膜蛋白的抗原特性可分为 18 种血凝素（Hemagglutinin, HA）亚型和 11 种神经氨酸酶（Neuraminidase, NA）亚型，其中，HA 可以整合到病毒颗粒的包膜中，并在病毒附着和进入靶细胞中发挥作用^[3]，NA 则协助从感染细胞中释放新形成的流感病毒^[4]。乙型流感病毒（Influenza B virus, IBV）无亚型之分，而是通过基因特性不同分为 Victoria (BV) 和 Yamagata (BY) 两个谱系。

流感疫苗是针对 IAV 和 IBV 制备的，包括流感灭活疫苗、流感减毒活疫苗和流感重组载体疫苗，按照所含组分不同，又可分为三价流感疫苗和四价流感疫苗。目前我国批准上市的有三价灭活流感疫苗（Inactivated influenza vaccine-3, IIV 3）、四价灭活流感疫苗（Inactivated influenza vaccine-4, IIV 4）和三价减毒活流感疫苗（Live attenuated influenza vaccine, LAIV 3）^[5]。IIV 3 和 IIV 4 属于灭活疫苗，采用肌肉注射或皮下注射给药，主要通过提前刺激、诱导机体产生针对流感病毒表面 HA 和 NA 的特异性 IgG 抗体而起作用，LAIV 3 属于鼻喷减毒活疫苗，通过鼻喷雾剂的方式接种，这种接种方式与自然感染流感病毒方式相似，通过诱导呼吸道黏膜表面的分泌型免疫球蛋白 A（Secretory immunoglobulin A, S-IgA）表达起到预防作用。

慢阻肺患者是流感病毒感染的高危人群，不论慢阻肺患者的年龄、性别、吸烟情况及病情的严重程度，接种流感疫苗已被证实具有长期益处。一项纳入了 2831 名慢阻肺患者的荟萃分析显示，接种流感疫苗显著降低了慢阻肺患者的流感感染率，减少了急性加重次数和住院时间和费用，并且减轻了急性加重的临床症状^[6]。尽管慢阻肺患者对于流感疫苗的免疫应答低于健康者，但仍然有很好的预防作用，加拿大一项对 4755 名住院的慢阻肺患者的队列研究中，与未接种疫苗的对照组相比，接种 IIV 3 后住院率降低了 38%，3 年内疫苗有效性保持在 43%~49%^[7]。既往研究表明，接种流感疫苗可使慢阻肺患者因流感和肺炎相关的死亡率降低 70%^[8]，然而在 Fan 等^[9]的一项横断面调查中，中国 40 岁及以上慢阻肺患者的流感疫苗接种率仅为 3.6%，中国目前慢阻肺患者流感疫苗接种情况不容乐观，所以需要积极推动该项工作。

3 肺炎链球菌疫苗

肺炎链球菌是一种革兰氏阳性病原体，常寄居在健康儿童和成人的鼻咽腔及口腔中，是中耳炎、鼻窦炎和严重感染如肺炎、脑膜炎、菌血症等疾病的主要原因。患有慢阻肺、其他慢性呼吸系统疾病或其他潜在慢性疾病的患者处于社区获得性肺炎（Community acquired pneumonia, CAP）的高风险中。有研究表明，在欧洲，慢阻肺患者的 CAP 发

病率比普通人群高 20 倍以上^[10]，在丹麦，慢阻肺合并 CAP 占有首次住院 AECOPD 患者的 36.1%，并导致更多的重症监护病房（Intensive care unit, ICU）入住率、更长的中位住院时间，以及更高的 30 天死亡率^[11]。肺炎链球菌感染可导致慢阻肺患者气流受限及气道炎症加重，呼吸功能下降，并且预示着慢阻肺患者预后不佳，所以预防肺炎链球菌性肺炎是慢阻肺患者的重要目标。

中国现广泛使用的肺炎链球菌疫苗是 23 价肺炎链球菌多糖疫苗（Pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV 23）以及 13 价肺炎链球菌多糖结合疫苗（Pneumococcal conjugate vaccine, PCV 13）两种。PPSV 23 通过使 B 细胞活化为浆细胞并产生特异性抗体和补体，并介导调理吞噬作用，使中性粒细胞和其他吞噬细胞破坏侵入的肺炎链球菌从而起到免疫保护作用^[12]。PCV 13 既能诱导 B 细胞免疫，也能通过将非 T 细胞依赖性的荚膜多糖共价结合到蛋白质上，转变为 T 细胞依赖性抗原，诱导 T 细胞免疫，从而产生免疫记忆^[12]。

国内外的证据表明，对于慢阻肺患者，接种 PPSV 23 可显著改善患者的临床症状，使 CAP 和 AECOPD 的发生风险分别降低 38% 和 40%，并且在病程早期接种肺炎链球菌疫苗有助于维持稳定的疾病状态^[13-14]。然而，对于 PPSV 23 降低慢阻肺患者的死亡率方面，国内外仍有不同的报道，徐娜等^[15]近期发表的一项荟萃分析结果表明，PPSV 23 能缩短慢阻肺患者住院天数、减少急性加重次数、延长急性加重的间隔时间，并且降低死亡率。而在 Walters 等^[16]的研究中，疫苗组和对照组的心肺原因死亡率、全因死亡率均无统计学差异。美国免疫实践咨询委员会（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）建议所有年龄 ≥ 65 岁的成人接受 PPSV 23 接种，年龄 ≥ 65 岁且无免疫功能低下的成人可应用 PCV 13，对于年龄 ≥ 19 岁的免疫功能低下者建议 PPSV 23 与 PCV 13 联用^[17]。中国目前 PPV 13 仅用于 6 周龄至 5 岁的儿童，目前尚无 PPV 13 在成人中使用的实验性研究。Ignatova 等^[18]对慢阻肺患者接种 PPSV 23 和 PCV 13 的有效性进行了 5 年随访队列研究，分析显示，两种类型的疫苗都与慢阻肺急性加重发生率的显著降低密切相关，但 PCV 13 具有持续的临床效果，PPSV 23 的有效性随时间降低，PCV 13 诱导相应血清型的免疫应答等优于 PPSV 23，这一结果与中国最新的荟萃分析结果相似^[19]。尽管慢阻肺患者肺炎链球菌性疾病的发病率和死亡率较高，但疫苗接种覆盖率仍远低于世界卫生组织建议的目标。在德国的一项分析中仅有 6.8% 的慢阻肺患者进行了 PCV 13 疫苗接种，32.3% 的患者进行了 PPSV 23 疫苗接种^[20]。慢阻肺患者感染肺炎链球菌的风险高于普通人群，应增加慢阻肺人群关于肺炎链球菌疫苗接种的认识，以减少慢阻肺的发展或急性加重。目前 GOLD 2023 已将 PCV 15 和 PCV 20 纳入慢阻肺患者的肺炎链球菌疫苗应用指南^[2]，PCV 15 和 PCV 20 疫苗

的开发为使用结合疫苗对抗更广泛的肺炎链球菌血清型提供了机会。

4 百日咳联合疫苗

百日咳 (Pertussis) 是由百日咳鲍特杆菌感染所引起一种传染性很强的呼吸道疾病, 5 岁以下小儿易感性高, 也可影响所有年龄段的人。白喉 (Diphtheria) 是由白喉棒状杆菌引起的急性呼吸道传染病, 其特征是咽、喉鼻黏膜充血、肿胀伴假膜形成。破伤风 (Tetanus) 是由破伤风梭状芽孢杆菌感染引起的急性特异性感染性疾病, 破伤风梭状芽孢杆菌由皮肤或黏膜破损处入侵人体, 产生痉挛毒素, 引起骨骼肌痉挛, 严重时可发生窒息甚至死亡。

百日咳联合疫苗 (Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine, DPT) 是由百日咳疫苗、白喉类毒素及破伤风类毒素按一定配比调制制成的混合疫苗, 可以同时控制和预防百日咳、白喉和破伤风。最初的全细胞百日咳联合疫苗 (DPwT) 由百日咳全菌体疫苗配制, 预防接种后副反应较多, 目前大多数发达国家已采用以副反应较小的无细胞百日咳联合疫苗 (DPaT) 作为常规免疫用疫苗, 中国从 2007 年开始也将 DPaT 纳入国家免疫规划^[21]。目前美国批准应用的 DPaT 有 *Infanrix* 和 *Daptacel*, 中国获批的有长春生物、北京天坛生物等, 因其接种剂量较低, 且具有良好的免疫原性和安全性, 多用于婴幼儿早期免疫保护的建立^[21-22]。对于青少年和成人, ACIP 则建议接种单剂破伤风类毒素、减毒白喉类毒素和无细胞百日咳疫苗 (Tdap)^[23]。Tdap 接种剂量较高, 用于加强免疫力, 目前有 *Boostrix* 和 *Adacel* 两类, 只有 *Boostrix* 被批准用于 65 岁及以上的成年人^[22]。研究数据发现, 接种 DPwT 后, 免疫力可持续 10~12 年, 而在接种 DPaT 后, 免疫力仅可持续 3~5 年, 并且随着时间的推移, 免疫力逐渐减弱^[24]。血清白喉和破伤风抗体滴度同百日咳一样, 也会随着接种时间的推移而下降, 既往感染和疫苗接种不能获得终身免疫^[25]。

成人的百日咳症状通常较轻且症状可能不典型, 但患有慢阻肺或哮喘等慢性气道疾病的人感染百日咳和出现严重百日咳并发症的风险增加^[26]。据统计, 慢阻肺患者感染百日咳的风险增加了 2.32 倍, 其住院率和医疗费用均高于未合并百日咳慢阻肺患者^[27-28]。Tdap 可以更好地保护慢性气道疾病患者免受百日咳引起的潜在额外负担, 并且可以有助于减少急性加重发生^[25]。关于疫苗免疫原性和安全性方面, 慢阻肺患者与健康对照组在接种 Tdap 疫苗后, 两组均表现出相似水平的滤泡辅助性 T 细胞 (TFH)、浆细胞样树突状细胞 (PDCs) 和百日咳特异性抗体, 两组观察到的局部和全身症状的发生率也一致, 这意味着慢阻肺患者与对照人群对 Tdap 疫苗接种的免疫应答和耐受性一致^[29]。GOLD 2023、美国疾病控制和预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 以及 ACIP 均建议慢阻肺患

者接种 Tdap 疫苗^[23], 但是由于我国目前未批准成人的 Tdap 加强疫苗, 另外慢阻肺患者存在疾病相关认识、健康意识、家庭收入、自身文化程度等多方面的差异, 故 Tdap 疫苗接种意愿及总体接种率较低^[30]。

5 新型冠状病毒疫苗

新型冠状病毒感染 (Corona virus disease-2019, COVID-19) 指严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2, SARS-CoV-2) (简称新型冠状病毒) 感染导致的肺炎, 可通过呼吸道飞沫、密切接触及气溶胶传播等, 具有很强的传染性。新型冠状病毒对所有年龄组普遍易感, 60 岁以上的人群或患有慢阻肺、哮喘、糖尿病、心血管疾病等基础疾病的患者, 感染的风险更高、预后更差^[31]。

研究表明, 新型冠状病毒通过表面的 S 蛋白 (Spike protein) 与血管紧张素转换酶受体 II (Angiotensin converting enzyme-2, ACE 2) 结合, 介导病毒的细胞融合^[32]。ACE 2 是一种跨膜糖蛋白, 在支气管上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞表面以及心脏、肾脏、消化道等部位的细胞中广泛表达。慢阻肺患者的 ACE 2 基因表达增加, 从而可能会增加对新型冠状病毒感染的易感性和病毒相关的急性加重风险, 此外, 全身性皮质类固醇的长期应用导致慢阻肺患者免疫抑制, 也可能增加新型冠状病毒等感染的风险和严重程度^[33]。但是现有的报告中显示新冠肺炎病例中的慢阻肺患病率较低, 总患病率为 2%~17.7%, 这可能是由于对中老年人群慢阻肺的早期筛查不足所致^[34]。尽管目前的队列研究并未提供明确的证据表明慢阻肺患者更易感染新型冠状病毒或发展为肺炎的风险增加, 但研究显示合并新冠感染的慢阻肺患者发生不良临床结局的风险较高, 包括入住重症监护病房的风险、对机械通气的需求和死亡率更高^[35-36]。

新型冠状病毒感染对于慢阻肺患者是一种严重的健康威胁, 接种疫苗是降低新冠病毒对慢阻肺人群危害的最经济有效的措施。目前世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 已经批准了全球 39 种类型的新冠肺炎疫苗, 其中 mRNA 疫苗 (如美国辉瑞的 BNT162b2、美国莫德纳的 mRNA-1273)、病毒载体疫苗 (如英国牛津-阿斯利康的 AZD1222、美国强生公司的 Ad26.COV2.S)、灭活疫苗 (如中国北京国药中生公司的 BBIBP-CorV、中国科兴生物的 CoronaVac 等) 和重组蛋白疫苗 (如印度诺瓦瓦克斯医药的 NVX-CoV2373) 应用较多, 除上述新冠疫苗, 还有多款疫苗在开发及审评中^[37]。一项纳入了 895 名慢性呼吸系统疾病患者, 其中包含 153 例 (46.8%) 慢阻肺患者的回顾性病例对照研究表明接种新型冠状病毒疫苗 CoronaVac 和 BNT162b2 均可有效预防新型冠状病毒感染及感染导致的呼吸衰竭和住院^[38]。在免疫原性方面, 与未接种新型冠状病毒疫苗的慢阻肺患者相比, 接种疫苗的慢阻肺患者和健

康对照组的血浆抗S蛋白IgG和IgA水平升高,接种疫苗的慢阻肺患者产生免疫反应与健康对照组无显著差异^[39]。CDC针对新冠疫苗相关死亡病例的报告表示,对于老年、合并基础疾病的人群,新冠疫苗接种的益处超过其潜在风险,与法国Fiolet等的结论一致^[40-41]。因此,我国最新更新的特殊人群新冠疫苗接种专家建议及GOLD 2023中推荐无接种禁忌的慢阻肺患者按照国家现行规范接种新冠疫苗^[42]。然而,目前仍缺乏证据证明新冠疫苗对慢阻肺患者的长期效益,这就迫切需要进一步的研究来支持临床决策。

6 结语

慢阻肺带来的经济和社会负担巨大且仍在持续增加,在未来的25年内,中国慢阻肺新发病例和死亡人数仍将增加约1.5倍^[43]。疫苗可以有效地减少慢阻肺患者呼吸道感染和急性加重,指南建议所有年龄的慢阻肺患者都应该接种疫苗。但是疫苗接种覆盖率仍远低于世卫组织的建议目标。大部分患者在疾病严重程度和对疫苗接种的有效性、安全性和重要性的认识方面仍存在知识空白,这需要我们医务人员给予充分告知,帮助患者克服认识上存在的问题。当然,疾病预防机构和社区卫生机构制定提高疫苗接种率的战略,为慢阻肺患者等高危人群提供相应的便利条件,也是提高疫苗接种接受度和覆盖率的一项重要战略。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report [EB/OL]. [2022-11-14]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132-149.
- [3] Zhang Q, Liang T, Nandakumar KS, et al. Emerging and state of the art hemagglutinin-targeted influenza virus inhibitors[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(6): 715-728.
- [4] Creytens S, Pascha MN, Ballegeer M, et al. Influenza neuraminidase characteristics and potential as a vaccine target[J]. Front Immunol, 2021, 12: 786617.
- [5] 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]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(10): 1515-1544.
- [6] Bao W, Li Y, Wang T, et al. Effects of influenza vaccination on clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2021, 68: 101337.
- [7] Mulpuru S, Li L, Ye L, et al. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD[J]. Chest, 2019, 155(1): 69-78.
- [8] Mallia P, Johnston SL. Influenza infection and COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2007, 2(1): 55-64.
- [9] Fan J, Cong S, Wang N, et al. Influenza vaccination rate and its association with chronic diseases in China: results of a national cross-sectional study[J]. Vaccine, 2020, 38(11): 2503-2511.
- [10] Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 3457-3468.
- [11] Søgaard M, Madsen M, Løkke A, et al. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 455-465.
- [12] 王雪, 韦会红, 黄婕, 等. 流感疫苗和肺炎疫苗预防COPD急性加重的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(21): 1646-1649.
- [13] Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1(1): CD001390.
- [14] 随海田, 郭昱, 杨中楠, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者流感疫苗和23价肺炎链球菌多糖疫苗接种研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(9): 1508-1512.
- [15] 徐娜, 罗坤, 李春玉. 23价肺炎链球菌多糖疫苗对慢性阻塞性肺疾病影响的荟萃分析[J]. 职业与健康, 2020, 36(1): 114-118.
- [16] Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD[J]. Thorax, 2006, 61(3): 189-195.
- [17] Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(46): 1069-1075.
- [18] Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15948.
- [19] 胡昱, 汪颖, 梁辉, 等. 成人接种13价肺炎链球菌多糖结合蛋白疫苗与23价肺炎链球菌多糖疫苗的免疫原性及安全性差异的Meta分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(4): 335-340.
- [20] Mohr A, Plentz A, Sieroslowski A, et al. Use of pneumococcal and influenza vaccine in patients with COPD, asthma bronchiale and interstitial lung diseases in south east Germany[J]. Respir Med, 2020, 174: 106207.
- [21] Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the united states: recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(2): 1-44.
- [22] 曾利娟. 两种百白破联合疫苗接种副反应的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(1): 127-129.
- [23] Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of tetanus toxoid,

- reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020,69(3):77-83.
- [24] Szejser-Zawislak E, Wilk MM, Piszczek P, et al. Evaluation of whole-cell and acellular pertussis vaccines in the context of long-term herd immunity[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022,11(1):1.
- [25] Van den Steen P, Cheuvart B, Deraedt Q, et al. Immunogenicity and safety of reduced-antigen tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in adults treated for obstructive airway diseases[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023,19(1):2159731.
- [26] Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, et al. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2019,18(5):439-455.
- [27] Aris E, Harrington L, Bhavsar A, et al. Burden of pertussis in COPD: a retrospective database study in England[J]. *COPD*, 2021,18:157-169.
- [28] Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims[J]. *Epidemiol Infect*, 2017,145(10):2109-2121.
- [29] Feredj E, Wiedemann A, Krief C, et al. Immune response to pertussis vaccine in COPD patients[J]. *Sci Rep*, 2023,13(1):11654.
- [30] 王璐瑶,张秀峰,王慧虹,等.慢性阻塞性肺疾病患者百白破疫苗接种意愿的影响因素分析[J].*海南医学*,2022,33(12):1574-1577.
- [31] Flacco ME, Acuti Martellucci C, Soldato G, et al. Predictors of SARS-CoV-2 infection and severe and lethal COVID-19 after three years of follow-up: a population-wide study[J]. *Viruses*, 2023,15(9):1794.
- [32] Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, et al. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes[J]. *Eur Respir Rev*, 2020,29(158):200199.
- [33] Polverino F, Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: immunological, epidemiological, and clinical aspects[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,7:627278.
- [34] Leung JM, Niikura M, Yang CWT, et al. COVID-19 and COPD[J]. *Eur Respir J*, 2020,56(2):2002108.
- [35] 冯惠,慢阻肺与新冠肺炎患者不良结局相关性的荟萃分析[D].太原:山西医科大学,2023.
- [36] Meza D, Khuder B, Bailey JI, et al. Mortality from COVID-19 in patients with COPD: a US study in the N3C data enclave[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021,16:2323-2326.
- [37] 陈盼,杨剑,肖永红.新型冠状病毒疫苗的研究进展[J/OL].*医药导报*:1-18[2023-10-24].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20230927.1046.002.html>.
- [38] Kwok WC, Leung SHI, Tam TCC, et al. Efficacy of mRNA and inactivated whole virus vaccines against COVID-19 in patients with chronic respiratory diseases[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023,18:47-56.
- [39] Southworth T, Jackson N, Singh D. Airway immune responses to COVID-19 vaccination in COPD patients and healthy subjects[J]. *Eur Respir J*, 2022,60(2):2200497.
- [40] Lv G, Yuan J, Xiong X, et al. Mortality rate and characteristics of deaths following COVID-19 vaccination[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8:670370.
- [41] Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022,28(2):202-221.
- [42] 特殊健康状况成人新型冠状病毒疫苗接种专家建议编写组.特殊健康状况成人新型冠状病毒疫苗接种专家建议[J].*上海医学*,2023,46(6):345-358.
- [43] Hu W, Fang L, Zhang H, et al. Global disease burden of COPD from 1990 to 2019 and prediction of future disease burden trend in China[J]. *Public Health*, 2022,208:89-97.