·循证医学·

流行性乙型脑炎疫苗基础免疫有效性、持久性及安全性 meta 分析

谢佳欣[1,2]，石程宾[1,2]，邱嘉敏[1,2]，赵占杰[3]，曾芳芳[1,2]，梁晓峰[3]

1. 暨南大学基础医学与公共卫生学院预防医学系/暨南大学疾病预防与控制研究院/暨南大学康泰生物疫苗产业研究院，广州 510632；
2. 暨南大学病毒致病及防控教育部重点实验室，广州 510632；
3. 广东省疾病预防控制中心，广州 511430
通信作者：梁晓峰，E-mail：liangxf@jnu.edu.cn

【摘　要】目的 评价中国现行免疫规划中使用的流行性乙型脑炎（简称“乙脑”）减毒活疫苗和灭活疫苗（Vero 细胞）基础免疫后的有效性、持久性及安全性，为优化我国乙脑疫苗的免疫策略提供参考依据。**方法** 检索中国知网数据库、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库、Cochrane 数据库和 Web of Science 数据库，收集 2000 年 1 月 1 日—2025 年 2 月 28 日国内外公开发表的有关乙脑疫苗安全性和有效性的随机对照试验文献，应用 RevMan 5.3 和 R 4.4.1 软件对纳入的文献进行单组率 meta 分析。**结果** 最终纳入 20 篇相关文献（中文文献 9 篇、英文文献 11 篇），包括 27 个疫苗队列人群，累计研究对象 5 445 人。Meta 分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后 28～30 d 合并血清阳转率为 91.12%（95%*CI*=84.75%～94.99%），基础免疫后 1 年合并抗体阳性率为 86.32%（95%*CI*=62.75%～95.94%），基础免疫后总不良反应合并发生率为 24.10%（95%*CI*=14.59%～37.11%）；严重不良反应合并发生率为 0.19%（95%*CI*=0～0.91%）。亚组分析结果显示，不同地区和年龄人群乙脑疫苗基础免疫后血清阳转率差异均有统计学意义（均 *P*<0.01）。不同类型乙脑疫苗基础免疫后血清阳转率、抗体阳性率、总不良反应发生率和严重不良反应发生率差异均无统计学意义（均 *P*>0.05），不同地区和年龄人群乙脑疫苗基础免疫后抗体阳性率、总不良反应发生率和严重不良反应发生率差异均无统计学意义（均 *P*>0.05）。通过文献剔除法进行敏感性分析，结果显示，剔除较小样本的研究后，本次 meta 分析结果较为稳定。**结论** 中国现行使用的乙脑疫苗基础免疫后表现出良好的免疫原性、持续的免疫保护及可接受的安全性，其免疫应答受接种地区和受种者年龄的显著影响。

【关键词】 流行性乙型脑炎（乙脑）疫苗；基础免疫；血清学效果；短期抗体持久性；安全性；meta 分析

Immunogenicity, antibody persistence, and safety of Japanese encephalitis vaccines in primary immunization: a meta-analysis

XIE Jiaxin[1,2], SHI Chengbin[1,2], QIU Jiamin[1,2], ZHAO Zhanjie[3], ZENG Fangfang[1,2], LIANG Xiaofeng[3]
(*1. Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Jinan University/Disease Control and Prevention Institute of Jinan University/Kangtai Biological Vaccine Industry Research Institute, Jinan University, Guangzhou* 510632, *China*; *2. Key Laboratory of Viral Pathogenesis and Prevention, Ministry of Education, Jinan University, Guangzhou* 510632, *China*; *3. Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou* 511430, *China*)
Corresponding author: LIANG Xiaofeng, E-mail: liangxf@jnu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness, antibody persistence, and safety of Japanese encephalitis (JE) attenuated live vaccines and inactivated (Vero cell) vaccines currently used in China's national immunization program following primary immunization, thus providing evidence for optimizing JE vaccination strategies in China. **Methods** We systematically searched CNKI, Wanfang Data, PubMed, Cochrane Library, and Web of Science for randomized controlled trials (RCTs) on the safety and effectiveness of JE vaccines that were published from January 1, 2000 to February 28, 2025. RevMan 5.3 and R 4.4.1 were used for single-arm proportion meta-analyses. **Results** A total of 20 eligible articles (9 in Chinese, 11 in English) were included, comprising 27 vaccine cohorts with 5 445 participants. Meta-analysis results showed that the pooled seroconversion rate (SCR) 28–30 days after primary immunization was 91.12% (95%*CI*: 84.75%–94.99%). The pooled antibody persistence rate 1 year after primary immunization was 86.32% (95%*CI*: 62.75%–95.94%). The pooled incidence of total adverse events (AEs) was 24.10% (95%*CI*: 14.59%–37.11%), and the pooled incidence of serious adverse events (SAEs) was 0.19% (95%*CI*: 0.00%–0.91%). Subgroup analyses

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0　DOI：10.11847/zgggws1149152
基金项目：广东省疾病预防控制中心立项支持人才项目（2025D3888）
第一作者：谢佳欣（2002—），硕士在读，研究方向：公共卫生与流行病学。
收稿日期：2025-10-22　修回日期：2026-01-27　录用日期：2026-03-09
利益冲突：不存在　伦理审查：免除审查　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

revealed differences in SCR across different geographical regions and age groups (all $P < 0.01$). However, no significant differences were found in SCR, antibody persistence rate, total incidence of AEs, or incidence of SAEs between different vaccine types (all $P > 0.05$). Similarly, no significant differences were observed across regions or age groups for antibody persistence rate, total incidence of AEs, or incidence of SAEs (all $P > 0.05$). Sensitivity analysis using the study removal method showed that the meta-analysis results remained stable after excluding smaller studies. **Conclusions** The JE vaccines currently used in China demonstrate great immunogenicity, sustained immune protection, and acceptable safety after primary immunization. It is recommended that regional and population differences be considered in immunization strategy planning, and immunization protection and post-vaccination monitoring be strengthened for key populations such as children.

【**Keywords**】 Japanese encephalitis vaccine; primary immunization; serological response; short-term antibody persistence; safety; meta-analysis

流行性乙型脑炎(简称“乙脑”)是由三带喙库蚊传播的病毒性人兽共患病,具有高死亡率与致残率[1]。研究表明,全球每年约发生 10 万例乙脑临床病例并导致 2.5 万例死亡[2],目前尚无特效治疗方法,而接种疫苗是预防该病最经济有效的措施[3–4]。中国自 2008 年将乙脑疫苗纳入国家免疫规划以来,在综合防控措施的推进下,报告发病数显著下降,至 2024 年已降至 127 例[5]。一项覆盖 1974—2024 年共 50 年的模型研究表明,疫苗接种在全国范围内避免了约 210 万例发病、3.2 万例死亡和 298.9 万伤残调整寿命年损失[6],充分体现了其重要的公共卫生价值。目前,我国广泛使用的乙脑疫苗主要包括乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞),两者在免疫应答、抗体持久性及安全性方面各有特点,已成为免疫规划的核心产品[7]。然而,尽管已有若干随机对照试验对其安全性与有效性进行评估,但单个研究样本量有限,结论的可靠性尚需综合论证。为评价中国现行免疫规划中使用的乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞)基础免疫后的有效性、持久性及安全性,为优化我国乙脑疫苗的免疫策略提供参考依据,本研究通过检索中国知网数据库、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库、Cochrane 数据库和 Web of Science 数据库,收集 2000 年 1 月 1 日—2025 年 2 月 28 日国内外公开发表的有关乙脑疫苗安全性和有效性的随机对照试验文献,应用 RevMan 5.3 和 R 4.4.1 软件对纳入的文献进行单组率 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 在中国知网数据库、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库、Cochrane 数据库和 Web of Science 数据库中检索 2000 年 1 月 1 日—2025 年 2 月 28 日国内外公开发表的有关乙脑疫苗安全性和有效性的随机对照试验中、英文文献,末次检索日期为 2025 年 3 月 1 日。检索采用主题词与自由词相结合的策略,并根据各数据库特点进行调整,中文和英文检索词分别为“乙型/日本脑炎”“脑炎”“疫苗”“血清转化”“安全性”“随机对照试验”和“Japanese encephalitis”“brain inflammation” “Vaccines” “lmmunogenicity” “safety” “randomized controlled trial”等。同时辅以手工检索和检索纳入研究的参考文献,以补充获取相关资料。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)在人体中进行的比较免疫原性(即基础免疫接种后血清转化)的随机对照试验和安全性特征(即不良事件和严重不良事件);(2)疫苗类型为乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞);(3)结局指标包括:有效性(接种疫苗后 28～30 d 血清阳转率)、持久性(接种疫苗后 1 年抗体阳性率)和安全性(包括总不良反应发生率和严重不良反应发生率),研究中需采用 50% 空斑减少中和试验测定乙脑病毒中和抗体滴度,血清中和抗体效价≥1:10 判定为阳性,免疫前抗体滴度≤1:5 且免疫后抗体滴度≥1:10 或免疫后抗体滴度较免疫前增长≥4 倍视为发生血清转化[8]。

1.2.2 排除标准 (1)同一研究人群、不同作者重复发表或一稿多投的文献;(2)有伴随疫苗接种或研究联合疫苗作用的研究;(3)使用除乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞)外的其他疫苗;(4)抗体滴度检测未采用 50% 空斑减少中和试验;(5)接种对象为动物的研究;(6)特殊人群(如牛痘患者)的研究;(7)综述、讲座、评论类文献。

1.3 数据提取和质量控制 收集文献资料,内容包括第一作者、发表年份、研究地区、研究对象、样本量、使用疫苗类型和接种方案等。由 2 名研究人员分别对每篇文献质量进行评估,当 2 人对同篇文献意见存在分歧时,通过咨询第 3 名研究人员的方式共同讨论,并最终裁定是否纳入[9]。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 的质量评价

标准推荐的随机对照试验偏倚风险评估工具对纳入的文献进行质量评价[10]。包括随机序列生成、分配隐藏、对受试者及研究人员设盲、对结局评估者设盲、不完整的结局数据、选择性报告和其他偏倚 7 个条目；每个条目采用低偏倚、偏倚风险不确定和高偏倚对研究质量进行判断和划分[11]。

1.4　统计分析　应用 RevMan 5.3 和 R 4.4.1 软件进行基于随机效应模型的单组率 meta 分析。鉴于安慰剂组无法产生特异性免疫应答且乙脑发病率极低，本研究设定的结局指标包括有效性、持久性和安全性 3 个指标，所有效应值均以率及其 95%*CI* 表示。研究间异质性采用 I^2 值和 Q 检验评估，当 I^2>50% 且 Q 检验的 P<0.05 时提示存在异质性，采用随机效应模型，反之则采用固定效应模型[12]。为探讨潜在的异质性来源，本研究预先设定了基于疫苗种类、地区和年龄的亚组分析，其中地区的划分参照世界卫生组织区域标准[13]，并结合纳入研究的具体分布进行调整，将日本、韩国等归为其他东亚国家，将美国、德国、奥地利等归为欧美国家，将印度、泰国等归为南亚及东南亚国家，与中国共同构成 4 个地区亚组[14]。本研究通过剔除样本量位于后 25% 位的研究进行敏感性分析以评估结果稳健性，但由于单组率 meta 分析属描述性研究性质，其结果不存在方向性，故未进行发表偏倚检验。

2　结　果

2.1　文献基本情况（图 1、2，表 1）　共检索到 2 867 篇中、英文文献，阅读摘要和全文后最终纳入 20 篇文献（中文文献 9 篇、英文文献 11 篇），涉及 27 个疫苗队列人群的 20 项原始研究，覆盖中国、日本、美国、印度等多个国家，累计研究对象 5 445 人。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 20 项研究进行评价。结果显示，纳入研究在多个核心领域的偏倚风险较低，在对受试者/研究人员和结局评估者盲法的实施方面有较多研究因报告不清而被判定为“偏倚风险不明”；明确的“高偏倚风险”研究较少，仅在分配隐藏、对受试者及研究人员设盲、对结局评估者设盲、不完整的结局数据等方面。

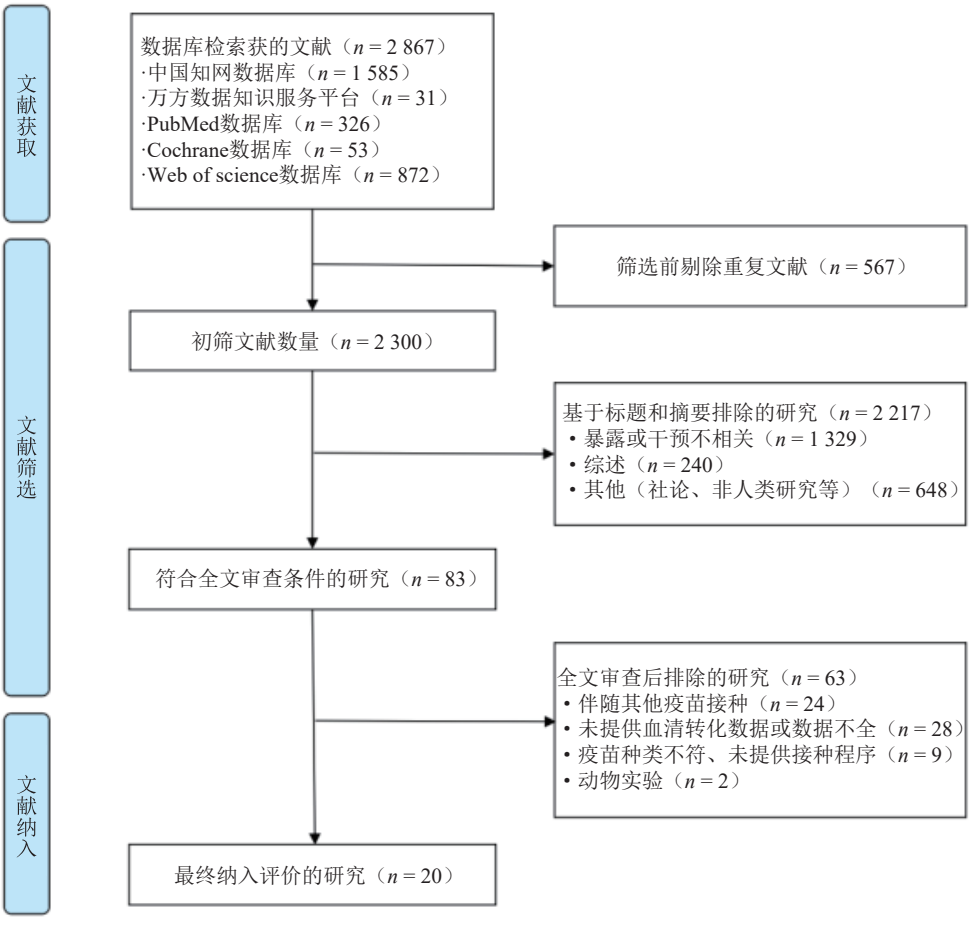


图 1　文献筛选流程图

Fig. 1　Literature screening flowchart

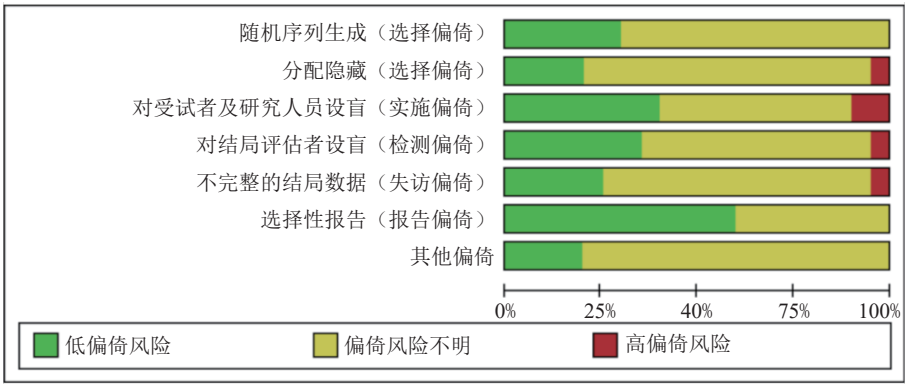


图 2 纳入文献风险偏倚图

Fig. 2 Risk bias diagram of included literature

表 1 纳入 meta 分析文献一般特征

Table 1 Basic characteristics of the literature included in meta-analysis

第一作者	发表年份	研究地区[a]	研究对象[b]	样本量/人	使用疫苗类型	接种方案[c]
郭绍红[15]	2002	中国	6～17岁年长儿童组	107	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
郭绍红[15]	2002	中国	6～17岁年长儿童组	123	减毒活疫苗	0*1
郭绍红[16]	2002	中国	6～17岁年长儿童组	105	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
郭绍红[16]	2002	中国	6～17岁年长儿童组	45	减毒活疫苗	0*1
张合润[17]	2002	中国	1～5岁幼龄儿童组	141	减毒活疫苗	0*1
殷纪牧[18]	2002	中国	<1岁婴儿组	105	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
贾丽丽[19]	2003	中国	6～17岁年长儿童组	28	减毒活疫苗	0*1
Kuzuhara S[20]	2003	其他东亚地区	≥18岁成人组	30	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7～28*1
Lyons A[21]	2007	欧美地区	≥18岁成人组	24	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，28*1
李万军[22]	2007	中国	1～5岁幼龄儿童组	824	减毒活疫苗	0*1
李万军[22]	2007	中国	1～5岁幼龄儿童组	1 040	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
Tauber E[23]	2007	欧美地区	≥18岁成人组	419	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，28*1
李薇[24]	2009	中国	1～5岁幼龄儿童组	101	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
周荔葆[25]	2009	中国	1～5岁幼龄儿童组	187	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
Kaltenböck A[26]	2010	南亚及东南亚国家	1～5岁幼龄儿童组	24	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，28*1
张振华[27]	2012	中国	<1岁婴儿组	142	减毒活疫苗	0*1
张振华[27]	2012	中国	<1岁婴儿组	143	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1
Feroldi E[28]	2014	南亚及东南亚国家	<1岁婴儿组	152	减毒活疫苗	0*1
Kim D S[29]	2014	其他东亚地区	1～5岁幼龄儿童组	137	减毒活疫苗	0*1
Miyazaki C[30]	2014	其他东亚地区	1～5岁幼龄儿童组	163	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，14～28*1
Miyazaki C[30]	2014	其他东亚地区	1～5岁幼龄儿童组			
Singh A[31]	2015	南亚及东南亚国家	≥18岁成人组	478	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，28*1
Singh A[31]	2015	南亚及东南亚国家	≥18岁成人组	166	减毒活疫苗	0*1
Yun K W[32]	2015	其他东亚地区	1～5岁幼龄儿童组	103	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，14*1
Vadrevu K M[33]	2020	南亚及东南亚国家	6～17岁年长儿童组	180	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1
Vadrevu K M[33]	2020	南亚及东南亚国家	6～17岁年长儿童组	179	减毒活疫苗	0*1
Wang H H[34]	2024	中国	<1岁婴儿组	299	灭活疫苗(Vero细胞)	0*1，7*1

注：a 地区分类参照世界卫生组织区域划分标准[13]并结合本研究纳入研究的地理分布进行调整；b 研究对象年龄分组是基于疫苗临床试验常用分段标准预先设定的；c 接种方案(疫苗接种日期*接种数量)，如0*1，7*1表示在第0 d接种1剂疫苗，然后在第7 d接种第2剂疫苗。

2.2 乙脑疫苗基础免疫有效性(表 2) 对纳入的 20 篇文献[15–34]进行异质性检验，文献间存在显著的异质性(I^2=93.81%，P<0.001)，故采用随机效应模型；meta 分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后 28～30 d 合并血清阳转率为 91.12%(95%*CI*=84.75%～94.99%)。亚组分析结果显示，中国、其他东亚国家、欧美国家和南亚及东南亚国家人群乙脑疫苗基础免疫后血清阳转率分别为 89.11%、99.74%、97.39% 和 89.55%；<1 岁、1～5 岁、6～17 岁和≥18 岁人群乙脑疫苗基础免疫后血清阳转率分别为 94.79%、96.74%、84.17% 和 97.58%；不同地区和年龄人群乙脑疫苗基础免疫后血清阳转率差异均有统计学意义(均 P<0.01)；乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞)基础免疫后血清阳转率分别为 87.76% 和 96.26%，不同类型乙脑疫苗基础免疫后血清阳转率差异无统计学意义(P=0.068)。

表 2 有效性指标的亚组分析
Table 2 Subgroup analysis of effectiveness

特征	分类	文献数	异质性检验结果			效应模型	meta分析		
			I^2值/%	Q值	P值		血清阳转率/%	95%*CI*/%	P值
乙脑疫苗类型	减毒活疫苗	10	92.67	122.81	<0.001	随机	87.76	71.77～95.29	0.068
	灭活疫苗(Vero细胞)	16	90.16	152.42	<0.001	随机	96.26	91.29～98.44	
地区	中国	10	89.17	120.02	<0.001	随机	89.11	81.58～93.80	<0.001
	其他东亚国家	4	0.00	0.00	1.000	固定	99.74	98.17～99.96	
	欧美国家	2	0.00	0.33	0.848	固定	97.39	95.22～98.59	
	南亚及东南亚国家	4	96.98	165.26	<0.001	随机	89.55	66.90～97.32	
年龄/岁	<1	4	94.87	77.90	<0.001	随机	94.79	77.77～98.96	0.004
	1～5	8	72.62	32.87	<0.001	随机	96.74	87.75～99.19	
	6～17	5	95.95	172.64	<0.001	随机	84.17	68.11～92.97	
	≥18	3	0.00	0.33	0.954	固定	97.58	95.56～98.69	

2.3 乙脑疫苗基础免疫持续性(表 3) 对纳入的 7 篇文献[15–16, 21, 28, 32–34]进行异质性检验，文献间存在显著的异质性(I^2=94.99%，P<0.001)，故采用随机效应模型。meta 分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后 1 年合并抗体阳性率为 86.32%(95%*CI*=62.75%～95.94%)。亚组分析结果显示，乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞)基础免疫后抗体阳性率分别为 71.70% 和 97.04%；中国、其他东亚国家、欧美国家和南亚及东南亚国家人群乙脑疫苗基础免疫后抗体阳性率分别为 86.92%、100.00%、100.00% 和 74.65%。<1 岁、1～5 岁、6～17 岁和≥18 岁人群乙脑疫苗基础免疫后抗体阳性率分别为 91.64%、94.71%、74.18% 和 100.00%。不同类型乙脑疫苗、地区和年龄人群乙脑疫苗基础免疫后抗体阳性率差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 3 持久性指标的亚组分析
Table 3 Subgroup analysis of antibody persistence

特征	分类	文献数	异质性检验结果			效应模型	meta分析		
			I^2值/%	Q值	P值		抗体阳性率/%	95%*CI*/%	P值
乙脑疫苗类型	减毒活疫苗	3	96.64	59.50	<0.001	随机	71.70	20.26～96.19	0.161
	灭活疫苗(Vero细胞)	6	75.03	20.02	<0.001	随机	97.04	67.92～99.80	
地区	中国	3	82.54	17.19	0.002	随机	86.92	53.15～97.50	0.957
	其他东亚国家	1	0.00	0.00	1.000	固定	100.00	0.00～100.00	
	欧美国家	1	0.00	0.00	1.000	固定	100.00	0.00～100.00	
	南亚及东南亚国家	2	97.83	76.40	<0.001	随机	74.65	24.32～96.43	
年龄/岁	<1	2	18.30	77.90	<0.001	随机	91.64	63.08～98.60	0.269
	1～5	2	0.00	32.87	1.000	固定	94.71	90.14～97.22	
	6～17	2	33.89	172.64	<0.001	随机	74.18	71.18～76.97	
	≥18	1	0.00	0.00	1.000	固定	100.00	0.00 ～100.00	

2.4 乙脑疫苗基础免疫安全性

2.4.1 总不良反应率(表 4) 对纳入的 11 篇文献[15–16, 18, 20, 24–26, 31–34]进行异质性检验，文献间存在显著的异质性(I^2=95.76%，P<0.001)，故采用随机效应模型。meta 分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后总不良反应合并发生率为 24.10%(95%*CI*=14.59%～37.11%)。亚组分析结果显示，乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞)基础免疫后总不良反应合并发生率分别为 24.33% 和 23.97%。中国、其他东亚国家和南亚及东南亚国家人群乙脑疫苗基础免疫后总不良反应合并发生率分别为 19.98%、30.77% 和 30.18%。<1 岁、1～5 岁、6～17 岁和≥18 岁人群乙脑疫苗基础免疫后总不良反应合并发生率分别为 42.80%、22.33%、25.61% 和 3.33%。不同类型乙脑疫苗、地区和年龄人群乙脑疫苗基础免疫后总不良反应合并发生率差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 4 总不良反应率的亚组分析
Table 4 Subgroup analysis of the total incidence of adverse events

特征	分类	文献数	异质性检验结果			效应模型	meta分析		
			I^2值/%	Q值	P值		总不良反应率/%	95%*CI*/%	P值
乙脑疫苗类型	减毒活疫苗	4	82.48	17.12	<0.001	随机	24.33	16.59～34.20	0.968
	灭活疫苗(Vero细胞)	11	96.70	302.77	<0.001	随机	23.97	11.95～42.27	
地区	中国	6	97.04	236.10	<0.001	随机	19.98	10.79～32.95	0.345
	其他东亚国家	2	95.76	23.61	<0.001	随机	30.77	0.95～95.36	
	南亚及东南亚国家	3	26.81	5.46	0.360	固定	30.18	27.44～33.06	
年龄/岁	<1	2	98.40	62.52	<0.001	随机	42.80	14.13～77.28	0.104
	1～5	4	97.03	134.82	<0.001	随机	22.33	6.03～56.31	
	6～17	4	74.25	23.30	<0.001	随机	25.61	20.63～31.31	
	≥18	1	0.00	0.00	1.000	固定	3.33	0.47～20.20	

2.4.2 严重不良反应率(表 5) 对纳入的 18 篇文献[15–18, 20–30, 32–34]进行异质性检验，文献间存在显著的异质性(I^2=82.76%，P<0.001)，故采用随机效应模型。meta 分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后严重不良反应合并发生率为 0.19%(95%*CI*=0～0.91%)。亚组分析结果显示，乙脑减毒活疫苗和灭活疫苗(Vero 细胞)基础免疫后严重不良反应合并发生率分别为 1.14% 和 0，中国、其他东亚国家、欧美国家和南亚及东南亚国家人群乙脑疫苗基础免疫后严重不良反应合并发生率分别为 0、1.38%、0 和 1.78%。<1 岁、1～5 岁、6～17 岁和≥18 岁人群乙脑疫苗基础免疫后严重不良反应合并发生率分别为 0.76%、0.71%、0.11% 和 0。不同类型乙脑疫苗、地区和年龄人群乙脑疫苗基础免疫后严重不良反应合并发生率差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 5 严重不良反应发生率的亚组分析
Table 5 Subgroup analysis of the incidence of serious adverse events

特征	分类	文献数	异质性检验结果			效应模型	meta分析		
			I^2值/%	Q值	P值		严重不良反应率/%	95%*CI*/%	P值
乙脑疫苗类型	减毒活疫苗	8	93.90	114.14	<0.001	随机	1.14	0.00～4.48	0.118
	灭活疫苗(Vero细胞)	15	0.00	7.84	0.900	固定	0.00	0.00～0.01	
地区	中国	9	0.00	2.65	0.998	固定	0.00	0.00～0.00	0.055
	其他东亚国家	4	92.58	40.43	<0.001	随机	1.38	0.00～7.32	
	欧美国家	2	0.00	0.16	0.688	固定	0.00	0.00～0.33	
	南亚与东南亚国家	3	91.59	35.68	<0.001	随机	1.78	0.00～11.77	
年龄/岁	<1	4	92.10	50.66	<0.001	随机	0.76	0.00～4.21	0.904
	1～5	8	86.45	66.43	<0.001	随机	0.71	0.00～1.53	
	6～17	3	0.00	2.92	0.571	固定	0.11	0.00～0.66	
	≥18	3	0.00	0.26	0.879	固定	0.00	0.00～0.25	

2.5 敏感性分析

本研究通过剔除样本量位于后 25% 位的研究进行敏感性分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后 28～30 d 合并血清阳转率为 89.44%(95%*CI*=79.42%～94.89%)，基础免疫后 1 年合并抗体阳性率为 81.01%(95%*CI*=39.76%～95.94%)，基础免疫后总不良反应合并发生率为 29.24%(95%*CI*=

16.63%～46.12%），基础免疫后严重不良反应合并发生率为 0.39%（95%*CI*=0.00%～1.41%），剔除小样本研究后本次 meta 分析结果保持稳定。

3 讨　论

乙脑是一种由乙脑病毒引起的严重中枢神经系统传染病，其发病率和死亡率较高，对亚洲和西太平洋等流行地区造成了较高的疾病负担[35]。尽管目前尚无特效抗病毒药物，但疫苗接种已被证实是预防乙脑的最有效手段[4, 36]。本研究纳入 20 项随机对照试验进行的 meta 分析结果显示，乙脑疫苗基础免疫后 28～30 d 合并血清阳转率为 91.12%（95%*CI*=84.75%～94.99%），表明乙脑疫苗在基础免疫阶段具有较高的免疫原性。这一结果与全球主要疫苗的预期性能一致，世界卫生组织立场文件指出，标准 2 剂免疫方案在第 35 d 的血清阳转率接近 100%[7]。此外，针对中国学龄儿童的临床观察亦证实，基于北京–3 株的乙脑 Vero 细胞灭活疫苗血清阳转率达 92%[37]。亚组分析结果显示，地区和年龄是关键的异质性来源。不同地区中，欧美及其他东亚国家呈现出极高且一致的血清阳转率，表明疫苗在这些地区的免疫效果稳定。相比之下，中国、南亚及东南亚国家不仅血清阳转率相对较低，其研究间异质性也较高，提示除宏观地域差异外，可能存在当地流行的病毒亚型、基础免疫策略或流行病学背景等未知因素的共同影响。不同年龄中，≥18 岁成人组的血清阳转率（97.58%）显著优于其他儿童亚组（*P*=0.004），反映了年龄相关的免疫系统成熟度可能对疫苗应答产生重要影响。

本研究 meta 分析结果还显示，乙脑疫苗基础免疫后 1 年合并抗体阳性率为 86.32%（95%*CI*=62.75%～95.94%），与尹遵栋等[38]研究结果一致，提示尽管基础免疫能够迅速诱导高水平的抗体反应，但抗体的持久性仍需进一步关注。在亚组分析中，由于多数亚组纳入的文献数量较少，导致估计值的不确定性较大。因此，当前数据尚不足以得出关于乙脑疫苗类型、地区和年龄对持久性影响的明确结论，未来需要更多高质量、长期随访的研究来提供可靠证据。

在安全性方面，本研究对乙脑疫苗接种后的不良反应进行了详细评估。结果显示，乙脑疫苗基础免疫后总不良反应合并发生率为 24.10%（95%*CI*=14.59%～37.11%），严重不良反应合并发生率为 0.19%（95%*CI*=0～0.91%），与另一项系统评价报告中<0.1% 的严重不良事件率共同印证了其优异的安全性[39]。亚组分析结果显示，严重不良事件的发生率在所有亚组中均极低，且在不同疫苗类型、地区和年龄组间差异无统计学意义，这从多个维度证实了乙脑疫苗总体安全性良好，与 Furuya-Kanamori L 等[40]的研究结果一致。

综上所述，乙脑疫苗在基础免疫后表现出良好的有效性，但抗体反应的持久性仍需更多长期随访研究予以确认。在安全性方面，乙脑疫苗展现出令人满意的安全性能，严重不良事件发生率极低。但本研究仍存在一定的局限性：首先，纳入的研究中不同疫苗类型及地区的分布不均衡，且部分亚组因样本量较少而导致估计结果的不确定性较大。虽然已通过统计模型对关键混杂因素进行了调整，但上述结论仍需更多高质量、设计严谨的研究加以验证，尤其是在代表性不足的地区和年龄组中；其次，本研究中抗体持久性数据仅基于 1 年随访，未能评估疫苗的长期保护效果。未来需进一步开展持续多年的随访研究，以明确疫苗的长期免疫持久性。

数据可用性声明　本研究的数据主要来源于已发表的文献研究，对于纳入分析的每项研究，其详细的参考文献信息已在文后参考文献列表中列出。

参考文献

[1] Nguyen W, Gyawali N, Stewart R, et al. Characterisation of a Japanese Encephalitis virus genotype 4 isolate from the 2022 Australian outbreak[J]. npj Viruses, 2024, 2(1): 15.

[2] Quan T M, Thao T T N, Duy N M, et al. Estimates of the global burden of Japanese encephalitis and the impact of vaccination from 2000–2015[J]. eLife, 2020, 9: e51027.

[3] Simon L V, Sandhu D S, Goyal A, et al. Japanese Encephalitis [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

[4] W Michael Scheld S M H, James M Hughes. Emerging Infections 8 [M]. Washington DC: ASM Press, 2008.

[5] 中国疾病预防控制中心传染病管理处. 2024 年 12 月中国甲乙丙类传染病疫情动态简介 [J]. 疾病监测, 2025, 40(1): 2-3.

[6] Wang C, Lai X, Abbas K, et al. Health impact and economic evaluation of the Expanded Program on Immunization in China from 1974 to 2024: a modelling study[J]. The Lancet Public health, 2025, 10(12): e1045-e1054.

[7] World Health Organization. Japanese Encephalitis Vaccines : WHO position paper–February 2015[J]. Weekly Epidemiological Record 2015, 90(9): 69-88.

[8] Park Y, Kim A R, Hwang Y H, et al. Comparison of plaque reduction and focus reduction neutralization tests for the measurement of neutralizing antibody titers against japanese encephalitis virus[J]. Journal of virological methods, 2022, 306: 114540.

[9] 闫小龙, 张眉, 丁玉松, 等. SARS-CoV-2 与流感病毒合并感染对患者预后影响 meta 分析 [J]. 中国公共卫生, 2023, 39(12): 1563-1571.

[10] Julian P T H, Douglas G A. Sauly G. Assessing risk of bias in included studies// Julian P T H, Saccy G. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series[M]. London: John wiley & Sons, Ltd, 2008.

[11] Jonathan A C Sterne, Jelena Savović, Matthew J Page, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ (Clinical research ed), 2019, 366: l4898.

[12] Ioannidis J P, Patsopoulos N A, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses[J]. BMJ (Clinical research ed), 2007, 335(7626): 914-916.

[13] GBD 2021 Other Musculoskeletal Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders,

1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. The Lancet Rheumatology, 2023, 5(11): e670-e682.
[14] 黄文琪, 温卉妍, 李佳昕, 等. 全球病毒性肝炎现状及消除进展 [J]. 中国公共卫生, 2024, 40(11): 1413-1416.
[15] 郭绍红, 闫绍宏, 陈海平, 等. 冻干精制 Vero 细胞流行性乙型脑炎灭活疫苗在低流行区的人体反应及免疫效果 [J]. 中国计划免疫, 2002, 8(6): 330-332.
[16] 郭绍红, 殷纪牧, 陈海平, 等. 冻干精制 Vero 细胞流行性乙型脑炎灭活疫苗在流行区的人体反应及免疫效果 [J]. 中国计划免疫, 2002, 8(5): 241-244.
[17] 张合润, 王凌云, 陈丽娟, 等. 流行性乙型脑炎减毒活疫苗与灭活疫苗免疫效果及人体接种反应观察 [J]. 中国计划免疫, 2002, 8(5): 248-250.
[18] 殷纪牧, 钱迟华, 徐桂英, 等. 不同剂量冻干精制 Vero 细胞流行性乙型脑炎灭活疫苗人体反应及血清学效果观察 [J]. 中国计划免疫, 2002, 8(5): 245-247.
[19] 贾丽丽, 俞永新, Sunheang S, 等. 流行性乙型脑炎减毒活疫苗人群接种后中和抗体持久性观察 [J]. 中国计划免疫, 2003, 9(2): 111-113.
[20] Kuzuhara S, Nakamura H, Hayashida K, et al. Non-clinical and phase I clinical trials of a Vero cell-derived inactivated Japanese encephalitis vaccine[J]. Vaccine, 2003, 21(31): 4519-4526.
[21] Lyons A, Kanesa-thasan N, Kuschner R A, et al. A Phase 2 study of a purified, inactivated virus vaccine to prevent Japanese encephalitis[J]. Vaccine, 2007, 25(17): 3445-3453.
[22] 李万军, 王世清, 王志勇, 等. 两种流行性乙型脑炎疫苗的安全性和免疫效果观察 [J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 699-701.
[23] Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase Ⅲ, randomised controlled trial[J]. Lancet (London, England), 2007, 370(9602): 1847-1853.
[24] 李薇, 贾丽丽, 邹勇, 等. 流行性乙型脑炎纯化灭活疫苗 (地鼠肾细胞) 安全性及血清学效果研究 [J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(4): 333-336.
[25] 周荔葆, 赵新, 吴栩涛, 等. Vero 细胞乙型脑炎灭活疫苗的接种反应及免疫效果观察 [J]. 中国生物制品学杂志, 2009, 22(8): 809-811.
[26] Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K, Schuller E, et al. Immunogenicity and safety of IXIARO (IC51) in a Phase Ⅱ study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age[J]. Vaccine, 2010, 28(3): 834-839.
[27] 张振华, 康菊琴, 柳建茹, 等. 流行性乙型脑炎减毒活疫苗与灭活疫苗免疫效果及人体接种反应观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(7): 632-633.
[28] Feroldi E, Pancharoen C, Kosalaraksa P, et al. Primary immunization of infants and toddlers in Thailand with Japanese encephalitis chimeric virus vaccine in comparison with SA14-14-2: a randomized study of immunogenicity and safety[J]. The Pediatric infectious disease journal, 2014, 33(6): 643-649.
[29] Kim D S, Houillon G, Jang G C, et al. A randomized study of the immunogenicity and safety of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in comparison with SA14-14-2 vaccine in children in the Republic of Korea[J]. Human vaccines & immunotherapeutics, 2014, 10(9): 2656-2663.
[30] Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, et al. Phase Ⅲ clinical trials comparing the immunogenicity and safety of the vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine Encevac with those of mouse brain-derived vaccine by using the Beijing-1 strain [J]. Clinical and vaccine immunology : CVI, 2014, 21(2): 188-195.
[31] Singh A, Mitra M, Sampath G, et al. A Japanese Encephalitis Vaccine From India Induces Durable and Cross-protective Immunity Against Temporally and Spatially Wide-ranging Global Field Strains[J]. The Journal of infectious diseases, 2015, 212(5): 715-725.
[32] Yun K W, Lee H J, Kang J H, et al. Safety and immunogenicity of a freeze-dried, Vero cell culture-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine (KD-287, ENCEVAC®) versus a mouse brain-derived inactivated Japanese encephalitis vaccine in children: a phase Ⅲ, multicenter, double-blinded, randomized trial[J]. BMC infectious diseases, 2015, 15: 7.
[33] Vadrevu K M, Potula V, Khalatkar V, et al. Persistence of Immune Responses With an Inactivated Japanese Encephalitis Single-Dose Vaccine, JENVAC and Interchangeability With a Live-Attenuated Vaccine[J]. The Journal of infectious diseases, 2020, 222(9): 1478-1487.
[34] Wang H, Wang J, Yan S, et al. Immunogenicity and safety of Vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine: a phase 3 study in Chinese infants[J]. Expert review of vaccines, 2024, 23(1): 958-965.
[35] Chugh P, Soni S, Ghanghas N, et al. Comprehensive insights into Japanese encephalitis virus: From molecular characterization to advanced detection and vaccine strategies[J]. Antiviral research, 2025, 243: 106268.
[36] Zhang C, Liu Y, Luo X, et al. Real-world safety profile of live attenuated Japanese encephalitis vaccine before and after the vaccine administration law[J]. PloS one, 2025, 20(6): e0326257.
[37] World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization: Fifty-eighth Report [M]. Geneva: WHO Press, 2008.
[38] 尹遵栋, 罗会明, 李艺星, 等. 流行性乙型脑炎疫苗基础免疫血清学效果的 Meta 分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(6): 501-506.
[39] Wang S Y, Cheng X H, Li J X, et al. Comparing the immunogenicity and safety of 3 Japanese encephalitis vaccines in Asia-Pacific area: A systematic review and meta-analysis[J]. Human vaccines & immunotherapeutics, 2015, 11(6): 1418-1425.
[40] Furuya-Kanamori L, Xu C, Doi S A R, et al. Comparison of immunogenicity and safety of licensed Japanese encephalitis vaccines: A systematic review and network meta-analysis[J]. Vaccine, 2021, 39(32): 4429-4436.