

肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2020版)

中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会

通信作者: 王华庆, Email: wanghq@chinacdc.cn; 安志杰, Email: anzj@chinacdc.cn;

张国民, Email: zhanggm@chinacdc.cn

【摘要】 肺炎球菌性疾病是全球严重的公共卫生问题之一,也是导致中国儿童及成年人发病和死亡的重要原因。肺炎球菌性疾病的临床治疗用药以抗生素为主,由于抗生素的广泛应用,肺炎球菌的耐药性问题日益严重。采用肺炎球菌疫苗预防肺炎球菌性疾病并减少细菌耐药性,尤为必要和迫切。本文在《肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2017版)》基础上,结合WHO肺炎球菌疫苗立场文件(2019年)和国内外最新研究进展,对肺炎球菌性疾病的病原学、临床学、流行病学、疾病负担、疫苗学等方面进行系统综述,目的是为公共卫生和预防接种专业人员在科学使用疫苗与发挥疫苗最佳预防作用方面提供证据,提高肺炎球菌性疾病防控水平。

【关键词】 肺炎球菌; 肺炎球菌性疾病; 肺炎球菌多糖结合疫苗; 肺炎球菌多糖疫苗; 免疫预防; 共识

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201111-01322

Expert consensus on immunoprophylaxis of pneumococcal disease (2020 version)

Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunology Branch of the Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: Wang Huaqing, Email: wanghq@chinacdc.cn; An Zhijie, Email: anzj@chinacdc.cn; Zhang Guomin, Email: zhanggm@chinacdc.cn

【Abstract】 Pneumococcal disease is a serious global public health problem and a leading cause of morbidity and mortality of children and adults in China. Antibiotics are commonly used to treat pneumococcal disease. However, antibiotic resistance to *Streptococcus pneumoniae* has become a severe problem around the world due to widespread antibiotic use. Immunoprophylaxis of pneumococcal disease with pneumococcal vaccines is therefore of great importance. In this article, we review the etiology, clinical presentation, epidemiology, and disease burden of pneumococcal disease and the vaccinology of pneumococcal vaccines. Our review is based on the Expert Consensus on Immunoprophylaxis of Pneumococcal Disease (2017 version), the Pneumococcal Vaccines WHO Position Paper (2019), and recent national and international scientific advances. This consensus article aims to provide public health and vaccination staff with appropriate evidence for pneumococcal vaccine use and to improve professional capacity for pneumococcal disease prevention and control.

【Key words】 *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal disease; Pneumococcal conjugate vaccine; Pneumococcal polysaccharide vaccine; Immunoprophylaxis; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201111-01322

肺炎球菌性疾病(Pneumococcal disease, PD)是全球严重的公共卫生问题之一。肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*, Spn)是引起儿童肺炎、脑膜炎、菌血症等严重疾病的主要病原菌,也是引起急性中耳炎(Acute otitis media, AOM)和鼻窦炎等的常见病因。据WHO估算,2008年全球约有880万<5岁儿童死亡,其中约47.6万名死于Spn感染^[1];2018年公布的最新研究显示,全球<5岁死于Spn感染儿童约为29.4万名,且发展中国家和地区的发病率和死亡率高于发达国家和地区,大多数死亡发生在非洲和亚洲^[2]。Spn也是引起中国婴幼儿和老年人发病和死亡的重要病因^[3-7]。全球<5岁儿童PD病例数最高的10个国家全部位于非洲和亚洲,占全球总病例数的66%,而中国位列第二,占全球总病

例数的12%^[1]。WHO对可用疫苗预防的疾病的分级中,将PD和疟疾定为需“极高度优先(Very high priorities)”使用疫苗预防的疾病^[8]。本文在2017版《肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识》基础上,结合WHO关于肺炎球菌疫苗立场文件(2019年)和国内外最新研究进展,对PD的病原学、临床学、流行病学、疾病负担、疫苗学等相关知识进行系统综述,为公共卫生和预防接种专业人员在科学使用疫苗与发挥疫苗最佳预防作用方面提供相关证据,提高PD防控水平。

1 病原学

1881年Sternberg和Pasteur分离并培养出肺炎球菌,1886年Fraenkel将其命名为肺炎球菌(*Pneumococcus*)。1920年命名为肺炎双球菌(*Diplococcus pneumoniae*)。1974年正式命名为

肺炎链球菌^[9],简称肺炎球菌。

1.1 生物学性状 Spn呈矛头状,成双或短链状排列,也有单个存在。有荚膜,革兰染色阳性。兼性厌氧,营养要求高,在含有血液或血清的培养基中才能生长, α -溶血。抵抗力较弱,对一般消毒剂敏感。抗干燥能力较强,在干痰中可存活1~2个月。Spn的抗原主要有荚膜多糖和C多糖(即M蛋白)两种菌体抗原,荚膜多糖为重要的毒力因子。根据荚膜多糖的组成差异,Spn可分为多种血清型。目前有丹麦血清分型系统和美国血清分型系统。丹麦血清分型系统基于不同型别菌株之间的交叉反应,所有具有血清型交叉反应的型别归类为共同的血清群,同一血清群不同的血清型用数字后面的字母表示,目前共发现有90多个血清型^[10]。而美国血清分型系统中,血清型是根据发现的先后顺序进行命名的。

1.2 致病机制 Spn是一种重要的条件致病菌,可定植在人的鼻咽部,通常情况下并不致病。当定植的环境发生变化,如机体抵抗力下降、麻疹或流行性感(流感)等呼吸道病毒感染、营养不良或年老体弱等情况下,Spn将透过黏膜防御体系发生侵袭性感染^[11-12],可进入下呼吸道引起肺炎,可穿过血脑屏障引起细菌性脑膜炎,也可穿过肺泡上皮细胞、侵袭血管内皮细胞进入血液引起菌血症,还可从鼻咽部移行进入鼻窦,引起鼻窦炎,或通过咽鼓管进入中耳,引起中耳炎。Spn致病机制包括黏附、炎症反应、细菌产物的细胞毒作用^[13]。研究表明,Spn的荚膜多糖是致病的主要毒力因子,不同荚膜血清型的Spn存活能力和致病力也不同,这与补体成分在荚膜上的沉积、降解和巨噬细胞的清除作用相关。荚膜一方面允许补体C3b的沉积,阻止其降解为C3d,而易被巨噬细胞上的C3b受体捕获而被迅速吞噬清除,只能引起较弱的免疫反应。另一方面C3b降解为C3d,C3d不被巨噬细胞上的C3b受体捕获,从而诱导较强的抗体反应^[14]。此外,Spn的一些蛋白质作为炎症介质或直接攻击宿主组织而在致病过程中也起到重要作用,如溶血素、自溶酶、Spn表面蛋白A、Spn表面黏附素A、神经氨酸酶等^[13,15]。Spn侵袭宿主细胞的信号传导、自然转化等机制在致病过程中扮演重要角色。相关调查也表明,大气污染、暴露于吸烟环境、病毒感染等因素也与Spn的致病有密切关系^[16]。

抗荚膜多糖的抗体具有保护作用。Spn感染后,可建立型特异性免疫。自然康复取决于机体产生荚膜多糖型特异性抗体,发病后5~6d就可形成。荚膜与相应抗体结合后易被吞噬,某些型别荚膜能激活补体,对杀灭细菌有意义^[17]。

1.3 实验室检查 通过Spn培养进行实验室诊断。主要应用荚膜肿胀试验、胆汁溶解试验和奥普托欣试验来鉴定菌株,分子分型用聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)和荧光定量PCR方法以及脉冲场凝胶电泳(Pulsed field gel electrophoresis, PFGE)、多位点序列分型(Multilocus sequence typing, MLST)、多位点可变数目串联重复序列分析(Multiple-locus variable number tandem repeat analysis, MLVA)等^[18]。血清分型抗体采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)和体外调理吞噬试验(Opsonophagocytic assay, OPA)方法^[19-21]。

2 临床学

2.1 PD PD是由Spn引起的一组感染性疾病的总称,根据Spn感染部位不同,可分为侵袭性肺炎球菌性疾病(Invasive pneumococcal disease, IPD)和非侵袭性肺炎球菌性疾病(Non-invasive pneumococcal disease, NIPD)两大类。IPD是指Spn侵入原本无菌的部位和组织所引发的感染,主要包括脑膜炎、菌血症和菌血症性肺炎等。NIPD即Spn感染到原本与外环境相通的部位所引起的疾病,主要包括AOM、鼻窦炎和非菌血症性肺炎等。临床实践中,通常不用IPD和NIPD,而根据感染类型进行诊疗。文献回顾显示^[22-23],Spn可以导致数十种不同类型的感染,Spn引起眼内炎、泪囊脓肿等NIPD还未受到重视,一些少见的IPD感染类型,包括心包炎、心内膜炎、奥地利综合征(Austrian syndrome)、坏死性筋膜炎、溶血尿毒症综合征(Hemolytic uremic syndrome)、噬血细胞综合征等逐渐被临床重视。21世纪初,由Spn导致的儿童坏死性肺炎病例有增多现象^[24],中国近来也屡有报道^[25-26]。

Spn感染常见于婴幼儿、老年人以及具有基础疾病的人。Spn不仅可单独致病,动物试验、病例对照研究、疫苗探针试验(Vaccine probe approach)等研究证实Spn还常与其他病毒和细菌,如与流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、麻疹病毒、人偏肺病毒、流感嗜血杆菌、肺炎支原体、结核分枝杆菌等混合感染导致肺炎等疾病^[27],其临床表现更为严重。2020年新型冠状病毒肺炎疫情期间,江苏省257例实验室确诊新型冠状病毒肺炎患者咽拭子其他39种病原的核酸检测结果显示,242例(94.2%)检出其他病原,检出Spn者153例(59.5%)^[28]。回顾分析中国18家医院2012—2017年1138例儿童IPD的住院病历信息,脑膜炎(39.2%)、菌血症性肺炎(29.8%)和无病灶血流感染(20.4%)是最常见的感染类型,21.3%的病例具有基础疾病,混合感染支原体、腺病毒和流感病毒者分别占5.4%、2.4%和3.0%。随访965例,确定死亡156例(16.2%),<2岁、脑膜炎、有基础疾病、出现多脏器衰竭等并发症是死亡的独立危险因素^[29]。

2.2 诊断 PD的临床诊断依据主要是从感染部位分离出Spn^[30],但获得确定的病原学依据常常较为困难,其原因包括:抗生素广泛使用造成病原菌的分离率大大降低;NIPD不伴有菌血症,血液培养难有阳性结果;由于Spn常在上呼吸道定植,因此呼吸道标本的细菌培养结果容易受到干扰,虽然深部呼吸道标本的细菌培养可以确诊,但需要侵入性操作(如肺穿刺等),患儿或家长难以接受^[31]。此外,部分基层医疗机构不具备病原菌培养和分离所需的条件,也使得PD的临床诊断难度加大。从临床感染类型或症状体征通常无法准确区分Spn与其他细菌感染,能够明确诊断的Spn感染仅是其实际感染中的很小一部分。

2.3 治疗 临床治疗PD时首要考虑的是抗菌治疗。临床疑诊Spn感染时,应尽可能采集血标本等进行病原学检查,并开始经验性抗菌药物治疗,一旦明确病原,及时调整为目标治疗。选择抗菌药物时要考虑感染部位、感染严重程度、有无并发症或基础疾病、本地区Spn耐药性流行特征或分离菌株的药物敏感性、抗菌药物的药代动力学和药效动力学

(PK/PD)等,确定使用药物的种类、剂量和给药方法^[31-32]。但Spn对常用抗生素可产生耐药性,且部分地区Spn耐药率呈逐年增长趋势^[33-34],使得治疗难度大大增加。

2.4 抗生素的耐药性 Spn对常用抗生素,如青霉素类、大环内酯类、头孢菌素和磺胺类的耐药性在有些国家或地区已成为一个严峻问题。大规模引进肺炎球菌疫苗接种后,监测显示Spn耐药分离株减少,青霉素不敏感菌株引起的2岁以下儿童疾病发病率由70.3/10万降低到13.1/10万,减少81%^[35]。但在抗生素广泛应用、耐药克隆大量传播而疫苗应用较少的国家,Spn的耐药现象仍很严重^[34]。

中国流行病学研究表明,儿科Spn耐药性日益严峻。2006—2007年从全国4家儿童医院<5岁肺炎住院患儿中分离到的Spn,对青霉素的不敏感率为86%,对头孢曲松和头孢呋辛的不敏感率分别为24.7%和81.0%,相对于2000—2002年的不敏感率显著增加^[36]。浙江省一项研究对2011—2015年下呼吸道感染学龄前儿童痰标本分离出的Spn耐药性进行回顾性分析发现,Spn对青霉素G、红霉素、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟、克林霉素、复方新诺明、阿莫西林/克拉维酸等抗生素的耐药率均呈逐年增长趋势^[37]。

2008年,中国细菌耐药性检测参考美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)的标准修改了Spn青霉素敏感性的最低抑菌浓度(Minimum inhibition concentration, MIC)界值,按给药途径和感染类型分为3种不同的情况:胃肠外青霉素(非脑膜炎)时敏感值为 $\leq 2 \mu\text{g/ml}$,中介值为 $4 \mu\text{g/ml}$,耐药值为 $\geq 8 \mu\text{g/ml}$;胃肠外青霉素(脑膜炎)时敏感值为 $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$,耐药值为 $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ (没有中介值)^[38];口服青霉素时判定界值与2008年以前相同。以此标准,2017年34所医院的监测数据显示,脑膜炎Spn菌株青霉素耐药率为88.1%(74/84,儿童组66株);3212株儿童非脑膜炎Spn的胃肠外青霉素中介率和耐药率分别为11.0%和2.2%,而成人1360株的相应数据分别为3.4%和1.9%,显示儿童中青霉素不敏感菌株检出率较成人高;儿童和成人分离菌株对红霉素、克林霉素、磺胺甲异恶唑-甲氧苄啶的耐药率菌较高(64.0%~98.2%);儿童分离株中出现左氧氟沙星和莫西沙星耐药株(0.3%和0.3%),但明显少于成人分离株(3.4%和1.8%)^[39]。因为敏感性判定界值的不同,脑膜炎与非脑膜炎Spn分离株的青霉素耐药率差别明显^[40]。2012—2017年北京两家儿童医院的111株IPD致病株中,脑膜炎菌株青霉素耐药率可高达95.7%(22/23),而非脑膜炎菌株对胃肠外青霉素无耐药株(0/88)^[41]。中国Spn分离株对大环内酯类耐药尤其突出,近年来IPD分离株红霉素耐药率为85.7%~100.0%,且耐药菌株MIC通常 $> 256 \text{ mg/L}$ ^[40-41]。

此外,中国Spn对常用抗生素的交叉耐药和多重耐药发生率高。2012年亚太地区病原体耐药监测网络数据显示,Spn在亚洲地区总体多重耐药比例为59.3%,而在中国多重耐药比例高达83.3%^[42]。2013—2014年北京儿童医院一项研究发现,住院患儿Spn对3种及以上抗菌药物的多重耐药率高达93.5%^[33]。北京两家儿童医院的IPD分离株多重耐药率也达89.2%^[41]。

3 流行病学

3.1 传染源、传播途径和易感人群 Spn广泛分布于自然界,人类是其唯一宿主。Spn常临时定植于人的鼻咽部^[43],婴儿和幼儿是Spn的主要宿主,横断面调查显示婴幼儿鼻咽部Spn携带率为27%~85%。在中国<5岁健康或上呼吸道感染儿童中,鼻咽拭子Spn分离率可达20%~40%^[44]。Spn在人与人之间传播,一般经由呼吸道飞沫传播或由定植菌导致自体感染。Spn感染的危险性随年龄、基础疾病、生活环境等不同因素而具有较大的差异。婴幼儿和老年人感染的危险性相对较高。大多数IPD为散发,但在密闭环境下,如养老院和儿童护理中心等可能发生暴发,但并不常见。

儿童易感人群和危险因素包括:①年龄<2岁^[3],其发病率远高于其他年龄段人群。WHO 2019年肺炎球菌多糖结合疫苗立场文件显示^[35],75%的IPD病例和83%的Spn脑膜炎病例发生在<2岁儿童;8.7%~52.4%的肺炎病例发生于<6月龄婴儿^[1];但病例的发生率和年龄分布可能因国家、研究方法和各国经济状况而异。中国一项研究显示,IPD患者中79.67%在5岁以下,且5岁以下各年龄段占比相当,分别为26.01%(<12月龄)、24.39%(12~24月龄)、29.27%(24~60月龄)^[45]。丹麦的一个研究团队在研究住院率与围产期风险因素关系时发现,在<2岁儿童中,早产儿、低出生体重儿或具有出生缺陷的儿童PD住院率最高^[46];②处于托幼机构等集体单位;③患有镰状细胞病(Sickle cell disease, SCD)、人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染、慢性心肺病等^[47];④人工耳蜗植入者或脑脊液漏^[47];⑤早产儿、低出生体重儿、缺乏纯母乳喂养、营养缺乏儿童、室内空气污染等^[1,46,48];⑥暴露于吸烟环境和多子女的家庭^[49]。

成年人易感人群和危险因素包括年龄 > 65 岁^[50-51]和19~64岁并伴有以下情形的人群:①慢性疾病:慢性呼吸道疾病,尤其是慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和哮喘患者罹患IPD的风险更高;慢性心脏病,并随心脏病严重程度的增加而增加;糖尿病,血糖水平越高,Spn的感染危险越高,同时糖尿病也是Spn感染进展为菌血症的独立危险因素;慢性肝病和肝硬化、慢性肾功能衰竭、肾病综合征^[52]。②免疫功能受损者(HIV感染,血液肿瘤、泛发性恶性肿瘤,功能性或解剖性无脾者、脾功能障碍、器官和骨髓移植受者)和免疫抑制药物应用^[53-56]。再发的IPD在健康人群中并不常见,但处在严重免疫缺陷状态者则可能随时发生^[57]。③人工耳蜗植入或脑脊液漏。④吸烟和酗酒,其中吸烟可能是具有免疫能力的成年IPD患者最大的独立危险因素,并存在剂量反应关系,吸烟可能导致口腔产生Spn定植,随着年吸烟量的增加IPD风险也增加^[58-61]。⑤反复发作呼吸道感染、吞咽障碍、咳嗽反射减退。⑥医源性因素,如气管插管、气管切开、呼吸机应用、鼻饲管和H₂受体阻滞剂的应用、抗生素和激素的不合理应用等。⑦近期感染流感病毒和其他呼吸道病毒。研究发现流感季节成年人IPD发生率明显增高,且临床表现显著加重;有报告指出肺炎是大流行性流感的常见并发症^[62]。⑧大气污染(如臭氧、一氧化氮),有研究显示IPD感染情况与大气污染呈显著的相关性^[48]。

3.2 疾病负担 在疫苗使用前,PD是<5岁儿童、>65岁老年人以及有基础疾病人群的常见疾病,也是导致这些人群死亡的重要原因,其危害已成为严重的公共卫生问题。因此,WHO将PD列为需“极高度优先”使用疫苗预防的疾病。

3.2.1 全球疾病负担 2000年估计全球<5岁儿童Spn感染引起的严重疾病有1450万例,其中死亡约为73.5万例^[3];2002年全球<5岁儿童疫苗可预防死因中PD占28%,居首位^[63]。2008年全球<5岁儿童死亡中5%归因于Spn感染^[64]。2010年全球估计<5岁儿童Spn感染导致死亡41.1万例;2017年全球估计<5岁儿童Spn感染导致死亡38.09万例^[65]。

美国在引入7价肺炎球菌结合疫苗(7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7)之前,<5岁儿童中Spn每年导致大约1.7万例IPD,包括700例脑膜炎和200名儿童死亡。6~11月龄儿童IPD发病率最高,为235/10万,2~4岁儿童下降为35.2/10万,5~17岁儿童发病率最低(3.9/10万)^[57]。据美国监测数据统计,<2岁、2~5岁和65岁以上人群IPD发病率分别为167/10万、35.2/10万和59.7/10万^[66]。随着PCV7引入免疫规划,2010年美国肺炎疫情显著下降,<2岁、2~5岁和65岁以上IPD发病率分别为34.2/10万、3.1/10万和36.4/10万^[67]。2013年美国<2岁、2~5岁和65岁以上IPD发病率降至15.2/10万、6.9/10万和30.2/10万^[68]。

Spn肺炎也是成年人肺炎最常见的临床表现。在欧洲和美国,约30%~50%成年人社区获得性肺炎(Community acquired pneumonia, CAP)住院病例与Spn感染有关。在非洲,HIV感染儿童Spn感染率高达27%^[69]。

欧美国家研究显示,50%~90%的菌血症是由Spn感染引起^[70-72]。无明确感染部位的菌血症是美国<2岁儿童中最常见的IPD,约占70%。在<2岁儿童IPD中,有菌血症的肺炎占12%~16%^[73]。加拿大报道的各年龄段发病率与美国大体相同,最年幼儿童发病率相对较低,而6~17月龄发病率最高,达到161.2/10万^[74]。欧洲<2岁儿童发病率最高(以7月龄至1岁最高),2岁以后发病率稳步下降^[75-76]。

WHO估计^[77],2017年全球下呼吸道感染导致伤残调整生命年(DALY)达106百万,占总疾病负担的4.24%;脑膜炎DALY为20.4百万,占总疾病负担的0.82%。全球疾病负担研究结果显示,Spn感染是引起下呼吸道感染和脑膜炎的主要病因之一^[78],其中10%~30%下呼吸道感染和脑膜炎DALY由Spn感染引起^[79-80]。

伴随着疾病负担的是因健康和生产力损失而造成的沉重的直接和间接经济负担。例如,美国2010年研究估计,在≥50岁美国成年人中,每年由PD产生的直接和间接总成本分别为37亿美元和18亿美元^[81];加拿大2003年研究估计,6月龄至9岁儿童的PD带来的社会总成本为1.25亿加元,其中84%来自中耳炎^[82]。澳大利亚研究测算2012年65岁以上老年人罹患IPD造成的经济损失达117.3万澳元^[83]。

3.2.2 中国疾病负担 中国关于PD疾病负担的系统研究较少。根据WHO的估计和其他一些研究,中国PD的疾病负担较重。

2010年中国<5岁儿童肺炎发病26.09万例,死亡10703例^[84]。WHO最近估计,2015年中国<5岁儿童PD严

重病例达21万余例,死亡约7000例;其中Spn肺炎严重病例数近20万例,病死率为1%,死亡率为6.43/10万;Spn脑膜炎8000余例,病死率为13%,死亡率为1.35/10万;其他严重病例近万例,病死率为10%,死亡率为1.21/10万。全球疾病负担工作组估计^[85],2016年中国Spn脑膜炎死亡606.4(95%CI: 445.9~862.2)例,死亡率为0.04/10万(95%CI: 0.03/10万~0.06/10万),损失生命年5.23(95%CI: 4.15~6.54)万。

2018年中国卫生健康统计年鉴显示,2017年全国肺炎出院人数为359.2万,病死率为0.49%,平均住院日为7.63d;出院病例中<5岁儿童占60.7%,≥60岁老年人占17.2%^[86]。宁桂军等^[87]在甘肃省白银市调查显示,<5岁儿童肺炎发病密度估计为0.074/人年,其中0岁组最低(0.044/人年)、1岁组最高(0.088/人年)。

中国缺少全国性和全人群PD监测数据。系统评价显示,<5岁儿童肺炎病例中Spn检出率为5.2%~11.0%^[88],Spn也是老年人肺炎的主要病原^[89-90]。上海市调查显示,12~18月龄儿童的鼻咽部Spn健康携带率达16.6%^[91]。

孙谨芳等^[5]研究估计,中国2010年<1岁儿童Spn脑膜炎发病率为9.21/10万,病死率为6.23%;1~4岁Spn脑膜炎发病率为5.56/10万,病死率为4.26%。据中国死因监测系统估计^[92],2013年全国Spn脑膜炎死亡1787(95%CI: 1474~2023)例。细菌性脑膜炎幸存者中,15%~30%留有神经系统后遗症^[93-95],包括智力迟钝、脑瘫、听力丧失和惊厥^[96]。

根据中国台湾地区全民健康保险医疗统计^[97]和死因统计^[98],2006—2015年<5岁儿童年平均菌血症为4786例(包括住院、门诊和急诊),发病率为469/10万,死亡6例,病死率为0.128%。8.5%的儿童菌血症是由Spn感染引起的^[99]。

2008—2013年唐山市0~3岁儿童AOM患病率为56.3%,4~6岁为29.2%^[100]。2013年唐山市173例上呼吸道感染并发AOM患儿中,Spn检出率为10.37%^[101]。2014年西安市290例儿童AOM分泌物中,Spn检出率为18.73%^[102]。

中国的下呼吸道感染和脑膜炎疾病负担低于全球平均水平,但是全球疾病负担研究结果显示,2015年中国下呼吸道感染死亡和早死仍列前10位病因^[103]。2015年中国下呼吸道感染DALY占总疾病负担的1.40%,脑膜炎DALY占总疾病负担的0.15%;Spn脑膜炎DALY在脑膜炎中占16.46%(DALY为5.95/10万),占总疾病负担的0.02%;Spn肺炎数据未见报告^[103]。

目前中国PD总体经济负担的研究数据缺乏,2018年中国卫生健康统计年鉴数据显示,医院出院患者中肺炎的人均医药费用为5026.76元^[86]。一些研究估计了全因肺炎和脑膜炎的医疗费用^[104-108],其费用资料多数来自医院诊疗记录或医保记录回顾。研究显示,不同地区费用有明显差异,脑膜炎医疗费用远远高于肺炎,且<2岁儿童和>50岁成年人费用相对较高。复旦大学根据全国医保中心数据估计,2008年、2009年和2010年中国因肺炎住院的次均总费用分别为7650元、6598元和6545元;不同地区、不同医保支付系统中肺炎治疗费用有明显差距,省会城市与直辖市的住院总费用是全国平均水平的3.48倍。上海市数据显示^[107],2011年

肺炎患者平均住院日为13.0 d,住院次均总费用为10 971元,患者平均住院日和费用数据呈U形分布,即<2岁儿童和>50岁成年患者例数和治疗费用明显高于其他人;其中<12月龄儿童住院次均费用为8 918元,12~23月龄为7 385元,2~34岁均<7 000元,50~64岁为10 160元,≥65岁为14 520元。此外,2011年上海市脑膜炎患者平均住院日为22.63 d,次均费用为23 322元,各年龄段平均住院日和费用均明显高于肺炎患者,而低龄儿童和老年人住院费用相对较高,其中<12月龄儿童次均费用为23 823元,12~23月龄为28 679元,24~35月龄为35 651元,≥65岁为34 495元。北京市和珠海市CAP调查结果与上海市有差别,但直接医疗费用均超过万元^[105-106]。2011年1月至2012年3月北京市东城区一项医院抽样调查显示,成年人CAP病例平均直接医疗费用为11 119.37元,包括本人和家属误工、交通、护工的总费用为12 147.97元,费用与年龄呈正相关^[106]。2012年8月至2014年7月珠海市一项哨点医院调查显示,CAP患者平均直接医疗费用为12 701.19元,总费用为16 091.50元^[105]。2012年中国CDC在黑龙江省、河北省、甘肃省和上海市的4个镇开展的社区人群问卷调查显示,<5岁儿童临床诊断肺炎的平均直接医疗费用为5 722元,费用中位数为3 549元;其中<12月龄和12~23月龄费用中位数相对较高,分别为3 900元和4 024元^[104]。上海市2017年对一社区<5岁儿童肺炎病例调查显示,平均每例病例费用为4 017元^[109]。

中国对实验室确诊的PD医疗费用有两项研究。2005—2009年上海市儿童医院共诊断27例<18岁IPD患者,其中0~1岁占48.15%,2~4岁占37.04%,≥5岁仅占14.81%;平均住院日为20.48 d,平均治疗费用为18 517.39元;而Spn败血症、脑膜炎和肺炎患者平均医疗费用分别为22 143.88元、28 899.48元和4 295.65元^[107]。中国CDC急性脑炎脑膜炎监测研究显示,2006年9月至2014年12月在山东省济南市、湖北省宜昌市和河北省石家庄市的哨点医院共诊断69例Spn脑膜炎,人均直接医疗费用和非医疗费用分别为4.32万元和1.00万元,总直接和间接费用分别为5.32万元和1.06万元,总费用为6.38万元^[100]。中国台湾地区研究估计,2010年≥50岁成年人中PD直接医疗费用达34亿新台币,其中肺炎住院费用占比超过90%^[111]。

3.2.3 血清型分布 Spn致病血清型分布在地理区域、年龄和临床表现上有一定差异,但是从系统评价研究的结果看,现有各种疫苗所包含的血清型覆盖了包括中国在内各地大多数致病的血清型,其中PCV7覆盖约60%,10价肺炎球菌结合疫苗(10-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV10)覆盖约70%,13价肺炎球菌结合疫苗(13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)覆盖约80%,23价肺炎球菌多糖疫苗(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)覆盖>85%。在疫苗广泛应用之前,最常见血清型是1、5、6A、6B、14、19F和23F,其中6B、14、19F和23F血清型均由PCV7、PCV10、PCV13和PPV23覆盖,1和5血清型由PCV10、PCV13和PPV23覆盖,6A血清型由PCV13和PPV23疫苗覆盖。疫苗应用后构成中呈增加趋势的血清型

分别为PCV13覆盖的1、3和19A,PCV7、PCV10和PCV13覆盖的19F;非疫苗覆盖的呈增加趋势的血清型在儿童主要为24F,成人和老年人主要为12F和22F。

(1)全球血清型分布:Johnson等^[112]1980—2007年文献系统回顾表明,Spn致病血清型分布随地理区域、年龄和临床表现不同而有差异。全球<5岁儿童约70%的IPD是由6~11种血清型所致,最常见血清型是1、5、6A、6B、14、19F和23F。在WHO各区域中,1、5和14血清型导致的IPD在全球占28%~43%,在20个最贫困国家中约占30%;19F和23F血清型导致的IPD在全球占9%~18%。在欧洲、北美洲和大洋洲,18C血清型也很常见。在纳入各国免疫规划之前,PCV7在全球各区域<5岁儿童IPD中的血清型覆盖率为49%~82%,PCV10为70%~84%,PCV13为74%~88%。

2006—2007年美国<5岁儿童中63%的IPD是由PCV13中包含但PCV7中不包含的6种血清型引起的^[113]。19A血清型的增加尤其必要,因为其似乎已成为美国最常引起IPD的替代血清型(非PCV7血清型)^[114]。2010年美国将PCV13纳入儿童常规免疫程序,对8家儿童医院的监测显示,在住院的儿童中因19A血清型导致的IPD减少了58%;但19A仍然是最常分离出的血清型^[115]。

Iroh等^[116]系统评价2000—2015年非洲儿童IPD血清型显示,IPD发病率为62.6/1 000人年,PCV10和PCV13的血清型覆盖率分别为66.9%和80.6%。

在PCV7上市前,PPV23所包含的23个血清型覆盖了美国和一些发达国家中约85%~90%的成年人IPD^[11]。1996—2005年英国的监测显示,在PCV7上市前>5岁IPD病例中,PPV23的血清型覆盖率为92%^[117]。2000—2006年捷克基于实验室的IPD监测有相似发现,PPV23的血清型覆盖率在各年龄组无明显差别,全人群血清型覆盖率为86.1%^[118]。

González-Díaz等^[119]基于西班牙3个地区的哨点医院对比PCV13引入儿童免疫前(2008—2009年)、引入早期(2012—2013年)和后期(2015—2016年)的IPD血清型变化,PCV13覆盖血清型IPD发病率降低(分别为7.7/10万、3.5/10万和2.3/10万, $P<0.05$),而非PCV13血清型IPD升高(4.5/10万、4.6/10万和6.0/10万, $P<0.05$)。Spn脑膜炎发病率在各时期保持稳定,分别为0.9/10万、0.8/10万和1.0/10万。PCV引入后期最常见的血清型为8、3、12F和9N。非PCV13血清型发病率的增加抵消了儿童引入PCV13后降低成人IPD的效果。

Guillermo等^[120]对巴塞罗那的监测医院IPD病例分析发现,在PCV13引入5年后,<5岁IPD发病率显著下降(2016年与2011年发病率比值为0.5),但≥65岁老年人IPD发病率显著增加(2016年与2011年发病率比值为1.4)。PCV13覆盖血清型所致IPD在各年龄组的比例均显著下降:<5岁从59%降至38.1%,5~17岁从82.7%降至59%,18~64岁从47.8%降至34.1%,≥65岁从48.2%降至37%。3种主要血清型在PCV13引入早期和后期变化情况:<5岁人群由1、24F和19A变为24F、14和10A;5~17岁无变化,均为1、12F和14;18~64岁由1、12F和8变为8、12F和3;≥65岁由3、19A和7F变为3、14和12F。非疫苗覆盖血清型的上升可能与

PCV 接种率不够高有关,2013 年估算 <2 岁儿童的 PCV10 和 PCV13 的接种率分别为 4% 和 64%。

比利时在当地 PCV13 与 PCV10 转换期(接种程序为 8 周龄、16 周龄和 12 月龄 3 剂)开展健康儿童鼻咽部携带 Spn 的调查发现,Spn 携带率持续保持稳定(>75%),非 PCV13 覆盖血清型所占比例下降(由 94.6% 降至 89.7%),而 PCV13 覆盖但非 PCV10 覆盖血清型(3、6A、19A)所占比例上升,以 19A 型最常见(占 87.9%)^[121]。

英国在 2014—2018 年 IPD 监测发现,非 PCV13 覆盖血清型占 20.1%,8、12F 和 9N 血清型合计占 37.5%。8 和 12F 血清型在年轻的健康人群中更易引起 IPD,致死率较低,而 9N 血清型在老年合并症患者中较高的病死率^[122]。德国实施 PCV13 婴儿免疫 3~7 年内,成人 CAP 病例 PCV13 覆盖血清型以 3 血清型为主^[123]。

加拿大 2010 年引入 PCV13 取代 PCV10,各年龄组 PCV13 覆盖血清型引起的 IPD 发病率显著下降,其中 <5 岁儿童和 ≥65 岁成人的发病率下降幅度最大,除 <1 岁婴儿外,所有年龄组的非疫苗覆盖血清型的发病率都有增加趋势,3 和 22F 血清型的发病率显著增加,分别从 2007 年的 0.42/10 万、0.31/10 万升至 2017 年的 0.98/10 万、0.72/10 万^[124]。

PCV13 于 2010 年在美国上市,2014—2017 年美国 8 家儿童医院 IPD 分析发现,PCV13 覆盖血清型占 23.9%,其中 3、19A 和 19F 血清型占 91%,最常见的非 PCV13 血清型为 35B、23B、33F 和 22F;非 PCV13 血清型 IPD 儿童合并基础疾病的比例更大^[125]。美国于 2012 年起推荐免疫功能受损的 ≥19 岁成人联合接种 PCV13 和 PPSV23,Ahmed 等^[126]比较 2013—2014 年和 2007—2008 年的 IPD 发病率发现,儿童引入 PCV13 后成人 IPD 发病率下降,无论有无 PCV13 接种指征的成人中 PCV13 覆盖血清型 IPD 降幅相似,说明收益主要源自儿童接种 PCV13 的间接作用,而非成人接种的直接效果。

自 2010 年起 PCV13 在葡萄牙作为自费疫苗使用,Silva-Costa 等^[127]发现 2012—2015 年儿童 IPD 由 PCV13 覆盖血清型导致的比例为 57.8%。哥伦比亚于 2012 年纳入 PCV10(2、4、12 月龄共接种 3 剂),Camacho 等^[128]对波哥大 10 家医院 2008—2017 年 IPD 儿童病例分析发现,19A 血清型所占比例为 17.7%,并随时间推移呈上升趋势,2008—2011 年为 4.4%,2014—2017 年升至 32.4%。2004 年 6 月至 2018 年 5 月荷兰的 9 家哨点医院开展 IPD 监测,评估 PCV7 转换为 PCV10 的影响,Vestjens 等^[129]发现儿童和年轻人 IPD 发病率持续下降,但由于出现了非疫苗血清型发病率增加,PCV7 转换为 PCV10 没有对老年人 IPD 显现边际收益。

日本在 2013 年由 PCV13 取代 PCV10,2015—2017 年全国儿童侵袭性和非侵袭性 Spn 病例监测发现,IPD 最常见的血清型是 24F,其次是 12F、15A 和 15B/C,并发现研究期间 12F 呈升高趋势而 24F 显著降低,导致 12F 在 2017 年成为最常见的血清型。IPD 分离株中 PCV7 和 PCV13 的血清型覆盖率分别为 0.8% 和 9.2%。非 IPD 分离株的血清型以 15A 为主,35B、15B/C 和 19A 次之^[130]。日本自 2014 年对 ≥65 岁的成人实施 PPV23 和 PCV13 接种,Noguchi 等^[131]回顾 229 例成

人 Spn 肺炎的血清型比例发现,PPV23 覆盖血清型的比例从 2011 年的 71.4% 下降至 2014 年的 52.2%,但在 2015—2017 年基本保持不变。PCV7 覆盖血清型的比例从 2011 年的 46.4% 降至 2014 年的 4.3%;但该比例从 2015 年开始上升,2017 年达 20.6%。在 PCV7 覆盖的血清型中,19F 血清型呈持续上升趋势。

Kim 等^[132]2012—2017 年在亚洲部分国家(韩国、中国、马来西亚、新加坡、菲律宾和泰国)的 66 家医院开展 IPD 或 CAP 成人患者(≥50 岁)Spn 监测发现,PCV13 覆盖血清型在韩国占 37.0%,中国占 53.4%,马来西亚占 77.2%,菲律宾占 35.9%,新加坡占 68.7%,泰国占 60.2%。主要血清型分别为 19F(10.4%)、19A(10.1%)和 3(8.5%),各国血清型分布不同。同时,亚洲国家出现了 11A、15A、35B、23A 等多重耐药非 PCV13 血清型菌株。

印度于 2016 年 12 月至 2017 年 7 月开展儿童 Spn 肺炎病例和携带者调查发现,最常见的血清型是 6A、6B、14、19A、19F 和 23F,均由 PCV13 覆盖^[133]。孟加拉国于 2015 年引入 PCV10 时评估了当地 IPD 血清型基线水平,0~59 月龄儿童 IPD 的 70% 为疫苗血清型,该人群 IPD 发病率为 36.3/10 万人年,80% 发生在 <2 岁儿童^[134]。

俄罗斯于 2014 年引入 PCV13(2、4.5、15 月龄 3 剂),该国北部阿尔汉格尔斯克地区在 PCV13 上市前开展儿童 Spn 携带率调查^[135],<7 岁儿童鼻咽拭子检测发现无症状携带比例高,36 月龄达到高峰(57%),PCV13 覆盖 67.3% 的血清型。Sidorenko 等^[136]2016—2018 年在圣彼得堡等 6 市多中心调查 <6 岁健康儿童鼻咽部 Spn 血清型,与未接种疫苗的同龄人相比,≥1 剂 PCV13 接种儿童的疫苗血清型携带比例较低(49.9% vs. 61.4%, $P < 0.001$),同时显示,非疫苗血清型的携带比例增加(50.0% vs. 38.6%, $P < 0.001$),尤其 15A/15F 在全程免疫儿童中更为普遍(12.5% vs. 2.7%; $P < 0.05$)。

2014 年尼日尔引入 PCV13(6、10、14 月龄 3 剂),Ousmane 等^[137]分析引入 PCV13 之前(2010—2012 年)和之后(2016—2018 年)的细菌性脑膜炎病例的 Spn 血清型,2010—2012 年 3/4 的血清型为 PCV13 相关血清型,2016—2018 年该比例在所有年龄组都有所下降,以 <5 岁降幅最大(从 74.0% 降至 28.1%; $P < 0.05$)。≥5 岁有 PCV13 接种史者疫苗覆盖血清型占肺炎球菌脑膜炎的 50% 以上,以 1 血清型为最常见,但在 <5 岁不常见。

2013 年布基纳法索 PCV13 纳入儿童常规免疫(8、12、16 月龄 3 剂),全国脑膜炎病例监测发现,与 2011—2013 年相比,2017 年所有年龄组的 PCV13 覆盖血清型发病率显著降低,<1 岁儿童下降幅度最大(77%)。在所有年龄组中,PCV13 覆盖其他血清型的发病率下降幅度大于 1 血清型,非 PCV13 覆盖血清型的发病率也下降。2017 年病例中 45% 为 1 血清型,12% 为 PCV13 其他血清型^[138]。

多哥在首都洛美的哨点医院分析 <5 岁细菌性脑膜炎患儿的脑脊液发现,开展 PCV13 接种(6、10、14 月龄 3 剂)后,Spn 导致的脑膜炎病例减少了 88.1%^[139]。津巴布韦在 2012 年引入 PCV13,基于哈拉雷市中心医院 <5 岁儿童肺炎和脑膜炎病例分析发现,开展 PCV13 接种后,12~59 月龄儿童脑膜

炎住院率每年平均下降30%,0~11月龄无变化。由PCV13覆盖血清型引起的脑膜炎从2011年的100%下降到2016年的50%^[140]。Haggie等^[141]分析澳大利亚2011—2018年一所大型儿科医院的脓胸病例发现,尽管PCV13接种率很高,Spn仍是最常见的病原菌(39%),其中3血清型的检出率最高(27%)。

PCV10于2010年引入巴西常规免疫,圣保罗市在2010年、2013年和2017年开展儿童鼻咽携带Spn调查,与2010年相比,2013年和2017年的疫苗覆盖血清型携带率分别下降了90.9%和95.5%,非疫苗覆盖血清型分别增加了128%和185%,以6C、15B、19A、15A和16F血清型为主。2017年6A血清型减少,19A血清型增加^[142]。

2011年马拉维引入PCV13(6、10、14周龄3剂),2015—2018年监测发现儿童Spn携带率虽在开展PCV13接种后下降,但残存携带的比例仍较高,以3、19F、23F、14、6A等血清型所占比例较高^[143]。

2013年莫桑比克将PCV10纳入国家扩大免疫规划(2、3、4月龄3剂),引入PCV10之前,<5岁儿童IPD和携带者最常见的血清型为6A(17.5%)、6B(15.0%)、14(12.5%)、23F(10.0%)和19F(7.5%),引入之后最常见的血清型为6A(36.7%)、13(10%)、1(10.0%)、6B(6.7%)和19A(6.7%),6A血清型不包括在PCV10中^[144]。

(2)中国血清型分布:1980—2008年中国文献的系统回顾研究表明^[145],14、19A和19F血清型是中国<5岁儿童肺炎和脑膜炎病例中最常见的血清型,PCV7可覆盖<5岁儿童约79.5%的血清型。

韦宇等^[146]对中国PD血清型分布的系统评价显示,≤18岁人群疫苗血清型覆盖情况为:1996—2004年PCV7为59.5%,PCV13为75.7%;2005—2013年PCV7为60.2%,PCV13为84.8%。≤5岁人群IPD的疫苗血清型覆盖情况为:PCV7为60.2%,PCV13为87.7%,PCV13可提供更高的血清型覆盖率。傅锦坚等^[147]系统评价中国内地健康儿童鼻咽部携带Spn及其血清型分布显示,Spn携带率为21.7%;PCV7覆盖携带者血清型的47.3%,PCV13为64.1%。

Lyu等^[148]系统评价了2006—2016年中国Spn血清型分布,最主要的血清型为19F、19A、23F、14和6B。PCV13对侵袭性和非侵袭性血清型的覆盖率分别为76.2%~95.2%和59.0%~98.8%,PPV23则分别为84.0%~98.3%和67.9%~99.1%。

Men等^[149]回顾2000—2018年文献,对中国内地儿童IPD血清型进行汇总分析,发现主要血清型为19A、19F、14、23F和6B,估计PCV13的血清型覆盖率为90.4%。Fu等^[150]采用随机效应模型于2000—2016年9月发表的16篇文献进行Meta分析,发现儿童血清型以19F、19A、14、6B和23F为主,PCV7、PCV10和PCV13的血清型覆盖率分别为60.8%、65.1%和90.0%。

中国香港地区对IPD儿童病例,按照PCV引入之前(1995—2004年)、自费疫苗时期(2006—2009年期间)、引入常规免疫之后(2010—2014年PCV7、PCV10和PCV13混合使用)以及常规实施期(2015—2017年仅使用PCV13),<

2岁和2~5岁的IPD发病率分别下降了85%和35%,其中PCV7覆盖的血清型减少了97%,在常规实施期,59%的疾病是由3血清型引起的^[151]。

4 疫苗

4.1 疫苗研发进展 肺炎球菌疫苗是预防Spn感染的最有效手段。其使用历史最早可追溯到1911年Wright发明的全菌体疫苗,预防大叶性肺炎。目前已上市的疫苗为肺炎球菌多糖疫苗(Pneumococcal polysaccharide vaccine,PPV)和肺炎球菌多糖结合疫苗(Pneumococcal conjugate vaccine,PCV),研发设计均基于Spn荚膜多糖,涵盖了导致PD的最常见血清型。

4.1.1 多糖疫苗 早期4价的Spn荚膜多糖疫苗的保护效果已于1945年被证实^[152],但抗生素和化学药物的出现使已初步发展起来的多糖疫苗研发和应用停滞不前,随后抗生素耐药菌株的出现使得疫苗研发再次被提上日程。1977年美国成功研制出14价肺炎球菌多糖疫苗(PPV14),1978年由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)批准上市。1983年美国率先成功研制出PPV23并广泛使用,覆盖的血清型包括1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和33F^[153]。PPV为非T细胞依赖性抗原,在<2岁婴幼儿体内难以产生有效的保护性抗体,且不同人对不同血清型应答高低不一。目前在中国批准上市使用的PPV23有4种,分别由默沙东(中国)有限公司、成都生物制品研究所有限责任公司、玉溪沃森生物技术有限公司和北京民海生物科技有限公司生产。

4.1.2 多糖结合疫苗 PCV将Spn荚膜多糖与蛋白质共价结合,从而荚膜多糖抗原由非T细胞依赖性抗原转变为T细胞依赖性抗原,使婴幼儿在免疫后能产生良好的抗体应答,且能产生记忆应答。已批准上市的PCV有PCV7、PCV10和PCV13。

PCV7于2000年由惠氏(Wyeth)公司研发成功并经美国批准上市,含4、6B、9V、14、18C、19F和23F血清型^[57],目前已被PCV13替代。PCV10含1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F血清型,于2009年由葛兰素史克(GlaxoSmithKline)公司研制成功并经欧盟批准上市。PCV13含1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F血清型,由辉瑞公司(原惠氏公司)于2010年研制成功并经美国批准上市。由玉溪沃森生物技术有限公司生产的国产PCV13于2020年在中国上市。目前中国批准上市使用的PCV13有两种,分别由辉瑞公司和玉溪沃森生物技术有限公司生产。

4.1.3 未来疫苗 PCV也存在着血清型选择、荚膜血清型转换、制备过程复杂、成本价格较高等问题,研究者开始关注其他方向的研究。①结合疫苗:包括PCV15、PCV20在内覆盖更多血清型的多糖结合疫苗^[154-155]。②蛋白疫苗:用Spn蛋白作为潜在候选疫苗,包括Spn溶血素(Ply)、Spn表面蛋白A(PspA)、表面蛋白C(PspC)、胆碱结合蛋白A(PcpA)等,其中PspA和Ply是目前首选的候选疫苗^[156]。Spn表面的蛋白抗原没有血清型的局限,并已证实有很好的免疫原性和有效的免疫保护力,因此是肺炎球菌疫苗发展的方向之一。③重组蛋白疫苗:将两种或以上Spn蛋白构建一种融合蛋白作为疫苗成分,目前已有一些研究得到了很好的实验结果^[157]。

④联合疫苗:着眼于将 Spn 蛋白疫苗研究中的候选因子混合在一起,增强保护效能,将多种 Spn 蛋白质混合制成联合疫苗,是一个新的研究方向^[158-160]。但尚无一种联合疫苗得到认可,需要继续尝试找出更好的组合。⑤脱氧核糖核酸(DNA)疫苗:对于 DNA 疫苗的研究,在动物中已得到开展。有结果表明^[161],动物研究中 Spn DNA 通过刺激 B 细胞产生抗体和诱导吞噬细胞而在宿主保护机制中发挥非特异性作用。⑥减毒活疫苗:其免疫原是完整细胞蛋白,不存在血清型依赖问题,保护范围较广,而且制备工艺较其他疫苗简便,一旦研制成功,其价格低廉的优势将有利于满足发展中国家的防病需要。但制备减毒活疫苗过程中减毒的过程比较难,限制了此类疫苗的研发^[162]。⑦全细胞疫苗(Whole cell vaccine, WCV)^[163-164]:将减毒或灭活的 Spn 菌体整个注入到宿主体内,为免疫协同应答提供了多个作用靶点,并且其生产的低成本也为在发展中国家的推广创造了条件。目前美国正在进行全细胞疫苗临床试验的第一阶段研究以探究其安全性与免疫原性。但是全细胞疫苗目前仍存在很多隐患,疫苗的保护效力受到灭活方法、给药途径、免疫途径等多因素的影响,仍需要更多的研究去探索。

4.2 疫苗免疫原性 肺炎球菌疫苗的免疫原性是反映疫苗接种后产生保护作用的间接指标。常用的免疫原性评价指标有各血清型 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例、各血清型 IgG 抗体几何平均浓度(Geometric mean concentration, GMC)、各血清型 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 的比例、各血清型 OPA 抗体几何平均滴度(Geometric mean titer, GMT)。IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 或 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 与预防 IPD 的保护力有很好的相关性,但是预防 Spn 中耳炎、肺炎或鼻咽部定植的 IgG 抗体浓度和 OPA 抗体滴度尚无统一论^[165]。

儿童接种 PCV 基础免疫 2 剂或 3 剂再加强 1 剂后均能产生较好的免疫应答,但 2 剂基础免疫后 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例和 GMC 略低于 3 剂基础免疫,加强免疫能够产生良好的回忆反应。PCV13 在较大儿童和既往接种过 PCV7 儿童中也具有良好的免疫原性。成人接种 PCV13 可诱导的免疫应答等于或优于 PPV23。PPV23 也可诱导出明显的免疫应答,但是各型血清阳转率差异较大。PCV-PPV23 序贯程序较 PPV23-PCV 序贯程序产生的 OPA 抗体应答高。PCV 或 PPSV23 在免疫功能正常的特殊人群中可诱导与健康人群相似的免疫应答,但在免疫功能抑制特殊人群中诱导的免疫应答会减弱。

4.2.1 PCV 免疫原性

(1)PCV7 和 PCV13“3+1”免疫程序能诱导良好的免疫应答:婴儿 3 剂基础免疫和 1 剂加强免疫的免疫程序,即在 6 周岁时启动基础免疫,每剂间隔 4~8 周;1~2 岁接种加强剂。①3 剂基础免疫免疫原性:PCV7 基础免疫后,各血清型 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例 $\geq 87\%$ 、OPA 抗体 $\geq 1:8$ 的比例 $\geq 80\%$ ^[166]。接种 PCV7 儿童对 6A、19A 血清型有交叉保护。但是 19A 血清型 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 的比例远低于 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 比例,说明诱导产生的 19A 血清型抗体功能较弱,与美国引入 PCV7 后未观察到疫苗对 19A 血清型的保护力结

果一致^[113]。PCV13 基础免疫后,各血清型 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 82\%$,仅一项研究显示 6B 血清型的 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例为 72.6%。各血清型 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 的比例均 $\geq 84\%$ 。②加强免疫免疫原性^[166]:PCV7 和 PCV13 加强免疫后 7 种共有血清型的 IgG 抗体 GMC 均高于基础免疫后,PCV13 的额外 6 种血清型中 5 种亦高于基础免疫后,部分研究显示仅 3 血清型未升高或增高倍数较低。加强免疫后 PCV7 和 PCV13 的 7 种共有血清型 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 比例均 $\geq 96.7\%$;其余 6 种血清型均 $\geq 97.8\%$ 。PCV7 和 PCV13 加强免疫后 7 种共有血清型的 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 的比例均大于等于基础免疫后的比例,PCV13 额外 6 种血清型 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 的比例除 6A 和 3 血清型外,其余 4 种血清型均高于基础免疫后的比例。

PCV13 在中国儿童中的免疫原性良好。进口 PCV13 按照 2、4、6 月龄接种程序完成基础免疫后 1 个月,13 种血清型 IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 94.7\%$ 。12 月龄加强免疫后各血清型 IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 98.6\%$ ^[167]。国产 PCV13 在河南、河北、山西省的多中心临床研究显示,在 6 月龄及以下人群中,按照 2、4、6 或 3、4、5 月龄完成基础免疫以及 12~15 月龄加强免疫后,13 种血清型 IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 97.89\%$ ^[168]。

(2)PCV7 和 PCV13“2+1”免疫程序诱导的免疫应答亦较好:PCV7 和 PCV13“2+1”免疫程序诱导产生的免疫应答与“3+1”程序相当,但 2 剂基础免疫后各血清型 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例和 GMC 均略低于 3 剂基础免疫。婴儿 2 剂基础免疫和 1 剂加强免疫免疫程序,即 2 剂基础免疫在婴儿 6 周岁时开始,间隔时间在低龄婴儿最好在 8 周以上,在 ≥ 7 月龄的婴儿中最好间隔 4~8 周或更长;在 9~15 月龄时加强免疫 1 剂。在“2+1”程序中,PCV13 与 PCV7 均诱导出较强的免疫应答^[166]。但是基础免疫后各血清型 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例和 GMC 均略低于 3 剂基础免疫,尤其是 6B 和 23F 血清型。“2+1”免疫程序也能诱导回忆反应。加强免疫后 PCV7 和 PCV13 的 7 种共有血清型 OPA 抗体 $\geq 1:8$ 比例均 $\geq 93.4\%$;其余 6 种血清型均 $\geq 98.7\%$ ^[167]。“2+1”免疫程序中所有血清型的 OPA 抗体 GMT 高于基础免疫后。

中国婴儿按照 3、5 月龄接种 2 剂进口 PCV13 后除 6B 血清型外其余血清型 IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均与按照 2、4、6 月龄程序或 3、4、5 月龄程序接种 3 剂疫苗者相当。接种 2 剂者 IgG 抗体 GMC 和 OPA 抗体 GMT 略低于 3 剂者。接种加强剂后,2 剂组和 3 剂组免疫原性无显著性差异^[169]。国产 PCV13 在 7~11 月龄人群中完成 2 剂基础免疫和 12 月龄后 1 剂加强免疫后,13 种血清型 IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 93.01\%$ ^[168]。

(3)PCV13 在较大年龄儿童中也具有较好的免疫原性:既往未接种过肺炎球菌疫苗、无疫苗接种禁忌、无免疫功能低下且未患过 Spn 引起的相关疾病的健康儿童中,24~72 月龄接种 1 剂 PCV13,12~24 月龄接种 2 剂 PCV13,或者 7~12 月龄接种 2 剂 PCV13 且 12~16 月龄加强免疫 1 剂;3 种免疫程序免疫后诱导的 13 种血清型 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 88\%$,24~72 月龄接种 1 剂 PCV13 组大部分血清型 IgG 抗体 GMC 低于其他两组;3 种免疫程序诱导的 13 种血清型

IgG抗体GMC均不低于既往报告的3剂基础免疫获得的结果;若与“3+1”免疫程序相比,大部分血清型GMC较低^[170]。国产PCV13在12~23月龄人群中完成2剂免疫程序后,13种血清型IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 96.83\%$;在24~71月龄的人群中完成1剂免疫程序后,13种血清型IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 96.46\%$ ^[168]。

(4)既往接种过PCV7者接种PCV13免疫原性:1或2剂PCV13能加强PCV7诱导的7种血清型IgG抗体应答,能诱导针对额外6种血清型合理的免疫应答,但是PCV7-PCV13序贯程序加强免疫后诱导的针对额外6种血清型的IgG抗体GMC低于4剂PCV13程序。

既往接种过PCV7的15~23月龄儿童接种2剂PCV13(间隔 $\geq 56 \text{d}$)和24~60月龄儿童接种1剂PCV13,两组的7种共有血清型抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例均 $\geq 98.2\%$,其余6种血清型抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的比例 $\geq 92\%$,较大龄儿童其余6种血清型抗体GMC高于基础免疫后,原因可能为已有Spn鼻咽部定植^[171]。

接种4剂PCV13、接种4剂PCV7、PCV7基础免疫+PCV13加强免疫三组进行比较,PCV7/PCV13组加强免疫后的额外6种血清型IgG抗体GMC高于3剂PCV13基础免疫后,但除3血清型外,其余5种血清型低于4剂PCV13组加强免疫后。对7种共有血清型,3组均诱导产生强免疫应答,PCV7组略高于其余2组,加强免疫后PCV7/PCV13组除6B外其余血清型均低于PCV7组,除6B、18C、23F外其余4种血清型均低于PCV13组^[172]。

既往接种2剂PCV7者接种1剂PCV13后可诱导产生13种血清型IgG抗体GMC增高;该程序诱导产生的额外6种血清型抗体GMC与其他研究报告的3剂PCV13的结果无显著性差异^[173]。

(5)PCV13在成人中的免疫原性:1剂PCV13在成人中具有有良好的免疫原性,可诱导疫苗各血清型OPA抗体滴度显著升高,且年轻人群中的免疫应答优于年长人群。既往未接种过肺炎球菌疫苗的18~49岁成人接种1剂PCV13后,除3型外其余12种血清型的OPA抗体GMT均高于60~64岁组,且18~29岁组的免疫应答最高^[174]。在既往未接种过肺炎球菌疫苗且免疫功能正常的老年人中,接种1剂PCV13后所有血清型的OPA抗体滴度较接种前均显著升高。印度50~59岁和60~69岁人群中OPA抗体GMT无显著性差异^[175]。荷兰 ≥ 65 岁人群中发现相似的结果,且在 ≥ 80 岁人群中OPA抗体滴度和IgG浓度仍高于疫苗接种前,且在有无基础疾病老年人中无显著性差异^[176]。

4.2.2 PPV23免疫原性 在免疫功能正常的成人中,用PPV23进行免疫接种可以诱导血清型特异性抗荚膜抗体水平显著增高,在老年人中也是如此^[177-182]。PPV23能诱导 ≥ 65 岁人群12种疫苗血清型(1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F)的功能性免疫应答。免疫后65~74岁组和 ≥ 75 岁组的OPA抗体GMT均显著增高,两组免疫后较免疫前抗体增长倍数和4倍增高比例均无显著性差异^[183]。老年人首次接种疫苗后4年以上复种疫苗,其抗荚膜抗体水平明显升高^[184-185]。日本 >70 岁人群间隔至少5年(5~11年)复种

1剂PPV23,型别特异的IgG抗体GMC和6种(3、4、6B、14、22F和23F)型别特异的OPA抗体GMT在不同间隔(分别间隔5、6、7、8、9~11年)组间是相似的,且与初次接种疫苗后的抗体水平相当^[186]。对60岁以上老年人接种1剂PPV23前后采血检测OPA抗体发现,随着年龄的增大,血清OPA抗体阳转率有下降趋势^[187]。

PPV23在2岁以上人群中的免疫原性良好。 <2 岁婴幼儿对大多数血清型的Spn荚膜多糖抗体应答很弱^[188-190]; ≥ 2 岁儿童一般在疫苗接种后产生明显的抗体水平升高^[191-193]。中国两项在 >2 岁健康儿童中开展的PPV23免疫原性研究表明,PPV23可诱导出明显的免疫应答,23种血清型抗体的2倍增长率在44.52%~97.01%之间^[194-195]。

4.2.3 PCV13与PPV23免疫原性比较 1剂的PCV13与PPV23非劣效比较时,对于大多数共有血清型,PCV13免疫原性比PPV23高,具有显著性差异。60~64岁之前未接种过肺炎球菌疫苗者中,接种1剂PCV13者诱导的两种疫苗共有的12种血清型OPA抗体GMT中,3、5、14和19F血清型OPA抗体GMT与接种1剂PPV23者无显著性差异,其余8种共有血清型的OPA抗体GMT高于接种1剂PPV23者^[196]。2019年最新发表的系统评价显示,在50岁以上人群中1剂PCV13诱导的免疫应答优于PPV23。PCV13组10种血清型(1、4、5、6A、6B、9V、18C、19A、19F和23F)OPA抗体GMT显著高于PPV23组^[197]。另一项研究表明了相似的结果,且50~59岁人群接种1剂PCV13诱导的免疫应答优于60~64岁人群^[198]。

4.2.4 PCV和PPV23序贯程序的免疫应答 PCV-PPV23序贯程序较PPV23-PCV序贯程序产生的OPA抗体应答高^[125-128]。在既往接种过1剂PPV23且已间隔至少5年的 ≥ 70 岁者中,接种1剂PCV13诱导的3和14血清型OPA抗体GMT,与接种1剂PPV23诱导的OPA抗体GMT无显著性差异,其余10种血清型OPA抗体GMT高于接种1剂PPV23者^[199]。接种PPV23后1年接种PCV13,与接种PCV13后1年接种PPV23相比,前者的OPA抗体应答低于后者^[200]。接种PCV7或PCV13后分别间隔2、6、12个月或3~4年再接种PPV23,结果表明,PPV23接种后抗体水平高于PCV接种前基线^[177-179,200]。在 ≥ 50 岁人群中,PCV13-PPV23序贯接种后各血清型OPA抗体GMT均高于单独接种PPV23组;除4、6A、9V外,其他型OPA抗体GMT均高于与单独接种PCV13组;PCV13-PPV23序贯接种诱导的免疫应答优于1剂PPV13或PPV23^[198]。在 ≥ 70 岁人群中,PPV23-PCV13序贯接种后13种血清型OPA抗体GMT均低于接种1剂PCV13者^[198]。

4.2.5 同时接种的免疫原性 PCV与含白喉、破伤风、百日咳(无细胞和全细胞疫苗)、乙型肝炎、脊髓灰质炎(灭活疫苗和口服减毒活疫苗)、b型流感嗜血杆菌、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、水痘、C群脑膜炎球菌(结合疫苗)、轮状病毒等抗原成分的单价疫苗或联合疫苗同时接种,其免疫原性不会发生明显改变^[201-202]。既往接种过PPV23的成人同时接种PCV13和四价流感疫苗的免疫应答非劣效于单独接种疫苗组^[203]。同时接种PCV13和四价脑膜炎球菌结合疫苗前3~4周接种无细胞百白破疫苗与同时接种3种疫苗和接种无细

胞白破疫苗前接种两种疫苗相比,7种血清型(1,3,4,5,14,18C和9V)的型别特异OPA抗体GMT显著下降,表明同时接种PCV13和四价脑膜炎球菌结合疫苗前3~4周接种无细胞白破疫苗可能会影响PCV13在成人中的免疫应答^[204]。

PPV23与三价流感疫苗^[205-206]、四价流感疫苗^[207-208]和带状疱疹疫苗^[209]同时接种,与单独接种相比,两种疫苗的免疫原性均未受到影响。

4.2.6 在特殊人群中的免疫原性

(1)PCV在特殊人群的免疫原性:免疫功能低下或免疫抑制人群如HIV感染、骨髓或器官移植、血液肿瘤、慢性肝病、炎症性肠病、正在使用免疫抑制治疗、慢性肾或呼吸道疾病病例,疫苗应答均会减弱^[210-219]。骨髓移植病例的应答减弱可能长达4~10年。严重B细胞缺乏患者抗体应答功能受损致疫苗无应答。多发性骨髓瘤患者接种1剂PCV13可诱导短暂的免疫应答,可能需要复种来诱导有效的保护^[220]。但一项研究显示,接受免疫抑制治疗的类风湿关节炎患者接种1剂PCV13仍可诱导有效的免疫应答,与健康对照相比,仅7F血清型应答降低^[221]。

有基础疾病但无免疫抑制人群,如无脾、实体肿瘤、用TNF- α 抑制剂治疗、风湿病、类风湿关节炎、原发性干燥症、糖尿病、镰状细胞病、系统性硬化症、系统性血管炎病例和年纪较大的健康老人中,疫苗应答不会减弱^[17,217-219,221-225]。

12~71月龄有基础疾病(HIV感染、肾脏或肺部疾病)接种2剂PCV13与健康儿童接种1剂PCV13诱导的免疫应答相似^[226]。既往未接种PPV23的慢性血液透析患者接种1剂PPV23或PCV13均能诱导至少1年的免疫应答,且似乎PCV13诱导的免疫应答更强。既往接种过PPV23患者对PCV13的免疫应答较未接种者弱^[227]。

PCV7在免疫功能正常的早产儿中具有较好的免疫原性。无免疫缺陷和严重疾病的早产儿按照2、4、6、16月龄接种4剂PCV7,接种后7种血清型抗体浓度均高于0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[228]。

(2)PPV23在特殊人群的免疫原性:大部分观察性研究显示,PPV23在实体器官移植(肾、心脏、肝)患者中能够诱导出与健康人群相当的免疫应答^[229]。接种1剂PPV23在健康老年人中诱导的免疫应答高于结核病康复者,结核病康复者的免疫应答高于HIV感染者^[230]。中至重度的哮喘患者接种1剂PPV23后产生的荚膜多糖抗体浓度较低^[231]。重度烧伤患者烧伤期间接种PPV23可诱导有效的免疫应答,但神经系统手术患者接种疫苗后诱导的免疫应答减弱^[231]。造血干细胞移植患者移植后3~6个月或12个月接种PPV23均可诱导免疫应答,但后者诱导的免疫应答更持久^[232]。

(3)两种疫苗序贯接种在特殊人群中的免疫原性:未接受免疫抑制剂治疗的感染性肠病患者接种1剂PPV23,间隔2个月接种1剂PCV13可诱导有效的免疫应答,但免疫抑制治疗者的免疫应答减弱^[233]。系统性红斑狼疮患者接种1剂PCV13后接种PPV23,有约2/3的患者产生有效应答,无免疫应答可能与继发或先天免疫功能损伤有关^[234]。HIV感染成人接种PCV13间隔12个月再接种PPV23,3和14血清型抗体IgG水平较接种前显著升高,且CD4⁺细胞计数高者的抗体

浓度较高。但表达非转换IgM的記憶性B细胞计数下降,提示PPV23接种削弱了PCV13诱导的免疫记忆^[235]。既往接种过PPV23的无脾儿童再接种PCV与再接种PPV23相比,抗体应答会持续更长时间^[233]。何杰金淋巴瘤病例联合使用两种疫苗也会改善免疫应答^[236]。但对器官移植患者,两种疫苗联合使用不会改善其免疫应答^[237]。

4.3 疫苗的效力或效果 PCV引入已显著降低疫苗接种人群的Spn相关疾病,如IPD、CAP、AOM、鼻窦炎等疾病发生率和鼻咽部携带率,非疫苗接种人群的上述疾病发生率也有所下降。PCV13与PCV7相比,前者降低上述疾病发生率和鼻咽部携带率的效果更优。PPV23接种后,可预防IPD的发生;但其保护效力在老年人中随着年龄的增加而下降。

4.3.1 PCV7 一项临床试验数据表明^[238],在全程免疫的婴儿中PCV7预防疫苗血清型IPD的效力为97.4%(95%CI:82.7%~99.9%)。另一项综述结果表明^[239],<2岁健康儿童中PCV7预防疫苗覆盖血清型IPD的效力为80%(95%CI:58%~90%);预防全因IPD的效力为58%(95%CI:29%~75%);预防符合WHO标准的胸部X线确诊CAP的效力为27%(95%CI:15%~36%);预防临床诊断CAP的效力为6%(95%CI:2%~9%)。另一项随机对照试验研究了PCV7对AOM的预防效力^[240],结果表明,疫苗预防实验室确诊的疫苗血清型AOM的效力为57%(95%CI:44%~67%);预防全部Spn血清型引起AOM的效力为34%(95%CI:21%~45%);预防全因急性AOM的效力是6%~7%。南非儿童使用“2+1”(6、14、40周龄)免疫程序,队列研究显示PCV7可降低疫苗血清型Spn携带^[241]。

婴儿接种PCV7能够减少未接种人群的IPD发生率。1998—2008年18~49、50~64和 ≥ 65 岁人群的IPD发生率分别下降34%、14%和37%。美国CDC数据显示,接种PCV7可使疫苗血清型引起的疾病发生率下降90%~93%,其中年轻人全因CAP住院率明显下降^[242]。

4.3.2 PCV13

(1)预防IPD的效果:PCV13应用已显著降低婴幼儿(包括接种和未接种者)IPD发生率,PCV13降低IPD发生率的效果优于PCV7。

美国使用“3+1”(2、4、6、12月龄)免疫程序,当65%的18月龄儿童完成免疫程序,且63%的14~59月龄全程接种PCV7儿童补种1剂PCV13后,与继续使用PCV7相比,IPD发生率下降了64%(95%CI:59%~68%)。由6种新血清型引起的IPD发生率下降了93%(95%CI:91%~94%)。成年人IPD发生率下降12%~32%。由6种新血清型引起的IPD发生率下降58%~72%,以18~49岁成年人效果最好。PCV13引入3年后约可预防1万例IPD儿童病例和2万例成年病例,减少3000例死亡,其中97%是成年人^[243]。美国一项匹配病例对照研究显示,PCV13针对所有原因引起的IPD保护率为60.2%(95%CI:46.8%~70.3%),针对13种疫苗血清型IPD的保护率为86.0%(95%CI:75.5%~92.3%),针对非抗生素敏感型IPD的保护率为65.6%(95%CI:44.9%~78.7%)^[244]。由于PCV13的引入,美国肺炎球菌性疾病和未分型脓胸病例发

病减少^[245],非抗生素敏感型IPD发病在多个年龄组均有所下降^[246]。

加拿大也使用“3+1”免疫程序。PCV13引入3年后,<5岁儿童IPD发生率由18/10万降至14.2/10万,但≥5岁人群的IPD发生率(9.7/10万)未改变。PCV13血清型的构成比明显下降,儿童由66%降至41%;≥5岁人群由54%降至43%^[247]。

英国和威尔士使用“2+1”(2、4、12月龄)免疫程序,疫苗接种率超过90%,2013—2014年度与PCV13引入前相比,全年龄组的IPD发生率下降32%,发生率比(Incidence rate ratio, *IRR*)为0.68(95%*CI*:0.64~0.72);PCV7血清型病例减少86%,另6种血清型病例减少69%,下降最多的年龄组为<2岁(89%)和2~4岁(91%);未接种成年人中也有明显下降(64%~72%),与PCV7引入前相比,IPD发生率下降56%(*IRR*=0.44,95%*CI*:0.43~0.47)^[248]。英国一项病例对照研究显示,使用“2+1”免疫程序后,针对PCV7血清型IPD的保护率为92.0%(95%*CI*:81.7%~96.7%),针对另6种血清型的保护率为73.7%(95%*CI*:31.1%~89.9%)^[249]。

澳大利亚使用“3+0”(2、4、6月龄)免疫程序,接种率超过92%,9年后IPD的*IRR*为0.53(95%*CI*:0.50~0.57),PCV7血清型*IRR*为0.20(95%*CI*:0.17~0.22),另6种血清型*IRR*为0.58(95%*CI*:0.51~0.66)。疫苗血清型引起的脑膜炎在PCV13全程免疫儿童中几乎消失^[250]。

丹麦使用“2+1”(3、5、12月龄)免疫程序,接种率为79%~92%,未开展补种。引入PCV13后与基线相比下降21%(*IRR*=0.79,95%*CI*:0.76~0.83)。在<2岁儿童中下降最明显(71%,*IRR*=0.29,95%*CI*:0.21~0.37)。50~64岁和≥65岁未接种人群中观察到下降,分别为19.5%(*IRR*=0.80,95%*CI*:0.73~0.88)和19.6%(*IRR*=0.75,95%*CI*:0.70~0.80)^[251]。

西班牙儿童使用“2+1”(2、4、11月龄)免疫程序,接种率为67%~95%,2014—2015年度与PCV13引入前相比,IPD发生率下降68%,其中93%是由于PCV13血清型IPD下降^[252];1剂PCV13对于疫苗针对型IPD的保护率为75.8%(95%*CI*:54.1%~87.2%),2剂或24月龄后1剂的保护率达90%(95%*CI*:63.9%~97.2%)^[253];PCV13接种对成人产生了群体免疫,成人IPD发病率下降33.9%(95%*CI*:26.8%~40.3%),PCV7血清型IPD下降52.7%(95%*CI*:37.5%~64.2%),另6种血清型IPD下降55.0%(95%*CI*:46.7%~62.0%)^[254];另外一项研究观察到65岁以上老年人IPD发病率下降^[255]。

以色列使用“2+1”(2、4、12月龄)免疫程序,接种率超过70%。PCV13引入早期,由13种血清型引起的5岁以下儿童IPD发生率下降95%(*IRR*=0.05,95%*CI*:0.03~0.09)^[256]。PCV13引入6年后,成人中PCV7血清型IPD发病率下降79%,PCV13血清型IPD下降71%^[257]。

2001—2016年法国数据模型分析显示,与PCV7引入前相比,在PCV7和PCV13引入后PCV7血清型引起的肺炎球菌性脑膜炎下降87%~91%,PCV13额外6种血清型引起的肺炎球菌性脑膜炎下降58%~63%^[258]。法国另一项研究显示,PCV13引入后5岁以下儿童IPD下降34%,5~15岁儿童下降50%,成人下降15%^[259]。

中国台湾地区针对在原有PCV7、PCV10免疫的基础上对2~5岁儿童开展PCV13的1剂补充免疫,0~5岁儿童IPD的发病率下降69%,由于群体保护效果,70岁以上老年人IPD下降37%^[260]。

(2)预防CAP的效果:PCV13的应用已显著降低<2岁接种儿童的CAP发生率。美国报道PCV13引入后CAP住院率明显下降,<2岁、2~4岁和18~39岁人群中分别下降21%、17%和12%^[261]。

法国一项针对1月龄至15岁人群的研究表明,PCV13应用前后相比,CAP病例数量下降16%,其中婴儿病例下降32%;CAP严重程度也降低,并发胸腔积液的病例下降53%。由PCV13覆盖血清型引起的病例下降74%^[262]。另外一项长期观察结果显示,PCV13使用4年后CAP发病下降明显,每1000例儿科急诊儿童中CAP发病数由6.3例下降到3.5例,后续3年有轻微增长(3.8例)^[263]。

乌干达2008年引入PCV7,2010年引入PCV13,常规免疫使用“2+1”免疫程序(2、4、12月龄),对2005—2009年出生儿童开展1剂PCV13补充免疫。PCV7和PCV13接种已显著降低0~14岁的CAP发生率,与PCV7接种时期相比,PCV13接种进一步降低了CAP发生率^[264]。

尼加拉瓜2010年引入PCV13的“3+0”免疫程序(2、4、6月龄接种)。PCV13引入前后相比,婴儿和1岁儿童全因CAP住院率的*IRR*分别为0.67(95%*CI*:0.59~0.75)和0.74(95%*CI*:0.67~0.81),CAP急诊的*IRR*分别为0.87(95%*CI*:0.75~1.01)和0.84(95%*CI*:0.74~0.95);2~4岁和5~14岁儿童CAP就诊次数很少,提示有人群免疫力^[265]。

(3)预防其他非侵袭性疾病效果:一项研究显示,在接种PCV13的39例AOM患者中耳分离物中,除16血清型(不包含在PCV13中)外均未发现Spn,提示PCV13对AOM有保护作用^[266]。美国在PCV13引入1年后的一项研究发现,15例AOM患者的鼓膜穿刺液中仅1例检出Spn(为11血清型,非PCV13血清型)^[267]。法国在PCV13引入5年后研究发现,PCV13血清型AOM比例由85.7%下降到38.5%,且对青霉素、阿莫西林和头孢噻肟等抗生素更加敏感^[268]。另一项研究比较PCV7引入前后和PCV13引入后AOM发生情况,PCV7引入后与PCV引入前相比,PCV7覆盖血清型和6A血清型引起的AOM下降73%,PCV13引入后PCV7覆盖血清型和6A血清型引起的AOM进一步下降(23%),由PCV13额外血清型引起的AOM下降85%^[269]。PCV13血清型引起的AOM已接近消除,Kaplan等^[267]收集的中耳分离物中,PCV13血清型的分离比例明显下降,由2011年的50%降至2013年的29%。

一项对91例<18岁Spn分离阳性的慢性鼻窦炎患者鼻窦分离物的分析发现,PCV13引入后病原的流行病学发生改变,67%的分离物为非PCV13血清型,且PCV13引入后PCV13血清型减少31%^[270]。

(4)降低Spn携带率的效果:多项研究表明,PCV13可显著降低疫苗覆盖血清型Spn携带。PCV13引入使PCV7血清型携带进一步下降,效果优于PCV7引入后。

Cohen等^[271]研究了AOM患者的Spn携带率。结果表

明,在接种 PCV13 的儿童中,总 Spn 携带率和 PCV13 中非 PCV7 血清型携带率明显低于仅接种 PCV7 的儿童。在接种 PCV13 和 PCV7 儿童中,总 Spn 携带率分别为 53.9% 和 64.6%,PCV13 中非 PCV7 血清型携带率分别为 9.5% 和 20.7%。

2010 年美国波士顿开展的一项 <60 月龄儿童 Spn 携带率监测发现,与未接种者相比,PCV13 接种者中 PCV13 血清型菌定植下降 74%,携带率下降 >50%,表明疫苗有显著的间接效果^[272]。

2012—2013 年在英国开展的一项研究表明,与 PCV7 引入前相比,在 PCV7 和 PCV13 引入后 PCV7 血清型携带明显下降;而 PCV7 引入后,PCV13 额外 6 种血清型携带率增加,但在 PCV13 引入后明显下降($OR=0.05, 95\%CI:0.01 \sim 0.37$)^[273]。

蒙古乌兰巴托在引入 PCV13 一年后,PCV13 血清型携带率在 12~23 月龄儿童中下降 52% [Adjusted prevalence ratio (aPR)=0.48, 95%CI:0.39~0.59], 在 5~8 周龄婴儿中下降 51%(aPR=0.49, 95%CI:0.33~0.73)^[274]。

4.3.3 PPV23 接种 PPV23 后预防 IPD 的效力随着接种对象年龄的增加而下降, <55 岁人群中效力最高, ≥85 岁人群效力最低;随着时间的增长而下降(接种后 <3 年效果最好, >5 年效果最差^[275](表 1)。

表 1 不同年龄组成年人接种 PPV23 后抗体 IPD 效力的变化(%, 95%CI)

年龄组(岁)	疫苗接种后时间		
	<3 年	3~5 年	>5 年
<55	93(82~97)	89(74~96)	85(62~94)
55~	88(70~95)	82(57~93)	75(38~90)
65~	80(51~92)	71(30~88)	58(-2~83)
75~	67(20~87)	53(-15~81)	32(-67~72)
≥85	46(-31~78)	22(-90~68)	-13(-174~54)

PPV23 预防非菌血症性肺炎球菌肺炎的效力和效果尚存在争议,但在健康成人和老年人中,不同研究结果显示其预防 IPD 的效果一致。观察性研究表明,PPV23 预防有基础疾病的免疫功能正常老年和成年人 IPD 的效果约 50%~80%^[276]。但是在免疫功能低下人高龄人群中效果尚未证实。近期一项纳入 15 个随机对照试验(RCT)和 7 个观察性研究的 Meta 分析表明,基于 10 项 RCT 结果,PPV23 预防 IPD 的效果为 74%(95%CI:56%~85%);基于 7 个观察研究结果获得的 PPV23 预防 IPD 的效果为 52%(95%CI:39%~63%)^[276]。另一项 Meta 分析(包括 6 个 RCT 试验)结果表明^[277], PPV23 预防 Spn 菌血症的效力为 10%(95%CI:-77%~54%)。1 剂 PPV23 在成年人中预防肺炎的保护效果较弱^[278-279]。

4.3.4 同时接种效果 瑞典一项同时接种肺炎球菌疫苗和流感疫苗的研究表明,在 ≥65 岁成年人中,与未接种疫苗的人群相比,接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗人群 IPD 住院率下降 68%,住院时间下降 40%,PD 的住院率下降 13%,住院时间下降 38%^[280]。

4.3.5 特殊人群效果 马拉维 HIV 感染者中 PCV7 预防 PCV7 血清型 IPD 的效果估计为 74%(95%CI:30%~90%), PPV23 提供的保护有限^[281]。南非一项病例对照研究显示,接

种 ≥2 剂 PCV13 对 HIV 感染儿童预防 PCV13 血清型 IPD 效果高达 91%(95%CI:-35%~100%),预防 PCV7 血清型 IPD 效果高达 87%(95%CI:38%~97%),对营养不良儿童预防 PCV7 血清型 IPD 效果高达 90%(95%CI:53%~98%)^[282]。美国一项观察性研究表明,在 ≤10 岁 SCD 的儿童中接种 ≥1 剂 PCV7 预防 IPD 的效果为 81%(95%CI:19%~96%)^[225]。荷兰一项研究表明, >65 岁免疫功能正常老年人中 PCV13 对糖尿病患者 CAP 的保护率为 89.5%(95%CI:65.5%~96.8%),高于非糖尿病患者的 24.7%(95%CI:-10.4%~48.7%)^[283]。法国实施 PPV23 接种 5 年后免疫功能不全的成人 IPD 下降明显($IRR=0.57, 95\%CI:0.40 \sim 0.82$), PCV7 接种 10 年后免疫功能不全人群中 PCV7 血清型 IPD 下降 90%(95%CI:77%~96%)^[284]。英国 PCV13 的使用使肺炎相关溶血性尿毒症的发病较 PCV7 使用时期下降($IRR=0.31, 95\%CI:0.16 \sim 0.57$)^[285]。

4.4 免疫持久性 婴幼儿接种 PCV 后,体内能产生持久的保护性抗体,一般能持续 2 年以上,且有望持续更长时间。欧洲一项研究对在 2、3、4 和 12 月龄接种 4 剂 PCV13 的婴幼儿进行随访,发现 PCV13 加强免疫 1 年后,除 3 血清型外,其他血清型抗体浓度均 ≥0.35 μg/ml,加强免疫 2 年后,除 4 和 3 血清型外,各血清型抗体浓度仍 ≥0.35 μg/ml;PCV13 在早产儿中接种后 1~2 年内,抗体浓度虽略低于正常婴幼儿,但大部分血清型抗体浓度同样 ≥0.35 μg/ml。

中国儿童按 3、4、5、12~15 月龄接种 4 剂 PCV7 后 3 年各血清型 IgG 抗体 ≥0.35 μg/ml 的比例均高于 60%。除 6B 血清型外,其余 6 种血清型 IgG 抗体 ≥0.35 μg/ml 的比例高于接种 DTaP 组^[286]。

PCV 在特殊人群中的免疫持久性研究有限。HIV 感染成人接种 2 剂 PCV13(间隔 8 周)与接种 1 剂 PPV23 相比,疫苗接种后 5 年两种疫苗均显示良好的免疫持久性,但 PCV13 组的抗体应答更好^[287]。β 地中海贫血的无脾患者接种 PCV13 后 5 年抗体水平显著降低但仍处于保护性抗体水平,提示 PCV13 在该人群中可提供至少 5 年的免疫持久力^[288]。

PPV23 可诱导抗体滴度升高,但随着时间增长抗体滴度会下降。老年人疫苗接种后 4~7 年的抗体滴度降至疫苗接种前的基线水平,但是抗体下降的临床意义尚不清楚。开展的多项 PPV23 疫苗保护力持久性研究结果不一致,一项研究发现,疫苗接种后疫苗效果随着年龄增长而下降,随着时间的延长而下降;另两项研究发现,PPV23 接种后 >6 年和 >9 年疫苗效果仍然相对稳定^[222,289]。由于随着年龄的增加 Spn 感染的发生率也增高^[290],PPV23 需再次接种。再次接种不会诱导加强免疫应答,诱导的应答与基础应答相似,如 1~2 年复种,疫苗应答低,不良事件发生的可能性也增高。如果至少间隔 5 年复种疫苗,未发现应答低^[291]。复种的疫苗间隔通常为 5 年,但是在无脾患者和严重免疫抑制患者中复种疫苗的间隔应缩短。

4.5 疫苗安全性 根据临床试验、上市后观察、综述等文献回顾,PCV7、PCV13 和 PPV23 单独接种、与其他疫苗同时接种以及复种的安全性良好,常见反应为接种部位疼痛、红肿等,常见的全身反应在儿童主要为发热、易激惹等,在成年人

和老人中主要为发热、肌肉酸痛、寒战、关节痛等,症状轻微且具有自限性。上市后研究能观察到PCV13接种后出现罕见($<2/$ 万剂)的热性惊厥,PPV23接种后出现非常罕见($<1/100$ 万剂)的急性严重过敏反应,但低于水痘疫苗和麻腮风疫苗;吉兰巴雷综合征(GBS)、川崎病等疾病也有报告,均未发现与疫苗接种存在因果关联。

4.5.1 局部反应

(1)PCV7和PCV13:临床试验:Li等^[292]在广西地区开展的纳入800名健康儿童的开放对照研究中,观察了PCV7基础免疫和加强免疫的安全性和有效性。在基础免疫中,不管是单独接种或与白喉-破伤风-无细胞百日咳联合疫苗(Diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP)同时接种,PCV7都有良好的安全性,受试者接种后注射部位出现红和硬结/肿胀的发生率分别为 $<12\%$ 和 $<8\%$,仅1%的受试者出现 >2.5 cm的红和硬结/肿胀;在加强免疫中,受试者接种后注射部位出现的红和硬结/肿胀的发生率均 $<3\%$,所有报告的红和硬结/肿胀均 <2.5 cm或未经测量;1%左右的受试者出现了触痛^[293]。中国另一项安全性临床试验中,纳入72名PCV13受种者,成年人中最常见的局部反应为接种部位疼痛(95.8%),儿童组最常见为肢体活动受限(75%),婴儿组中为接种部位红肿(25%),均为轻度或中度;婴幼儿局部反应持续时间为 ≤ 2.4 d,成年人接种部位疼痛平均持续3.3 d,接种部位红和肿平均持续9 d^[294]。

上市后研究:PCV13在中国上市后,按照PCV13疫苗说明书,PCV13接种婴儿首选大腿前外侧,幼儿和儿童为上臂三角肌。白云骅等^[295]对中国北京4 014名婴幼儿PCV13接种不同部位不良反应比较发现,两部位接种出现的局部反应均以触痛为主,但大腿前外侧接种的发生率低于上臂三角肌。

美国一项上市后监测研究发现,PCV13和PCV7的疑似预防接种异常反应(Adverse events following immunization, AEFI)中最常见的局部反应均为接种部位红(构成比分别为25.5%、15.2%),其次为接种部位肿(构成比分别为19.4%、5.5%)和接种部位疼痛(构成比分别为9.8%、5.5%)^[296]。另一项针对美国疫苗不良事件报告系统(Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS)数据中 ≥ 19 岁成年人接种PCV13后的分析发现,19~65岁成年人最常见的局部反应为接种部位红、接种部位疼痛; >65 岁为接种部位红和接种部位肿^[297]。以上两项研究结果类似。

意大利的一项在老年人(≥ 70 岁)的PCV13观察性研究发现,最常见的局部反应为接种部位疼痛(27.4%)^[298]。

不论是国际还是国内开展针对PCV13的免疫原性和安全性的单个临床试验^[175, 299-307]还是部分学者开展系统综述^[308]和Meta分析^[309],包括PCV7与PCV13对比、从儿童到老年人、既往是否接种过PPV23、不同的3剂程序等,发现的局部反应均为接种部位红、肿和上肢活动受限等轻中度一过性反应。

(2)PCV10:PCV10未在中国内地上市使用,但在埃塞俄比亚开展一项多中心纵向研究中,儿童接种2剂包装无防腐剂的PCV10后发生接种部位脓肿的风险不高于接种百白破-乙型肝炎-流感嗜血杆菌联合疫苗(DPT-HepB-Hib)^[310]。

同期在肯尼亚开展的类似研究结果也证实PCV10未增加接种部位脓肿的风险^[311]。

(3)PPV23:临床试验:2001年杨耀等^[312]在广西梧州市对成都生物制品研究所研制的PPV23进行I、II~III期临床研究。在I期临床观察的25例受种者中,发现9例在接种后6~24 h内出现接种部位疼痛的局部反应;在II~III期临床中,接种组总疼痛率为30.8%,红肿反应率为0.1%,未见其他局部反应发生。2009—2010年张岷等^[313]对中国18个省(自治区、直辖市)大面积使用PPV23的临床安全性进行观察,样本量接近15万人,0~7 d内局部反应分别包括接种部位发红、肿胀、硬结、疼痛、瘙痒和皮疹,发生率均 $<1\%$ 。2012年沃森生物在广西开展的PPV23的III期临床研究结果显示,局部反应主要为接种部位疼痛,发红和肿胀,试验组的疼痛发生率为24.22%,对照组为24.34%,两者无显著性差异;发红的发生率试验组为6.02%,对照组为7.47%,两者无显著性差异;肿胀的发生率试验组为5.30%,对照组为6.39%,两者无显著性差异^[194]。

Huang等^[314]对中国北京科兴生物制品有限公司生产的PPV23开展了III期临床试验,共纳入 ≥ 2 岁1 760名受试者,对照疫苗为成都生物制品研究所研制的PPV23。虽然研究期间发现了4例严重不良事件(Severe adverse event, SAE),分别为痔疮、急性阑尾炎、股骨颈骨折、急性支气管炎等,均与疫苗无关,未发现死亡病例,最常见的局部反应为疼痛,全身反应为发热。试验组和对照组总体不良事件(Adverse event, AE)发生率分别为51.19%和47.95%($P=0.182$),无显著性差异。

上市后研究:利用美国VAERS系统中1999—2013年监测数据对PPV23上市后安全性进行评估,非严重AEFI中PPV23接种后最常见的局部反应为接种部位红(28%)和疼痛(25%)^[315]。美国利用疫苗安全数据链接(Vaccine Safety Datalink, VSD)系统对PPV23第3剂接种进行评估发现^[316],与第1剂和第2剂相比,接种第3剂并未增加接种部位反应(需要就医)的风险。另一项关于PPV23复种(间隔至少5年)的研究显示^[317],与首剂接种相比,复种PPV23后2 d内局部反应(≥ 10.2 cm)增多($RR=3.3$, 95%CI: 2.1~5.1)。这些反应在3 d(中位数)内恢复。

中国不同地区对 ≥ 60 岁老年人接种PPV23后出现的不良反应采取主动监测和被动监测相结合的方式,发现报告的不良反应中以局部反应居多,临床表现主要为疼痛、红肿和硬结,一般不超过3 d^[318-321]。Ciprero等^[322]对俄罗斯100名2~49岁高危人群和 ≥ 50 岁老年人接种1剂PPV23的免疫原性和安全性进行分析发现,局部反应与中国研究类似。

4.5.2 全身反应

(1)PCV7和PCV13:临床试验:在Li等^[292]开展的PCV7基础免疫和加强免疫安全性和有效性研究中,基础免疫最常见的全身反应为发热, $<13\%$ 的受试者出现发热(≥ 38 °C);加强免疫中约10%的受试者出现发热($>37.5\%$),食欲降低、易激惹、睡眠中断等反应也有报告,且加强免疫未出现SAE^[293]。在中国南京市开展的PCV13的III期安全性临床

试验中,健康成年人(18~55岁)常见全身反应为肌肉疼痛、疲劳、头痛和关节痛,部分儿童出现睡眠紊乱(延长或缩短)、轻度发热(37.7~38.5℃),仅发现1例支气管肺炎,与疫苗接种无关^[294]。

上市后研究:2010—2014年中国 AEFI 监测数据显示^[323-327],PCV7的异常反应主要为过敏性皮疹。美国的一项上市后监测研究发现,PCV13的 AEFI 中最常见的全身反应为发热(24.2%)、烦躁(10.3%)、呕吐(9.2%);PCV7则为发热(32.2%)、烦躁(11.1%)和荨麻疹(10.0%)^[184]。另一项研究也提示发热为19~65岁成年人接种PCV13的最常见全身反应^[297]。意大利一项在≥70岁老年人的PCV13观察性研究提示,接种后肌肉疼痛(13.6%)、疲劳(10.7%)和头痛(9.9%)最常见,发热(2.2%)低于临床试验结果^[298]。回顾性分析国内外开展的PCV13的临床试验^[175,299-307]、系统综述^[308]和Meta分析^[309],不论是不同疫苗对比,还是不同接种剂次程序等,发现的全身反应在儿童中均为发热、食欲减退、易怒症状等,在成年人和老年人中则表现为肌肉疼痛、头疼、寒战等轻中度反应。在儿童中不同部位接种PCV13引起的全身反应主要为全身皮疹,且上臂三角肌组发生率明显高于股外侧肌组^[295]。

(2)PPV23:临床试验:杨耀等^[312]开展的PPV23的I、II~III期临床研究显示,I期临床观察中仅1例(4%)出现接种后48h内一过性体温升高(达到37.5℃);II~III期临床中全身轻中度发热反应率为0.6%(24~48h后消失),未见其他全身性反应。2012年沃森生物在广西开展的PPV23的III期临床研究结果显示,全身反应主要为发热,试验组发热发生率为9.88%,对照组为10.60%,两者无显著性差异^[194]。张岷等^[313]开展的样本量接近15万人的PPV23的IV期临床安全性观察中,0~7d内出现全身反应发热、头疼、乏力/嗜睡、烦躁、恶心/呕吐、腹泻、过敏反应,其中发热发生率为1.2%,其余发生率均<0.3%。

上市后研究:中国2010—2014年 AEFI 监测结果显示^[323-327],PPV23的异常反应主要为过敏性皮疹。福建等省份报告与全国类似^[328]。中国部分地区主动监测和被动监测结合发现^[318-321],≥60岁老年人接种PPV23发生的全身反应主要为发热、血管性水肿和淋巴结肿大,持续时间在7d内。陈红缨等在湖北开展的样本量为122368人的关于沃森生物PPV23大规模使用的安全性评价中,发生一般反应180例,发生率为147.09/10万,以发热和轻微红肿为主,异常反应8例,发生率为6.54/10万,均为过敏性皮疹^[318]。俄罗斯报道的研究与中国类似^[322]。PPV23在美国上市后 AEFI 中最常见的全身反应在儿童和成年人中均为发热;在上市后24年的监测中,通过不均衡分析,也未发现任何安全性担忧^[315]。

4.5.3 上市后研究发现的罕见事件或安全性信号

(1)热性惊厥风险:2016年Duffy等^[329]利用美国VSD系统针对6~23月龄儿童预防接种后热性惊厥风险的研究发现,2006—2007年至2010—2011年共5个流感季节期间,虽然疫苗接种后热性惊厥的绝对风险很小,但是与其他疫苗相比,PCV7接种后热性惊厥风险增高($IRR=1.98, 95\%CI: 1.00\sim 3.91$);三价灭活流感疫苗(Trivalent inactivated

influenza vaccine, TIV)单独接种的热性惊厥风险没有增高($IRR=0.46, 95\%CI: 0.21\sim 1.20$),但与PCV7同时接种则风险升高($IRR=3.50, 95\%CI: 1.13\sim 10.85$)。

因2010年秋季澳大利亚发现幼儿在接种了某公司生产的TIV后出现热性惊厥风险升高,Tse等^[330]同样利用VSD系统,在2010—2011年流感季节针对TIV在6~59月龄儿童中,采用自身对照风险窗设计(Self-Controlled risk interval design),估算接种疫苗后0~1d与14~20d(风险窗口)TIV单独或与PCV13同时接种发生热性惊厥的风险。研究发现,TIV与PCV13同时接种风险升高($RR=5.9, 95\%CI: 3.1\sim 11.3$),风险最高的为16月龄儿童(单独接种TIV的发生风险为12.5/10万剂;单独接种PCV13为13.7/10万剂;同时接种TIV和PCV13为44.9/10万剂)。该结果引起美国学者关注,并同期采用美国FDA资助的哨点项目(FDA-sponsored Sentinel Initiative)中上市后接种安全快速监测项目(Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM)开展2010—2011年流感季节中6~59月龄的热性惊厥风险研究^[331]。虽然采用同样的设计方法和风险时间窗,经年龄和季节调整后,PCV13发生热性惊厥的风险略高($IRR=1.74, 95\%CI: 1.06\sim 2.86$),在进一步调整了TIV和DTaP同时接种后, IRR 降低,差异无统计学意义($IRR=1.61, 95\%CI: 0.91\sim 2.82$),且同天同时接种TIV和PCV13发生热性惊厥的风险也无显著性差异。

由于研究结果存在不一致,Baker等^[332]仍采用PRISM数据和同样的自身对照风险窗设计方法继续对2013—2015年两个流感季节中6~23月龄儿童接种PCV13和TIV的热性惊厥风险进行研究。在调整了年龄、时间和同时接种其他疫苗后,TIV接种后热性惊厥的 IRR 为1.12($95\%CI: 0.80\sim 1.56$),PCV13的 IRR 为1.80($95\%CI: 1.29\sim 2.52$);按周龄计算,PCV13发生热性惊厥的归因风险为0.33/10万剂~5.16/10万剂,但研究人员也提示虽然发现PCV13接种后热性惊厥风险升高,最高发生在65周龄,但与总体儿童热性惊厥风险(2%~5%)相比,PCV13后的热性惊厥发生仍属罕见。

(2)急性严重过敏反应(Anaphylaxis):是一种罕见的、可能危及生命的超敏反应,可在接种疫苗后发生。Su等^[333]在VAERS中1990—2016年报告的疫苗接种后急性严重过敏反应进行检索并采用布莱顿协作组织病例定义进行校验(Validation)后发现,在研究期间467960例 AEFI 报告中,共发现828例急性严重过敏反应符合标准,其中PPV23的报告发生率为0.2/100万分剂次数,低于麻腮风联合减毒活疫苗(MMR)、水痘等疫苗,与流感疫苗报告发生率类似。

(3)其他罕见事件:美国对PCV13上市后成年人接种后 AEFI 进行监测^[297],发现1例过敏性休克、11例GBS和14例死亡,但经过评估,均无法确认与疫苗接种存在因果关联,而且通过数据挖掘分析,也未发现PCV13接种后存在GBS的不均衡报告信号。

美国加州Kaiser Permanente开展的一项上市后大型观察性研究(样本量为162305人)中^[334],在分析安全性中以既往流感嗜血杆菌疫苗(Hib)接种婴儿作为对照,发现PCV7接种后

出现川崎病住院风险增加。Center等^[334]利用该大型研究数据,调整了相关混杂因素后分析发现,PCV7接种者与对照组的川崎病住院风险无显著性差异($RR=1.67, 95\%CI: 0.93 \sim 3.00$),仅在亚裔人群中存在关联($RR=3.33, 95\%CI: 1.85 \sim 6.01$)。

4.5.4 不同疫苗比较

(1) 临床试验:2017年以来,PCV13在中国替代PCV7。但PCV13在不同国家的儿童接种程序存在差异,主要的接种程序包括:3、4、5月龄各接种1剂,12月龄加强1剂;2、4、6月龄各接种1剂,12月龄加强1剂;3、5月龄各接种1剂,12月龄加强1剂。Zhu等^[304]开展Ⅲ期临床试验对PCV7和以上3种不同接种程序的PCV13开展免疫原性和安全性的比较研究发现,PCV13三种接种程序安全性类似,局部反应和全身反应各组类似,均为轻度反应,未发现疫苗相关的SAE和死亡。

受全球疫苗免疫联盟(Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI)资助,巴布亚新几内亚2014年开始引入PCV13。Pomat等^[335]采用随机临床试验方式在该国开展PCV10和PCV13的免疫原性和安全性的比较研究,共纳入262名儿童,按1:1比例分组,在1、2、3月龄各接种1剂PCV7或PCV13,在接种后1h和24~48h采取主动监测,随后开展被动监测直至研究结束。该研究发现PCV10第1剂后接种部位红肿略高于PCV13(12% vs. 5%, $P=0.040$);随访8个月期间,共报告438起事件,但未发现疫苗相关的SAE。

(2) 上市后研究和Meta分析:Thompson等^[336]对在婴幼儿中开展PCV13和PCV7进行Meta分析(纳入9个国家13项临床试验),发现两种疫苗在婴幼儿中局部反应发生率类似,如疼痛(46.7%、44.8%)、肿胀(28.5%、26.9%)、红(36.4%、33.9%);在学步儿童(11~15月龄)中,疼痛在PCV7中高于PCV13(54.4%、48.8%, $P=0.005$)。两组全身反应中,发热发生率类似,且均多数症状较轻($<39\text{ }^{\circ}\text{C}$);食欲减退、烦躁和睡眠干扰的发生率也类似。未发现两组之间严重AEFI发生率存在显著性差异。

Trotta等^[337]对2009—2011年在意大利4个地区常规儿童预防接种活动中进行PCV7和PCV13安全性比较发现,PCV13和PCV7与无细胞百白破-流感嗜血杆菌-乙型肝炎-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(DTaP-Hib-HepB-IPV)同时接种,估算AEFI的 IRR 为1.08(95%CI:0.70~2.91),两者无显著性差异;单独接种PCV13或与DTaP-Hib-HepB-IPV同时接种,在整体AEFI上,同时接种出现保护作用($IRR=0.59, 95\%CI: 0.49 \sim 0.72$),虽然此保护性未发现神经系统事件和惊厥,但两者间无显著性差异(神经系统事件: $IRR=1.44, 95\%CI: 0.77 \sim 2.67$;惊厥: $IRR=1.46, 95\%CI: 0.50 \sim 4.25$)。

Tseng等^[338]利用美国VSD系统对PCV13接种后(纳入599 229剂疫苗)安全性进行评估,并与之前(2005—2009年或2007—2009年)接种PCV7进行比较,未发现热性惊厥、荨麻疹、血管性水肿、哮喘、血小板减少症和急性过敏反应明显升高;脑病风险升高,但审阅临床资料后未确认因果关联。PCV13与PCV7相比,接种后0~28d发生的川崎病相对风险为1.94(95%CI:0.79~4.86),虽然无显著性差异,但研究者建议针对此信号开展进一步研究。

Arana利用美国VAERS数据对上市后PCV13和PCV7的安全性进行比较,认为两种疫苗接种后安全性事件构成类似,未发现任何安全性担忧^[338]。

2011年澳大利亚采用PCV13取代PCV7,一项上市后在婴儿中的安全性研究显示^[339],PCV13与PCV7接种后,整体AEFI报告发生率分别为228.1/10万剂和163.2/10万剂($IRR=1.4, P<0.001$),有7种临床症状(诊断)在两种疫苗之间存在显著性差异,其中腹泻、烦躁、呕吐、腹部疼痛、嗜睡、胃肠道反应以PCV13高于PCV7,低张力低反应状态(HHE)则相反。PCV7接种后最常见的AEFI为皮疹(21.1/10万剂)、腹泻(16.9/10万剂)、全身过敏反应(15.3/10万剂)和发热(14.8/10万剂);PCV13接种后最常见的AEFI为发热(30.9/10万剂)、腹泻(29.8/10万剂)、烦躁(28.1/10万剂)和呕吐(23/10万剂)。对于严重AEFI,PCV13与PCV7之间的差异无统计学意义(PCV13:19.54/10万剂,PCV7:25.28/10万剂, $IRR=0.77, P=0.25$)。研究中有急性过敏反应、惊厥等病例报告,但未评估与疫苗是否存在因果关联,也未发现罕见或严重AEFI的安全性信号。

Vadlamudi等^[340]对PCV13和PPV23两种疫苗在免疫功能正常的成年人中接种1剂后的免疫原性和安全性进行系统综述和Meta分析,入选了5项分别在美国、瑞典、南非、日本开展的随机对照临床试验,共涉及4 561名50~95.5岁成年人,两种疫苗引起的总体局部反应的 RR 为1.08(95%CI:0.95~1.24),总体全身反应的 RR 为0.97(95%CI:0.91~1.04),均差异无统计学意义;PCV13引起的严重上肢活动受限和全身肌肉疼痛低于PPV23($RR=0.51, 95\%CI: 0.29 \sim 0.90$; $RR=0.79, 95\%CI: 0.71 \sim 0.89$);对首次接种肺炎球菌疫苗的人群,PCV13的局部反应略高于PPV23($RR=1.15, 95\%CI: 1.05 \sim 1.26$);所有研究均未发现与接种疫苗相关的死亡事件。

美国免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)^[341]在2014年8月提出 ≥ 65 岁老年人中PCV13和PPV23均可使用,对于既往没有接种过任何肺炎球菌疫苗或接种情况未知的 ≥ 65 岁老年人可先接种PCV13,随后间隔6~12个月再接种1剂PPV23;在既往接种过 ≥ 1 剂PPV23的老年人中,若未接种过PCV13可接种1剂。2015年6月ACIP将 ≥ 65 岁老年人PCV13-PPV23序贯程序的时间间隔从6~12个月更新为 ≥ 1 年。为了比较 ≥ 65 岁老年人接种PCV13和PPV23的安全性问题,Tseng等^[342]利用美国VSD系统对2011年1月1日至2015年8月15日 ≥ 65 岁老年人接种两种疫苗开展回顾性队列研究,主要包含心血管事件、贝尔麻痹(Bell's palsy)、GBS、晕厥、多形性红斑、血小板减少症、蜂窝织炎和感染、过敏反应(Allergic reaction)和急性严重过敏反应(Anaphylaxis)等不良事件。研究覆盖VSD的6个研究中心,共纳入313 136剂PCV13和232 591剂PPV23,除急性严重过敏反应外,其余不良事件的调整 RR 均 <1 ;急性严重过敏反应的 RR 为1.32(95%CI:0.30~5.79),仅发现1例接种PCV13后的急性严重过敏反应,经临床评估后发现可能与接种疫苗有关。该大型队列研究也证明在老年人中PCV13与PPV23类似,具有较好的安全性。

4.5.5 不同疫苗同时接种 PCV7 与 DTaP-HepB-IPV 同时接种后的发热 ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) 发生风险略高于单独接种两种疫苗, 但其发生率较低^[343]。Ghaffar^[344]对 PCV7 安全性回顾研究认为, 在英国、德国、法国开展的 DTaP-IPV-Hib 和口服脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)与 PCV7 同时接种均未发现安全性问题。

Bin 等^[345]在韩国针对 PCV13 和 PPV23 分别与 TIV 同时接种开展多中心研究发现, 同时接种发生的局部反应亦为局部红肿和疼痛, 全身反应为肌肉疼痛, 均为轻度和中度反应, 未发现安全性担忧。Song 等^[346]开展了 PCV13 与 MF59 为佐剂的流感疫苗同时接种, 以及 PPV23 与 MF59 为佐剂的流感疫苗同时接种的免疫原性和安全性研究, 结果与 Seo 的研究类似。

Yin 等^[347]对流感疫苗与肺炎球菌疫苗同时接种的安全性进行 Meta 分析发现, 同时接种不良反应发生风险高于单独接种肺炎球菌疫苗, 局部反应主要为局部红、肿和上肢活动受限, RR 均 > 1 , 但差异无统计学意义; 全身反应中头痛、疲惫和寒战的 $RR > 1$, 且差异有统计学意义; 而发热、肌肉疼痛和关节疼痛风险无增高。

4.5.6 PPV23 复种 日本 2014 年 10 月将 PPV23 纳入国家免疫规划, ≥ 65 岁的老年人未接种过 PPV23 的需接种 1 剂 PPV23^[348]。PPV23 初次接种后血清型特异性 IgG 浓度和 OPA 滴度随时间增加而下降, 因此需要开展复种。德国和菲律宾等国在国家免疫规划中提出了 PPV23 的复种原则, 日本尚未引入。因此, Kenji 等^[348]对间隔 5 年以上复种 PPV23 的有效性和安全性进行研究。分别对复种间隔 5、6、7、8、9~11 年分组分析发现, 复种 14 d 内发生的全身反应分别为 15.2%、29.0%、30.0%、25.0% 和 37.5%, 而初种组为 19.8%; 最常见的反应为腹泻、不适、发热等; 间隔 7 年复种的发热发生率 (12.5%) 最高, 但多数低于 $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 仅发现 1 例间隔 9~11 年复种出现超过 $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的病例发生。不同复种间隔的安全性类似, 70 岁以上老年人复种安全性良好。

4.5.7 特殊人群疫苗接种

(1) 器官移植患者: 在加拿大开展的一项儿童器官移植者 PCV7 和 PPV23 接种安全性研究纳入 31 例心脏移植、18 例肝脏移植、5 例肺移植和 27 例肾移植患者, 发现常见 AEFI 为局部反应 (PCV7: 19%, PPV23: 16%) 和发热 (PCV: 3.8%, PPV: 4.9%), 未发现任何严重 AEFI^[349]。

Cordonnier 等^[350]报道了一项在欧洲 37 个国家、加拿大和美国开展的 ≥ 2 岁的异体干细胞移植 (Hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 患者在移植 3~6 个月后接种 3+1 剂的 PCV13 (前 3 剂每剂间隔 1 个月, 6 个月后接种第 4 剂) 或移植 1 个月后接种 1 剂 PPV23 的免疫原性和安全性比较研究。结果发现 PCV13 第 4 剂的局部反应和全身反应增多。6 名受者出现 SAE, 包括与 PCV13 有关的面部麻痹、注射部位红热、自身免疫性溶血性贫血和因免疫失败导致的肺炎感染; 与 PCV13 和 PPV23 相关的 GBS; 与 PPV23 相关的蜂窝织炎。试验报道出现 14 例死亡, 但经过判断与疫苗接种无关。研究者认为 HSCT 需要接种 4 剂 PCV13, 第 4 剂 PCV13 的局部反应和全身反应增加, 但安全性可接受。

(2) 免疫功能低下患者: 由于患淋巴组织增生性疾病的

患者出现免疫抑制从而导致感染风险高, 其中包括不明原因的单克隆抗体伽马病 (Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) 患者和因癌症接受免疫移植制剂治疗的儿童, 因此有专家推荐此类患者接种肺炎球菌疫苗。Marcin 等^[351]在波兰某医院开展 MGUS 患者接种 PCV13 的免疫原性和安全性的队列研究发现, 不论是在 22 名初治 MGUS 患者中还是在 15 名健康对照中, 接种 1 剂 PCV13 后随访 5 年期间均未发现任何疫苗相关不良事件发生, 该疫苗在此特殊人群中安全有效。澳大利亚开展针对 1~18 岁癌症患儿接受免疫移植治疗结束 12 月后接种 1 剂 PCV13 的安全性和免疫原性研究, 结果与 MGUS 患者类似^[352]。

由于终末期肾病患者 (End-stage renal disease, ESRD) 肺炎患病率为 27.9/100 人年, 1 年生存率仅为 0.51, 因此 Vandecasteele 等^[353]对长期血液透析患者接种 PCV13 的免疫原性和安全性开展了上市后 IV 期临床试验, 发现局部反应主要为疼痛, 主要发生在接种后 3 d 内; 常见的全身反应为疲劳、肌肉疼痛和头疼等。

Bhorata 等^[354]对 ≥ 6 岁未接种过任何肺炎球菌疫苗的 HIV 感染人群中接种 3 剂 PCV13 和 1 剂 PPV23 的免疫原性和安全性的临床试验报道, 发现常见的局部反应为接种部位红、肿、疼痛和上肢活动受限, 全身反应为肌肉疼痛、疲劳和头疼, 仅发现 1 例发热 ($\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$)。PCV13 接种后收集到出现流感、上呼吸道感染、咳嗽等不良事件, 并有死亡病例报道, 但均与疫苗接种无关。研究者认为 HIV 感染人群接种 PCV13 未发现安全性问题, 耐受性较好。Francesca 等^[355]在 18~65 岁 HIV 感染人群中开展类似研究, 同样比较 PCV13 和 PPV23, 结果与 Bhorat 研究类似。

(3) 早产儿: Duan 等^[356]对早产儿接种 PCV7、PCV10 和 PCV13 的免疫原性和安全性进行 Meta 分析发现, 3 种疫苗局部反应和全身反应发生风险类似, 安全性无差别。呼斯乐等^[357]对早产儿接种肺炎球菌疫苗的保护效果、时机和安全性进行综述, 提示早产儿接种疫苗后可发生呼吸暂停、心动过缓等疫苗相关不良反应, 在接种疫苗前合理评估早产儿健康情况至关重要。PCV7 在 HIV 感染儿童、低出生体重和早产婴儿、SCD 儿童中安全性亦良好^[343]。

4.5.8 新疫苗 随着肺炎球菌疫苗的研究开发, PCV15 (包含 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 和 33F) 已经开始临床试验。不同的临床试验对 PCV15 在婴儿和 ≥ 50 岁成年人中开展免疫原性和安全性研究, 包括美国、加拿大、芬兰、以色列和西班牙开展的多中心 II 期临床试验比较首次接种 PCV15 (含佐剂和无佐剂两种) 和 PCV13 的免疫原性和安全性^[358]; 加拿大、丹麦、以色列、挪威、波兰、西班牙、瑞典和美国开展的多中心 II 期临床试验比较 ≥ 50 岁人群首次接种 PCV15、PCV13 和 PPV23 的免疫原性和安全性^[359]; 美国开展的 II 期临床试验比较首次接种 PCV15 与 PCV13 在 ≥ 50 岁人群的免疫原性和安全性^[360]; 美国开展的临床试验比较在接种过 PPV23 的 ≥ 65 岁人群中接种 PCV15 和 PCV13 的免疫原性和安全性^[361]; 美国开展的比较 PCV7 和 PCV15 免疫原性和安全性的临床试验^[362]; 美国和芬兰开展

的多中心比较PCV7与PCV15在儿童中免疫原性和安全性的临床试验^[363]。以上各项临床试验均未发现PCV15的安全性问题,PCV15(不同成分)的安全性与PCV13类似(发生率略高),常见的局部反应为接种部位疼痛、接种部位红、肿、硬结等,常见的全身反应在成年人中为疲劳、肌肉疼痛、关节疼痛、头痛等,在儿童中为易激惹、食欲下降、嗜睡、发热等;均未发现与疫苗相关的SAE。

4.6 成本效果 接种肺炎球菌疫苗可通过降低脑膜炎、肺炎等相关疾病的治疗、护理、交通成本和间接误工成本,避免潜在后遗症相关成本,从而减少个人、家庭、医疗卫生系统和全社会PD相关经济负担。按照WHO推荐的成本效果评价标准,增量成本效果比小于所在国家人均国内生产总值时认为干预措施非常具有成本效果,介于人均国内生产总值的1~3倍时认为具有成本效果。

4.6.1 PCV 截至目前,全球已发表大量关于PCV的经济学评价研究,多数研究显示儿童接种PCV具有较好的成本效果。2016年一项纳入22项中低收入国家研究的系统综述中有20项研究显示PCV儿童免疫程序具有成本效益。此外,多项系统综述显示PCV13和PCV10具有相对于PCV7更好的成本效益^[364-366]。很多国家已将PCV纳入儿童免疫规划。截至2019年,全球194个国家和地区已有145个将PCV纳入免疫规划^[367]。

中国研究预测,如果将PCV7纳入儿童免疫规划,10年内将可预防1 620万Spn相关疾病和70.9万死亡,但其中1 080万病例和63.6万死亡是因疫苗的间接群体保护效应才得以避免^[368]。如果将PCV13纳入儿童免疫规划,一个出生队列人群可获得358万QALY,避免14.75万例的相关死亡,净收益高达135亿元^[369]。2013—2018年中国开展11项PCV相关的经济学评价研究显示^[94-95, 107-108, 220-224, 367-368, 370-373],4项研究的结论为节约成本,1项为非常具有成本效果,3项为具有成本效果,1项为很可能符合成本效果,2项为不具有成本效果。结论为不具有成本效果的2项研究,其敏感性分析显示PCV成本效果对疫苗价格、疫苗群体保护效应、PD发病率等敏感。1项结论为很可能符合成本效果,儿童接种PCV13的增量成本效用是18 483美元/QALY,如增加考虑人群免疫屏障或疫苗价格降低等因素,则符合成本效果预期更加明显^[374]。中国涉及PCV13与PCV7等疫苗的比较研究有2项,均为社会角度研究,并采用了Markov模型。Maurer等^[371]比较了将PCV7、PCV10和PCV13纳入中国儿童免疫规划的成本效果,该研究尽可能采用了中国流行病学资料,费用资料引自对上海地区样本医院的研究,PCV价格为146美元,疫苗接种费用为2美元。结果发现,与不接种疫苗相比,PCV7、PCV10和PCV13均具有成本效果,但PCV13的增量成本效果比最小,其中PCV7的增量成本效果比为1.82万美元/QALY,PCV10为1.67万美元/QALY,PCV13为1.15万美元/QALY。Mo等^[372]则在假设疫苗接种率为20%,比较了PCV7、PCV13和PPV23对<7岁儿童PD的影响和各疫苗的成本效果,研究中采用中国台湾地区的发病率资料,而费用资料来自上海地区样本医院,各剂次PCV价格和接种费用合计561.32美

元,PPV23价格和接种费合计为30.65美元。结果显示,PPV23可以减少12.1%的肺炎和18.8%的IPD;PCV7可以减少12.2%的肺炎、4.2%的中耳炎和28.8%的IPD;而PCV13可以减少最多的疾病负担,减少15.3%的肺炎、10.0%的中耳炎和31.3%的IPD。与不接种疫苗相比,PPV23具有成本效果,PCV7和PCV13不具有成本效果,PCV7和PCV13的增量成本效果比分别为104 094美元/QALY和29 460美元/QALY。PCV7达到节省成本、非常具有成本效果、具有成本效果和不具有成本效果的价格分别为<330.80、330.80~347.39、347.39~380.60和>380.60美元;PCV13达到相应成本效果的价格分别为<452.56、452.56~480.01、480.02~534.95和>534.95美元。若要达到节省成本,PCV7和PCV13价格需要分别降低41.1%和19.4%。在该研究中,PPV23是以假设为基础的唯一具有成本效果的疫苗。但需要注意的是,PPV23不能预防<2岁儿童中的PD,而该年龄组儿童是<5岁儿童中PD的发病高峰。在儿童中,相对于PPV23,PCV具有可以诱导免疫记忆、降低鼻咽部病原携带率、对侵袭性和非侵袭性疾病的疫苗效果均较好等很多优势,因此对于<5岁儿童建议推荐接种PCV13。随着PCV实现国产化、预期价格下调等因素,中国可考虑将PCV纳入儿童免疫规划。

近年来的多数研究表明,老年人或有基础疾病成人接种PCV13也符合成本效果。美国对65岁以上老年人研究表明,接种PCV13符合成本效果,虽然PCV13和PPV23序贯接种的收益会更高,但投入也更大,接种挽回一个QALY需要投入7.65万~21.8万美元^[375]。非洲地区研究提示,成人接种PCV13比PPSV23更符合成本效果,尤其是针对HIV感染者^[376]。加拿大^[377]、土耳其^[378]和韩国^[379]等研究显示,老年人和慢性基础疾病成人接种PCV13也符合卫生经济学要求,成本效果优于PPV23接种。澳大利亚研究则认为,虽然当前65岁以上老年人接种PCV13不符合成本效果,但要优于PPV23接种,如PCV13价格低于46澳元则可以符合成本效果^[380]。中国香港地区研究现,与单独接种PPV23比,20岁以上有基础疾病人群和65岁以上人群序贯接种PPV23与PCV13更符合成本效果^[381]。

4.6.2 PPV23 多项对全球研究的系统综述发现,在成年人尤其是老年人和高危人群中接种PPV23,对于预防IPD具备成本效益,甚至可能节省成本^[382-384]。截至目前,中国有8项关于PPV23的经济学评价研究,其中2项是模型分析^[372, 385],6项是基于RCT的分析^[386-391],涉及>60岁老年人和COPD、糖尿病、心脏病患者等高危人群;7项研究结果显示节省费用(效益成本比为2.06~12)^[372, 386-391];1项在上海市>60岁老年人中的模型研究结果显示PPV23接种非常具有成本效果,增量成本效果比为1.67万美元/QALY^[385]。

5 WHO、ACIP和英国接种建议

5.1 WHO接种建议^[35] 建议全球各国均应将PCV纳入本国的儿童免疫规划。目前接种的PCV是安全有效的,与首次批准PCV7相比,这些肺炎球菌疫苗所包含血清型数量的增加表明,我们在IPD相关发病率和死亡率的斗争中取得了显著进展,特别是对发展中国家而言。接种肺炎球菌疫苗应与

其他预防和控制措施相辅相成,如适当的病例管理、提倡前 6 个月的纯母乳喂养和减少已知的危险因素,如室内空气污染和烟草烟雾。

WHO 建议婴儿早在 6 周龄前即可开始按照“2p+1”或“3p+0”免疫程序,接种 3 剂 PCV 疫苗。在选择“3p+0”程序和“2p+1”程序时,各国应考虑规划因素,包括疫苗接种的及时性和预期覆盖率。当程序可行时,选择“2p+1”免疫程序比“3p+0”免疫程序有潜在的好处,因为在生命的第 2 年可诱导产生更高的抗体水平,这可能对维持群体免疫很重要,尽管没有高质量的证据。如选用“2p+1”方案,建议 2 剂基础免疫之间间隔 8 周以上,但如果有人令人信服的理由,可以缩短 2 剂之间的间隔时间,例如间隔 4 周可以提高第 2 剂疫苗接种的及时性或者达到更高的接种率。对于“2p+1”免疫程序,根据项目程序的考虑,在 9~18 月龄时应加强免疫 1 剂。如采用“3p+0”方案,则每剂之间至少保持 4 周的间隔时间。

对于既往未接种过 PCV 或未完成接种程序的 IPD 康复儿童,应根据推荐的与年龄相适应的接种程序进行接种。免疫程序中儿童可以按照原程序接种未完成剂次,但无须重复既往已接种的剂次。

PCV10 和 PCV13 都对肺炎、疫苗血清型 IPD 和鼻咽部携带具有重大影响。目前没有足够的证据表明两种疫苗对肺炎总体疾病负担影响存在差异。在 19A 或 6C 血清型为主的环境中接种 PCV13 更好。一个国家选择接种哪种疫苗应基于免疫程序特征、疫苗供应、疫苗价格、当地和区域流行的疫苗血清型和细菌抗药性情况而定。

一旦启动 PCV 接种规划,除非当初确定疫苗选择的流行病学或规划因素发生实质性变化,例如 19A 血清型的负担日益加重,否则不建议更换疫苗。如果使用相同类型的疫苗无法完成一个免疫程序,则可以接种不同的 PCV 继续完成免疫程序。即使对于基础免疫也不建议重新接种。决定引入 PCV 接种时,应尽可能开展疫苗的查漏补种,以快速发挥疫苗对 1~5 岁儿童的保护作用,特别是在疾病负担和死亡率高的地区。如果查漏补种的疫苗或财政资源有限,最年幼的儿童(<2 岁)应优先开展 PCV 查漏补种,因为他们患 IPD 的风险较高。≥24 月龄儿童可以接种 1 剂作为疫苗查漏补种。中国台湾地区于 2013 年启动 2~5 岁儿童的查漏补种计划,在查漏补种计划开始的第 1 年,5 岁以下儿童 IPD 发生率从 2010~2012 年的 18.9 例/10 万人年显著下降至 2013—2014 年的 9.4 例/10 万人年,降幅超过 50%^[392]。

由于潜在的医学情况(例如 HIV 感染或 SCD)而处于 Spn 感染高风险、未接种疫苗的 1~5 岁儿童,应间隔至少 8 周接种 2 剂次以上疫苗。疫苗查漏补种也可能成为预防疫情暴发的重要手段。针对已确认疫苗血清型的 PD 暴发,目前正在考虑开展疫苗应急接种,但现阶段缺乏经验。

有过敏反应史或对疫苗中任何成分有严重过敏反应的个体不应接种 PCV。12 月龄前接种 3 剂次基础免疫的 HIV 感染婴儿和早产新生儿可以在生命第 2 年的加强免疫中受益。

旅行儿童通常不会患 PD,除非他们前往疾病暴发环境旅游。他们应该遵循针对一般人群的疫苗接种建议,并确保

他们在旅行前及时接种疫苗。

虽然建议采用全面的 PD 监测系统,但尚未建立 PD 监测系统的国家不应该为了等待系统建成而不开展 PCV 接种。WHO 建议在持续、高质量的哨点和基于人群的 PD 监测和定期医院内肺炎携带调查中仔细监测 PCV 的流行病学影响。

5.2 ACIP 接种建议^[393-397]

5.2.1 婴儿和儿童接种 PCV13 和 PPV23 的建议

所有 2~59 月龄儿童和存在能增加 PD 及其并发症风险的潜在医学指征的 60~71 月龄儿童均推荐接种 PCV13(表 2)。

表 2 按风险组别划分的儿童接种肺炎球菌疫苗的医学指征

风险组	医学指征
免疫功能正常儿童	慢性心脏病 ^a 慢性肺部疾病 ^b 糖尿病 脑脊液漏 人工耳蜗植入
功能性或解剖性无脾儿童	贫血及其他血红蛋白病 先天或获得性无脾,脾功能障碍
免疫功能低下儿童	HIV 感染 慢性肾衰竭和肾病综合征 需要免疫抑制药物或放射治疗的疾病,包括恶性肿瘤 先天性免疫缺陷 ^c

注:来源于 ACIP(2010);^a紫绀型先天性心脏病和心力衰竭;^b需要用高剂量皮质类固醇治疗的哮喘;^c包括 B(体液)或 T 淋巴细胞缺乏、补体缺失(特别是 C1、C2、C3、C4 不足)和慢性肉芽肿性疾病

ACIP 推荐 PCV13 用作常规免疫,共接种 4 剂次,基础免疫 3 剂次,常规在 2、4 和 6 月龄接种。首剂可以于 6 周龄接种。第 4 剂加强免疫推荐在 12~15 月龄接种。对于 12 月龄内儿童接种,各剂次间至少间隔 4 周;12 月龄以上儿童接种,每剂次至少间隔 8 周。无 PCV13 免疫史的婴幼儿在不同首剂接种月龄下的免疫程序见表 3。既往有 PCV7 或 PCV13 免疫史的婴幼儿 PCV13 推荐接种程序见表 4。

表 3 无 PCV13 免疫史的儿童在不同首剂接种年龄下推荐接种程序

首剂接种月龄	PCV13 基础免疫 ^a	PCV13 加强免疫 ^b
2~6 月龄	3 剂次	1 剂次,12~15 月龄
7~11 月龄	2 剂次	1 剂次,12~15 月龄
12~23 月龄	2 剂次	无
24~59 月龄健康儿童	1 剂次	无
24~71 月龄存在特定慢性 疾病或免疫功能不全 ^c	2 剂次	无

注:^a各剂次间最少间隔 8 周(<12 月龄儿童接种最少间隔为 4 周),首剂最小接种年龄为 6 周龄;^b与最近 1 剂接种至少间隔 8 周;^c有关指征的完整列表参见表 2

5.2.2 ≥65 岁成年人接种 PCV13 和 PPV23 的建议

≥65 岁成年人常规接种 1 剂 PPV23。对于既往未接种过 PCV13,且无免疫缺陷、脑脊液渗漏和耳蜗植入的 ≥65 岁成年人,建议基于共享临床决策来决定是否接种 PCV13,如果决定接种,应先接种 1 剂 PCV13,间隔至少 1 年接种 1 剂 PPV23。

既往接种过 ≥1 剂 PPV23 的 ≥65 岁成年人,应再次接种 1 剂 PPV23,与上 1 剂接种 PPV23 至少间隔 5 年。

表4 不同免疫史和年龄的儿童PCV13推荐接种程序

当前月龄	免疫史:既往接种PCV7和PCV13的剂次	建议PCV13接种程序 ^a
2~6月龄	0剂次	3剂次,间隔8周,第4剂在12~15月龄接种
	1剂次	2剂次,间隔8周,第4剂在12~15月龄接种
	2剂次	1剂次,与最近1剂接种间隔8周,第4剂在12~15月龄接种
7~11月龄	0剂次	2剂次,间隔8周,第3剂在12~15月龄接种
	1或2剂次(在7月龄前)	7~11月龄接种1剂,在12~15月龄接种第2剂,间隔≥8周
12~23月龄	0剂次	2剂次,间隔≥8周
	1剂次(在12月龄前)	2剂次,间隔≥8周
	1剂次(在≥12月龄)	1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周 ^b
	2或3剂次(在12月龄前)	1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周 ^b
24~59月龄健康儿童	4剂次PCV7或其他适合年龄的完整的PCV7免疫程序	加强1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周
	未接种或存在任何不完整的免疫程序(在24月龄前)	1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周
	4剂次PCV7或其他适合年龄的完整的PCV7免疫程序(在24月龄前)	加强1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周
24~71月龄存在潜在医学指征 ^c	未接种或任何<3剂次不完整的免疫程序(在24月龄前)	2剂次,第1剂与最近1剂接种间隔≥8周,第2剂在≥8周后接种
	任何3剂次不完整的免疫程序(在24月龄前)	1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周
	4剂次PCV7或其他适合年龄的完整的PCV7免疫程序(在24月龄前)	加强1剂次,与最近1剂接种间隔≥8周

注:^a各剂次间最少间隔8周(<1岁儿童接种最少间隔为4周);^b12~23月龄儿童,如果在12月龄前已接种2或3剂次PCV7以及在≥12月龄时至少接种1剂次PCV13,则不建议增加PCV13接种剂次;^c有关指征的完整列表参见表2

5.2.3 6~18岁的免疫功能不全儿童接种PCV13和PPV23的建议

(1)未接种PPV23:没有接种过PCV13的6~18岁儿童且由于解剖或功能性无脾(包括SCD)、HIV感染、人工耳蜗植入、脑脊液漏或其他免疫功能障碍因素而处于IPD风险增加的情况下,应先接种1剂PCV13,间隔8周后接种1剂PPV23。对解剖或功能性无脾(包括SCD)、HIV感染或其他免疫功能不全的儿童,在接种第1剂PPV23的5年后进行PPV23复种(表5)。

(2)既往接种过PPV23:既往未接种过PCV13但接种过≥1剂PPV23的6~18岁儿童,由于解剖学或功能性无脾(包括SCD)、HIV感染、脑脊液渗漏、人工耳蜗植入或其他免疫功能不全因素导致IPD风险增加,不管有无接种PCV7,应在最近1剂接种PPV23至少8周后接种1剂PCV13。如果明确需要第2剂PPV23,应在最后1剂接种PPV23的≥5年后接种。以上儿童在65岁以前不应该接受超过2剂PPV23。

5.2.4 免疫功能低下成年人患者和具有医学指征人群接种PCV13和PPV23建议 见表6。

5.3 英国接种建议^[398-399]

5.3.1 ≤2岁儿童PCV13免疫程序 2020年1月1日及以后出生的婴儿接种PCV13(无脾、脾功能障碍和严重的免疫功能低下除外)采用“1+1”免疫程序,即12周龄首剂接种1剂PCV13作为基础免疫,12月龄(当日及以后)接种1剂作为加强免疫。如果初始免疫时间推迟,12周龄之后的任何时间接种亦算作首剂接种,若首剂接种时间较晚(例如11月龄),则第2剂加强免疫间隔至少4周接种。若12周龄之前已接种PCV13,不算做首剂接种,一旦达到12周龄需再次接种,2剂接种间隔至少4周。

表5 美国ACIP对6~18岁具有医学指征人群使用PCV13和PPV23的建议^a

高风险人群	潜在医学指征	PCV13接种	PPV23接种	PPV23复种 ^b	
免疫正常人群	慢性心脏病 ^c		✓		
	慢性肺部疾病 ^d		✓		
	糖尿病		✓		
	脑脊液漏	✓	✓		
	人工耳蜗植入	✓	✓		
	酒精中毒		✓		
	慢性肝病		✓		
	吸烟		✓		
	功能性或解剖性无脾	贫血/其他血红蛋白病	✓	✓	✓
		先天或获得性无脾	✓	✓	✓
免疫抑制人群	先天或获得性免疫缺陷 ^e	✓	✓	✓	
	HIV感染	✓	✓	✓	
	慢性肾衰竭	✓	✓	✓	
	肾病综合征	✓	✓	✓	
	白血病	✓	✓	✓	
	淋巴瘤	✓	✓	✓	
	何杰金病	✓	✓	✓	
	一般恶性肿瘤	✓	✓	✓	
	医源性免疫抑制 ^f	✓	✓	✓	
	器官移植	✓	✓	✓	
多发性骨髓瘤	✓	✓	✓		

注:^a自2010年2~5岁伴有慢性疾病(如心脏疾病和糖尿病)、免疫抑制指征(如HIV)、功能性或解剖性无脾(包括贫血)、脑脊液漏或植入人工耳蜗的人群,如无PCV13免疫史,推荐接种PCV13;所有≥65岁成年人不论有无肺炎球菌疫苗接种史,均应接种1剂PPV23;^b与第1剂间隔5年;^c包括充血性心力衰竭和心肌病;^d包括慢性阻塞性肺气肿、肺气肿和哮喘;^e包括B(体液)或T淋巴细胞缺乏、补体缺失(特别是C1、C2、C3、C4不足)和吞噬功能障碍(不包括慢性肉芽病);^f需要免疫抑制药物治疗的疾病,包括长期全身糖皮质激素和放射治疗的疾病

2019 年 12 月 31 日及以前出生的婴儿接种 PCV13 采用“2+1”免疫程序,即在 8 周和 16 周龄常规免疫接种 2 剂 PCV13,12 月龄(当日及以后)接种 1 剂作为加强免疫。未接种或推迟接种,为确保完成免疫程序,各剂间隔时间可缩短至 4 周。

所有未接种或未完成接种程序的健康儿童直到 2 周岁仍可接种 PCV13。除非个体处于 PD 高风险(表 3),否则满 2 周岁后即不提供 PCV13 作为常规免疫。

无论何时出生,有无脾、脾功能障碍、严重免疫功能低下(包括骨髓移植、急性白血病、多发性骨髓瘤、影响免疫系统的一些遗传病等)等情况,应按以下程序接种:<1 岁儿童在生命第 1 年接种 2 剂 PCV13,2 剂间隔 8 周,在生命第 2 年也要接种 2 剂 PCV13,2 剂间隔 8 周;1~2 岁儿童需接种 2 剂 PCV13,满 1 周岁后接种 1 剂,间隔 8 周后再接种 1 剂。如果为保证完成 2 剂免疫程序需要,2 剂间隔时间可缩短至 4 周。

5.3.2 ≥2 岁高危人群和 >65 岁成年人 接种 1 剂 PPV23。无脾、脾功能障碍和慢性肾病患者推荐每 5 年接种 1 剂 PPV23 作为加强免疫。其他人群不推荐进行 PPV23 常规复种(表 7)。

5.3.3 高风险人群接种建议 处于高风险的儿童和成人需要额外接种来预防 PD,所使用的疫苗和免疫程序取决于出现疾病时的年龄、常规免疫状况和潜在状况(表 7)。

2~10 岁被诊断为高风险的儿童,如果已完成 PCV13 常

规免疫程序,需再接种 1 剂 PPV23,与上 1 剂接种 PCV13 间隔至少 2 个月。既往未接种或未完成 PCV13 常规免疫,应先接种 1 剂 PCV13,间隔至少 2 个月再接种 1 剂 PPV23。

≥10 岁被诊断为高风险的儿童和成年人,无论之前 PCV 免疫史如何,均需接种 1 剂 PPV23,接种后等到达 65 岁时就不需要再复种 PPV23。

在英国,肺炎球菌疫苗可以与白百破-灭活脊灰-b 型流感嗜血杆菌-乙肝联合疫苗(DTaP-IPV-Hib-HepB)、4 组分 B 群脑膜炎球菌疫苗(4CMenB)、MMR、C 群脑膜炎球菌疫苗(MenC)、b 型流感嗜血杆菌-C 群脑膜炎联合疫苗(Hib-MenC)和流感疫苗在不同部位同时接种。

6 中国接种 PCV13 和 PPV23 的建议^[168,400-403]

目前,肺炎球菌疫苗在中国绝大多数地区属于非免疫规划疫苗,接种单位应遵照《预防接种工作规范》、疫苗使用指导原则、接种方案或说明书规定,按照“知情、自愿”的原则,科学告知儿童家长或受种者后,为受种者及时提供疫苗接种服务。

6.1 接种对象

6.1.1 PCV13 中国目前有两种上市 PCV13 可用,其中进口 PCV13 适用于 6 周龄~15 月龄婴幼儿,国产 PCV13 适用于 6 周龄~5 周岁(6 周岁生日前)婴幼儿和儿童。

6.1.2 PPV23 用于 2 岁以上感染 Spn、患 PD 风险增加的人群,尤其是以下重点人群但不局限于以下人群:①老年人群;②患有慢性心血管疾病(包括充血性心力衰竭和心肌病)、慢

表 6 美国 ACIP 对 ≥19 岁成年人使用 PCV13 和 PPV23 的建议

医学指征	特定的潜在医学情况	≥19 岁接种 PCV13	19~64 岁接种 PPV23 ^a	≥65 岁接种 PCV13	≥65 岁接种 PPV23
健康人群	无	无	无	基于共享临床决策	1 剂次,如已接种 PCV13,则间隔 ≥1 年再接种 PPV23
免疫正常人群	酒精中毒 慢性心脏病 ^b 慢性肝病 慢性肺部疾病 ^c 吸烟 糖尿病 人工耳蜗移植 脑脊液漏	无	1 剂次	基于共享临床决策	1 剂次;如已接种 PCV13,则间隔 ≥1 年再接种 PPV23,65 岁内接种过 PPV23 间隔 ≥5 年
免疫抑制人群	先天或获得性无脾 贫血/其他血红蛋白病 慢性肾衰竭 先天或获得性免疫缺陷 ^d 一般恶性肿瘤 HIV 感染 何杰金病 医源性免疫抑制 ^e 白血病 淋巴瘤 多发性骨髓瘤 肾病综合征 器官移植	1 剂次	2 剂次,第 1 剂在 PCV13 接种后间隔 ≥8 周,第 2 剂 PPV23 首剂接种后间隔 ≥5 年	如果既往未接种 PCV13,则接种 1 剂次	接种 PCV13 后间隔 ≥8 周再接种 1 剂次 PPV23,65 岁内接种过 PPV23 间隔 ≥5 年

注: ^a 只针对 19~64 岁成年人,无论肺炎球菌疫苗接种史如何,所有 ≥65 岁成年人应该接种 1 剂次 PPV23,与上 1 剂接种 PPV23 间隔 ≥5 年; ^b 包括充血性心力衰竭和心肌病; ^c 包括慢性阻塞性肺气肿、肺气肿、哮喘; ^d 包括 B(体液)或 T 淋巴细胞缺乏,补体缺失(特别是 C1、C2、C3、C4 不足)和吞噬功能障碍(不包括慢性肉芽肿病); ^e 需要免疫抑制药物治疗的疾病,包括长期全身糖皮质激素和放射治疗的疾病

表7 英国临床高危人群接种肺炎球菌疫苗的医学指征

临床高危人群	具体举例(依照临床判断)
无脾、脾功能障碍	包括可能导致脾功能障碍的纯合子镰状细胞病和腹腔综合征
慢性呼吸系统疾病(慢性下呼吸道病)	包括慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支气管炎和肺气肿;支气管扩张、囊性纤维化、间质性肺纤维化、尘肺病和支气管肺发育不良(BPD)。因神经系统疾病(如脑瘫)或吸入引起的呼吸系统疾病,哮喘不是一个适应症,除非严重到需要持续或频繁使用全身类固醇(定义见下文免疫抑制)
慢性心脏病	包括需要定期服药和/或随访的缺血性心脏病、先天性心脏病、高血压心脏病并发症和慢性心力衰竭
慢性肾病	肾病综合征、4或5期慢性肾病、肾透析或肾移植患者
慢性肝脏疾病	肝硬化、胆道闭锁和慢性肝炎
糖尿病	需要胰岛素或口服降糖药的糖尿病,不包括饮食控制的糖尿病
免疫抑制	包括病人接受化疗导致免疫抑制、骨髓移植、无脾和脾功能障碍、艾滋病感染各阶段、多发性骨髓瘤或遗传疾病影响免疫系统(例如IRAK-4, NEMO, 补体不足);任何年龄使用全身性类固醇超过一个月且剂量相当于强的松 ≥ 20 mg/d或 ≤ 20 kg的儿童 ≥ 1 mg/kg/d。
人工耳蜗移植	免疫接种不会延迟人工耳蜗植入
脑脊液漏	如外伤或颅骨手术后引起的脑脊液漏,与脑脊液漏有关的所有脑脊液分流
职业危险	金属烟、焊接等职业暴露

性肺疾病(包括COPD和肺气肿)或糖尿病的个体;③患酒精中毒、慢性肝脏疾病(包括肝硬化)和脑脊液漏的个体;④功能性或解剖性无脾个体(包括SCD和脾切除);⑤免疫功能受损人群(包括HIV感染者、白血病、淋巴瘤、何杰金病、多发性骨髓瘤、一般恶性肿瘤、慢性肾衰或肾病综合征患者)、进行免疫抑制治疗(包括皮质激素类)的患者以及器官或骨髓移植患者。

6.2 接种程序

6.2.1 PCV13 (1)进口PCV13:推荐常规免疫接种程序为2、4、6月龄进行基础免疫,12~15月龄加强免疫。基础免疫首剂最早可以在6周龄接种,之后各剂间隔4~8周。(2)国产PCV13:①2~6月龄(最小满6周龄)婴儿共接种4剂。推荐首剂在2月龄(最小满6周龄)接种,基础免疫接种3剂,每剂接种间隔2个月;于12~15月龄时加强接种第4剂。或推荐首剂在3月龄接种,基础免疫接种3剂,每剂接种间隔1个月;于12~15月龄时加强接种第4剂。②7~11月龄婴儿基础免疫接种2剂,接种间隔至少2个月;于12月龄以后加强接种1剂(第3剂),与第2剂接种至少间隔2个月。③12~23月龄幼儿接种2剂,接种间隔至少2个月。④2~5周岁儿童接种1剂。

6.2.2 PPV23 通常应种对象只接种1剂。对需要复种的,按照说明书要求进行接种,复种间隔至少为5年。

6.3 接种途径和剂量

6.3.1 PCV13 使用前充分摇匀,肌肉注射。婴儿首选部位为大腿前外侧(股外侧肌),幼儿和儿童为上臂三角肌。每剂接种剂量为0.5 ml,注意避免在神经和血管集中或其附近部位注射疫苗。

6.3.2 PPV23 上臂外侧三角肌皮下或肌肉注射,请按照说明要求。每次注射0.5 ml。

6.4 接种禁忌和注意事项 禁忌证意味着不应该接种疫苗。注意事项意味着在某些情况下,如果疫苗接种的获益超过风险,则可以接种疫苗。以下情形适用于所有疫苗:①对疫苗中任何成分过敏是接种该疫苗的禁忌证;②中度或重症的急性疾病,无论是否发热,接种疫苗应谨慎,即各方权衡疫苗接种利弊后可接种,但如非必须,可推迟到康复后再接种疫苗。

需说明的注意事项:①严禁静脉注射;②血小板减少症、任何凝血障碍或接受抗凝血剂治疗者,接种途径为肌肉注射时应非常谨慎(应在凝血因子替代或类似治疗后尽早接种,接种时应用更小的针头,接种后按压注射部位 ≥ 2 min,不得揉搓);③疫苗只能对本身所含Spn血清型具有预防保护作用,不能预防疫苗以外的血清型和其他微生物导致的侵袭性疾病;④疫苗不能保证所有受种者都不会罹患PD;⑤正在进行免疫抑制治疗的患者或有免疫功能障碍者,可能无法达到预期的血清抗体应答;⑥不推荐2岁以下(不包括2岁)的婴幼儿使用PPV23;⑦接种本品时,应备有肾上腺素等药物,以备偶有发生严重过敏反应时急救用。接种疫苗后应在现场观察至少30 min。

禁忌和慎用情况请参照疫苗使用技术指南或相应企业的疫苗说明书。

6.5 不同厂家产品的替换使用 在国内主要涉及不同厂家的PCV13替换接种问题,原则上应尽量保证用一个厂家的疫苗完成全程免疫接种。若因特殊原因,确实无法使用同一厂家的疫苗完成整个免疫程序,根据当地或国家的有关规定,确定是否允许进行替换。如果可以替换,要科学告知儿童家长或受种者可能的获益和相应的风险,待儿童家长或受种者知情同意后方可替换接种。

7 非疫苗预防措施

预防感染性疾病的一般措施可预防Spn相关疾病。相关研究显示,非纯母乳喂养、营养缺乏、室内空气污染等可能是儿童人群患该病的危险因素。因此出生头几个月鼓励纯母乳喂养、锌元素的补充等^[404]。在生长发育阶段,根据发育状况给予足够的营养,及时合理地添加辅食。要积极防治佝偻病等营养性疾病,因其与肺炎的发生和治疗效果均有较密切的关系。多到户外活动,锻炼身体,增强体质,提高自身免疫力,增强对寒冷天气的适应能力。应保证居室内空气流通,减少室内空气污染^[405]。由于细菌常经由飞沫传播,在家人或周围儿童患流感等呼吸道感染性疾病时,要尽量减少接触,避免交叉感染。入秋后天气渐渐转凉,更应注意预防PD。在疾病流行期避免在人群较多的公共场所活动。鼓励戒烟,合理使用抗生素,积极治疗基础疾病,预防和管理HIV

感染。做好常规疫苗接种,如麻疹、流感疫苗接种,对预防 Spn 感染有积极意义。

镰状细胞贫血症的婴幼儿服用青霉素 V (125 mg, 每天 2 次) 与服用安慰剂相比较,前者可降低 Spn 菌血症的发病率达 84%。因此,推荐上述患儿在出生后 4 个月之前每天使用青霉素进行预防。功能或解剖性无脾儿童,推荐口服青霉素 G 或 V, 以预防 PD。对肺炎球菌多糖疫苗很可能没有免疫应答的无脾儿童(例如 2 岁以下或接受大剂量化疗和降细胞疗法的人),用抗生素预防 Spn 感染^[53]。

8 后续有待研究的相关问题

肺炎球菌疫苗的应用有效地预防了 Spn 相关疾病的发生,尤其是 PCV 的应用对儿童 PD 的预防效果显著且一致,疫苗的安全性也进一步得到确认。但是,在疫苗应用前后还有一些涉及 Spn 病原、疾病、疫苗和宿主的相关问题需要研究解决,有些相关结果需要进一步确认。

8.1 病原学和血清学检测 人们对可以鉴别细菌种类的替代技术给予了相当大的关注,希望这些技术能够克服在 CAP 患者中进行痰检测的局限性^[406]。在 Spn 抗体检测方面,ELISA 法已经得到广泛验证,抗体浓度和疫苗有效性之间的关联性也得到证实;对于 OPA 方法,由于可以检测抗体功能活性,更能反映疫苗接种后产生抗体的保护效果,将 OPA 方法标准化并易于推广使用应成为未来研究的重点。

8.2 致病机制 Spn 血清型有 90 多种,但是有的血清型致病的程度不同,有的血清型不致病,其机制不清,需要开展更多的研究。有报道与 Spn 荚膜多糖的化学组成和分子大小有关^[407-408];不同的血清型 Spn 毒力随它们的荚膜激活补体的经典途径和旁路途径、沉积并降解补体成分、抵抗吞噬作用的能力而变化^[409-410]。

8.3 致病起始年龄人群的差异 发展中国家患 IPD 儿童起始月龄大大早于发达国家。发展中国家 2 月龄以内的儿童经常会成为 Spn 的携带者(相反,美国儿童在平均 6 月龄时才携带首个菌株)^[411],与发达国家相比,发展中国家的儿童在 6 月龄前患 IPD 的比例相对较大^[412-414],而且 3 周龄以内的新生儿感染并不少见^[413]。需要对导致发病年龄差异的原因和因素开展研究,以便有针对性地调整不同地区的肺炎球菌疫苗免疫策略和防控措施。

8.4 致病菌血清型谱分布随年龄的变化 在全球大多数地区,与年龄较大儿童和成年人相比,导致幼儿疾病的 Spn 血清型谱较窄^[415-416],3 个血清型导致了 50% 的幼儿 IPD, 4~5 个血清型导致了 50% 的大龄儿童和成年人 IPD^[415]。1 和 5 血清型导致了儿童大部分 IPD^[415, 417-419];据报告,18C 血清型也具有此种趋势^[420]。

8.5 抗生素耐药随着年龄、地理区域等变化 从全球看,挪威、瑞典等北欧各国 Spn 的抗生素耐药率始终较低。但法国、西班牙、中国香港地区、新加坡和南非的抗生素耐药率很高^[421]。美国田纳西州等南部各州发现 Spn 耐药株的频率比其他地方高^[422-423]。5 岁以下儿童的耐药株发生率最高。

8.6 预防带菌的研究结果不一致 英国一项研究对 2 岁以

上儿童接种 PCV7 后的对照研究显示,接种组和对照组的疫苗血清型带菌率(或各种 Spn)无显著性差异。南非对接种 3 剂 PCV9 的对照研究显示,儿童在 5.3 岁时,PCV9 不再降低鼻咽部疫苗血清型带菌率。有研究显示,HIV 感染的儿童 Spn 定植率为 71.6%,高于 HIV 阴性者 Spn 定植率(50.9%)。多项研究显示,接种疫苗后儿童带菌率显著下降^[424]。因此,预防带菌的效果需要更多的研究加以证实。

8.7 疫苗应用后非疫苗血清型成为优势菌株的潜力 从美国 CDC 的细菌核心主动监测系统(Active Bacterial Core surveillance, ABCs)项目来源的数据表明,非 PCV7 疫苗血清型导致的 5 岁以内儿童 IPD 病例数从 1998/1999 年到 2007 年增加了 128%^[113]。接种疫苗能够降低社区儿童疫苗覆盖的血清型 Spn 带菌率^[425-428]。替代疾病发生概率很可能部分取决于非疫苗血清型导致疾病的传播能力和致病能力。疫苗血清型疾病的减少同时伴随着非疫苗血清型导致疾病的增加,因此需要对疫苗血清型和非疫苗血清型导致的疾病进行评估,以确定疫苗的整体效应。

8.8 <2 岁儿童是采用“3+1”还是“2+1”免疫程序或其他程序 对足月婴儿和早产婴儿,选择 2 和 4 月龄、3 和 5 月龄、或 4 和 6 月龄时接种 2 剂 PCV7 进行基础免疫,在 11~12 月龄加强 1 次剂接种(“2+1”程序)诱发的免疫应答和免疫记忆与标准的 3 剂基础加 1 剂加强程序(“3+1”程序)相仿^[429-434]。因此,有许多国家采用“2+1”程序,而不是“3+1”程序。另外,WHO 还提出了一种“2+1”程序的变化程序“3+0”,即完成基础免疫后不进行加强免疫。英国提出了“1+1”程序。

8.9 抗体持久性与发病的关系 年长成年人在接种首剂 PPV23 后产生的抗荚膜抗体在疫苗接种次年即出现明显降低^[181, 184, 435],首次接种后 4~7 年下降到疫苗接种前水平^[184, 436-439]。由于有关接种首剂 PPV23 后产生的临床保护时间方面的资料有限,因此,这种下降的临床意义尚不清楚。

8.10 理想的肺炎球菌疫苗 尽管 PCV 有很好的安全性记录,而且其对侵袭性感染的有效性已经得到证实,但仍然有几方面的限制性问题。其一,PCV 只对表达疫苗所含有的多糖荚膜的 Spn 感染具有保护作用。当前临床使用和研发的疫苗配方涵盖了在儿童中流行的 75%~90% 菌株^[18, 112, 415, 440-441]。这个数字在某些地区或用于其他年龄组时还较低。其二,非疫苗血清型替代疾病的可能性会削弱疫苗血清型疾病的减少所观察到的总效益。第三,结合疫苗生产的复杂性导致了只有非常少的企业能够生产此种疫苗,从一定程度上提高了疫苗价格。

8.11 结合蛋白与含有同类蛋白疫苗间的影响 抗白喉抗体的基线水平与对 PCV7 的免疫应答程度相关,成人中白喉抗体水平越高,对结合疫苗的应答越强^[442]。另外,PCV7 或 PCV13 分别联合接种含 C 群的脑膜炎球菌多糖结合疫苗后,C 群脑膜炎球菌的杀菌力抗体 GMT 在 PCV13 联合接种组低于 PCV7 联合接种组,但抗体阳性率在两组之间无显著性差异^[443]。

8.12 PPV23 接种率的提高 达到 PPV23 的高接种率是更好发挥疫苗作用的前提,不论是发达国家^[393],还是中国已将

PPV23纳入省级免疫规划的地区,与儿童国家免疫规划疫苗的接种率相比,均处于较低水平,如何提高儿童以外人群的疫苗接种率也是将来研究的一个方向。

8.13 中国PCV13适应症人群 目前中国批准的进口PCV13推荐使用的人群基础免疫在6月龄前完成,加强免疫在12~15月龄完成;而对于已超出月龄儿童的PCV13接种没有相应的规定^[400]。但国外监测显示,1岁和2岁是IPD最易高发的两个年龄段^[57,74]。WHO和其他国家均有6月龄至5岁儿童不同年龄段的接种程序。此外,PCV13已在国外成人应用,也已取得非常好的效果。

8.14 中国PPV23上市后说明书涉及的问题 目前中国批准上市应用的PPV23既有国内企业生产,也有国外企业生产,其品种都相同,即均含有相同的23种Spn血清型的荚膜多糖抗原。但是不同企业说明书的适应证、适应人群、禁忌证等不同,给接种人员使用带来很大困扰^[401-403]。应研究同品种疫苗说明书一致性的问题。

8.15 中国PD疾病负担 PD的流行特征和病原学血清型分布是制定疫苗免疫策略的关键因素^[444]。由于PD还没有建立系统监测的方法,疾病流行特征和病原学血清型分布只是一些不系统的研究,其结果可能给免疫策略带来偏差。2008年WHO已把PD作为最优先的疫苗可预防疾病,也建议各国将肺炎球菌疫苗作为优先纳入国家免疫规划的疫苗。因此,中国建立PD监测系统以开展疾病监测和相关研究非常必要。

8.16 中国肺炎球菌疫苗应用成本效益 美国常规使用PCV13的成本效益研究结果表明,PCV13的实际成本效益好于预期,原因是未接种儿童和成年人疾病发病率也有所下降^[445];数学模型研究显示,PCV节约成本为7800美元/QALY。其他国家也进行了相似的分析,得出了相似结果^[446-447]。发展中国家PCV成本效益的分析提示,该疫苗可以大幅降低死亡率,每剂价格在1~5美元时可以得到很高的成本效益^[448]。这些成本效益研究结果是疫苗纳入免疫规划的关键证据。中国应加强这些方面的研究,尤其是疫苗投入的合理成本。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 参与本文编写的专家(按姓氏拼音排序、排名不分先后):安志杰、何寒青、胡咏梅、李克莉、李燕、李艺星、刘艳、邵祝军、苏琪茹、王华庆、王亚敏、吴丹、武文娣、姚开虎、张国民、赵红庆;对本文撰写提出建议的专家(按姓氏拼音排序、排名不分先后):陈直平、丁峥嵘、高立冬、刘大卫、刘燕敏、罗会明、马玉杰、庞星火、申昆玲、沈永刚、孙立梅、孙晓冬、汪志国、王雷、徐爱强、许国章、姚文清、叶强、张少白、张丽、张延扬、张颖、张振国、郑慧贞、周莉薇、周勇、祝小平

参 考 文 献

- [1] WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012 [J]. *Weekly Epidemiology Record*, 2012, 87(14): 129-144.
- [2] Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15 [J]. *The Lancet Global Health*, 2018, 6(7): 744-757. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X
- [3] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates [J]. *The Lancet*, 2009, 374 (9693): 893-902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中国妇幼卫生事业发展报告(2011) [R]. 2011. (2011-09-21). <http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20110921/001e3741a4740fe3bdab01.pdf>
- [5] 孙瑾芳, 么鸿雁, 于石成, 等. 1990年和2010年中国3种细菌性脑膜炎疾病负担情况 [J]. *疾病监测*, 2015, 30(12): 1008-1013. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.12.006.
- [6] 黄广丽, 石庆生, 陈海霞, 等. 肺炎患儿咽部吸出物检测及细菌耐药性分析 [J]. *河北医科大学学报*, 2016, 37(1): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2016.01.011.
- [7] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎665例病原学多中心调查 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(1): 3-8. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-0939.2006.01.003.
- [8] WHO. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2007--conclusions and recommendations [J]. *Weekly Epidemiology Record*, 2008, 83(1): 1-15.
- [9] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines* [M]. Sixth edition. Elsevier, 2013: 542.
- [10] Park IH, Pritchard DG, Cartee R, et al. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae* [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(4): 1225-1233. DOI: 10.1128/JCM.02199-06.
- [11] Pennington JE. Treating respiratory infections in the era of cost control [J]. *American Family Physician*, 1986, 33(2): 153-160.
- [12] 张雪梅. 肺炎链球菌自然转化机制的研究进展 [J]. *国外医学: 临床生物化学与检验学分册*, 2002, 23(6): 348-350. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2002.06.016.
- [13] 孟江萍, 尹一兵. 肺炎链球菌致病机理的最新研究进展 [J]. *微生物学杂志*, 2002, 22(2): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2002.02.015.
- [14] 陈保德. 肺炎链球菌致病的分子机理 [J]. *国外医学: 临床生物化学与检验学分册*, 2002, 23(6): 362-364. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2002.06.022.
- [15] 黄彬, 陈茶. 肺炎链球菌蛋白质类的毒力因子 [J]. *国外医学: 临床生物化学与检验学分册*, 1999, 20(2): 71-73.
- [16] 鲜墨, 吴忠道. 肺炎链球菌感染的流行病学及毒力因子研究进展 [J]. *热带医学杂志*, 2006, 6(6): 740-742 + 693. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2006.06.045.
- [17] Meerveld-Eggink A, Weerd DO, Velzen-Blad VH, et al. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients [J]. *Vaccine*, 2011, 29(4): 675-680. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.11.034.
- [18] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(1): 100-121. DOI: 10.1086/313608.
- [19] Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells [J]. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1997, 4(4): 415-422.
- [20] Winkelstein JA, Smith MR, Shin HS. The role of C3 as an opsonin in the early stages of infection 1 [J]. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 2016, 149(2): 397-401. DOI: 10.3181/00379727-149-38815.
- [21] Romero-Steiner S, Frasch CE, Carlone G, et al. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines [J]. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2006, 13(2): 165-169. DOI: 10.1128/CVI.13.2.165-169.2006.
- [22] 孟庆红, 姚开虎. 肺炎链球菌临床感染疾病谱 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(9): 1535-1539, 1544. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000419.
- [23] 周凯, 韩青. 儿童少见肺炎链球菌病的临床特征 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(22): 1685-1686, 1689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.22.002.
- [24] 姚开虎, 赵顺英, 杨永弘. 儿童肺炎链球菌坏死性肺炎 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2007, 2(6): 449-454. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2007.06.008.
- [25] 王玉静, 刘春峰. 儿童肺炎链球菌坏死性肺炎临床特点分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(1): 50-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.01.011.
- [26] 张园园, 戴菱菱, 周云连, 等. 儿童细菌性坏死性肺炎与肺炎支原体坏死性肺炎临床特征及预后比较 [J]. *中华儿科杂志*,

- 2019, 57 (8) : 625–626, 630. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578 - 1310.2019.08.011.
- [27] Moore DP, Dagan R, Madhi SA. Respiratory viral and pneumococcal coinfection of the respiratory tract: implications of pneumococcal vaccination [J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2012, 6(4) : 451–465. DOI: 10.1586/ers.12.32.
- [28] Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases [J]. *Virus Research*, 2020, 285 : 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005.
- [29] 朱亮, 李文辉, 王新红, 等. 2012 至 2017 年 1138 例儿童侵袭性肺炎链球菌病多中心临床研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56 (12) : 915–922. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.12.006.
- [30] 俞桑洁, 王辉, 沈叙庄, 等. 肺炎链球菌临床检验规程的共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(12) : 1066–1072.
- [31] 李昌崇, 尚云晓, 沈叙庄, 等. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订) (上) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10) : 745–752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.12.003.
- [32] 中华医学会儿科分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童肺炎链球菌性疾病的诊疗与防控建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56 (8) : 564–570. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.002.
- [33] Lyu S, Yao KH, Dong F, et al. Vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high-level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing [J]. *The Pediatric Infectious Disease J*, 2016, 35(3) : 316–321. DOI: 10.1097/INF.0000000000001000.
- [34] Song JH. Advances in pneumococcal antibiotic resistance [J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2013, 7(5) : 491–498. DOI: 10.1586/17476348.2013.816572.
- [35] WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper-February 2019. [J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2019, 94(8) : 85–104.
- [36] 姚开虎, 王立波, 赵根明, 等. 四家儿童医院住院肺炎链球菌肺炎链球菌分离株的耐药性监测 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10 (3) : 275–279.
- [37] 王利民, 吴俊琪, 方寅飞. 学龄前儿童下呼吸道感染肺炎链球菌的流行病学特征与耐药性变迁 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(9) : 1349–1352.
- [38] CaLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-eighth informational supplement M100–S28 [S]. Wayne, PA, USA, 2018.
- [39] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3) : 241–251. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.03.001.
- [40] Men WD, Dong QL, Shi W, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive pneumococcal disease isolates from children in mainland China—a systematic review [J]. *Brazilian J of Microbiology*, 2020, 51 (47) : 665–672. DOI: 10.1007/s42770-019-00198-9.
- [41] Shi W, Li J, Dong F, et al. Serotype distribution, antibiotic resistance pattern, and multilocus sequence types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in two tertiary pediatric hospitals in Beijing prior to PCV13 availability [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2019, 18 (1) : 89–94. DOI: 10.1080/14760584.
- [42] Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56 (3) : 1418–1426. DOI: 10.1128/AAC.05658-11.
- [43] WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper [J]. *Weekly Epidemiology Record*, 2007, 82(12) : 93–104.
- [44] Yao KH, Yang YH. *Streptococcus pneumoniae* diseases in Chinese children: past, present and future [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (35) : 4425–4433. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.06.052.
- [45] Cai K, Wang YZ, Guo ZQ, et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of pneumococcal isolates of pediatric invasive pneumococcal disease in China [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2018, 11 : 2461–2469. DOI: 10.2147/IDR.S183916.
- [46] Mahon BE, Ehrenstein V, Norgaard M, et al. Perinatal risk factors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population-based cohort study [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(4) : e804–812. DOI: 10.1542/peds.2006-2094.
- [47] ACIP. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2000, 49(RR-9) : 1–35.
- [48] Burgos J, Larrosa MN, Martinez A, et al. Impact of influenza season and environmental factors on the clinical presentation and outcome of invasive pneumococcal disease [J]. *European J of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015, 34 (1) : 177–186. DOI: 10.1007/s10096-014-2221-9.
- [49] Inmaculada P, Javier DD, Leopoldo S, et al. Risk factors for invasive disease among children in Spain [J]. *The J of Infection*, 2004, 48(4) : 320–329. DOI: 10.1016/j.jinf.2003.10.015.
- [50] Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6(4) : 288–301. DOI: 10.1038/nrmicro1871.
- [51] Roy S, Knox K, Segal S, et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study [J]. *The Lancet*, 2002, 359(9317) : 1569–1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08516-1.
- [52] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44 Suppl 2 : 27–72. DOI: 10.1086/511159.
- [53] CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 1997, 46 (RR-8) : 1–24.
- [54] European CDC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during an inter-pandemic period Stockholm, January 2007. Technical Report of the scientific panel on vaccines and immunization [EB/OL]. (2006–1–18) [2020–05–11]. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0701_TER_Use_of_pneumococcal_polysaccharide_vaccine.pdf.
- [55] Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7) : 445–455. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01060-6.
- [56] CDC. Recommended Adult Immunization Schedule—United States, October 2006—September 2007 [EB/OL]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006, 55 : Q1–Q4. (2006–10–13) [2020–05–11]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a10.htm>.
- [57] Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era [J]. *The J the American Medical Association*, 2001, 285(13) : 1729–1735. DOI: 10.1001/jama.285.13.1729.
- [58] Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team [J]. *The New England J Medicine*, 2000, 342 (10) : 681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
- [59] Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46 (9) : 1346–1352. DOI: 10.1086/586747.
- [60] Thomas RT, Tina VH, Ed M, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease [J]. *The New England J Medicine*, 2005, 352 (20) : 2082–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa044113.
- [61] Sanjay S, Timothy FM. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *The New England J Medicine*, 2008, 359 (22) : 2355–2365. DOI: 10.1056/NEJMra0800353.
- [62] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness [J]. *The J Infectious Diseases*, 2008, 198 (7) : 962–970. DOI: 10.1086/591708.
- [63] CDC. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015 [J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006, 55(18) : 511–515.
- [64] WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children

- under 5 years of age, 2008 [R]. Geneva: WHO, 2013.
- [65] Roth GA, Abate D, Abate KK, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *The Lancet*, 2018, 392 (10159) : 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32203-7.
- [66] ACoI. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2000, 49(RR-9) : 1–35.
- [67] CDC. Active Bacterial Core surveillance Report (ABCs) , Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2010 [EB/OL]. (2012-04-06) [2020-05-17]. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10.html>.
- [68] CDC. Active Bacterial Core surveillance Report (ABCs) , Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2013 [EB/OL]. (2015-05-18) [2020-05-17]. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu13.html>.
- [69] Donkor ES, Annan JA, Badoe EV, et al. Pneumococcal carriage among HIV infected children in Accra, Ghana [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2017, 17 (1) : 133. DOI: 10.1186/s12879-017-2224-0.
- [70] Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin [J]. *Brazilian J Infectious Diseases*, 2017, 10 (6) : 396–399. DOI: 10.1590/s1413-86702006000600007.
- [71] Avner JR, Baker MD. Occult bacteremia in the post-pneumococcal conjugate vaccine era: does the blood culture stop here? [J]. *Academic Emergency Medicine : Official J the Society for Academic Emergency Medicine*, 2009, 16 (3) : 258–260. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2008.00345.x.
- [72] Alpern ER, Alessandrini EA, Beel LM, et al. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome [J]. *Pediatrics*, 2000, 106 (3) : 505–511. DOI: 10.1542/peds.106.3.505.
- [73] CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases-pneumococcal disease [EB/OL]. (2019-04-15) [2020-05-17]. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>.
- [74] Bjornson G, Scheifele D, Binder F, et al. Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994–1998 [J]. *Canada Communicable Disease Report*, 2000, 26(18) : 149–151+152.
- [75] Eekola J, Talala AK, Kela E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland [J]. *The J the American Medical Association*, 1992, 268(23) : 3323–3327.
- [76] von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, et al. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31(2) : 482–487. DOI: 10.1086/313984.
- [77] Kyu HH, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *The Lancet*, 2018, 392 (10159) : 1859–1922. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32335-3.
- [78] WHO. GLOBAL Health Estimates 2015 Summary Tables; Global DALYs By Cause, Age and Sex, 2000–2015 [J/OL]. (2016–12) [2020-05-17]. http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_DALY_Global_2000_2015.xls?ua=1.
- [79] Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 [J]. *The Lancet*, 2016, 388 (10053) : 1603–1658. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
- [80] Murray JLC, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *The Lancet*, 2012, 380 (9859) : 2197–2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4
- [81] Weycker D, Stratton D, Edelsberg J, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults [J]. *Vaccine*, 2010, 28(31) : 4955–4960. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.05.030.
- [82] Genevieve P, Philippe DE, Barbara L, et al. Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children [J]. *Canadian J Infectious Diseases*, 2003, 14 (4) : 215–220. DOI: 10.1155/2003/781794.
- [83] Earle K, Williams S. Burden of pneumococcal disease in adults aged 65 years and older: an Australian perspective [J]. *Pneumonia*, 2016, 8(1) : 9. DOI: 10.1186/s41479-016-0008-8.
- [84] Chen Y, Deng W, Wang SM, et al. Burden of pneumonia and meningitis caused by Streptococcus pneumoniae in China among children under 5 years of age: a systematic literature review [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (11) : e27333. DOI: 10.1371/journal.pone.0027333.
- [85] Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *The Lancet*, 2017, 390 (10100) : 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
- [86] 国家卫生健康委员会. 2018中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018.
- [87] 宁桂军, 王旭霞, 刘世文, 等. 2015–2016年甘肃省白银市5岁以下儿童社区获得性肺炎疾病负担回顾性调查[J]. *中国疫苗和免疫*, 2017, 23(1) : 18–21+12.
- [88] Ning GJ, Wang XX, Wu D, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: a systematic review [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017, 13 (11) : 2742–2750. DOI: 10.1080/21645515.2017.1371381.
- [89] Tao LL, Hu BJ, He LX, et al. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China [J]. *Chinese Medical Journal*, 2012, 125 (17) : 2967–2972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.17.002.
- [90] Huang HH, Zhang YY, Xiu QY, et al. Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients [J]. *European J Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 25 (6) : 369–374. DOI: 10.1007/s10096-006-0146-7.
- [91] Hu JY, Sun XD, Huang ZY, et al. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b carriage in Chinese children aged 12–18 months in Shanghai, China: a cross-sectional study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16: 149. DOI: 10.1186/s12879-016-1485-3.
- [92] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. *The Lancet*, 2016, 387 (10015) : 251–272. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)00551-6.
- [93] Limcango MRT, Salole EG, Armour CL. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b meningitis in Manila, Philippines, 1994 to 1996 [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19 (1) : 7–11. DOI: 10.1097/00006454-200001000-00003.
- [94] Mahmoud R, Mahmoud M, Badrinath P, et al. Pattern of meningitis in Al-Ain medical district, United Arab Emirates—a decadal experience (1990–99) [J]. *J Infection*, 2002, 44 (1) : 22–25. DOI: 10.1053/jinf.2001.0937.
- [95] Hussain HMII, Soflah LIA, Ong CL, et al. Haemophilus influenzae meningitis in Malaysia [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17(Suppl 9) : 189–190.
- [96] Taylor HG, Michaels RH, Mazur PM, et al. Intellectual, neuropsychological, and achievement outcomes in children six to eight years after recovery from Haemophilus influenzae meningitis [J]. *Pediatrics*, 1984, 74(2) : 198–205.
- [97] 卫生福利部统计处. 全民健康保险医疗统计 [EB/OL]. 2017. [2020-05-11]. http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604.
- [98] 卫生福利部统计处. 死因统计 [EB/OL]. 2017. [2020-05-11]. http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1610.
- [99] Ting YT, Lu CY, Shao PL, et al. Epidemiology of community-acquired bacteremia among infants in a medical center in Taiwan, 2002–2011 [J]. *J Microbiology, Immunology and Infection*, 2015, 48(4) : 413–418. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.10.005.

- [100] 王进东,张再兴,孙静涛,等.唐山地区2008—2013年儿童急性中耳炎流行病学调查[J].中国妇幼保健,2015,30(6):939-941. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.06.47.
- [101] 刘俊英,赵英,张爱凤,等.唐山地区儿童急性中耳炎常见病原菌及药物敏感性分析[J].现代预防医学,2014,41(19):3517-3519+3529.
- [102] 景阳,韩想利,王宇娟,等.西安地区290例儿童急性中耳炎分泌物细菌培养及药敏分析[J].检验医学与临床,2016,13(4):457-459. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.009.
- [103] Institute for Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange [EB/OL].(2019-03-30) [2020-05-17]. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2016>.
- [104] Li Y, An Z, Yin D, et al. Disease burden of community acquired pneumonia among children under 5 y old in China: a population based survey [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017, 13 (7) : 1681-1687. DOI: 10.1080/21645515.2017.1304335.
- [105] 周勇,陈泽玲,王细赞.珠海市社区获得性肺炎疾病负担研究[J].深圳中西医结合杂志,2016,26(20):81-82. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.20.040.
- [106] 邱明芝,曹迎,黄辉,等.248例成人社区获得性肺炎病例疾病负担调查[J].现代预防医学,2014,41(14):2560-2562,2584.
- [107] 宋圣帆.肺炎链球菌疾病费用研究与七价肺炎球菌结合疫苗的卫生经济学评价[D].上海:复旦大学,2013.
- [108] 朱琳,刘国恩,李冬美,等.儿童七价肺炎球菌结合疫苗的成本效果分析[J].中国卫生经济,2013,32(4):71-75. DOI:10.7664/CHE20130423.
- [109] 王婧,黄卓英,胡家瑜,等.上海市某社区5岁以下儿童肺炎发病与诊疗情况分析[J].上海预防医学,2018,30(7):552-556. DOI:10.19428/j.cnki.sjpm.2018.18668.
- [110] 刘文婷.部分地区三种主要细菌性脑膜炎病例经济负担调查[D].北京:中国疾病预防控制中心,2016.
- [111] Wu DB, Roberts CS, Huang YC, et al. A retrospective study to assess the epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in adults aged 50 years and older in Taiwan[J]. *J Medical Economics*, 2014, 17(5):312-319. DOI:10.3111/13696998.2014.898644.
- [112] Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project [J]. *PLoS Medicine*, 2010, 7(10):e1000348. DOI:10.1371/journal.pmed.1000348.
- [113] Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine [J]. *The J Infectious Diseases*, 2010, 201(1):32-41. DOI:10.1086/648593.
- [114] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(3):429-436. DOI:10.1542/peds.2008-1702.
- [115] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32(3):203-207. DOI:10.1097/INF.0b013e318275614b.
- [116] Iroh Tam PY, Thielen BK, Obaro SK, et al. Childhood pneumococcal disease in Africa—a systematic review and meta-analysis of incidence, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility [J]. *Vaccine*, 2017, 35(15):1817-1827. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.02.045.
- [117] Foster D, Knox K, Walker AS, et al. Invasive pneumococcal disease: epidemiology in children and adults prior to implementation of the conjugate vaccine in the Oxfordshire region, England [J]. *J Medical Microbiology*, 2008, 57(4):480-487. DOI:10.1099/jmm.0.47690-0.
- [118] Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech Republic and serotype coverage by vaccines, 1997-2006 [J]. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137(4):562-569. DOI:10.1017/S0950268808001301.
- [119] González-Díaz A, Camara J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 26(6):753-759. DOI:10.1016/j.cmi.2019.10.034.
- [120] Guillermo L, Selene GG, Miguel L, et al. Serotype and clonal distribution dynamics of invasive pneumococcal strains after PCV13 introduction (2011-2016): surveillance data from 23 sites in Catalonia, Spain [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0228612. DOI:10.1371/journal.pone.0228612.
- [121] Wouters I, Desmet S, van Heirstraeten L, et al. How nasopharyngeal pneumococcal carriage evolved during and after a PCV13-to-PCV10 vaccination programme switch in Belgium, 2016 to 2018. [J]. *Euro Surveill*, 2020, 25(5):1900303. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.1900303.
- [122] Amin-Chowdhury Z, Collins S, Sheppard C, et al. Characteristics of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by emerging serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in England, prospective observational cohort study, 2014-18 [J/OL]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa043.
- [123] Forstner C, Kolditz M, Kesselmeier M, et al. Pneumococcal conjugate serotype distribution and predominating role of serotype 3 in German adults with community-acquired pneumonia [J]. *Vaccine*, 2020, 38(5):1129-1136. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.11.026.
- [124] Wijayasiri S, Hillier K, Lim GH, et al. The shifting epidemiology and serotype distribution of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 2007-2017 [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0226353. DOI:10.1371/journal.pone.0226353.
- [125] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Invasive pneumococcal disease in children's hospitals: 2014-2017 [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(3):e20190567. DOI:10.1542/peds.2019-0567.
- [126] Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on invasive pneumococcal disease among adults with and without underlying medical conditions-United States [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 70(12):2484-2492. DOI:10.1093/cid/ciz739.
- [127] Silva-Costa CS, Brito MJ, Aguiar SI, et al. Dominance of vaccine serotypes in pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal (2012-2015) [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1):6. DOI:10.1038/s41598-018-36799-x.
- [128] Camacho MG, Imbachi LF, Leal AL, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A (Spn19A) in the pediatric population in Bogotá, Colombia as the main cause of invasive pneumococcal disease after the introduction of PCV10 [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, 16(9):2300-2306. DOI:10.1080/21645515.2019.1710411.
- [129] Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlamincx BJ, et al. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease [J]. *Vaccine*, 2019, 37(43):6558-6565. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.08.025.
- [130] Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, et al. Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015 - 2017 [J]. *Vaccine*, 2020, 38(7):1818-1824. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.12.022.
- [131] Noguchi S, Yatera K, Akata K, et al. Distribution and annual changes in the proportion of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Japanese adults with pneumococcal pneumonia from 2011 to 2017 [J]. *J Infection and Chemotherapy*, 2019, 25(11):925-929. DOI:10.1016/j.jiac.2019.07.007.
- [132] Kim SH, Chung DR, Song JH, et al. Changes in serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients in Asia: emergence of drug-resistant non-vaccine serotypes [J/OL]. *Vaccine*, 2020, 38(38):6065-6073. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.09.065.
- [133] Sutcliffe CG, Shet A, Varghese R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotypes among children in India prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: a cross-sectional study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1):605. DOI:10.1186/s12879-019-4254-2.
- [134] Baqui AH, Mccollum ED, Mahmud A, et al. Population-based incidence and serotype distribution of invasive pneumococcal disease prior to introduction of conjugate pneumococcal vaccine in Bangladesh [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0228799. DOI:10.1371/journal.pone.0228799.
- [135] Jensen VVS, Furberg AS, Slotved HC, et al. Epidemiological and molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* carriage strains in pre-school children in Arkhangelsk, northern European Russia, prior to the introduction of conjugate pneumococcal vaccines [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(1):279. DOI:10.1186/s12879-020-04998-5.
- [136] Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar [J]. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 2020, 96(1):114914. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.

- 2019.114914.
- [137] Ousmane S, Kobayashi M, Seidou I, et al. Characterization of pneumococcal meningitis before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Niger, 2010–2018 [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (23) : 3922–3929. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.009.
- [138] Soeters HM, Kambire D, Sawadogo G, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis, Burkina Faso, 2016–2017 [J]. *The J Infectious Diseases*, 2019, 220 (220 Suppl 4) : 253–262. DOI: 10.1093/infdis/jiz301.
- [139] Tsolenyanu E, Bancroft RE, Sesay AK, et al. Etiology of pediatric bacterial meningitis pre- and post-PCV13 introduction among children under 5 years old in Lomé, Togo [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69 Suppl 2 : 97–104. DOI: 10.1093/cid/ciz473.
- [140] Dondo V, Mujuru H, Nathoo K, et al. Pneumococcal conjugate vaccine impact on meningitis and pneumonia among children aged <5 years-Zimbabwe, 2010–2016 [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69 Suppl 2 : S72–80. DOI: 10.1093/cid/ciz462.
- [141] Haggie S, Fitzgerald DA, Pandit C, et al. Increasing rates of pediatric empyema and disease severity with predominance of serotype 3 *S. pneumoniae*: an Australian single-center, retrospective cohort 2011 to 2018 [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019, 38 (12) : e320–e325. DOI: 10.1097/INF.0000000000002474.
- [142] Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SCG, et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (36) : 5357–5363. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.07.043.
- [143] Swarthout TD, Fronterre C, Lourenco J, et al. High residual carriage of vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Malawi [J]. *Nature Communications*, 2020, 11 (1) : 2222. DOI: 10.1038/s41467-020-15786-9.
- [144] Massora S, Lessa FC, Moiane B, et al. Invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and after 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in a rural area, southern Mozambique [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (51) : 7470–7477. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.079.
- [145] Chen Y, Deng W, Wang SM, et al. Burden of pneumonia and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in China among children under 5 years of age: a systematic literature review [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (11) : e27333. DOI: 10.1371/journal.pone.0027333.
- [146] 韦宁, 安志杰, 王华庆. 中国≤18岁人群肺炎球菌相关病例中肺炎球菌血清型分布的系统评价 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20 (6) : 547–555.
- [147] 傅锦坚, 丁燕玲, 徐少林, 等. 中国内地健康儿童鼻咽携带肺炎球菌及其血清型分布的系统评价/第七届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛 [C]. 中国浙江宁波, 2016.
- [148] Lyu S, Hu HL, Yang YH, et al. A systematic review about *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in mainland of China before the PCV13 was licensed [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2017, 16 (10) : 997–1006. DOI: 10.1080/14760584.2017.1360771.
- [149] Men WD, Dong QL, Shi W, YAO K. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive pneumococcal disease isolates from children in mainland China—a systematic review [J]. *Brazilian J Microbiol*, 2020, 51 (47) : 665–672. DOI: 10.1007/s42770-019-00198-9.
- [150] Fu JJ, Yi RS, Jiang YJ, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive diseases in China: a meta-analysis [J]. *BMC Pediatrics*, 2019, 19 (1) : 424. DOI: 10.1186/s12887-019-1722-1.
- [151] HO, LAW, CHIU. Increase in incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 3 in children eight years after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong [J]. *Human Vaccines Immunotherapeutics*, 2019, 15 (2) : 455–458. DOI: 10.1080/21645515.2018.1526555.
- [152] Macleod CM, Hodges RG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides [J]. *The J Experimental Medicine*, 1945, 82 : 445–465. DOI: 10.1084/jem.82.6.445.
- [153] Nieminen T, Kayhty H, Virolainen A, et al. Circulating antibody secreting cell response to parenteral pneumococcal vaccines as an indicator of a salivary IgA antibody response [J]. *Vaccine*, 1998, 16 (2/3) : 313–319. DOI: 10.1016/S0264-410X (97) 00162-X.
- [154] Skinner JM, Indrawati L, CANNON J, et al. Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model [J]. *Vaccine*, 2011, 29 (48) : 8870–8876. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.078.
- [155] Thompson A, Lamberth E, Severs J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (42) : 6201–6207. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.08.048.
- [156] 林铃, 朱为. 肺炎球菌疫苗新策略 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2006, 29 (1) : 5–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2006.01.003.
- [157] 龚洋, 罗树权, 李国晏. 新型肺炎链球菌疫苗研究进展 [J]. *微生物学免疫学进展*, 2020, 48 (1) : 75–81. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2020.01.013.
- [158] Briles DE, Ades E, Paton JC, et al. Intranasal immunization of mice with a mixture of the pneumococcal proteins PsaA and PspA is highly protective against nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Infection and Immunity*, 2000, 68 (2) : 796–800. DOI: 10.1128/IAI.68.2.796-800.2000.
- [159] Briles DE, Hollingshead S, Brooks-Walter A, et al. The potential to use PspA and other pneumococcal proteins to elicit protection against pneumococcal infection [J]. *Vaccine*, 2000, 18 (16) : 1707–1711. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00511-3.
- [160] Cao J, Chen D, Xu W, et al. Enhanced protection against pneumococcal infection elicited by immunization with the combination of PspA, PspC, and ClpP [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (27) : 4996–5005. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.069.
- [161] Lee LH, Lee CJ, Frasch CE. Development and evaluation of pneumococcal conjugate vaccines: clinical trials and control tests [J]. *Critical Rev Microbiol*, 2002, 28 (1) : 27–41. DOI: 10.1080/1040-840291046678.
- [162] 王一平. 转化缺失的无荚膜肺炎链球菌作为活疫苗候选菌株的安全性及保护效果评价研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-SWZP201608017.htm>.
- [163] Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: changing the paradigm [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2017, 16 (12) : 1181–1190. DOI: 10.1080/14760584.2017.1393335.
- [164] Babb R, Chen A, Hirst TR, et al. Intranasal vaccination with γ -irradiated *Streptococcus pneumoniae* whole-cell vaccine provides serotype-independent protection mediated by B-cells and innate IL-17 responses [J]. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 2016, 130 (9) : 697–710. DOI: 10.1042/CS20150699.
- [165] Jodar L, Butler J, Carlone G, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants [J]. *Vaccine*, 2003, 21 (23) : 3265–3272. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00230-5.
- [166] Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10 (7) : 951–980. DOI: 10.1586/erv.11.76.
- [167] Zhu FC, Hu YM, Li JX, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine among healthy infants in China [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2016, 35 (9) : 999–1010. DOI: 10.1097/INF.0000000000001248.
- [168] 云南沃森生物技术股份有限公司. 13价肺炎球菌多糖结合疫苗说明书 [S]. 2019.
- [169] Zhu F, Hu Y, Li J, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered in a 3 + 1 versus 2 + 1 dose schedule among infants in China [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019, 38 (11) : 1150–1158. DOI: 10.1097/INF.0000000000002458.
- [170] Wysocki J, Brzostek J, Szymański H, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to older infants and children naive to pneumococcal vaccination [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (14) : 1719–1725. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.02.005.
- [171] Frenck R, Thompson A, Yeh SH, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (12) : 1086–1091. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182372c6a.
- [172] Grimprel E, Laudat F, Baker S, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France [C]. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Brussels, Belgium, 9–13 June 2009.
- [173] Silfverdal SA, Flodmark CE, Rombo L. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in children partially

- immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7): a phase 3, open-label trial [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (9): 1284-1292. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.066.
- [174] Bryant KA, Frenck R, Gurtman A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naive to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (43): 5854-5860. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.08.080.
- [175] Solanki BB, Juergens C, Chopada MB, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 to 65 years of age in India: an open-label trial [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017, 13 (9): 2065-2071. DOI: 10.1080/21645515.2017.1331796.
- [176] van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA) [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (5): 787-795. DOI: 10.1093/cid/cix419.
- [177] Kolibab K, Smithson SL, Shriner AK, et al. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults. I. Antibody concentrations, avidity and functional activity [J]. *Immunity & Ageing*, 2005, 2: 10. DOI: 10.1186/1742-4933-2-10.
- [178] Carson PJ, Nichol KL, O'Brien J, et al. Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160 (13): 2017-2024. DOI: 10.1001/archinte.160.13.2017.
- [179] Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29 (2): 281-288. DOI: 10.1086/520200.
- [180] Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16 (2): 308-318. DOI: 10.1128/CMR.16.2.308-318.2003.
- [181] Brandao AP, de Oliveira TC, de Cunto Brandileone MC, et al. Persistence of antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in vaccinated long term-care residents in Brazil [J]. *Vaccine*, 2004, 23 (6): 762-768. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.024.
- [182] Simonsen V, Brandao AP, Brandileone MC, et al. Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly [J]. *Brazilian J Medical and Biological Research*, 2005, 38 (2): 251-260. DOI: 10.1590/S0100-879X2005000200014.
- [183] Ahn JG, Kim HW, Choi HJ, et al. Functional immune responses to twelve serotypes after immunization with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (38): 4770-4775. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.08.002.
- [184] Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia [J]. *Vaccine*, 2003, 22 (1): 96-103. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00521-8.
- [185] Lackner TE, R GH, J JH, et al. Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin G seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill older subjects [J]. *J the American Geriatrics Society*, 2003, 51 (2): 240-245. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51064.x.
- [186] 孟江萍, 尹一兵. 肺炎链球菌致病机理的最新研究进展 [J]. *微生物学杂志*, 2002, 22 (02): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2002.02.015.
- [187] 陈保德. 肺炎链球菌致病的分子机理 [J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2002, 23 (6): 362-364. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2002.06.022.
- [188] Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, et al. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants [J]. *Pediatric Infectious Disease*, 1986, 5 (1): 45-50. DOI: 10.1097/00006454-198601000-00009.
- [189] Temple K, Greenwood B, Inskip H, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in African children [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991, 10 (5): 386-390. DOI: 10.1097/00006454-199105000-00008.
- [190] Sell SH, Wright PF, Vaughn WK, et al. Clinical studies of pneumococcal vaccines in infants. I. Reactogenicity and immunogenicity of two polyvalent polysaccharide vaccines [J]. *Reviews of Infectious Diseases*, 1981, 3 Suppl: 97-107. DOI: 10.1093/clindis/3.supplement_1.s97.
- [191] Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants [J]. *The J Infectious Diseases*, 2004, 190 (3): 551-557. DOI: 10.1086/422395.
- [192] Hey C, Rose MA, Kujumdshiev S, et al. Does the 23-valent pneumococcal vaccine protect cochlear implant recipients? [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115 (9): 1586-1590. DOI: 10.1097/01.mlg.0000171016.82850.41.
- [193] Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection [J]. *Vaccine*, 1995, 13 (16): 1533-1538. DOI: 10.1016/0264-410X(95)00093-G.
- [194] Kong Y, Zhang W, Jiang Z, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Chinese healthy population aged >2 years: a randomized, double-blinded, active control, phase III trial [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015, 11 (10): 2425-2433. DOI: 10.1080/21645515.2015.1055429.
- [195] 张留辉, 阳小燕, 贺翔, 等. 肺炎链球菌蛋白质组双向电泳技术的建立及优化 [J]. *江西农业学报*, 2010, 22 (3): 17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8581.2010.03.006.
- [196] Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (35): 3577-3584. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.085.
- [197] Vadlamudi NK, Parhar K, Malana KLA, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (8): 1021-1029. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.014.
- [198] Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (35): 3594-3602. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084.
- [199] Grfenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (20): 2364-2374. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.
- [200] Miernyk KM, Bbttler JC, Bulkow LR, et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49 (2): 241-248. DOI: 10.1086/599824.
- [201] 美国食品药品监督管理局. 已批准的疫苗产品 Prevnar 13 (13价肺炎球菌结合疫苗) [EB/OL]. (2019-12-11) [2020-05-11]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>.
- [202] EMA. 欧洲公共评估报告 (EPAR): PCV10. EMA/562289/2011 [R]. 2011-10.
- [203] Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, et al. Co-administration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2019, 15 (2): 444-451. DOI: 10.1080/21645515.2018.1533777.
- [204] Mohamed T, Leon H, Melanie W, et al. Tetanus-diphtheria-pertussis vaccine may suppress the immune response to subsequent immunization with pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (co-administered with quadrivalent meningococcal TT-conjugate vaccine): a randomized, controlled trial small star, filled [J]. *J Travel Med*, 2017, 24 (4): 1-7.
- [205] Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, et al. Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (36): 4647-4652. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.003.
- [206] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30 (1): 100-121. DOI: 10.1086/313608.
- [207] Kei N, Masahiro A, Satoko O, et al. Immunogenicity of simultaneous versus sequential administration of a 23-valent

- pneumococcal polysaccharide vaccine and a quadrivalent influenza vaccine in older individuals: a randomized, open-label, non-inferiority trial [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2018, 14 (8) : 1923–1930. DOI: 10.1080/21645515.2018.1455476.
- [208] Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults ≥ 50 years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (46) : 6321–6328. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.012.
- [209] Marechal C, Lal H, Poder A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: a randomized trial [J]. *Vaccine*, 2018, 36 (29) : 4278–4286. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.05.110.
- [210] Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, et al. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? a systematic review [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (8) : 1413–1424. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.109.
- [211] Kumar D, Welsh B, Siegal D, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients—three year follow-up of a randomized trial [J]. *American J Transplantation*, 2007, 7 (3) : 633–638. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2007.01668.x.
- [212] Mccashland MT, Preheim LC, Gentry-Nielsen JM. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation [J]. *The J Infectious Diseases*, 2000, 181 (2) : 757–760. DOI: 10.1086/315245.
- [213] Nordoy T, Husebekk A, Aaberge IS, et al. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4–10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2001, 28 (7) : 681–687. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703228.
- [214] Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Vaccine*, 2007, 26 (1) : 82–87. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.10.053.
- [215] Dransfield TM, Hamden S, Burton LR, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Infe Dis*, 2012, 55 (5) : 35–44. DOI: 10.1093/cid/cis513
- [216] Majid M, Asghar A, Nima R, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease [J]. *European Cytokine Network*, 2009, 20 (2) : 69–74. DOI: 10.1684/ecn.2009.0153.
- [217] Nived P, Saxne T, Geborek P, et al. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjogren's syndrome without disease modifying treatment [J]. *BMC Rheumatol*, 2018, 2: 12. DOI: 10.1186/s41927–018–0019–6.
- [218] Nived P, Nagel J, Saxne T, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (29) : 3639–3646. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044.
- [219] Hesselstrand R, Nagel J, Saxne T, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (4) : 625–630. DOI: 10.1093/rheumatology/kex471.
- [220] Mathilde B, Helene B, Marion M, et al. Immunogenicity and persistence of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in patients with untreated smoldering multiple myeloma (SMM): a pilot study [J]. *Heliyon*, 2017, 3 (11) : e00441. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00441.
- [221] Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy [J]. *Clin Immunol*, 2018, 195: 18–27. DOI: 10.1016/j.clim.2018.07.010.
- [222] Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations [J]. *The J American Med Associat*, 1993, 270 (15) : 1826–1831.
- [223] Smets F, Bourgeois A, Vermynen C, et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (29) : 5278–5282. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.05.014.
- [224] Lin PL, Michaels MG, Green M, et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics-recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients [J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (1) : 160–167. DOI: 10.1542/peds.2004–2312.
- [225] Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life [J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (3) : 562–569. DOI: 10.1542/peds.2007–0018.
- [226] Jallow S, Madhi SA, Madimabe R, et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among children with underlying medical conditions [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (34) : 4321–4329. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.081.
- [227] Vandecasteele SJ, de BD, Caluwe R, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study [J]. *Clin Microbiol Infe*, 2018, 24 (1) : 65–71. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.016.
- [228] Mandell LA, Wunderink RG, Aazueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infe Dis*, 2007, 44 Suppl 2: 27–72. DOI: 10.1086/511159.
- [229] Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, et al. Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: a review of current evidence [J]. *Vaccine*, 2018, 36 (42) : 6253–6261. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.069.
- [230] Huang HC, Qian XH, Pan R, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine elicits hierarchical antibody and cellular responses in healthy and tuberculosis-cured elderly, and HIV-1-infected subjects [J]. *Clin Immunol*, 2018, 193: 1–9. DOI: 10.1016/j.clim.2018.05.002.?
- [231] Mueller SW, Baumgartner LJ, Maclaren R, et al. Divergent humoral responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in critically-ill burn and neurosurgical patients [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5) : e0197037. DOI: 10.1371/journal.pone.0197037.
- [232] Langedijk AC, Van AM, Meek B, et al. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (3) : 510–515. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.11.053.
- [233] van Aalst M, Garcia GHM, van Derleun J, et al. Immunogenicity of the currently recommended pneumococcal vaccination schedule in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Clin Infe Dis*, 2020, 70 (4) : 595–604. DOI: 10.1093/cid/ciz226.
- [234] Yao KH, Yang YH. Streptococcus pneumoniae diseases in Chinese children: past, present and future [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (35) : 4425–4433. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.06.052.
- [235] Farmaki PF, Chini MC, Mangafas NM, et al. Immunogenicity and immunological memory induced by the 13-valent pneumococcal conjugate followed by the 23-valent polysaccharide vaccine in HIV-infected adults [J]. *J Infe Dis*, 2018, 218 (1) : 26–34. DOI: 10.1093/infdis/jiy135.
- [236] Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease [J]. *J Infe Dis*, 1996, 173 (1) : 256–258. DOI: 10.1093/infdis/173.1.256.
- [237] Gattringer R, Winkler H, Roedler S, et al. Immunogenicity of a combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by a 23-valent polysaccharide vaccine in adult recipients of heart or lung transplants [J]. *Transplant Infectious Disease*, 2011, 13 (5) : 540–544. DOI: 10.1111/j.1399–3062.2011.00628.x.
- [238] Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19 (3) : 187–195. DOI: 10.1097/00006454–200003000–00003.
- [239] Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (4) : CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2.
- [240] Juhani E, Terhi K, Arto P, et al. Efficacy of a pneumococcal

- conjugate vaccine against acute otitis media [J]. *The New England J Medicine*, 2001, 344 (6) : 403-409. DOI: 10.1056/NEJM200102083440602.
- [241] Nunes MC, Jones SA, Groome MJ, et al. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* in South African children vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 6, 14 and 40 weeks of age [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (5) : 628-634. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.12.023.
- [242] Grijalva GC, Nuorti PJ, Arbogast GP, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis [J]. *The Lancet*, 2007, 369 (9568) : 1179-1186. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60564-9.
- [243] Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15 (3) : 301-309. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71081-3.
- [244] Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4 (5) : 399-406. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00052-7.
- [245] Wiese AD, Griffin MR, Zhu Y, et al. Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (50) : 6243-6249. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.062.
- [246] Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (9) : 1119-1125. DOI: 10.1093/cid/ciw067.
- [247] Demczukwalter HB, Martinirene, Griffithaveril, et al. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012 [J]. *Can J Microbiol*, 2013, 59 (12) : 778-788. DOI: 10.1139/cjm-2013-0614.
- [248] Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15 (5) : 535-543. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
- [249] Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: the indirect cohort design, 2006-2018 [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (32) : 4491-4498. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.06.071.
- [250] Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, et al. Long-term impact of a "3+0" schedule for 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Australia, 2002-2014 [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64 (2) : 175-183. DOI: 10.1093/cid/ciw720.
- [251] Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59 (8) : 1066-1073. DOI: 10.1093/cid/ciu524.
- [252] Picazzo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015 [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2) : e0172222. DOI: 10.1371/journal.pone.0172222.
- [253] Ángela D, Pilar C, Sergi H, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study [J]. *Plos One*, 2017, 12 (8) : e0183191. DOI: 10.1371/journal.pone.0183191.
- [254] Camara J, Marimon JM, Cercenado E, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain [J]. *Plos One*, 2017, 12 (4) : e0175224. DOI: 10.1371/journal.pone.0175224.
- [255] Ciruela P, Broner S, Iaquierdo C, et al. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults [J]. *Inter J Infect Dis*, 2019 (86) : 122-130. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.030.
- [256] Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (27) : 3452-3459. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.065.
- [257] Gili RY, Michal K, Jacob S, et al. The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation, a nationwide study in Israel [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (18) : 2449-2456. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.031.
- [258] Anna A, Felix C, Lenaig LF, et al. Association of pneumococcal conjugate vaccine coverage with pneumococcal meningitis: an analysis of French administrative areas, 2001-2016 [J]. *Am J Epidemiol*, 2019, 188 (8) : 1466-1474. DOI: 10.1093/aje/kwz071.
- [259] Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012 [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (2) : 359-366. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.011.
- [260] Lu CY, Chiang CS, Chiu CH, et al. Successful control of *Streptococcus pneumoniae* 19A replacement with a catch-up primary vaccination program in Taiwan [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69 (9) : 1581-1587. DOI: 10.1093/cid/ciy1127.
- [261] Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2014, 2 (5) : 387-394. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70032-3.
- [262] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (7) : 918-924. DOI: 10.1093/cid/ciu006.
- [263] Ouldali N, Levy C, Minodier P, et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children [J]. *JAMA Pediatrics*, 2019, 173 (4) : 362-370. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.5273.
- [264] Catalina PM, Gabriela A, Flavia C, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014, 33 (7) : 753-759. DOI: 10.1097/INF.0000000000000294.
- [265] Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014, 33 (6) : 637-642. DOI: 10.1097/INF.0000000000000269.
- [266] Zhao AS, Boyle S, Butrymowica A, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on otitis media bacteriology [J]. *International J Pediatric Otorhinolaryngology*, 2014, 78 (3) : 499-503. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.12.028.
- [267] Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, et al. Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (9) : 1339-1345. DOI: 10.1093/cid/civ067.
- [268] Hays C, Vermees Q, Agathine A, et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children [J]. *European J Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2017, 36 (5) : 831-838. DOI: 10.1007/s10096-016-2868-5.
- [269] Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59 (12) : 1724-1732. DOI: 10.1093/cid/ciu683.
- [270] Olarte L, Hultén KG, Lamberth L, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on chronic sinusitis associated with *Streptococcus pneumoniae* in children [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014, 33 (10) : 1033-1036. DOI: 10.1097/INF.0000000000000387.
- [271] Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31 (3) : 297-301. DOI: 10.1097/INF.0b013e318247ef84.
- [272] Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, et al. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014, 33 (5) : 504-510.

- DOI: 10.1097/INF.0000000000000279.
- [273] van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (34) : 4349-4355. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.017.
- [274] von Mollendorf C, Dunne EM, La Vincente S, et al. Pneumococcal carriage in children in Ulaanbaatar, Mongolia before and one year after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (30) : 4068-4075. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.078.
- [275] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *The New England J Medicine*, 1991, 325 (21) : 1453-1460. DOI: 10.1056/NEJM199111213252101.
- [276] Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, (1): CD000422.
- [277] Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis [J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2009, 180 (1) : 48-58. DOI: 10.1503/cmaj.080734.
- [278] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses [J]. *European J Epidemiology*, 2004, 19 (4) : 353-363. DOI: 10.1023/B: EJEP.0000024701.94769.98.
- [279] Lisa AJ, Kathleen MN, Onchee Y, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults [J]. *The New England J Medicine*, 2003, 348 (18) : 1747-1755. DOI: 10.1056/NEJMoa022678.
- [280] Christenson B, Pauksen K, Sylvan SPE. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity [J]. *Virology*, 2008, 5 (1) : 52. DOI: 10.1186/1743-422X-5-52.
- [281] Neil F, Stephen BG, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults [J]. *The New England J Medicine*, 2010, 362 (9) : 812-822. DOI: 10.1056/NEJMoa0903029.
- [282] Cohen C, von Lllendorf C, de Gouveia L, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in South African children: a case-control study [J]. *The Lancet Global Health*, 2017, 5 (3) : 359-369. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30043-8.
- [283] Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (34) : 4444-4449. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
- [284] Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (2) : 139-147. DOI: 10.1093/cid/civ803.
- [285] Makwana A, Sheppard C, Fry NK, et al. Pneumococcal-related hemolytic uremic syndrome in the United Kingdom National Surveillance, 2006-2016 [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019, 38 (10) : 254-259. DOI: 10.1097/INF.0000000000002368.
- [286] Li RC, Fang KX, Young M, et al. Long-term antibody persistence study (3 years after last dose) of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children in China [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (44) : 5359-5365. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.08.070.
- [287] Simong B, Barbara R, Sara M, et al. Long-term serological response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in HIV-infected adults [J]. *Infectious Diseases and Therapy*, 2019, 8 (3) : 453-462. DOI: 10.1007/s40121-019-0256-z.
- [288] Papadatou I, Lagousi T, Kattamis A, et al. Antibody persistence 5 years after a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic patients with β -thalassaemia: assessing the need for booster [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98 (3) : 775-779. DOI: 10.1007/s00277-019-03615-z.
- [289] Macintyre RC, Ridha I, Trent JM, et al. Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (35) : 5016-5024. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.07.005.
- [290] Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged $>$ or $=$ 65 years [J]. *The J Infectious Diseases*, 2010, 201 (4) : 525-533. DOI: 10.1086/651131.
- [291] Steens A, Vestheim DF, Aaberge IS, et al. A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older [J]. *Epidemiology and Infection*, 2014, 142 (12) : 2471-2482. DOI: 10.1017/S0950268814001514.
- [292] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) : primary dosing series in healthy Chinese infants [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (18) : 2260-2269. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.02.029.
- [293] 李荣成, 李凤祥, 李艳萍, 等. 7价肺炎球菌结合疫苗(沛儿TM)用于健康中国儿童加强免疫的安全性和免疫原性 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2009, 15 (3) : 196-200.
- [294] Zhu F, Hu Y, Liang Q, et al. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy Chinese adults, children and infants [J]. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2015, 6 (6) : 206-211. DOI: 10.1177/2042098615613985.
- [295] 白云骅, 李淑萍, 丁舒, 等. 两种部位接种 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗的安全性评价 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 32 (6) : 678-682.
- [296] Arana JE. Comparison of post-licensure safety surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: data from the vaccine adverse events reporting system [D]. Georgia State University, 2011.
- [297] Haber P, Arana J, Pilishvili T, et al. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015 [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (50) : 6330-6334. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.052.
- [298] Paolo D, Roberto R, Ilaria C, et al. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015, 11 (1) : 172-177. DOI: 10.4161/hv.34420.
- [299] Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1+1) compared with two primary doses and a booster (2+1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, 18 (2) : 171-179. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30654-0.
- [300] Frenck RW JR, Fiquet A, Gurtman A, et al. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (30) : 3454-3462. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.093.
- [301] Gadzinowski J, Tansey SP, Wysocki J, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine manufactured with and without polysorbate 80 given to healthy infants at 2, 3, 4 and 12 months of age [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015, 34 (2) : 180-185. DOI: 10.1097/INF.0000000000000511.
- [302] Bryanta KA, Frenck R, Gurtman A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naive to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (43) : 5854-5860. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.08.080.
- [303] Wysockia J, Brzostek J, Szymanski H, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to older infants and children naive to pneumococcal vaccination [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (14) : 1719-1725. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.02.005.
- [304] Zhu FC, Hu YM, Li J, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine among healthy infants in China [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2016, 35 (9) : 999-1010. DOI: 10.1097/INF.0000000000001248.
- [305] Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015, 11 (9) : 2198-2206. DOI: 10.1080/21645515.2015.1030550.
- [306] Cutland CL, Nolan T, Halperin SA, et al. Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: a phase III, open-label, randomised study [J]. *Vaccine*, 2018, 36 (14) : 1908-1916. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.013.
- [307] Idoko OT, Mboizi RB, Okoye M, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) formulated with 2-phenoxethanol in multidose vials given

- with routine vaccination in healthy infants; an open-label randomized controlled trial [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (24) : 3256–3263. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.04.049.
- [308] Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and safety of the pneumococcal conjugate-13 valent vaccine in adults [J]. *Aging and Disease*, 2019, 10 (2) : 404–418. DOI: 10.14336/AD.2018.0512.
- [309] 孙嘉璐,唐倩如,王海滨. 13价肺炎球菌多糖结合疫苗安全性的 meta 分析[J]. *实用预防医学*, 2019, 26(7) : 871–873. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.07.028.
- [310] Yemane B, Alemayehu W, Meaza D, et al. Children who received PCV-10 vaccine from a two-dose vial without preservative are not more likely to develop injection site abscess compared with those who received pentavalent (DPT-HepB-Hib) vaccine: a longitudinal multi-site study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6) : e97376. DOI: 10.1371/journal.pone.0097376.
- [311] Burton DC, Bigogo GM, Audi AO, et al. Risk of injection-site abscess among infants receiving a preservative-free, two-dose vial formulation of pneumococcal conjugate vaccine in Kenya [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10) : e0141896. DOI: 10.1371/journal.pone.0141896.
- [312] 杨耀, 栗克喜, 宋绍忠, 等. 23 价肺炎球菌多糖疫苗临床试验 [J]. *预防医学情报杂志*, 2007(4) : 390–391. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4028.2007.04.002.
- [313] 张岷, 周本立, 李文, 等. 23 价肺炎球菌多糖疫苗 IV 期临床研究-大面积安全性观察[J]. *预防医学情报杂志*, 2013, 29(9) : 798–800.
- [314] Huang LL, Wang L, Li H, et al. A phase III clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in healthy children, adults, and elderly [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2019, 15 (1) : 249–255. DOI: 10.1080/21645515.2018.1509648.
- [315] Miller ER, Moro PL, Maria C, et al. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2013 [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (25) : 2841–2846. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.021.
- [316] Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG, et al. Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Safety Datalink population [J]. *Vaccine*, 2006, 24 (2) : 151–156. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.07.066.
- [317] Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *The J the American Medical Association*, 1999, 281 (3) : 243–248. DOI: 10.1001/jama.281.3.243.
- [318] 陈红缨, 黄婷, 杨启红. 23 价肺炎球菌多糖疫苗上市后在湖北省大规模使用的安全性评价[J]. *中国公共卫生管理*, 2019, 35 (3) : 324–327. DOI: 10.19568/j.cnki.23-1318.2019.03.010.
- [319] 杨佳平, 李晓军, 杨兴堂, 等. 上海市宝山区老年人接种 23 价多糖肺炎球菌疫苗后安全性观察[J]. *中国农村卫生事业管理*, 2017, 37 (9) : 1064–1066. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5916.2017.09.017.
- [320] 汪曦, 金宝芳, 吴晓婷, 等. 2013–2018 年上海市闵行区老年人接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗的异常反应监测[J]. *微生物学免疫学进展*, 2019, 47 (1) : 49–53. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2019.01.009.
- [321] 杨宗勇. 60 岁以上老年人接种 23 价多糖肺炎球菌疫苗的安全性和接种前后免疫原性结果分析[J]. *心理月刊*, 2019, 14 (12) : 16–18.
- [322] Ciprero K, Zykov KA, Briko NI, et al. Safety and immunogenicity of a single dose 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Russian subjects [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, 12(8) : 2142–2147. DOI: 10.1080/21645515.2016.1165373.
- [323] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2013 年疑似预防接种异常反应信息管理系统数据分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21 (2) : 121–131+200.
- [324] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2014 年疑似预防接种异常反应信息管理系统监测数据分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(2) : 125–137.
- [325] 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 中国 2012 年疑似预防接种异常反应监测数据分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(1) : 1–12+66.
- [326] 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 中国 2010 年疑似预防接种异常反应监测数据分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2012, 18 (5) : 385–397.
- [327] 武文娣, 李克莉, 郑景山, 等. 中国 2011 年疑似预防接种异常反应监测数据分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2013, 19 (2) : 97–109.
- [328] 萧剑雄, 吴瑞红, 林志强, 等. 福建省 2012–2017 年疑似预防接种异常反应监测分析 [J]. *中国公共卫生*, 2019, 35 (4) : 438–444. DOI: 10.11847/zgggws1120957.
- [329] Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(1) : e20160320. DOI: 10.1542/peds.2016-0320.
- [330] Tse A, Tseng HF, Greene SK, et al. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010–2011 [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (11) : 2024–2031. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.01.027.
- [331] Kawai AT, Martin D, Kulldorff M, et al. Febrile seizures after 2010–2011 trivalent inactivated influenza vaccine [J]. *Pediatrics*, 2015, 136 (4) : 848–855. DOI: 10.1542/peds.2015-0635.
- [332] Baker AM, Jankosky C, Yin KW, et al. The risk of febrile seizures following influenza and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines [J]. *Vaccine*, 2020, 38(9) : 2166–2171. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.01.046.
- [333] Su JR, Moro PL, Ng CS, et al. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2016 [J]. *The J Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(4) : 1465–1473. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1003.
- [334] Center KJ, Hansen JR, Lewis E, et al. Lack of association of Kawasaki disease after immunization in a cohort of infants followed for multiple autoimmune diagnoses in a large, phase-4 observational database safety study of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: lack of association between Kawasaki disease and seven-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28 (5) : 438–440. DOI: 10.1097/INF.0b013e318196934a.
- [335] Pomat WS, van Dbahj, Wana S, et al. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in a high-risk population: a randomized controlled trial of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Papua New Guinean infants [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68(9) : 1472–1481. DOI: 10.1093/cid/ciy743.
- [336] Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries [J]. *Vaccine*, 2013, 31(45) : 5289–5295. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.025.
- [337] Trotta F, Rizzo C, Santuccio C, et al. Comparative safety evaluation of 7-valent and 13-valent pneumococcal vaccines in routine paediatric vaccinations in four Italian regions, 2009 to 2011 [J]. *Euro Surveillance: European Communicable Disease Bulletin*, 2015, 20(7) : 21–28.
- [338] Tseng FH, Sy SL, Liu AI, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children [J]. *Vaccine*, 2013, 31(22) : 2578–2583. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.03.040.
- [339] Littlejorn ES, Clothier HJ, Perrett KP, et al. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015, 11 (7) : 1828–1835. DOI: 10.1080/21645515.2015.1048937.
- [340] Vadlamudi NK, Parhar K, Malana KLA, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (8) : 1021–1029. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.014.
- [341] Almea M, Grace L, Ryan G, 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]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2019, 68 (46) : 1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
- [342] Tseng HF, Sy LS, Qian L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine safety in elderly adults [J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2018, 5(6) : ofy100. DOI: 10.1093/ofid/ofy100.
- [343] Partridge S, Alvey J, Bernstein H, et al. Safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated polio vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (10) : 1806–1813. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.11.008.
- [344] Ghaffar. The safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine

- [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2005, 4 (4) : 631-636. DOI:10.1517/14740338.4.4.631.
- [345] Bin Y, Suk CW, Jacob L, et al. Comparison of immunogenicity and safety of an influenza vaccine administered concomitantly with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in the elderly [J]. Clinical and Experimental Vaccine Research, 2017, 6 (1) : 38-44. DOI:10.7774/cevr.2017.6.1.38.
- [346] Song YJ, Cheong JH, Tsai TF, et al. Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults [J]. Vaccine, 2015, 33 (36) : 4647-4652. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.003.
- [347] Yin M, Huang L, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis [J]. Expert Review of Vaccines, 2018, 17 (7) : 653-663. DOI: 10.1080/14760584.2018.1495077.
- [348] Kenji K, Hiroyuki K, Shinichi K, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018, 14 (8) : 1931-1938. DOI: 10.1080/21645515.2018.1456611.
- [349] Barton M, Wasfy S, Dipchand AI, et al. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric solid organ transplant recipients: a prospective study of safety and immunogenicity [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2009, 28 (8) : 688-692. DOI:10.1097/INF.0b013e31819d97be.
- [350] Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61 (3) : 313-323. DOI: 10.1093/cid/civ287.
- [351] Marcin P, Barbara SP, Ewelina G, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance-relationship with selected immune and clinical parameters [J]. Clinical Interventions in Aging, 2019, 14 : 1741-1749. DOI:10.2147/CIA.S220423.
- [352] Hung TY, Kotecha RS, Blyth CC, et al. Immunogenicity and safety of single-dose, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric and adolescent oncology patients [J]. Cancer, 2017, 123 (21) : 4215-4223. DOI:10.1002/ncr.30764.
- [353] Vandecasteele SJ, Bacquer DD, Caluwe R, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naive and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study [J]. Clin Microbiol and Infec, 2018, 24 (1) : 65-71. DOI:10.1016/j.cmi.2017.05.016.
- [354] Bhorata AE, Madhi SA, Laudate F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination [J]. AIDS (London, England), 2015, 29 (11) : 1345-1354. DOI:10.1097/QAD.0000000000000689.
- [355] Francesca L, Simone B, Massimiliano F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus the 23-valent polysaccharide vaccine in unvaccinated HIV-infected adults: a pilot, prospective controlled study [J]. PLoS One, 2016, 11 (6) : e0156523. DOI: 10.1371/journal.pone.0156523.
- [356] Duan K, Guo J, Lei P. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in preterm infants: a meta-analysis [J]. Indian J Pediatrics, 2017, 84 (2) : 101-110. DOI:10.1007/s12098-016-2248-2.
- [357] 呼斯乐, 张亚昱, 梅花. 早产儿接种肺炎球菌疫苗效果、时机及安全性 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36 (9) : 711-715. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.09.016
- [358] Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants [J]. Vaccine, 2018, 36 (45) : 6883-6891. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.02.113.
- [359] Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults ≥ 50 years of age [J]. Vaccine, 2018, 36 : 6875-6882. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.03.012.
- [360] Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2019, 15 (3) : 530-539. DOI:10.1080/21645515.2018.1532249.
- [361] Peterson JT, Stacey HL, Macnair JE, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2019, 15 (3) : 540-548. DOI: 10.1080/21645515.2018.1532250.
- [362] Mcfetridge R, Meulen AS, Folkerth SD, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults [J]. Vaccine, 2015, 33 (24) : 2793-2799. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.04.025.
- [363] Sobanjo-Ter MA, Vesikari T, Malacaman EA, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers previously vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015, 34 (2) : 186-194. DOI: 10.1097/INF.0000000000000516.
- [364] Shiri T, Khan K, Keaney K, et al. Pneumococcal disease: a systematic review of health utilities, resource use, costs, and economic evaluations of interventions [J]. Value in Health, 2019, 22 (11) : 1329-1344. DOI:10.1016/j.jval.2019.06.011.
- [365] Surasak S, Ajaree R, Bin-Chia WD, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination in children in low- and middle-income countries: a systematic review [J]. Pharmacoeconomics, 2016, 34 (12) : 1211-1225. DOI:10.1007/s40273-016-0439-3.
- [366] Bin-Chia WD, Nathorn C, Huey-Yi C, et al. Choosing between 7-, 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood: a review of economic evaluations (2006-2014) [J]. Vaccine, 2015, 33 (14) : 1633-1658. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.081.
- [367] WHO. Immunization coverage, 6 December 2019 [EB/OL]. [2020-04-27]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
- [368] Hu S, Shi Q, Song S, et al. Estimating the Cost-effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Shanghai, China [J]. Value in Health Regional Issues, 2014, 3 (1) : 197-204. DOI:10.1016/j.vhri.2014.04.007.
- [369] Shen K, Wasserman M, Liu DD, et al. Estimating the cost-effectiveness of an infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine national immunization program in China [J]. PLoS One, 2018, 13 (7) : e0201245. DOI: 10.1371/journal.pone.0201245.
- [370] Caldwell R, Roberts CS, An Z, et al. The health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) during an annual influenza epidemic and influenza pandemic in China [J]. BMC Infectious Diseases, 2015, 15 : 284. DOI:10.1186/s12879-015-1021-x.
- [371] Maurer KA, Chen HF, Wagner AL, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for infants in China [J]. Vaccine, 2016, 34 (50) : 6343-6349. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.051.
- [372] Mo X, Ruoyangai T, Liu X, et al. Cost-effectiveness and health benefits of pediatric 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, 7-valent and forecasting 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in China [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016, 35 (11) : 353-361. DOI: 10.1097/INF.0000000000001288.
- [373] 符一男, 刘国恩, 朱琳, 等. 七价肺炎链球菌结合疫苗预防肺炎链球菌性疾病的成本-效果分析 [J]. 中国卫生经济, 2013, 32 (1) : 49-52. DOI:10.7664/CHE20130115.
- [374] Zhou H, He JC, Wu B, et al. Cost-effectiveness analysis of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccinations in Chinese infants [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018, 14 (6) : 1444-1452. DOI:10.1080/21645515.2018.1438794.
- [375] Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults aged ≥ 65 years: cost-effectiveness and health impact in U.S. populations [J]. American J Preventive Medicine, 2020, 58 (4) : 487-495. DOI: 10.1016/j.amepre.2019.10.022.
- [376] Feldman C, Dlamini SK, Madhi SA, et al. The cost-effectiveness of using pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), in South African adults [J]. PLoS One, 2020, 15 (1) : e0227945. DOI:10.1371/journal.pone.0227945.
- [377] Atwood M, Bbausoleil L, Breton MC, et al. Cost-effectiveness of alternative strategies for use of 13-valent pneumococcal

- conjugate vaccine (PCV13) in Canadian adults[J]. *Canadian J Public Health*, 2018, 109 (5-6) : 756-768. DOI: 10.17269/s41997-018-0050-9.
- [378] Sevilla JP, Stawasz A, Burnes D, et al. Indirect costs of adult pneumococcal disease and the productivity-based rate of return to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults in Turkey [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, 16 (8) : 1923-1936. DOI: 10.1080/21645515.2019.1708668.
- [379] Yeon HJ, Bin SY, Suk CW, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination strategies for the elderly in Korea [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5) : e0177342. DOI: 10.1371/journal.pone.0177342.
- [380] Dirmesropian S, Wood JG, Macintyre RC, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (34) : 4307-4314. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.085.
- [381] Shami JJP, Pathadka S, Chan EW, et al. Evaluating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination compared to single-dose vaccination strategy for adults in Hong Kong [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, 16 (8) : 1937-1944. DOI: 10.1080/21645515.2019.1711300.
- [382] Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, et al. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2017, 16 (2) : 93-107. DOI: 10.1080/14760584.2017.1242419.
- [383] Ogiilvie I, Khoury AE, Cui Y, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions [J]. *Vaccine*, 2009, 27(36) : 4891-4904. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.05.061.
- [384] 彭艳芹, 余正, 王国栋. 老年人接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗药物经济学研究的系统评价 [J]. *中国药房*, 2015, 26(36) : 5116-5118. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.27.
- [385] Zhao D, Gai T, Cui M, et al. Cost-effectiveness of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine immunization programme for the elderly in Shanghai, China [J]. *Vaccine*, 2016, 34(50) : 6158-6165. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.003.
- [386] 刘聚源, 纪文艳, 吴疆. 北京市老年人肺炎多糖疫苗接种成本效益分析 [J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(2) : 191-193. DOI: 10.11847/zgggws2011-27-02-31.
- [387] 邱英鹏, 赵琨, 李雪, 等. 中国农村老年慢性阻塞性肺病患者接种 23 价肺炎多糖疫苗的卫生经济学评价 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50 (12) : 1074-1078. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.12.010.
- [388] 王军毅. 23 价肺炎球菌多糖疫苗预防糖尿病病人呼吸道感染成本效果分析 [J]. *海峡药学*, 2013, 25(6) : 274-275.
- [389] 王茂慈, 王太平, 杨绍明, 等. 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流行性感冒病毒裂解疫苗联合接种对老年人呼吸系统疾病防治效果观察与效益分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(3) : 229-232.
- [390] 徐英, 董碧蓉. 23 价肺炎球菌多糖疫苗预防老年人下呼吸道感染的效果考察 [J]. *中国计划免疫*, 2005, 11(4) : 287-291. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2005.04.011.
- [391] 杨明常, 李跃飞. 慢性阻塞性肺病患者接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗的成本-效益分析 [J]. *广州医学院学报*, 2011, 39(3) : 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1836.2011.03.018.
- [392] Lu CY, Chiang CS, Chiu CH, et al. Successful control of *Streptococcus pneumoniae* 19A replacement with a catch-up primary vaccination program in Taiwan [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 69(9) : 1581-1587. DOI: 10.1093/cid/ciy1127.
- [393] Nuorti PJ, Whitney GC. Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2010, 59(RR-11) : 1-18.
- [394] CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2012, 61 (40) : 816-819.
- [395] CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2013, 62(25) : 521-524.
- [396] CDC. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years—United States, 2010 [J]. *The J the American Medical Association*, 2010, 303(9) : 828.
- [397] 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 (ACIP) [J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2019, 68(46) : 1069-1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
- [398] Public Health England. Green Book Pneumococcal chapter 25 [EB/OL]. (2020-01-13) [2020-05-07]. <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25>.
- [399] Public Health England. Changes to the infant pneumococcal conjugate vaccine schedule—Information for healthcare practitioners [EB/OL]. (2019-12-13) [2020-05-07]. <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-vaccination-guidance-for-health-professionals>.
- [400] 辉瑞医学信息网站. 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗说明书 [S]. 2016.
- [401] 成都生物制品研究所有限责任公司. 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (惠益康) 说明书 [S]. 2015.
- [402] 云南沃森生物技术股份有限公司. 23 价肺炎球菌多糖疫苗说明书 [S]. 2017.
- [403] 默沙东(中国)有限公司. 23 价肺炎球菌多糖疫苗说明书 [S]. 2013.
- [404] Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, et al. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions [J]. *Bull WHO*, 2008, 86(5) : 356-364. DOI: 10.2471/BLT.00.000000.
- [405] Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, et al. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis [J]. *Bull WHO*, 2008, 86 (5) : 390-398. DOI: 10.2471/BLT.00.000000.
- [406] Reller BL, Weinstein PM. Laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(6) : 926-932. DOI: 10.1086/528798.
- [407] Weinberger DM, Trzcinski K, Lu YJ, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence [J]. *PLoS Pathogens*, 2009, 5 (6) : e1000476. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000476.
- [408] Alonso-Develasco E, Verheul AF, Verhoef J, et al. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis, and vaccines [J]. *Microbiological Reviews*, 1995, 59(4) : 591-603.
- [409] Merit M, Kkysztof T, Martin A, et al. Serotype-related variation in susceptibility to complement deposition and opsonophagocytosis among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78 (12) : 5252-5261. DOI: 10.1128/IAI.00739-10.
- [410] Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms [J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78 (2) : 704-715. DOI: 10.1128/IAI.00881-09.
- [411] Coles CL, Kanungo R, Rahmathullah L, et al. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young South Indian infants [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20 (3) : 289-295. DOI: 10.1097/00006454-200103000-00014.
- [412] Hortal M, Algorta G, Bianchi I, et al. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. *Pneumococcus Study Group* [J]. *Microbial Drug Resistance*, 1997, 3 (2) : 159-163. DOI: 10.1089/mdr.1997.3.159.
- [413] Obaro SK. Prospects for pneumococcal vaccination in African children [J]. *Acta Tropica*, 2000, 75 (2) : 141-153. DOI: 10.1016/S0001-706X(99)00094-7.
- [414] Levine MM, Lagos R, Levine OS, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17 (4) : 287-293. DOI: 10.1097/00006454-199804000-00005.
- [415] Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, et al. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(1) : 122-140. DOI: 10.1086/313609.
- [416] Fenoll A, Jado I, Vicioso D, et al. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999 [J]. *Acta Paediatrica*, 2000, 89 (435) : 44-50.
- [417] O'Brien KL, Shaw J, Weatherholtz R, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* among Navajo children in the era before use of conjugate pneumococcal vaccines,

- 1989–1996 [J]. *American J Epidemiology*, 2004, 160 (3) : 270–278. DOI: 10.1093/aje/kwh191.
- [418] Fraser D, Givon-Lavi N, Bilenko N, et al. A decade (1989–1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: implications for vaccine choice [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33 (4) : 421–427. DOI: 10.1086/321874.
- [419] Kalsoft MS, Zeuthen N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0–6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study [J]. *Acta Paediatrica*, 2000, 89 (435) : 3–10. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00775.x.
- [420] Catherine D, Chawki L, Geslin PIERRE G, et al. Phenotypic and genetic diversity of invasive pneumococcal isolates recovered from French children [J]. *J Clinical Microbiology*, 2002, 40 (8) : 2994–2998. DOI: 10.1128/JCM.40.8.2994-2998.2002.
- [421] Song JH, Dagan R, Klugman KP, et al. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (17) : 2728–2737. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.01.091.
- [422] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States [J]. *The New England J Medicine*, 2000, 343 (26) : 1917–1924. DOI: 10.1056/NEJM200012283432603.
- [423] Hicks LA, Chien YW, Taylor TH, et al. Outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996–2003 [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 53 (7) : 631–639. DOI: 10.1093/cid/cir443.
- [424] Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, et al. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43 (1) : 8–15. DOI: 10.1086/504802.
- [425] Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004 [J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (3) : 408–413. DOI: 10.1542/peds.2004-2338.
- [426] Hennessy TW, Singleton RJ, Bulkow LR, et al. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease, antimicrobial resistance and colonization in Alaska natives: progress towards elimination of a health disparity [J]. *Vaccine*, 2005, 23 (48–49) : 5464–5473. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.100.
- [427] Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska [J]. *The J Infectious Diseases*, 2004, 190 (11) : 2031–2038. DOI: 10.1086/425422.
- [428] Jones VF, Harrison C, Stout GG, et al. Nasopharyngeal colonization with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with prolonged vaccine dosing intervals [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24 (11) : 969–973. DOI: 10.1097/01.inf.0000187030.83080.8a.
- [429] Russell FM, Balloch A, Tang MLK, et al. Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (41) : 5685–5691. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.06.098.
- [430] Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29 (8) : 756–762. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181d99345.
- [431] Kayhty H, Ahman H, Eriksson K, et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24 (2) : 108–114. DOI: 10.1097/01.inf.0000151022.92222.be.
- [432] Susanna E, Lorenza P, Samantha B, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants [J]. *Vaccine*, 2005, 23 (14) : 1703–1708. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.09.029.
- [433] Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25 (4) : 312–319. DOI: 10.1097/01.inf.0000207483.60267.e7.
- [434] Sigurdartottir S, Davidsdottir K, Arason V. Two and three doses of the CRM197 conjugated 9-valent pneumococcal and meningococcal C combination vaccine in infancy, prime for comparable booster responses at 12 months of age: proceedings of the 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Central Australia, April 2–6, 2006 [C]. Alice Springs, 2006.
- [435] Roux DA, Schmole-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46 (7) : 1015–1023. DOI: 10.1086/529142.
- [436] Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, et al. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly [J]. *The J Infectious Diseases*, 1997, 176 (4) : 1100–1104. DOI: 10.1086/516521.
- [437] Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease [J]. *Archives of Internal Medicine*, 1994, 154 (19) : 2209–2214. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420190111013.
- [438] Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 21 (3) : 616–620. DOI: 10.1093/clinids/21.3.616.
- [439] Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1993, 17 (1) : 66–73. DOI: 10.1093/clinids/17.1.66.
- [440] Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children [J]. *The Lancet*, 2001, 357 (9260) : 950–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04222-7.
- [441] Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5 (2) : 83–93. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)01280-6.
- [442] Shelly MA, Pichichero ME, Treanor JJ. Low baseline antibody level to diphtheria is associated with poor response to conjugated pneumococcal vaccine in adults [J]. *Scandinavian J Infectious Diseases*, 2001, 33 (7) : 542–544. DOI: 10.1080/00365540110026502.
- [443] Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (46) : 5486–5494. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.049.
- [444] 王华庆. 拟纳入国家免疫规划疫苗循证的具体要素 [J]. 首都公共卫生, 2017, 11 (1) : 1–3.
- [445] Rau TG, Whitney GC, Fireman HB, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects [J]. *The Pediatric Infectious Disease J*, 2006, 25 (6) : 494–501. DOI: 10.1097/01.inf.0000222403.42974.8b.
- [446] Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program [J]. *Vaccine*, 2006, 24 (29–30) : 5690–5699. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.04.042.
- [447] Ess SM, Schaad UB, Gervais A, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland [J]. *Vaccine*, 2003, 21 (23) : 3273–3281. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00193-2.
- [448] Sinha A, Levine O, Knoll MD, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis [J]. *The Lancet*, 2007, 369 (9559) : 389–396. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07) 60195-0.

(收稿日期:2020-10-16)

(本文编辑:王岚)