

标准·方案·指南

肺炎链球菌性疾病相关疫苗应用技术指南(2012版)

中华预防医学会

【关键词】肺炎链球菌性疾病;肺炎链球菌疫苗;指南

Technical guideline on application of pneumococcal vaccine in China (2012) QIN Ying¹, YU Hong-jie¹, and Chinese Prevention Medicine Association. 1 Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: YU Hong-jie, Email: yuhj@chinacdc.cn

【Key words】Pneumococcal disease; Pneumococcal vaccine; Guideline

一、前言

肺炎链球菌性疾病(pneumococcal disease)一直是全球重要的公共卫生问题之一。肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*),又称肺炎(双)球菌(*Pneumococcus*),是导致婴幼儿肺炎、菌血症、脑膜炎等严重疾病的主要因素,也是引起鼻窦炎和急性中耳炎最常见的病因。据世界卫生组织(WHO)估算,2008年全球约有880万名5岁以下儿童死亡,其中约47.6万名死于肺炎链球菌感染^[1]。肺炎链球菌也是导致我国儿童和老年人发病和死亡的重要病原体。为了提高对肺炎链球菌性疾病的重视,积极推进预防控制工作,降低中国儿童和老年人的疾病负担,中华预防医学会组织有关专家,综合国内外研究最新进展,联合制定并发布《肺炎链球菌性疾病相关疫苗应用技术指南(2012版)》。

本指南是在2009年发布的《儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南》基础上,将防治对象扩大到成人和老人,更新了肺炎链球菌性疾病的流行病学和疫苗安全性、有效性的证据,基于证据并结合我国实际提出了肺炎链球菌结合疫苗(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)和肺炎链球菌多糖疫苗(pneumococcal polysaccharides vaccine, PPV)个体应用的专家建议。所引用的证据主要来自于近期国内外核心期刊中发表的相关文献和WHO、美国疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)、美国免疫实施顾问委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)等权威机构关于该疾病的相关文件。2012版指南侧重于肺炎链球菌性疾病的疫苗预防,而其他

预防和控制措施,如恰当的病例管理、促进婴幼儿母乳喂养、减少吸烟和室内空气污染、积极防治营养性疾病、居室通风等,已在2009版指南中有阐述,本指南不再赘述。

本指南适用对象包括与肺炎链球菌性疾病预防相关的各级疾病预防控制机构工作人员,预防接种点的接种人员,各级医疗机构儿科、内科、感染科等医务人员以及各级妇幼保健机构的卫生保健人员。根据肺炎链球菌性疾病的国内外研究进展,本指南今后将不断更新和完善。

二、肺炎链球菌与肺炎链球菌性疾病

肺炎链球菌为链球菌属,革兰染色阳性。细胞外壁的荚膜含多糖抗原,具有抗吞噬作用,是其必要的毒力因子,也是分型的基础。根据其荚膜多糖抗原性差异,目前已发现90多种血清型^[1,2]。感染或接种多糖抗原后刺激机体产生的保护性抗体具有型特异性,也有些抗体对相关血清型有一定程度的交叉保护^[3]。

肺炎链球菌广泛分布于自然界,人类是重要自然宿主。肺炎链球菌在人的鼻咽、咽喉和口腔均可正常存在。儿童的鼻咽部携带率高于成年人。婴幼儿被认为是该菌的主要储存宿主^[1]。横断面调查显示,婴幼儿鼻咽携带率在发达国家可低至27%,在发展中国家可高达85%^[1]。有研究表明,北京1~60月龄儿童鼻咽部肺炎链球菌的携带率约为28%^[4]。

肺炎链球菌主要通过呼吸道飞沫直接传播或由定植菌导致自体感染。肺炎链球菌可局部播散到鼻窦或中耳导致感染,吸入下呼吸道导致肺炎。当细菌侵入血液循环,伴或不伴其他部位播散繁殖,则可引起侵袭性感染,导致侵袭性肺炎链球菌性疾病(invasive pneumococcal diseases, IPD)^[5]。

肺炎链球菌性疾病分侵袭性和非侵袭性两类。IPD是指肺炎链球菌侵入与外环境无直接相通,原

本无菌的部位和组织所致感染,主要包括脑膜炎、菌血症和菌血症性肺炎,以及脓毒症、脓胸、骨髓炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎和化脓性关节炎等少见感染^[6]。IPD中80%~90%为菌血症性肺炎,5%~10%是脑膜炎,胸膜炎和关节炎等不足5%^[7]。非侵袭性肺炎链球菌性疾病主要包括急性中耳炎、鼻窦炎和非菌血症性肺炎。临床诊断的肺炎链球菌性肺炎80%为非菌血症性肺炎,20%为菌血症性肺炎^[7]。IPD不如非侵袭性肺炎链球菌性疾病常见,但是病原学诊断较易明确,因此IPD发病率经常作为反映肺炎链球菌性疾病负担和血清型分布的重要指标之一。

大多数肺炎链球菌性疾病呈散发状态,暴发不常见,但可在封闭人群(如养老院、幼儿园或其他机构)发生暴发^[1]。不过,在非洲脑膜炎带已报道过由肺炎链球菌1型所导致的大规模脑膜炎暴发^[8]。

三、肺炎链球菌致病的危险因素

不同特征人群中肺炎链球菌感染的危险性不同,婴幼儿和老年人危险性相对较高。以下特定基础疾病可增加肺炎链球菌感染和并发症的危险^[2,6,9-12]。

1. 慢性基础性疾病,如慢性心血管疾病(发绀型先天性心脏病、充血性心力衰竭、心肌病,不包括高血压)、慢性肺病(慢性阻塞性肺病、肺水肿、哮喘)、慢性肝病(肝硬化)、糖尿病、脑脊液漏、耳蜗植入、酒精中毒、吸烟。

2. 功能性或解剖性无脾,如镰状细胞病和其他血蛋白病、先天性或获得性无脾、脾功能障碍、脾切除。

3. 免疫功能受损,如先天性或获得性免疫缺陷、HIV感染、慢性肾功能衰竭、肾病综合征、白血病、淋巴瘤、霍奇金病、全身恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、实质器官移植、骨髓移植及需用免疫抑制药物、长期皮质激素治疗、放疗、化疗的疾病。

四、疾病负担

肺炎链球菌是导致儿童和成年人疾病和死亡的重要原因。我国有关肺炎链球菌性疾病负担的数据较少,较大龄儿童和成年人的信息更少,尤其缺乏以人群为基础的监测数据,缺少可靠的发病率估计。因此本指南除引用我国文献外,也总结了世界范围的文献作为参考。

1. 儿童肺炎链球菌性疾病负担:据WHO最新估计,2008年全球5岁以下儿童死亡中5%归因于肺炎链球菌^[13]。2002年全球5岁以下儿童疫苗可预防死因中肺炎链球菌性疾病占28%,位居首位,远远超过b型流感嗜血杆菌疾病(15%)等病因^[14]。在已有疫苗但尚未建议普遍使用,或即将有可用疫苗的疾

病中,肺炎链球菌性疾病被列为极高度优先推荐使用疫苗预防的疾病^[15]。

IPD发病率在5岁以下儿童中最高,特别是2岁以下的婴幼儿^[2]。婴儿从6月龄起母传抗体逐渐消失,因此6月龄到2岁是儿童IPD发病率最高的时期^[9]。2000年5岁以下儿童IPD年发病率为188/10万至6387/10万^[16]。Lin等^[17]总结了1999—2010年亚太地区儿童肺炎链球菌性疾病的负担,2岁以下婴幼儿IPD发生率最高,约为100/10万至200/10万。1998年美国的监测数据显示,IPD在12月龄以内婴儿和12~23月龄幼儿的发病率分别为165/10万和203/10万,6~11月龄婴儿发病率最高(235/10万)^[9]。HIV感染的儿童发生严重肺炎链球菌性疾病的危险更高^[16,18]。发展中国家儿童IPD发病率比工业化国家高数倍。许多发展中国家实验室诊断能力不足,且存在抗生素滥用,易造成对IPD的低估。

除IPD外,肺炎链球菌还是儿童社区获得性肺炎、急性中耳炎和鼻窦炎的最常见细菌性病因。在两个儿童社区获得性肺炎的前瞻性研究中,17%~28%的病例被诊断为肺炎链球菌感染^[9]。重症肺炎中肺炎链球菌的比例约为50%,而在致死性肺炎中比例可能更高^[19]。急性中耳炎、鼻窦炎和支气管炎不那么严重,但更常见。虽然很少发生严重的并发症,但在美国,中耳炎的医疗费用估计每年超过35亿美元。

2. 成年人肺炎链球菌性疾病负担:在工业化国家,IPD年报告发病率约8/10万至34/10万,2岁以下婴幼儿发病率最高,65岁或以上人群也较高,年发病率约24/10万至85/10万^[2]。发展中国家成年人IPD发病率在大部分地区仍不清楚。美国阿拉斯加原住民、亚利桑那州白山阿帕奇印第安部落以及澳大利亚土著人以社区为基础的研究表明,在20~59岁人群中IPD年发病率为53/10万至178/10万,60岁以上老年人121/10万至172/10万^[2]。南非金矿工人肺炎链球菌肺炎年发病率估计为90%^[20]。

IPD病死率可以很高。在发展中国家,败血症病死率约为20%,脑膜炎病死率约为50%^[1]。在发达国家,尽管有正确的抗菌治疗和强化监护,成年人肺炎链球菌菌血症的病死率可达15%~20%,老年人约30%~40%^[1]。脑膜炎存活者常常有长期神经后遗症,如听力损失、精神发育迟滞、运动异常和癫痫发作,发生率可高达58%^[20]。

肺炎链球菌是细菌性社区获得性肺炎最常见的原因。欧美国家估计30%~50%需住院的成年人社区获得性肺炎是由肺炎链球菌引起^[2]。成年人肺炎

链球菌肺炎约 10%~25% 合并菌血症。总之, 研究表明, 肺炎链球菌性疾病是发展和发达国家成年人肺炎发病与住院的重要原因之一。

3. 中国肺炎链球菌性疾病负担: 肺炎是我国 5 岁以下儿童重要死因。依据 2011 年中国妇幼卫生事业发展报告, 肺炎位列我国 5 岁以下儿童死因的第二位^[21]。肺炎链球菌是中国儿童社区获得性肺炎的主要病原体。北京、合肥^[22]、兰州^[23]、上海^[24]、昆明^[25]等城市多个临床研究均显示, 肺炎链球菌是肺炎或呼吸道感染患儿的首位细菌性病原, 约占 11%~35%。北京儿童医院 1953—2002 年对断续收集的 202 例肺炎死亡 5 岁以下儿童的肺组织进行检测, 其中 57% 存在肺炎链球菌感染, 显示肺炎链球菌是我国儿童肺炎致死的重要原因^[26]。

我国肺炎链球菌脑膜炎的流行病学资料较少。1990—1992 年在合肥^[27]和 2000—2002 年在南宁的研究^[28], 结果均较国外为低, 5 岁以下儿童发病率为 1.3/10 万至 1.5/10 万。研究者认为这可能是抗生素的滥用和化学预防作用所致。Yao 和 Yang^[27]总结了 2005 年以前国内文献资料, 发现肺炎链球菌也是儿童细菌性脑膜炎的重要病原, 约占 10%~30%。

1980—2008 年中国文献系统性回顾研究推测^[29], 2000 年 5 岁以下儿童共发生 26 万例肺炎链球菌性肺炎, 902 例肺炎链球菌性脑膜炎, 其中死于肺炎链球菌性肺炎约 1 万例, 死于肺炎链球菌性脑膜炎 75 例。此估计主要基于前瞻性社区或医院为基础的研究, 缺乏全国性人群监测数据, 且对肺炎中肺炎链球菌病因比例的估计也较低, 该研究者认为估计结果可能偏低, 低于 O' Brien 等^[16]和 Rudan 等^[30]的数据。而 O' Brien 等^[16]的研究中, 肺炎链球菌病因比例来自疫苗效力试验, 全因肺炎发病率来自 Rudan 等^[31]基于社区为基础的纵向研究的估算, 估计中国 1~59 月龄儿童每年有 174 万例肺炎链球菌性疾病, 其中 3 万例死亡。2008 年 Rudan 等^[30]采用中国妇幼卫生死因监测数据对中国 5 岁以下儿童死亡进行估计, 2000 年死亡率约为 40/10 万, 2008 年约为 18.5/10 万, 其中肺炎死亡分别约占 26% 和 17%; 假设其中 57% 为肺炎链球菌引起^[26], 那么 2000 年约有 4 万 5 岁以下儿童死于肺炎链球菌肺炎, 2008 年约有 2.17 万。

尽管报道的肺炎链球菌感染在社区获得性肺炎中所占比例稍有不同^[32-39], 但肺炎链球菌仍为导致成年人和老年人社区获得性肺炎的重要病原体。2006 年全国 7 城市 12 个临床中心的一项研究显示^[39], 在 50 岁以上的老年肺炎患者中, 肺炎链球菌为仅次于

肺炎支原体的第二位常见病原体; 对淮安地区成人社区获得性肺炎病原体的分析显示, 肺炎链球菌占有病原的 12.2%, 占细菌性病原的 21%^[35]; 老年糖尿病合并肺部感染患者中, 肺炎链球菌在细菌性病原中占 17.7%^[33]; 2002—2003 年中国社区呼吸道感染常见病原菌的耐药性监测显示, 5 个社区 5 家医院的 779 名呼吸道感染病例的病原体分离株中, 肺炎链球菌占 44.5% (347 例)^[37]; 2004—2005 年中国社区获得性呼吸道感染常见病原菌耐药性研究显示, 510 株分离菌中, 肺炎链球菌占 36.7%^[36]。

4. 抗菌药物耐药问题: 肺炎链球菌对常用抗菌药物如青霉素类、头孢菌素类、复方新诺明、大环内酯类或氟喹诺酮类的耐药, 是一个全球性、严峻而急剧发展的问题^[2]。耐药所致治疗无效或治疗周期延长、治疗费用增加等, 给患者及家庭带来沉重负担。肺炎链球菌耐药菌株集中于常见血清型, 我国青霉素不敏感株中以 19F、19A、23F 和 6B 型多见^[27, 40]。西方国家的经验表明, 接种疫苗是降低肺炎链球菌耐药率的有效手段之一^[41, 42]。

我国流行病学研究表明, 儿科呼吸道感染常用抗生素越来越多地出现耐药现象。在 8 个城市进行的一项为期 2 年 (2005、2006 年) 5 岁以下住院患儿的前瞻性研究发现^[43], 侵袭性菌株中, 分别有 55% 和 17% 对青霉素高度和中度耐药; 451 株侵袭性和非侵袭性菌株, 分别有 64% 和 18% 的菌株对青霉素高度和中度耐药。同样, 在成人中, 青霉素不敏感也是一个重要的问题。2010 年中国细菌耐药监测协作网监测显示^[44], 按美国临床和实验室标准化委员会 2008 年修改后的标准, 儿童临床分离株中青霉素敏感株、中介株和耐药株分别为 70.3%、15.9% 和 13.8%; 成年人中分别为 92.2%、3.3% 和 4.4%。2008 年对肺炎链球菌青霉素最低抑菌浓度折点调整后, 青霉素敏感率大幅提高, 但并不能因此认为青霉素不敏感已不是值得担忧的问题, 而应持续密切动态监测。

另外, 我国青霉素不敏感株的交叉耐药和多重耐药现象明显, 对头孢菌素耐药性也在升高, 对非β内酰胺类抗生素尤其是红霉素等大环内酯类抗生素的耐药率尤其高, 远远超过西方国家。2006—2008 年在 11 个城市 11 家医院分离到的 171 株 IPD 株中^[45], 分别有 96% 和 75% 的菌株对红霉素和磺胺甲基异噁唑耐药, 77% 的脑膜炎分离株是青霉素耐药株, 30% 的脑膜炎分离株对第三代头孢菌素 (头孢曲松) 耐药。北京 1~60 月龄儿童中, 有 87%~94% 的分离菌株对红霉素耐药, 80% 对四环素和磺胺甲基异噁唑

耐药^[41]。Zhou等^[46]从北京上呼吸道感染患儿中分离到140株肺炎链球菌,对红霉素和阿奇霉素的耐药率分别达到96.4%和97.1%,其中64.3%(90/140)的菌株为多重耐药株。

五、肺炎链球菌血清型分布

肺炎链球菌血清型分布因调查时间、区域和研究人群的不同而异^[6]。多数血清型被证实可以导致严重疾病^[3],但全球各年龄组80%以上的IPD与20~30种血清型有关^[2]。疫苗的广泛使用可能导致人群中肺炎链球菌血清型分布发生变化^[47,48],因此需要持续监测及评价。

1. 儿童的血清型分布: Johnson等^[49]对1980—2007年文献的系统回顾表明,全球5岁以下儿童约70%的IPD是由6~11种血清型所致。导致非侵袭性疾病的血清型较多,而5岁以下儿童的IPD最常见血清型是1、5、6A、6B、14、19F和23F。其中1、5和14型导致的IPD在全球占28%~43%,在20个最贫困国家中约占30%;23F和19F导致的IPD在全球占9%~18%。在欧洲、北美洲和大洋洲,18C型也很常见。7价PCV(PCV7)包含血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F;10价PCV(PCV10)除包含PCV7中的血清型外,新增了1、5、7F;13价PCV(PCV13)除包含PCV10中的血清型外,新增3、6A、19A。在纳入各国免疫规划之前,PCV7在全球各区域5岁以下儿童中的血清型覆盖率为49%~82%,PCV10为70%~84%,PCV13为74%~88%。

2. 成年人的血清型分布:在PCV7上市前,PPV所包含的23个血清型覆盖了美国和一些工业化国家中约85%~90%的成人IPD^[2]。1996—2005年英国的监测显示,在PCV7上市前,5岁以上的IPD病例中,PPV23的血清型覆盖率为92%^[50]。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%^[51]。

3. 中国的血清型分布:1980—2008年中国文献的系统回顾研究认为^[29],19F、19A和14是中国5岁以下肺炎和脑膜炎病例中最常见的血清型,PCV7可覆盖5岁以下儿童约79.5%的血清型。

2009年姚开虎等^[40]报道,从京沪广深4家儿童医院5岁以下肺炎住院患儿呼吸道分泌物及胸腔积液分离的肺炎链球菌,19F最常见(60.6%),其次为19A(9.7%)、23F(9.3%)和6B(5.4%),PCV7、PCV10和PCV13血清型覆盖率分别为81.0%、81.4%和92.8%。2011年该作者再次报道^[52],在京沪广深津5

家儿童医院5岁以下肺炎住院患儿的呼吸道分泌物及胸腔积液分离的338株肺炎链球菌中,最常见血清型分别为19F(55.6%)、19A(3.9%)、23F(10.1%)、6B(4.7%)和14(3.6%),PCV7、PCV10和PCV13的血清型覆盖率分别为76.3%、76.9%和92.3%。

2010年刘春林等^[53]报道,在全国15个地区18家医院收集的4日龄至86岁自血液、脑脊液和胸腔积液分离的148株肺炎链球菌中,共检出20个血清型/群,主要集中在19A、19F、3、23F、5、6、14和9血清型/群(共计105株,占70.9%),以19A(22.3%)、19F(16.9%)最常见,其次为3群(7.4%)和23F(6.8%),PCV7和PCV13覆盖率分别为36.5%和76.4%。2010年Xue等^[45]报道,从11个研究中心诊断为IPD的14岁以下儿童无菌部位分离到171株IPD株,最常见血清型为19F(19.9%)、14(19.3%)、19A(18.1%)、6B(9.4%)和23F(6.4%),PCV7、PCV10和PCV13的血清型覆盖率分别为60.3%、66.7%和87.8%。在该研究的东部和南部城市中,PCV7的血清型覆盖率较高,而北方城市相对较低;但PCV13的覆盖率在南北方地区差别不大。

六、肺炎链球菌疫苗

目前我国市售肺炎链球菌疫苗有两种,即PCV和PPV。

1. PCV:

(1)概述:PCV是将肺炎链球菌多糖通过化学方法结合于具有免疫原性的蛋白载体,能更好地增强抗体反应并诱导免疫记忆。国际上已上市的PCV有PCV7、PCV10和PCV13,我国目前上市的是PCV7,国家食品药品监督管理局批准的通用名是“七价肺炎球菌结合疫苗”。WHO推荐将PCV纳入免疫规划,尤其是那些5岁以下儿童死亡率超过50/1000活产婴儿的国家^[1]。

(2)免疫学原理:多糖疫苗只含多糖抗原(一种非T细胞依赖性抗原),可以刺激成熟的B淋巴细胞,但不会刺激T淋巴细胞,不能产生免疫记忆。2岁以下婴幼儿免疫功能发育尚不完善,对多糖的免疫反应很差,所以多糖疫苗不能有效诱导2岁以下的婴幼儿产生保护性免疫应答^[9]。

结合疫苗由常见致病血清型的多糖抗原与载体蛋白结合后吸附于佐剂。多糖抗原与载体蛋白的结合改变了抗原性质,从非T细胞依赖性抗原(多糖)转换为T细胞依赖性抗原(多糖蛋白结合物),从而刺激T辅助细胞,诱导产生免疫记忆,当与疫苗组分相同的多糖抗原再次刺激时可产生增强的免疫应

答。婴儿出生后不久就可对T细胞依赖性抗原产生有效的免疫应答,结合疫苗能有效刺激婴幼儿免疫系统,产生足够的保护性抗体,并诱导免疫记忆^[5,9]。

(3)疫苗成分:PCV13含13种(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F),PCV10含10种(1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F),PCV7含7种(4、6B、9V、14、18C、19F和23F)肺炎链球菌多糖抗原^[1,54]。

我国上市的PCV7每0.5 ml剂量含各型多糖共16 μg, 6B型4 μg, 4、9V、14、18C、19F和23F型各2 μg, CRM197载体蛋白20 μg, 磷酸铝佐剂0.125 mg。不含防腐剂^[5,9]。

(4)免疫原性:PCV在健康婴幼儿中有良好的免疫原性,在各类免疫缺陷患者中也可诱导产生保护性免疫应答^[5,9]。2005年WHO建议评价疫苗对IPD有效性的各血清型抗体参照浓度为0.35 mg/L^[54]。国际上,发展中国家多用的6-10-14周龄基础免疫与发达国家多用的2-4-6月龄基础免疫有相似的免疫原性。在我国上市的PCV7的标准免疫程序,基础免疫为3、4、5月龄各接种1剂,加强免疫为12~15月龄再接种1剂。我国开展的健康婴儿PCV7免疫原性和安全性临床试验中^[55,56],试验组婴儿在3、4、5月龄基础免疫后,抗体浓度 ≥ 0.35 mg/L的受试者比例介于92.2%(6B)至100%(4、9V、14、18C)之间。12~15月龄第4剂加强免疫后,抗体浓度 ≥ 0.35 mg/L的受试者比例除血清型6B(98.33%)外,均达到100%。研究结果提示,PCV7在3、4、5月龄与百白破疫苗分开或同时接种,在我国婴儿中均可诱导良好的免疫应答,12~15月龄进行第4剂加强免疫后,能有效诱导免疫记忆反应。

(5)免疫持久性:婴儿期基础免疫后,PCV7针对疫苗血清型所致IPD的保护性至少可持续2~3年,从有关PCV7免疫原性研究资料以及其他结合疫苗使用的经验来看,保护期可望持续更长的时间^[5]。在南非一项针对PCV9免疫效果的持续性监测显示,6.3年后PCV9预防疫苗血清型IPD的有效性仍达到78%(95%CI: 34%~92%)^[1]。

(6)疫苗效力:1995-1999年美国在婴幼儿中进行的大规模临床试验结果显示^[57],至少接种3剂PCV7的儿童中,预防疫苗血清型IPD的有效性为97.4%(95%CI: 82.7%~99.9%)。在发展中国家和HIV阳性儿童中也开展了PCV针对IPD的有效性试验。南非一项随机对照试验研究发现^[5],PCV9在HIV阴性儿童中对疫苗血清型IPD的有效性为83%

(95%CI: 39%~97%),HIV阳性儿童为65%(95%CI: 24%~86%)。

在芬兰开展的一项预防中耳炎的有效性研究中^[9],PCV7对所有肺炎链球菌性中耳炎的有效性为34%,对疫苗血清型所致中耳炎的保护性为57%。

(7)应用效果:美国实施PCV7免疫规划1年后,<1岁儿童中疫苗血清型所致IPD的发病率几乎下降了100%(95%CI: 87.3%~100%);3年后,在<1岁儿童及20~39岁和>60岁人群中观察到的全部IPD(含非疫苗血清型)发病率分别下降了84%、52%和27%。后续监测发现,实施PCV7免疫规划2年后,5岁以下儿童全部IPD发病率下降75%。分析认为,可能是接种PCV7减少了肺炎链球菌的鼻咽携带和传播,因而使未接种人群IPD的发病率也出现了下降,即所谓的“间接免疫”或“群体免疫”现象。在美国,疫苗预防的IPD中约68%可归功于上述“间接效应”^[5]。

Grijalva等^[58]评估了美国广泛接种PCV7对全因肺炎以及肺炎链球菌性肺炎住院率的影响。结果显示,自2000年将PCV7纳入免疫规划后,截至2004年,2岁以下幼儿肺炎住院率降低了39%(95%CI: 22%~52%),估计每年使该年龄组肺炎住院的总人数减少41 000人。与此类似,截至2004年,2岁以下幼儿肺炎链球菌性肺炎的住院率下降了65%,2~4岁的住院率下降了73%。

及时和全程免疫能够为处在高危时期和高危人群带来及时有效的保护。美国一项研究观察了7月龄内接种2剂或3剂PCV7(两组均于12~16月龄加强免疫1剂)的下呼吸道感染发病情况^[59],发现7月龄内接种3剂与2剂相比,因下呼吸道感染住院的人数降低7.8‰,门诊就诊人数降低57‰,且基础免疫3剂在接种后1年内下呼吸道感染的风险比基础免疫2剂更低。2001-2004年美国PCV7短暂断货期间,2个监测项目评估了不同接种方式下针对疫苗血清型相关IPD的免疫效果^[60],结果显示全程接种、7月龄内接种3剂、5月龄内接种2剂、3月龄内接种1剂的有效性分别为90.5%、76.6%、70.5%、38.8%。虽然条件不允许时接种2剂或3剂也可得到一定的保护,但全程接种可得到最多的保护,而接种1剂的保护作用很弱。

同时也观察到PCV7在降低抗生素耐药方面的效果。美国PCV7大规模接种后,由耐青霉素菌株引发的IPD在幼儿中的发病率下降了80%^[5]。

肺炎链球菌是常见的与流感病毒合并感染的病

原菌,可导致肺炎发病率和死亡率增高。同时接种流感疫苗和 PCV7 可能阻止更多流感合并肺炎链球菌感染所致的死亡和住院。据报道,南非在使用 PCV9 后,病毒相关肺炎总体发病率下降 31%,其中甲型流感病毒相关性肺炎发病率下降 45%^[61,62]。对 1996—2006 年美国 10 个州住院病例数据库进行的模型研究显示,2 岁以下儿童中 PCV7 接种率每增加 10%,流感相关性肺炎减少 39%~50%^[63]。

(8) 经济学评价:根据疫苗直接效果计算,在工业化国家开展 PCV7 接种(按现行价格),每生命年所节约的成本是 32 000~166 000 美元,如考虑疫苗间接效果,成本效益可显著提高。2007 年 2 月开展的一项分析认为,如果肺炎链球菌疫苗接种覆盖率能达到百白破疫苗的水平,在 72 个符合全球疫苗免疫联盟支持条件的发展中国家,每年可避免 262 000 名 3~29 月龄儿童死亡(占这些国家该年龄段儿童死亡人数的 7%),并且每年可获得 834 万伤残调整寿命年。如果每名儿童都能按照 WHO 建议的程序接种 PCV7,每年可避免 407 000 名儿童死亡^[5]。新加坡和中国香港的卫生经济学评价研究认为,儿童常规接种 PCV7 疫苗是具有成本效果的干预措施^[64-66]。

2010 年北京大学中国卫生经济研究中心以深圳地区为试点,运用卫生经济学决策树分析模型估测,假设 PCV7 纳入免疫规划、85% 的适龄儿童接种 PCV7,深圳地区 1 年可减少 18 例 IPD、5887 例住院肺炎、20 020 例门诊肺炎和 10 669 例中耳炎病例的发生,避免 162 例患者死亡,减少近 4000 万元因肺炎链球菌疾病引起的医疗费用开支。研究认为 PCV7 纳入当地免疫规划具有显著的成本效果优势^[67]。

(9) 安全性:在全球各地开展的临床试验已证实 PCV7 的安全性及耐受性良好(即使艾滋病患儿也是如此)。美国已有 2000 多万儿童接种 PCV7,上市后监测未见明显不良事件。PCV7 接种后,常见的不良反应有一过性发热和注射部位轻度肿胀、触痛。后续接种报告的不良反应发生率和严重程度未见增加。WHO 全球疫苗安全咨询委员会在 2006 年 11 月对 PCV7 的安全性进行了评估,认为有关 PCV7 和其他 PCV 的安全性的证据令人信服,但仍应对可能出现且未预料的不利反应开展持续监测^[5]。在我国婴儿中开展的 PCV7 临床试验^[55],结果同其他试验相似,疫苗的安全性良好。

2. PPV:

(1) 概述:目前国家食品药品监督管理局批准在我国上市的 PPV 通用名为“23 价肺炎球菌多糖疫

苗”(PPV23)。PPV23 主要用于成年人和 2 岁以上高危人群的肺炎链球菌性感染。

(2) 疫苗成分:PPV23 包含 23 种纯化的肺炎链球菌多糖抗原^[6],即血清型 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F。每剂(0.5 ml)含上述各型多糖 25 μg ^[6],无佐剂^[2]。

(3) 免疫原性:肺炎链球菌多糖抗原能诱导血清型特异性 IgG(以 IgG2 亚型为主)、IgM 和 IgA 抗体,增强调理吞噬,促使白细胞和吞噬细胞杀灭肺炎链球菌,对肺炎链球菌感染具有特异性保护作用。针对荚膜多糖的免疫反应水平与年龄和血清型有关^[2]。

总体上老年人针对 PPV23 的功能性抗体水平低于年轻人,不同血清型免疫反应水平不同^[2]。80% 以上的健康年轻人免疫后 2~3 周血清特异性抗体呈 2 倍以上升高。患有酒精肝、慢性阻塞性肺病和胰岛素抵抗型糖尿病的老年人,抗体反应水平较低;免疫力受损者对 PPV23 的免疫反应降低,甚至无反应。由于细菌荚膜多糖诱发的是非 T 细胞依赖的抗体反应,因此 PPV23 不能诱导免疫记忆反应;且由于 2 岁以下人群免疫系统发育不成熟,PPV23 也不能在 2 岁以下儿童中诱导足够的免疫反应^[2,6]。关于重复接种 PPV 是否可能引起免疫耐受,还需收集更多数据^[2]。

(4) 免疫持久性:PPV23 接种后抗体水平升高,并随着时间延长而降低,健康成人一般 5 年内能维持较高水平^[6],曾有报道老年人免疫后 4~7 年抗体降至基线水平^[2];脾切除或镰状细胞病和肾病综合征患儿抗体水平下降较快,3~5 年降至基线^[6]。因未建立 PPV23 的保护性指标,目前对抗体滴度下降的临床意义尚不清楚,且疫苗对 IPD 保护期限的临床数据相对有限。

(5) 疫苗效力:20 世纪 70 年代在南非健康年轻矿工中进行的随机对照试验表明,PPV 能够显著降低试验组 X 线确诊肺炎的发生率。一些研究认为由于缺乏统计学证据^[6],不能证实试验组和对照组间实验室确诊的非菌血症性肺炎链球菌肺炎发生率存在差异。此外,PPV 不能预防儿童普通上呼吸道疾病(如鼻窦炎或急性中耳炎)^[6]。

(6) 应用效果:对 PPV23 疫苗的效力和效果进行综合分析发现,随机对照试验结果大体一致,在健康年轻人中 PPV23 对 IPD 和全因肺炎具有保护作用,在老年人中对 IPD 也有一定程度的保护。在 HIV 成年人感染者中进行的惟一一项 PPV23 有效性随机对照试验发现,接种者全因肺炎发病率高于对照(IPD 发病

率的增高无统计学意义)。高质量随机对照试验并未证实PPV23在高危人群(如有基础疾病的成人和儿童,或各年龄段的严重免疫抑制者)中对IPD和全因肺炎的保护效果^[2]。

总体而言,在免疫力正常的成人和患有基础疾病但免疫缺陷不严重的人群,PPV23预防IPD的效果为50%~80%,而其在免疫力受损或高龄人群中的效果并没有被证实^[10]。

(7)经济学评价:高危人群的PPV23成本效益研究几乎都来自工业化国家。由于研究人群、终点指标及其他因素不同,研究结果各异^[2]。早期对PPV的初步成本效益分析显示,预防65岁及以上人群菌血症,PPV具有成本效益并可能节约成本^[6]。特定年龄组(65岁及以上),PPV23接种相对于其他卫生干预措施具备成本效益。高危人群PPV23的近期经济学评价较少,除美国的一项研究外,多数是在PCV7纳入婴儿常规免疫前^[2]。几个工业化国家的研究发现,可能是由于PCV的间接保护(群体免疫),非PCV目标人群IPD发病率、全因肺炎住院率也出现下降,因此PCV7接种率较高的国家可能需要重新进行PPV23的成本效益分析^[2]。

(8)安全性:基于1977年上市以来的使用经验,PPV总体上是安全的^[6]。约30%~50%的PPV接种者有轻度局部反应(如注射部位疼痛、红斑、肿胀),通常持续时间不超过48h;皮下注射的局部反应比肌肉注射更常见,第二次接种时局部反应也更为常见^[2];不当的接种方式如皮内注射会导致严重的局部反应;很少见中度全身反应(发热、肌痛)和加重的局部反应(局部硬结);很少发生严重全身不良反应(如过敏反应);尚未发现PPV接种与神经紊乱如格林-巴利综合征(Guillian-Barre syndrome)有关^[6]。

七、肺炎链球菌疫苗接种建议

目前,肺炎链球菌疫苗在我国为第二类疫苗,接种单位应遵照《疫苗流通和预防接种管理条例》和《预防接种工作规范》的要求,在疾病预防控制机构的指导下,按照“知情同意、自费自愿”的原则,科学告知家长或受种者后,为自愿受种者及时提供预防接种服务。

1. PCV:

(1)适用人群:由于我国目前只有PCV7批准上市,因此本指南只给出PCV7的推荐建议。推荐PCV7用于3~23月龄婴幼儿和未接种过PCV7的24~59月龄儿童。

(2)接种程序:①标准免疫程序:基础免疫为3、4、5月龄各接种1剂(每次至少间隔1个月);加强免

疫为12~15月龄接种1剂(与上次接种至少间隔2个月);及时和全程接种能为儿童提供更多保护。②补充接种程序:对未能按照3、4、5月龄各1剂以及12~15月龄加强1剂的标准免疫程序进行接种的儿童,建议根据其当前年龄、既往PCV7接种史,决定后续接种方案^[68,69](表1)。

表1 未按标准免疫程序接种PCV7的补充接种程序

当前月龄	PCV7接种史(剂次)	推荐接种程序 ^a
3~6	0	3剂,间隔1个月;12~15月龄时接种第4剂
	1	2剂,间隔1个月;12~15月龄时接种第4剂
	2	1剂,与上次接种间隔1个月;12~15月龄时接种第4剂
7~11	0	2剂,间隔1个月;12月龄后接种第3剂
	1~2(7月龄前)	7~11月龄接种1剂,与上次接种间隔1个月;12~15月龄时接种第2剂,与上次接种间隔2个月
12~23	0	2剂,间隔2个月
	1(<12月龄)	2剂,间隔2个月
	1(12月龄)	1剂,与上次接种间隔2个月
	2~3(<12月龄)	1剂,与上次接种间隔2个月
24~59	健康儿童 0	1剂
	任何不完整接种 ^b	1剂,与上次接种间隔2个月
	有基础疾病 ^c 0或<3(不完整接种) ^d	2剂,第1剂与上次接种间隔2个月,2个月后再接种第2剂
	3(不完整接种)	1剂,与上次接种间隔2个月

注:^a12个月以下儿童2剂间最少间隔4周,12个月及以上儿童2剂间至少间隔8周;^b不完整接种是指接种过PCV7,但不符合标准免疫程序,也未按照本表内3~6、7~11和12~23月龄推荐接种方案接种PCV7的任何接种方式;^c基础疾病列表参见本指南“三、肺炎链球菌致病的危险因素”

(3)接种部位和方法:接种前应充分摇匀,肌肉注射接种。首选部位为婴儿的大腿前外侧区域(股外侧肌)或儿童的上臂三角肌^[1]。肌肉注射剂量为0.5ml,注意不要注射到临近的神经和血管中,且不采用臀部注射。

(4)疫苗储存:疫苗应置于冰箱(2℃~8℃)内贮存,不得冷冻或暴露于冷冻温度(如果疫苗已冷冻,应丢弃,不再使用),并定期检查产品有效期,超过有效期后不允许使用^[71]。

(5)禁忌症:对PCV7中任何成分过敏,或对白喉类毒素过敏者禁用。一些轻微疾病,如上呼吸道感染或不伴低度发热并非接种禁忌症,但如果病情达到中度及以上者,可选择推迟免疫接种,直到康复后再进行接种。其他禁忌应仔细阅读厂家的药品说明书。

(6)与其他疫苗的联合接种:在国外,PCV7已被证实可与其他单价或联合疫苗(白喉疫苗、百日咳疫

苗、破伤风疫苗或百白破疫苗、流感嗜血杆菌疫苗、减毒/灭活脊髓灰质炎疫苗、乙肝疫苗、麻疹疫苗、风疹疫苗、腮腺炎疫苗或麻风腮疫苗、水痘疫苗、C群流脑结合疫苗和轮状病毒疫苗)同时接种,经评估同时接种未明显影响各疫苗组分的免疫原性,不良反应也无明显增高。在我国开展的Ⅲ期临床实验同样证实PCV7可与百白破疫苗同时接种。为慎重起见,目前我国建议PCV7的接种应与其他疫苗前后保持2周间隔时间。

(7)接种注意事项:PCV7是一种含有佐剂的混悬液,仅供肌肉注射,禁止静脉注射。用前要在疫苗容器内用力摇匀(如果摇晃后容器内的疫苗混悬液不均匀,则不宜使用)。注意不与其他疫苗/产品放在同一个注射器中混合。正确固定针头的操作为顺时针轻旋针筒1/4圈,直到针头固定住即可,不要将针头直接推入注射器及过度旋紧。超过有效期后不允许使用。其他注意事项应仔细阅读厂家药品说明书。

(8)接种记录和评估:接种单位对受种者接种PCV7后,应按照《预防接种工作规范》、《扩大国家免疫规划相关监测信息报告工作方案》和《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的要求,做好接种记录或录入儿童预防接种信息管理系统,进行接种剂次数报告,开展疑似预防接种异常反应的监测报告、调查诊断和处置等工作。

2. PPV:

(1)适用人群:推荐PPV23用于60岁及以上老年人和2~59岁伴高危因素的人群(推荐接种PPV23的高危人群参见本指南“三、肺炎链球菌致病的危险因素”)。

(2)接种程序:①基础接种:对于60岁及以上老年人和2~59岁伴高危因素的人群,基础接种为1剂。②再次接种:像其他多糖疫苗一样,PPV23不产生长久保护,而成人肺炎链球菌感染发病率随年龄增加而上升,因此可能需要复种。综合WHO的推荐和各国应用实践考虑^[2,10],不推荐常规进行PPV23的复种,也不推荐多次接种PPV23,只推荐特定高危人群的复种。不同年龄、健康状况人群PPV23的推荐程序见表2。

(3)接种部位和方法:采用肌肉或皮下接种。因为肌肉注射所

致注射部位反应率较低,故作为首选方案。禁止在同一容器内与其他疫苗(如流感疫苗)混合后接种,疫苗同时接种应分别选择不同部位^[2]。

(4)疫苗储存:适宜2℃~8℃储存,严防冻结(如果疫苗已冷冻,应丢弃,不再使用),并定期检查产品有效期,超过有效期后不允许使用^[7]。

(5)禁忌症:对PPV23疫苗中任何成分过敏者禁用;如果既往接种PPV23出现超敏反应,则禁止再次接种^[2];发热、急性感染、慢性病急性发作期,应推迟接种。其他禁忌应仔细阅读厂家的药品说明书,严格按照说明书使用。

(6)与其他疫苗的联合接种:PPV23可与流感疫苗同时接种,且接种观察到的局部不良反应无增加,相应疫苗抗体水平也无下降^[2,6]。

(7)接种注意事项:妊娠期间应该推迟PPV23的接种,尤其对于妊娠前3个月的孕妇。超过有效期后不允许使用。其他注意事项应仔细阅读厂家药品说明书^{2,6}。

(8)接种记录和评估:接种单位对受种者接种PPV23后,应按照《预防接种工作规范》、《扩大国家免疫规划相关监测信息报告工作方案》和《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的要求,做好接种记录、统计报告和疑似预防接种异常反应的监测工作。

表2 推荐的PPV23接种程序

人 群		基础程序	复种程序	数据来源
健康人群(0~59岁)		无推荐	无推荐	-
高危人群				
2~18岁*	有慢性基础疾病	1剂	无推荐	ACIP(1997) ⁶ ; CDC(2012) ¹¹
	功能性/解剖性无脾和免疫抑制	1剂	>10岁:间隔5年后接种1剂;≤10岁:间隔3年后接种1剂	ACIP(1997) ⁶ ; CDC(2012) ¹¹
	有慢性基础疾病并接种过PCV	1剂 (与末次PCV接种至少间隔8周)	无推荐	ACIP(2000) ⁹ ; CDC(2012) ¹¹
	功能性/解剖性无脾及免疫抑制并接种过PCV	1剂	>10岁:间隔5年后接种1剂;≤10岁:间隔3年后接种1剂	ACIP(1997) ⁶ ; ACIP(2000) ⁹ ; CDC(2012) ¹¹
19~59岁	有慢性基础疾病的高危人群(包括哮喘)	1剂	无推荐	ACIP(2010) ¹⁰ ; CDC(2012) ¹¹
	吸烟	1剂(遵从戒烟指南)	无推荐	ACIP(2010) ¹⁰
	功能性/解剖性无脾及免疫抑制	1剂	1剂(与上次接种间隔5年)	ACIP(2010) ¹⁰
≥60岁 [†]	健康人群	1剂(60岁时)	无推荐	ACIP(2010) ¹⁰ ; CDC(2012) ¹¹
	高危人群	1剂(60岁时)	无推荐	ACIP(2010) ¹⁰ ; CDC(2012) ¹¹
	60岁前因任何危险因素接种过PPV23	-	1剂(60岁时) [‡]	ACIP(2010) ¹⁰ ; ACIP(1997) ⁶

注:*2~5岁免疫功能低下的儿童(免疫抑制治疗、遗传缺陷、HIV感染或其他原因),推荐先接种PCV,不推荐单独接种PPV23;[†]≥60岁接种PPV23者,只需接种1剂PPV23^[10];[‡]与上次接种间隔时间未满足5年者应推迟至满足5年后接种

八、结语

肺炎链球菌是导致我国儿童和老年人发病、死亡的重要病原体。疫苗是预防肺炎链球菌性疾病的重要措施。本指南谨面向基层预防保健和接种工作人员提供疫苗使用建议和相关证据,以推动我国肺炎链球菌疫苗的个体应用。全国性的免疫规划应考虑肺炎链球菌性疾病在我国的疾病负担、病例年龄分布,以及不同年龄组肺炎链球菌的血清型分布;疫苗的选择尚需考虑疫苗血清型与我国目标人群血清型的吻合程度、疫苗的供应情况及其成本效益等因素;因此我国的免疫策略仍需要更多、更深入和系统的研究予以支持。根据肺炎链球菌性疾病的国内外研究进展,本指南今后亦将定期更新,不断完善。

[本文由秦颖、余宏杰执笔;参与讨论的专家(按姓氏拼音排序,排名不分先后):陈恩富、丁筱竹、方刚、胡善联、李凤祥、罗会明、陆权、庞星火、苏华、申昆玲、孙莲英、王颖秀、许二萍、许国章、杨永弘、袁政安、曾光、郑慧贞;感谢以下专家对本指南撰写所提出的建议(按姓氏拼音排序,排名不分先后):陈发明、董丽君、洪思让、黄祖星、姜法春、马福宝、彭忠、孙晓冬、王锦瑜、王鸣、王水能、王松强、王玉林、张洪森、张敬平、张钧、张巧利、张世英、赵川、赵连、郑能雄、周敦金]

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Pneumococcal vaccines: WHO position paper—2012. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 14: 129–144.
- [2] World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 2008, 83: 373–384.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease//Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 12ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011: 233–248.
- [4] Yu S, Yao K, Shen X, et al. Serogroup distribution and antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* among Beijing children with upper respiratory infections (2000–2005). Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27: 649–655.
- [5] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 12: 93–104.
- [6] Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 1997, 46: 1–24.
- [7] Lu Q. Treatment of *Streptococcus pneumoniae* disease in children. World Clin Drug, 2011, 32: 705–712. (in Chinese)
陆权. 儿童肺炎链球菌性疾病的治疗. 世界临床药物, 2011, 32: 705–712.
- [8] Yaro S, Lourd M, Traore Y, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. Clin Infect Dis, 2006, 43: 693–700.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2000, 49: 1–35.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59: 1102–1106.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule—United States, 2012. Morb Mortal Wkly Rep, 2012, 61: 1–7.
- [12] Nuorti JP, Whitney CG. 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). MMWR Recomm Rep, 2010, 59: 1–18.
- [13] Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006, 55: 511–515.
- [15] World Health Organization. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2007—conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec, 2008, 83: 1–15.
- [16] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet, 2009, 374: 893–902.
- [17] Lin TY, Shah NK, Brooks D, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific Region. Vaccine, 2010, 28: 7589–7605.
- [18] Roca A, Sigauque B, Quinto L, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. Trop Med Int Health, 2006, 11: 1422–1431.
- [19] UNICEF, WHO. Pneumonia: the forgotten killer of children. New York and Geneva: UNICEF/WHO, 2006.
- [20] Goetghebuer T, West TE, Wermenbol V, et al. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in the Gambia. Trop Med Int Health, 2000, 5: 207–213.
- [21] Ministry of Health, People's Republic of China. Report on Women and Children's Health Development in China (2011). <http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20110921/01e3741a4740fe3bdab01.pdf>. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. 中国妇幼卫生事业发展报告(2011). <http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20110921/001e3741a4740fe3bdab01.pdf>.
- [22] Wang YJ, Vuori-Holopainen E, Yang Y, et al. Relative frequency of *Haemophilus influenzae* type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21: 271–277.
- [23] Zhang Q, Guo Z, MacDonald NE. Vaccine preventable community-acquired pneumonia in hospitalized children in Northwest China. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30: 7–10.
- [24] Fu P, Wang LY, Wang AM, et al. Drug resistance and proportion of five common pathogens isolated from children's respiratory tract in Children's Hospital of Fudan University from 2006 to 2009. Chin J Evidence-Based Pediatr, 2010, 5: 371–376. (in Chinese)
付盼, 王磊燕, 王爱敏, 等. 2006至2009年复旦大学附属儿科医院呼吸道感染患儿5种常见细菌构成比和耐药性分析. 中国循证儿科杂志, 2010, 5: 371–376.
- [25] Wang YJ, Liu J, Fang F, et al. Microbiological etiology in children with community acquired pneumonia. Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12: 184–187. (in Chinese)
王应建, 刘洁, 方芳, 等. 儿童社区获得性肺炎病原微生物分布研究. 中国当代儿科杂志, 2010, 12: 184–187.
- [26] Hu H, He L, Yu S, et al. *Streptococcus pneumoniae* as a frequent cause of severe community-acquired pneumonia among children in Beijing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28: 1129–1132.
- [27] Yao KH, Yang YH. *Streptococcus pneumoniae* diseases in Chinese children: past, present and future. Vaccine, 2008, 26: 4425–4433.
- [28] Lin M, Dong BQ, Tang ZZ, et al. Epidemiological features of bacterial meningitis among children under 5 years old in Nanjing. South China J Prev Med, 2004, 30: 30–33. (in Chinese)
林玫, 董柏青, 唐振柱, 等. 南京市儿童流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌所致脑膜炎流行病学特征分析. 华南预防医学, 2004, 30: 30–33.
- [29] 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. PLoS One, 2011, 6: e27333.
- [30] Rudan I, Chan KY, Zhang JS, et al. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008. Lancet, 2010, 375: 1083–1089.
- [31] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ, 2008, 86: 408–416.
- [32] 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. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25: 369–374.
- [33] Bai L. Analysis of pathogens and drug resistance in 62 elderly

- diabetic patients with pulmonary infection. Hainan Med J, 2007, 18: 133-134. (in Chinese)
- 白丽. 老年糖尿病合并肺部感染患者62例致病菌及耐药分析. 海南医学, 2007, 18: 133-134.
- [34] Liu H, Zhang TT, Wu BQ, et al. Clinical analysis of community-acquired pneumonia in the elderly. Chin J Intern Med, 2007, 46: 810-814. (in Chinese)
- 刘慧, 张天托, 吴本权, 等. 老年社区获得性肺炎住院患者的临床资料分析. 中华内科杂志, 2007, 46: 810-814.
- [35] Song YJ, Wang LX, Hong YQ, et al. Analysis of pathogen in Huai-an adults with community-acquired pneumonia. Bull Med Postgrad, 2010, 23: 1279-1281. (in Chinese)
- 宋应健, 王立新, 洪永青, 等. 淮安地区成人社区获得性肺炎感染病原体分析. 医学研究生学报, 2010, 23: 1279-1281.
- [36] Sun HL, Xu YC, Wang H, et al. Antibiotic resistance of common pathogens isolated from community-acquired respiratory infection in China during 2004-2005. Chin J Infect Chemo, 2008, 8: 24-29. (in Chinese)
- 孙红莉, 徐英春, 王辉, 等. 2004-2005年中国社区获得性呼吸道感染常见病原菌耐药性研究. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8: 24-29.
- [37] Wang H, Yu YS, Liu Y, et al. Resistance surveillance of common community respiratory pathogens isolated in China, 2002-2003. Chin J Tuberc Respir Dis, 2004, 27: 155-160. (in Chinese)
- 王辉, 俞云松, 刘勇, 等. 2002-2003年中国社区呼吸道感染常见病原菌的耐药性监测. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27: 155-160.
- [38] Zhang J. Characteristics of community-acquired pneumonia in the elderly. Chin J Med, 2009, 44: 15-17. (in Chinese)
- 张隽. 老年人社区获得性肺炎的特点. 中国医刊, 2009, 44: 15-17.
- [39] Liu YN, Chen MJ, Zhao TM, et al. A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China. Chin J Tuberc Respir Dis, 2006, 29: 3-8. (in Chinese)
- 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. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29: 3-8.
- [40] Yao KH, Wang LB, Zhao GM, et al. Study on antimicrobial resistance in different serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients hospitalized for pneumonia. J Clin Pediatr, 2009, 27: 524-533. (in Chinese)
- 姚开虎, 王立波, 赵根明, 等. 住院肺炎患儿不同血清型肺炎链球菌对抗菌药物的耐药性分析. 临床儿科杂志, 2009, 27: 524-533.
- [41] Klugman KP. Vaccination: a novel approach to reduce antibiotic resistance. Clin Infect Dis, 2004, 39: 649-651.
- [42] Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. Lancet Infect Dis, 2008, 8: 785-795.
- [43] Liu Y, Wang H, Chen M, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 61: 256-263.
- [44] Zhu DM, Wang F, Hu FP, et al. CHINET 2009 surveillance of bacterial resistance in China. Chin J Infect Chemo, 2011, 11: 321-329. (in Chinese)
- 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11: 321-329.
- [45] Xue L, Yao K, Xie G, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates that cause invasive disease among Chinese children. Clin Infect Dis, 2010, 50: 741-744.
- [46] Zhou L, Yu SJ, Gao W, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of 140 pneumococcal isolates from pediatric patients with upper respiratory infections in Beijing, 2010. Vaccine, 2011, 29: 7704-7710.
- [47] Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: potential for misinterpretation. Pediatr Infect Dis J, 2010, 29: 301-303.
- [48] Fitzgerald T, Massey PD, Islam F. Changes in invasive pneumococcal disease serotypes in a regional area of Australia following three years of 7vPCV introduction. West Pacif Surv Resp, 2012, 3(2): 1-6.
- [49] 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. PLoS Med, 2010, 7(10): pii: e1000348.
- [50] 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 Med Microbiol, 2008, 57: 480-487.
- [51] Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech Republic and serotype coverage by vaccines, 1997-2006. Epidemiol Infect, 2009, 137: 562-569.
- [52] Yao KH, Wang LB, Zhao GM, et al. Pneumococcal serotype distribution and antimicrobial resistance in Chinese children hospitalized for pneumonia. Vaccine, 2011, 29: 2296-2301.
- [53] Liu CL, Zhao CJ, Liu YD, et al. Study of serotype distribution, antimicrobial resistance patterns and molecular epidemiology in 148 isolates of invasive *Streptococcus pneumoniae*. Chin Natl Med J, 2010, 90: 1565-1570. (in Chinese)
- 刘春林, 赵春江, 刘显东, 等. 侵袭性肺炎链球菌148株血清型、耐药性及分子分型研究. 中华医学杂志, 2010, 90: 1565-1570.
- [54] Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine-United States, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59: 253-257.
- [55] 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. Vaccine, 2008, 26: 2260-2269.
- [56] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar™) booster dose in healthy Chinese toddlers. Chin J Vacc Immun, 2009, 15: 196-200. (in Chinese)
- 李荣成, 李凤祥, 李艳萍, 等. 7价肺炎球菌结合疫苗(沛儿™)用于健康中国儿童加强免疫的安全性和免疫原性. 中国疫苗和免疫, 2009, 15: 196-200.
- [57] 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. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19: 187-195.
- [58] Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet, 2007, 369: 1179-1186.
- [59] Pelton SI, Weycker D, Klein JO, et al. 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. Vaccine, 2010, 28: 1575-1582.
- [60] Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, et al. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. Vaccine, 2006, 24: 2514-2520.
- [61] Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: a deadly combination. Vaccine, 2009, 27 Suppl 3: C9-14.
- [62] Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. Nat Med, 2004, 10: 811-813.
- [63] Simonsen L, Taylor RJ, Young XY, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. MBio, 2011, 2: e00309-10.
- [64] Lee KK, Rinaldi F, Chan MK, et al. Economic evaluation of universal infant vaccination with 7vPCV in Hong Kong. Value Health, 2009, 12 Suppl 3: S42-48.
- [65] Rinaldi F, Chong C. Predicted impact of a universal infant 7vPCV vaccination program in Singapore. ISPOR 3rd Asia-Pacific conference. Seoul, Korea, 2008.
- [66] Rinaldi F, Lee KK, Wu D, et al. Economic evaluation of routine 7-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in the Asia-Pacific: lessons learned from Hong Kong, Singapore and Taiwan. ISPOR 3rd Asia-Pacific conference. Seoul, Korea, 2008.
- [67] Liu G, Zhu L, Shen D, et al. Cost effectiveness of an infant pneumococcal conjugate vaccine program in China. ISPOR 14th Annual European Congress. Madrid, Spain, 2011.
- [68] Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2008, 57: 343-344.
- [69] Centers for Disease Control and Prevention. Catch-up immunization schedule for persons aged 4 months through 18 years who start late or who are more than 1 month behind-United States, 2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/catchup-schedule-pr.pdf>.
- [70] American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections// Pickering LK, ed. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 571-582.
- [71] Vaccine Storage & Handling Guide: Protect your vaccine-Protect your patients. 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/guide/default.htm>.

(收稿日期: 2012-09-01)

(本文编辑: 张林东)