

# 60 岁及以上老年人再接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗免疫原性及安全性临床研究

马千里<sup>1</sup> 张岷<sup>2</sup> 刘丽珺<sup>1</sup> 周延<sup>3</sup> 袁伟<sup>4</sup> 杨玫<sup>1</sup> 刘少祥<sup>5</sup> 罗林云<sup>2</sup> 陈海平<sup>2</sup>  
肖艳慧<sup>2</sup> 漆琪<sup>1</sup> 杨晓明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>四川省疾病预防控制中心,成都 610041;<sup>2</sup>中国生物技术股份有限公司,北京 100024;  
<sup>3</sup>成都市新津区疾病预防控制中心,成都 611430;<sup>4</sup>四川天府新区公共卫生中心,成都 610213;  
<sup>5</sup>成都生物制品研究所有限责任公司,四川省疫苗工程技术研究中心,成都 610023

马千里和张岷对本文有同等贡献

通信作者:漆琪,Email:250877069@qq.com;杨晓明,Email:yangxiaoming@sinopharm.com

**【摘要】** 目的 评价≥60 岁老年人再接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (PPV23) 的免疫原性和安全性。方法 招募≥60 岁有 1 剂次 PPV23 免疫史者作为再接种组,无肺炎球菌疫苗免疫史者作为首次接种组,两组研究对象接种 1 剂次 PPV23,于接种前后 28~40 d 采集血标本,使用 ELISA 检测抗特定血清型肺炎链球菌荚膜多糖免疫球蛋白 G 浓度,监测研究对象接种后 30 d 内的安全性。结果 免疫前 23 个血清型抗体几何平均浓度 (GMC) 再接种组 (0.73~13.73 μg/ml) 高于首次接种组 (0.39~7.53 μg/ml),再接种组免疫后 GMC (1.42~31.65 μg/ml) 高于免疫前 (0.73~13.73 μg/ml),首次接种组免疫后 GMC (1.62~43.76 μg/ml) 高于免疫前 (0.39~7.53 μg/ml);再接种组几何平均增长倍数 (2.16~3.60) 低于首次接种组 (3.86~16.13);再接种组抗体平均 2 倍增长率 [53.68% (95%CI:52.30%~55.06%)] 低于首次接种组 [93.16% (95%CI:92.18%~94.15%)],差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。免疫后 13 个血清型抗体 GMC 首次接种组高于再接种组 ( $P<0.001$ ),10 个血清型抗体 GMC 两组间差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。再接种组和首次接种组局部不良事件发生率分别为 19.20% 和 13.27% ( $P=0.174$ )。结论 ≥60 岁老年人接种 1 剂次 PPV23 间隔 5 年后抗体水平仍高于未接种者;首次接种 5 年后抗体水平有所下降,再接种 1 剂次 PPV23 抗体水平可快速提升,但总体免疫反应低于首次接种者;再接种 PPV23 具有良好的安全性。

**【关键词】** 肺炎球菌疫苗; 再接种; 免疫原性; 安全性

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR2100042000

## Immunogenicity and safety of revaccination of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in people aged 60 years and above

Ma Qianli<sup>1</sup>, Zhang Min<sup>2</sup>, Liu Lijun<sup>1</sup>, Zhou Yan<sup>3</sup>, Yuan Wei<sup>4</sup>, Yang Mei<sup>1</sup>, Liu Shaoxiang<sup>5</sup>, Luo Linyun<sup>2</sup>, Chen Haiping<sup>2</sup>, Xiao Yanhui<sup>2</sup>, Qi Qi<sup>1</sup>, Yang Xiaoming<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, China; <sup>2</sup>China National Biotech Group Company Limited, Beijing 100024, China; <sup>3</sup>Xinjin District Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 611430, China; <sup>4</sup>Sichuan Tianfu New District Public Health Center, Chengdu 610213, China; <sup>5</sup>Chengdu Institute of Biological Products Co. Ltd, Sichuan Vaccine Engineering

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20221130-01019

收稿日期 2022-11-30 本文编辑 张婧

引用格式:马千里,张岷,刘丽珺,等. 60 岁及以上老年人再接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗免疫原性及安全性临床研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(7): 1119-1125. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221130-01019.

Ma QL, Zhang M, Liu LJ, et al. Immunogenicity and safety of revaccination of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in people aged 60 years and above[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(7): 1119-1125. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221130-01019.



Technology Research Center, Chengdu 610023, China

Ma Qianli and Zhang Min contributed equally to the article

Corresponding authors: Qi Qi, Email: 250877069@qq.com; Yang Xiaoming, Email: yangxiaoming@sinopharm.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the immunogenicity and safety of revaccination of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in elderly people aged  $\geq 60$  years. **Methods** The elderly aged  $\geq 60$  years with 1 dose of PPV23 vaccination were selected as revaccination group and those without history of pneumococcal vaccine immunization were selected as the first vaccination group. One dose of PPV23 was administered to both groups, and the first blood samples were collected before vaccination while the second blood samples were collected on day 28-40 after vaccination. ELISA was used to detect the concentrations of anti-specific serotype *Streptococcus pneumoniae* podocyte polysaccharide immunoglobulin G, and the safety of the vaccination was evaluated after 30 days. **Results** The geometric mean concentration (GMC) of antibody to 23 serotypes before the vaccination (0.73-13.73  $\mu\text{g/ml}$ ) was higher in revaccination group than in the first vaccination group (0.39-7.53  $\mu\text{g/ml}$ ), the GMC after the vaccination (1.42-31.65  $\mu\text{g/ml}$ ) was higher than that before the vaccination (0.73-13.73  $\mu\text{g/ml}$ ) in the revaccination group, and the GMC after the vaccination (1.62-43.76  $\mu\text{g/ml}$ ) was higher than that before the vaccination (0.39-7.53  $\mu\text{g/ml}$ ) in the first vaccination group; the geometric mean growth multiple in revaccination group (2.16-3.60) was lower than that in the first vaccination group (3.86-16.13); The mean 2-fold antibody growth rate was lower in revaccination group (53.68%, 95%CI: 52.30%-55.06%) than in the first vaccination group (93.16%, 95%CI: 92.18%- 94.15%), all differences were significant ( $P < 0.001$ ). After the vaccination, 13 serotypes of GMC were higher in the first vaccination group than in revaccination group ( $P < 0.001$ ), the differences were not significant for 10 serotypes of GMC ( $P > 0.05$ ). The incidence of local adverse reaction was 19.20% and 13.27% in revaccination group and the first vaccination group, respectively ( $P = 0.174$ ). **Conclusions** The antibody level in  $\geq 60$  years people who received one dose of PPV23 after a 5-year interval was still higher than that in unvaccinated people. The antibody level decreased after 5 years of the first vaccination, and the antibody level could be rapidly increased by one more dose vaccination, but the overall immune response was lower than that of the first vaccination; revaccination with PPV23 has a good safety.

**【Key words】** Pneumococcal vaccines; Revaccination; Immunogenicity; Safety

**Trial registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2100042000

肺炎链球菌是引起中国老年人发病和死亡的重要病因<sup>[1]</sup>,其危害已经成为严重的公共卫生问题。全球多国研究显示接种肺炎球菌疫苗是预防肺炎链球菌感染的有效手段,尤其在老年人和患有慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、心脏病等基础性疾病的高危人群中接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (PPV23),可降低侵袭性肺炎链球菌感染的疾病负担,具有显著成本效益<sup>[2-3]</sup>。有证据表明,PPV23 对  $< 75$  岁健康人群有明显的保护作用,但 5 年后保护作用减弱,保护率从 48% 降至 15%<sup>[4]</sup>,提示在初次接种 PPV23 间隔 5 年后可能有必要再接种 1 剂次以提供持续保护。本研究 2021 年在四川省成都市新津区和天府新区进行临床研究,探讨  $\geq 60$  岁老年人再接种 PPV23 的免疫原性及安全性。

## 对象与方法

1. 研究对象:2021 年 3-11 月在四川省成都市新津区和天府新区招募 60~65 岁的老年人。纳入

标准:①入组年龄 60~65 岁;②签署知情同意书;③再接种组接种过国产 PPV23 并已间隔 5 年以上,首次接种组未接种过任何肺炎球菌疫苗;④入组前,经病史和临床检查,体温  $\leq 37.0$   $^{\circ}\text{C}$ 。排除标准:①有过敏、惊厥、癫痫、脑病和精神病等病史或家族史者;②对疫苗中任一成分过敏者,既往有任何疫苗接种严重过敏史者;③患免疫缺陷病、恶性肿瘤治疗期间、接受免疫抑制剂治疗(口服类固醇激素)或 HIV/AIDS 导致的免疫力低下者,或密切接触的家庭成员中有先天性免疫疾病者;④入组前 3 个月内注射非特异性免疫球蛋白;⑤患急性发热性疾病体温  $> 37.0$   $^{\circ}\text{C}$  者及传染病者;⑥有明确诊断的血小板减少或其他凝血障碍病史,可能造成皮下注射禁忌者;⑦已知或怀疑同时患有呼吸系统疾病、急性感染或慢性病活动期;⑧患严重心血管疾病、肝肾疾病、有并发症的糖尿病、感染性、化脓性及过敏性皮肤病;⑨研究者认为有可能影响试验评估的任何情况。终止标准:①违反方案规定,研究者认为应终止参加研究;②研究对象要求退出临床试验;

③发生无法耐受的不良反应(AE), 无论是否与试验药物有关; ④研究对象的健康状况不允许其继续参加本试验。

2. 研究用疫苗: PPV23 由成都生物制品研究所有限责任公司(CDIBP)生产, 规格为 0.5 ml/瓶, 批号为 20200311, 有效期至 2022 年 3 月 10 日。

3. 研究设计: 7 家社区卫生服务中心通过告知、发放宣传品等方式招募 60~65 岁老年人。采集免疫前血标本后接种 1 剂次 PPV23, 间隔 30 d 采集免疫后血标本, 采血窗口期为 -2~10 d。疫苗接种后进行 30 min 留院观察, 接种后发放日记卡, 研究对象须在日记卡中记录接种后第 0、1、3、5、7 天的不良反应发生情况, 并于第 8 天主动回访, 第 8~30 天被动接收 AE 报告, 第 30 天回收日记卡。在疫苗免疫原性评估方面, 分析疫苗接种 30 d 后, 再接种组与首次接种组的血清抗体几何平均浓度(GMC)水平和抗体平均 2 倍增长率间的差异。在疫苗安全性评估方面, 研究人员收集受试者疫苗接种后 30 d 内的 AE、严重不良事件(SAE)发生情况。

4. 实验室检测: 血清抗体检测采用 ELISA 定量检测人血清中 23 种抗特定血清型肺炎链球菌荚膜多糖免疫球蛋白 G(IgG) 抗体, 评估免疫前后抗体 GMC、几何平均增长倍数(GMI)及抗体平均 2 倍增长率。

(1) 荚膜多糖及质控血清: 23 个血清型的肺炎链球菌荚膜多糖由 CDIBP 生产; 肺炎链球菌抗荚膜多糖抗体参考血清 007sp 购自英国生物标准品研究所; 质控血清 BW09 和 QC03 由 CDIBP 制备。

(2) 主要试剂及仪器: 碱性磷酸酶标记的羊抗人 IgG 购自美国 Southern Biotech 公司; 肺炎球菌 C 多糖购自丹麦血清研究所; 酶联免疫吸附分析加样系统 Microlab STAR Venus 8CH 购自瑞士 Hamilton 公司, 酶联免疫吸附工作站 Freedom EVO 150 购自瑞士 Tecan 公司; 酶标仪 VersaMAX 购自美国 Molecular Devices 公司; 96 孔酶标板购自德国 Greiner 公司(655001)。

(3) 检测方法: 用各血清型相应浓度(最适包被浓度)的多糖包被酶标板(37 °C, 5 h); 待测样品做梯度稀释, 每个稀释度设置平行孔, 经肺炎球菌 C 多糖吸收 30 min 后加至酶标板; 2~8 °C 湿盒孵育过夜(18 h 以内); 洗板后加入碱性磷酸酶标记的羊抗人 IgG(1:2 000), 室温反应 2 h; 洗板后加入新鲜配制的底物溶液避光显色 2 h。读取 405 nm 和 690 nm 的 A 值。以 007sp 为参考血清, BW09 和 QC03 为质

控血清, 在 SoftMax 软件中采用四参数法拟合参考曲线并计算待检血清中的 IgG 抗体浓度。所有数据遵循以下质控标准: 空白对照  $A < 0.05$ , 平行孔间变异系数  $< 15\%$ ; 每次试验的质控血清需落在检测值范围内。

5. 评价指标: ①免疫原性评估: 包括疫苗接种 30 d 后, 血清抗体 GMC、GMI 及平均 2 倍增长率。PPV23 血清抗体检测采用 ELISA 定量检测人血清中 23 种血清型肺炎链球菌荚膜多糖 IgG 抗体, 2 倍增长率定义为接种后抗体与接种前抗体水平的比值  $\geq 2$  倍。②安全性评价: 包括局部 AE 发生率和全身 AE 发生率。按照接种后 30 min 与 30 d 内分别计算 AE 发生率。按国家药品监督管理局关于《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》中的内容和指标<sup>[5]</sup>, 对疫苗接种后的局部和全身反应进行判定。分别计算不同严重级别的 AE 发生率和症状发生率。

6. 伦理审查: 本研究通过四川省 CDC 疫苗临床试验伦理委员会的审查(批准文号: SC0820201101); 2021 年 1 月, 本研究在国外临床试验注册网站(<http://clinicaltrials.gov>)(注册号: NCT04701788)和国内临床试验注册网站(<http://www.chictr.org.cn>)(注册号: ChiCTR2100042000)注册。

7. 数据集: 本研究分析涉及 2 类数据集, 免疫原性评价分析使用免疫原性符合方案集(PPS), 即符合纳入/排除标准、并按方案要求进行了全程随访、血清结果盲态核查未被剔除的研究对象均纳入 PPS, 该方案集内的受试者对方案更具依从性。安全性评价分析使用安全性分析集(SS), 凡是接受疫苗接种, 并进行了至少一次安全性评估的研究对象均进行安全性评价, 并纳入 SS。

8. 统计学分析: 采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。定量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述; 定性资料采用频数及频率描述。采用  $\chi^2$  检验比较组间抗体平均 2 倍增长率, 采用配对  $t$  检验进行同组免疫前后抗体 GMC、GMI 比较。统计分析所有研究对象接种疫苗后的局部反应和全身反应, 使用  $\chi^2$  检验比较组间发生率。双侧检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 结 果

1. 基本情况: 研究期间共 4 名研究对象脱失, 其中再接种组 3 名, 首次接种组 1 名, 脱失率为



1.20%。纳入 PPS 共 327 名,其中再接种组 217 名,首次接种组 110 名;纳入 SS 共 337 名,其中再接种组 224 名,首次接种组 113 名。PPS 中再接种组和首次接种组的年龄分别为 (64.99±0.12) 岁和 (61.14±1.55) 岁,两组间差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ); 两组中男性占比分别为 41.94% (91/217)、40.00% (44/110), 两组间差异无统计学意义 ( $P=0.737$ )。再接种组首次接种与再接种时间间隔最长为 72 个月,最短为 57 个月,时间间隔 (62.26±3.15) 个月。

### 2. 免疫原性:

(1) 抗体 GMC: 免疫原性观察显示,再接种组内免疫后的 23 个血清型肺炎链球菌荚膜多糖 IgG 抗体 GMC 为 1.42~31.65  $\mu\text{g/ml}$ , 免疫前各型 GMC 为 0.73~13.73  $\mu\text{g/ml}$ , 免疫后高于免疫前, 差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。首次接种组内免疫后的 23 个血清型抗体 GMC 为 1.62~43.76  $\mu\text{g/ml}$ , 免疫前各型抗体 GMC 为 0.39~7.53  $\mu\text{g/ml}$ , 免疫后高于免疫前, 差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。再接种组免疫前的 23 个血清型抗体 GMC 水平均高于首次接种组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。首次接种组免疫后中的 Pn2、Pn6B、Pn7F、Pn9N、Pn9V、Pn10A、Pn11A、Pn12F、Pn14、Pn15B、Pn18C、Pn23F、Pn33F 共 13 种血清型抗体 GMC 高于再接种组, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ), 其余 10 种血清型 Pn1、Pn3、Pn4、Pn5、Pn8、Pn17F、Pn19A、Pn19F、Pn20、Pn22F 抗体 GMC 在两组间差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

(2) 抗体 GMI: 再接种组和首次接种组的抗体 GMI 分别为 2.93 (95%CI: 2.75~3.11) 和 9.51 (95%CI: 8.23~10.78), 再接种组低于首次接种组且差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。再接种组 23 个血清型抗体 GMI 为 2.16~3.60, 首次接种组为 3.86~16.13, 再接种组低于首次接种组且差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。见表 2。

(3) 抗体平均 2 倍增长率: PPS 免疫原性观察显示,再接种组和首次接种组的抗体平均 2 倍增长率分别为 53.68% (95%CI: 52.30%~55.06%) 和 93.16% (95%CI: 92.18%~94.15%), 再接种组低于首次接种组且差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。再接种组 23 个血清型肺炎链球菌荚膜多糖 IgG 抗体 2 倍增长率为 37.33%~74.65%, 首次接种组为 85.45%~98.18%。见表 3。

### 3. 安全性:

(1) 局部 AE: 接种 PPV23 后 0~30 d, 再接种组和首次接种组局部 AE 发生率分别为 19.20% 和 13.27%, 差异无统计学意义 ( $P=0.174$ )。局部 AE 症状主要为触痛、硬结、发红、肿胀、皮疹。再接种组和首次接种组的触痛发生率为 18.30%、13.27%, 硬结发生率为 4.02%、0.88%, 发红发生率为 3.13%、0, 肿胀发生率为 2.23%、0, 皮疹发生率为 0.45%、0; 局部 AE 中无瘙痒报告。见表 4。

(2) 全身 AE: 接种 PPV23 后 0~30 d, 再接种组和首次接种组全身 AE 发生率分别为 0.89% 和 0, 差异无统计学意义 ( $P=0.553$ )。全身 AE 症状主要是再接种组报告呕吐和腹泻各 1 例, 发生率为 0.45%, 与首次接种组比较差异无统计学意义 ( $P=1.000$ ); 全身 AE 无发热、激惹或抑制、厌食、嗜睡、急性过敏反应报告。见表 4。

## 讨 论

中国老年人群疫苗接种率普遍较低, 虽然 2013 年底上海市开始在  $\geq 60$  岁老年人群中开展 PPV23 免费接种, 并逐步在成都、青岛、深圳等地区推行, 国内肺炎球菌疫苗再接种的安全性和免疫原性数据仍欠缺。成都市自 2015 年开展  $\geq 60$  岁老年人接种 PPV23 项目, 首批接种的老年人接种间隔已超过 5 年, 本研究旨在评估 PPV23 在老年人群中间隔 5 年后再接种的免疫原性与安全性, 完善我国老年人群 PPV23 的免疫策略。国外有研究表明, 再次接种 PPV23 后抗体 GMC 较接种前显著升高, 然而再接种后 Pn1、Pn4、Pn6B、Pn7F、Pn8、Pn9V、Pn12F、Pn14、Pn18C、Pn19F、Pn23F 血清型抗体水平低于首次接种后<sup>[6-8]</sup>, 有研究发现这种 PPV23 诱导的低反应性现象可能与记忆 B 细胞群的消耗有关<sup>[9]</sup>。但也有研究报道, 再接种 PPV23 后 Pn3、Pn4、Pn6B、Pn8、Pn9V、Pn12F、Pn14、Pn23F 血清型抗体 GMC 与首次接种后的抗体 GMC 水平相当, 差异无统计学意义<sup>[10-11]</sup>, 并未发现重复接种 PPV23 会导致免疫低反应性<sup>[11-12]</sup>。2016 年 Cornelius 等<sup>[13]</sup> 发现再接种 PPV23 诱导的抗体水平与首次接种相当。本研究中, 再接种组的抗体平均 2 倍增长率与抗体 GMI 均低于首次接种组, 主要由于再接种前的抗体 GMC 均高于首次接种前, 即两组基线水平不一致, 再接种组的抗体 GMC 基线水平高。国外对首次接种和再次接种肺炎球菌多糖疫苗后的免疫应答强度研究显示, 年龄较大的成年人再接种 PPV23 后比同年

表 1 23 个血清型肺炎链球菌荚膜多糖免疫球蛋白 G 抗体几何平均浓度(GMC)

血清型	再接种组(n=217)		首次接种组(n=110)		P 值 <sup>c</sup>
	GMC(μg/ml, 95%CI)	P 值 <sup>a</sup>	GMC(μg/ml, 95%CI)	P 值 <sup>b</sup>	
Pn1		<0.001		<0.001	
免疫前	3.76(3.36~4.20)		1.99(1.81~2.20)		<0.001
免疫后	10.07(8.79~11.54)		11.17(9.40~13.27)		0.369
Pn2		<0.001		<0.001	
免疫前	3.33(2.98~3.71)		1.48(1.32~1.65)		<0.001
免疫后	8.70(7.64~9.91)		11.12(9.38~13.18)		0.028
Pn3		<0.001		<0.001	
免疫前	0.73(0.67~0.79)		0.49(0.44~0.53)		<0.001
免疫后	1.42(1.30~1.56)		1.62(1.44~1.82)		0.103
Pn4		<0.001		<0.001	
免疫前	1.49(1.33~1.68)		0.69(0.61~0.77)		<0.001
免疫后	3.70(3.26~4.19)		4.17(3.51~4.96)		0.267
Pn5		<0.001		<0.001	
免疫前	2.82(2.53~3.15)		1.52(1.34~1.72)		<0.001
免疫后	6.16(5.47~6.94)		6.90(5.78~8.25)		0.286
Pn6B		<0.001		<0.001	
免疫前	4.59(4.09~5.15)		1.99(1.77~2.23)		<0.001
免疫后	10.95(9.72~12.34)		15.00(12.60~17.85)		0.003
Pn7F		<0.001		<0.001	
免疫前	4.29(3.77~4.87)		1.74(1.51~1.99)		<0.001
免疫后	9.78(8.73~10.96)		14.10(11.73~16.95)		0.001
Pn8		<0.001		<0.001	
免疫前	5.54(4.99~6.16)		2.37(2.12~2.65)		<0.001
免疫后	16.29(14.70~18.06)		19.17(16.47~22.31)		0.076
Pn9N		<0.001		<0.001	
免疫前	7.34(6.52~8.27)		2.46(2.15~2.82)		<0.001
免疫后	18.33(16.47~20.40)		30.83(26.06~36.47)		<0.001
Pn9V		<0.001		<0.001	
免疫前	4.30(3.80~4.86)		1.81(1.58~2.08)		<0.001
免疫后	9.94(8.81~11.22)		14.62(12.58~17.01)		<0.001
Pn10A		<0.001		<0.001	
免疫前	7.59(6.79~8.49)		3.77(3.37~4.22)		<0.001
免疫后	19.11(16.82~21.72)		27.16(22.59~32.65)		0.002
Pn11A		<0.001		<0.001	
免疫前	3.97(3.53~4.48)		1.96(1.72~2.23)		<0.001
免疫后	9.45(8.45~10.56)		11.59(9.97~13.47)		0.034
Pn12F		<0.001		<0.001	
免疫前	1.46(1.31~1.63)		0.72(0.65~0.80)		<0.001
免疫后	2.80(2.49~3.13)		4.13(3.48~4.90)		<0.001
Pn14		<0.001		<0.001	
免疫前	13.73(12.33~15.30)		7.53(6.54~8.67)		<0.001
免疫后	27.71(24.49~31.35)		40.28(33.48~48.46)		0.001
Pn15B		<0.001		<0.001	
免疫前	12.09(10.73~13.62)		4.77(4.06~5.62)		<0.001
免疫后	31.65(28.27~35.42)		43.76(37.24~51.43)		0.001
Pn17F		<0.001		<0.001	
免疫前	1.31(1.14~1.49)		0.39(0.33~0.45)		<0.001
免疫后	3.00(2.64~3.40)		3.49(2.94~4.16)		0.163
Pn18C		<0.001		<0.001	
免疫前	4.18(3.75~4.65)		1.88(1.65~2.14)		<0.001
免疫后	9.12(8.24~10.08)		13.03(10.97~15.49)		0.001
Pn19A		<0.001		<0.001	
免疫前	7.74(7.00~8.57)		3.82(3.40~4.30)		<0.001
免疫后	16.81(14.97~18.88)		18.01(15.31~21.18)		0.497
Pn19F		<0.001		<0.001	
免疫前	6.82(6.21~7.50)		3.59(3.23~3.99)		<0.001
免疫后	15.83(14.20~17.64)		17.56(15.15~20.36)		0.269
Pn20		<0.001		<0.001	
免疫前	4.93(4.33~5.61)		2.32(2.03~2.66)		<0.001
免疫后	13.87(12.05~15.97)		16.02(12.97~19.78)		0.253
Pn22F		<0.001		<0.001	
免疫前	3.34(3.00~3.72)		1.88(1.68~2.12)		<0.001
免疫后	8.10(7.12~9.22)		8.81(7.45~10.42)		0.445
Pn23F		<0.001		<0.001	
免疫前	3.00(2.67~3.38)		1.49(1.31~1.70)		<0.001
免疫后	7.32(6.43~8.34)		9.34(7.70~11.33)		0.036
Pn33F		<0.001		<0.001	
免疫前	10.60(9.36~12.00)		4.08(3.61~4.61)		<0.001
免疫后	22.34(19.99~24.96)		40.01(34.19~46.81)		<0.001

注：<sup>a</sup>再接种组免疫前后 GMC 比较的配对 *t* 检验；<sup>b</sup>首次接种组免疫前后 GMC 比较的配对 *t* 检验；<sup>c</sup>再接种组与首次接种组 GMC 比较的两独立样本 *t* 检验

**表 2** 23 个血清型肺炎链球菌荚膜多糖免疫球蛋白 G 抗体几何平均增长倍数(95%CI)

血清型	再接种组(n=217)	首次接种组(n=110)	P 值
Pn1	3.60(3.07~4.13)	7.42(6.16~8.67)	<0.001
Pn2	3.31(2.86~3.76)	9.93(8.30~11.56)	<0.001
Pn3	2.17(1.99~2.35)	3.86(3.37~4.36)	<0.001
Pn4	3.02(2.68~3.36)	8.43(7.04~9.81)	<0.001
Pn5	2.65(2.36~2.95)	6.44(5.19~7.69)	<0.001
Pn6B	2.83(2.55~3.12)	10.00(8.26~11.75)	<0.001
Pn7F	2.88(2.52~3.23)	11.45(9.50~13.39)	<0.001
Pn8	3.59(3.19~3.99)	10.18(8.84~11.52)	<0.001
Pn9N	3.03(2.70~3.35)	16.13(13.92~18.34)	<0.001
Pn9V	2.66(2.43~2.89)	10.65(8.79~12.52)	<0.001
Pn10A	3.01(2.69~3.33)	9.62(8.20~11.04)	<0.001
Pn11A	2.97(2.52~3.41)	7.75(6.50~9.01)	<0.001
Pn12F	2.16(1.93~2.39)	7.76(6.49~9.03)	<0.001
Pn14	2.58(2.23~2.93)	9.11(6.27~11.96)	<0.001
Pn15B	3.50(2.98~4.02)	13.66(10.75~16.57)	<0.001
Pn17F	3.26(2.56~3.95)	14.89(11.69~18.09)	<0.001
Pn18C	2.57(2.32~2.82)	9.27(7.58~10.96)	<0.001
Pn19A	2.64(2.27~3.02)	6.20(5.14~7.25)	<0.001
Pn19F	2.70(2.45~2.95)	6.01(5.15~6.87)	<0.001
Pn20	3.46(3.07~3.85)	10.04(7.95~12.14)	<0.001
Pn22F	3.30(2.40~4.20)	6.80(5.37~8.23)	<0.001
Pn23F	2.97(2.65~3.30)	10.37(7.58~13.15)	<0.001
Pn33F	2.55(2.28~2.83)	12.72(11.07~14.38)	<0.001
平均值	2.93(2.75~3.11)	9.51(8.23~10.78)	<0.001

**表 3** 23 个血清型肺炎链球菌荚膜多糖免疫球蛋白 G 抗体平均 2 倍增长率(%, 95%CI)

血清型	再接种组(n=217)	首次接种组(n=110)	P 值
Pn1	59.45(52.91~65.98)	92.73(87.87~97.58)	<0.001
Pn2	60.37(53.86~66.88)	98.18(95.69~100.00)	<0.001
Pn3	41.47(34.92~48.03)	86.36(79.95~92.78)	<0.001
Pn4	61.75(55.28~68.22)	90.91(85.54~96.28)	<0.001
Pn5	46.08(39.45~52.72)	87.27(81.04~93.50)	<0.001
Pn6B	58.06(51.50~64.63)	97.27(94.23~100.00)	<0.001
Pn7F	51.61(44.96~58.26)	93.64(89.07~98.20)	<0.001
Pn8	74.65(68.87~80.44)	98.18(95.69~100.00)	<0.001
Pn9N	58.53(51.97~65.08)	98.18(95.69~100.00)	<0.001
Pn9V	53.92(47.28~60.55)	98.18(95.69~100.00)	<0.001
Pn10A	59.45(52.91~65.98)	93.64(89.07~98.20)	<0.001
Pn11A	55.76(49.15~62.37)	92.73(87.87~97.58)	<0.001
Pn12F	37.33(30.89~43.76)	92.73(87.87~97.58)	<0.001
Pn14	38.25(31.78~44.72)	87.27(81.04~93.50)	<0.001
Pn15B	60.37(53.86~66.88)	94.55(90.30~98.79)	<0.001
Pn17F	47.47(40.82~54.11)	93.64(89.07~98.20)	<0.001
Pn18C	50.69(44.04~57.34)	95.45(91.56~99.35)	<0.001
Pn19A	47.93(41.28~54.57)	90.91(85.54~96.28)	<0.001
Pn19F	51.15(44.50~57.80)	91.82(86.70~96.94)	<0.001
Pn20	67.28(61.04~73.52)	93.64(89.07~98.20)	<0.001
Pn22F	56.68(50.09~63.27)	85.45(78.87~92.04)	<0.001
Pn23F	53.00(46.35~59.64)	92.73(87.87~97.58)	<0.001
Pn33F	43.32(36.73~49.91)	97.27(94.23~100.00)	<0.001
平均值	53.68(52.30~55.06)	93.16(92.18~94.15)	<0.001

龄段首次接种该疫苗的成年人所诱导的抗体水平要低,再接种组抗体 GMC 低于首次接种组<sup>[14]</sup>,与本研究结果相似。WHO 建议在肺炎球菌疫苗的临床免疫效力评价中使用调理吞噬实验(OPA)进行功能性抗体水平检测<sup>[15]</sup>。基于有研究发现 OPA 与 ELISA 测定的血清抗体效价相关性较高,且具有良好的的一致性<sup>[16]</sup>,本研究使用 ELISA 对 PPV23 免疫前后血清样本进行抗体浓度检测。前期有研究发现,与首次接种 PPV23 相比,再接种后同样具有良好的安全性<sup>[7-8,12-14,17-18]</sup>。本研究中也未发现再接种 PPV23 后发生 AE 的风险增加,安全性结果显示,再接种 PPV23 的 AE 和 SAE 发生率与首次接种差异无统计学意义。

本研究在 60~65 岁的老年人中接种 PPV23 5 年后的研究对象抗体水平高于未接种者;再接种 PPV23 后,抗体水平在 1 个月内迅速回升,然而再接种者抗体 GMI 水平低于首次接种者。首次接种 PPV23 老年人的抗体平均 2 倍增长率高于再接种者,表明 PPV23 再次接种可以提高老年人群的对肺

**表 4** 接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗后 30 d 内不良事件发生情况

名称	再接种组(n=224)		首次接种组(n=113)		P 值
	次数/人数	发生率(%)	次数/人数	发生率(%)	
局部不良事件	84/43	19.20	22/15	13.27	0.174
触痛	59/41	18.30	19/15	13.27	0.242
硬结	10/9	4.02	3/1	0.88	0.174
发红	8/7	3.13	0/0	0.00	0.100
肿胀	6/5	2.23	0/0	0.00	0.173
皮疹	1/1	0.45	0/0	0.00	1.000
全身不良事件	2/2	0.89	0/0	0.00	0.553
呕吐	1/1	0.45	0/0	0.00	1.000
腹泻	1/1	0.45	0/0	0.00	1.000

炎链球菌的保护水平,但抗体平均 2 倍增长率较低。随着时间推移,有 PPV23 接种史者体内抗体水平逐年降低,但与无 PPV23 接种史者比较,仍然维持在一个较高水平,不能仅以抗体平均 2 倍增长率评价再接种人群的免疫原性效果。安全性结果显示,再接种同首次接种均有良好的安全性,局部症状以触痛、硬结、发红、肿胀、皮疹等一般反应为主。



美国 CDC 免疫实践咨询委员会推荐>65 岁人群常规接种 1 剂 PPV23,既往接种过 1 剂 PPV23 的>65 岁人群应在首次接种后 5 年复种 1 剂次<sup>[19]</sup>。我国推荐 PPV23 用于>2 岁感染肺炎链球菌、肺炎链球菌性疾病风险增加的人群,尤其是重点人群包括老年人群、慢性心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病或糖尿病个体、患酒精中毒、慢性肝脏疾病和脑脊液、功能性或解剖性无脾个体、免疫功能受损人群、进行免疫抑制治疗的患者以及器官或骨髓移植患者<sup>[1]</sup>。本研究结果显示,≥60 岁人群接种 1 剂次 PPV23 间隔 5 年后抗体水平衰减明显,复接种 1 剂次后抗体水平可快速上升,故建议≥60 岁老年人特别是患有基础疾病或免疫功能低下者应及时接种 1 剂次 PPV23,间隔 5 年后复种。

本研究存在局限性。本研究仅检测了 IgG 抗体这一免疫原性替代终点,并不能代表其真正的疫苗保护效果,可进一步探索真实世界中老年人群再接种 PPV23 后的疫苗保护效果评价。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 马千里、刘丽珺:论文撰写;张岷、陈海平、肖艳慧:酝酿设计试验、统计分析、内容审阅;周延、袁伟、杨玫:数据收集/整理;刘少祥、罗林云、杨晓明:研究指导、获取研究经费、行政、技术或材料支持;漆琪:研究指导、论文审阅

### 参 考 文 献

- 中华预防医学会,中华预防医学会疫苗与免疫分会.肺炎链球菌性疾病免疫预防专家共识(2020 版)[J].中华流行病学杂志,2020,41(12):1945-1979. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201111-01322. Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunization Branch of the Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on immunoprophylaxis of pneumococcal disease (2020 version) [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(12):1945-1979. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201111-01322.
- Porchia BR, Bonanni P, Becchini A, et al. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults [J]. Expert Rev Vaccines, 2017, 16(2):93-107. DOI:10.1080/14760584.2017.1242419.
- Ogilvie I, El Khoury A, Cui YD, 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.
- Andrews NJ, Waight PA, George RC, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales[J]. Vaccine, 2012, 30(48):6802-6808. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.09.019.
- 国家药品监督管理局.关于发布预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则的通告(2019 年第 102 号)[EB/OL]. (2019-12-26) [2022-10-10]. <https://m.flyingspd.com/news/policy/5858.html>.
- Töröling J, Hedlund J, Konradson 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.
- Ohshima N, Nagai H, Matsui H, et al. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease[J]. Vaccine, 2014, 32(10):1181-1186. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.09.060.
- Musher DM, Manof SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults[J]. J Infect Dis, 2010, 201(4):516-524. DOI:10.1086/649839.
- Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells[J]. J Infect Dis, 2012, 205(9):1408-1416. DOI:10.1093/infdis/jis212.
- 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 65 > or = years[J]. J Infect Dis, 2010, 201(4):525-533. DOI:10.1086/651131.
- Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults[J]. Hum Vaccin, 2011, 7(9):919-928. DOI:10.4161/hv.7.9.15996.
- Hammit LL, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness[J]. Vaccine, 2011, 29(12):2287-2295. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.01.029.
- Cornelius R, Thomas H, Wichmann O, et al. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1):711. DOI:10.1186/s12879-016-2040-y.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. 疫苗[M]. 罗凤基,杨晓明,王军志,等译.6 版.北京:人民出版社,2017:831. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines[M]. Luo FJ, Yang XM, Wang JZ, et al, trans. 6<sup>th</sup> ed. Beijing: People's Publishing House, 2017:831.
- World Health Organization. WHO workshop on standardization of pneumococcal opsonophagocytic assay [R]. Geneva:WHO, 2007.
- 李江姣,杜慧竟,陈驰,等.肺炎链球菌结合疫苗两种免疫效果评价方法的比较分析[J].实用预防医学,2014,21(11):1281-1284. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2014.011.001. Li JJ, Du HJ, Chen C, et al. Comparison of two methods evaluating the immune effect of pneumococcal conjugate vaccine[J]. Pract Prev Med, 2014, 21(11):1281-1284. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2014.011.001.
- Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. JAMA, 1999, 281(3):243-248. DOI:10.1001/jama.281.3.243.
- Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses[J]. Vaccine, 2016, 34(33):3875-3881. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.05.052.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal vaccination:who and when to vaccinate CDC [EB/OL]. (2023-02-13) [2023-04-03]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>.