

• 专家共识 •

肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识 (2017 版)

中华预防医学会和中华预防医学会疫苗与免疫分会



扫一扫下载指南原文

摘要:肺炎球菌性疾病是全球严重的公共卫生问题之一,也是导致我国儿童和成人发病和死亡的重要原因。临床治疗以抗生素为主,由于抗生素的广泛应用,肺炎链球菌的耐药性问题日益严重。因此,采用肺炎球菌疫苗预防肺炎球菌性疾病并减少细菌的耐药性,尤为必要和迫切。本文在世界卫生组织关于肺炎球菌疫苗立场文件(2012年)的基础上,结合国内外研究的最新进展,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,目的是通过肺炎球菌性疾病相关知识的全面系统介绍,提高专业人员防控肺炎球菌性疾病水平,以及在发挥疫苗最佳预防作用与科学使用疫苗方面为公共卫生和预防接种人员提供相关证据。

关键词:肺炎链球菌;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;专家共识

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-6639 (2018) 03-0161-31

Expert Consensus on Immunization for Prevention of Pneumococcal Disease in China (2017)

Corresponding author: WANG Huaqing, Email: wanghq@chinacdc.cn;

An Zhijie, Email: anzj@chinacdc.cn

Abstract: Pneumococcal disease is one of the serious global public health problems, and an important reason leading to the morbidity and mortality of children and adults in China. Currently, antibiotics are the most choices for its clinical treatment. However, antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae has become a severe problem around the world due to the wide use of antibiotics. Hence, the prevention of pneumococcal disease using pneumococcal vaccines is of great importance. In this article, we reviewed the etiology, clinic, epidemiology, disease burden of pneumococcal disease, and the vaccinology of pneumococcal vaccines, based on Pneumococcal Vaccines WHO Position Paper (2012) and other latest evidence globally, in order to introduce comprehensive knowledge of pneumococcal disease, for the purpose to improve the capacity of the professionals working on pneumococcal disease control and prevention, and provide appropriate evidences of pneumococcal vaccine applications for people who engages in public health and immunization vaccinators.

Key words: Streptococcus pneumoniae; Pneumococcal Disease; Pneumococcal conjugate vaccine; Pneumococcal polysaccharide vaccine; Expert consensus

1 前言

肺炎球菌性疾病 (Pneumococcal Disease, PD) 是全球严重的公共卫生问题之一。肺炎链球菌 (*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。据世界卫生组织

(World Health Organization, WHO) 估算,2008 年全球约有 880 万名 <5 岁儿童死亡,其中约 47.6 万名死于 Spn 感染,且发展中国家 Spn 感染的发病率和死亡率远高于工业化国家,其中大多数死亡发生在非洲和亚洲^[1]。Spn 也是引起中国婴幼儿和老年人发病和死亡的重要病因^[2-6]。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 将可用疫苗预防的疾病进行分级,其中 PD 和疟疾为需“极高度优先 (Very High Priorities)”使用疫苗预防的疾病^[7]。

通信作者: 王华庆, Email: wanghq@chinacdc.cn;

安志杰, Email: anzj@chinacdc.cn

本文在 WHO 关于肺炎球菌疫苗立场文件（2012 年）的基础上，结合国内外研究的最新进展，对 PD 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，通过 PD 相关知识的全面系统介绍，提高专业人员 PD 防控水平；在发挥疫苗最佳预防作用与科学使用疫苗方面为预防保健和预防接种人员提供相关证据。

2 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（Spn）^[8]。

2.1 生物学性状 Spn 呈矛头状，有单个存在，或成双或短链状排列。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。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，所以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^[9]。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。Spn 抵抗力较弱，对一般消毒剂敏感，荚膜菌株在干痰中可存活 1~2 个月。

2.2 致病机理 Spn 是一种重要的条件致病菌，寄生在健康人鼻咽部。正常情况下并不致病，当寄生的环境发生变化时，如机体抵抗力下降时，麻疹、流感等呼吸道病毒感染以后，或营养不良、老年体弱等情况下，Spn 将透过黏膜防御体系发生侵袭性感染^[10-11]，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，通过咽鼓管进入中耳，引起中耳炎。Spn 致病过程包括黏附、炎症反应、细菌产物的细胞毒作用^[12]。研究表明，Spn 的荚膜多糖是致病主要毒力因子，不同荚膜血清型的 Spn 存活能力及致病力也不同，这与补体成分在荚膜上的沉积、降解以及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^[13]。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^[12, 14]。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^[15]。

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 5~6 天就可形成。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^[16]。

2.3 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、胆汁溶解实验和奥普托欣实验来鉴定菌株，分子分型用聚合酶链反应（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^[17]。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^[18-20]。

3 临床学

3.1 肺炎球菌性疾病 根据 Spn 感染部位不同，可将 PD 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^[21]。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。Taylor 等^[21]回顾文献显示，Spn 可以导致 95 种少见的 IPD 感染，包括骨髓炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎、化脓性关节炎、胰腺脓肿、肝脓肿、牙龈感染、腹股沟淋巴结炎、卵巢脓肿、睾丸脓肿、坏死性筋膜炎、溶血尿毒症综合征（Hemolytic Uremic Syndrome）等。华-佛氏综合征（Waterhouse-Fried-

erichsen Syndrome) 也可由 Spn 感染引起。21 世纪初以来, 由 Spn 导致的儿童坏死性肺炎病例有增多现象^[22]。

3.2 临床诊断 PD 的临床诊断依据主要是从感染部位分离出肺炎链球菌^[23], 但获得确定的病原学依据较为困难, 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 常在上呼吸道定殖, 因此呼吸道样本的细菌培养结果容易受到干扰, 虽然深部呼吸道样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^[24]。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无法准确区分肺炎链球菌与其他细菌感染。

3.3 治疗 PD 的临床治疗过程中首要考虑的是选择敏感抗生素, 开始抗生素治疗前, 应尽可能采集血样本等进行病原学检查。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^[25, 26], 使得临床治疗难度大大增加。经验性选择抗生素治疗 PD 时应考虑临床感染类型、给药途径和耐药性流行特点。

3.4 抗菌药物的耐药性 目前 PD 的临床治疗过程中, 抗生素治疗是首选。然而, Spn 对常用抗菌药物, 如青霉素类、大环内酯类、喹诺酮类、头孢菌素和复方新诺明等, 可产生明显的耐药性, 已成为全球性的严峻问题。随着大规模肺炎球菌疫苗接种的引进, 在部分发达地区 Spn 耐药菌株已有所减少^[1], 但在抗生素广泛应用、耐药克隆大量传播而结合疫苗应用较少的许多亚洲国家, Spn 的耐药现象仍很严重^[26]。

我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%, 其相对于 2000—2002 年研究中的不敏感率显著增加^[27]。浙江地区一项研究对 2011—2015 年间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 2011—2015 年, 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/克拉维酸等抗菌药物的耐药率均呈逐年增长趋势^[28]。2010—2011 年, 我国 10 个城市 13 家医院临床分离的非重复 Spn 的耐药性研究显示, 从 ≤5 岁儿童中分离的 Spn 对口服青霉素、注射用青霉素、阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛、头孢曲松、头孢克洛、磺胺甲恶唑/甲氧苄啶的耐药率分别为 73.0%、89.3%、47.5%、88.5%、36.9%、88.5%、73.7%, Spn 对 ≤5 岁儿童组的耐药率显著高于其他年龄组^[29]。重庆地区一项研究, 将儿童 IPDSpn 耐药性与非侵袭性 Spn 耐药性进行对比, 发现侵袭性菌株对红霉素、青霉素、美罗培南、头孢噻肟、克林霉素等的不敏感率显著高于非侵袭性菌株^[30]。北京儿童医院发现, PCV 覆盖的菌株耐药性比非 PCV 覆盖的菌株耐药性高, 19A 的耐药性最高^[31]。

此外, 我国 Spn 对常用抗菌药物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%, 而在中国的多重耐药比例高达 83.3%^[32]。2013—2014 年, 北京儿童医院一项研究发现, 住院患儿 Spn 对 3 种抗菌药物的多重耐药率为 12.8%, 对 4 种抗菌药物的多重耐药率为 78.1%, 对 5 种抗菌药物的多重耐药率为 2.1%, 总体多重耐药比例达 93.0%^[25]。

4 流行病学

4.1 传染源、传播途径、易感人群 Spn 广泛分布于自然界, 人类是其唯一宿主。Spn 常临时定殖于人类鼻咽部^[33], 婴幼儿是主要的储存宿主。在中国 5 岁以下健康或上呼吸道感染儿童中, 鼻咽拭子 Spn 分离率可达 20%~40%^[34]。

Spn 在人与人之间传播, 一般经由呼吸道飞沫传播或由定殖菌导致自体感染。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。

儿童易感人群和危险因素包括: (1) 年龄小于 2 岁^[2], 其发病率远高于其他年龄段人群。据 2012 年 WHO 立场文件报道, 平均 75% 的 IPD 病例和 83% 的 Spn 脑膜炎病例发生在 2 岁以下儿童, 2 岁以下儿童不同年龄组的病例分布也存在较大差异, 8.7%~52.4% 的肺炎病例发生于 6 月龄以下的婴儿^[1]。丹麦一项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、低出生体重儿童或具有出生缺陷的儿童 PD 住院率最高^[35]。(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^[36]; (4) 人工耳蜗植入者或脑脊液漏^[36]; (5) 早产儿、低出生体重儿、缺少母乳喂

养、营养缺乏以及室内空气污染等^[1, 35, 37]; (6) 暴露于吸烟环境及多子女的家庭是健康儿童 IPD 的危险因素^[38]。

成人易感人群和危险因素包括: (1) 年龄大于 65 岁^[39-40]; (2) 年龄在 19~64 岁同时伴有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一个独立危险因素; 慢性肝病和肝硬化、慢性肾功能衰竭、肾病综合征^[41]; 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^[42-45]; 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^[46]; ③人工耳蜗植入者或脑脊液漏; ④吸烟酗酒, 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 定殖, 随着年吸烟量的增加 IPD 风险也增加^[47-50]; 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、抗生素及激素的不合理应用等; ⑦近期感染流感病毒以及其他呼吸道病毒。流感及大气污染也与 PD 的感染率具有相关性, 研究发现流感季节成人 IPD 发生率明显增高, 且临床表现显著加重; 大气污染 (如臭氧、一氧化氮) 与 IPD 感染情况呈显著的相关性^[37]。季节性流感和社区获得性肺炎 (Community Acquired Pneumonia, CAP) 之间的关系不清楚^[51-52], 但有报告指出肺炎是大流行性流感的常见并发症^[53]。

4.2 疾病负担情况 在疫苗使用前, PD 是 <5 岁儿童和 65 岁以上老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 把 PD 和疟疾列为需“极高度优先”使用疫苗预防的疾病。

4.2.1 全球疾病负担 据 WHO 估计, 2002 年全球 5 岁以下儿童疫苗可预防死因中 PD 占 28%, 位居首位^[54]。2008 年全球 5 岁以下儿童死亡中 5% 归因于 Spn^[55]。2010 年全球 <5 岁儿童肺炎病例中, Spn 肺炎 258.5 万例 (18.3%), 死亡 41.1 万人 (32.7%); 西太区 <5 岁儿童肺炎病例中, Spn

肺炎 26.3 万 (18.4%), 死亡 2 万人 (32.8%)^[56]。全球疾病负担工作组^[57]估计, 2016 年全球 Spn 脑膜炎死亡 23 100 人 (95% CI: 18 700~30 900 人), 死亡率为 0.3/10 万 (95% CI: 0.3/10 万~0.4/10 万), 损失生命年 126.84 万 (95% CI: 99.62 万~172.15 万)。

IPD 全球分布, 疫苗接种前时代, 欧洲 <2 岁儿童 PD 发病率为 44.4/10 万^[58]。非洲国家 <2 岁儿童 PD 发病率范围在 60/10 万~797/10 万^[59-61], 发病率高高于欧洲。

IPD 有年龄相关的易感性, 主要侵犯 6 月龄~2 岁的儿童。在美国引入 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 的发病率最高, 为 235/10 万, 2~4 岁下降为 35.2/10 万, 5~17 岁年龄儿童发病率最低 (3.9/10 万)^[46]。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^[62]。在欧洲, 2 岁以下儿童发病率最高 (其中 7 月龄~1 岁最高), 2 岁以后发病率稳步下降^[63-64]。

肺炎球菌性肺炎也是成人肺炎最常见的临床表现。在欧洲和美国, 约 30%~50% 成人 CAP 住院病例与 Spn 感染有关。

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%^[65]。欧美国家研究显示, 50%~90% 的菌血症是由 Spn 引起的^[66-68]。

WHO 估计, 2015 年全球下呼吸道感染伤残调整生命年 (Disability-Adjusted Life Year, DALY) 占总疾病负担的 5.34%, 在各病因中位列第二; 脑膜炎 DALY 占总疾病负担的 0.87%^[69]。全球疾病负担研究结果显示, Spn 肺炎和 Spn 脑膜炎 DALY 在下呼吸道感染和脑膜炎中约占四分之一^[70, 71]。

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, 50 岁及以上的美国成人中, 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^[72]; 加拿大 2003 年研究估计, 6 月龄~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^[73]。

4.2.2 中国疾病负担 我国关于 PD 疾病负担的

系统研究较少。根据 WHO 的估计及其他一些研究,也能反映我国 PD 的疾病负担较重。

WHO 最近估计,2015 年中国 <5 岁儿童 PD 严重病例 21 万余例,死亡约 7 千人;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 8 千余例,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^[57]估计,2016 年我国 Spn 脑膜炎死亡 606.4 人(95%CI: 445.9~862.2 人),病死率为 0.04/10 万(95%CI: 0.03/10 万~0.06/10 万),损失生命年 5.23 万(95%CI: 4.15 万~6.54 万)。

据 2015 年中国卫生统计年鉴显示。2014 年全国肺炎出院人数为 187.3 万,病死率为 0.64%;出院病人中,<5 岁儿童占 63%,≥60 岁以上老人占 16.7%^[74]。宁桂军等在甘肃省白银市调查显示,5 岁以下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)^[75]。

我国缺少全国性和全人群的 PD 监测数据,系统评价显示,5 岁以下儿童肺炎病例中 Spn 检出率为 5.2%~11.0%^[76],Spn 也是老人肺炎的主要病原^[77-78]。

孙瑾芳等^[4]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%。据死因监测系统估计^[79],2013 年全国 Spn 脑膜炎死亡 1787 人(95%CI: 1 474~2 023 人)。细菌性脑膜炎幸存者中,15%~30% 留有神经后遗症^[80-82]。后遗症包括智力迟钝、脑瘫、听力丧失和惊厥^[83]。

根据中国台湾全民健康保险医疗统计^[84]和死因统计^[85],2006—2015 年 5 岁以下儿童年平均菌血症(住院、门诊和急诊)为 4 786 例,发病率为 469/10 万,死亡 6 人,病死率为 0.128%。8.5% 的儿童菌血症是由 Spn 引起的^[86]。

2008—2013 年唐山市 0~3 岁儿童 AOM 的患病率为 56.3%,4~6 岁为 29.2%^[87]。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%^[88]。2014 年西安市 290 例儿童 AOM 分泌物中,Spn 检出率为 18.73%^[89]。

我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 年下呼吸道感染仍位列我国死亡和早死的前

十位病因之一^[90]。2015 年我国下呼吸道感染 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 在脑膜炎中约占 16.46%(DALY 率 5.95/10 万),占总疾病负担的 0.02%;Spn 肺炎数据未见报告^[90]。

目前,我国 PD 总体经济负担的研究数据缺乏,但一些研究估计了全因肺炎和脑膜炎的医疗费用^[91-95],其费用资料多数来自医院诊疗记录或医保记录回顾。这些研究显示,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 岁以下儿童和 50 岁以上老人费用相对较高。复旦大学根据全国医保中心数据估计,2008—2010 年我国全因肺炎的次均住院总费用分别为 7 650 元、6 598 元和 6 545 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,省会与直辖市的住院总费用是全国平均水平的 3.48 倍。上海地区数据^[94]显示,2011 年肺炎患者的平均住院日为 13.00 天,住院次均总费用为 10 971 元,患者的平均住院日和费用数据呈两头高中间低的分布,即 2 岁以下儿童和 50 岁以上的老人的患者例数和治疗费用明显高于其他人群;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,50~64 岁为 10 160 元,65 岁及以上为 14 520 元,而 24 月龄~34 岁均低于 7 000 元。此外,2011 年上海地区脑膜炎患者的平均住院日为 22.63 d,次均费用为 23 322 元;各年龄段的平均住院日及费用情况都明显高于肺炎患者,而低龄儿童及老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 岁及以上为 34 495 元。北京市和珠海市的 CAP 调查结果与上海市有差别,但直接医疗费用均超过万元^[92-93]。北京市东城区 2011 年 1 月~2012 年 3 月的一项样本医院调查显示,成人 CAP 病例平均直接医疗费用为 11 119.37 元,包括本人及家属误工、交通、护工的总费用为 12 147.97 元,费用与年龄呈正相关^[93]。珠海市 2012 年 8 月~2014 年 7 月的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 16 091.5 元^[92]。中国疾病预防控制中心 2012 年在黑龙江省、河北省、甘肃省和上海市的四个镇开展的社区人群问卷调查显示,5 岁以下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^[91]。

我国有两项对实验室确诊的 PD 的医疗费用研究。复旦大学研究发现, 2005—2009 年上海市儿童医院共诊断 27 例 18 岁以下 IPD 患者, 其中 0~1 岁患者占 48.15%, 2~4 岁患者占 37.04%, 5 岁及以上病例只占 14.81%^[94]。资料显示, 他们的平均住院日为 20.48 d, 平均治疗费用为 18 517.39 元, 而 Spn 败血症、脑膜炎和肺炎患者的平均医疗费用分别为 22 143.88 元、28 899.48 元和 4 295.65 元^[94]。中国疾病预防控制中心急性脑炎脑膜炎监测研究显示, 2006 年 9 月~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, 人均直接医疗费用为 4.32 万元, 直接非医疗费用为 1.00 万元, 总直接费用为 5.32 万元; 总间接费用为 1.06 万元; 总费用为 6.38 万元^[96]。中国台湾研究估计, 2010 年 50 岁及以上成人中 PD 的直接医疗费用达 34 亿新台币, 其中肺炎住院费用占比超过 90%^[97]。

4.3 血清型分布情况 Spn 的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来看, 现有各种疫苗所包含的血清型覆盖了包括我国在内各地大多数致病的血清型, 其中 PCV7 覆盖 60% 左右, 10 价肺炎球菌结合疫苗 (10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV10) 覆盖 70% 左右, 13 价肺炎球菌结合疫苗 (13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV13) 覆盖 80% 左右, 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, PPV23) 覆盖 85% 以上。

4.3.1 全球血清型分布情况 Johnson 等^[98] 的 1980—2007 年文献的系统回顾表明, Spn 致病血清型分布随地理区域、年龄和临床表现的不同而不同。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。在世卫组织各区域中, 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%; 19F 和 23F 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。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^[99]。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)^[100]。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, 在住院的儿童中因血清型 19A 导致的 IPD 减少了 58%; 但 19A 仍然是最常分离出的血清型^[101]。

Iroh 等^[102] 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 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工业化国家中约 85%~90% 的成人 IPD^[1]。1996—2005 年英国的监测显示, 在 PCV7 上市前, >5 岁的 IPD 病例中, PPV23 的血清型覆盖率为 92%^[103]。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%^[104]。

4.3.2 中国血清型分布情况 1980—2008 年中国文献的系统回顾研究认为^[105], 14、19A 和 19F 型是我国 <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^[106] 开展中国 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 岁人群侵袭性菌株疫苗血清型覆盖情况为: PCV7 为 60.2%, PCV13 为 87.7%, PCV13 能提供更高的覆盖率。

傅锦坚等^[107] 系统评价中国内地健康儿童鼻咽部携带 Spn 及其血清型的分布显示, 中国内地健康儿童鼻咽部 Spn 的携带率为 21.7%。PCV7 覆盖携带者血清型的 47.3%, PCV13 为 64.1%。

Lyu 等^[108] 系统评价 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 型。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 对侵袭性和非侵袭性血清型的覆盖率分别为 84.0%~98.3% 和 67.9%~99.1%。

5 疫苗

5.1 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, 用来预防大叶性肺炎。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。

5.1.1 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^[109], 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 (14-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, PPV14), 1978 年由美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 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 型^[110]。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。

目前我国批准上市使用的 PPV23 有三种, 分别由默沙东 (中国) 有限公司、成都生物制品研究有限责任公司和云南沃森生物技术股份有限公司生产。

5.1.2 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。已批准上市的多糖结合疫苗有 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 型等 7 个血清型^[46], 目前已被 PCV13 替代。PCV10 于 2009 年由葛兰素史克 (GlaxoSmithKline, GSK) 公司研制成功并经欧盟批准上市, 含 1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 和 23F 型等 10 个血清型。PCV13 于 2010 年由 Wyeth 公司 (现为辉瑞公司) 研制成功并经美国批准上市, 含 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 和 23F 型等 13 个血清型。

目前, 在我国批准上市使用的 PCV 仅有一种, 为辉瑞公司生产的 PCV13。

5.1.3 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 在内覆盖更多血

清型的多糖结合疫苗^[111]。

(2) 蛋白疫苗: 用 Spn 蛋白作为潜在候选疫苗, 包括 Spn 溶血素、Spn 表面蛋白 A (PspA)、胆碱结合蛋白 A (CbpA) 等, 其中 PsaA 和 Spn 溶血素是目前首选的候选疫苗^[112]。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) 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^[113-115]。但尚未有一种联合疫苗得到认可, 需要继续尝试找出更好的组合。

(4) 脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic Acid, 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, 动物研究中 SpnDNA 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^[116]。

(5) 减毒活疫苗: 减毒活疫苗也是肺炎球菌疫苗的一个热门方向^[117]。

5.2 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 $\geq 0.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 ≥ 0.35 微克/毫升 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 和 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、肺炎或鼻咽部定殖的 IgG 抗体浓度和 OPA 抗体滴度尚无统一论^[118]。

儿童接种 PCV 基础免疫 2 剂次或 3 剂次后再加强 1 剂次后均能产生较好的免疫原性。只是基础免疫后 IgG 抗体 $\geq 0.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的比例和 GMC 前者略低于后者, 加强免疫后, PCV 能够产生良好的回忆反应, 个别血清型免疫原性较弱; 免疫原性检测结果 OPA 方法略低于 ELISA 方法; 老年人接种 PCV13 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 程序较 PPV23/PCV 程序产生的 OPA 抗体应答高。

5.2.1 PCV 免疫原性

(1) PCV7 和 PCV13 “3+1” 免疫程序: 婴儿 3 剂次基础免疫和 1 剂次加强免疫的免疫程序, 即在 6 周龄时启动基础免疫, 每针间隔 4~8 周; 1~

2 岁接种加强剂次。

①3 剂次基础免疫免疫原性：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 $\geq 80\%$ ^[119]。接种 PCV7 儿童对 6A、19A 型有交叉保护。但是 19A 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 型抗体功能较弱，与美国^[99]引入 PCV7 后未观察到疫苗对 19A 的保护力结果一致。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 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^[119]：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 种血清型的 5 种亦高于基础免疫后，部分研究显示仅 3 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 型外，其余 4 种均高于基础免疫后的比例。

(2) PCV7 和 PCV13 “2+1”免疫程序：婴儿 2 剂次基础免疫和 1 剂次加强免疫免疫原性，即 2 剂次基础免疫在婴儿 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 剂次。

在“2+1”程序中，PCV13 与 PCV7 均诱导出较强的免疫应答^[119]。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 剂次基础免疫，尤其是 6B 和 23F 型血清型。“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 $\geq 98.7\%$ 。“2+1”免疫程序中所有血清型的 OPA 抗体 GMT 高于基础免疫后。

(3) PCV13 在较大年龄儿童中的免疫原性：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 剂次 PCV13，12~24 月龄接种 2 剂次 PCV13，或者 7~12 月龄接种 2 剂次 PCV13 且 12~16 月龄加强免疫 1 剂次；三

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 剂次 PCV13 组大部分血清型 IgG 抗体 GMC 低于其他两组；三种免疫程序诱导的 13 种血清型 IgG 抗体 GMC 均不低于既往报告的 3 剂次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^[120]。

(4) 既往接种过 PCV7 者接种 PCV13 免疫原性：既往接种过 PCV7 的 15~23 月龄儿童接种 2 剂次 PCV13（间隔 ≥ 56 d）和 24~60 月龄儿童接种 1 剂次 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 $\geq 92\%$ ，较大年龄儿童其余 6 种血清型抗体 GMC 高于基础免疫后，原因可能为他们已有 Spn 鼻咽部定殖^[121]。

接种 4 剂次 PCV13、接种 4 剂次 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 GMC 高于 3 剂次 PCV13 基础免疫后，但除 3 型外，其余 5 种血清型低于 4 剂次 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 外均低于 PCV7 组，除 6B、18C、23F 外其余 4 种血清型均低于 PCV13 组^[122]。

既往接种 2 剂次 PCV7 者接种 1 剂次 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 剂次 PCV13 后差异无统计学意义^[123]。

总之，1 或 2 剂次 PCV13 能加强 PCV7 诱导的 7 种血清型 IgG 抗体应答，能诱导出针对额外 6 种血清型的合理的免疫应答，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 剂次 PCV13 程序。

(5) PCV13 在老年人中的免疫原性：美国和欧洲开展的研究表明，老年人接种 PCV13 诱导的相应血清型免疫应答等效或优于 PPV23。60~64 岁之前未接种过肺炎球菌疫苗者中，接种 1 剂次 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 剂次 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 剂次 PPV23 者^[124]。在既往接种过 1 剂次 PPV23 且已间隔至少 5 年的 ≥ 70 岁者中，接种 1 剂次 PCV13 诱导的 3 型和 14 型 OPA 抗体 GMT 与接

种 1 剂次 PPV23 诱导的 OPA 抗体 GMT 差异无统计学意义, 其余 10 种血清型 OPA 抗体 GMT 高于接种 1 剂次 PPV23 者^[125]。

(6) 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]。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^[128]。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, 且非劣效于 PCV 接种后的抗体水平^[128-131]。

5.2.2 PPV23 免疫原性 在具有免疫能力的成年人中, 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^[129-134]。PPV23 能诱导出 65 岁以上人群 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/免疫前抗体增长倍数和 4 倍增高比例均差异无统计学意义^[135]。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^[136, 137]。

2 岁以下婴幼儿对大多数血清型的 Spn 荚膜多糖抗体应答很弱^[138-140]。2 岁以上儿童一般在疫苗接种后产生明显的抗体水平升高^[141-143]。我国一项在 >2 岁儿童中开展的 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 51.49%~97.01% 之间, 8、9N、18C 和 33F 型血清型增长率超过 90%^[144]。

5.2.3 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^[145-146]。

≥65 岁人群同时接种 PPV23 与流感疫苗, 与单独接种相比, 两种疫苗的免疫原性均未受到影响^[147]。

5.2.4 特殊人群的免疫原性 有免疫抑制的人群, 如骨髓或器官移植病人、血液肿瘤病人、慢性肝病、炎症性肠病病人、正在使用免疫抑制治疗病例、慢性肾或呼吸道疾病病例, 疫苗应答均会减弱^[148-154]。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。有基础疾病但无免疫抑制人群, 如无脾病人、实体肿瘤病人、用 TNF-α 抑制剂治疗者、风湿病、糖尿病、SCD 和年纪较大的健康老人中, 疫苗应答不会减弱^[16, 155-158]。

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^[156]。何杰金氏淋巴瘤病例联合使用两种疫苗也会改善免疫应答^[159]。对器官移植患者两种疫苗联合使用不会改善疫苗应答^[160]。

5.3 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、鼻窦炎等的发生率及鼻咽部携带率, 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及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群, 随着年龄的增加而下降。

5.3.1 PCV7 一项临床试验数据表明, 在全程免疫的婴儿中 PCV7 预防疫苗血清型引起的 IPD 的效力为 97.4% (95%CI: 82.7%~99.9%)^[161]。另一项综述结果表明, <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%)^[162]。另一项随机对照试验研究了 PCV7 对 AOM 的预防效力, 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%^[163]。

婴儿接种 PCV7 能够减少未接种人群的 IPD 发生率。从 1998—1999 年至 2008 年, 18~49 岁、50~64 岁和 ≥65 岁人群的 IPD 发生率分别已下降 34%、14% 和 37%。美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 数据显示, 通过 PCV7 接种, PCV7 血清型引起的疾病发生率下降了 90%~93%, PCV7 引入后年轻成人的全因 CAP 住院率明显下降^[164]。

5.3.2 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”免疫程序,当65%儿童18月龄完成免疫程序,且有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64%(95%CI: 59%~68%)。由6种新血清型引起的IPD发生率下降93%(95%CI: 91%~94%)。成人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%,18~49岁成人中效果最好。引入PCV13三年后约预防10 000例IPD儿童病例和20 000例成人病例,减少3 000例死亡,减少的死亡97%是在成人中^[165]。

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。但是≥5岁人群的IPD发生率未改变(9.7/10万)。PCV13血清型的构成比明显下降,儿童中由66%降至41%;5岁以上人群中由54%降至43%^[166]。

英国和威尔士使用“2(2、4月龄)+1”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)=0.68,95%CI: 0.64~0.72;PCV7血清型减少86%,另6种血清型减少69%,下降最多的年龄组为<2岁(89%)和2~4岁(91%);未接种成人中也有明显下降(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)^[167]。

丹麦使用“2(3、5月龄)+1(12月龄)”免疫程序,接种率为79%~92%,未开展补种。PCV13引入后与基线相比下降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岁以上未接种人群中也观察到下降,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)^[168]。

以色列使用“2+1”程序(2、4、12月龄接种),接种率超过70%。与PCV引入前时代相比,由13种血清型引起的IPD发生率下降95%(IRR=0.05,95%CI: 0.03~0.09)^[169]。

(2) 预防CAP的效果:PCV13的应用已显著降低2岁以下接种儿童的CAP发生率。美国报道PCV13引入后CAP住院率明显下降,<2岁、2~4岁儿童和18~39岁成人中分别下降21%、17%和12%^[170]。

法国一项针对1月龄~15岁人群的研究表明,PCV13应用前后相比,CAP数量下降16%。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%^[171]。

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,对2005—2009年出生儿童开展1剂次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^[172]。

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,婴儿全因CAP住院率的IRR为0.67(95%CI: 0.59~0.75),1岁儿童为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CAP就诊次数很少,提示有人群免疫力^[173]。

(3) 预防其他非侵袭性疾病效果:一项研究显示,39例接种过PCV13的AOM患者的中耳液中,除16型(不包含在PCV13中)外均未发现Spn,提示PCV13对AOM有保护作用^[174]。美国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型,非PCV13血清型)^[175]。另一项研究比较PCV7引入前、PCV7引入后和PCV13引入后AOM发生情况,PCV7引入后与PCV引入前相比,PCV7和6A血清型引起的AOM下降73%,PCV13引入后PCV7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%^[176]。PCV13血清型引起的AOM已接近消除,Kaplan等^[175]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%。

一项研究对91名Spn分离阳性的<18岁慢性鼻窦炎患者的鼻窦分离物进行分析发现,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%^[177]。

(4) 降低Spn携带率的效果:多项研究表明,PCV13可显著降低疫苗血清型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^[178]研究了AOM患者的Spn携带率,

结果表明,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 儿童。在接种 PCV13 儿童和接种 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 携带率监测研究发现,与未接种者相比,PCV13 接种者中 PCV13 血清型定殖下降 74%。PCV13 血清型携带率下降 >50%,表明疫苗有显著的间接效果^[179]。

2012—2013 年在英国开展的一项研究表明,与 PCV7 引入前相比,PCV7 引入后和 PCV13 引入后 PCV7 血清型携带明显下降。PCV7 引入后,PCV13 额外 6 种血清型携带率增加,但是在 PCV13 引入后明显下降(比值比 Odds Ratio, OR = 0.05, 95%CI: 0.01~0.37)^[180]。

5.3.3 PPV23 PPV23 接种后预防 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 岁人群中效力最低;随着时间的增长而下降(接种后 <3 年效果最好,接种后 >5 年效果最差)^[181],见表 1。

表 1 不同年龄组成人接种肺炎球菌的疫苗后侵袭性肺炎球菌疾病效力的变化 (95%CI)

| 年龄 (岁) | 疫苗接种后时间(年) | | |
|-----------|-------------|--------------|---------------|
| | <3 | 3~5 | >5 |
| <55 | 93 (82~97) | 89 (74~96) | 85 (62~94) |
| 55~64 | 88 (70~95) | 82 (57~93) | 75 (38~90) |
| 65~74 | 80 (51~92) | 71 (30~88) | 58 (-2~83) |
| 75~84 | 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,不同研究结果显示的其预防 IPD 的效果是一致的。观察性研究表明,PPV23 预防有基础疾病的免疫功能正常的老年人和成人 IPD 的效果约 50%~80%^[182]。但是在免疫功能低下人群和年龄很大人群中的效果尚未证实。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 个 RCT 结果,PPV23 预防 IPD 的效力和效果为 74% (95%CI: 56%~85%);基于 7 个观察研究结果获得的 PPV23 预防 IPD 的效力和效果为 52% (95%CI: 39%~63%)^[182]。另一

项 Meta 分析^[183] (包括 6 个 RCT 试验)结果表明,PPV23 预防 Spn 菌血症的效力为 10% (95%CI: -77%~54%)。1 剂次 PPV23 在成人中预防肺炎的保护效果较弱^[184-185]。

5.3.4 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的人群 IPD 的住院率下降 68%,住院时间下降 40%,PD 的住院率下降 13%,住院时间下降 38%^[186]。

5.3.5 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^[187]。美国一项观察性研究表明,在接种 ≥1 剂次 PCV7 的镰刀细胞病的 ≤10 岁儿童中,疫苗预防 IPD 的效果为 81% (95%CI: 19%~96%)^[188]。

5.4 免疫持久性 婴幼儿接种 PCV13 后,体内能产生持久的保护性抗体,一般能持续 2 年以上。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 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 型和 3 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。此外,从其他 PCV 的使用经验及其免疫持久性资料来看,PCV13 保护期有望持续更长时间。

PPV23 可诱导抗体滴度升高,但随着时间增长抗体滴度会下降。老年人中,疫苗接种 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。开展的两项疫苗接种后保护力持久性研究中,一项发现疫苗接种后疫苗效果随着年龄的增长而下降,随着时间的延长而下降。另一研究发现,疫苗接种后 >9 年疫苗效果仍然相对稳定^[155]。由于随着年龄的增加 Spn 感染的发生率也增高^[188],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 5 年的间隔复种疫苗,未发现低应答^[189]。复种的疫苗间隔通常为 5 年,但是在无脾病人和严重免疫抑制病人中复种疫苗的间隔应缩短。

5.5 疫苗安全性 根据临床试验、上市后观察和综述等文献回顾,PCV7、PCV13 和 PPV23 疫苗

的单独接种、与其他疫苗同时接种及复种的安全性良好,常见反应为接种部位疼痛、接种部位红肿等,常见的全身反应为发热,症状轻微且具有自限性。上市后能观察到热性惊厥、川崎病等疾病报告,但未确定其因果关联。

5.5.1 局部反应

(1) PCV7 和 PCV13: Li 等^[190]在中国广西开展的纳入 800 名健康儿童的开放对照研究中,对 PCV7 基础免疫和加强免疫的安全性和有效性开展了研究。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, Acellular Pertussis Combined Vaccine, DTaP)同时接种,PCV7 都有良好的安全性,接种后注射部位出现红斑和硬结/肿胀的受试者分别为 $<12\%$ 和 $<8\%$,仅 1% 的受试者出现 >2.5 cm 的红斑和硬结/肿胀;在加强免疫中^[191],接种后注射部位出现的红斑和硬结/肿胀的受试者均 $<3\%$,所有报告的红斑和硬结/肿胀均 <2.5 cm 或未经测量; 1% 左右的受试者出现了触痛。

中国一项安全性临床试验中^[192],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;局部反应持续时间在婴幼儿中 ≤ 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。

美国的一项上市后监测研究(Jorge Arana 硕士学位论文)^[193](2010—2011 年)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斑(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%)。另外一项 Haber 博士等^[194]针对 ≥ 19 岁成人接种 PCV13 后的美国疫苗不良事件报告系统(Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS)数据进行分析发现,19~65 岁成年人最常见的局部反应为接种部位红斑、接种部位疼痛;65 岁以上为接种部位红斑和接种部位肿。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%)^[195]。

(2) PCV10: 在埃塞俄比亚开展一项多中心纵向研究证实,儿童接种 2 剂次包装无防腐剂的

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)^[196]。同期在肯尼亚开展的类似研究结果也证实 PCV10 没有增加接种部位脓肿的风险^[197]。

(3) PPV23: 杨耀等^[198]在 2001 年在广西壮族自治区梧州市,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 期临床观察中 25 例受种者中,发现 9 例在接种后 6~24 h 内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。

张岷等^[199]在 2009—2010 年,组织中国 18 个省区市参加 PPV23 价肺炎疫苗大面积使用临床安全性观察,观察样本接近 15 万人,0~7 d 内的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 $<1\%$ 。

利用美国 VAERS 系统中 1999—2013 年监测数据对 PPV23 上市后安全性^[200]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斑(28%)和接种部位疼痛(25%)。美国利用疫苗安全数据链接(Vaccine SafetyData link, VSD)系统对 PPV23 第 3 剂次接种进行评估发现^[201],与第 1 剂次和第 2 剂次相比,接种第 3 剂次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^[202],与首剂次接种相比,复种 PPV23 后 2 d 内局部反应(≥ 10.2 cm)增多($RR = 3.3$, 95% $CI: 2.1 \sim 5.1$)。这些反应在 3 d(中位数)内恢复。

5.5.2 全身反应

(1) PCV7 和 PCV13: 在中国南京开展的 PCV13 的安全性临床试验^[192]中,PCV13 的常见全身反应在成年人中为肌肉疼痛、疲劳、头痛和关节疼。部分儿童出现了睡眠异常(延长或缩短)、轻度发热(37.7~38.5 °C);发现 1 例支气管肺炎,与疫苗接种无关。

在 Li 等开展 PCV7 基础免疫和加强免疫的安全性和有效性研究中,基础免疫中最常见的全身反应为发热, $<13\%$ 的受试者出现了发热(≥ 38 °C)^[190];加强免疫中,约 10% 的受试者出现了发热($>37.5\%$),其余食欲降低、易激惹和睡眠中断等反应也有报告,且加强免疫未出现严重不良事件(Severe Adverse Event, SAE)^[191]。

中国 2010—2014 年全国 AEFI 监测数据显示,

PCV7 常见异常反应为过敏性皮疹和血管性水肿^[203-207]。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(构成比 24.2%)、烦躁(构成比 10.3%)、呕吐(构成比 9.2%); PCV7 则为发热(构成比 32.2%)、烦躁(构成比 11.1%)和荨麻疹(构成比 10.0%)^[136]。另一项研究也提示发热为 19~65 岁成人接种 PCV13 的最常见全身反应^[194]。

意大利的一项在老年人(≥ 70 岁)的 PCV13 观察性研究^[195]提示, 接种后肌肉疼痛(13.6%)、疲劳(10.7%)和头疼(9.9%)最常见, 发热(2.2%)低于临床试验结果。

(2) PPV23: 杨耀等^[198]开展的 PPV23 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 48 h 内一过性提问升高(达到 37.5℃); II~III 期临床中, 全身轻中度发热反应率(24~48 h 后消失)为 0.6%, 未见其他全身性反应。张岷等^[199]开展的中国 PPV23 价肺炎疫苗 IV 临床研究-大面积安全性观察, 观察样本接近 15 万人, 0~7 d 内的全身反应出现发热、头疼、乏力/嗜睡、烦躁、恶心/呕吐、腹泻、过敏反应, 其中发热的发生率为 1.2%, 其余发生率均 $< 0.3\%$ 。

PPV23 在美国上市后 AEFI 中最常见的全身反应在儿童和成人中均为发热^[200]。在 24 年的上市后监测中, 通过不均衡分析, 也未发现任何安全性担忧^[200]。

中国 2010—2014 年 AEFI 监测结果显示, PPV23 常见异常反应为过敏性皮疹和血管性水肿^[203-207]。

5.5.3 罕见事件或安全性信号 一项针对 6~23 月龄儿童预防接种后热性惊厥风险的研究发现, 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($IRR=3.50$, $95\%CI: 1.13\sim 10.85$)^[208]。

美国对 PCV13 上市后成人接种的 AEFI 进行监测^[194], 发现 1 例过敏性休克、11 例吉兰巴雷综合征(Guillain-Barre Syndrome, 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 开展的一项大型上市后观察性研究(样本量为 162 305 人)中^[209], 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。Conter 等^[209]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, 川崎病住院风险差异无统计学意义($RR=1.67$, $95\%CI: 0.93\sim 3.00$), 仅在亚裔人群中存在关联($RR=3.33$, $95\%CI: 1.85\sim 6.01$)。

5.5.4 不同疫苗比较

(1) PCV7 与 PCV13 的比较: Thompson 等^[210]对 PCV13 和 PCV7 在婴幼儿中开展的 Meta 分析中, 纳入了 9 个国家 13 项临床试验, 发现 PCV13 与 PCV7 在婴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($< 39\text{℃}$); 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^[211]对 2009—2011 年在意大利四个地区常规儿童预防接种活动中 PCV7 和 PCV13 的安全性比较发现, 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 ($95\%CI: 0.70\sim 2.91$), 说明两者之间差异无统计学意义; 单独接种 PCV13 与 PCV13 与 DTaP-Hib-HepB-IPV 同时接种, 在整体 AEFI 上, 同时接种出现保护作用($IRR=0.59$, $95\%CI: 0.49\sim 0.72$), 虽然此保护性在神经系统事件和惊厥上未发现, 但两者之间也差异无统计学意义(神经系统事件的 $IRR=1.44$, $95\%CI: 0.77\sim 2.67$; 惊厥的 $IRR=1.46$, $95\%CI: 0.50\sim 4.25$)。虽然差异无统计学意义, 但是发现常规使用 PCV13 接种后神经系统事件或惊厥的风险上升, 因此建议开展进一步调查。

Tseng 等^[212]利用美国 VSD 系统对 PCV13 接种后安全性进行评估, 纳入了 599229 剂次疫苗, 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, 但通过临床资料审阅未确认。PCV13 与 PCV7 相比, 接种后 0~28 d 发生的

川崎病相对风险为 1.94 (95%CI: 0.79~4.86), 虽然差异无统计学意义, 但研究者建议针对此信号需开展进一步研究。

O'Brieng^[2]利用美国 VAERS 系统数据对上市后 PCV13 和 PCV7 的安全性进行比较认为, PCV13 与 PCV7 接种后安全性事件构成类似, 未发现任何安全性担忧。

澳大利亚 2011 年采用 PCV13 取代了 PCV7, 其一项上市后婴儿中的安全性研究显示^[213], PCV13 与 PCV7 接种后, 整体 AEFI 报告发生率分别为 228.1/10 万剂次和 163.2/10 万剂次 ($IRR=1.4, P<0.001$), 有 7 种临床症状 (诊断) 两种疫苗差异有统计学意义, 其中腹泻、烦躁、呕吐、腹部疼痛、嗜睡、胃肠道反应以 PCV13 高于 PCV7, 低张力地反应状态 (HHE) 则反之。PCV7 接种后最常见的 AEFI 为皮疹 (21.1/10 万剂次)、腹泻 (16.9/10 万剂次)、全身过敏反应 (15.3/10 万剂次) 和发热 (14.8/10 万剂次); PCV13 接种后最常见的 AEFI 为发热 (30.9/10 万剂次)、腹泻 (29.8/10 万剂次)、烦躁 (28.1/10 万剂次) 和呕吐 (23/10 万剂次)。对于严重 AEFI, PCV13 与 PCV7 之间差异无统计学意义 (PCV13: 19.54/10 万剂次, PCV7: 25.28/10 万剂次, $IRR=0.77, P=0.25$)。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。

5.5.5 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^[214]。Ghaffar^[215]对 PCV7 安全性进行回顾认为, 在英国、德国、法国开展的 DTaP-IPV-Hib 和口服脊灰减毒活疫苗 (OPV) 与 PCV7 同时接种均未发现安全性问题。

5.5.6 特殊人群疫苗接种 加拿大开展的一项儿童器官移植受体中 PCV7 和 PPV23 接种安全性研究中, 纳入了 31 名心脏移植患者、18 名肝脏移植患者、5 名肺移植患者和 27 名肾移植患者, 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^[216]。

Partridge^[214]对 PCV7 安全性进行回顾认为, PCV7 在 HIV 感染儿童、低出生体重和早产婴儿、SCD 儿童中安全性良好。

5.6 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。

5.6.1 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 年一项系统综述纳入了 22 项中低收入国家的研究, 其中 20 项研究显示 PCV 儿童免疫程序具有成本效益^[217]。此外, 多项系统综述均显示 PCV13 和 PCV10 具有相对于 PCV7 更好的成本效益^[217-218]。在很多国家 PCV 已被纳入儿童免疫规划。截至 2017 年 3 月, 全球 194 个国家和地区中, 已有 137 个将 PCV 纳入免疫规划^[219]。

我国研究预测, 如果将 PCV7 纳入儿童免疫规划, 10 年内将可预防 1 620 万 Spn 相关疾病及 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^[220]。2013—2016 年我国开展的 9 项 PCV 相关的经济学评价研究显示^[94-95, 220-224], 其中三项研究的结论为节约成本, 一项为非常具有成本效果, 三项为具有成本效果, 两项为不具有成本效果。结论为不符合成本效益的两项研究, 其敏感性分析显示, PCV 成本效果对疫苗价格、疫苗群体保护效应和 PD 发病率等敏感。涉及 PCV13 的研究只有两项, 均为社会角度研究, 并采用了 Markov 模型。Maurer 等^[222]比较了将 PCV7、PCV10 和 PCV13 纳入我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, 费用资料引自上海样本医院研究, PCV 价格为 146 美元, 疫苗接种费用 2 美元。Maurer 等^[222]研究结果发现, 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 1.822 4 万美元/质量调整生命年 (Quality Adjusted Life Year, QALY), PCV10 为 1.666 4 万美元/QALY, PCV13 为 1.146 4 万美元/QALY。而 Mo 等^[223]则比较了在疫苗接种率 20% 的基础假设下, PCV7、PCV13 和 PPV23 对 7 岁以下儿童 PD 的影响和各疫苗的成本效果。Mo 等^[223]研究采用了我国台湾的发病率资料, 费用资料来自上海样本医院, 各剂次 PCV 价格和接种费用合计 561.324 美元, PPV23 价格和接种费合计

为 30.647 美元。Mo 等^[223] 研究结果显示, 在研究队列中, 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, 可减少 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 美元、330.80~347.39 美元、347.39~380.60 美元和 >380.60 美元; PCV13 达到相应成本效果的价格分别为 <452.56 美元、452.56~480.01 美元、480.01~534.95 美元和 >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 是基础假设下唯一具有成本效果的疫苗。但需要注意的是, PPV23 不能预防 2 岁以下儿童中的肺炎链球菌性疾病, 而 2 岁以下是 5 岁以下儿童中肺炎链球菌性疾病的发病高峰。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, 在中国, PPV23 可以作为预防 2 岁以上儿童肺炎链球菌性疾病的初步选择; 若 PCV 大幅降低价格或实现国产化, PCV 将是预防儿童肺炎链球菌性疾病的最佳选择。

5.6.2 PPV23 多项对全球研究的系统综述发现, 在成人尤其是老人和高危人群中接种 PPV23, 对于预防侵袭性 PD 具备成本效益, 甚至可能节省成本^[225-227]。截至目前, 我国有 8 项关于 PPV23 的经济学评价研究报告, 其中 2 项是模型分析^[223, 228], 6 项是基于随机对照试验的分析^[229-234], 涉及 60 岁以上老人、COPD 患者、糖尿病和心脏病患者等高危人群; 7 项研究结果显示节省费用 (效益成本比在 2.06~12 之间)^[223, 229-234], 1 项在上海 60 岁以上老人中的模型研究^[228] 结果为 PPV23 接种非常具有成本效果 (增量成本效果比为 1.669 9 万美元/QALY)。

6 WHO 和美国免疫咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 接种建议

6.1 WHO^[1] WHO 建议全球各国均应将 PCV 纳入本国的儿童免疫接种规划, 特别是那些儿童死

亡率高 (即 5 岁以下儿童死亡率达 50% 以上) 的国家应将引进多抗原 PCV 作为国家免疫规划中的高优先项目。PCV10 和 PCV13 在疫苗覆盖的血清型方面具有相当的安全性和效力。在选择 PCV 时, 应考虑疫苗血清型是否符合本地确定的目标人群流行的血清型、疫苗的供应和成本效果方面的问题。如果已选用上述 PCV 中的某一种疫苗开始基础免疫, 后续剂次最好也选择同一产品。目前尚未证实 PCV10 和 PCV13 是否可交替使用。但在现有条件不允许使用同一种疫苗完成免疫程序时, 则应使用另一种 PCV 产品完成后续剂次接种。

在婴儿接种 PCV 时, 采用 3 剂基础免疫程序 (“3+0” 程序); 或者, 也可采用替代性的 2 剂基础免疫加 1 剂加强免疫程序 (“2+1” 程序)。在选择 “3+0” 程序和 “2+1” 程序时, 各国应充分考虑各地的具体情况, 如 PD 的流行病学、可能的接种率和疫苗各剂次接种的时间安排。如采用 3p+0 方案, 在 6 周龄时即可启动基础免疫, 每剂间隔 4~8 周, 接种时间可以是 6、10 和 14 周龄, 或 2、4 和 6 月龄, 具体可视方便免疫接种安排而定。如选用 2p+1 方案, 2 剂基础免疫在婴儿 6 周龄时即开始; 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 月龄时应加强免疫 1 剂。

对于既往未接种过 PCV 或未完成接种程序的儿童, 一旦从 IPD 康复, 应根据 WHO 推荐的与年龄相适应的接种程序进行接种。HIV 阳性婴儿和早产儿如在 12 月龄前已完成 3 剂次基础免疫, 可在满 1 岁后再加强免疫 1 剂次。如接种程序中, 应及时补种, 但无须重复既往已接种的剂次。

“初始免疫接种” (catch-up) 作为疫苗纳入免疫规划的一部分, 可加速提供群体保护, 进而充分发挥疫苗对疾病的保护和降低细菌携带的效果。在引进 PCV10 或 PCV13 时, 为提供最大程度的免疫保护, 可为 12~24 月龄尚未接种过肺炎球菌结合疫苗的儿童以及 2~5 岁肺炎球菌感染高风险的儿童接种 2 剂 (至少间隔 2 个月)。

肺炎球菌结合疫苗可与婴儿免疫接种规划中的其他任何疫苗同时、不同部位接种。

一般认为, 肺炎球菌结合疫苗接种于所有目标人群以及免疫功能低下者是安全的。肺炎球菌结合疫苗尚未获准用于接种某些年龄组, 如育龄期妇女。理论上 PCV10 和 PCV13 在妊娠期接种不太可能发生危害, 但迄今尚未对这种安全性进行过评估。

需要在流行病学特点不同的地区开展进一步的研究,探讨 50 岁以上人群大规模接种肺炎球菌结合疫苗产生的影响,以明确在这一人群中开展肺炎球菌结合疫苗免疫接种的相对优先性。然而,鉴于在婴儿中常规接种 PCV7 后,成人中已观察到明确的群体保护效应,应把工作重点放在引进婴儿期肺炎球菌结合疫苗并保持其高接种率。

资源有限的地区常存在许多竞争性的卫生保健优先任务。在这些地区,现有证据不支持在老龄人群和高危人群中常规开展 PPV23 接种,由于受益证据等级较低,也不建议在 HIV 阳性成人中常规开展 PPV23 接种。在没有常规开展高危人群 PPV23 接种的国家,根据现有数据不足以推荐引进 PPV23,以降低流感相关疾病的发病率和死亡率。

6.2 ACIP^[235-238]

(1) 接种 PCV13 建议:所有 2 岁以内的儿童常规接种 PCV13,婴儿基础免疫 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,每剂至少间隔 8 周。

65 岁以上成人既往未接种过 PCV13 或接种史不详,应接种 1 剂次 PCV13。对大多数有免疫功能的成人应在接种 1 剂次 PCV13 后至少 1 年后接种 1 剂次多糖疫苗 (PPV23) 加强免疫。免疫缺陷、脑脊液渗漏和耳蜗植入者的成人至少 8 周后加强免疫。

(2) ≥ 65 岁成年接种 PCV13 和 PPV23 建议:未接种肺炎球菌疫苗:既往没有接种过肺炎球菌疫苗或接种史不详的年龄 ≥ 65 岁的成年人应首先接种 1 剂次 PCV13,接种后间隔 6~12 个月接种 1 剂 PPV23。两种疫苗不应同时接种,PCV13 和 PPV23 之间接种间隔最少为 8 周。

既往接种过 PPV23:既往接种过 ≥ 1 剂次 PPV23 的 65 岁以上成年人,若尚未接种 PCV13,也应接种 1 剂次 PCV13。PCV13 与最近 1 次接种 PPV23 间隔应至少 1 年。对于明确需要再次接种 PPV23 的患者,应在 PCV13 接种后 6~12 个月内以及最近 1 次接种 PPV23 至少 5 年后进行接种。

(3) 6~18 岁的免疫功能不全儿童接种 PCV13 和 PPV23 的建议:未接种 PPV23:没有接种过 PCV13 的 6~18 岁儿童且由于解剖或功能衰竭 (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

的条件下,应先接种 1 剂次 PCV13,8 周后接种 1 剂次 PPV23。对解剖或功能性贫血 (包括 SCD)、HIV 感染或其他免疫功能不全的儿童,在接种第 1 剂次 PPV23 的 5 年以后进行 PPV23 复种。

既往接种过 PPV23:未接种过 PCV13 的 6~18 岁儿童;由于解剖学或功能性衰竭,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;以及既往接受过至少 1 剂次 PPV23,不管有无接种 PCV7,应在最近 1 次接种 PPV23 至少 8 周后接种 1 剂次 PCV13。如果明确需要第 2 剂 PPV23,应在最后 1 次接种 PPV23 后 ≥ 5 年。以上儿童在 65 岁以前不应该接受超过 2 剂次 PPV23。

(4) 免疫功能低下的成人患者接种 PCV13 和 PPV23 建议:具有特定免疫功能缺陷的成年人,符合肺炎球菌疫苗接种条件的,应在他们下一个肺炎球菌疫苗接种机会期间接种 PCV13。

未接种肺炎球菌疫苗的人:年龄 ≥ 19 岁的具有免疫功能低下症状、功能性或解剖学贫血、脑脊液漏或耳蜗植入物以及既往尚未接种过 PCV13 或 PPV23 的成年人应先接种 1 剂次 PCV13,至少 8 周后接种 1 剂次 PPV23。PPV23 接种应符合目前高危人群 PPV23 的接种建议。对于具有功能或解剖学贫血和免疫受损条件的 19~64 岁的成年人,第 2 剂 PPV23 建议在第 1 剂 PPV23 接种 5 年后。另外,65 岁以前因任何症状接种 PPV23 的患者应在 65 岁,或者在接种上 1 剂次 PPV23 至少 5 年之后复种。

既往接种过 PPV23:年龄 ≥ 19 岁存在免疫功能低下症状,既往接种过 ≥ 1 剂次 PPV23 的成年人,应在接种最后 1 剂次 PPV23 至少 1 年后接种 PCV13。对于需要额外接种 PPV23 的患者,应在接种 PCV13 后 8 周内以及最近 1 次接种 PPV23 后至少 5 年接种。

(5) 具有医学指征人群接种 PCV13 和 PPV23 的建议:ACIP 关于 6~64 岁具有以下医学指征的人群使用 PCV13 和 PPV23 的建议^[237]参见表 2。

7 我国接种 PCV13 和 PPV23 的建议^[239-242]

目前,肺炎球菌疫苗在我国属于第二类疫苗,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,按照疫苗说明书规定和“知情同意、自愿自费”的原则,科学告知家长或受种者后,为受种者及时提供疫苗接种。

表 2 6~64 岁^a 特殊医学指征人群使用 PCV13 和 PPV23 建议

| 高风险人群 | 潜在医学指征 | PCV13 | PPV23 | |
|-----------|-------------------------|-------|-------|-----------------|
| | | 接种 | 接种 | 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 | | ✓ | |
| | 慢性肝脏疾病 | | ✓ | |
| | 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 | ✓ | ✓ | ✓ |
| | 何杰金氏病 | ✓ | ✓ | ✓ |
| | 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 为 2010 年起, 2~5 岁伴有慢性疾病(如心脏病和糖尿病)、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 岁成人不论有无肺炎球菌疫苗接种史, 均应接种 1 剂 PPV23; b 为与第 1 剂间隔 5 年; c 为包括充血性心力衰竭和心肌病; d 为包括 COPD、肺气肿、哮喘; e 为包括 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); f 为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

7.1 接种对象

(1) PCV13: 适用于 6 周龄~15 月龄婴幼儿。

(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)及脑脊液漏的个体。

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、何杰金氏病、多发性骨髓瘤、一般恶性肿瘤、慢性肾衰或肾病综合征患者)、进行免疫抑制性化疗(包括皮质激素类)的患者以及器官或骨髓移植患者。

7.2 接种程序

(1) 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) PPV23: 通常应种对象只接种 1 剂次。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。

7.3 接种途径及剂量

(1) PCV13: 使用前充分摇匀, 仅供肌内注射。首选部位婴儿为大腿前外侧(股外侧肌), 幼儿为上臂三角肌。肌内注射剂量为 0.5 ml, 注意避免神经和血管集中或其附近部位注射疫苗。

(2) PPV23: 上臂外侧三角肌皮下或肌内注射。每次注射 0.5 ml。

7.4 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。

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, 接种途径为肌内注射时应非常谨慎(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、肺炎或中耳炎; (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的, 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) 在中国尚未进行 PCV13 与其他疫苗同时接种的临床试验, 国内暂不推荐本品与其他免疫规划疫苗或常规儿童疫苗同时接种; (8) 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。接受本品注射者在注射后应在现场观察至少 30min。

其他禁忌和慎用情况可参考相应企业的疫苗说明书^[239-242]。

8 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、营养缺乏以及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^[243]。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,因其与肺炎的发生及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,提高自身的免疫力,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^[244]。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。

镰刀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。对多糖疫苗很可能没有反应的无脾儿童(例如 2 岁以下或接受大剂量化疗及降细胞疗法的人),用抗生素预防 Spn 感染^[42]。

9 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,其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。

9.1 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^[245]。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。

9.2 致病机理 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,其机理不清,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^[246-247];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^[248-249]。

9.3 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)^[250],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^[251-253],而且 3 周龄以内的新生儿感染并不少见^[252]。需要对导致发病年龄差异的原因和因素开展研究,以便有针对性调整不同地区的 PD 疫苗免疫策略和防控措施。

9.4 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人相比,导致幼儿疾病的 Spn 血清型谱较窄^[254-255],3 个血清型导致了 50% 的幼儿 IPD,4~5 个血清型导致了 50% 的大龄儿童和成人 IPD^[254]。1 型和 5 型导致了儿童大部分 IPD^[254, 256-258];据报告,18C 型也具有此种趋势^[259]。

9.5 抗生素耐药 随着年龄、种族和地理区域的变化 从全球来看,挪威、瑞典等北欧各国 Spn 的抗生素耐药率始终较低。相反,法国、西班牙、中国香港、新加坡和南非的抗生素耐药率很高^[260]。在美国,田纳西州等南部各州发现 Spn 耐药株的频度比其他地方高^[261-262]。5 岁以下儿童的耐药株发生率最高。

9.6 预防带菌的研究结果不一致 英国一项研究对 2 岁以上婴儿接种 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)差异无统计学意义。南非对接 3 剂次 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 定殖率为 71.6%,高于 HIV 阴性者 Spn 定殖率(50.9%)。多项研究显示,接种疫苗后儿童带菌率显著下降^[263]。因此,预防带菌的效果需要更多的研究加以证实。

9.7 疫苗应用后非疫苗血清型成为优势菌株的潜力 从美国 CDC 的核心细菌主动监测系统 (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 病例数在 1998/1999 年和 2007 年增加了 128%^[99]。接种能够降低社区儿童疫苗覆盖的血清型 Spn 带菌率^[264-267]。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。

9.8 <2 岁儿童是采用“3+1”还是“2+1”免疫程序 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 剂次接种 (“2+1”程序) 诱发的免疫应答和免疫记忆与标准的 3 剂次基础加 1 剂次加强程序 (“3+1”程序) 相仿^[268-273]。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。

9.9 抗体持久性与发病的关系 年长成年人在接种首剂 PPV 后产生的抗荚膜抗体在疫苗接种次年即出现明显降低^[133, 136, 274], 首次接种后 4~7 年下降到疫苗接种前水平^[136, 275-278]。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。

9.10 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。第一, 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^[17, 98, 254, 279-280]。这个数字在某些地区或用于其他年龄组时还较低。第二, 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公司能够生产此种疫苗, 从一定程度上提高了疫苗的价格。

9.11 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^[281]。另外, PCV7 和 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 RV13 联合接种组低于 PCV7 联合接种组, 但抗体阳性率在两组间差异无统计学意义^[282]。

9.12 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^[235], 还是我国已将 PPV23 纳入省级增加国家免疫规划的地区, 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。

9.13 我国 PCV13 适应症人群 目前我国批准的 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^[239]。但国外监测显示, 1 岁和 2 岁是 IPD 最易高发的两个年龄段^[46, 62]。WHO 和其他国家均有 6 月龄~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。

9.14 我国上市后 PPV23 说明书涉及的问题 目前我国批准上市应用的 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^[240-242]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。应研究同品种疫苗说明书一致性的问题。

9.15 我国 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^[283]。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, 我国建立 PD 监测系统, 开展疾病监测和相关研究非常必要。

9.16 我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人疾病发病率也有所下降^[284]; 数学模型研究显示, PCV 节约成本为 7 800 美元/生命年。其他国家也进行了相似的分析, 得出了相似的结果^[285-286]。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^[287]。这些成本效益研究结果是疫苗纳入免疫规划的关键证据。我国应加强这些方面的研究, 尤其是疫苗投入的合理成本。

10 缩略词表

| 缩写 | 英文全称 | 中文名称 |
|-------|---|-----------------|
| PCV7 | 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine | 7 价肺炎球菌结合疫苗 |
| PCV10 | 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine | 10 价肺炎球菌结合疫苗 |
| PCV13 | 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine | 13 价肺炎球菌结合疫苗 |
| PPV23 | 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine | 23 价肺炎球菌多糖疫苗 |
| ABCs | Active Bacterial Core surveillance | 核心细菌主动监测系统 |
| ACIP | Advisory Committee on Immunization Practices | 美国免疫咨询委员会 |
| AOM | Acute Otitis Media | 急性中耳炎 |
| AEFI | Adverse Events Following Immunization | 疑似预防接种异常反应 |
| CAP | Community Acquired Pneumonia | 社区获得性肺炎 |
| CI | Confidence Interval | 可信区间 |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention | 疾病预防控制中心 |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease | 慢性阻塞性肺疾病 |
| DALY | Disability-Adjusted Life Year | 伤残调整生命年 |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay | 酶联免疫吸附测定 |
| EIA | Enzyme Immunoassay | 酶免疫检测 |
| GDP | Gross Domestic Product | 国内生产总值 |
| GBS | Guillain-Barre syndrome | 吉兰-巴雷综合征 |
| GMC | Geometric Mean Concentration | 几何平均浓度 |
| GMT | Geometric Mean Titer | 几何平均滴度 |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus | 人类免疫缺陷病毒 |
| IRR | Incidence Rate Ratio | 发生率比 |
| IPD | Invasive Pneumococcal Disease | 侵袭性肺炎球菌性疾病 |
| MLST | Multilocus Sequence Typing | 多位点序列分型 |
| MLVA | Multiple-Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis | 多位点可变数目串联重复序列分析 |
| NIPD | Non-Invasive Pneumococcal Disease | 非侵袭性肺炎球菌性疾病 |
| OR | Odds Ratio | 比值比 |
| OPA | Opsonophagocytic Assay | 体外调理吞噬实验 |
| PCR | Polymerase Chain Reaction | 酶联免疫吸附试验 |
| PCV | Pneumococcal Conjugate Vaccine | 肺炎球菌结合疫苗 |
| PFGE | Pulsed Field Gel Electrophoresis | 脉冲场凝胶电泳 |
| PD | Pneumococcal Diseases | 肺炎球菌性疾病 |
| QALY | Quality Adjusted Life Year | 质量调整生命年 |
| RR | Relative Risk | 相对危险度 |
| SCD | Sickle Cell Disease | 镰状细胞病 |
| Spn | Streptococcus pneumoniae | 肺炎球菌 |
| VAERS | Vaccine Adverse Events Reporting System | 美国疫苗不良事件报告系统 |
| VSD | Vaccine Safety Data link | 疫苗安全数据链接 |
| WHO | World Health Organization | 世界卫生组织 |



[本文由王华庆、安志杰执笔；参与编写的专家（按姓氏拼音排序，排名不分先后）：安志杰、胡咏梅、李军宏、李克莉、李燕、李艺星、宁桂军、秦颖、邵祝军、王华庆、王亚敏、吴丹、武文娣、姚开虎、赵红庆；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）：陈言、崔富强、高立冬、李琦、刘大卫、刘国华、刘燕敏、罗会明、马玉杰、庞星火、王青、徐爱强、许国璋、杨维中、杨永弘、姚文清、尹遵栋、张少白、张颖、郑慧贞、周剑惠、周莉薇]

参考文献

- [1] WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87 (14): 129-144.
- [2] 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]. Lancet, 2009, 374 (9693): 893-902.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中国妇幼卫生事业发展报告(2011) [EB/OL]. (2011-09-21) [2018-01-08]. <http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20110921/001e3741a4740fe3bdab01.pdf>.
- [4] 孙谨芳, 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] WHO. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2007--conclusions and recommendations [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2008, 83 (1): 1-15.
- [8] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines (sixth edition) [M]. ELSEVIER, 2013: 542.
- [9] 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.
- [10] Pennington JE. Treating respiratory infections in the era of cost control [J]. Am Fam Physician, 1986, 33 (2): 153-160.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, *et al.* Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients [J]. Vaccine, 2011, 29 (4): 675-680.
- [17] 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]. Clin Infect Dis, 2000, 30 (1): 100-121.
- [18] 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]. Clin Diagn Lab Immunol, 1997, 4 (4): 415-422.
- [19] Winkelstein JA, Smith MR, Shin HS. The role of C3 as an opsonin in the early stages of infection [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1975, 149 (2): 397-401.
- [20] Romero-Steiner S, Frasch CE, Carlone G, *et al.* Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines [J]. Clin Vaccine Immunol, 2006, 13 (2): 165-169.
- [21] Taylor SN, Sanders CV. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection [J]. Am J Med, 1999, 107 (1A): 12S-27S.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
- [25] 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]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35 (3): 316-321.
- [26] Song JH. Advances in pneumococcal antibiotic resistance [J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7 (5): 491-498.
- [27] 姚开虎, 王立波, 赵根明, 等. 四家儿童医院住院肺炎病例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.
- [28] 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 (09): 1349-1352.
- [29] 王启, 张菲菲, 赵春江, 等. 2010-2011 年中国肺炎链球菌耐药性和血清型研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (2): 106-112.
- [30] Kang LH, Liu MJ, Xu WC, *et al.* Molecular epidemiology of pneumococcal isolates from children in China [J]. Saudi Med J, 2016, 37 (4): 403-413.
- [31] Yao KH, Wang LB, Zhao GM, *et al.* Pneumococcal serotype distribution and antimicrobial resistance in Chinese children hospitalized for pneumonia [J]. Vaccine, 2011, 29 (12): 2296-2301.
- [32] 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]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (3): 1418-1426.
- [33] WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82 (12): 93-104.
- [34] Yao KH, Yang YH. *Streptococcus pneumoniae* diseases in

- Chinese children: past, present and future [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (35): 4425-4433.
- [35] 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.
- [36] Advisory Committee on Immunization P. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2000, 49 (RR-9): 1-35.
- [37] 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]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34 (1): 177-186.
- [38] Pereiro I, Díez-Domingo J, Segarra L, *et al.* Risk factors for invasive disease among children in Spain [J]. *J Infect*, 2004, 48 (4): 320-329.
- [39] Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, *et al.* The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6 (4): 288-301.
- [40] Roy S, Knox K, Segal S, *et al.* MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9317): 1569-1573.
- [41] 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]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 Suppl 2: S27-72.
- [42] CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1997, 46 (RR-8): 1-24.
- [43] ECDC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during an inter-pandemic period Stockholm, January 2007 [J/OL]. [2018-01-03]. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0701_TER_Use_of_pneumococcal_polysaccharide_vaccine.pdf.
- [44] Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, *et al.* Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease [J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4 (7): 445-455.
- [45] CDC. Recommended Adult Immunization Schedule --- United States, October 2006--September 2007 [J/OL]. [2018-01-03]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a10.htm>.
- [46] 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]. *JAMA*, 2001, 285 (13): 1729-1735.
- [47] Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, *et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (10): 681-689.
- [48] Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, *et al.* Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (9): 1346-1352.
- [49] Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, *et al.* Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (20): 2082-2090.
- [50] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (22): 2355-2365.
- [51] Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, *et al.* Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation [J]. *Am J Med*, 2005, 118 (3): 285-291.
- [52] Toschke AM, Arenz S, von Kries R, *et al.* No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections [J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93 (3): 218-220.
- [53] 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]. *J Infect Dis*, 2008, 198 (7): 962-970.
- [54] CDC. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006, 55 (18): 511-515.
- [55] WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [EB/OL]. [2018-01-03]. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimated/Pneumonib/en#.
- [56] Walker CL, Rudan I, Liu L, *et al.* Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9875): 1405-1416.
- [57] 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]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1151-1210.
- [58] Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14 (3): e197-209.
- [59] Karstaedt AS, Khoosal M, Crewe-Brown HH. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (5): 454-457.
- [60] Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, *et al.* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9465): 1139-1146.

- [61] Roca A, Sigauque B, Quinto L, *et al.* Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique [J]. *Trop Med Int Health*, 2006, 11 (9): 1422-1431.
- [62] Bjornson G, Scheifele D, Binder F, *et al.* Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children; Vancouver, 1994-1998 [J]. *Can Commun Dis Rep*, 2000, 26 (18): 149-151; discussion 151-142.
- [63] Eskola J, Takala AK, Kela E, *et al.* Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland [J]. *JAMA*, 1992, 268 (23): 3323-3327.
- [64] von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, *et al.* Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 (2): 482-487.
- [65] CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases-Pneumococcal Disease [EB/OL]. [2018-01-03]. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.htm>.
- [66] Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin [J]. *Braz J Infect Dis*, 2006, 10 (6): 396-399.
- [67] Avner JR, Baker MD. Occult bacteremia in the post-pneumococcal conjugate vaccine era; does the blood culture stop here [J]. *Acad Emerg Med*, 2009, 16 (3): 258-260.
- [68] Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, *et al.* Occult bacteremia from a pediatric emergency department; current prevalence, time to detection, and outcome [J]. *Pediatrics*, 2000, 106 (3): 505-511.
- [69] WHO. DALY estimates, 2000-2015. Global summary estimates [EB/OL]. [2018-01-03]. http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_DALY_Global_2000_2015.xls?ua=1.
- [70] DALYs GBD, Collaborators H. 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]. *Lancet*, 2016, 388 (10053): 1603-1658.
- [71] Murray CJ, 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]. *Lancet*, 2012, 380 (9859): 2197-2223.
- [72] Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, *et al.* Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults [J]. *Vaccine*, 2010, 28 (31): 4955-4960.
- [73] Petit G, De Wals P, Law B, *et al.* Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children [J]. *Can J Infect Dis*, 2003, 14 (4): 215-220.
- [74] 国家卫生和计划生育委员会. 2015 中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版, 2015.
- [75] 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 (01): 18-21+12.
- [76] Ning G, Wang X, 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]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017 (1): 0.
- [77] Tao LL, Hu BJ, He LX, *et al.* Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125 (17): 2967-2972.
- [78] 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]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25 (6): 369-374.
- [79] 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]. *Lancet*, 2016, 387 (10015): 251-272.
- [80] Limcangco MR, Salole EG, Armour CL. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b meningitis in Manila, Philippines, 1994 to 1996 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (1): 7-11.
- [81] 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 Infect*, 2002, 44 (1): 22-25.
- [82] Hussain IH, Sofiah A, Ong LC, *et al.* Haemophilus influenzae meningitis in Malaysia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17 (9 Suppl): S189-190.
- [83] 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.
- [84] 卫生福利部统计处. 全民健康保险医疗统计[EB/OL]. [2018-01-03]. http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604.
- [85] 卫生福利部统计处. 死因统计[EB/OL]. [2018-01-03]. http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1610.
- [86] 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 Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48 (4): 413-418.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange [EB/OL]. [2018-01-03]. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

- [91] 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]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (7): 1681-1687.
- [92] 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.
- [93] 邸明芝, 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.
- [94] 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.
- [95] 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 (04): 71-75.
- [96] 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.
- [97] 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 Med Econ*, 2014, 17 (5): 312-319.
- [98] 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 Med*, 2010, 7 (10): e1000348.
- [99] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, *et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201 (1): 32-41.
- [100] 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.
- [101] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (3): 203-207.
- [102] 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.
- [103] 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 Med Microbiol*, 2008, 57 (Pt 4): 480-487.
- [104] Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech Republic and serotype coverage by vaccines, 1997-2006 [J]. *Epidemiol Infect*, 2009, 137 (4): 562-569.
- [105] 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.
- [106] 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 (06): 547-555.
- [107] 傅锦坚, 丁燕玲, 徐少林, 等. 中国内地健康儿童鼻咽携带肺炎链球菌及其血清型分布的系统评价[J]. //中国微生物学会临床微生物学专业委员会. 第七届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛论文汇编, 宁波, 2016. 北京: 中国微生物学会临床微生物学专业委员会, 2016
- [108] 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 Rev Vaccines*, 2017, 16 (10): 997-1006.
- [109] Mac LC, Hodges RG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides [J]. *J Exp Med*, 1945, 82: 445-465.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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 (01): 5-7.
- [113] 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]. *Infect Immun*, 2000, 68 (2): 796-800.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] Lee LH, Lee CJ, Frasch CE. Development and evaluation of pneumococcal conjugate vaccines: clinical trials and control tests [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2002, 28 (1): 27-41.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2011, 10 (7): 951-980.

- [120] Wysocki 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.
- [121] Frenck RJ, 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30 (12): 1086-1091.
- [122] Grimprol 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: proceedings of the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Brussels, Belgium, [C]. 2009.
- [123] Silfverda SA, Ftdmark 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, *Vaccine*, 2013, 31 (9): 1284-1292.
- [124] 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.
- [125] Greenberg 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.
- [126] 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.
- [127] Goldblatt D, Southern J, Andrews N, *et al.* The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (9): 1318-1325.
- [128] Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (2): 241-248.
- [129] 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]. *Immun Ageing*, 2005, 2: 10.
- [130] Carson PJ, Nichol KL, O'Brien J, *et al.* Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160 (13): 2017-2024.
- [131] 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.
- [132] Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16 (2): 308-318.
- [133] 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.
- [134] Simonsen V, Brandao AP, Brandileone MC, *et al.* Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38 (2): 251-260.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] Lackner TE, Hamilton RG, Hill JJ, *et al.* Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin G seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill older subjects [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51 (2): 240-245.
- [138] Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, *et al.* First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants [J]. *Pediatr Infect Dis*, 1986, 5 (1): 45-50.
- [139] Temple K, Greenwood B, Inskip H, *et al.* Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in African children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1991, 10 (5): 386-390.
- [140] 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]. *Rev Infect Dis*, 1981, 3 Suppl: S97-107.
- [141] Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, *et al.* Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants [J]. *J Infect Dis*, 2004, 190 (3): 551-557.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] 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-blind, active control, phase III trial [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11 (10): 2425-2433.
- [145] FDA. Approved Vaaine Products. Prevnar 13 [EB/OL]. [2018-01-03]. <http://www.fda.gov/downloads/Biologics Blood Vaccines/Vaccines/Approved Products/UCM201669.pdf>.
- [146] European Medicines Agency. European public assessment report. PCV13. EMA/798877/2009 [EB/OL]. [2018-01-03]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessmen_report/human/001104/WC500057250.pdf.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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]. *Am J Transplant*, 2007, 7 (3): 633-638.
- [150] McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181 (2): 757-760.
- [151] 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 Transplant*, 2001, 28 (7): 681-687.
- [152] 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.
- [153] Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, *et al.* Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (5): e35-44.
- [154] Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, *et al.* Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2009, 20 (2): 69-74.
- [155] Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations [J]. *JAMA*, 1993, 270 (15): 1826-1831.
- [156] Smets F, Bourgois A, Vermeylen C, *et al.* Randomised re-vaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (29): 5278-5282.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] 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 Infect Dis*, 1996, 173 (1): 256-258.
- [160] 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]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13 (5): 540-544.
- [161] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (3): 187-195.
- [162] 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]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 (4): CD004977.
- [163] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, *et al.* Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (6): 403-409.
- [164] 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 [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9568): 1179-1186.
- [165] 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.
- [166] Demczuk WH, Martin I, Griffith A, *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.
- [167] 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.

- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] 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]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5): 387-394.
- [171] 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.
- [172] Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, *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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33 (7): 753-759.
- [173] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33 (6): 637-642.
- [174] Zhao AS, Boyle S, Butrymowicz A, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on otitis media bacteriology [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78 (3): 499-503.
- [175] 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.
- [176] 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.
- [177] Olarte L, Hulten KG, Lamberth L, *et al.* Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on chronic sinusitis associated with Streptococcus pneumoniae in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33 (10): 1033-1036.
- [178] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31 (3): 297-301.
- [179] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33 (5): 504-510.
- [180] 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.
- [181] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, *et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325 (21): 1453-1460.
- [182] Moberley SA, Holden J, Tatham DP, *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 (1): CD000422.
- [183] Huss A, Scott P, Stuck AE, *et al.* Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2009, 180 (1): 48-58.
- [184] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19 (4): 353-363.
- [185] Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, *et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (18): 1747-1755.
- [186] Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity [J]. *Virology*, 2008, 5: 52.
- [187] French N, Gordon SB, Mwalukomo T, *et al.* A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (9): 812-822.
- [188] 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.
- [189] Steens A, Vestrheim DF, Aaberge IS, *et al.* A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142 (12): 2471-2482.
- [190] 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.
- [191] 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, (03): 196-200.
- [192] 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]. *Ther Adv Drug Saf*, 2015, 6 (6): 206-211.
- [193] 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]. Atlanta: Georgia state university, 2011.

- [194] 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.
- [195] Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, *et al.* Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11 (1): 172-177.
- [196] Berhane Y, Worku A, Demissie M, *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.
- [197] 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.
- [198] 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, (04): 390-391.
- [199] 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, (09): 798-800.
- [200] Miller ER, Moro PL, Cano M, *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.
- [201] 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.
- [202] Jackson LA, Benson P, Sneller VP, *et al.* Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *JAMA*, 1999, 281 (3): 243-248.
- [203] 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 (02): 121-131, 200.
- [204] 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 (02): 125-137.
- [205] 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 (01): 1-12, 66.
- [206] 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 (05): 385-397.
- [207] 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 (02): 97-109.
- [208] Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, *et al.* Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months [J]. *Pediatrics*, 2016, 138 (1) .
- [209] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 (5): 438-440.
- [210] 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.
- [211] 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 Surveill*, 2015, 20 (7): 21-28.
- [212] Tseng HF, Sy LS, Liu IL, *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.
- [213] Littlejohn 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]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11 (7): 1828-1835.
- [214] 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.
- [215] Ghaffar F. The safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, 4 (4): 631-636.
- [216] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 (8): 688-692.
- [217] Saokaew S, Rayanakorn A, Wu DB, *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.
- [218] Wu DB, Chaiyakunapruk N, Chong HY, *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.
- [219] IVR. Global Vaccine Introduction and Implementation 2017. 3. [EB/OL]. [2018-01-03] .http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/

- view-hub/ivac-view-hub-report-2017-march.pdf.
- [220] Hu S, Qiang S, Song S, *et al.* Estimating the Cost-Effectiveness of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Shanghai, China [J]. *Value Health Reg Issu*, 2014, 3 (1): 197-204.
- [221] 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 Infect Dis*, 2015, 15: 284.
- [222] 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.
- [223] Mo X, Tobe RG, 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35 (11): e353-e361.
- [224] 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 (01): 49-52.
- [225] Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, *et al.* Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16 (2): 93-107.
- [226] Ogilvie 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.
- [227] 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.
- [228] Zhao D, Gai Tobe R, 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.
- [229] 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.
- [230] 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.
- [231] 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的成本效果分析 [J]. *海峡药学*, 2013, 25 (6): 274-275.
- [232] 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.
- [233] 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.
- [234] 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.
- [235] Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease C, *et al.* 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 Recomm Rep*, 2010, 59 (RR-11): 1-18.
- [236] 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]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61 (40): 816-819.
- [237] 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]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62 (25): 521-524.
- [238] CDC. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years—united states, 2010 [J]. *JAMA*, 2010, 303 (9): 828-828.
- [239] 辉瑞医学信息网站. 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗说明书 [EB/OL]. [2018-01-03]. <https://www.pfizermedicalinformation.cn/OpenDocument.aspx?DocumentID=a5025aa8-0085-4a96-8f78-d407aaef1deb&Type=PackageInserts>.
- [240] 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) [EB/OL]. [2018-01-03]. <http://www.cdibp.com/list.asp?menu=10&submenu=30>.
- [241] 云南沃森生物技术股份有限公司. 23 价肺炎球菌多糖疫苗 [EB/OL]. [2018-01-03]. <http://www.walvax.com/Info/5/6/index.aspx>.
- [242] 默沙东 (中国) 有限公司. 23 价肺炎球菌多糖疫苗说明书 [EB/OL]. [2018-01-03]. <http://www.msdchina.com.cn/SiteCollectionDocuments/nmf.pdf>.
- [243] 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 World Health Organ*, 2008, 86 (5): 356-364.
- [244] 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 World Health Organ*, 2008, 86 (5): 390-398C.
- [245] Werno AM, Murdoch DR. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (6): 926-932.
- [246] Weinberger DM, Trzcinski K, Lu YJ, *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5 (6): e1000476.
- [247] AlonsoDeVelasco E, Verheul AF, Verhoef J, *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis, and

- vaccines [J]. *Microbiol Rev*, 1995, 59 (4): 591-603.
- [248] Melin M, Trzcinski K, Antonio M, *et al*. Serotype-related variation in susceptibility to complement deposition and opsonophagocytosis among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Infect Immun*, 2010, 78 (12): 5252-5261.
- [249] Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, *et al*. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms [J]. *Infect Immun*, 2010, 78 (2): 704-715.
- [250] Coles CL, Kanungo R, Rahmathullah L, *et al*. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young South Indian infants [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20 (3): 289-295.
- [251] 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]. *Microb Drug Resist*, 1997, 3 (2): 159-163.
- [252] Obaro SK. Prospects for pneumococcal vaccination in African children [J]. *Acta Trop*, 2000, 75 (2): 141-153.
- [253] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17 (4): 287-293.
- [254] 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]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (1): 122-140.
- [255] Fenoll A, Jado I, Vicioso D, *et al*. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999 [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2000, 89 (435): 44-50.
- [256] 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]. *Am J Epidemiol*, 2004, 160 (3): 270-278.
- [257] 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]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33 (4): 421-427.
- [258] Kaltoft, 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 Paediatr Suppl*, 2000, 89 (435): 3-10.
- [259] Doit C, Loukil C, Geslin P, *et al*. Phenotypic and genetic diversity of invasive pneumococcal isolates recovered from French children [J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40 (8): 2994-2998.
- [260] Song JH, Dagan R, Klugman KP, *et al*. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (17): 2728-2737.
- [261] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, *et al*. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (26): 1917-1924.
- [262] Hicks LA, Chien YW, Taylor TH J, *et al*. Outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996-2003 [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53 (7): 631-639.
- [263] 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]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (1): 8-15.
- [264] 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): e408-413.
- [265] 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.
- [266] Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, *et al*. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska [J]. *J Infect Dis*, 2004, 190 (11): 2031-2038.
- [267] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 (11): 969-973.
- [268] Russell FM, Balloch A, Tang ML, *et al*. Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (41): 5685-5691.
- [269] Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29 (8): 756-762.
- [270] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 (2): 108-114.
- [271] Esposito S, Pugini L, Bosis S, *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.
- [272] 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 (4): 312-319.

- [273] 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.
- [274] de Roux A, 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]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (7): 1015-1023.
- [275] Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, *et al.* Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly [J]. *J Infect Dis*, 1997, 176 (4): 1100-1104.
- [276] Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, *et al.* Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease [J]. *Arch Intern Med*, 1994, 154 (19): 2209-2214.
- [277] Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 21 (3): 616-620.
- [278] Musher DM, Groover JE, Rowland JM, *et al.* Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17 (1): 66-73.
- [279] Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9260): 950-952.
- [280] Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5 (2): 83-93.
- [281] Shelly MA, Pichichero ME, Treanor JJ. Low baseline antibody level to diphtheria is associated with poor response to conjugated pneumococcal vaccine in adults [J]. *Scand J Infect Dis*, 2001, 33 (7): 542-544.
- [282] 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.
- [283] 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.
- [284] Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, *et al.* Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 (6): 494-501.
- [285] 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.
- [286] Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, *et al.* Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland [J]. *Vaccine*, 2003, 21 (23): 3273-3281.
- [287] 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]. *Lancet*, 2007, 369 (9559): 389-396.

收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-01-08 责任编辑:孙玉婷

论文撰写规范

图位:以排于首次提及的相应正文所在自然段落后为宜,或简单集中于文末。

插图宽度:以占一栏或两栏宽度为宜,图旁一般不串文。病理(组织)切片图应注明染色方法、放大或缩小倍数,插图为黑白图,若需作彩色图,应注明,并另付制作彩色图的制版费。插图应具有自明性。

座标图:纵横座标轴的标目均应平行排在标轴外,纵轴标目以“顶左底右”排。标目由物理量名称、符号和相应单位组成。量与单位间用斜线隔开。座标轴上应标明标值线(刻度线)和标值,否则,应在座标轴尾端画出箭头。

图题:一律排在图下方。图序号使用阿拉伯数字,全文从“1”开始连续编码,只有1幅图也应编1。插图必须具有自明性。

图中注释或说明语均放于图与图题之间。