·专题报道·

中国肺炎球菌病疾病负担研究进展

宁桂军，尹遵栋

【摘　要】肺炎链球菌可引起肺炎、脑膜炎、菌血症等严重疾病以及鼻窦炎、中耳炎等轻型疾病，是全球婴幼儿和成人发病和死亡的主要病原。本文通过描述肺炎链球菌病的疾病负担，为肺炎球菌疫苗的免疫策略和卫生经济学评价提供参考依据。

【关键词】肺炎链球菌病；疾病负担；研究进展

中图分类号:R 378.1+2　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2018)11-1453-03　**DOI:**10.11847/zgggws1121525

Progress in researches on burden of diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* in China

NING Gui-jun, YIN Zun-dong (*National Immunization Program*, *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, *Beijing* 100050, China)

【**Abstract**】 *Streptococcus pneumoniae* (Sp) is the pathogen of a number of common diseases, ranging from serious diseases such as pneumonia, meningitis, bacteremia to milder but common infections such as sinusitis and otitis media. Sp is the main pathogen of deaths among infants and adults around the world. We summarize the burden of disease caused by Sp in China for providing evidences to developing immunization strategy and health economic evaluation of pneumococcal vaccine.

【**Key words**】 *Streptococcus pneumoniae*; burden of disease; research progress

肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*），又称肺炎球菌，是全球细菌性肺炎和脑膜炎的主要病因，可导致菌血症、急性中耳炎、鼻窦炎、气管炎等疾病。肺炎链球菌常定殖于健康人群的鼻咽部，通过飞沫传播、直接接触或通过被呼吸道排出物新污染的物品间接传播，人群普遍易感。为描述肺炎链球菌病的疾病负担，为肺炎链球菌疫苗的免疫策略和卫生经济学评价提供参考依据，本文对中国肺炎链球菌病的疾病负担进行综述如下。

1　肺炎链球菌病疾病负担概况

肺炎链球菌是全球婴幼儿和成人发病和死亡的主要病原，有 90 多个血清型，其血清型分布受年龄、地理、时间、疫苗、疾病类型和严重程度等因素影响。疾病负担研究通常用于比较疾病、伤残和早亡对健康和社会经济的影响，包括流行病学负担和经济负担[1]。由于疾病类型多、病因学诊断困难、流行病学动态变化、疫苗应用、缺乏监测系统等原因，大多数国家缺乏肺炎链球菌病的疾病负担资料，WHO 主要通过发达国家的数据和数学模型来估算全球的疾病负担。

2　流行病学负担

WHO 估计，2008 年全球 < 5 岁儿童死亡病例中，肺炎链球菌引起的死亡为 47.6 万例，主要发生在非洲和亚洲的发展中国家[2]。Walker 等[3]估计，2010 年全球 < 5 岁儿童肺炎病例中，肺炎链球菌引起的发病和死亡分别为 258.5 和 41.1 万例；其中在西太平洋地区，肺炎链球菌引起的发病和死亡分别为 26.3 和 2 万例。目前中国尚未开展全国性或全人群肺炎链球菌病的疾病监测，缺乏肺炎链球菌病的疾病负担，尤其是青少年和成人的疾病负担。Chen 等[4]利用 1980 — 2008 年发表的以社区和医院为基础的文献估计了 2000 年中国 < 5 岁儿童肺炎链球菌病的疾病负担，其中肺炎发病和死亡分别为 260 768 和 10 703 例，脑膜炎发病和死亡分别为 902 和 75 例，研究结果低于国外研究数据[5]，低估了疾病负担。

2.1　肺炎链球菌肺炎　肺炎链球菌肺炎潜伏期短，症状通常包括突发高热、畏寒或寒战，国内菌血症肺炎的比例较低。在肺炎链球菌肺炎的诊断中，常规检测方法对非菌血症肺炎的特异性和敏感性较低，容易造成漏诊。据 2017 年中国卫生和计划生育统计年鉴[6]显示，2013 年全国 2 周内全人群肺炎就诊率为 0.6 ‰；2016 年全国肺炎出院人数为 326.28 万，< 5、5 ~ 14、15 ~ 44、45 ~ 59 和 ≥ 60 岁的构成比分别为 61.3 %、11.2 %、5.4 %、5.8 % 和 16.3 %，病死率平均为 0.49 %。Guan 等[7]系统评价显示，1985 —

作者单位:中国疾病预防控制中心免疫规划中心，北京 100050
作者简介:宁桂军（1981 – ），男，山东青岛人，副研究员，博士，主要从事流行病学与计划免疫工作。
通信作者:尹遵栋，E-mail: yinzd@chinacdc.cn
数字出版日期: 2018 - 10 - 12 14:15
数字出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20181012.1412.012.html

2008 年中国大陆 < 1 岁儿童肺炎的发病率为 0.01 ~ 0.68 次/人年，< 5 岁儿童临床诊断肺炎的发病率为 0.06 ~ 0.27 次/人年。宁桂军等[8]调查显示，2016 年甘肃省白银市 < 5 岁儿童肺炎发病密度估计为 0.074/人年，其中 0 岁最低（0.044/人年），1 岁最高（0.088/人年）。受大多数医疗机构细菌检测能力弱、抗生素滥用等因素的影响，国内肺炎病例中，肺炎链球菌检出率较低。Ning 等[9]系统评价显示，< 5 岁儿童肺炎病例中肺炎链球菌检出率为 5.2 % ~ 11.0 %，低于全球 17 % 的平均水平。国内调查发现，老人肺炎中肺炎链球菌检出率地区差异较大，为 3.0 % ~ 71.5 %[10 – 14]。美国的一项研究表明，有 36 % 的成人社区获得性肺炎和 50 % 的医院获得性肺炎是由肺炎链球菌引起的[15]。

2.2 肺炎链球菌脑膜炎 肺炎链球菌脑膜炎常见的症状包括头痛、嗜睡、呕吐、烦躁不安、发热、颈项强直、脑神经症状、惊厥和昏迷，病死率约为 30 %，在老年病例中可高达 80 %。在幸存者中，有 15 % ~ 30 % 的病例有神经后遗症，包括智力迟钝、脑瘫、听力丧失以及惊厥等。2005 年之前，约 10 % ~ 30 % 的儿童细菌性脑膜炎是由肺炎链球菌引起的[16]。孙谨芳等[17]利用 2010 年全球疾病负担研究结果评估了中国肺炎链球菌脑膜炎的疾病负担，结果显示 < 1 和 1 ~ 4 岁儿童的发病率分别为 9.21/10 万和 5.56/10 万，病死率分别为 6.23 % 和 4.26 %。据死因监测系统估计，2013 年全国肺炎链球菌脑膜炎死亡 1 787 例（95 % *CI* = 1 474 ~ 2 023 例）[18]。

2.3 菌血症 国内少见菌血症相关的研究，也无专门的监测系统，可能严重低估了菌血症的疾病负担。美国 < 2 岁儿童侵袭性肺炎链球菌病中，约 70 % 的病例是无明确感染部位的菌血症，菌血症肺炎占肺炎的 12 % ~ 16 %；美国全人群菌血症肺炎占肺炎的 25 % ~ 30 %；菌血症患者总病死率约 20 %，老年病例可高达 60 %[15]。菌血症的发病情况与种族、地域和经济无关，但与年龄有关[19]，且受疫苗接种的影响。台湾地区的全民健康保险医疗统计中，菌血症是必须报告的疾病。台湾地区研究显示，有 8.5 % 的儿童菌血症是由肺炎链球菌引起的[20]，低于欧美国家 50 % ~ 90 % 的水平[21 – 23]。

2.4 中耳炎 据报道，有 18 % ~ 55 % 的美国中耳炎患者检测出肺炎链球菌[24 – 27]。中耳炎也是儿科最常见的就诊原因。2001 年台湾地区 3 013 名 3 ~ 6 岁儿童中，中耳炎的发病率为 9.82 %，中耳渗出率为 5.24 %[28]；2005 — 2007 年湖北武汉市幼儿园儿童分泌性中耳炎的发病率为 6.67 %[29]；2006 — 2007 年山东滨州市 2 ~ 7 岁儿童分泌性中耳炎的发病率平均为 6.25 %，其中 2 ~ 3、4 ~ 5 和 6 ~ 7 岁的发病率分别为 19.65 %、5.85 % 和 2.68 %[30]；2008 — 2013 年河北唐山市 0 ~ 3 和 4 ~ 6 岁儿童急性中耳炎的发病率分别为 56.3 % 和 29.2 %[31]。肺炎链球菌是急性中耳炎的常见病因，常见并发症包括乳突炎和脑膜炎。2014 年陕西西安市 290 份儿童急性中耳炎的分泌物中，肺炎链球菌检出率为 18.73 %[32]；江苏苏州市调查显示肺炎链球菌在中耳抽吸物中占 47.2 %[33]；河南周口市急性中耳炎患儿的脓性分泌物中肺炎链球菌的检出率为 57.6 %[34]。

2.5 其他 除此之外，还有肺炎链球菌心内膜炎，但其较为少见，约占感染性心内膜炎的 1 % ~ 3 %[35]。

3 经济负担

目前中国缺乏肺炎链球菌病的总体经济负担，虽有研究估计了全因肺炎和脑膜炎的医疗费用[36 – 40]，但数据多来自于医院病历首页或医疗保险的记录。2017 年中国卫生和计划生育统计年鉴[6]显示，2016 年不同级别医院细菌性肺炎的人均医药费不同，从县属到中央属医院的人均医药费为 4 007.9 ~ 13 619.3 元，住院天数为 7.8 ~ 10.1 d；儿童支气管肺炎的人均医药费为 2 312.6 ~ 6 236.8 元，住院天数为 6.3 ~ 7.3 d。在缺乏肺炎链球菌准确疾病负担的情况下，可利用统计年鉴数据粗略估计全人群肺炎链球菌肺炎和儿童肺炎链球菌肺炎的直接医疗费用和间接经济负担，但统计年鉴无法估算间接医疗费用。Li 等[36]2012 年在黑龙江、河北、甘肃和上海的 4 个镇开展的社区人群问卷调查显示，< 5 岁儿童临床诊断肺炎的直接医疗费用的中位数为 3 549 元；其中 < 12 和 12 ~ 23 月龄儿童费用中位数相对较高，分别为 3 900 和 4 024 元。宁桂军等[8]调查发现，2015 年白银市 < 5 岁儿童平均每人次肺炎的总经济负担为 6 215.9 元（95 % *CI* = 5 743.0 ~ 6 688.9 元），其中直接和间接经济负担分别为 4 462.8 和 1 753.1 元。刘文婷[41]2016 年开展了细菌性脑膜炎病例的回顾性调查，神经系统后遗症和听力损伤的构成比分别为 19.08 % 和 6.87 %，共调查 69 例肺炎链球菌脑膜炎，人均总经济负担为 6.38 万元，其中直接和间接经济负担分别为 5.32 和 1.06 万元。有研究表明，因传染病等原因引起的听力损伤，如未采取有效的听觉干预手段，有 95 % 的患儿将成为聋哑人，影响个人生活质量，给家庭和社会带来巨大的负担[42 – 43]。孙秉奎[42]调查发现，有 40 % 的听力损伤患儿植入了人工耳蜗。朱琳等[40]调查显示，2010 年深圳市中耳炎直接医疗成本为 74 ~ 161 元。

4 小 结

目前中国缺乏高质量的肺炎链球菌流行病学证据，难以开展接种相关疫苗与疾病负担改变的相关性研究。因此建立和维持高质量的肺炎链球菌病疾病监测以发现随时间推移疾病流行病学的变化和影响是十分重要的。疾病监测不仅覆盖免疫程序所针对的年龄组，还应包括青少年和成人，以便记录疫苗对疾病年龄模式的影响。近年来，国内外

学者进行了肺炎链球菌疫苗纳入免疫规划的卫生经济学评价[44 – 45]，但肺炎链球菌肺炎和肺炎链球菌脑膜炎等发生和死亡数据多来自国外数学模型或周边国家和地区的调查，缺少国内的调查数据；且疾病经济负担数据主要是直接医疗费用，缺少间接经济负担，而直接采用调查的经济负担数据也未进行标准化。建议各省在论证是否将相关疫苗纳入免疫规划时，应开展本地区的卫生经济学评价及辖区内肺炎和脑膜炎等疾病专项监测数据，如采用其他省份的经济负担数据，则应按人均国内生产总值对成本地区的数据进行标准化。

参考文献

[1] 胡善联. 疾病负担的研究 (上)[J]. 卫生经济研究, 2005(5): 22 – 27.

[2] World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(14): 129 – 144.

[3] Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea[J]. Lancet, 2013, 381(9875): 1405 – 1416.

[4] 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.

[5] O'briken KL, Wolfson LJ, Wtt 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.

[6] 国家卫生和计划生育委员会. 2017 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社, 2015.

[7] Guan X, Silk BJ, Li W, et al. Pneumonia incidence and mortality in Mainland China: systematic review of Chinese and English literature, 1985 – 2008[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11721.

[8] 宁桂军, 王旭霞, 刘世文, 等. 2015 — 2016 年甘肃省白银市 5 岁以下儿童社区获得性肺炎疾病负担回顾性调查[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(1): 18 – 21, 12.

[9] 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, 13(11): 2742 – 2750.

[10] 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, 2012, 125(17): 2967 – 2972.

[11] 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.

[12] 刘慧, 张天托, 吴本权, 等. 老年社区获得性肺炎住院患者的临床资料分析[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 810 – 814.

[13] 孙宏莉, 徐英春, 王辉, 等. 2004 — 2005 年中国社区获得呼吸道感染常见病原菌耐药性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(1): 24 – 29.

[14] 王辉, 俞云松, 刘勇, 等. 2002 — 2003 年中国社区呼吸道感染常见病原菌的耐药性监测[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(3): 14 – 19.

[15] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases-pneumococcal disease[M]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2015.

[16] 中华预防医学会. 肺炎链球菌性疾病相关疫苗应用技术指南 (2012 版)[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(11): 1101 – 1110.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 王媛媛, 刘钢. 儿童隐性菌血症研究现状与进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(4): 317 – 320.

[20] 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.

[21] Alpern ER, lessandrini 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.

[22] 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.

[23] Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin[J]. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2006, 10(6): 396 – 399.

[24] Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(9): 829 – 833.

[25] Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens[J]. Pediatr Infect Dis J, 1992, 11(8 Suppl): S7 – 11.

[26] Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, et al. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life[J]. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20(7): 654 – 662.

[27] Palmu AA, Jokinen JT, Kaijalainen T, et al. Association of clinical signs and symptoms with pneumococcal acute otitis media by serotype – implications for vaccine effect[J]. Clinical Infectious Diseases, 2005, 40(1): 52 – 57.

[28] Chen CH, Lin CJ, Hwang YH, et al. Epidemiology of otitis media in Chinese children[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2003, 28(5): 442 – 445.

[29] 王智楠, 陈平, 徐忠强, 等. 武汉市部分幼儿园儿童分泌性中耳炎患病率调查[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(22): 1036 – 1037.

[30] 张鹏, 王延飞, 蒲章杰, 等. 山东省滨州市儿童分泌性中耳炎流行病学调查[J]. 中华耳科学杂志, 2009, 7(4): 367 – 370.

[31] 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.

[32] 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.

[33] Ding Y, Geng Q, Tao Y, et al. Etiology and epidemiology of children with acute otitis media and spontaneous otorrhea in Suzhou, China[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(5): e102 – 106.

[34] 杨庆军. 关于儿童急性中耳炎肺炎链球菌分离株的临床分布特点和药物敏感性分析[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(4): 772 – 774.

[35] 彭文伟. 现代感染性疾病与传染病学[M]. 北京: 科学出版社, 2000.

[36] 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.

[37] 周勇, 陈泽玲, 王缃赟. 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.

[38] 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.

[39] 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.

[40] 朱琳, 刘国恩, 李冬美, 等. 儿童七价肺炎球菌结合疫苗的成本效果分析[J]. 中国卫生经济, 2013, 32(4): 71 – 75.

[41] 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.

[42] 孙秉奎. 2009 — 2013 年郑州市新生儿听力筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(4): 571 – 573.

[43] Vos B, Lagasse R, Leveque A. Main outcomes of a newborn hearing screening program in Belgium over six years[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2014, 78(9): 1496 – 1502 .

[44] Mo X, Gai Tobe R, 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 – 361.

[45] 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.

收稿日期: 2018 - 05 - 29　（郭薇编校）