

· 专题报道 —— 肺炎球菌性疾病的免疫预防 ·

23 价肺炎球菌多糖疫苗在慢性阻塞性肺疾病患者中的免疫原性和效果*



李燕, 张琳, 安志杰, 王华庆

【摘要】肺炎球菌是导致慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者感染急性加重的主要病原体之一。世界卫生组织等权威机构均推荐 COPD 患者接种肺炎球菌疫苗,但肺炎球菌疫苗对 COPD 患者的保护作用尚存在争议。本文通过检索国内外截止到 2020 年 7 月发表的最新文献资料,梳理和综述 COPD 患者接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPSV23)的免疫原性和效果,为制定我国应用疫苗预防 COPD 急性加重的免疫策略提供依据。

【关键词】23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPSV23);慢性阻塞性肺疾病(COPD);免疫原性;效果

中图分类号:R 186 文献标识码:A 文章编号:1001-0580(2021)04-0580-04 DOI:10.11847/zggws1131897

Immunogenicity and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review

LI Yan, ZHANG Lin, AN Zhi-jie, et al (*National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China*)

【Abstract】 *Pneumococcus* is one of main pathogens leading to infectious acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The World Health Organization and other authoritative organizations recommend that COPD patients should be vaccinated with pneumococcal vaccine, but protective effect of pneumococcal vaccine on COPD patients is still controversial. By searching relevant literatures published in China and other countries till July 2020, we reviewed the immunogenicity and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) in COPD patients to provide evidences for formulating immunization strategies for the prevention of acute exacerbation of COPD patients in China.

【Key words】 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; chronic obstructive pulmonary disease; immunogenicity; effectiveness

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种破坏性的肺部疾病,以不完全可逆的气流受限为特征,气流受限通常呈进行性发展。COPD 不仅造成呼吸功能损坏,还会影响循环功能,严重者可危及生命^[1]。COPD 常分为稳定期和急性加重期,急性加重的复发是导致 COPD 死亡主要原因^[2-3]。虽然部分 COPD 急性加重是由宿主和环境因素之间的复杂相互作用引起的,但大多数急性加重是由病毒和细菌等病原体感染引起^[4-5]。肺炎球菌是呼吸道感染常见的病原体之一,且易导致慢阻肺患者急性加重^[3,6]。

23 价肺炎球菌多糖疫苗(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23)可预防肺炎球菌性疾病,含有 23 种(1、2、3、4、5、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F)肺炎球菌血清型,覆盖了 90% 以上全球

侵袭性肺炎球菌疾病(invasive pneumococcal disease, IPD)致病血清型^[7],包括最常见的耐药血清型及我国流行的血清型^[8]。PPSV23 最早于 1983 年上市^[7],我国自行研发的 PPSV23 于 2007 年投入使用^[9]。世界卫生组织等权威机构和我国发布的慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)均推荐慢阻肺患者接种 PPSV23^[10-12],但肺炎球菌疫苗对 COPD 患者的保护作用仍存在争议^[13]。本文检索截止到 2020 年 7 月发表的最新文献资料,对 COPD 患者接种 PPSV23 的免疫原性和效果进行综述,为制定我国应用 PPSV23 预防 COPD 急性加重的免疫策略提供依据。

1 PPSV23 在 COPD 患者中的免疫原性

1.1 1 剂次 PPSV23 的免疫原性 COPD 患者接种 1 剂次 PPSV23 可诱导显著的免疫应答。中国台湾的一项研究用酶联免疫吸附法测定 PPSV23 免疫前后

* 基金项目:国家重点研发计划课题(2017YFC1309304)

作者单位:中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 中国 100050

作者简介:李燕(1987-),女,山东青州人,副研究员,硕士,主要从事疫苗上市后效果和安全性评价工作。

血清标本中 4、6B、7F、9V、14、18C、19F 和 23F 8 种血清型的特异性抗荚膜多糖 (capsular polysaccharide, CPS) IgG 浓度 ($\mu\text{g/mL}$)。结果表明疫苗接种前 8 种血清型的血清 IgG 抗体浓度 $>1\mu\text{g/mL}$ 的比例在 27.5% (7F) 到 96.2% (14)。各血清型抗体浓度在 <65 岁和 ≥ 65 岁间无统计学差异。疫苗接种后各血清型抗体浓度 2 倍增高的比例从 84% (18C) 到 90% (7F/9V/19F)。不同年龄组间各血清型抗体水平无统计学差异。该研究表明中国台湾老年 COPD 患者接种 PPSV23 后可诱导显著的抗体应答, 支持 >65 岁 COPD 患者接种 PPSV23 疫苗^[14]。日本的一项研究同时测定了慢性肺病患者接种 PPSV23 前后的 14、19F、6B、23F 型血清 IgG 抗体浓度和功能性杀伤抗体 (opsonophagocytic antibodies, OPA), 患者平均年龄 77 岁, 疫苗接种后 4 种型特异性 IgG 抗体几何平均浓度 (geometric mean concentration, GMC) 和 OPA 抗体几何平均滴度 (geometric mean titer, GMT) 均显著升高^[15]。

疫苗接种前的血清抗体浓度可能会影响免疫应答。有研究表明, 接种 1 剂次 PPSV23 后, 31% 的慢性肺病患者对 6B、14、19F 和 23F 均无应答 (免后/免前 ≥ 2 倍)。这些无应答者的免前 4 种型别 IgG 抗体浓度均显著高于应答者^[16]。

全身性类固醇使用 (强尼松龙 $\geq 10\text{ mg/天}$ 或吸入治疗) 不会影响 PPSV23 的免疫应答, 免疫功能正常的 COPD 患者接种 PPSV23 的免疫原性与非 COPD 患者相当^[17]。另一项研究也表明使用类固醇仍可诱导产生免疫应答, 且接种疫苗后开始 4 周类固醇治疗组的免疫应答优于结束类固醇治疗后接种组和接种前后连续进行类固醇治疗组, 但由于样本量有限需进一步研究确定^[18]。

1.2 1 剂次 PPSV23 的抗体持久性 COPD 患者接种 1 剂次 PPSV23 的抗体持久性尚无统一定论。中国台湾地区的研究中, 16 例患者于接种后 1 年再次采血, 发现所有 8 种血清型 IgG 抗体浓度均显著下降^[14]。另一研究表明 6B、14、19F 和 23F 的血清型特异性 IgG 抗体 GMC 在接种后 6 个月均显著下降。6B 和 19F 型特异性 IgG 抗体 GMC 在接种后 6 个月下降到低于疫苗接种前水平, 23F 型在接种后 2 年下降到低于疫苗接种前水平, 接种后 2 年 14 型 IgG 抗体 GMC 仍显著高于疫苗接种前^[16]。但另有研究表明, 接种后 7 年 6B、14、19F、23F 的型特异性 IgG 抗体 GMC 仍高于疫苗接种前^[15]。

1.3 PPSV23 与 PCV7 免疫原性比较 COPD 患者接种 1 剂次 PCV7 的免疫原性优于 PPSV23。两种

疫苗接种后, PCV7 所包含的 7 种血清型特异性 IgG 抗体和 OPA 抗体水平均显著高于疫苗接种前。调整疫苗接种前抗体水平后, PCV7 接种后 7 种血清型 IgG 抗体水平均高于 PPSV23 ($P < 0.05$), 6 种血清型 (除 19F) OPA 抗体水平高于 PPSV23 (其中 4、9V、18C 和 23F 四种血清型有统计学差异)^[19]。

COPD 患者接种 1 剂次 PCV7 的免疫持久性优于 PPSV23。与 PPSV23 相比, PCV7 接种后 1 年和 2 年对 7 个血清型中的 6 个 (除 19F) 诱导产生的 OPA 抗体水平更高, 其中有统计学差异的血清型个数分别为 5 种和 4 种。两组的 IgG 抗体水平也存在相似的差异但有统计学差异的血清型数量较少^[20]。

1.4 PPSV23 复种的免疫原性 COPD 患者初次疫苗接种后平均 7 年, 复种 PPSV23 后 6B、14、19F 和 23F 血清型特异性 IgG 抗体 GMC 明显增加, 但复种后 1 个月各血清型特异性 IgG 抗体 GMC 均低于初次免疫后 1 个月。复种后 1 个月与初次免疫后 1 个月相比, 各血清型 IgG 水平的峰值比例为 79.5% ~ 95.0%。复种后 1 个月 6B、19F、23F 型 OPA 抗体 GMT 不低于初次免疫后 1 个月^[15]。

COPD 患者复种 PPSV23 的免疫原性与老年人的研究相似。一项综述对老年人初次接种和复种 PPSV23 免疫原性研究进行综述, 结果显示, 复种后前两个月 IgG 抗体水平低于初次接种, 之后未观察到明显的抗体水平差异^[21]。

2 PPSV23 在 COPD 患者中的效果

2.1 PPSV23 单独接种的效果 (表 1) PPSV23 接种可降低 COPD 患者社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 的发生风险和 COPD 加重的风险。考克兰协作组织 2017 年发表的最新综述^[22]检索了截止到 2016 年 11 月的 COPD 临床试验登记和数据库, 纳入了 12 篇 COPD 患者接种肺炎球菌疫苗的随机对照试验 (9 篇 PPSV23, 3 篇 PPSV14), 结果表明与对照相比, 疫苗组发生 CAP 的可能性较小, 但肺炎球菌肺炎发生风险未发现不同, 每接种 21 名 (95% $CI = 15 \sim 74$) COPD 患者可预防 1 次 CAP 发生。心肺原因导致的死亡和全因死亡在疫苗和对照组间均无统计学差异。全因住院率和心肺原因住院率在两组间也无差别。疫苗接种可显著降低 COPD 加重的可能。每接种 8 名 (95% $CI = 5 \sim 58$) COPD 患者可预防 1 次 COPD 急性加重 (表 1)。我国最新发表的一篇系统综述和 Meta 分析也表明肺炎球菌疫苗接种可降低 COPD 患者住院天数, 减少其急性加重次数, 延长 COPD 患者发作间隔时间^[23]。

表 1 COPD 患者接种 PPSV 的效果

结局	随访时间(月)	预期效果(%)		95% CI ^a	OR 值	95% CI	研究对象数量	研究数量	证据质量(GRADE)
		对照组风险	疫苗组风险 ^a						
CAP	6~36	14.3	9.4	6.7~12.9	0.62	0.43~0.89	1 372	6	中
肺炎球菌肺炎	6~36	1.1	0.3	0.1~0.4	0.26	0.05~1.31	1 158	3	低
心肺原因死亡	24~48	9.8	10.4	7.0~15.3	1.07	0.69~1.66	888	3	中
全因死亡	12~48	16.5	16.5	12.5~21.7	1.00	0.72~1.40	1 053	5	中
全因住院	6~12	8.6	6.5	2.9~14.0	0.74	0.32~1.74	391	3	中
COPD加重	6~24	60.8	48.2	37.7~59.1	0.60	0.39~0.93	446	4	中
肺功能FEV1(L)	12	1.43	0.12	7.17~6.93			142	1	低

注: a 疫苗组的风险及其95% CI估算是基于对照组的假设风险和疫苗接种的相对效果及95% CI。GRADE工作组证据分级:高质量:确信真实效果与估计值非常接近;中质量:对估计值有中等信心,真实效果可能与估计值相近但也有小概率截然不同。低质量:对估计值的信心有限,真实效果可能与估计值截然不同。极低质量:对估计值几乎无信心,真实值很可能与估计值截然不同。

2.2 PPSV23 与流感疫苗同时接种的效果 PPSV23 与流感疫苗同时接种可降低 COPD 急性加重次数、住院次数、急性呼吸道感染风险,缩短急性发作天数、住院天数。我国的一项 meta 分析显示,两种疫苗联合接种可有效缩短患者住院天数,延长急性发作间距,降低病死率,有效减少急性发作次数和平均住院次数,缩短急性发作天数^[24]。我国多项随机对照试验^[25-26]探讨了 PPSV23 与流感疫苗同时接种的效果,疫苗组在常规治疗的基础上进行 PPSV23 和流感疫苗的联合接种,对照组给予常规治疗。两组患者的年龄、性别构成相似。与对照组相比,疫苗组在急性发作次数、急性发作时间、住院次数、住院时间等方面均显著减少或缩短,差异均有统计学意义。国外也有类似的研究,在一项包括 373 例 COPD 患者(疫苗组 297 例,对照组 76 例)的随机对照试验中^[27],疫苗组 COPD 加重($OR = 0.56$, $95\% CI = 0.39 \sim 0.79$)和急性呼吸道感染($OR = 0.68$, $95\% CI = 0.47 \sim 0.96$)的风险显著降低,但两组肺炎发生率差异无统计学意义($OR = 0.16$, $95\% CI = 0.01 \sim 1.83$)。

同时接种流感疫苗和 PPSV23 可能产生一种附加效应,比单独接种任何一种疫苗更有效地减少疾病加重。一项随访两年的随机对照试验表明:同时接种 PPSV23 和流感疫苗 COPD 患者发生感染性急性加重的人数(10.3%)显著低于单独接种流感疫苗的 COPD 患者(26.3%),发生肺炎的人数两组无统计学差异^[4]。

3 小结

现有证据表明,COPD 患者接种 1 剂 PPSV23 可诱导显著的免疫应答,接种前预存的血清抗体浓度

会削弱免疫应答,但局部或全身使用类固醇激素治疗似乎不会影响对疫苗的免疫应答。COPD 患者接种 PCV 的免疫原性和持久性均优于 PPSV23。有限的证据表明 PPSV23 复种可在 COPD 患者中诱导免疫应答,且免疫应答不低于初免后。

PPSV23 接种可降低 COPD 患者 CAP 的发生风险和 COPD 加重的风险。虽然部分研究未显示出可降低 CAP 的发生风险,但考虑到考克兰系统评价是对随机对照试验进行 Meta 分析,无论是样本量还是研究设计的证据力都优于其他研究,仍接受考克兰系统评价的结论。当 PPSV23 与流感疫苗同时接种时,仍可有效预防 COPD 加重,且同时接种可产生一种附加效应,比单独接种任何一种疫苗更有效地减少疾病加重。

由于现有证据结论不一致,COPD 患者接种 1 剂次疫苗后的免疫持久性与接种 1 剂次疫苗后产生的免疫应答是否与一般人群相当尚无统一定论。由于研究结局中的肺炎球菌肺炎确诊病例数有限,尚未发现 PPSV23 接种可降低肺炎球菌疾病发生的风险。目前的研究证据尚不支持同时接种 PPSV23 和流感疫苗可预防 COPD 患者肺炎的发生,但考虑到 PPSV23 单独接种即可降低肺炎发生的风险,尚无法给出定论。上述尚无定论事项需进一步积累证据后确定。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vestbo J. COPD: definition and phenotypes[J]. *Clinics in Chest Medicine*, 2014, 35(1): 1-6.
- [2] Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, et al. Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among *Streptococcus pneumoniae* serotype 20 strains: discovery of a new

- pneumococcal serotype[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(33): 27885 – 27894.
- [3] Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14(2): 336 – 363.
- [4] Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease[J]. *Vaccine*, 2008, 26(33): 4284 – 4289.
- [5] Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10082): 1931 – 1940.
- [6] 吉田敦, 任常陵. 肺炎球菌感染性疾病与肺炎球菌疫苗 [J]. 日本医学介绍, 2007, 28(2): 77 – 79.
- [7] Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccines[M]//Plotkin SA, Orenstein JM. Vaccines. 4th ed. Saunders: Elsevier, 2004: 529 – 588.
- [8] Xue L, Yao KH, Xie GL, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates that cause invasive disease among Chinese children[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(5): 741 – 744.
- [9] 戴文佳, 王正敏. 中耳炎免疫研究进展 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2010, 10(3): 193 – 194.
- [10] World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper[J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(42): 373 – 384.
- [11] Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2010, 59(RR-11): 1 – 18.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255 – 264.
- [13] Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal vaccination among adults with chronic respiratory diseases: a historical overview[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2012, 11(2): 221 – 236.
- [14] Lai CC, Lee LN, Yu CJ, et al. Antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in Taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2007, 106(3): 196 – 203.
- [15] Ohshima N, Nagai H, Matsui H, et al. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease[J]. *Vaccine*, 2014, 32(10): 1181 – 1186.
- [16] Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, et al. Comparative immune responses of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination[J]. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2007, 14(2): 139 – 145.
- [17] Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, et al. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease – the effect of ongoing, systemic steroid treatment[J]. *Vaccine*, 2006, 24(9): 1408 – 1412.
- [18] De Roux A, Schmidt N, Rose M, et al. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids[J]. *Respiratory Medicine*, 2004, 98(12): 1187 – 1194.
- [19] Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, 180(6): 499 – 505.
- [20] 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]. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55(5): e35 – e44.
- [21] Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, et al. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16: 711.
- [22] Walters JAE, Tang JNQ, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1): CD001390.
- [23] 周志强, 曲建卫, 咸本松, 等. 慢性阻塞性肺病患者接种肺炎球菌疫苗疗效的 Meta 分析 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(9): 1562 – 1565, 1574.
- [24] 刘晓, 廖俊喆, 杨蕴梅, 等. 两种疫苗联合接种对慢性阻塞性肺病患者防治效果的 Meta 分析 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3620 – 3622, 3625.
- [25] 孙冬. 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗联合接种对慢性阻塞性肺病患者防治的疗效观察 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(2): 114 – 115.
- [26] 葛云霞. 23 价肺炎球菌多糖疫苗与流感疫苗联合接种对 COPD 患者的预防和治疗作用 [J]. 世界临床医学, 2017, 11(19): 57.
- [27] Tseimakh IY, Martynenko I, Paraeva S. Prophylactic efficacy of pneumococcal vaccination for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *European Respiratory Journal*, 2006, 28 (S50): 178s.

收稿日期: 2020 - 08 - 04

(吴少慧编校)