

· 流行病学研究 ·

检测阴性设计病例对照研究评价 23 价肺炎球菌多糖疫苗的儿童保护效果

沈嘉铭¹, 刘肖飞¹, 黄莉莉², 陶云珍², 郑本锋³, 赵根明¹, 田健美², 栾琳³, 邵雪君², 张涛¹

1. 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育重点实验室, 上海 200032;
2. 苏州大学附属儿童医院检验科, 苏州 215003;
3. 苏州市疾病预防控制中心, 苏州 215004
通信作者: 邵雪君, E-mail: xjshao@suda.edu.cn; 张涛, E-mail: tzhang@shmu.edu.cn

【摘要】目的 采用检测阴性设计病例对照研究评价 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23) 对儿童肺炎球菌 [即肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, *Spn*)] 相关呼吸道感染疾病的保护效果。**方法** 选取 2017 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日因急性呼吸道感染 (acute respiratory illness, ARI) 在苏州大学附属儿童医院住院治疗的 2 岁 ≤ 年龄 < 10 岁的患儿为研究对象, 前瞻性收集呼吸道感染患儿中分离的肺炎链球菌菌株, 通过荚膜肿胀实验确定 *Spn* 菌株血清型。采用检测阴性设计病例对照研究, 病例组为感染 PPV23 血清型肺炎球菌的患儿, 对照组分别为非疫苗血清型 (non-vaccine serotype, NVT) 患儿 (感染非 PPV23 血清型肺炎球菌患儿) (NVT 对照组) 和肺炎球菌阴性 (*Spn* -) 患儿 (临床样本中未检出感染 *Spn* 的患儿) (*Spn* - 对照组)。在苏州市疾病预防控制中心的疫苗接种登记数据库中查询患儿 PPV23 接种的相关信息。采用 Logistic 回归模型估计 PPV23 接种的调整比值比, 评价 PPV23 的保护效果 (vaccine effectiveness, VE)。**结果** 共纳入 1 749 株 *Spn* 菌株, 其最常见的血清型依次为 19F、6B、23F、6A 和 19A; PCV13 和 PPV23 疫苗血清型覆盖率分别为 76.56% 和 72.27%。病例组共纳入 1 264 例患儿、NVT 对照组 485 例、*Spn* - 对照组 1 590 例, 平均年龄分别为 (3.88 ± 1.27)、(4.02 ± 1.43)、(4.52 ± 1.92) 岁; 病例组、NVT 对照组和 *Spn* - 对照组 PPV23 的接种率分别为 5.4%、6.8% 和 5.8%, 接种疫苗的平均年龄为 (2.53 ± 0.61) 岁。以 NVT 患儿为对照时, 通过 logistic 回归模型调整患儿年龄、临床诊断和其他疫苗接种情况后, PPV23 对预防儿童疫苗血清型 *Spn* 肺炎球菌相关呼吸道感染疾病的总体保护效果 (VE) 为 18.3% (95%CI = -26.3% ~ 47.1%), 对社区获得性肺炎的 VE 为 15.7%, 对血清型 19F、6B 及 15B 的 VE 分别为 32.8%、16.5% 和 57.5%, 对 2~5 岁儿童的保护效果 (26.0%) 优于 5 岁以上儿童 (7.6%)。以 *Spn* - 患儿为对照时, 通过 logistic 回归模型调整患儿年龄、户籍、其他疫苗接种情况、就诊年份、就诊季节及临床诊断后, PPV23 对 2~5 岁儿童的保护效果为 29.9% (95%CI = -22.0% ~ 59.7%)。**结论** PPV23 对预防儿童疫苗血清型 *Spn* 相关呼吸道感染疾病具有一定的保护效果, 但随接种后时间的推移而减弱。**【关键词】** 23 价肺炎球菌多糖疫苗; 儿童; 疫苗保护效果; 检测阴性设计

Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal disease in children with acute respiratory illness: a hospital-based test-negative design study

SHEN Jiaming¹, LIU Xiaofei¹, HUANG Lili², TAO Yunzhen², ZHENG Benfeng³, ZHAO Genming¹, TIAN Jianmei², LUAN Lin³, SHAO Xuejun², ZHANG Tao¹ (1. Ministry of Education Key Laboratory of Public Health Safety, Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Infectious Disease Department, Soochow University Affiliated Children's Hospital, Suzhou 215003, China; 3. Suzhou Centers for Disease Control and Prevention, Suzhou 215004, China)
Corresponding authors: SHAO Xuejun, E-mail: xjshao@suda.edu.cn; ZHANG Tao, E-mail: tzhang@shmu.edu.cn

【Abstract】Objective To assess the effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*)-associated respiratory tract infection in children with a test-negative design study. **Methods** We recruited totally 3 339 children at ages of 2 – 9 years hospitalized due to acute respiratory illness (ARI) and being detected for *Spn* isolates in sputum/bronchoalveolar lavage fluid (BALF) during 2017 – 2020 at the Soochow University Affiliated Children's Hospital for a test-negative case-control design study. The collected *Spn* isolates were serotyped with Quellung test. Of the all the participants, 1 264 being positive for PPV23 serotype *Spn* (VT-*Spn*) in sputum/BALF specimens were assigned into a case group; the two control groups were 485 being positive for non-PPV23 serotype (NVT-*Spn*) and 1 590 being negative for *Spn* (*Spn* -). The participants' information on PPV23 vaccination were

collected from the Vaccination Registry Database of Suzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention. The adjusted odds ratio of PPV23 vaccination was calculated with logistic regression model to estimate the vaccine effectiveness (VE) of PPV23 against *Spn*-associated ARI. **Results** Among the 1 749 *Spn* strains isolated, the most common serotypes were 19F, 6B, 23F, 6A and 19A; 76.56% and 72.27% were positive for 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotype and PPV23 serotype, respectively. For the participants of VT-*Spn*, NVT-*Spn* and *Spn* - group, the mean age were 3.88 ± 1.27 , 4.02 ± 1.43 , and 4.52 ± 1.92 years; the vaccination rate of PPV23 were 5.4%, 6.8%, and 5.8%, respectively; and the mean age at the vaccination was 2.53 ± 0.61 years for all the participants vaccinated. When using the NVT-*Spn* group as the control and after adjusting for age, clinical diagnosis, and other vaccination status, the logistic regression analysis revealed an overall PPV23 effectiveness of 18.3% (95% confidence interval [95%CI]: - 26.3% - 47.1%) for against *Spn*-associated ARI, an effectiveness of 15.7% for against community acquired pneumonia, and the effectiveness of 32.8, 16.5% and 57.5% for against serotype 19F, 6B and 15B *Spn*-associated ARI, respectively, and the effectiveness (26.0%) was better in the participants aged 2 - 5 years than that (7.6%) in those aged older than 5 year; while using the *Spn* - group as the control and after adjusting for age, household registration, other vaccination status, the year of seeking medication, season of seeking medication, and clinical diagnosis, the logistic regression analysis showed a VE of 29.9% (95% CI: - 22.0% - 59.7%) for the participants aged 2 - 5 years. **Conclusion** PPV23 is of certain protection against *Spn*-associated respiratory tract infections in 2 - 9 years old children and the effectiveness decreases with the prolonged time after receiving the vaccination

【 Keywords 】 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; children; vaccine effectiveness; test-negative design study

肺炎球菌疾病 (pneumococcal disease, PD) 是影响人群健康的严重公共卫生问题, 被世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 列为需“极高度优先”使用疫苗预防的疾病之一^[1]。目前, 我国已将 13 价肺炎球菌结合疫苗 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13) 和 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23) 纳入非免疫规划疫苗管理, 即二类疫苗, 自费自愿接种。PPV23 涵盖 23 种血清型 (1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F), 可有效预防肺炎球菌疾病^[2]。但由于 PPV23 为非 T 细胞依赖性抗原, 婴幼儿免疫系统未发育完全时不能对该疫苗产生有效的保护性抗体应答, 因此, 目前 PPV23 被推荐用于 2 岁以上人群接种^[3], 我国部分适龄儿童家长选择给孩子接种 PPV23, 其接种率为 16.87%^[4]。

1983 年, PPV23 在美国获批上市; 1998 年, 我国正式引入 PPV23^[5]。虽然 PPV23 上市的时间较长, 但上市后儿童接种 PPV23 保护效果的研究数据匮乏^[6]。因此, 为全面了解接种 PPV23 对儿童呼吸道感染的保护作用, 本研究于 2017 年 1 月 1 日 — 2020 年 12 月 31 日, 采用检测阴性设计 (test-negative design, TND) 病例对照研究方法评价儿童接种 PPV23 的保护效果。

1 对象与方法

1.1 研究现场、菌株收集及鉴定 选择苏州大学附属儿童医院 (Children’s Hospital of Soochow University, SCH) 为本研究现场。依据医院诊疗流程, 对因呼吸道感染住院的患儿采集的痰或肺泡灌洗液等临床样本进行常规的细菌等病原学检测, 并根据菌落形态和 Optochin 敏感性试验鉴定肺炎球菌 [即肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumonia*,

Spn)], 或进行胆汁溶菌溶解试验 (必要时)^[7]; 通过乳胶凝集棋盘法, 对自 2017 年 1 月 1 日起于 SCH 住院患儿痰或肺泡灌洗液中前瞻性收集、鉴定的所有 *Spn* 临床分离株进行初筛^[8], 通过荚膜肿胀实验确定 *Spn* 菌株血清型 (血清分型试剂购自丹麦血清研究所)^[9]。

1.2 研究对象 选取 2017 年 1 月 1 日 — 2020 年 12 月 31 日因急性呼吸道感染 (acute respiratory illness, ARI) 在 SCH 住院治疗的 2 岁及以上患儿为研究对象, 纳入标准: (1) 2 岁 ≤ 年龄 < 10 岁的患儿; (2) 住院期间采集痰或肺泡灌洗液样本进行了细菌病原学检测的患儿; (3) 可在苏州市疾病预防控制中心疫苗接种登记数据库查询到疫苗接种记录、且无 PCV7/13 疫苗接种史的患儿。本研究获得复旦大学公共卫生学院伦理委员会批准 (文件号为: IRB#2017 - 11 - 0646)。

1.3 研究方法 采用检测阴性设计病例对照研究, 设 2 个对照组: (1) 非疫苗血清型 (non-vaccine serotype, NVT) 对照组, 为临床样本中检出 *Spn*、但非 PPV23 涵盖血清型的患儿, 即 NVT-*Spn* 感染患儿; (2) 肺炎球菌阴性 (*Spn* -) 对照组, 为临床样本中未检出 *Spn* 的患儿, 即未感染 *Spn* 患儿。病例组为临床样本中检出 *Spn*、且为 PPV23 涵盖血清型 (vaccine serotype, VT) 的患儿, 即 VT-*Spn* 感染患儿。

1.4 数据收集 通过病历回顾收集纳入患儿的基本信息和临床特征 (主要包括入院时间、出院时间、出院诊断、临床症状、体格检查等); 通过患儿姓名、性别和出生日期, 在苏州市疾病预防控制中心的疫苗接种登记数据库中查询其 PPV23、PCV13、无细胞百白破联合疫苗 (diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP)、b 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type B, Hib) 成分疫苗、流感疫苗等疫苗接种的相关信

息。将患儿在就诊前 14 d 接种过 PPV23 视为接种过 PPV23 疫苗，在就诊 14 d 内接种或无 PPV23 接种记录视为未接种 PPV23 疫苗。

1.5 统计分析 采用 Epi Data3.1 软件建立数据库并进行逻辑校对，通过 R4.0.3 完成数据的统计分析；正态分布计量数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间均数比较采用 *t* 检验；组间基本信息及临床特征中率的比较采用 χ^2 检验或确切概率法，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。采用 logistic 回归模型调整年龄、疫苗接种史、出院主诊断等，估计调整的比值比(odds ratio, *OR*)及其 95%*CI*，并按照下面公式计算疫苗效力(vaccine efficacy, *VE*): $VE = (1 - OR) \times 100\%$ ，评价 PPV23 的保护效果。

2 结 果

2.1 基本情况

2.1.1 *Spn* 菌株收集及鉴定情况(图 1、2) 2017 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日，共收集到 6 043 株 *Spn* 临床分离株，排除 3 980 株分离自不符合年龄标准的患儿、113 株非痰/灌洗液来源、199 株无法查询疫苗接种信息及 2 株患儿曾接种过 PCV13 的分离株后，共纳入 1 749 株 *Spn* 菌株，其最常见的血清型依次为 19F(564 株，32.2%)、6B(245 株，14.0%)、23F(171 株，9.8%)、6A(130 株，7.4%)和 19A(125 株，7.1%)；PCV13 和 PPV23 疫苗血清型覆盖率为 76.56%(1 339/1 749)、72.27%(1 264/1 749)。

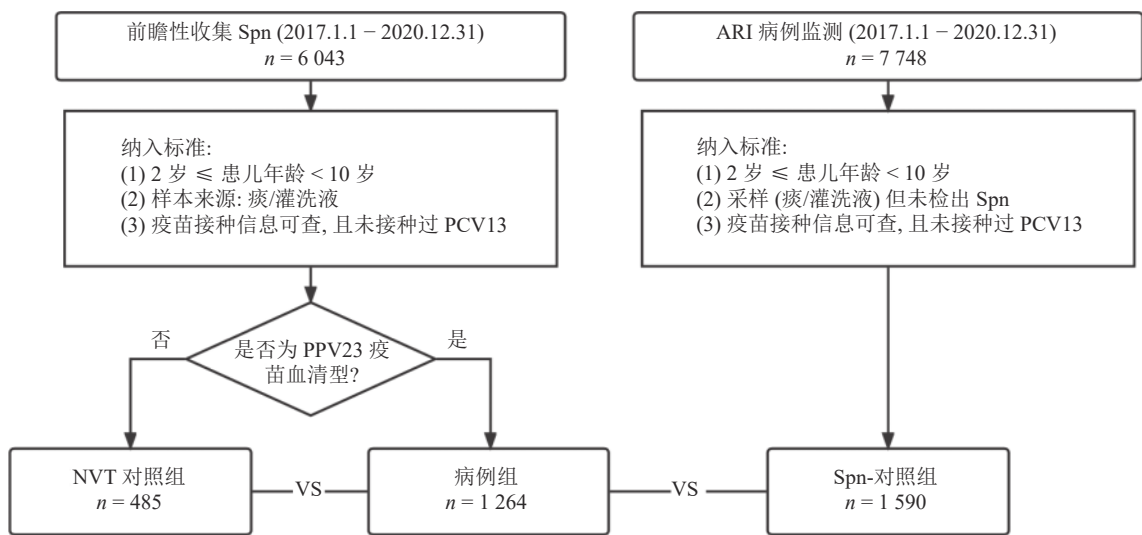
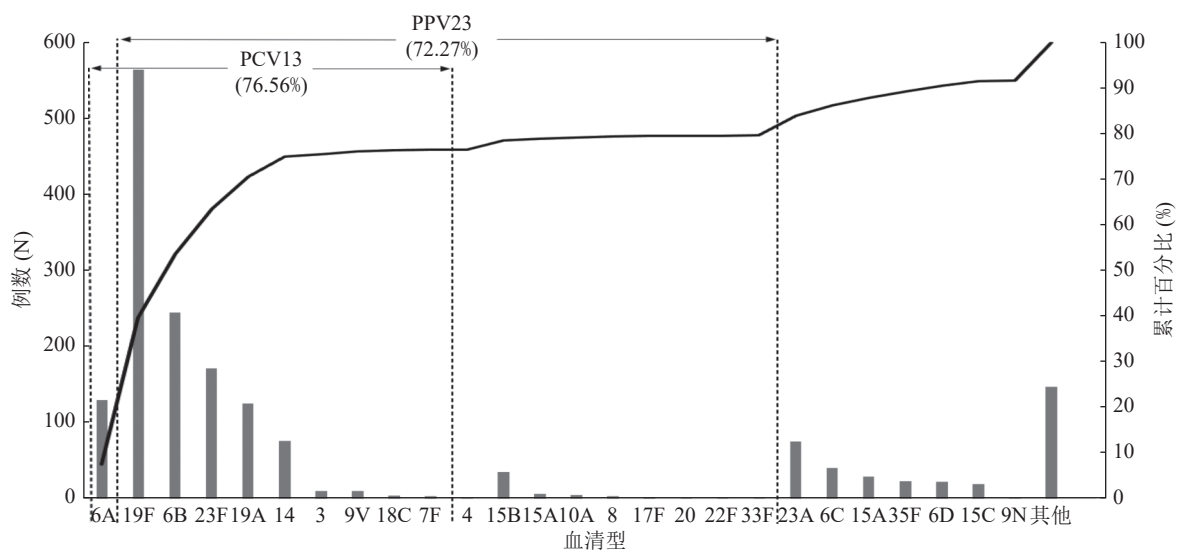


图 1 病例组和对对照组研究对象纳入流程图及结果
Fig. 1 Procedures for the sampling of cases and controls in the test-negative design study



注：其他：血清型包括 15F、10B、13、23B 等不足 10 例的 *Spn* 血清型菌株及无法分型的菌株。

图 2 2017—2020 年 1 749 株肺炎球菌分离株血清型分布

Fig. 2 Serotype-specific number of *Spn* isolates from 1 749 children (2 - 9 years old) suffering from acute respiratory illness during 2017 - 2020 in Suzhou city

2.1.2 病例情况(表 1) 根据上述分离株血清型情况, 病例组患儿(VT-*Spn*)1 264 例, NVT 对照组 485 例, 其平均年龄分别为(3.88 ± 1.27)岁、(4.02 ± 1.43)岁($t=1.834, P=0.067$), 男女比例分别为: 1 : 1.14、1 : 1.22。

2017 年 1 月 1 日 — 2020 年 12 月 31 日, 共监测到 7 748 例 ARI 病例, 排除 4 825 例 2 岁 > 年龄 > 10 岁、313 例无痰/灌洗液采样记录、474 例

检出 *Spn*、513 例无法查询疫苗接种信息、33 例曾接种过 PCV13 的患儿后, 最后共纳入 *Spn* – 对照组 1 590 例患儿, 其平均年龄为(4.52 ± 1.92)岁($t=-10.703, P<0.001$), 男女比例为 1 : 1.27。

与对照组比较, 病例组 5 岁以下患儿更多; *Spn* – 对照组非苏州户籍的患儿多于病例组($P<0.001$), 就诊时间(年份)、就诊季节与病例组分布不同($P<0.001$)。

表 1 病例组与对照组研究对象基本情况
Tbl. 1 Gender, age, household registry, year and season of seeking medication, and history of vaccinations for 3 339 ARI children – 1 264 cases (vaccine serotype *Spn* positive), 485 NVT control (non-vaccine serotype *Spn* positive), and 1 590 *Spn* negative control recruited in a hospital during 2017 – 2020 in Suzhou city

研究对象	病例组($N=1\,264$)		NVT对照组($N=485$)		χ^2 值	P 值	<i>Spn</i> -对照组($N=1\,590$)		χ^2 值	P 值
	人数	%	人数	%			人数	%		
性别					0.4	0.516			1.9	0.167
女	674	53.3	267	55.1			889	55.9		
男	590	46.7	218	44.9			701	44.1		
年龄(岁)					5.8	0.016			119.0	<0.001
2~5	1 067	84.4	386	79.6			1 057	66.5		
6~9	197	15.6	99	20.4			533	33.5		
户籍					0.8	0.662			235.9	<0.001
苏州	1 193	94.4	463	95.5			1 150	72.3		
非苏州	64	5.1	20	4.1			342	21.5		
不详	7	0.6	2	0.4			98	6.2		
就诊时间(年份)					1.0	0.810			367.7	<0.001
2017	260	20.6	101	20.8			66	4.3		
2018	159	12.6	64	13.2			621	39.1		
2019	637	50.4	233	48.0			622	39.1		
2020	108	16.5	87	17.9			281	17.7		
就诊季节					7.8	0.051			45.9	<0.001
春季(3—5月)	319	25.2	135	27.8			337	21.2		
夏季(6—8月)	175	13.8	86	17.7			355	22.3		
秋季(9—11月)	390	30.9	125	25.8			528	33.2		
冬季(12、1、2月)	380	30.1	139	28.7			370	23.3		
疫苗接种史										
PPV23	68	5.4	33	6.8	1.3	0.253	93	5.8	0.3	0.589
DTaP	1 256	99.4	479	98.8	1.6	0.204	1 162	73.1	375.9	<0.001
Hib	280	22.2	110	22.7	0.1	0.812	310	20.7	0.9	0.347
流感疫苗	90	7.1	20	6.2	0.5	0.489	169	10.6	11.3	0.003
PPV23平均接种时长(年)	2.07 ± 1.61		2.13 ± 1.84				2.68 ± 2.41			
2~5	1.32 ± 1.12		0.95 ± 0.61				0.98 ± 0.69			
6~9	3.64 ± 1.33		4.49 ± 0.96				5.04 ± 1.89			

2.1.3 疫苗接种情况(表 1) 纳入的 3 339 例(VT-Spn 1 264 例、NVT 对照组 485 例、*Spn* – 对照组 1 590 例)ARI 患儿中, 194 例接种过 PPV23, 疫苗接种率为 5.8%, 其中病例组、NVT 对照组和 *Spn* – 对照组接种率分别为 5.4%、6.8% 和 5.8%; 80.4%(156/194)的患儿在 2~3 岁时完成了 PPV23 接种, 平均接种年龄为(2.53 ± 0.61)岁。2~5 岁患儿从接种 PPV23 至就诊的平均时长约 1 年; 各组 6~9 岁的患儿从接种 PPV23 至就诊的平均时长约 3~5 年, 均显著长于 2~5 岁患儿($P < 0.01$)。病例组与 NVT 对照组的 DTaP、Hib 和流感疫苗接种率差异均无统计学意义($P > 0.05$); *Spn* – 对照组 DTaP 疫苗接种率低于病例组($P < 0.001$), 流感疫苗接种率高于病例组($P < 0.05$)。

2.2 临床特征(表 2)

2.2.1 病例组与对照组比较 结果显示, 病例组与对照组患儿的临床诊断均以社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)为主, 病例组中脓毒血症患儿的占比明显高于 NVT 对照组

和 *Spn* – 对照组($P < 0.001$)。

2.2.2 病例组与 NVT 对照比较 与 NVT 对照比较, 病例组平均住院天数(7.36 ± 3.69)d, 略长于 NVT 对照组(7.14 ± 2.87)d, 但差异无统计学意义($t = 1.20, P = 0.231$)。除出院主诊断外, 病例组与 NVT 对照组患儿的热峰、临床症状、肺部听诊等临床特征及治疗措施差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.3 *Spn*-对照组与病例组比较 与病例组比较, *Spn* – 对照组患儿平均住院天数为(8.10 ± 2.57)d, 明显长于病例组(7.36 ± 3.69)d, 差异有统计学意义($t = - 6.09, P < 0.001$); *Spn* – 对照组患儿的发热、流涕症状占比少于病例组($P < 0.001$), 而气促、气短/呼吸困难、哮喘/喘息症状占比高于病例组($P < 0.05$); 在治疗方面, *Spn* – 对照组需要吸氧治疗的患儿比例明显高于病例组, 但转入 ICU 患儿的比例明显低于病例组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

表 2 病例组与对照组研究对象临床特征

Tb1. 2 Diagnosis at discharge, the highest temperature, clinical symptoms, and treatment for 3 339 ARI children – 1 264 cases (vaccine serotype <i>Spn</i> positive), 485 NVT controls (non-vaccine serotype <i>Spn</i> positive), and 1 590 <i>Spn</i> negative controls recruited in a hospital during 2017 – 2020 in Suzhou city										
临床特征	病例组(<i>N</i> = 1 264)		NVT对照组(<i>N</i> = 485)		χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>Spn</i> -对照组(<i>N</i> = 1 590)		χ^2 值	<i>P</i> 值
	病例数	%	病例数	%			病例数	%		
出院主诊断					18.3	0.003			52.7	< 0.001
CAP ^a	1 108	87.7	433	89.3			1 438	90.4		
支气管炎	56	4.4	27	5.6			60	3.8		
上呼吸道感染 ^b	28	2.2	12	2.5			31	1.9		
哮喘	9	0.7	5	1.0			42	2.6		
脓毒血症	59	4.7	5	1.0			16	1.0		
其他 ^c	4	0.3	3	0.6			3	0.2		
热峰(℃)					0.8	0.664			28.2	< 0.001
< 39	193	15.3	72	14.8			328	20.6		
39~40	791	62.6	302	62.3			850	53.5		
> 40	145	11.5	47	9.7			119	7.5		
未发热	135	10.7	64	13.2			293	18.4		
临床症状										
咳嗽	1 255	99.3	481	99.2	0.1	0.806	1 569	98.7	2.5	0.113
咽痛	1 741	99.5	483	99.6	0.0	0.863	1 588	99.9	3.1	0.080
流涕	638	50.5	231	47.6	1.1	0.287	467	29.4	132.2	< 0.001
气促	44	3.5	15	3.1	0.2	0.687	99	6.2	11.2	< 0.001
气短/呼吸困难	4	0.3	2	0.4	0.1	0.763	16	1.0	4.8	0.028
哮喘/喘息	235	18.6	95	19.6	0.2	0.634	419	26.4	24.0	< 0.001
喂养困难	0	0.0	0	0.0	-	-	3	0.2	3.5	0.061
烦躁	0	0.0	0	0.0	-	-	5	0.3	5.9	0.016
呕吐	286	22.6	100	20.6	0.8	0.365	293	18.4	7.7	0.060
抽搐	15	1.2	6	1.2	0.0	0.931	7	0.4	5.1	0.024

续表 2

临床特征	病例组(N=1 264)		NVT对照组(N=485)		χ^2 值	P 值	Spn-对照组(N=1 590)		χ^2 值	P 值
	病例数	%	病例数	%			病例数	%		
肺部听诊										
无异常	17	1.3	5	1.0	0.3	0.598	11	0.7	3.1	0.079
异常呼吸音	1 222	96.7	471	97.1	0.2	0.643	1 567	98.6	11.1	<0.001
干啰音	33	2.6	8	1.6	1.4	0.234	21	1.3	6.3	0.012
湿啰音	462	36.6	185	38.1	0.4	0.537	645	40.6	4.8	0.029
痰鸣音	232	18.4	103	21.2	1.9	0.170	250	15.7	3.5	0.062
喘鸣音	230	19.0	108	22.3	2.4	0.124	386	24.3	11.5	<0.001
治疗										
吸氧	37	2.9	12	2.5	0.3	0.607	90	5.7	12.4	<0.001
转入ICU	17	1.3	5	1.0	0.3	0.598	2	0.1	15.8	<0.001

注：aCAP：定义为出院诊断ICD编码中含有J09-J18(流感和肺炎)或J20-J22(其他重症下呼吸道感染)；b上呼吸道感染：包括鼻窦炎、扁桃体炎、喉炎、喉气管炎；c其他诊断：包括脑炎、传染性单核细胞增多症、EB病毒感染、心肌病、肺挫伤。

2.3 PPV23 对儿童肺炎球菌疾病的保护效果(表 3)结果显示, 接种 PPV23 对保护儿童疫苗血清型 *Spn* 感染(NVT 对照组)和肺炎球菌相关呼吸道感染疾病(*Spn* – 对照组)的粗 VE 分别为 22.1%(95%CI = – 19.7%~49.3%)和 8.5%(95%CI = – 26.3%~33.7%), 即接种 PPV23 对预防疫苗血清型 *Spn* 感染的效果优于预防 *Spn* – 感染。

以 NVT-*Spn* 患儿为对照时(NVT 对照), 采用 logistic 回归模型调整患儿年龄、临床诊断和其他疫苗接种情况后, 接种 PPV23 对预防儿童疫苗血清型 *Spn* 肺炎球菌相关呼吸道感染疾病的总体保护效果(VE)为 18.3%(95%CI = – 26.3%~47.1%);

对 2~5 岁患儿的保护效果(26.0%)优于 6~9 岁患儿(7.6%); 对 CAP 患儿的保护效果(15.7%)低于对非 CAP 患儿(38.6%); 对血清型 19F、6B、15B 的保护效果分别为 32.8%、16.5%和 57.5%, 未观察到对血清型 23F、19A 和 14 的保护效果, 其他样本量少的疫苗血清型合并统计的 VE 为 69.3%。

以 *Spn* – 患儿为对照时(*Spn* – 对照), 采用 logistic 回归模型调整患儿年龄、户籍、其他疫苗接种情况、就诊年份、就诊季节及临床诊断后, 未发现接种 PPV23 对 PD 具有保护效果; 但按年龄分层后, PPV23 对 2~5 岁儿童的保护效果为 29.9%(95%CI = – 22.0%~59.7%)。

表 3 PPV23 对儿童肺炎球菌疾病的保护效果

Tbl. 3 Effectiveness of PPV23 against pneumococcal disease by age, diagnosis of community acquired pneumonia, and vaccine serotype of *Spn* infection in ARI children tested positive/negative for vaccine serotype *Spn* and negative to *Spn*: a test-negative design study in Suzhou city

研究对象	病例组			NVT对照			VE(%) (95%CI)	Spn-对照			VE(%) (95%CI)
	N	接种ppv23		N	接种ppv23			N	接种ppv23		
		n	%		n	%			n	%	
所有儿童	1 264	68	5.4	485	33	6.8	18.3(- 26.3~47.1)	1 590	93	5.8	- 10.1(- 70.6~28.9)
年龄(岁)											
2~5	1 067	46	4.3	386	22	5.7	26.0(- 25.6~56.3)	1 057	54	5.1	29.9(- 22.0~59.7)
6~9	197	22	11.2	99	11	11.1	7.6(- 101.8~57.7)	533	39	7.3	- 157.2(- 479.7~14.1)
疾病											
CAP	1 108	62	5.6	433	29	6.7	15.7(- 33.5~46.7)	1 438	81	5.6	- 22.1(- 93.4~23.0)
非CAP	156	6	3.8	52	4	7.7	38.6(- 150.7~84.9)	152	12	7.9	73.3(- 40.4~94.9)
特定血清型											
19F	564	25	4.4	485	33	6.8	32.8(- 15.5~60.9)	1 590	93	5.8	2.7(- 71.3~44.8)
6B	245	14	5.7	485	33	6.8	16.5(- 60.3~56.5)	1 590	93	5.8	- 37.2(- 177.9~32.3)
23F	171	13	7.6	485	33	6.8	- 22.1(- 140.3~37.9)	1 590	93	5.8	- 98.8(- 334.6~-9.0)
19A	125	8	6.4	485	33	6.8	- 8.6(- 148.3~52.5)	1 590	93	5.8	- 89.2(- 370.9~24.0)
14	76	6	7.9	485	33	6.8	- 32.3(- 231.0~47.1)	1 590	93	5.8	- 12.7(- 322.9~70.0)
15B	35	1	2.9	485	33	6.8	57.5(- 222.8~94.4)	1 590	93	5.8	46.6(- 314.4~93.1)
其他VT	48	1	2.1	485	33	6.8	69.3(- 136.1~96.0)	1 590	93	5.8	47.0(- 322.9~93.3)

3 讨 论

据 WHO 统计,每年约有近百万的儿童死于 PD,其中大部分发生在发展中国家,是发展中国家儿童发病和死亡的一个重要诱因^[10]。疫苗是预防肺炎球菌感染最有效和最具有经济性的手段之一^[11]。

本研究结果显示,接种 PPV23 疫苗,对预防儿童疫苗血清型 *Spn* 相关呼吸道感染疾病总体保护效果(VE 为 18.3%)略高于陈红英等^[12]对上海市 60 岁以上老人接种 PPV23 的保护效果(VE 为 16.5%),但低于巴布亚新几内亚研究的 PPV14/23 对保护儿童急性下呼吸道感染死亡的保护效果(VE 为 59%)^[13] 和美国研究的 2~5 岁患慢性病的儿童中接种 PPV23 对侵袭性肺炎链球菌疾病(invasive pneumococcal disease, IPD)保护效果(VE 为 63%)^[14],其原因可能是:(1)本研究为基于真实世界的观察性研究,受接种人群、PD 发病特点以及接种政策的影响,疫苗保护效果与临床试验间可能存在一定差异;(2)本研究中的观察结局为 VT-*Spn* 感染,大部分儿童主要临床诊断为 CAP,较巴布亚新几内亚^[13] 和美国^[14] 研究的结局更轻,病原特异性较低;(3)本研究中 *Spn* 分离株来源为痰/肺泡灌洗液,可能存在部分菌株为携带株,造成结果的低估。目前,尚未检索到 PPV23 可减少 *Spn* 携带的研究证据,但曾有研究评估婴幼儿于 1 岁前接种 PCV、2 岁后接种 PPV23 的保护效果,结果显示大部分血清型的抗体水平均显著提高^[15-17],但未观察到对减少 *Spn* 鼻咽部携带的影响^[18-19]。

根据其荚膜多糖抗原的差异,*Spn* 可分为 90 余种不同血清型,不同时期、不同地区 *Spn* 血清型分布存在一定差异^[20]。本研究中 PPV23 疫苗血清型覆盖率为 72.27%,与一项纳入我国 85 篇 *Spn* 血清型分布文献的 meta 分析研究结果(71.6%, 95%CI = 65.9%~77.2%)相近^[21]。受血清型流行特点影响,本研究中 NVT 对照组纳入例数较少(485 例),因此,本研究设置 *Spn*-对照以对 PPV23 保护效果进行进一步评估,但结果未观察到 PPV23 对 PD 的保护效果,其可能原因:在 *Spn*-对照中,5 岁以上儿童占比显著多于病例组(分别为 533、197 例),而多糖疫苗 PPV23 为非 T 细胞依赖性抗原,婴幼儿免疫系统未发育完全时不能产生记忆免疫^[22],5 岁以上儿童就诊时距疫苗接种时间较长,导致疫苗保护效果被年龄的影响所掩盖;但在按年龄分层后,对 2~5 岁组儿童的保护效果为 29.9%,与 NVT 对照的研究结果(26.0%)相近,且当以 NVT-*Spn* 患儿为对照时,PPV23 对 2~5 岁儿童的保护效果(26.0%)明显优于 5 岁以上儿

童(7.6%),提示随着疫苗接种时间的增加,疫苗保护效果会逐渐降低,其与对老年人群 PPV23 接种后 3 年内保护效果最佳、5 年后保护效果显著减弱的研究结果一致^[23]。

本研究尚存在一定的局限性,其主要是由于:(1)*Spn* 血清型流行特点影响。本研究中大部分临床分离株均为疫苗血清型,因此 NVT 对照组例数较少,导致统计效能低、95% 可信范围较大,部分血清型的保护效果难以准确估计。(2)*Spn*-患儿与病例组患儿的年龄差异较大,从而在一定程度上影响了疫苗效果的评价。此外,若患儿在采样前用过抗生素,可能会影响痰/灌洗液样本中 *Spn* 的检出率,造成病例错分,从而使结果产生误差。在今后的研究中,可采用分子生物学手段进行细菌病原体检测,以减少病例错分;同时还需要开展多中心、大样本的研究,以进一步评价 PPV23 在真实世界中对儿童的保护效果。

综上所述,PPV23 对预防儿童疫苗血清型 *Spn* 相关呼吸道感染疾病具有一定的保护效果,但随接种后时间的推移其保护效果减弱,因此应进一步加强基层疫苗的宣传教育,提高儿童肺炎球菌疫苗的接种率,从而更有效的防治儿童肺炎球菌相关疾病。

参考文献

[1] World Health Organization. Pneumococcal vaccines: WHO position paper – 2012[J]. Weekly Epidemiological Record, 2012, 87(14): 129 – 144.

[2] World Health Organization. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper[J]. Weekly Epidemiological Record, 2008, 83(42): 373 – 384.

[3] 中华预防医学会,中华预防医学会疫苗与免疫分会.肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2020 版)[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(12): 1945 – 1979.

[4] 岳晨妍,韦宁,朱徐,等.中国儿童肺炎球菌疫苗接种情况调查分析[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(11): 1468 – 1470.

[5] Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2012, 18(S5): 15 – 24.

[6] Borrow R, Heath PT, Siegrist CA. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence?[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2012, 25(3): 292 – 303.

[7] World Health Organization. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by neisseria meningitidis, streptococcus pneumoniae, and haemophilus influenzae[M]. Geneva: WHO, 2011: 81 – 122.

[8] Porter BD, Ortika BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* by latex agglutination[J]. Journal of Visualized Experiments, 2014(91): 51747.

[9] Habib M., Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus*

pneumoniae using the quellung reaction[J]. Journal of Visualized Experiments, 2014(84): e51208.

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

[11] Licciardi P, Papadatou I. Pneumococcal vaccines: challenges and prospects[J]. [Vaccines](#), 2019, 7(1): 25.

[12] 陈红英, 张涛, 杨来宝, 等. 回顾性队列研究老年人接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗的保护效果 [J]. [中国生物制品学杂志](#), 2018, 31(8): 858 – 861.

[13] Riley ID, Alpers MP, Gratten H, et al. Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory-tract infections in Papua New Guinean children[J]. [The Lancet](#), 1986, 328(8512): 877 – 881.

[14] Fiore AE, Levine OS, Elliott JA, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease[J]. [Emerging Infectious Diseases](#), 1999, 5(6): 828 – 831.

[15] Van den Biggelaar AHJ, Pomat WS, Masiria G, et al. Immunogenicity and immune memory after a pneumococcal polysaccharide vaccine booster in a high-risk population primed with 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a randomized controlled trial in Papua New Guinean children[J]. [Vaccines](#), 2019, 7(1): 17.

[16] Russell FM, Balloch A, Licciardi PV, et al. Serotype-specific avidity is achieved following a single dose of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, and is enhanced by 23-valent pneumococcal polysaccharide booster at 12 months[J]. [Vaccine](#), 2011, 29(27): 4499 – 4506.

[17] Pomat WS, Van den Biggelaar AHJ, Phuanukoonnon S, et al. Safety and immunogenicity of neonatal pneumococcal conjugate vaccination in Papua New Guinean children: a randomised controlled trial[J]. [PLoS One](#), 2013, 8(2): e56698.

[18] Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study[J]. [The Lancet](#), 2003, 361(9376): 2189 – 2195.

[19] Russell FM, Carapetis JR, Satzke C, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage following reduced doses of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine booster[J]. [Clinical and Vaccine Immunology](#), 2010, 17(12): 1970 – 1976.

[20] Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP, et al. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes[J]. [The Lancet Infectious Diseases](#), 2004, 5(2): 83 – 93.

[21] Chen KL, Zhang XY, Shan W, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: a systematic review and meta-analysis[J]. [Human Vaccines and Immunotherapeutics](#), 2018, 14(6): 1453 – 1463.

[22] Laferriere C. The immunogenicity of pneumococcal polysaccharides in infants and children: a meta-regression[J]. [Vaccine](#), 2011, 29(40): 6838 – 6847.

[23] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine[J]. [The New England Journal of Medicine](#), 1991, 325(21): 1453 – 1460.