

23价肺炎球菌多糖疫苗

WHO立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了WHO目前的立场。这些文件经过WHO内部和外部众多专家的审阅，并且自2006年4月起，由WHO的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

本立场文件着重关注供成人和≥2岁的儿童使用的23价非结合型肺炎球菌多糖疫苗（PPV23），并将以之取代2003年版的PPV23立场文件¹。本文件最后部分列举了WHO关于PPV23的最新接种建议，并介绍了关于主要结论和政策陈述的科学证据的质量水平。受篇幅所限，本文仅提供了有限的参考文献。有关PPV23的更多信息，包括更多的参考文献以及证据分级资料，参见

<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>。

WHO之前已经公布了婴幼儿使用的7价多糖蛋白结合疫苗（PCV7）的立场文件²。

背景

肺炎球菌疾病的流行病学

肺炎链球菌（Sp）是全球儿童和成人致病和致死的主要原因之一。尽管如此，与各种肺炎球菌疾病的疾病负担相关的资料却很有限，其中关于低收入和中等收入国家的大龄儿童和成人的信息尤其匮乏。目前对疾病负担的估计差异很大。原因可能包括：肺炎球菌感染流行病学一直呈动态性变化，研究设计存在差异，疾病存在季节差异，以及难以对大多数肺炎进行病因诊断等。据WHO2002年估计，全球每年约有160万人死于肺炎球菌疾病，其中多数是婴儿和老人³。此外，各年龄组中免疫功能低下者所面临的风险更高。

肺炎链球菌可从鼻咽部粘膜的寄居处，非侵袭性地持续扩散至呼吸道的其他部位。侵袭性肺炎球菌性疾病（IPD）是指肺炎链球菌出现在血液、脑脊液或其他通常无菌的部位时所形成的疾病。IPD比肺炎球菌肺炎少见，但其微生物学诊断很明确，因此，IPD发病率经常被用作描述肺炎球菌性疾病总体负担的一项指标。IPD分离菌还可用于研究严重肺炎球菌性疾病的血清型分布。

工业化国家报告的年发病率为8~34/10万，<2岁婴幼儿和老人最高。在≥65

¹ See No. 14, 2003, pp. 110–119.

² See No. 12, 2007, pp. 93–104.

³ Estimates of disease burden and cost-effectiveness. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html; accessed October 2008).

岁的老人中，年发病率为 24~85/10 万。欧洲和美国需要住院治疗的社区获得性肺炎（CAP）成人患者中，约 30%~50% 是肺炎链球菌引起的。

发展中国家一般成人人群的 IPD 发病率尚不清楚。对阿拉斯加土著人群、亚利桑那州白山阿帕契族印第安人以及澳大利亚土著进行的基于社区的研究表明，IPD 年发病率在 20~59 岁成人中为 53~178/10 万，在 >60 岁老人中则为 121~172/10 万。1957 年至 1990 年期间东部非洲和南部非洲医院的研究显示 10%~13% 的成人住院原因为肺炎。据推断南非金矿工人肺炎球菌肺炎的年发病率为 90/1000。总的来看，研究表明，无论在发展中国家还是工业化国家，肺炎球菌疾病都是成人和儿童致病、住院的一个重要原因。

功能性或解剖性无脾者（例如，脾切除者或镰状细胞病患者）和免疫功能低下者 IPD 发病率较高。免疫功能低下包括遗传性免疫缺陷以及由于癌症、免疫抑制性化疗或艾滋病毒感染等导致的获得性免疫缺陷。感染艾滋病毒的成年人如果 CD4 细胞计数低，则出现肺炎球菌血症的风险增加。若抗逆转录病毒治疗或甲氧苄啶-磺胺甲唑药物预防不充分，肺炎球菌血症就可能在疾病早期出现，或成为艾滋病毒感染的首发表现。艾滋病毒感染者与相同年龄但未感染艾滋病毒的人相比，IPD 发病率可高达 50~100 倍。

季节性流感和 CAP 之间的关系不清楚^{4,5}，但已有报告指出肺炎是大流行性流感的常见并发症⁶。1918 年~1919 年流感大流行期间，估计有 7%~20% 的流感患者发生继发性细菌性肺炎，病死率（CFR）达 20%~36%。20 世纪不太严重的流感大流行时，继发肺炎的罹患率较低（5%左右）。流感患者继发肺炎的病因资料不是很清楚，原因在于常常缺乏适当的标本进行检测，且肺炎病因诊断缺乏敏感、特异的方法等。但肺炎链球菌很可能是重要的原因。

近年来，许多发达国家都将 PCV7 纳入婴儿常规免疫规划，该疫苗通过对接种者形成的直接影响和对未接种者形成的间接影响（群体免疫效应），有可能改变全人群（含各年龄段的成人）中侵袭性肺炎球菌疾病的流行病学⁷。

病原体

肺炎链球菌是革兰阳性、带荚膜的双球菌。荚膜多糖为重要致病因子。根据荚膜多糖的组成差异，区分为 91 个肺炎球菌血清型。不同年龄，时间和地理区域的血清型分布谱也有所不同，但全球常见的致病血清型是一致的。全球大约有 20 个血清型会引发所有年龄段 >70% 的 IPD。非菌血症性肺炎无法明确病因，因此难以评估肺

⁴ Toschke AM et al. No temporal association between infl uenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, 93(3):218–220.

⁵ Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented infl uenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118(3):285–291.

⁶ Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic infl uenza: implications for pandemic infl uenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(7):962–270.

⁷ Lexau CA et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294(16):2043–2051.

炎的血清型分布，但推测与 IPD 类似。肺炎球菌可直接通过密切接触，经呼吸道飞沫进行人际传播。一般认为肺炎球菌的传播和一过性鼻咽腔定殖很常见，但很少引起临床疾病。但若细菌直接扩散到鼻窦或中耳，或侵入血液，可能导致易感者发病。

在全球范围，肺炎球菌对常用抗菌药物（如青霉素、头孢菌素，甲氧苄啶-磺胺甲唑、大环内酯类和氯霉素）产生耐药性已成为一个日益严重的问题，这使得特异性治疗更加复杂，也进一步凸显了接种疫苗预防肺炎球菌疾病的重要性⁸。

大多数临床微生物学实验室可以通过肺炎链球菌培养进行实验室诊断，但采标本前进行过抗生素治疗、处理或运输标本不当以及使用不合适的培养基都可能导致分离失败。新的快速诊断检测可克服这些缺点，提高肺炎链球菌的检出率。只有参比实验室才能进行血清分型和分子生物学鉴定。

肺炎球菌疾病

菌血症性肺炎、菌血症发热和脑膜炎是侵袭性肺炎球菌感染的主要临床表现。肺炎球菌也是非菌血症性肺炎的常见原因；在许多发展中国家，非菌血症性肺炎在肺炎球菌疾病死亡中可能占很高比例。中耳感染和鼻窦炎的严重程度较轻，但在非侵袭性肺炎球菌感染中更常见。即便是在工业化国家，尽管患者能获得适当的抗生素治疗和密切监护，成人肺炎球菌菌血症的总病死率仍可达 15%~20%，在老人中可达 30%~40%。

肺炎球菌疾病的高风险人群包括：功能性或解剖性无脾；心、肺、肝或肾的慢性疾病；糖尿病；酗酒；脑脊液渗漏；先天性或获得性免疫缺陷（包括艾滋病毒感染）；血液肿瘤或一般性恶性肿瘤；正在接受免疫抑制性疗法，如全身性皮质类固醇治疗；接受器官移植或造血干细胞移植或人工耳蜗植入。一些易感人群即使经过适当的治疗，病死率仍可超过 50%。

肺炎球菌疫苗

目前，有 2 个肺炎球菌病疫苗上市：PCV7 和 PPV23。其他血清型的 PCV 有望几年后上市。本立场文件着重介绍 PPV23 的各个方面，并更新 WHO 对该疫苗的使用指南。

PPV23

PPV23 主要用于预防成人肺炎球菌性疾病。疫苗注册许可用于有一定基础疾病的成人和≥2 岁儿童。

PPV23 每剂 0.5 毫升，23 个血清型（1、2、3、4、5、6B、7、8、9N、9V、10A、11A、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F）各含 25 微克的纯

⁸ Adegbola RA et al. Serotype and antimicrobial susceptibility patterns of isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in the Gambia 1996–2003. *Tropical Medicine & International Health*, 2006, 11(7):1128–1135.

化荚膜多糖；在常规接种 PCV7 之前，这 23 个血清型在美国和其他一些工业化国家占成人 IPD 的大多数（85%~90%）。PPV23 也包括最常见的耐药血清型。疫苗不含佐剂，应在 2~8℃ 储存。WHO 生物标准化专家委员会还没有制定 PPV23 疫苗生产的建议。

基础免疫只需 1 剂，肌内（最好是在三角肌部位）或皮下注射。疫苗不能与其他疫苗（如流感疫苗）混合在同一注射器中使用，但可与其他疫苗用不同的注射器在另一手臂同时接种。同时接种不会增加不良事件或降低任一疫苗的抗体反应。保护性型特异性抗体一般在接种后第 3 周出现。

安全性

PPV23 已有几十年的使用经验，无论是在严重的速发反应方面还是在潜在的长期不良后果方面都很安全。轻度不良反应（如一过性红斑、注射部位疼痛）的发生率为 30%~50%；皮下接种要比肌内注射的不良反应更常见；低热很少发生。第二次接种时局部反应更为常见⁹。如既往接种出现超敏反应，则绝对禁忌再次接种。

免疫应答

肺炎球菌多糖是非 T 细胞依赖抗原，因此具有下述特点：(i) 在 <2 岁儿童免疫原性差；(ii) 不能诱导免疫记忆。一些研究（并非所有研究）发现疫苗诱导的抗体持久性差，因此再次接种疫苗可能获益。接种单剂 PPV23 后，会产生血清型特异性免疫球蛋白（IgG、IgA 和 IgM），IgG 中以 IgG2 亚类为主。免疫应答与年龄和血清型相关。功能性抗体[与酶联免疫吸附法（ELISA）测定的抗体相比，生物学上更具有相关性]一般在老年人较低。重复接种肺炎球菌多糖疫苗是否可诱导免疫抑制尚有待研究¹⁰。此外，接种 PCV7 后用 PPV23 加强是否可提高免疫反应也需要进一步研究。

效力和效果

30 多年来，尽管进行了多个研究，PPV23 在儿童和成人的效力和效果仍然难以定论，存在诸多争议^{11,12}。衡量 PPV23 的效力和效果存在许多困难，包括结局（即侵袭性肺炎球菌感染）发生率低，对更常见的结局（即肺炎球菌肺炎）没有准确的诊断标准，不同年龄、不同基础疾病（增加肺炎球菌性疾病风险）间的效力和效果差异很大等。以前进行的许多针对疫苗效力的随机对照试验（RCTs）和针对疫苗效果的观察性研究，研究方法不够完善，观察性研究几乎都存在选择偏倚和混杂，这

⁹ Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281(3):243–248.

¹⁰ O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(9):597–606.

¹¹ Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD000422.

¹² Huss A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials of higher and lower methodological quality [in press]. *Canadian Medical Association Journal*, 2008.

使得对结果的解释进一步复杂化^{13,14}。而且几乎没有在儿童中开展过 PPV23 的效果研究。

对 PPV23 疫苗的效力和效果进行综合性的 meta 分析（包括 2007 年 WHO 委托开展的 meta 分析和一个对 RCTs 的综合分析）^{11,12} 发现，总的来看随机对照试验结果一致，在健康年轻人中 PPV23 对 IPD 和全因肺炎具有保护作用，在老年人中对 IPD 至少也有一定程度的保护。但这些试验并未证实 PPV23 在高风险人群（如患有可增加感染风险的基础疾病的成人和儿童、所有年龄段的严重免疫抑制者）对 IPD 和全因肺炎具有保护作用。惟一一项在艾滋病毒成年感染者中 PPV23 效力的 RCT 是在乌干达进行的。结果出人意料：接种者全因肺炎发病率高于对照¹⁵，这些结果很难解释。但总的来看，高质量的 RCTs 并未证实 PPV23 对肺炎球菌感染的高风险成人具有保护作用。

与此同时，PPV23 效果的观察性研究表明，在免疫力正常的成人和患有基础疾病但免疫缺陷不严重的人群，疫苗预防 IPD 的效果为 50%~80%^{16,17,18,19}，此外，在接种 PPV23 但仍罹患肺炎的人群，疾病严重程度和死亡风险可能会有所降低^{20,21,22}。一些观察性研究表明，PPV23 接种对于有轻度到中度免疫抑制的艾滋病毒感染者有一定保护作用^{23,24}，但严重免疫功能低下的艾滋病毒感染者似乎不会受益²⁵。

根据上述信息和经济学评价结果，一些高收入和中等收入国家建议肺炎球菌感染致病和致死风险高的人群应接种 PPV23，包括≥65 岁老人、镰状细胞病或无脾者、

¹³ De Vito C et al. A systematic review evaluating the potential for bias and the methodological quality of meta-analyses in vaccinology. *Vaccine*, 2007, 25:8794–8806.

¹⁴ Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine*, 2004, 22:927–946.

¹⁵ French N et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355(9221):2106–2111.

¹⁶ Conaty S et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomized controlled trials. *Vaccine*, 2004, 22(23-24):3214–3224.

¹⁷ Zhogolev SD, Ogarkov PI, Mel'nichenko PI. [The prophylaxis of nonhospital pneumonia using 23-valent pneumococcus vaccine in the military collectives] *Voen Med Zh*, 2004, 325(12):35–43, 96 [In Russian].

¹⁸ Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(2):71–78.

¹⁹ Butler JC et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270(15):1826–1831.

²⁰ Mykietiuk A et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 25(7):457.

²¹ Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1093–1101.

²² Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167:1938–1943.

²³ Peñaranda M et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:e82–87.

²⁴ Breiman RF et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV infected patients. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:2633–2638.

²⁵ Feikin DR et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7):445–455.

基础疾病影响心肺功能者和免疫功能低下者（如艾滋病毒感染者）^{26,27,28}等。发展中国家尚未将接种 PPV23 作为工作重点，艾滋病毒感染者主要以甲氧苄啶-磺胺甲唑作为预防用药来预防耶氏肺孢子虫(*Pneumocystis jirovecii*) 所致肺炎，或接受抗逆转录病毒治疗，或二者均用。不过，这两种方法均可降低肺炎球菌感染风险²⁹。

免疫应答的持久性和保护期限

接种 PPV23 后抗体滴度增加，以后随时间而下降。老年人接种后 4~7 年，抗体滴度降至免疫前水平。抗体滴度下降的临床意义不清，因为尚未建立 PPV23 的保护性指标，而且疫苗对 IPD 保护期限的临床数据相对有限。有两项观察性研究评估了 PPV23 诱导的临床保护的持续时间，其中一项研究发现保护效果随年龄 (>65 岁) 的增加以及接种时间的延长 (3~5 年) 而下降，另一项研究则发现，疫苗效果随着时间的推移 (>9 年) 一直很稳定，但不同时间保护效果的可信区间很宽^{19,30}。

像其他多糖疫苗一样，PPV23 不会产生长久保护，而成人肺炎球菌感染发病率随年龄增加而上升，因此可能需要复种³¹。是否要开展常规复种，需要对接种 2 次及以上肺炎球菌多糖疫苗的免疫反应资料、复种的临床效益和不良事件的资料进行评估。复种的抗体反应强度可能低于首剂^{10,32}，但临床意义不清。不过，一些国家可能会出于免疫耐受方面的考虑而限制复种。复种的临床效果资料有限，特别是在健康老人，目前各国关于复种的实施差异很大。第 2、3 剂 PPV23 的局部反应可能会更常见，但这些反应一般不严重且多为自限性的。

成本效益

高危人群 PPV23 的成本效益研究几乎全部来自工业化国家。由于研究人群、终点指标及其他因素存在差异，研究结果也各不相同。来自观察性研究的证据显示，与其他卫生干预措施相比，PPV23 接种相对而言是具备成本效益的；在选定的年龄组(如≥65 岁老人)中接种可能节约成本。除了最近美国的一项研究外³³，这些研究都是在将 PCV7 纳入婴儿常规免疫之前进行的。几个工业化国家的研究发现，可能是由于间接保护（群体免疫），非 PCV7 目标人群 IPD 发病、全因肺炎住院也出现下

²⁶ ACIP. Prevention of Pneumococcal Disease – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report [recommendations and reports series], 1997, 46:RR-8.

²⁷ ECDC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during and inter-pandemic period. Technical Report of the Scientific Panel on Vaccines and Immunization, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden, 18 January 2007 (available at <http://ecdc.europa.eu/en/>).

²⁸ United States Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule – United States, October 2006–September 2007. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2006, 55(40):Q1–Q4.

²⁹ Levine OS et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006, 367(9526):1880–1882.

³⁰ Shapiro ED et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325(21):1453–1460.

³¹ Manoff S et al and the Pneumococcal Revaccination Study Group. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults ≥65 years of age. Presented at the 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, June 2006.

³² Törling J et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*, 2003, 22(1):96–103.

³³ Smith KJ et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*, 2008, 11:1420–1431.

降，因此 PCV7 接种率较高的国家可能需要重新进行 PPV23 的成本效益分析⁷。

接种 PPV23 应对流感大流行

肺炎链球菌是流感患者继发细菌性肺炎的常见病因^{5,34}。虽然没有证据表明 PPV23 可用于流感发病、死亡的高风险人群预防非菌血症性肺炎，但在大规模流感暴发时（健康年轻成人可能会受到严重影响），接种 PPV23 可能会降低肺炎球菌菌血症和相关并发症的风险³⁵。

孕妇免疫

没有发现在孕妇中接种 PPV23 会对新生儿造成任何不良后果。发展中国家关于新生儿肺炎球菌性疾病的负担、孕妇免疫的潜在公共卫生利益和风险资料有限^{36,37,38,39}。2006 年 Cochrane 协作中心的综述分析表明，现有证据不足以证明孕妇接种 PPV23 可降低不到接种 PCV7 年龄的婴儿肺炎球菌性疾病的风险⁴⁰。但孕妇或哺乳妇女接种肺炎球菌疫苗，保护出生后几个月的新生儿，仍然是一个需要进一步研究的领域。

WHO 关于 PPV23 使用的立场

近年出现了更多关于 PPV23 效力和效果的研究和 meta 分析。此外，对流感大流行关注度的提高，使人们开始关注肺炎球菌疫苗在预防流感患者继发细菌性肺炎及其他并发症的作用。此外，许多工业化国家已将 PCV7 纳入婴儿常规免疫接种，通过疫苗的直接和间接作用（群体免疫效应）可能会影响肺炎球菌感染的流行病学^{7,41}。为反映这些进展，WHO 修订了 2003 年的 PPV23 立场文件。作为修订过程的一部分内容，为关键政策建议提供依据的科学证据质量水平（LQSE）的分级系统采用高、中、低或非常低四级⁴²。RCTs 研究得出的结论的科学权重要高于观察性研究。本文件开始部分提供了该分级表格的链接。鉴于肺炎球菌性疾病在儿童和成人中负

³⁴ McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19(3):571–582.

³⁵ Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6(5):303–312.

³⁶ Lehman D et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the highlands of Papua New Guinea. *Vaccine*, 2002, 20:1837–1845.

³⁷ Lehmann D et al. Studies of maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in Papua New Guinea. *Vaccine*, 2003, 21:3446–3450.

³⁸ Quiambao BP et al. Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. *Vaccine*, 2007, 25:4470–4477.

³⁹ Shann F. Giving pneumococcal vaccine to mothers. *Vaccine*, 2007, 25:6147.

⁴⁰ Chaitongwongwatthana S et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (1):CD004903.

⁴¹ Flannery B et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Annals of Internal Medicine*, 2006, 144(1):1–9.

⁴² Atkins D et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 2004, 4(1):38.

担很高，WHO 已把预防肺炎球菌性疾病作为工业化国家和发展中国家的重点工作。

关于 PPV23 效力和效果研究结果并不一致，随不同的目标人群、不同的研究结局而异，研究质量对效力、效果研究的影响很大¹²。总的来看，根据 RCTs 及对 RCTs 进行 meta 分析的结果，健康成人接种后对 IPD 及全因肺炎具有保护作用，>65 岁老人接种后对 IPD 有较低程度的保护^{43,44}。在各年龄段的免疫功能低下者进行的 RCTs 没有发现接种对 IPD 和全因肺炎有保护作用。多数观察性研究表明，健康成人接种后预防 IPD 的效力高达 50%~80%，在部分高风险人群中开展的研究也得出类似结果⁴⁵。

许多工业化国家推荐老人和其他高风险人群接种 PPV23^{26,27}。在资源有限的国家，有许多卫生工作竞争卫生资源，现有证据不支持老人和高风险人群常规接种 PPV23。婴儿常规接种 PCV7 后，由于群体免疫作用，成人发病率也明显下降，故应优先考虑引进 PCV7，并使 PCV7 接种率保持在较高水平。准备对老人或其他高风险人群接种 PPV23 的国家需要制定免疫策略，对目标人群开展接种。

艾滋病毒感染者肺炎球菌性疾病发病风险较高。一些高收入和中等收入国家建议感染艾滋病毒的成年人和大龄儿童要常规接种 PPV23^{25,26}。然而，惟一一项在艾滋病毒感染的成人人群中进行的 RCT(在一个发展中国家开展)发现，在接种 PPV23 后，虽然疫苗受种者的总生存率有所改善，但 IPD 发病显著增加，全因肺炎发病也有所增加(但无统计学差异)。由于证据质量分级水平为“低”，因此不建议在资源有限国家对感染艾滋病毒的成人常规接种 PPV23⁴⁶。WHO 建议在低收入国家，采用其他可直接或间接预防肺炎球菌性疾病的措施，如甲氧苄啶-磺胺甲唑进行药物预防和采用抗逆转录病毒疗法。

尚无证据表明 PPV23 可减少季节性流感或大流行性流感相关的 CAP 发病风险。但是，在接种 PPV23 的国家，高风险人群接种率提高可能有助于降低流感流行或大流行期间肺炎球菌菌血症的发病率。不过，在未对高风险人群行常规接种 PPV23 的国家，建议引进该疫苗以降低与流感大流行相关的发病率和死亡率的依据不足。

由于证据不足，不建议孕妇或哺乳妇女出于预防婴儿出生后几个月感染肺炎球菌性疾病的目的常规接种 PPV23⁴⁷。鉴于婴儿常规接种 PCV7 会产生显著的群体免疫效应，可间接保护那些因过于年幼尚不能接种肺炎球菌结合疫苗的婴儿，因此应确保较高的 PCV7(或其他肺炎球菌结合疫苗)接种率。

肺炎球菌疫苗对胎儿的影响尚未得到充分评估，因此，一般来说，孕期妇女应

⁴³ LQSE: moderate-quality evidence to support effectiveness of PPV23 against IPD in healthy adults.

⁴⁴ LQSE: moderate-quality evidence to support effectiveness of PPV23 against IPD in elderly populations.

⁴⁵ LQSE: low-quality evidence of a lack of effectiveness of PPV23 against IPD in high risk groups, acknowledging the variability of high-risk groups and of effectiveness in these groups.

⁴⁶ Low-quality evidence in support of a deleterious effect of the vaccine. Existing evidence does not favour giving the vaccine to HIV-positive individuals in developing countries. In industrialized settings, there is low evidence of effectiveness but no evidence of detrimental effect of the vaccine.

⁴⁷ LQSE: very low-quality evidence supports administering PPV23 to pregnant women for prevention of pneumococcal disease in infants too young to be immunized with PCV7.

推迟接种肺炎球菌疫苗，尤其是在怀孕后三个月内。然而，没有发现在怀孕期间接种 PPV23 会对新生儿产生不良后果。对高风险人群常规接种 PPV23 的国家，可对急需该疫苗的妇女进行接种，即便是在妊娠期。

基础免疫只需一剂，肌内或皮下接种。因为肌内注射所致注射部位反应率较低，故应作为首选方案。再次接种的最佳时间、次数和临床效果都不是很清楚，各国关于复种的建议也各不相同。根据疫苗诱导的保护力的持久性，WHO 建议在首剂接种≥5年后复种一剂⁴⁸。

重复接种肺炎球菌多糖疫苗是否会诱导疫苗低应答现象尚需进一步研究。另外，是否可以在已接种 PCV7 者中，通过接种 PPV23 来扩大血清型覆盖率，也还需要研究以提出相关建议⁴⁹。

需要有更有效的结合疫苗或其他类型的疫苗，这些疫苗可涵盖导致全球大龄儿童和成人严重疾病的大多数肺炎球菌血清型（往往也是对常用抗菌药物耐药的血清型）。WHO 支持当前正在开展的这类产品的研发工作。

(Weekly Epidemiological Record. No.42, 2008, pp. 373-584)

⁴⁸ LQSE: very low-quality evidence supports a beneficial effect of revaccination.

⁴⁹ LQSE: very low-quality evidence justifies use of a booster dose of PPV23 in children previously immunized with PCV7. Actually, the only trial does not indicate a need for booster doses in developing countries.