

# 供儿童免疫接种使用的肺炎球菌结合疫苗

## 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。这些文件在发布前经过WHO内部和外部众多专家的审阅，并且自2006年4月以来，得到了全球免疫战略咨询专家小组(SAGE)的审核和批准。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、医学界和科学媒体。

此份关于肺炎球菌结合疫苗的立场文件更新和取代了此前在《疫情周报》（Weekly Epidemiological Record）刊登的关于肺炎球菌结合疫苗在幼儿中使用的相应文件<sup>1</sup>。这些更新后的建议已于2006年11月被SAGE批准<sup>2</sup>。更新后的WHO关于23价肺炎球菌多糖疫苗的政策将于近期由SAGE对相关数据进行审核后公布。

## 概要和结论

由肺炎链球菌（*S. pneumoniae*，即肺炎球菌）引发的疾病已成为全球一个重要的公共卫生问题。通常由肺炎球菌诱发的严重疾病包括肺炎、脑膜炎和发热性菌血症；中耳炎、鼻窦炎和气管炎更为常见，但感染的临床表现略轻。2005年，WHO估计全球每年有160万人死于肺炎球菌疾病，包括70-100万5岁以下的儿童<sup>3</sup>，其中多数生活在发展中国家。肺炎球菌的疾病负担在发展中国家的老年人中有多大目前尚不清楚。在发达国家，肺炎球菌的疾病负担主要来自于2岁以下儿童和老年人。HIV感染和其他与免疫缺陷相关的病症使罹患肺炎球菌病的几率大增。随着肺炎链球菌对常用抗生素的耐药性日益增加，当前亟需有效的疫苗来控制肺炎球菌病。

抗肺炎链球菌荚膜多糖抗原的抗体对肺炎球菌感染具有血清型特异性保护作用；肺炎球菌疫苗在开发时力图覆盖最常见的与严重肺炎球菌病相关的血清型。目前，一种7价多糖-蛋白结合疫苗（PCV-7）和一种包括23种血清型的非结合型多糖疫苗已在国际市场上供应。23价疫苗主要用于对肺炎球菌疾病处于高危状态的大龄儿童和成人。目前尚未批准该疫苗在2岁以下儿童中使用，而2岁以下儿童正是本建议的主要目标人群。因此，本立场文件对23价疫苗将不予讨论。

PCV-7 包含的血清型覆盖了西方工业化国家的幼儿中 65%-80%与侵袭性肺

<sup>1</sup> 见No. 14, 2003, pp. 110 - 119.

<sup>2</sup> 见No. 1/2, 2007, pp. 1 - 16.

<sup>3</sup> 预期2007年年底将对这些数字进行更新。

肺炎球菌疾病相关的血清型。然而，该覆盖率在不同的人群中存在较大差异，在许多发展中国家其覆盖率可能较低。其他具备较广血清型覆盖率的肺炎球菌结合疫苗，包括一种 10 价疫苗和一种 13 价疫苗，都正处于开发后期。

PCV-7 在幼儿中使用耐受性好，且具有安全性。它可诱导 T-淋巴细胞依赖性免疫应答，其特征是免疫记忆和在之后的肺炎球菌多糖（疫苗所含）激发时可出现增强的抗体应答。它也可刺激体液免疫，促使鼻咽部荷菌量下降。使用这种疫苗后所观察到的群体免疫效果最有可能是疫苗型肺炎球菌在社区中的带菌者数量下降、传播减少所致。PCV-7 对所有年龄段都具有高度免疫原性，但目前仅批准其用于年龄在 5 岁以下的儿童，包括 12 月龄以下的婴儿。

在幼儿中，由疫苗血清型诱导的对抗侵袭性肺炎球菌疾病的保护率可超过 90%；然而，对急性中耳炎的保护能力明显较低。婴儿期初免后形成的对侵袭性肺炎球菌疾病的保护能力可至少持续 2-3 年，但预期可持续更长时间。截至 2007 年 1 月，PCV-7 已在 70 多个国家获得注册，并被纳入 12 个国家的免疫规划。在大多数（但不是全部）国家，采用 1 岁内接种 3 针次的免疫程序。如能根据现行“扩大免疫规划”（EPI）的接种程序提供 3 针次 PCV-7 接种，则可望对侵袭性肺炎球菌疾病有高保护水平。在部分国家，在婴儿期接种 2 针次 PCV-7，在出生后第 2 年的早期接种第 3 针。

鉴于幼儿中肺炎球菌疾病的沉重负担以及 PCV-7 在该年龄段的安全性和有效性，WHO 认为，应优先将 PCV-7 引进国家免疫接种规划，尤其是在 5 岁以下儿童死亡率超过 50/1000 活产儿或儿童年死亡人数超过 50 000 的国家。

肺炎球菌的疾病负担在 HIV 感染者中尤为严重。肺炎球菌结合疫苗已被证实 HIV 感染儿童中可安全有效地使用，故 WHO 建议 HIV 患病率较高的国家优先引进 PCV-7。此外，如人群有其他可能增加肺炎球菌疾病风险的基础疾病（如镰状细胞病）的患病率较高时，也应视为接种 PCV-7 的目标人群。

在数个发展中国家开展的试验证实婴儿 3 针次免疫程序具有良好效果，无需接种加强剂次。这一程序与许多发展中国家现行的国家免疫接种规划相一致。在 2 岁时加强接种一针是否有益的问题尚需在这些地方开展进一步的研究。类似地，替代的 PCV-7 疫苗接种程序（包括延迟接种第 3 针，在 2 岁时与麻疹疫苗同时接种）是否值得考虑应根据进一步的研究结果而定。

如是首次将 PCV-7 引进常规儿童免疫规划，对既往未接种过该疫苗的 12-24 月龄儿童和高危的 2-5 岁儿童可实施 PCV-7 初始强化免疫活动。

WHO 鼓励各国开展适宜的肺炎球菌疾病监测，以确定疾病的基线测量值，监测疫苗接种所产生的效果。这对于首次引进 PCV-7 的发展中国家以及 HIV 感染或其他已知可增加肺炎球菌疾病风险的疾病流行的国家来说尤为重要。

鉴于结合疫苗可能造成当前流行的肺炎球菌血清型发生显著改变，继而引发严重疾病，故须对疫苗接种进行审慎的观察。不过，迄今为止尚未发现疫苗

诱生当前流行的肺炎球菌血清型变化，而造成明显的侵袭性疾病问题。

如有新的肺炎球菌疫苗能提供更广谱的血清型覆盖，当前正在使用 PCV-7 疫苗的国家应评估是否有必要改用这些新的疫苗。此项评估工作应考虑受累人群中引发侵袭性肺炎球菌疾病的血清型分布状况以及扩大疫苗血清型谱所能获得的额外效益。如已经在使用 PCV-7 疫苗，将有助于引进具有更广覆盖率的肺炎球菌结合疫苗。

## 背景

### 公共卫生影响

肺炎球菌感染是全球致病致死的重要原因。2005 年，WHO 估算每年有 160 万人死于这种疾病，其中包括 70-100 万 5 岁以下的儿童。多数死亡病例发生在贫困国家，2 岁以下儿童在死亡病例中所占的比例尤高。在欧洲和美国，肺炎链球菌是社区获得性成人细菌性肺炎最主要的病因。在这些区域，侵袭性肺炎球菌疾病的年发病率为 10-100 例/10 万人口。

肺炎同脓胸和/或菌血症、发热性菌血症和脑膜炎一起，成为侵袭性肺炎球菌疾病最常见的临床表现。肺炎球菌是非菌血症性肺炎的常见病因。在发展中国家，非菌血症性肺炎是导致儿童死于肺炎球菌性疾病的主要原因。中耳感染、鼻窦炎和支气管炎是肺炎球菌感染后非侵袭性和较不严重的临床表现，但也更为常见。

肺炎球菌的总的疾病负担很难直接计算，但现在已经有了相对准确的侵袭性肺炎球菌疾病负担计算方法。资料提示，发展中国家中 5 岁以下儿童中侵袭性肺炎疾病的发病率要比工业化国家高好几倍。在许多发展中国家，由于患者不易获取具备充分能力的实验室设施以及可容易获取抗生素，侵袭性肺炎球菌疾病的发病率很可能被大大低估了。由于在确定肺炎患者的细菌病因学方面存在着一些难以克服的问题，肺炎球菌性肺炎疾病负担的测定也受到了很大的阻碍。

在工业化国家，肺炎球菌病所致死亡主要见于老年人。在这些患者中，菌血症性肺炎的病例死亡率（case-fatality rates, CFRs）为 10%-20%，肺炎球菌性菌血症的 CFR 可达 60%。在有诱发因素的人群中，如免疫缺陷者、脾功能低下者或各种慢性器官衰竭者，CFR 可超过 50%。关于发展中国家成人和老年人肺炎球菌疾病负担的信息尚很缺乏。然而，在那些 HIV 感染率较高的国家，肺炎球菌感染率很可能在所有年龄段的人群中都显著升高。

在 200 万左右因肺炎而死亡的儿童中，肺炎球菌感染占相当大的比例；不过，使用肺炎球菌疫苗仍应被认为是其他肺炎控制措施的一个辅助手段。其他肺炎控制措施包括适宜的病例管理和减少暴露于已知的危险因素，如室内污染物、烟草烟雾、过早断奶和营养缺乏。

### 病原体

肺炎链球菌是一种革兰阳性、带荚膜的双球菌。多糖荚膜是造成侵袭性肺炎

球菌疾病的主要毒力因素。根据荚膜成分的差异，目前共发现约 90 种截然不同的肺炎球菌血清型。如使用分子技术，可进一步克隆分型。优势流行的荚膜类型可因年龄、时间和地理区域的不同而存在很大差异，但常见的血清型在全球各地都有所发现。从全球范围来看，约 20 种血清型与超过 80% 发生在各年龄段的侵袭性肺炎球菌病有关；13 种最常见的血清型则是至少 70%-75% 儿童期侵袭性肺炎球菌疾病的病因。由于在非菌血症性肺炎病例中无法确定病因，因此很难对该类肺炎球菌疾病的血清型分布进行评估；不过，其涉及的主要血清型谱当与侵袭性肺炎球菌疾病的血清型谱相似。资料显示，由 7 价疫苗改用 10 价疫苗可将疫苗覆盖的血清型从 86% 提高至 88%（美国）或从 74% 提高至 84%（欧洲）；在非洲的发展中国家，相应的数据是从 67% 提高至 81%；而在亚洲部分地区，则是从 43% 提高至 66%。从 10 价疫苗改用 13 价疫苗可进一步将全球的肺炎球菌血清型覆盖率提高 4%-7%。

肺炎球菌通过直接接触病人和健康携带者的呼吸道分泌物而传播。一过性的鼻咽部定植——但非疾病——是暴露于肺炎球菌后的正常结果。疾病的发病过程既可以是：肺炎球菌传播至邻近的鼻窦或中耳，继而吸入下呼吸道后诱发肺炎；也可以是：经过或未经继发感染灶繁殖后侵入血流。

肺炎球菌对抗生素（如青霉素、头孢菌素、复方新诺明、大环内酯类和氟喹诺酮类）的耐药性在全世界已经成了一个相当严峻的、急剧发展的现象。这也突显了采用免疫接种来防止肺炎球菌疾病的重要性。

肺炎链球菌感染的实验室诊断（基于培养基生长）在多数临床微生物学实验室是可以做到的；然而，如果之前已经使用了抗生素治疗、处理和运送标本不当以及使用了不适宜的培养基，都可导致检不出肺炎链球菌。新开发的快速诊断检测方法可望克服部分问题，从而提高检测率。血清分型和分子分型仅在参比实验室里进行。

## 7 价肺炎球菌结合疫苗

PCV-7 可诱导 T-细胞依赖性免疫应答，其特征是促进保护性免疫力的形成（即使是在婴儿中）以及诱导免疫记忆。即便在各类免疫缺陷患者中也可诱导保护性抗体应答。此外，该疫苗还可预防全身性感染和粘膜感染，防止鼻咽部定植，从而减少细菌在社区人群的传播。

PCV-7 目前是唯一商业化供应的肺炎球菌结合疫苗，在 70 多个国家已获上市许可。2000 年美国将其纳入婴儿常规免疫接种规划，随后进一步进入十几个国家的常规免疫接种规划。每 0.5 ml 剂量的 PCV-7 含 2 µg 血清型 4、9V、14、19F 和 23F 的荚膜多糖；2 µg 血清型 18C 的寡糖；4 µg 血清型 6B 的多糖。这些血清型中的每一型都与无毒性的白喉 CRM 197 蛋白结合，并由磷酸铝吸附，以加强抗体应答，没有使用硫柳汞防腐剂。

在美国，在引进该疫苗开展免疫接种之前，该疫苗中包含的血清型约占儿童侵袭性肺炎链球菌株的 86%。血清型 6A（PCV-7 中未含）与疫苗血清型 6B 很接近。血清型 6B 对由 6A 引起的感染具有部分保护作用，因此也提高了该疫苗

的抗原覆盖率。

PCV-7 不得在同一注射器内与其他疫苗混用。PCV-7 不耐冷冻，应贮存于 2-8 °C。目前市售 PCV-7 通常是 1 剂次或 10 剂次包装，疫苗置于单剂、预充式注射器内。这种包装形式对冷链系统能力提出了很高的要求。例如，在联用百白破（DTP）疫苗和乙肝疫苗/b 型流感嗜血杆菌疫苗（五价）的免疫规划中增加 PCV-7，可能需要将冷链能力提高 300%。预计近期会出现其他的 PCV-7 包装形式。

PCV-7 基础免疫为 3 针次肌肉内注射，每次间隔不少于 4 周，第一次接种时间为 6 周龄或更晚。疫苗可与其他 EPI 疫苗同时接种，但应使用单独的注射器和不同注射部位。发展中国家在第 6 周龄、第 10 周龄和第 14 周龄接种所形成的免疫原性与工业化国家在第 2 月龄、第 4 月龄和第 6 月龄接种所形成的免疫原性相当。在第 12 月龄后加种加强剂次可改善免疫应答，并尤其可能影响肺炎球菌的鼻咽部荷菌量。有些工业化国家采用的 PCV-7 免疫程序是：婴儿期接种 2 剂次（例如，第 2 月龄和第 4 月龄），第 12-13 月龄接种第 3 针。如 PCV-7 是首次引进儿童免疫接种规划，可为既往未接种过 PCV-7 的 12-24 月龄儿童以及处于高危状态的 2-5 岁儿童进行一针初始强化免疫。目前尚不清楚在之后的年龄段是否有必要再次接种 PCV-7。

在美国的一项大规模现场研究中，由疫苗血清型诱导的针对侵袭性肺炎球菌疾病的保护性免疫力在接种了至少 3 针次的儿童中可达 97.4%（95%可信区间：82.7%~99.9%）[采用“符合方案分析”（有效病例分析，per-protocol analysis)]，在至少接种 1 针次的儿童中可达 93.9%（95%可信区间：79.6%~98.5%）[采用“意向性治疗分析”（intention-to-treat analysis)]。此外，在接种至少 1 针次该疫苗后，报告的侵袭性肺炎球菌疾病总体减少了 89.1%（95%可信区间：73.7%~95.8%）。

在美国，在将 PCV-7 引进国家免疫接种规划 1 年后，由该疫苗中含有的肺炎球菌血清型所致的侵袭性肺炎球菌疾病在所有 1 岁以下接种者中的发病率降低了 100%（95%可信区间：87.3%~100%）。在引进该疫苗 3 年后，1 岁以下儿童中所有侵袭性肺炎球菌疾病的发病率降低了 84.1%；在 20~39 岁成人中降低了 52%，在 60 岁以上个体中降低了 27%。后续监测表明，在引进该疫苗 2 年后，侵袭性肺炎球菌疾病在 5 岁以下儿童中的发病率降低了 75%。在 5 岁以上、未接种疫苗的人群中侵袭性肺炎球菌疾病发病率的下降可能是因为来自 5 岁以下、已接种疫苗的婴幼儿的细菌传播减少了，即所谓“间接免疫”或“群体免疫”现象。在美国，在所有被防止的侵袭性肺炎球菌疾病中约有 68%可归功于这种间接效应。

目前发展中国家关于 PCV-7 免疫接种转归的信息相对较少。不过，在这些国家获得的有关免疫原性和效力的资料与在工业化国家中 PCV-7 使用的情况是相似的。此外，在发展中国家使用的候选 PCV-9 疫苗（PCV-7 加上血清型 1 和 5，同一疫苗生产厂商生产）的相应抗原表明可根据 PCV-9 的效力外推 PCV-7 的效力。在冈比亚开展的一项随机对照试验发现，3 剂 PCV-9 对疫苗型侵袭性肺炎球菌疾病的有效率为 77%（95%可信区间：51%~90%）；如不考虑肺炎球菌血清型，对侵袭性疾病的有效率为 50%（95%可信区间：21%~69%）。在南非开展的一项类似研究发现，该疫苗在 HIV 阴性儿童中使用后对疫苗型侵袭性肺炎球菌疾病的保护

效力是83% (95%可信区间: 39%~97%), 在HIV阳性儿童中使用后的保护性效力是65% (95%可信区间: 24%~86%)。

在测量疫苗对经确诊的肺炎球菌性肺炎的效果时, 由于在确定非菌血症性肺炎病例的病因学方面缺乏敏感性和特异性较强的方法而受到很大的限制。因此, 研究主要集中在测量疫苗对于预防经放射诊断界定的肺炎 (而不考虑病因学) 时的总的效果。在美国, 儿童在婴儿期接种3针次PCV-7, 在第12~15月龄给予一次加强免疫针次, 结果显示, 经放射诊断证实的肺炎减少了30.3%(95%可信区间: 10.7%~45.7%) (采用“符合方案分析”) 和25.5% (95%可信区间: 6.5%~40.7%)(采用“意向性治疗分析”)。

肺炎球菌结合疫苗预防肺炎的效力在发展中国家也已经得到了证实。在上述PCV-9研究中, 如果采用WHO提出的关于经放射诊断证实的肺炎的标准, 疫苗的效力在冈比亚是35% (95%可信区间: 26%~43%), 在南非是20% (95%可信区间: 2%~35%)<sup>4</sup>。这些研究显示疫苗对较不特异的临床肺炎观察终点 (结局) 很少有或没有保护效力, 但冈比亚的儿童在接种PVC-9后因所有原因所致的死亡率却下降了16%(95%可信区间: 3%~28%)。在菲律宾开展的现场试验中, 一种11价肺炎球菌候选疫苗显示出对24月龄以下和12月龄以下的儿童可能罹患的经放射诊断证实的肺炎具有一定效力[有效率分别为22.9% (95%可信区间: 1.1%~41.2%) 和34% (95%可信区间: 4.8%~54.3%); 试验未证实该疫苗对WHO定义的临床肺炎 (咳嗽和呼吸急促) 具有防护效力。

PCV-7对急性中耳炎的保护性效力为中度。在芬兰开展的一项研究中, 该疫苗对经培养证实的肺炎球菌性中耳炎的效力是34%; 对疫苗覆盖的血清型引发的中耳炎的保护性效力则为57%。然而, 如不考虑病因, 该疫苗对急性中耳炎的总的效力仅为6%~7%。在美国的一项试验中, 对儿童进行了长达3.5年的随访, 发生常见中耳炎的危险在完成了基础免疫的儿童中减少了10%~26%。鉴于中耳炎在幼儿中引发大量疾病, PCV-7所具有的这种中度的效力可形成相当可观的总体效益。

总的来看, 耐抗生素肺炎球菌感染的发生多数是由PCV-7血清型中的5种血清型引起的。鉴于可引发侵袭性疾病的耐药性肺炎球菌的发病率日益上升, 如能开发一种疫苗, 既能减少侵袭性疾病, 又可减少潜在耐药的致病性血清型的传播, 则具有很高的公共卫生价值。美国自引进PCV-7后, 由耐青霉素菌株引发的侵袭性肺炎球菌疾病在幼儿中的发病率下降了80%。在南非, 一项针对候选9价结合疫苗的临床试验发现, 可引发侵袭性疾病的耐青霉素菌株的检出率下降了67%, 引发侵袭性疾病的耐复方新诺明株的检出率下降了56%。

对于由疫苗血清型引发的侵袭性肺炎球菌疾病, 疫苗的保护效力在婴儿期PCV-7基础免疫后至少可持续2~3年。然而, 从有关PCV-7免疫原性的资料以及其他结合疫苗使用的经验来看, 保护期可望持续更长的时间。

---

<sup>4</sup> World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva, WHO, 2001 (Document WHO/V&B/01.35). 另见: <http://www.who.int/vaccines-documents>.

尽管PCV-7免疫接种可防止疫苗内所含菌株在鼻咽部的定植，但肺炎球菌携带者的总体比率可能不会减少，因为会有一些在鼻咽部携带有非疫苗血清型的个体。这一现象在一些对照试验中都得到了证实。在芬兰开展的临床试验评估了PCV-7对急性中耳炎的效力，发现由减少疫苗血清型所致疾病后产生的效益有相当一部分被由肺炎球菌非疫苗血清型和流感嗜血杆菌所致疾病的增加所抵消。在美国，替代性疾病在临床试验中没有出现，侵袭性肺炎球菌疾病是临床观察终点（结局）。然而，在PCV-7广泛使用后开展的监测研究发现，由疫苗中未包含的血清型所致侵袭性肺炎球菌疾病的发病率持续上升；这种上升相对于疫苗中所含血清型所致疾病的发病率的显著下降而言相对较小。

导致替代性疾病出现的因素有很多，也很复杂；这一现象更可能发生在那些免疫系统受到抑制的个体中，如HIV/AIDS患者。预计替代性疾病不会导致肺炎球菌总的疾病负担的上升。不过，它可能影响引进肺炎球菌结合疫苗后所能产生的预期效益。目前尚不清楚这些疾病将在多大幅度上替代肺炎球菌性肺炎，也很难利用现有诊断方法对其进行测量。在引进疫苗后，应认真评估非疫苗血清型所致疾病的发病率，以确定这些疾病的发生是否可归因于疫苗的使用，或者可归因于这些血清型自然发生的一过性改变。对替代现象应予以认真监测，尤其是在发展中国家，因为在发展中国家鼻咽部细菌携带率和疾病负担都较高。

按现行价格，在工业化国家开展 PCV-7免疫接种，每挽救1人年所需的成本是32 000–166 000美元，这是仅根据疫苗的直接效力计算的。如虑及疫苗的间接效益（如延伸至未接种疫苗的人群），成本效益可显著提高。2007年2月开展的一项分析表明，如肺炎球菌免疫接种的覆盖率达到DTP免疫接种的水平，在72个符合GAVI联盟支持条件的发展中国家，每年可防止262 000名3~29月龄儿童免于死亡；这占相关国家中该年龄段儿童死亡人数的7%，每年可获得834万伤残调整生命年（DALYs）。如果每一名儿童可按照WHO建议的程序接种PCV-7，每年可防止407 000名儿童死亡。按每剂5美元的成本，疫苗接种的净成本是8.38亿美元，亦即每挽回1 DALY所需的成本是100美元。如以这一价格开展疫苗接种，并以各国每挽回1 DALY所需的人均国民生产总值作为基准点，PCV-7免疫接种预期可在72个国家中的68个国家中获得较高的成本效益。鉴于每挽回1 DALY所需的成本随儿童死亡率的下降而上升，挽回1 DALY的最低成本将出现在那些儿童死亡率最高的国家。

PCV-7已通过在全球不同地区开展的试验中接受了检验，并已被证实是安全的、耐受性好，即便是在HIV患儿也是如此。在美国已有2000多万儿童接种了PCV-7，上市后监测未见明显不良事件。不过，在注射部位可有轻度肿胀和触痛，在多达4.7%的接种者中报告过 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 的一过性发热。报告未见接种后续针次后不良反应的发生率和严重程度有所上升。PCV-7免疫接种唯一的禁忌症是既往接种该疫苗后出现过严重的过敏反应。WHO全球疫苗安全咨询委员会在2006年11月对PCV-7的安全性进行了评估<sup>5</sup>。委员会得出结论认为，有关PCV-7和其他肺炎球菌结合疫苗的安全性的证据是令人信服的。不过，在引进任何一种新疫苗后，应对可能出现的未预料到的效应开展持续监测。

---

<sup>5</sup> 见No. 3, 2007, pp. 18–24

### 处于开发阶段的肺炎球菌疫苗

预期2008年有一种10价疫苗将获得上市许可。该疫苗使用从流感嗜血杆菌中获得的D蛋白作为蛋白载体，含有PCV-7的所有血清型再加上血清型1、5和7F。在2010年前可能还有一种13价疫苗问世。该疫苗使用与PCV-7相同的载体蛋白，含有上述10价疫苗的所有血清型再加上血清型3、6A和19A。此外，有20多种其他的结合疫苗，以及共同蛋白疫苗配方，正处于早期研发阶段。

## WHO 对新疫苗的总的立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应：

- 符合现行的WHO质量要求<sup>6,7</sup>；
- 应该是安全的，在所有目标人群中使用后能显著影响疾病的传播；
- 如拟在婴儿或低龄儿童中使用，应能较方便地适应国家儿童免疫规划所规定的免疫程序和时间；
- 如与其他疫苗同时使用，应不会显著干扰这些疫苗诱导的免疫应答；
- 配制的疫苗适合普通的技术限制要求，如冷藏和贮存能力；
- 针对不同的市场制订合理的价格。

## WHO 对肺炎球菌结合疫苗的立场

肺炎球菌疾病是婴幼儿发生严重疾病乃至死亡的重要病因，尤其是那些生活在贫穷国家、所获卫生保健服务不足的人群。PCV-7以及其他配方的肺炎球菌结合疫苗的安全性和有效性已经在工业化国家和发展中国家的多个地方得到了证实，即便是在HIV患儿中使用同样也是安全有效的。虽然PCV-7中未含一些在发展中国家可导致肺炎球菌疾病的部分重要的血清型，但它的确能显著防止这些国家中婴幼儿的发病率和死亡率。一旦有其他能提供相似的或更广的保护范围的肺炎球菌疫苗问世，各国可自行决定是否改用不同的配方。

WHO认为，肺炎球菌结合疫苗应优先纳入国家儿童免疫规划，尤其是那些5岁以下儿童死亡率超过50/1000活产婴儿或儿童年死亡人数超过50 000人的国家。此项建议是基于从大量不同地区获得的流行病学和疫苗效果的资料而得出的。

WHO鼓励各国开展适宜的肺炎球菌疾病监测，以确定疾病的基线测量值，监测疫苗接种产生的效果。这对于首次在国家免疫规划中引进PCV-7的发展中国家以及HIV感染或其他已知存在可增加肺炎球菌疾病风险的其他疾病的国家来说尤为重要。

可使用“可预防疾病发病率”（即，由疫苗所含血清型引发的严重疾病所占的比例乘以肺炎球菌疾病发病率所得出的值）来预测肺炎球菌结合疫苗对目标儿童人群可能产生的影响。如无法获得可预防肺炎球菌疾病的发病率的国别估算值，

<sup>6</sup> *Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 2). <http://www.who.int/vaccines-documents>.

<sup>7</sup> *GPV policy statement*. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1). 另见：<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

则可使用来自有相似流行病学特征的人群的资料进行估算。WHO 及其合作部门将为此类估算（供地方决策）提供技术援助。

肺炎球菌的疾病负担在 HIV 感染者中尤为突出。肺炎球菌结合疫苗已被证实在 HIV 感染儿童中可安全、有效地使用，故 WHO 建议 HIV 患病率较高的国家优先引进 PCV-7。WHO 鼓励各国针对 HIV 感染人群接种 PCV-7 后的效果开展评估。此外，如人群中有其他可增加肺炎球菌风险的基础疾病（如镰状细胞病）的患病率较高，则也应视为接种 PCV-7 的目标人群。

PCV-7可较方便地纳入常规免疫接种程序。它可以通过在不同部位注射，与其他疫苗（如，DTP、乙肝疫苗、流感嗜血杆菌疫苗和脊髓灰质炎疫苗）同时用于婴儿免疫接种规划。为充分发挥该疫苗的效益，以PCV-7开展常规免疫接种应在出生后6个月内接种，最早在6周龄即可开始接种。

目前有两种接种程序的临床效力已被证实：6周龄-10周龄-14周龄程序和2月龄-4月龄-6月龄程序；后者可在第12~15月龄时加强接种一针。随着低收入国家也开始实行PCV-7的免疫接种或考虑引进，有必要进一步探讨其他潜在的接种程序的效果和成本效益（例如，采取不同剂次，或改变剂次间的时间间隔，加或不加加强针次）。虽然延后接种时间（在12月龄左右）对于某些国家免疫接种规划来说在操作上存在一定困难，但仍会找到一些接种PCV-7的机会，如在接种麻疹疫苗的时候。一旦确定了疫苗接种的效果和程序，各国应对相关信息开展评估，并根据预期效果、成本效益和程序可行性来选择最适宜的免疫程序。

婴儿出生后24个月内始终存在发生严重肺炎球菌疾病的高风险。如是首次将PCV-7引进常规儿童免疫规划，对于既往未接种过该疫苗的12~24月龄儿童和高危的2~5岁儿童可开展一针PCV-7初始强化免疫活动，从而使个人和社区人群得到最大的保护。

有鉴于成功的疫苗对肺炎球菌疾病所能带来的巨大的公共卫生影响，WHO 认为应优先开发安全、有效、价格适中，并能为肺炎球菌疾病提供更广谱保护的肺炎球菌疫苗。同时，也应积极寻求替代的肺炎球菌疫苗开发策略，如采用共同蛋白抗原的方法。