

13 价肺炎球菌多糖结合疫苗安全性的 meta 分析

孙嘉璐, 唐倩如, 王海滨

宁波市海曙区疾病预防控制中心, 浙江 宁波 315012

摘要: **目的** 系统评价 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗的安全性。 **方法** 计算机检索 CNKI、CBM、维普、万方、PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆和 Web of Science, 搜集相关随机对照试验。按照 Cochrane 协作网等推荐的方法评价纳入文献质量, 采用 RevMan5.3 软件对提取数据进行 Meta 分析。 **结果** 共纳入 10 个文献, 合计 5 425 例受种者。Meta 分析结果显示: 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗与其它肺炎球菌结合疫苗相比, 产生的压痛症状少 [$RR=0.95, 95\%CI(0.92, 1.00)$]; 肿胀症状多 [$RR=1.67, 95\%CI(1.03, 2.69)$]; 发烧症状多 [$RR=1.08, 95\%CI(1.03, 1.14)$]; 发红症状 [$RR=1.11, 95\%CI(0.64, 1.91)$]; 食欲减退症状 [$RR=1.05, 95\%CI(0.97, 1.13)$]; 易怒症状差异无统计学意义 [$RR=1.08, 95\%CI(0.98, 1.18)$]。 **结论** 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗与其它肺炎球菌结合疫苗相比, 产生的压痛症状少, 肿胀症状和发烧症状多, 发红症状、食欲减退症状及易怒症状无统计学差异。

关键词: 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R186 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)07-0871-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.07.028

肺炎链球菌是引发儿童侵袭性肺炎的常见病原体^[1]。肺炎链球菌在世界范围内, 每年导致约 1 450 万次严重的肺炎球菌疾病^[2], 约 80 万 <5 岁的儿童死于肺炎链球菌所致感染^[3-4]。7 价肺炎球菌结合疫苗 (7-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, PPCV7) 上市应用后, 血清型 1, 3, 5, 7 和 19A 型肺炎球菌所引起的社区获得性肺炎最为常见^[5-6]。13 价肺炎球菌多糖结合疫苗 (13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, PPCV13) 在 PPCV7 的基础上增加了血清型 1, 3, 5, 6A, 7F 和 19A。为增加血清型覆盖率, 法国从 2010 年 6 月起就将 PPCV7 改用为 PPCV13^[5]。

2017 年国内引入 PPCV13, 接种医生及家长对 PPCV13 的安全性持有怀疑态度。本文通过系统检索国内外文献并进行 meta 分析, 为大陆地区 PPCV13 接种工作的有效开展提供更多的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索万方数据库、CNKI、维普中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库, 检索词为“13 价肺炎球菌多糖结合疫苗”, “随机”等, 外文数据库包括 PubMed、Cochrane Library、EMbase 和 Web of Science。检索词为 13-valent pneumococcal vaccine、randomized controlled trial 等。

作者简介: 孙嘉璐 (1979-), 女, 山东人, 硕士, 主管医师, 主要从事免疫规划工作。

通信作者: 孙嘉璐, E-mail: 59635244@qq.com。

1.2 文献纳入标准 (1) 国内外已公开发表的有关适龄儿童接种 PPCV13 安全性的文献; (2) 研究 PPCV13 安全性的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); (3) 试验组接种 PPCV13, 对照组不接种任何疫苗或同时接种其它肺炎球菌结合疫苗; (4) 结局指标为 PPCV13 接种后注射部位相关不良反应发生率、全身不良反应发生率和严重不良反应发生率。

1.3 文献排除标准 (1) 接种对象为其他动物, 或针对除 PPCV13 涵盖血清型以外的肺炎的研究; (2) 综述、评论类文献及讲座; (3) 不同研究者发表的研究对象为同一人群的文章, 或重复报道; (4) 研究对象为特殊人群的文章; (5) 研究结果未提供相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 或相关基础数据; (6) 观察结局不是 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗接种后引起的不良反应。

1.4 文献筛选 使用 EndNoteX7 软件对初检文献进行排除, 由 2 名研究者独立筛选文献, 对符合纳入标准的文献通过阅读文章标题及摘要进行筛选。筛选过程中针对意见不一致的情况, 经讨论并请教专家之后再决定。

1.5 资料提取 制定“纳入文献基本情况”表格, 由 2 名研究者分别独立提取和录入资料并互相核对。资料提取内容包括文献基本信息、研究设计、观察指标等。

1.6 质量评价 由 2 名研究者独立评价纳入文献质量。采用 Cochrane 协作网偏倚风险评价标准作为评价工具, 评价内容包括随机分配方法、数据结果的完整性和其它偏倚来源。

1.7 统计分析 使用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用优势比 (odds rate, OR), 计量资料采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD), 两者均以 95% 可信区间表示。采用 χ^2 检验分析统计学异质性, 检验水平设定为 $\alpha=0.1$ 。若 $P>0.1$ 或 $I^2<50\%$, 表示各研究结果间无临床异质性, 测量结果应用固定效应模型进行 meta 分析; 若 $P\leq 0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$, 表示各研究结果间存在临床异质性, 先进进一步分析异质性产生的原因, 若无临床异质性, 则采用随机效应模型进行 meta 分析。各统计检验结果在森林

图中列出。发表偏倚用倒漏斗图表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 初检出文献 3 930 篇, 使用 End Note X7 软件排除 3 824 篇文献。进一步进行全文阅读, 排除 96 篇文献, 最终纳入 10 篇 RCT^[7-16], 均为英文文献, 筛选路径见图 1。纳入文献基本情况及观察指标见表 1。

表 1 纳入文献基本情况及观察指标

第一作者	发表年份	发表期刊	研究设计	局部反应						系统反应					
				压痛		肿胀		发红		发热		食欲减退		易怒	
				接种组	对照组	接种组	对照组	接种组	对照组	接种组	对照组	接种组	对照组	接种组	对照组
Dorothee M ^[7]	2010	Vaccine	RCT	392/1839	367/1765	584/926	603/905	696/947	850/939	531/965	464/948	340/958	322/929	463/980	540/953
Vanderkooi ^[8]	2012	Pediatr Infect Dis J	RCT	-	-	-	-	-	-	-	-	423/1194	398/1196	858/1194	177/1196
Susanna Esposito ^[9]	2010	Clinical and Vaccine Immunology	RCT	368/885	363/872	261/885	272/872	318/880	331/872	532/885	511/872	396/885	397/872	658/885	620/872
Kristina A ^[10]	2010	Pediatrics Volume	RCT	115/336	151/359	-	-	-	-	70/316	77/348	90/335	102/359	203/335	218/359
Robert Wya ^[11]	2012	Clinical and Vaccine Immunology	RCT	-	-	53/288	8/263	46/282	8/263	9/261	3/259	95/315	68/301	-	-
Masanari Shiramoto ^[12]	2015	Human Vaccines & Immunotherapeutics	RCT	-	-	-	-	-	-	9/352	6/362	13/352	18/362	-	-
Yeshwant K ^[13]	2013	Pediatr Infect Dis J	RCT	764/1998	753/1993	413/991	396/991	257/974	283/990	123/918	152/899	461/1000	451/1008	693/1017	684/1029
Li-Min Huang ^[14]	2012	Vaccine	RCT	68/283	81/294	46/276	27/283	63/278	55/285	130/284	115/290	124/285	153/313	141/288	156/305
Sylvia H ^[15]	2010	Pediatrics Volume	RCT	563/791	670/806	384/426	349/538	536/591	510/592	233/564	199/536	394/668	361/658	845/940	829/919
Dong Soo Kim ^[16]	2013	Pediatr Infect Dis J	RCT	89/252	87/253	137/247	129/249	166/248	182/255	-	-	-	-	-	-

方法, 均对结果数据完整性进行了描述。使用 Revman 5.3.0 软件对文献进行偏倚风险评估, 结果显示纳入文献有偏倚风险, 见图 2。

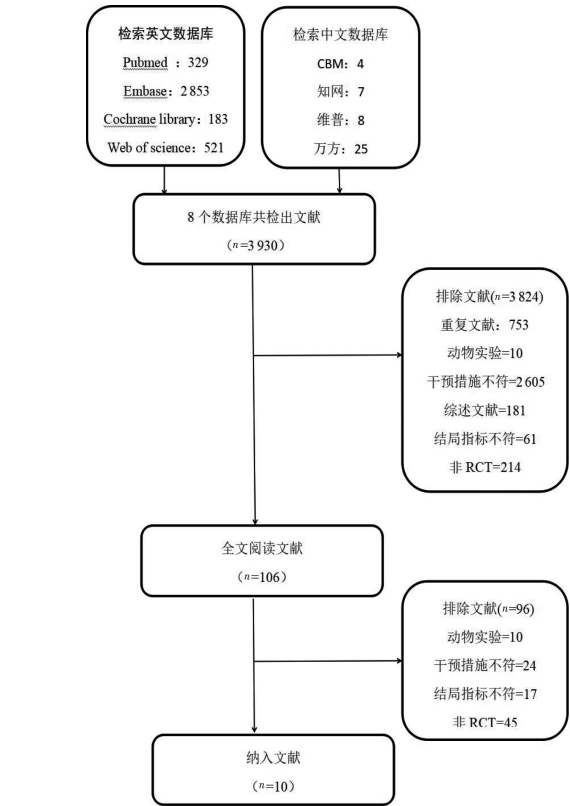


图 1 文献筛选流程图

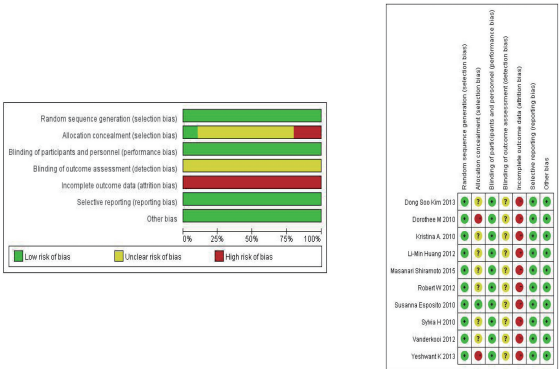


图 2 纳入文献偏倚风险评估

2.3 Meta 分析结果在局部反应方面 纳入了压痛、肿胀、局部皮肤发红症状共 3 个观察指标, PPCV13 与其它肺炎球菌结合疫苗相比产生的发红症状无区别 ($P>0.05$), 压痛症状和肿胀症状有区别 ($P<0.05$), 合并 RR 分别为 1.11、0.92、1.67, 见表 2。在全身反应方面, 纳入了发烧、食欲减退、易怒症状共 3 个观察指标, PPCV13 与其它肺炎球菌结合疫苗相比产生的食欲减退和易怒症状无区别 ($P>0.05$), 发烧症状有区别 ($P<$

2.2 文献质量评价 10 篇 RCTs 均采用随机、双盲的

0.05),合并 RR 分别为 1.05、1.08、1.08,见表 3。

表 2 局部反应 meta 分析合并结果及异质性分析结果

观察指标	合并结果			异质性分析	
	RR 值	95% CI	P 值	P 值	I^2 值(%)
压痛	0.95	0.92~1.00	0.03	0.000 8	74
肿胀	1.67	1.03~2.69	0.04	<0.000 01	95
皮肤发红	1.11	0.64~1.91	0.71	<0.000 01	95

表 3 全身反应 meta 分析合并结果及异质性分析结果

观察指标	合并结果			异质性分析	
	RR 值	95% CI	P 值	P 值	I^2 值(%)
发烧	1.08	1.03~1.14	0.004	0.29	18
食欲减退	1.05	0.97~1.13	0.21	0.29	18
易怒	1.08	0.98~1.18	0.13	0.76	0.0

3 讨论

肺炎球菌是世界范围内引起死亡的重要原因之一^[17],是肺炎、脑膜炎、中耳炎的主要病因。肺炎球菌常寄生在健康人的鼻咽部,研究显示,约有 40%~70% 的人携带^[18]。当机体免疫功能降低时,病菌就会趁虚而入引发疾病。近年来,肺炎球菌对抗生素产生不同程度的耐药性,有的地区可高达 50%^[19],使肺炎的治疗更加困难。故对于肺炎应重在预防,接种疫苗是行之有效的预防方法。

PPCV13 作为一种预防用生物制剂,可引起机体不同程度的免疫应答^[20]。国内注册临床试验对 PPCV13 的安全性进行了评估总结,其中不良反应包括发热,食欲下降,睡眠问题,注射部位出现红斑,肿胀等,但一般发生率都很低,并且为一过性反应。

本研究筛选有关 PPCV13 与其它肺炎球菌结合疫苗接种后安全性的文献进行 meta 分析,结果显示纳入文献所报告的 PPCV13 接种后的不良反应,均为一般反应,且病程短暂,与国内注册临床试验对 PPCV13 的安全性评估结果一致。本研究显示,PPCV13 与其它肺炎球菌结合疫苗相比,产生的压痛症状少 $[RR=0.95,95\%CI(0.92,1.00),P=0.032]$;肿胀症状多 $[RR=1.67,95\%CI(1.03,2.69),P=0.044]$;发烧症状多 $[RR=1.08,95\%CI(1.03,1.14),P=0.004]$;发红症状无统计学差异 $[RR=1.11,95\%CI(0.64,1.91),P=0.712]$;食欲减退症状无统计学差异 $[RR=1.05,95\%CI(0.97,1.13),P=0.214]$;易怒症状无统计学差异 $[RR=1.08,95\%CI(0.98,1.18),P=0.133]$ 。

根据以上统计结果可以得出结论,接种 PPCV13 后肿胀和发热症状多于其它肺炎球菌结合疫苗,但其他局部症状和全身反应良好,且均为一般反应,预后较好。针对 PPCV13 接种后比其它肺炎球菌结合疫苗肿胀症状和发热症状发生率较高,原因尚不明确,有待于进一

步研究。此次查阅文献中也发现,国内外对于 PPCV13 保护效果的人群随机对照试验的文献报道缺乏,还需要更多大样本、高质量的临床研究。

参考文献

- [1] 刘美蓉,谭效峰,陈哲.肺炎链球菌实验室诊断方法的研究进展[J].河北医科大学学报,2016,37(2):235-239.
- [2] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt 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.
- [3] Rep MR. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 1997, 46(RR-8): 1-24.
- [4] Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82(12): 93-104.
- [5] 火文. 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗在儿童中对社区获得性肺炎的早期影响[J]. 微生物学免疫学进展, 2015, 43(2): 56-56.
- [6] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(7): 918-924.
- [7] Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany[J]. Vaccine, 2010, 28(25): 4192-4203.
- [8] Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada [J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(1): 72.
- [9] Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-doseseries with routine vaccines in healthy infants and toddlers[J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(6): 1017.
- [10] Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine[J]. Pediatrics, 2010, 125(5): 866.
- [11] Robert W, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults[J]. Clin Vaccine Immunol, 2012, 19(8): 1296.
- [12] Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(9): 2198-2206.
- [13] Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(5): 509-516.
- [14] Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan[J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2054-2059.
- [15] Sylvia H, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers [J]. Pediatrics, 2010, 126(3): e493.
- [16] Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given to Korean children receiving routine pediatric vaccines [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(3): 266-273.
- [17] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82(12): 93-104.
- [18] 赵德峰,胡权,熊燕,等.武汉地区健康婴幼儿肺炎链球菌携带率及血清型分布[J].现代预防医学,2012,39(9):2166-2168.
- [19] 王铮. 5 岁以下儿童侵袭性肺炎链球菌病的血清型及耐药性分析 [D]. 中国医科大学, 2015.
- [20] 刘佳,王欣茹,赵志强,等. 13 价肺炎结合疫苗小鼠血清 ELISA 方法的建立与验证[J]. 中国新药杂志, 2014(18): 2144-2149.

收稿日期: 2018-12-19