

河北省肺炎链球菌疫苗在不同年龄组儿童中应用价值分析

王颖童¹,王茜¹,张文超²,贾肇一¹,郭映辉²,孙印旗¹,何宝花¹,刘晓丽¹

(1.河北省疾病预防控制中心, 河北 石家庄 050021; 2.河北省儿童医院, 河北 石家庄 050000)

[摘要]目的: 根据感染患儿来源的肺炎链球菌血清型分布特征, 初步评价不同肺炎链球菌疫苗在相对应年龄组儿童中的应用价值。**方法:** 参考文献对 2014 年收集到的 182 株肺炎链球菌菌株提取 DNA, 应用多重 PCR 方法进行分型, 分析不同疫苗血清型比例。**结果:** 所有菌株中 19F 和 19A 型数量最多, 分别为 68 株 (占 37.36%) 和 33 株 (占 18.13%), 其次较多的型别有 6 群、35B 型、14 型、23F 型、15B/15C 型等。7 价、10 价、13 价肺炎链球菌结合疫苗所含血清型在 2 岁以下儿童来源菌株中分别占 61.33%、61.33%、82.67%。所有 2 岁以上儿童来源菌株中 81.25% 属于 23 价肺炎链球菌多糖疫苗血清型。**结论:** 本研究中肺炎链球菌血清型分布存在以 19F、19A 型为主同时兼有多样性的特点。针对不同年龄组儿童应用结合疫苗或多糖疫苗都将取得一定的免疫效果。

关键词: 肺炎链球菌; 肺炎链球菌结合疫苗; 肺炎链球菌多糖疫苗

Application value analysis of *Streptococcus pneumoniae* vaccine for children of different age groups in Hebei province

WANG Ying-tong, WANG Qian, Zhang Wen-chao, et al. (Hebei Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021)

Abstract: Objective Application value of different *Streptococcus pneumoniae* vaccine for the children of corresponding ages was evaluated preliminarily, according to the *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution characteristics of sick children. **Methods** We extracted the DNA from 182 strains of *Streptococcus pneumoniae* collected in 2014, determined the serotypes of them using multiple PCR and analyzed the ratio of different vaccine resume type. **Results** Among all the strains the most common serotype were 19F (68 strains, 37.36%) and 19A (33 strains, 18.13%), followed by 6 group, 35B, 14, 23F and 15B/15C, et al. The constituent rate of the 7-valent, 10-valent, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine serotype were 61.33%, 61.33%, and 82.67% for the children under 2 years, respectively. The 23-valent polysaccharide vaccine covered 81.25% of the strains from children older than 2 years. **Conclusions** The characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in this study were mainly on 19F and 19A, and had the diversity at the same time. The conjugate vaccine and polysaccharide vaccine will both have certain immune effects for children of different age groups.

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*; pneumococcal conjugate vaccine; pneumococcal polysaccharide vaccine

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, Sp) 是一种常见的条件致病菌, 可定植于人体鼻咽部, 当机体免疫力下降时即可引发感染性疾病。Sp 感染高发人群是 5 岁以下儿童和

基金项目: 河北省科技支撑计划项目 (No.14277733D)

作者简介: 王颖童 (1982-), 女, 汉族, 河北省石家庄人, 主管医师, 硕士, 研究方向: 细菌性传染病防治及病原鉴定。电话: 0311-86573431, 手机: 13832173116。E-mail: babydream613@sina.com

通讯作者: 何宝花, 河北省石家庄市槐安东路 97 号, 050021, 电话: 0311-86573431, E-mail: foxbt1982@163.com

65 岁以上老人，其中 2 岁以下儿童发病率最高。据 WHO 统计，全球每年约有超过 120 万人死于 *Sp* 感染性疾病，其中多数为 2 岁以下儿童^[1]；在导致 5 岁以下儿童死亡的疫苗可预防疾病中，*Sp* 占 28%，居第一位。本研究从 *Sp* 感染儿童分离的菌株入手，根据菌株血清型分布特征初步评价不同肺炎链球菌疫苗在相对应年龄组儿童中的预防应用价值。

1 材料与方法

1.1 样本来源

本研究收集了 182 株 2014 年分离自河北省儿童医院 *Sp* 感染患儿的菌株。患儿来自全省 11 个地市，年龄为 3 个月至 8 周岁，其中不足 2 岁者 150 人，2 岁以上 32 人；男孩 122 人，女孩 60 人。这些菌株分离自患儿的痰液、血液、脑脊液、肺泡灌洗液、臀部脓肿穿刺液、胸水、胸腔积液、气管内分泌物、眼分泌物和关节腔脓液等标本。

1.2 试验方法

所有菌株的分离及初步鉴定工作均由河北省儿童医院检验科完成。其后由河北省疾病预防控制中心细菌病防治与消毒所实验室提取 DNA，并参考中国疾病预防控制中心传染病预防控制所呼吸道传染病室提供的《肺炎链球菌相关实验技术操作手册（2011 年第 1 版）》及 WHO 《Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*》介绍的多重 PCR 方法鉴定血清型。根据上述文献提供的方法，鉴定无结果者暂定义为“未分型”。

1.3 数据汇总与分析

试验结果使用 Excel 2010 进行汇总分析，统计分析使用 SPSS 19.0 软件。统计方法使用 χ^2 检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 菌株分型结果

对本研究中所有 182 株 *Sp* 菌株 DNA 样本分型后发现，属于 7 价、10 价、13 价肺炎链球菌结合疫苗和 23 价肺炎链球菌多糖疫苗所含菌型的共有 153 株，占全部样本的 84.07%，具体各型分布情况见表 1 所示。型别不属于以上四种疫苗的菌株共 21 株，仅占 11.54%；分别是 6C/6D 型 6 株、35B 型 9 株、24（24A/24B/24F）型 2 株、7C/7B/40 型 2 株、15A/15F 型 1 株、35A/35C/42 型 1 株。另有 8 株样本使用目前方法不能分型即为未分型。

2.2 疫苗血清型分布情况

2 岁以下儿童来源的 150 株 *Sp* 菌株中属于 7 价肺炎链球菌结合疫苗（7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7）包含血清型的共 92 株，占 61.33%。10 价肺炎链球菌结合疫苗（PCV10）涵盖的菌株数量与 PCV7 相同。13 价肺炎链球菌结合疫苗（PCV13）由于增加了 19A 型涵盖的菌株数量上升明显，达到 124 株，占 82.67%。卡方检验比较 PCV13 与 PCV7 的结果，两者差异有统计学意义（ $\chi^2 = 16.931$, $P = 0.000$ ）。2 岁以上儿童来源的 32 株菌中有 26 株属于 23 价肺炎链球菌多糖疫苗（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23）血清型，其比例达到 81.25%。具体各疫苗型别涵盖菌株情况见表 1。

表 1 四种疫苗所含血清型菌株分布情况

四种菌苗所含菌株血清型	菌株分离数	血清型构成比 (%)	针对 2 岁以下儿童疫苗分离菌株数			针对 2 岁以上儿童疫苗分离菌株数
			PCV7	PCV10	PCV13	PPV23
4	—	—	—	—	—	—
6B	26	14.29	22	22	22	4
9V	—	—	—	—	—	—
14	7	3.85	7	7	7	—
18C	—	—	—	—	—	—
19F	68	37.36	60	60	60	8
23F	6	3.30	3	3	3	3
1	4	2.20	—	—	—	4
5	1	0.55	—	—	—	1
7F	—	—	—	—	—	—
3	2	1.10	—	—	2	—
19A	33	18.13	—	—	30	3
8	—	—	—	—	—	—
10A	—	—	—	—	—	—
11A	—	—	—	—	—	—
12F	1	0.55	—	—	—	—
15B	5	2.75	—	—	—	3
17F	—	—	—	—	—	—
9N	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—
22F	—	—	—	—	—	—
33F	—	—	—	—	—	—
合计	153	84.07	92	92	124	26
疫苗菌型构成比 (%)			61.33	61.33	82.67	81.25

注：“—”表示该菌型未分离到菌株；空格表示疫苗不包含此型。

3 讨论

本研究中所有 *Sp* 菌株 DNA 经分型后，发现 19F 型和 19A 型数量最多，分别占 37.36% 和 18.13%，这一特点与国内其他学者如李松涛^[2]、姚开虎^[3]、张璟^[4]等研究结果相似。而 6 群（包括 6A/6B 型和 6C/6D 型）占 17.58%，居第三位，近年来由于青霉素不敏感肺炎链球菌中属于 6 群的菌株也很常见^[5]而逐渐受到重视，而由于青霉素耐药^[6]和多重耐药^[7]而受到重视的同时在本次结果中也占一定数量的还有 14 型 *Sp*。35B 型菌株数量占本研究的第四位，类似结果曾被国外同类研究^[8]报道，但国内出现较少。35B 型不被目前研发的所有疫苗覆盖，在未来的监测中应予以警惕。另外，作者发现 23F 型、15B/15C 型也均占有一定比例，这与其他同类研究结果近似^[2,9]。总之，本次采集到的样本血清型分布存在以 19F、19A 型为主同时兼有多样性的特点。

目前预防 *Sp* 感染的疫苗主要包括肺炎链球菌结合疫苗（pneumococcal conjugate vaccine, PCV）和肺炎链球菌多糖疫苗（pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV）两大类。本研究中 84.07% 的菌型属于疫苗范围内。迄今为止，我国只批准 PCV7 和 PPV23 上

市。PCV7 的推荐注射人群是 3~23 月龄婴幼儿和未接种过 PCV7 的 24~59 月龄儿童，而 2 周岁以上儿童和成年高危人群可以使用 PPV23 进行预防。PCV7 可覆盖的血清型包含 4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F 型，它的原理是将荚膜多糖共价结合到蛋白质上，增加荚膜多糖的免疫原性，进而将抗体反应转变为 T 细胞依赖型，产生免疫记忆，增强免疫效能；有临床证据证明，该疫苗对 2 岁以下婴幼儿有较强的免疫效能，能降低疫苗涵盖的血清型肺炎链球菌在鼻咽部的携带率、肺炎链球菌疾病在低龄儿童中的发病率以及耐药型肺炎链球菌病的发生率^[10-12]。7 价肺炎链球菌结合疫苗（PCV7）于 2000 年在美国上市并被推荐用于婴幼儿的常规疫苗，于 2008 年作为二类疫苗在中国大陆上市^[13]。从本次研究来看 2 岁以下儿童来源菌株中的 19F、6B、14、23F 型被 PCV7 所含，所占比例 61.33%（92/150），说明推广接种 PCV7 有一定的预防意义。但随着疫苗的逐渐推广可能会出现个别非疫苗血清型定植、致病增多，在分离株中比例上升，即所谓“血清型替换（serotype replacement）”现象。究其原因可能是^[14,15]PCV7 对肺炎链球菌的生存具有选择性压力（selective pressure）或者因为其保护具有型特异性，减少疫苗血清型的携带为非疫苗血清型留下了更多的生态位点（ecologic niche）。其中 19A 型菌株的增多尤其引人注目，本次研究中此型也占到了 18.13%。PCV13 由于增加了 19A 型，使其可预防菌株数量明显增加，达到了 82.67%（124/150）。PPV23 含 23 个血清型（1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F）多糖抗原^[16]。多糖疫苗只含多糖抗原（一种非 T 细胞依赖性抗原），可以刺激成熟的 B 淋巴细胞，但不会刺激 T 淋巴细胞，不能产生免疫记忆。2 岁以下婴幼儿免疫功能发育尚不完善，对多糖的免疫反应很差，所以多糖疫苗不能有效诱导 2 岁以下的婴幼儿产生保护性免疫应答^[17]，所以 PPV23 用于老年人和有慢性基础性疾病的 2 岁以上儿童和成年人的肺炎链球菌性疾病的预防^[16]。从本次研究结果来看，分离自 2 周岁以上儿童的 32 株 *Sp* 中的 26 株血清型可被 PPV23 覆盖，覆盖率达 81.25%，这说明如果在相应人群中推广应用此疫苗，预期将取得较为理想的覆盖效果。综上所述，在河北省针对不同年龄段儿童应用 PCV7 或 PPV23 都将取得一定的免疫效果。

参考文献

- [1]World Health Organization.Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-who position paper[J].Wkly Epidemiol Rec,2007,82(12):93-104.
- [2]李松涛,岳玉林,孙航,等.584 株临床分离儿童痰液肺炎链球菌血清型/群分布研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(18):2565-2566.
- [3]姚开虎,王立波,赵根明,等.北京上海广州深圳 4 家儿童医院肺炎住院患儿肺炎链球菌分离株的血清型分布[J].中国循证儿科杂志,2006,44:928-932.
- [4]张璟,孙自镛,马越,等.152 株肺炎链球菌的耐药性及血清分型研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(4):486-471.
- [5]姚开虎,王立波,赵根明,等.住院肺炎患儿不同血清型肺炎链球菌对抗菌药物的耐药性分析[J].临床儿科杂志,2009,27(6):524-527.
- [6]Yao KH,Yang YH.Streptococcus pneumonia diseases in Chinese children:past,present and future[J].Vaccine,2008,26(35):4425-4433.
- [7]Liu C,Xiong X,Xu W,et al.Serotypes and patterns of antibiotic resistance in strains causing invasive pneumococcal disease in children less than 5 years of age[J].PloS One,2013,8(1):e54254.
- [8]Rodrigo E. Mendes,Donald Biek,Lan A.Critchley,et al.Decreased Ceftriaxone Susceptibility in Emerging(35B and 6C) and Persisting (19A) Streptococcus pneumonia Serotypes in the United States,2011-2012:Ceftaroline Remains Active in Vitro among β -Lactam Agents[J]. Antimicrob. Agents Chemother,2014,58(8):4923-4927.

- [9]任红宇,王晓蕾,李马超,等.123株肺炎链球菌血清分型及耐药性研究[J].中国疫苗和免疫,2010,16(1):52-55.
- [10]李娜,罗征秀,符州.肺炎链球菌疫苗免疫效应及研究进展[J].儿科药学杂志,2009,15(1):49-52.
- [11]王海文.肺炎链球菌疫苗最新研究进展[J].医学信息,2011,24(6):406.
- [12]薛新娜,陈茶.肺炎链球菌疫苗的研究进展[J].现代检验医学杂志,2010,25(3):127—130.
- [13]朱琳,刘国恩,李冬美,等.儿童七价肺炎球菌结合疫苗的成本效果分析[J].中国卫生经济,2013,32(4):74-75.
- [14]Pelton SI,Huot H, Finkelstein JA,et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2007,26(6):468-472.
- [15] Lipsitch M.Bacterial vaccines and serotype replacement:lessons from *Haemophilus influenza* and prospects for *Streptococcus pneumonia*[J].*Emerg Infect Dis*,1999,5(3):336-345.
- [16]秦颖,余宏杰.2012年WHO关于肺炎链球菌疫苗立场文件的解读[J].中华预防医学杂志,2014,48(2):85-90.
- [17]Centers for Disease Control and Prevention.Preventing pneumococcal disease among infants and young children.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)[J].*MMWR Recomm Rep*,2000,49:1-35.