

文章编号:1673-5501(2008)06-0426-07

## 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

姚开虎<sup>1</sup> 王立波<sup>2</sup> 赵根明<sup>3</sup> 郑跃杰<sup>4</sup> 邓力<sup>5</sup> 赵瑞珍<sup>4</sup> 邓秋莲<sup>5</sup> 胡英惠<sup>1</sup> 俞桑洁<sup>1</sup>  
沈叙庄<sup>1</sup> 杨永弘<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 了解目前从中国住院治疗肺炎患儿分离到的肺炎链球菌的血清型分布,及几种蛋白多糖结合疫苗的覆盖率,评估应用蛋白多糖结合疫苗预防肺炎链球菌感染的价值。**方法** 选择2006年2月16日至2007年2月16日在首都医科大学附属北京儿童医院、复旦大学附属儿科医院、广州市儿童医院和深圳市儿童医院呼吸科住院治疗的肺炎患儿为研究对象,采用一次性吸痰管收集全部病例的呼吸道分泌物标本分离肺炎链球菌,部分患儿进行脑脊液、血液和胸腔积液中肺炎链球菌的分离。采用荚膜肿胀实验进行血清型分析。对4家儿童医院肺炎链球菌分离率和血清型进行分析,率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。**结果** 研究期间共纳入2865例肺炎患儿,2865例呼吸道吸取物标本中分离到肺炎链球菌279株,其中有2株不同血清型菌株分离自同一病例,分离阳性率为9.7%(278/2865)。3/8例胸腔积液中分离到肺炎链球菌,其中2例同时从呼吸道分泌物分离到肺炎链球菌,取其一进行血清分型,另1株从胸腔积液中分离的肺炎链球菌复苏失败,未进行血清分型。脑脊液和血液标本中未分离到肺炎链球菌。共有279株肺炎链球菌进行了血清型分析,以19F型最常见(60.6%,169/279),其次为19A(9.7%,27/279)、23F(9.3%,26/279)和6B(5.4%,15/279),上述4种血清型占全部菌株的84.9%(237/279)。肺炎链球菌7价结合疫苗(PCV7)覆盖率为81.0%,但在北京仅为46.0%,明显低于上海(80.0%)、广州(98.4%)和深圳(94.4%)。9价、10价和11价疫苗的覆盖率与PCV7相比并没有明显增加。13价疫苗的覆盖率(92.8%)较PCV7明显升高。**结论** 4家儿童医院肺炎住院患儿分离的肺炎链球菌以19F、19A、23F和6B型常见。PCV7覆盖率为87%。

**关键词** 肺炎链球菌; 血清型; 疫苗; 儿童

### *Surveillance of serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from children with pneumonia in children's hospitals located in Beijing, Shanghai, Guangzhou and Shenzhen*

YAO Kai-hu<sup>1</sup>, WANG Li-bo<sup>2</sup>, ZHAO Gen-ming<sup>3</sup>, ZHENG Yue-jie<sup>4</sup>, DENG Li<sup>5</sup>, ZHAO Rui-zhen<sup>4</sup>, DENG Qiu-lian<sup>5</sup>, HU Ying-hui<sup>1</sup>, YU Sang-jie<sup>1</sup>, SHEN Xu-zhuang<sup>1</sup>, YANG Yong-hong<sup>1</sup> (1 Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China; Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 3 School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4 Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China; 5 Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China)

**Corresponding Author:** YANG Yong-hong, E-mail: yyh66@vip.sina.com

**Abstract Objective** To investigate the situation of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) isolated from Chinese children hospitalized for pneumonia and to evaluate coverage rate of pneumococcal conjugate vaccine in the isolates, especially of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7, covering the serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F). **Methods** From February 16, 2006 to February 16, 2007, the following four centres, located in different parts of mainland China, took part in the study: Beijing Children's Hospital, Beijing (Beijing); Pediatric Hospital of Fudan University, Shanghai (Shanghai); Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou (Guangzhou) and Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen (Shenzhen). Children less than 5 years old with clinical pneumonia, who were admitted to the in-patient department of the four hospitals, were enrolled in the study after the informed consents were obtained from parents or legal guardian. Clinical pneumonia was defined as

**作者单位** 1 首都医科大学附属北京儿童医院 北京,100045;2 复旦大学附属儿科医院 上海,201102;3 复旦大学公共卫生学院 上海,200032;4 广东省深圳市儿童医院 深圳,518026 ;5 广东省广州市儿童医院 广州,510120

**通讯作者** 杨永弘, E-mail: yyh66@vip.sina.com

the subjects who had at least three of the followings: fever ( temperature  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  ), tachypnea (  $\geq 50$  breaths per minute for infants, or  $\geq 40$  breaths for children 12 - 60 months old ), cough, auscultation findings indicative of lower respiratory disease ( including rhonchi, crackles, or bronchial breath sounds ), and/or chest indrawing. Hypopharyngeal aspirates specimens were collected from the enrolled children and were sent to a local laboratory for bacterial culture. The pneumococcal isolates from aspirates were determined for the serotype using type-specific sera, while the other ones from blood, cerebrospinal fluid, pleural fluid in medical practice. All data were sent to the department for Clinical Data Management & Statistical Analysis of APEX China Co., Ltd. and were analysed with the software SAS version 8.2. The  $\chi^2$  test and Fisher's accurate probability method was performed for comparing the proportions. **Results** A total of 279 isolates of *S. pneumoniae* were recovered from respiratory aspirate and pleural fluid. The isolation rate of *S. pneumoniae* in deep respiratory aspirate was 9.7% ( 278/2 865 ). Serotype 19F was the most frequent type observed ( 60.6% ). Other frequently observed serotypes in decreasing order of frequency, were serotypes 19A ( 9.7% ), 23F ( 9.3% ) and 6B ( 5.4% ). Any of the other identified types were found in less than 10 strains. The frequency of serotype distribution also showed difference among the four cities. The most remarkable one was serotype 19F covered only 28.6% ( 18/63 ) in Beijing in compared with 62.2% - 75.45% isolates in the other three cities (  $\chi^2 = 38.71, P < 0.001$  ). The serotype 19A, which was not covered by the PCV7, was the second commonest type and was very frequent in Beijing ( 20.6% , 13/63 ) and Shanghai ( 16.9% , 11/65 ). Of all these isolates, 81.0% ( 226/279 ) were covered in the PCV7. The coverage rates of PCV7 among cities: only 46.0% ( 29/63 ) in Beijing, while 80.0% ( 52/65 ), 98.4% ( 60/61 ) and 94.4% ( 85/90 ) in Shanghai, Guangzhou and Shenzhen, respectively (  $\chi^2 = 72.62, P < 0.001$  ). Compared to the PCV7, the 9-, 10-, and 11-valent vaccine coverage rates did not increase significantly because the additional serotypes 1, 3, 5, or 7F were isolated rarely while the 13-valent vaccine coverage rates had little increase in Guangzhou and Shenzhen, but 18.6% and 28.6% increase in Beijing (  $\chi^2 = 10.74, P < 0.01$  ) and Shanghai (  $\chi^2 = 11.53, P < 0.01$  ) as the additional serotype 19A was common. **Conclusions** Serotypes 19F, 19A, 23F and 6B were the common types among the pneumococcal strains isolated from Chinese children hospitalized for pneumonia. The case that the PCV7 could cover most of the isolates suggested the preventive effect of the vaccine on pneumococcal infection was valid at present in China.

**Key words** *Streptococcus pneumoniae*; Serotype; Vaccine; Children

肺炎链球菌导致的疾病在世界各地都是一个严重的公共健康问题,该菌可导致鼻窦炎、中耳炎、气管炎和肺炎等非侵袭性感染,也可导致脓毒症和脑膜炎等侵袭性感染,称为侵袭性肺炎链球菌疾病(IPD)。2005年,WHO估计每年约有160万人死于肺炎链球菌感染,其中70万~100万为5岁以下儿童,且大多数生活在发展中国家<sup>[1]</sup>。为保障人类健康,WHO主张采用接种肺炎链球菌疫苗预防肺炎链球菌感染。另一方面,肺炎链球菌对抗生素的耐药性也逐渐成为一个严重问题,这更加强调了通过免疫接种预防肺炎链球菌感染的重要性。

目前可供使用的肺炎链球菌疫苗均基于其荚膜多糖抗原。根据荚膜抗原性的不同,已经发现肺炎链球菌46个血清群,90个血清型<sup>[2]</sup>。接种疫苗后获得的保护作用具有型别特异性。因此,疫苗需要包含多个血清型才能有效预防肺炎链球菌感染。在全球范围内,20余种血清型与80%以上的IPD有关<sup>[1]</sup>。但单纯的荚膜多糖疫苗(如23价疫苗)不能使2岁以下儿童产生保护性免疫。研究人员因此开发出针对儿童的蛋白多糖结合疫苗。目前市场上能获得的为美国惠氏公司研制的7价结合疫苗(PCV7,包含4、6B、9V、14、18C、19F和23F型;商品名:Prevenar)。流行病学调查显示PCV7在美国、欧洲、非洲和亚洲部分国家的覆盖率分

别可达86%、74%、67%和43%<sup>[1]</sup>。与使用PCV7前(1998至1999年)相比,2003年美国5岁以下儿童IPD发生率下降了75%,其中由疫苗血清型所致IPD发生率下降了94%<sup>[3]</sup>。其他地区的监测也表明使用PCV7可降低儿童IPD的整体发病率<sup>[4,5]</sup>。鉴于肺炎链球菌感染对儿童健康的严重影响与接种PCV7的安全性和有效性,WHO建议将PCV7优先纳入国家计划免疫<sup>[1]</sup>。至2008年8月,该疫苗已进入26个国家的计划免疫或被广泛使用,在90个国家注册<sup>[6]</sup>。2008年9月,PCV7在中国上市。为增加疫苗的保护范围,尚有9价(7价基础上增加1、5型)、10价(9价基础上增加7F型)、11价(10价基础上增加3型)和13价(11价基础上增加6A、19A型)结合疫苗正在研究开发过程中,部分有望近年上市<sup>[1,7]</sup>。

中国在20世纪80年代进行了肺炎链球菌的血清型分布调查,18个省、直辖市27家单位参予,4年收集到712株肺炎链球菌,常见血清型为5、6、1、19、2、14、23和3型,占63.6%<sup>[8,9]</sup>。20世纪末和21世纪初,国内多家单位报道了本地儿童鼻咽部分离株的血清型分布状况,与80年代的结果比较有明显不同之处,6A、19F、23F、6B、15B和14型常见;PCV7覆盖率为33.9%~81.0%<sup>[10]</sup>。为进一步明确PCV7在中国儿童肺炎链球菌分离株中的覆盖率,为公共卫

生部门制定决策提供依据,惠氏制药有限公司(中国)组织国内儿科学相关领域的专家讨论决定,在已有研究工作和协作网基础之上,对国内4家儿童医院住院治疗的5岁以下肺炎患儿进行肺炎链球菌分离、血清分型和耐药性研究,以评估几种结合疫苗(尤其是PCV7)在预防中国儿童肺炎链球菌感染中的潜在价值。

## 1 方法

**1.1 设计要求** 本研究由惠氏制药有限公司(中国)资助,在已有协作网基础上,由首都医科大学北京儿童医院组织复旦大学附属儿科医院、广州市儿童医院和深圳市儿童医院,以及复旦大学公共卫生学院共同完成。临床科室主要为各医院呼吸科和感染科等,3个实验室检测中心分别设在首都医科大学附属北京儿童医院、复旦大学公共卫生学院和广州市儿童医院(同时负责检测深圳儿童医院分离株)。临床科室和实验室工作人员均经过专业培训,并由各单位项目负责人的授权后方可参与本研究。临床、实验室工作以及收集的数据由第三方精鼎医药研究开发(上海)有限公司进行定期检查[惠氏制药有限公司(中国)委托],第三方可根据制定的研究方案要求研究单位补充、删除和复查不合格入选病例或检测数据等。研究时间:2006年2月16日至2007年2月16日。

**1.2 纳入标准** ①年龄≤5岁;②临床诊断肺炎:发热(≥38℃);呼吸急促(呼吸频率:≤12个月,≥50·min<sup>-1</sup>;~5岁,≥40·min<sup>-1</sup>),咳嗽,听诊有细湿啰音和(或)支气管呼吸音;反常呼吸(如胸廓凹陷);③检查在或能在入组前后的72h内完成;④获得患儿法定监护人的知情同意。

**1.3 排除标准** ①曾接种过肺炎链球菌疫苗;②存在可能影响使用呼吸道吸痰管的情况(如出血体质、重度呼吸窘迫和其他临床医生认定的因素);③每例患儿仅纳入1次。

**1.4 标本采集** 采取一次性儿童吸痰管(中外合资南京逢源医疗用品有限公司)收集所有入选病例的呼吸道分泌物标本,插管长度约为头顶至甲状软骨或鼻尖至耳垂再至甲状软骨的距离(约至喉咽部),标本立即送至培养基,接

种于普通羊血培养基,35℃ 5% CO<sub>2</sub> 孵箱培养24h,转种形态可疑的菌落,并进行Optochin敏感性检测和胆汁溶菌实验,鉴定为肺炎链球菌则存于保存培养基,于-70℃保存。入选病例如果在临床检验过程中进行了脑脊液、血液和胸腔积液病原菌的分离培养,分离到肺炎链球菌,也纳入本研究,如同一病例多个标本阳性,则任选其一。

**1.5 血清型检测** 采用荚膜肿胀实验进行血清分型。分型血清购自丹麦血清研究所(Statens Serum Institut, Denmark),操作步骤按文献[11]进行。所购买血清能明确判定23价多糖疫苗覆盖的血清型(1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和33F)和6A型,此外的血清型在本研究中不能分型。根据血清型别检测结果,分析7、9、10、11和13价结合疫苗包括的血清型在分离菌株中所占比率,即其覆盖率,比较不同疫苗覆盖率的差异,及不同地区疫苗覆盖率的差异。3个实验室进行分型前,由惠氏制药有限公司(中国)在中国医学微生物菌种保藏管理中心购买已知血清型的菌株送交实验室检测,结果正确方可开始进行血清型检测。

**1.6 数据处理** 本研究中的统计分析项目由首都医科大学附属北京儿童医院拟定,为保证数据统计学分析的客观、正确,各研究单位所收集的原始资料的复印件或复写件集中到第三方精鼎医药研究开发(上海)有限公司(原件由各研究中心保管),医学统计部门按设计方案整理录入数据。使用统计学软件SAS 8.2进行统计分析。率的比较采用χ<sup>2</sup>检验或Fisher精确概率法,P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入对象的一般情况** 研究期间实际纳入2865例肺炎住院患儿。其中男1969例,女896例,年龄分布:0~6个月1067例,~12个月615例,~24个月520例,~36个月298例,~48个月245例,~60个月120例。2500/2865例(87.3%)在入组前1周曾使用抗生素。临床诊治过程中无死亡病例。

**2.2 菌株的分离** 标本收集和分离菌株情况见表1。

表1 4家儿童医院标本收集情况和肺炎链球菌分离情况[n/N(%)]

Tab 1 The number of pneumococcal isolates / collected specimen (positive rates) contributed by age groups and study centres [n/N(%)]

Specimen	Age group/months						Total
	0-6	-12	-24	-36	-48	-60	
Aspirate	49/1067(4.6)	70/615(11.4)	61/520(11.7)	34/298(11.4)	38 <sup>1)</sup> /245(15.5)	26/120(21.7)	278 <sup>1)</sup> /2865(9.7)
Beijing	7/103(6.8)	11/69(15.9)	12/52(23.1)	8/32(25.0)	10/24(41.7)	14/31(45.2)	62/311(19.9)
Shanghai	7/197(3.6)	13/100(13.0)	17/103(16.5)	8/64(12.5)	16/76(21.0)	4/28(14.3)	65/568(11.4)
Guangzhou	13/384(3.4)	20/222(9.0)	14/184(7.6)	7/102(6.9)	4/57(7.0)	3/26(11.5)	61/975(6.2)
Shenzhen	22/383(5.7)	26/224(11.6)	18/181(9.9)	11/100(11.0)	8/88(9.1)	5/35(14.3)	90/1011(8.9)
Blood	0/63(0)	0/38(0)	0/50(0)	0/27(0)	0/21(0)	0/13(0)	0/212(0)
Pleural fluid	0/0(0)	0/0(0)	2/3(66.7)	1/2(50.0)	0/3(0)	0/0(0)	3/8(37.5)
CSF	0/6(0)	0/2(0)	0/1(0)	0/2(0)	0/2(0)	0/0(0)	0/13(0)

Notes: 1) The two isolates with different serotypes from one subject were counted as one positive case here

2 865 例患儿共分离到 282 株肺炎链球菌。2 865 例呼吸道吸取物标本中分离到 279 株肺炎链球菌,其中有 2 株不同血清型菌株分离自同一病例,分离阳性率为 9.7% (278/2 865)。北京肺炎链球菌的分离率最高(19.9%, 124/622),广州最低(6.2%, 122/1 950)。病例年龄越大,肺炎链球菌分离阳性率越高,这一变化在北京表现更突出,4 家儿童医院呼吸道分泌物肺炎链球菌分离阳性率年龄分布趋势见图 1。

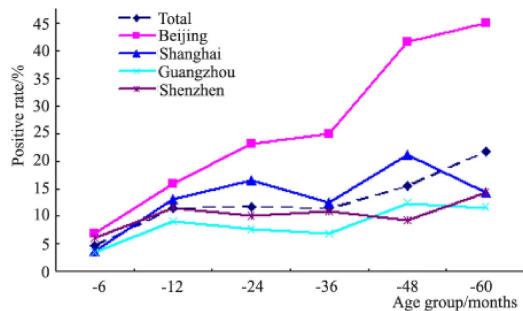


图 1 呼吸道分泌物标本肺炎链球菌分离阳性率年龄分布趋势图  
Fig 1 The trend of positive rates for *S. pneumoniae* culture from hypopharyngeal aspirate specimens

脑脊液和血液标本中未分离到肺炎链球菌,8 例患儿进行了胸腔积液病原菌的分离,3/8 例分离到 3 株肺炎链球菌,其中 2 例同时从呼吸道分泌物分离出肺炎链球菌,仅取其一(胸腔积液或呼吸道分泌物分离的肺炎链球菌)进行血清分型;从胸腔积液分离出的另 1 株肺炎链球菌未能从冻存管中成功复苏。因此,最终共有 279 株肺炎链球菌进行了血清分型。

2.3 血清型分布 不同血清型肺炎链球菌的地区分布状况见表 2 和图 2。简言之,以 19F 型为最常见,占 60.6% (169/279),其次为 19A(9.7%, 27/279)、23F(9.3%, 26/279)和 6B(5.4%, 15/279),上述 4 种血清型占全部菌株的 84.9%(237/279)。19F 型在 4 城市均为最常见菌株,但在北京仅占 28.6%(18/63),远低于其他地区(62.2% ~ 75.4%)  $\chi^2 = 38.71, P < 0.001$ ;北京 vs 上海,  $\chi^2 = 28.11, P < 0.001$ ;北京 vs 广州,  $\chi^2 = 27.22, P < 0.001$ ;北京 vs 深圳,  $\chi^2 = 16.80, P < 0.001$ ;上海 vs 广州,  $\chi^2 = 0.00, P > 0.05$ ;上海 vs 深圳,  $\chi^2 = 2.99, P > 0.05$ ;广州 vs 深圳,  $\chi^2 = 2.88, P > 0.05$ 。19A 和 14 型主要分离于北京和上海,19A 型在北京和上海分离株中占 20.6%(13/63)和 16.9%(11/65), 23F 和 6B 型主要分离自广州和深圳。

表 2 不同血清型肺炎链球菌的地区分布状况[ $n(\%)$ ]

Tab 2 Serotype distribution showing the number and percentage of the isolates contributed by study centres[ $n(\%)$ ]

Vaccines	Serotype	Total (n = 279)	Beijing (n = 63)	Shanghai (n = 65)	Guangzhou (n = 61)	Shenzhen (n = 90)
7-valent	4	8(2.9)	0(0)	0(0)	2(3.3)	6(6.7)
	6B	15(5.4)	3(4.8)	0(0)	3(4.9)	9(10.0)
	9V	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	14	8(2.9)	6(9.5)	2(3.1)	0(0)	0(0)
	18C	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	19F	169(60.6)	18(28.6)	49(75.4)	46(75.4)	56(62.2)
	23F	26(9.3)	2(3.2)	1(1.5)	9(14.8)	14(15.6)
	Sub-total	226(81.0)	29(46.0)	52(80.0)	60(98.4)	85(94.4)
9-valent (7-valent plus)	1	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	5	1(0.4)	1(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)
10-valent (9-valent plus)	7F	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
11-valent (10-valent plus)	3	1(0.4)	1(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)
13-valent (11-valent plus)	6A	4(1.4)	3(4.8)	1(1.5)	0(0)	0(0)
	19A	27(9.7)	13(20.6)	11(16.9)	0	3(3.3)
	Sub-total	259(92.8)	7(74.6)	64(98.5)	60(98.4)	88(97.8)
NVT <sup>1)</sup>	2	1(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.1)
	15B	3(1.1)	0	1(1.5)	1(1.6)	1(1.1)
	10A	1(0.4)	1(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)
	11A	1(0.4)	1(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)
	33F	1(0.4)	1(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)
	Untyped	13(4.7)	13(20.6)	0(0)	0(0)	0(0)
	Sub-total	20(7.2)	16(25.4)	1(1.5)	1(1.6)	2(2.2)

Notes: 1) NVT: non-vaccine types

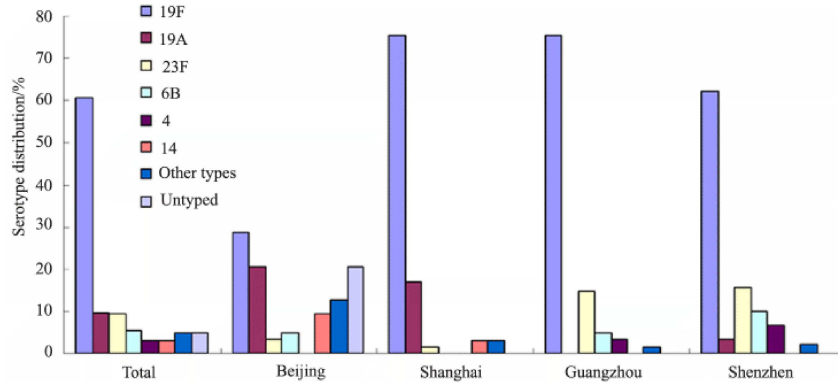


图2 各研究点肺炎链球菌血清型分布状况

Fig 2 The trend of positive rates for *S. pneumoniae* culture from hypopharyngeal aspirate specimens contributed by age groups and study centres

Note: The most remarkable one was serotype 19F covered only 28.6% (18/63) in Beijing in compared with 62.2% ~75.45% isolates in the other three cities ( $\chi^2=38.71, P<0.001$ ; Beijing vs Shanghai,  $\chi^2=28.11, P<0.001$ ; Beijing vs Guangzhou,  $\chi^2=27.22, P<0.001$ ; Beijing vs Shenzhen,  $\chi^2=16.80, P<0.001$ ; Shanghai vs Guangzhou,  $\chi^2=0.00, P>0.05$ ; Shanghai vs Shenzhen,  $\chi^2=2.99, P>0.05$ ; Guangzhou vs Shenzhen,  $\chi^2=2.88, P>0.05$ )

2.4 疫苗覆盖率 PCV7 覆盖率比较见图3。

PCV7 覆盖率为 81.0% (226/279),但在北京仅为 46.0% (29/63),明显低于上海(80.0%,52/65),较广州(98.4%,60/61)和深圳更低(94.4%,85/90) ( $\chi^2=72.62, P<0.001$ ;北京 vs 上海,  $\chi^2=15.89, P<0.001$ ;北京 vs 广州,  $\chi^2=41.89, P<0.001$ ;北京 vs 深圳,  $\chi^2=45.73, P<$

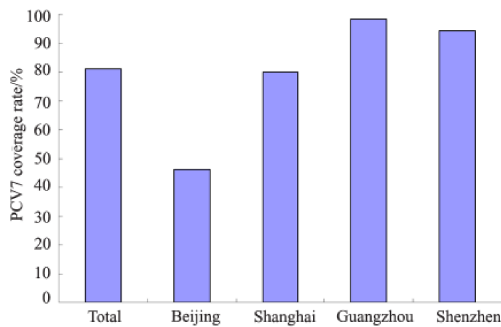


图3 各研究点 PCV7 覆盖率的比较

Fig 3 Coverage rates of the PCV7 contributed by study centres

The coverage rates of PCV7 among cities; only 46.0% (29/63) in Beijing, while 80.0% (52/65), 98.4% (60/61) and 94.4% (85/90) in Shanghai, Guangzhou and Shenzhen, respectively ( $\chi^2=72.62, P<0.001$ ; Beijing vs Shanghai,  $\chi^2=15.89, P<0.001$ ; Beijing vs Guangzhou,  $\chi^2=41.89, P<0.001$ ; Beijing vs Shenzhen,  $\chi^2=45.73, P<0.001$ ; Shanghai vs Guangzhou,  $\chi^2=10.74, P<0.01$ ; Shanghai vs Shenzhen,  $\chi^2=7.67, P<0.01$ ; Guangzhou vs Shenzhen, Fisher,  $P=0.40$ )

0.001;上海 vs 广州,  $\chi^2=10.74, P<0.01$ ;上海 vs 深圳,  $\chi^2=7.67, P<0.01$ ;广州 vs 深圳,  $P=0.40$ )。由于9价、10价和11价疫苗所增加的血清型在本研究中非常少见(0~1株),因此,这几种疫苗的覆盖率与PCV7相比并没有明显增加。13价疫苗的覆盖率(92.8%,259/279)较PCV7明显升高( $\chi^2=17.16, P<0.001$ ),在北京和上海升高明显(北京  $\chi^2=10.74, P<0.01$ ;上海  $\chi^2=11.53, P<0.01$ ),但在广州和深圳并无明显升高(广州  $\chi^2=0.00, P>0.05$ ;深圳  $\chi^2=1.34, P>0.05$ )。大多数其他少见的非疫苗覆盖血清型和不能分型的菌株多见于北京。

7价和13价疫苗对≤2岁(180株)和>2岁(99株)的病例分离菌株的覆盖率差异无统计学意义[7价疫苗覆盖率分别为81.1%(146/180)和80.8%(80/99),  $\chi^2=0.00, P>0.05$ ;13价疫苗覆盖率分别为93.9%(169/180)和90.9%(90/99),  $\chi^2=0.85, P>0.05$ ]。

3 讨论

在本研究中,肺炎住院患儿呼吸道分泌物肺炎链球菌的分离率为9.7%(278/2865),与既往研究证实其为住院肺炎患儿的首要病原菌(44%)的结果差异较大<sup>[12]</sup>。除了方法学的问题外,本研究中肺炎链球菌分离率较低还与抗生素的广泛使用有关:在入组前1周,入组的2865例病例中2500例(87.3%)曾使用抗生素。这一因素也是造成血液、脑脊液和胸腔积液等正常无菌标本肺炎链球菌分离率很低的主要原因(仅3/8例患儿胸腔积液中分离到3株肺炎链球菌)。入组病例以≤12个月为主(58.7%,1682/2865)也可能是培养阳性率低的原因之一,或与吸取合格

的婴儿呼吸道分泌物标本更为困难有关。另外,在符合病例纳入标准的前提下,≤12个月(尤其≤6月龄)患儿容易感染其他流行病原,包括病毒(如呼吸道合胞病毒)等,病原分布可能会因此受到影响。

本研究中,PCV7可覆盖81.0%的菌株,明显高于2000至2002年北京、上海和广州市儿童鼻咽部携带肺炎链球菌的监测结果(57.6%)<sup>[13]</sup>,表明应用该疫苗可预防国内儿童肺炎链球菌感染。中国儿童接种PCV7的安全性和产生保护性抗体的临床研究显示,中国儿童接种该疫苗是安全的,并能产生足够的保护性抗体<sup>[14]</sup>。PCV7覆盖率在4城市间差异有统计学意义,这是否意味着存在地域上的南北差异,还需要更广泛的研究。使用疫苗的预防效应是否因此出现地区差异,也需要进行连续性监测。

在广泛使用PCV7后的监测研究发现<sup>[15,16]</sup>,非疫苗覆盖血清型(nonvaccine type, NVT)引起的IPD发病率持续升高(升高幅度较疫苗覆盖血清型引起的IPD的发病率下降幅度相比,仍然很小),在分离菌株中逐渐占据主要地位。这种血清型替代可能削弱接种PCV7带来的益处<sup>[11]</sup>。NVT中尤其引人注目的是19A型<sup>[17]</sup>,美国2000~2005年,19A型导致的IPD增幅超过330%(不分年龄),1998~1999年,19A型仅占IPD的2.5%,2005年达到36%<sup>[18]</sup>。Farrell等<sup>[15]</sup>报道2000至2004年在14岁以下儿童肺炎链球菌分离株中19A型所占占比由4.7%升至18.9%;Messina等<sup>[16]</sup>报道2002至2005年在5岁以下儿童IPD中19A型所占占比逐年升高,分别为11.5%、16%、36%和44%。发生血清型替代的机制还不完全明确。迄今为止,发现的肺炎链球菌血清型>90个,结合疫苗血清型仅为其中7种,推广使用PCV7对肺炎链球菌的生存具有选择性压力<sup>[19]</sup>。因为结合疫苗的保护具有型别特异性,减少疫苗血清型的携带为NVT留下了更多的生态位点<sup>[20]</sup>,有利于NVT的传播流行。但也有监测结果也提示19A型增加可能不是推广PVC7的结果,而与抗生素选择压力有关。Choi等<sup>[21]</sup>报道多重耐药肺炎链球菌克隆ST320的流行与韩国首尔PCV7应用前19A型增多有关。美国使用PCV7后增加的19A型菌株耐药性也增强<sup>[15,17]</sup>。PCV7尚未在中国使用,本研究也发现19A型已占相当比例,尤其在北京(20.6%)和上海(16.9%),高于美国应用PCV7前19A所占比例(2%)<sup>[22]</sup>。我国推广接种PCV7的同时,应密切监测NVT尤其是19A型的变化,以便及时准确地评价使用疫苗的预防效果,并为是否继续使用PCV7或换用包含其他或更多血清型的结合疫苗提供依据。

本研究表明13价结合疫苗由于增加了19A等血清型,可能带来更大的预防益处。而9价、10价和11价结合疫苗与PCV7比较并没有更多的优势。还应注意北京地区,13价疫苗以外的NVT还占相当比例,超过20%。另一方面,由于大多数抗生素耐药的肺炎链球菌血清型包括在

PCV7中,PCV7的应用还是控制肺炎链球菌耐药性流行的有效措施<sup>[1]</sup>。因此,对本研究中分离的菌株进行抗生素耐药性分析有助于评价疫苗对控制耐药性的价值,并有助于了解抗生素对肺炎链球菌血清型分布的影响。

本研究受惠氏制药有限公司(中国)资助,目的在于评估PCV7对于中国儿童免疫的价值。目前上市的PCV7只有美国惠氏公司生产的Prevenar,研究结果可能因此向有利于公司利益的方向分析。我们通过以下几个方面避免这种利益趋向:首先,方案的制定由国内儿科学专家(包括不是参加单位的)根据国内已有研究资料,结合国情,与惠氏制药有限公司(中国)研究部门共同讨论制定;其次,研究过程的展开由第三方监督和修正,研究数据的整理、录入和分析由第三方来完成,数据分析和医学解释独立进行,客观上避免了研究者预期结果对数据分析的影响;再次,参加单位均有从事肺炎链球菌研究的基础和经验,采集标本、实验室检测等操作方法是各医院和实验室已开展的工作,制定研究方案时虽对各操作程序进行了必要的统一和规范,但本质上都不是新设计,没有为产生有利于公司利益的结果创造特殊条件;最后,数据分析和医学解释不局限于PCV7覆盖率的问题,而是根据文献对数据进行全面分析。因此,本研究的利益相关性较弱。

本研究的不足之处:①本研究收集到的肺炎链球菌仍主要来源于呼吸道分泌物标本,虽然对采集标本的深度提出了要求,但仍属于非侵袭性标本,相对于侵袭性标本分离株的研究,对PCV7预防效果的预测,还欠说服力。②参加单位有限,仅4家儿童医院,且只局限于城市,对于更广泛区域,如西部、东北部,以及农村地区的情况,还不能阐明。由于参加医院少,研究结果中北京的资料有明显不同于其他三地的特点,这是个别现象还是北方城市可能都是如此?现在还不能下结论。为此,惠氏制药有限公司(中国)资助天津儿童医院进行相同研究。③由于没有重症监护病房的参与,重症肺炎病例的有关情况缺乏资料。

**致谢** 该课题受惠氏制药有限公司(中国)的资助(0887X-101894),在首都医科大学北京儿童医院呼吸科、感染科、中医科和微生物免疫室,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室,复旦大学附属儿科医院、广州市儿童医院和深圳市儿童医院呼吸科、检验科的工作人员共同努力下完成,在此一并表示感谢!

### 参考文献

- [1] World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2007, 82(12):93-104
- [2] Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*, 1995, 33(10):2759-2762





- [ 3 ]Centers for Disease Control and Prevention ( CDC ). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2005, 54( 36 ):893-897
- [ 4 ]Roche PW, Krause VL, Bartlett M, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2004. *Commun Dis Intell*, 2006, 30( 1 ):80-92
- [ 5 ]Kellner JD, Church DL, MacDonald J, et al. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ*, 2005, 173( 10 ): 1149-1151
- [ 6 ]Centers for Disease Control and Prevention ( CDC ). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine-worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008, 57( 42 ): 1148-1151
- [ 7 ]Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines ( 1998-2006 ). *Vaccine*, 2007, 25( 12 ): 2194-2212
- [ 8 ]Ding SQ ( 丁绍卿 ), Ye RB, Yuan CL. Serotype study for *Streptococcus pneumoniae*. *Chin J Biol ( 生物制品学杂志 )*, 1988, 1( 1 ):18-22
- [ 9 ]Type Study Group for Pneumococcus ( 肺炎球菌分型研究协作组 ). Serotype study for *Streptococcus pneumoniae* in 18 provinces, China. *Chin J Epidemiol ( 中华流行病学杂志 )*, 1989, 10( 3 ):133-137
- [ 10 ]Yao KH, Yang YH. *Streptococcus pneumoniae* diseases in Chinese children: past, present and future. *Vaccine*, 2008, 26( 35 ):4425-4433
- [ 11 ]Sørensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*, 1993, 31( 8 ):2097-2100
- [ 12 ]Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*, 2004, 113( 4 ):701-707
- [ 13 ]Yao K, Shen X, Yul S, et al. Antimicrobial resistance and serotypes of nasopharyngeal strains of *Streptococcus pneumoniae* in Chinese children with acute respiratory infections. *J Int Med Res*, 2007, 35( 2 ):253-267
- [ 14 ]Li RC, Li FX, Li YP, et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine ( Prevenar ): primary dosing series in healthy Chinese infants. *Vaccine*, 2008, 26( 18 ):2260-2269
- [ 15 ]Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26( 2 ):123-128
- [ 16 ]Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26( 6 ):461-467
- [ 17 ]Klugman KP, McGee L. Resurgence of the multiresistant pneumococcus in the United States: a commentary. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26( 6 ):473-474
- [ 18 ]Beall B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species is adapting. *Expert Rev Vaccines*, 2007, 6( 3 ):297-300
- [ 19 ]Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as avirulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26( 6 ):468-472
- [ 20 ]Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5( 3 ):336-345
- [ 21 ]Choi EH, Kim SH, Eun BW, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14( 2 ):275-281
- [ 22 ]Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE Jr, et al. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol*, 2006, 44( 3 ):999-1017

( 收稿日期: 2008-10-20 修回日期: 2008-11-06 )

( 本文编辑: 丁俊杰 )

### 《手足口病防治指南》出版发行

《手足口病防治指南》已由湖南科技出版社正式出版发行。手足口病是儿科的一种常见传染病,由于常为一般型病例,预后良好,不被人们所重视。然而,手足口病可以引起流行和爆发,也可以出现重症病例,甚至导致死亡,严重威胁儿童身体健康,甚至造成社会恐慌。为提高和普及手足口病诊断和治疗的相关知识,中华医学会儿科急救学组副组长、湖南省医学会副会长兼急诊专业委员会主任委员、湖南省儿童医院院长祝益民教授,根据儿童手足口病救治经验,主编了《手足口病防治指南》,全书10万字,每本定价14元,全国各地新华书店有售。

本书系统地介绍手足口病的流行病学、病原学特征、发病机制、传染途径和临床特征;介绍肠道EV71型病毒、COX病毒和ECHO病毒感染的危害;重点介绍了手足口病治疗手段和危重状态的救治方法,及消毒隔离措施和系统管理。同时针对散发、流行和爆发的手足口病特点,以通俗的语言介绍了个人防护、家庭防护、幼儿园或学校预防管理的措施。