

· 专家述评 ·

重视儿童肺炎链球菌疾病

杨永弘,姚开虎

(首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045)

[中图分类号] R515 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)03-0273-02

肺炎链球菌疾病在世界范围内是一个非常严重的临床问题,尤其是儿童与老年感染者。肺炎链球菌可引起儿童脑膜炎、败血症、肺炎等危害儿童健康的严重疾病,还可引起中耳炎、鼻窦炎。据 WHO 估计,在导致 5 岁以下儿童死亡的所谓“疫苗可预防疾病”中,肺炎链球菌占 28%,居第一位^[1,2]。2005 年,WHO 估计每年约有 160 万儿童死于肺炎链球菌感染性疾病,包括 70~100 万 5 岁以下儿童,其中大多数为 2 岁以下儿童^[1]。这些儿童主要生活在发展中国家。日益增加的肺炎链球菌耐药,给这类疾病的治疗带来困难,开发和应用疫苗以控制链球菌疾病更为迫切^[1]。

肺炎链球菌广泛存在。0~5 岁健康儿童鼻咽部带菌率在发达国家高达 30%~60%,在发展中国家可以更高。它可通过飞沫、分泌物传播,也可以在呼吸道自体转移。在健康儿童它处于一种带菌或定植状态,在机体抵抗力降低时,局部浸润引起感染。在机体免疫力更低时,可以穿越黏膜屏障进入血流,引起菌血症、脑膜炎和菌血症性肺炎等侵袭性肺炎链球菌疾病(invasive pneumococcal diseases, IPD)。危险因素包括年龄、环境和体质等。2 岁以下儿童和 65 岁以上老人更易患病。集体看护的幼儿园、托儿所儿童,早产儿和未成熟儿,慢性疾病(先天性心脏病、慢性肺疾病、糖尿病、肾炎或肾病综合征、血液病等),先天或后天性免疫缺陷病都容易感染肺炎链球菌。

虽然肺炎链球菌居脑膜炎奈瑟菌和 b 型流感嗜血杆菌之后,为第三位化脓性脑膜炎病原菌,但它的病死率和致残率最高。美国研究其发病率为 4.5/10 万 5 岁以下儿童^[3],病死率高达 11.8%,25% 以上儿童留有中枢神经系统后遗症。在合肥和北京的研究表明肺炎链球菌占细菌性脑膜炎病原的 8%~14%^[4,5],合肥市的发病率为 1.5/10 万 5 岁以下儿童。

肺炎被 WHO 认为是遗忘的儿童杀手。我国 1996~2000 年全国 5 岁以下儿童死亡监测结果,它仍然是第一位死因^[6]。公认最重要的肺炎病原菌是肺炎链球菌。血清学研究表明^[7],肺炎链球菌占肺炎病原的 10% 左右。对死亡肺炎患儿的 202 例肺标本的分子生物学研究表明,高达 57.4% 标本有肺炎链球菌感染证据(未发表资料),上世纪 50~60 年代(116 例)和 80 年代以后(86 例)检出率无差异。表明肺炎链球菌不仅是我国小儿肺炎的重要致病菌,更重要的是它是最主要的致死原因。

脑膜炎和败血症是主要的 IPD。只有 5%~20% 的肺炎患儿有菌血症,这一部分患儿也属于 IPD。但在我国,由于滥用抗生素等因素影响细菌培养^[8],血培养很难分离到肺炎链球菌,肺炎患儿的血培养往往呈阴性。我国的 IPD 的发病率因此被低估。

过去二十多年抗菌药物耐药肺炎链球菌迅速流行,已成为全球性问题。欧美开展的 Alexander 项目的研究结果^[9]显示从 1992~2001 年,在 6 个组建该项目的国家青霉素耐药率均增加,以法国和美国升高幅度最大,分别从 5.6% 和 7.7% 升高到 20.4% 和 35.8%;欧洲国家平均升高 8.1%。亚洲地区耐药性病原监测网(ANSORP)的监测结果表明青霉素不敏感率为 52.4%,耐药率为 29.4%;53.1% 的菌株对红霉素耐药^[10]。国内研究报告显示,肺炎链球菌耐药状况恶化速度很快。以北京为例,青霉素不敏感率由上世纪 80 年代中期的 6% 升至 90 年代中期的 21%,耐药率由 0% 升高至 9%,红霉素耐药率变化最明显,由 0% 升至 73%^[11]。2000~2002 年对北京、上海和广州呼吸道感染患儿鼻咽部分离株耐药性监测结果显示,青霉素不敏感率为 39.9%,耐药率为 6.4%,红霉素耐药率为 84.3%^[12]。

可以进行疫苗接种预防肺炎链球菌感染。肺炎

[收稿日期] 2008-03-16
[作者简介] 杨永弘,男,硕士,研究员。中华医学会儿科学分会呼吸学组组长。

链球菌荚膜多糖抗原的抗体能够提供血清型特异性保护,目前开发应用的有23价荚膜多糖疫苗和7价蛋白多糖结合疫苗(PCV7:4、6B、9V、14、18C、19F和23F)。尤其是结合疫苗的开发和应用,给2岁以下儿童预防肺炎链球菌感染提供了强有力的措施。美国将PCV7纳入国家计划免疫1年后,1岁以下接种该疫苗的儿童中,IPD的发病率下降了100%,2年后5岁以下儿童IPD下降了75%,5岁以上未接种疫苗的人群肺炎链球菌疾病也有所下降(“间接免疫”或“人群免疫”)^[1]。

疫苗的预防效果与疫苗覆盖血清型在分离株中所占比例(覆盖率)有关。PCV7在西方发达国家儿童IPD分离株中覆盖率达65%~80%,在疫苗使用前的美国为86%。我国1980年对全国27家医院分离的肺炎链球菌的血清型调查显示,最常见的血清型为5、6、1、19、2、14、23和3型,共435株,占全部分离株的63.6%^[13];对428株分离株的详细结果的分析表明PCV7覆盖率约为37.3%^[14]。1990年代后期北京和上海等地区儿童鼻咽部标本的研究结果,提示各地区的研究结果存在差异。北京地区研究表明,上呼吸道感染儿童中分离的肺炎链球菌不到33.9%包括在PCV7中,而上海的研究显示PCV7覆盖率可达81%^[13]。

PCV7还具有某些局限性:迄今已发现肺炎链球菌荚膜血清型>90个,疫苗覆盖血清型有限,覆盖率因地区而异;生产成本很高,发展中国家难以普及,广泛使用后非疫苗覆盖血清型(尤其19A型)菌株导致的感染增多(血清型替换),降低了疫苗接种的总体受益^[1];伴随血清型替换,某些菌株的青霉素耐药性也增强(尤其是19A型),提示疫苗覆盖血清型应进一步扩展。目前9价(7价基础上增加1、5型)、11价(10价基础上增加3、7F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^[1]。

我国是多民族的人口大国,人群居住环境、生活水平和方式等差异明显,我国既往研究多局限于几个大城市,研究范围和人群还远远不够;对肺炎链球菌疾病负担认识不够清楚,尤其IPD的状况还缺乏有效数据。肺炎链球菌耐药状况在我国日益严峻,血清型分布具有地区和年代变化,应大力加强细菌血清型分布和耐药性监测工作,并促进抗生素的合理应用。WHO认为不论是工业化发达国家,还是发展中国家,PCV7的安全性和预防效果都得到了充分验证,尽管PCV7缺少发展中国家引发肺炎链球菌疾病的几个重要血清型,但这种疫苗确实能显著

降低发病率和死亡率,在国家计划免疫中应当优先考虑PCV7,尤其是<5岁儿童的死亡率>50/1000活产儿,或每年儿童死亡数超过5万的国家应当优先将PCV7纳入计划免疫^[1]。我们应当开展广泛深入的肺炎链球菌疾病研究工作,加强监测,为疫苗应用和新疫苗(如覆盖更多血清型的结合疫苗、蛋白质疫苗)的研制提供确实可靠的流行病学依据。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization-WHO position paper[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007,82(12):93-104.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006,55(18):511-515.
- [3] Stanek RJ, Mufson MA. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis[J]. Clin Infect Dis, 1999,28(6):1265-1272.
- [4] Yang YH, Leng Z, Shen X, Lu DL, Jiang ZF, Rao JT, et al. Acute bacterial meningitis in children in Hefei, China 1990 - 1992[J]. Chin Med J, 1996,109(4):385-388.
- [5] 沈叙庄,杨永弘,张桂荣,白汉玉,徐淑云,李艳,等. 细菌性脑膜炎128例病因学分析[J]. 中华传染病杂志,1991,9(4):230-232.
- [6] 王艳萍,缪蕾,钱幼琼,梁娟,吴艳乔,朱军,等. 1996年至2000年全国5岁以下儿童死亡监测主要结果分析[J]. 中华预防医学杂志,2005,39(4):260-264.
- [7] Wang YJ, Vuori-Holopainen E, Yang YH, Wang YT, Hu YW, Leoulleux D, et al. Relative frequency of Haemophilus influenzae type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002,21(4):271-277.
- [8] Yang YH, Fu SG, Peng H, Shen AD, Yue SJ, Go YF, et al. Abuse of antibiotics in China and its potential interference in determining the etiology of pediatric bacterial diseases[J]. Pediatr Infect Dis J, 1993,12(12):986-988.
- [9] Felmingham D, White AR, Jacobs MR, Appelbaum PC, Poupard J, Miller LA, et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance[J]. J Antimicrob Chemother, 2005,56(Suppl 2):ii3-ii21.
- [10] Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study)[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004,48(6):2101-2107.
- [11] 李洁,杨永弘,俞桑洁,袁林,胡翼云. 肺炎链球菌对抗生素耐药性的研究[J]. 中华儿科杂志,1999,37(7):408-411.
- [12] Yao K, Shen X, Yu S, Lu Q, Deng L, Ye Q, et al. Antimicrobial resistance and serotypes of nasopharyngeal strains of Streptococcus pneumoniae in Chinese children with acute respiratory infections[J]. J Int Med Res, 2007,35(2):253-267.
- [13] 姚开虎,杨永弘. 中国儿童肺炎链球菌疾病研究回顾[J]. 中国计划免疫,2005,11(6):504-509.
- [14] 肺炎球菌分型研究协作组. 我国18省(市)肺炎球菌血清型及其感染的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,1989,10(3):133-137.

(本文编辑:吉耕中)