



作者简介:董碧蓉,四川大学华西医院老年医学中心主任医师、博士生导师。在国内外学术期刊发表文章 300 余篇,被 SCI 收录 90 余篇,主编及参编教材和专著 30 余本。申请发明专利 7 项,承担有国家自然科学基金、教育部博士点基金、卫生部行业基金课题、科技部、中央保健局课题、国家药监局和省级课题 20 余项。国家老年疾病临床医学研究中心(华西)执行主任,中华医学会老年医学专业分会副主任委员,中国医师协会老年医学医师分会副会长,中国老年学与老年医学学会老年医学委员会副会长,中国老年医学中心联盟副会长兼秘书长,中国智慧医疗及养老照护专家委员会主任委员,《中华老年医学杂志》副主编。Email:birongdong@163.com

应对肺炎重在预防接种

——中老年人群需要了解的保健新趋向

董碧蓉

[国家老年疾病临床医学研究中心(四川大学华西医院),成都 610041]

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.002

人们早已认识到,通过给儿童接种疫苗,有效地预防了麻疹、小儿麻痹症、白喉、破伤风等。近些年来,医学科学发展很快,分子生理学技术、核酸技术突飞猛进,促进了疫苗的研究和生产,为人们提供了更多的保健疫苗,并扩大到青壮年、老年人接种,成为保健投资的一个新趋向。但是您知道肺炎球菌疫苗吗?今天我们就来谈谈这个问题。

1 肺炎球菌性疾病发生的严峻性

肺炎球菌性疾病(PD)是全球严重的公共卫生问题,也是导致我国儿童及成年人发病和死亡的重要原因。据世界卫生组织(WHO)估算,2008 年全球约有 880 万 5 岁以下儿童死亡,其中约 47.6 万名死于肺炎球菌感染,而且发展中国家肺炎球菌感染的发病率和死亡率远高于西方发达国家,其中大多数死亡病例发生在非洲和亚洲^[1]。据美国疾病控制与预防中心估计,每年约有 90 万名美国人受该细菌引起的肺炎困扰,并造成 40 万人次住院,此外,每年有 18 000 名老年人死于和肺炎链球菌感染相关的疾病。全球有 40% 以上肺炎死亡病例就发生在

亚洲。肺炎球菌在中国危害也极大,肺炎球菌是引起中国婴幼儿和老年人死亡的重要病因。作为人口大国的中国,肺炎的死亡率仅次于印度^[2-4]。因此,就发病率和死亡率而言,肺炎球菌感染是全球重要的感染性疾病之一。

2 肺炎球菌究竟是个什么毒株?

肺炎球菌呈矛头状,有单个存在,或成双或短链状排列。革兰染色阳性,荚膜多糖是主要的致病因素,具有免疫原性,是肺炎球菌血清分型的基础。根据它们对特定型别血清抗体的反应,目前共发现 90 多种血清型。肺炎球菌分布广,在任何气候条件下均能生存于健康人的鼻咽部,5%~70% 的健康成人可分离到该菌。在干燥痰中能存活 1~2 个月,阳光直射 1 h 或 56℃ 10 min 可被灭活,对一般消毒剂也敏感。一般情况下肺炎球菌不致病,当寄生的环境发生变化时,如机体抵抗力下降时,麻疹、流感等呼吸道感染病毒感染以后,或营养不良、老年体弱等情况下,肺炎球菌将透过呼吸道黏膜防御体系发生侵袭性感染^[5]。

3 肺炎球菌是如何传播的?

人是肺炎球菌唯一宿主。该菌通常藏匿在人体的鼻咽部,而不会表现出任何疾病征象。肺炎链球菌性疾病的传播往往与带菌率高有关,无症状肺炎球菌携带者(鼻咽腔中带菌)是主要的传染源。传播途径是经飞沫通过人与人之间直接接触、或通过呼吸道带菌自体接种传播。偶可经口腔直接接触传播或经呼吸道分泌物污染的物品间接接触传播。家庭内的传播则受到拥挤、季节变化、上呼吸道感染或肺炎、中耳炎等影响。一年四季均可发病,以冬季、早春季节呼吸道疾病流行时最常见,感染后潜伏期为1~3 d。

4 什么是肺炎球菌性疾病? 有哪些临床表现?

肺炎球菌性疾病是由肺炎球菌感染造成的一系列疾病的统称。肺炎球菌感染包括可进入下呼吸道引起肺炎,可穿过血脑屏障引起细菌性脑膜炎,也可穿过肺泡上皮细胞、侵袭血管内皮细胞进入血液引起菌血症,还可以从鼻咽部移行进入鼻窦,引起鼻窦炎,通过咽鼓管进入中耳,引起中耳炎。对中老年人而言,肺炎球菌被列为肺炎的第一位细菌性病因,占住院治疗肺炎的30%~50%。据文献报道,肺炎球菌可以导致95种少见的感染,包括骨髓炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎、化脓性关节炎、胰腺脓肿、肝脓肿、牙龈感染、腹股沟淋巴结炎、卵巢脓肿、睾丸脓肿、坏死性筋膜炎、溶血尿毒症综合征等^[6]。

5 临床上诊断肺炎球菌性疾病难度大

肺炎球菌性疾病临床诊断依据主要是从感染部位分离出肺炎链球菌,由于抗生素广泛使用造成病原菌的分离率大大降低,如果感染时不伴有菌血症,血液培养难有阳性结果,再加之肺炎球菌常在上呼吸道定殖,因此呼吸道样本的细菌培养结果容易受到干扰,而深部呼吸道样本的细菌培养需要侵入性操作一般难以接受。因此,获得确定的病原学依据较为困难^[7]。所以,临床诊断的难度大。

6 哪些人及那些因素容易导致感染肺炎球菌性疾病?

一般人群并不那么容易感染肺炎球菌。但是,研究发现:(1)年龄大于65岁^[8-9];(2)各种慢性疾病,如慢性呼吸道疾病,尤其慢性阻塞性肺疾病和哮喘,慢性心脏病、糖尿病、慢性肝病和肝硬化、慢性肾衰竭和肾病综合征患者^[10];(3)免疫功能受损者(HIV感染,血液肿瘤、恶性肿瘤,功能性或解剖性无脾者、脾功能障碍、器官和骨髓移植受者)和免疫抑制药物应用者^[11-12];(4)吸烟酗酒:吸烟与侵袭性

肺炎球菌性疾病存在剂量反应关系,吸烟可能导致口腔产生细菌定殖;(5)反复发作呼吸道感染、吞咽障碍、咳嗽反射减退;(6)医源性因素,如气管插管、气管切开、呼吸机应用、鼻饲管和H₂受体阻滞剂的应用、抗生素及激素的不合理应用等;(7)近期感染流感病毒以及其他呼吸道病毒。有报告指出肺炎是大流行性流感的常见并发症^[13]。感染肺炎球菌病愈后有短暂的免疫力,由于肺炎球菌菌种多,免疫力短暂,再发与再感染的机会时有发生。

7 肺炎球菌性疾病治疗面临的耐药难题

肺炎球菌性疾病的治疗是以抗生素为主,由于抗生素的广泛应用,肺炎球菌的耐药性问题日益严重,为临床治疗带来挑战。由于已出现对一种或多种抗生素耐药的肺炎球菌菌株,尽管使用有效的抗生素治疗,侵袭性肺炎球菌感染仍可引起很高的发病率和病死率。在某些地区多达35%的肺炎球菌分离株对青霉素耐药,许多对青霉素耐药的肺炎球菌对其他抗菌药物也耐药,如红霉素、甲氧苄啶磺胺甲恶唑和广谱头孢菌素等。即使可选择有效抗生素治疗,侵入性肺炎球菌感染(如菌血症或脑膜炎、肺炎)还有很高的发病率和死亡率^[14-15]。而接种疫苗是降低这种疾病的发病率和死亡率的有效方法,突显出疫苗预防肺炎球菌性疾病的重要性。

8 减少肺炎球菌性疾病的发生应尽早规范接种 23价肺炎球菌多糖疫苗(PPV23)

肺炎球菌疫苗是预防肺炎球菌性疾病最有效手段。WHO把肺炎球菌性疾病和疟疾列为需“极高度优先”使用疫苗预防的疾病^[16]。多项对全球研究的系统性综述发现,在成人尤其是老人和高危人群中接种23价肺炎球菌疫苗,对预防侵袭性肺炎球菌性疾病具备较好的成本效益,甚至可节省成本^[17-19]。2000年美国计划免疫咨询委员会就强调针对肺炎球菌性疾病的免疫接种,指出“由于流感和肺炎球菌性疾病的社会负担,执行现行接种程序大纲的可提高成人的疫苗接种覆盖率,这应成为国家公共卫生优先考虑的问题”,即在2000年前,将肺炎球菌感染高危人群的免疫接种率提高到60%以上,还建议美国所有65岁以上的老年人均接种23价肺炎球菌多糖疫苗。

9 推荐的接种对象有哪些?

《中华医学会呼吸病学分会》建议接种肺炎链球菌疫苗的人员:体弱的儿童和成年人;60岁以上老年人;反复发生上呼吸道感染(包括鼻窦炎、中耳

炎)的儿童和成年人;具有肺、心脏、肝脏或肾脏慢性基础疾病者;糖尿病患者;癌症患者;镰状细胞性贫血患者;霍奇金病患者;免疫系统功能失常者;脾切除者;需要接受免疫抑制治疗者;长期居住在养老院或其他护理机构者^[20]。

10 如何接种? 包括哪些程序?

肺炎球菌疫苗在我国属于第二类疫苗,接种单位应遵照《疫苗流通和预防接种管理条例》和《预防接种工作规范》的要求,按照疫苗说明书规定和“知情同意、自愿自费”的原则,科学告知家长或受种者后,为受种者及时提供疫苗接种。

10.1 接种地点 社区卫生服务机构和各市、区/县疾控中心均是接种的选择地。

10.2 接种时机 全年任何时期。但要求被接种者应处于疾病的稳定期;特殊疾病则要求:至少在脾切除前 2 周;对于计划进行肿瘤化疗或其他免疫抑制治疗(如何杰金氏病、器官或骨髓移植)者,接种疫苗和开始免疫抑制治疗之间至少应间隔 2 周。应避免在化疗或放疗期间接种疫苗。可在化疗或放疗结束后数月内接种肺炎球菌疫苗。

10.3 接种次数 23 价肺炎球菌多糖疫苗通常只接种 1 剂次。对需要复种的,按照说明书要求进行接种,复种间隔至少为 5 年。

10.4 接种途径及剂量 该疫苗注射于上臂外侧皮下,只需注射 1 次(0.5 mL),不得注射入血管内。为防止交叉感染,对每一位接种者单独使用一套无菌注射器和针头。保护期可达 5 年以上。疫苗接种后,少数人可在注射局部有轻微肿痛,极少数人(少于 1%)可出现低热,均可在 2~3 d 内恢复。

11 有哪些不良反应?

类似于其他疫苗接种,主要见于注射部位的局部反应,如疼痛、红斑、发热、肿胀、局部硬结,以及注射肢的外周性水肿。少见的蜂窝织炎性反应,一般接种后短时间内发生。注射部位反应可能会伴随全身症状和体征,包括发热、白细胞增加,3~5 d 消失,无需特殊处理。国内开展的 PPV23 价肺炎疫苗 IV 期临床研究,观察样本量接近 15 万人,0~7 d 内的全身反应出现发热、头疼、乏力/嗜睡、烦躁、恶心/呕吐、腹泻、过敏反应,其中发热的发生率为 1.2%,其余发生率均 <0.3%。在老年人群的研究也显示了良好的预防效果与低的不良反应^[21-22]。

12 禁忌证

(1)对疫苗中任何成分过敏是接种该疫苗的禁

忌证;(2)中度或重症的急性疾病,无论是否发热,接种疫苗应谨慎。

13 注意事项

(1)严禁静脉注射;(2)血小板减少症、任何凝血障碍或接受抗凝血剂治疗者,接种途径为肌肉注射时应非常谨慎(应在凝血因子替代或类似治疗后尽早接种,接种时应用更小的针头,接种后按压注射部位 ≥ 2 min,不得揉搓);(3)疫苗只能对本身所含肺炎球菌血清型具有预防保护作用,不能预防疫苗以外的血清型别和其他微生物导致的侵袭性疾病、肺炎或中耳炎;(4)疫苗不能保证所有受种者都不会罹患肺炎球菌性疾病;(5)正在进行免疫抑制治疗的患者或有免疫功能障碍的,可能无法达到预期的血清抗体应答。

14 小结

接种肺炎球菌多糖疫苗意味着什么?意味着免于肺炎球菌威胁、免于抗生素耐药的困扰及免于高额医疗费的压力,接种疫苗防病成本效益显著。使用一般药物,停药以后药效只能维持几个小时或几天,而接种疫苗以后,疫苗的抗原成分将激发人体的免疫功能,产生抗体来保持免疫力,保护期至少在 5 年以上。接种肺炎球菌疫苗,一次投资,五年获益,可避免患肺炎后对健康的长期不良影响。

参考文献

- [1] WHO. Pneumococcal vaccines: WHO position paper-2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(14):129-144.
- [2] 孙谨芳,么鸿雁,于石成,等. 1990 年和 2010 年中国 3 种细菌性脑膜炎疾病负担情况[J]. 疾病监测, 2015, 30(12):1008-1013.
- [3] 刘又宁,陈民钧,赵铁梅,等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1):3-8.
- [4] PARK I H, PRITCHARD D G, CARTEE R, et al. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae* [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(4):1225-1233.
- [5] PENNINGTON J E. Treating respiratory infections in the era of cost control [J]. Am Fam Physician, 1986, 33(2):153-160.
- [6] TAYLOR S N, SANDERS C V. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection [J]. Am J Med, 1999, 107(1A):12S-27S.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10):745-752.

- [8] KADIOGLU A, WEISER J N, PATON J C, et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(4): 288-301.
- [9] ROY S, KNOX K, SEGAL S, et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case control study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9317): 1569-1573.
- [10] MANDELL L A, WUNDERINK R G, ANZUETO A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44Suppl2: 27-72.
- [11] CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1997, 46(RR-8): 124.
- [12] ECDC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during an interpandemic period Stockholm, January 2007 [R/OL]. [2018-01-03]. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0701_TER_Use_of_pneumococcal_polysaccharide_vaccine.pdf.
- [13] MORENS D M, TAUBENBERGER J K, FAUCI A S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness[J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(7): 962-970.
- [14] LYU S, YAO K H, DONG F, et al. Vaccine Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(3): 316-321.
- [15] SONG J H. Advances in pneumococcal antibiotic resistance[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(5): 491-498.
- [16] WHO. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2007 conclusions and recommendations[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2008, 83(1): 115.
- [17] PORCHIA B R, BONANNI P, BECHINI A, et al. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(2): 93-107.
- [18] OGILVIE I, KHOURY H, EL KHOURY A C, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions[J]. *Vaccine*, 2009, 27(36): 4891-4904.
- [19] 彭艳芹, 余正, 王国栋. 老年人接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗药物经济学研究的系统评价[J]. *中国药房*, 2015, 26(36): 5116-5118.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 651-655.
- [21] 张岷, 周本立, 李文, 等. 23 价肺炎球菌多糖疫苗 IV 期临床研究大面积安全性观察[J]. *预防医学情报杂志*, 2013, 29(9): 798-800.
- [22] 徐英, 董碧蓉. 23 价肺炎球菌多糖疫苗预防老年人下呼吸道感染的效果考察[J]. *中国计划免疫*, 2005, 11(4): 287-291.

(收稿日期: 2018-12-12)

《中国临床保健杂志》荣获“十佳皖版期刊(自科类)”称号

为加大优质期刊推介力度, 激励精品期刊发展, 推动“书香安徽”建设, 安徽省新闻出版广电局于 2018 年 8 月组织开展了“十佳皖版期刊”推荐活动。经资格审查、网络投票、专家评审、网上公示等环节, 《中国临床保健杂志》被评选为“十佳皖版期刊(自科类)”。