

每小时就有一名5岁以下儿童因肺炎链球菌感染死亡

## 为何PCV疫苗迟迟未能纳入我国免疫规划?

● 本报记者 张思玮

在我国,每小时就有一名5岁以下儿童因肺炎链球菌感染夭折。

“能够让这个孩子避免这种灾难性事件的只有接种肺炎链球菌结合疫苗(PCV疫苗)!”在“4·25全国儿童预防接种宣传日”前夕,复旦大学附属儿科医院主任医师曾玫呼吁,我国应尽快将PCV疫苗引入免疫规划内,以拯救更多儿童的生命。

此前,世界卫生组织建议早就将肺炎链球菌列为“极高度优先”推荐使用疫苗预防的疾病,并呼吁各国将PCV疫苗纳入其免疫规划中。目前,全球已有168个国家采纳了该建议。

但我国免疫规划的疫苗仍不包括PCV疫苗。这就导致PCV疫苗接种率极低,儿童难以得到有效防护。

“从真实世界数据来看,全球范围内应用针对13种血清型的PCV疫苗后,不管是发达国家还是非洲等不发达地区,2~5岁儿童疫苗血清型侵袭性肺炎球菌性疾病下降的幅度基本都在80%至90%之间。在北欧挪威,2岁以下儿童的疫苗血清型侵袭性肺炎球菌性疾病下降甚至达到了100%。”复旦大学公共卫生学院流行病学教研室主任王伟炳说。

那么,PCV疫苗为何迟迟未能纳入我国免疫规划?一场由比尔及梅琳达·盖茨基金会和上海举办的第31期全球健康与发展研讨班就此问题,邀请相关专家进行了探讨。

### 疾病负担依然较重

肺炎链球菌通常临时定植于人体鼻咽部。而婴幼儿免疫系统未建立,是其主要宿主。据曾玫介绍,在中国5岁以下的儿童中,健康儿童或者上呼吸道感染者,鼻咽拭子肺炎链球菌分离率高达20%~40%。肺炎链球菌引起的呼吸道感染和重症侵袭性疾病最常发生于我国3月龄至5岁儿童。

中国疾病预防控制中心2021年发表的《2009—2019年中国大陆急性呼吸道感染患者的细菌组成》数据显示,肺炎链球菌是儿童患者检出率第一的细菌病原体,占比38.5%。肺炎链球菌疾病通常会表现为普通肺炎、中耳炎、鼻窦炎,其可穿过黏膜屏障侵入脑膜、血液等器官,



图片来源:摄图网

引发败血症、脑膜炎以及组织脏器感染,如骨髓炎、化脓性关节炎、心包炎、腹膜炎等疾病,病情严重者可致死。

在发展中国家,肺炎链球菌脑膜炎的病死率高达50%,而幸存者中24.7%会残留长期的神经系统后遗症。由于发病率、死亡率、致残率高,肺炎链球菌被称为“5岁以下儿童的主要杀手”。

曾玫介绍了一项在北京儿童医院进行的研究,该研究纳入了1000多例侵袭性肺炎链球菌感染病例,这些病例的平均年龄仅有1岁3个月,其中年龄最小的感染者仅有一日龄。该研究中病例的整体病死率高达16.2%。其中以脑膜炎的病死率为最高,达到22.9%。

“我们常常遇到病情危重的孩子。即使我们采取了积极有效的治疗措施,但是救治成功的患儿留下的后遗症是终身的。严重脑膜炎会留下永久的神经系统后遗症,影响智力发育,导致听力损失、癫痫发作等;严重的关节炎和骨髓炎会直接导致肢体活动障碍。”曾玫说。

此外,抗生素耐药的问题也在加剧肺炎链球菌经验治疗的失败风险。一项研究显示,青霉素在脑脊液中的耐药率是75.2%,在血流感染当中耐药率是28.3%。“如果我们凭经验使用不敏感的抗生素治疗重症感染,很可能造成治疗失败的后果。”曾玫说。

### “我们的孩子等不了”

在我国肺炎链球菌疫苗覆盖率低的地区,侵袭性肺炎链球菌疾病负担依然较重。据估算,2017年我国肺炎链球菌造成了约20.8万人发病、8000例死亡。

王伟炳援引中国疾病预防控制中心和北京大学的多项研究表示,我国

的肺炎链球菌疾病负担是非常重的,且存在明显的地区间不平衡,我国约49%的肺炎链球菌疾病死亡发生在西部地区,是其他地区的2倍。使用疫苗可以有效预防侵袭性肺炎链球菌疾病,对于减轻疾病负担、促进健康公平具有重要作用。

以印度尼西亚为例,该国自2017年开始逐步为儿童免费接种PCV疫苗。据估算,这一措施每年可减少50万病例,防止约1万名印尼儿童死亡。

在我国上海松江的一项真实世界研究也证实了这一措施的有效性。随着2017年至2020年上海某区的PCV疫苗接种率的逐渐上升,该地区儿童临床肺炎发病的风险比(HR)降低了约82%。

为何我国仍未能将这一“极高度优先推荐”的疫苗纳入免疫规划?王伟炳认为,我国PCV疫苗价格过高,一剂进口PCV疫苗要700多元人民币,国产疫苗也要500~600元。目前我国列入免疫规划的疫苗单剂价格多在50元以下,而PCV疫苗的全程四剂次价格近3000元,价格相对较高。

王伟炳进行了经济学计算,认为以上海的GDP水平计算,只有当每剂PCV疫苗的价格低于202元时,才能将其纳入国家免疫规划并具有卫生经济学效益。如果将价格降至496元,对于上海市等相对发达地区来说,也是可以接受的。

比尔及梅琳达·盖茨基金会高级项目官杜珩认为,我们不能等着疫苗企业自发降价。国家应当配备什么样的机制,在企业获得合理的利润和政府采购的低价目标之间取得平衡,这是一个亟须探索的课题。

“我们的孩子等不了!我们国家每年出生1000万左右新生儿,每等一年,就有1000万孩子错过疫苗保护的窗口期。”杜珩以世界疫苗免疫联盟(Gavi)为例,当Gavi把几十个欠发达国家数年的PCV疫苗需求量集中在一起,与跨国疫苗公司进行大宗集采的谈判时,低收入国家对PCV疫苗的采购价格降到了几美元,直接推动肺炎链球菌疫苗纳入许多中低收入国

家的免疫规划并得以使用。

### HAPEC项目提供高质量证据

为尽快推进PCV疫苗纳入免疫规划的议程,国家传染病医学中心、复旦大学附属华山医院感染科、复旦大学附属儿童医院感染科、复旦大学公共卫生学院、海南省妇女儿童医学中心、海南省疾病预防控制中心、海南省医学院等多家机构,计划于2022年—2026年在海南开展国内首个省级肺炎链球菌防控(HAPEC)项目。复旦大学附属华山医院感染科副研究员艾静文表示,缺乏高质量的疾病负担数据和疫苗真实世界研究数据是影响PCV疫苗纳入我国免疫规划的主要原因。HAPEC项目旨在尽快理清这些证据,为地方和国家层面决策提供参考。

据了解,目前HAPEC项目已经完成了总体方案设计,该方案共分为两个阶段。第一阶段旨在明确海南省肺炎链球菌疾病的负担和PCV疫苗接种现状,包括开展海南省不同地区健康儿童社区肺炎链球菌携带率研究、基于医院的儿童相关疾病及病原学监测和流行病学调研。

在获得基线情况后,HAPEC项目将进入第二阶段,开展海南省PCV疫苗真实世界研究,以评估该疫苗对肺炎链球菌疾病的保护效果。

艾静文表示:“如果我们的研究发现PCV疫苗确实能够降低儿童相关疾病发病率,那么PCV疫苗纳入国家免疫规划就会得到有力的数据支持。”

我国免疫规划自2007年已形成“14苗防15病”的格局,但若干世界卫生组织推荐纳入国家免疫规划里的疫苗,如肺炎链球菌结合疫苗(PCV疫苗)、宫颈癌疫苗(HPV疫苗)、轮状病毒疫苗(RV疫苗)和b型流感嗜血杆菌疫苗(Hib疫苗)等目前在我国仍需自费接种。

与会专家认为,HAPEC项目不仅对于预防和控制肺炎链球菌疾病具有重大意义,而且对于推进我国扩大免疫规划进程也有着重要的战略意义。HAPEC项目的设计和将实施将为PCV疫苗纳入免疫规划提供循证依据,也为其他疫苗纳入免疫规划提供思路和借鉴。