

## ·疫苗免疫评价·

# 2013—2017 年上海市 60 岁及以上老年人群大规模接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗的安全性评价

郭翔 仇静 任佳 刘捷宸 孙晓冬

上海市疾病预防控制中心免疫规划所 200336

通信作者:孙晓冬,Email: sunxiaodong@scdc.sh.cn

**【摘要】目的** 评价上海市 60 岁及以上老年人群大规模接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPV23)的安全性。**方法** 收集 2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日中国免疫规划信息管理系统中上海市 60 岁及以上老人免费接种 PPV23 后发生疑似预防接种异常反应(AEFI)的监测数据,共 1 310 660 名。采用描述性流行病学方法进行安全性分析。**结果** 共报告 433 例 AEFI 个案,报告发生率为 33.04/10 万剂。其中一般反应 392 例(90.53%),异常反应 17 例(3.93%),偶合症 23 例(5.31%),心因性反应 1 例(0.23%)。市区老人接种免费 PPV23 的一般反应和异常反应报告发生率分别为 41.31/10 万剂、1.91/10 万剂,均高于近郊(24.18/10 万剂、1.32/10 万剂)和远郊(27.84/10 万剂、0.59/10 万剂);女性一般反应报告发生率(35.38/10 万剂)高于男性(24.06/10 万剂),男性异常反应报告(1.58/10 万剂)发生率高于女性(1.03/10 万剂);60~64 岁的一般反应和异常反应报告发生率均最高,分别为(62.65/10 万剂、4.87/10 万剂)。所有的一般反应与异常反应均好转、治愈。**结论** 上海市在 60 岁及以上老年人群中大规模接种 PPV23 的安全性较好。

**【关键词】** 老年人; 23 价肺炎球菌多糖疫苗; 安全性评价; 监测

**基金项目:** 国家科技重大专项(2016ZX09101091)

## Safety evaluation of mass inoculation of 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine among elderly people aged 60 and above in Shanghai from 2013 to 2017

Guo Xiang, Qiu Jing, Ren Jia, Liu Jiechen, Sun Xiaodong

Department of Immunization, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: sunxiaodong@scdc.sh.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the safety of 23 Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) among elderly people aged 60 and above in Shanghai. **Methods** A total of 1 310 660 monitoring data of adverse events following immunization (AEFI) of PPV23 among people aged 60 and above were collected through the National AEFI Surveillance System from September 14, 2013 to December 31, 2017 in Shanghai. And the descriptive epidemiological methods were used for analysis. **Results** 433 cases of AEFI were reported from September 14, 2013 to December 31, 2017, with the incidence rate of AEFI was 33.04/100 000 doses. The general reactions were reported as 392 cases (90.53%), with 17 cases of abnormal reactions (3.93%), 23 cases of coincidences (5.31%) and 1 case of psychogenic reactions (0.23%). The reported incidence rates of general reactions and abnormal reactions of free PPV23 inoculation among elderly people in urban

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20191011-00779

收稿日期 2019-10-11 本文编辑 梁明修

引用本文:郭翔,仇静,任佳,等. 2013—2017 年上海市 60 岁及以上老年人群大规模接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗的安全性评价[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(9): 929-933. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20191011-00779.



areas were 41.31 per 100 000 doses and 1.91/100 000 doses, respectively, which were higher than those in suburban areas (24.18/100 000 doses, 1.32/100 000 doses) and exurban areas (27.84/100 000 doses, 0.59/100 000 doses). The reported incidence rate of general reaction in females (35.38/100 000 doses) was higher than that in males (24.06/100 000 doses), and the reported incidence rate of abnormal reaction in males (1.58/100 000 doses) was higher than that in females (1.03/100 000 doses). The reported incidence rates of general and abnormal reactions were the highest in 60–64 years old group (62.65/100 000 doses and 4.87/100 000 doses, respectively). In addition, all patients with general reactions or abnormal reactions were better or cured.

**Conclusion** PPV23 vaccination is safe among people aged 60 and above in Shanghai.

**【Key words】** Aged; 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine; Safety evaluation; Surveillance

**Fund program:** National Technology Key Research Program of China (2016ZX09101091)

肺炎链球菌简称肺炎球菌,是全球范围内肺部感染最常见的致病菌,特别是在社区获得性肺炎病例的感染原因中占很大比重<sup>[1]</sup>。肺炎球菌感染除引起肺炎外,还可引起其他侵袭性疾病如菌血症,脑膜炎等,是严重威胁全球 65 岁以上老人和 2 岁以内儿童健康并可能导致死亡的重要原因<sup>[2-5]</sup>。世界卫生组织的立场文件指出,工业化国家报告的肺炎球菌感染年发病率为 8/10 万~34/10 万,2 岁以内婴幼儿和老人最高,其中 65 岁以上老人的年发病率高达 24/10 万~85/10 万<sup>[6]</sup>。在我国,每年约有 250 万人罹患肺炎球菌性肺炎,其中约 12.5 万人可导致死亡,死亡病例主要是免疫力低下的 50 岁以上中老年人和 1 岁以下婴儿<sup>[7]</sup>。目前针对肺炎球菌感染虽然已有多种抗生素可以治疗,但近年来抗生素的大量使用导致多重耐药的情况愈演愈烈<sup>[8-10]</sup>,肺炎球菌感染的治疗难度不断增加,接种疫苗作为预防肺炎球菌感染的重要有效手段日益受到关注。WHO 的立场文件曾明确指出,推荐 65 岁及以上老人接种 1 剂次 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)<sup>[11]</sup>。上海市自 2013 年 9 月起,在全市范围开展新增重大公共卫生服务项目——为 60 岁及以上老人接种 PPV23。作为中国内地首个在老年人群中大规模免费接种 PPV23 的地区,上海市截至 2017 年底已累计接种 131 万余人。本研究对上海市 2013 年 9 月至 2017 年 12 月老人免费接种 PPV23 的安全性监测数据进行分析,为评价疫苗上市后大规模人群接种的安全性提供重要依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:于 2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日,以按照上海市卫生和计划生育委员会、

上海市财政局联合下发的《2013 年上海市 60 岁以上老年人接种 PPV23 实施方案》(简称方案)要求进行接种的老人为研究对象。此次提供免费 PPV23 接种对象的纳入标准为:(1)上海市户籍;(2)接种当日年满 60 周岁;(3)无 PPV23 接种禁忌;(4)在知情同意的情况下,自主自愿接种疫苗。排除标准:(1)PPV23 说明书明确认定的禁忌接种对象;(2)疫苗接种当天出现发热、急性感染或处于慢性病急性发作(暂缓接种);(3)5 年内已接种过 PPV23。

2. 疫苗接种:本研究所接种的 PPV23 均为上海市疾病预防控制中心统一采购,为成都生物制品研究所有限责任公司生产的 PPV23(商品名:惠益康)。疫苗配送由上海市疾病预防控制中心委托第三方物流公司开展,配送过程由上海市疾病预防控制中心全程监督,以保证疫苗全程处于 2~8℃ 的冷链环境。针对满足纳入标准的适种对象,按照方案要求在知情同意的前提下由卫生行政部门指定的老年人肺炎疫苗接种门诊免费为其接种 1 剂 PPV23。疫苗的接种部位为上臂外侧三角肌,接种途径为皮下或肌肉注射。在项目实施期间,已免费接种过 1 剂 PPV23 的老人不予免费复种。

3. 疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)报告和调查诊断:根据《全国疑似预防接种异常反应监测方案》与《上海市预防接种不良事件监测工作方案》要求,接种人员在发现不良事件或接到报告后,应当做好相关信息记录,针对属于报告范围或认为有必要报告的,及时报告给所在地的区疾病预防控制中心,并通过全国 AEFI 信息管理系统网络报告个案调查信息,由市或区预防接种异常反应调查诊断专家组对 AEFI 案例进行调查诊断。本研究通过全国 AEFI 信息管理系统收集上海市 2013 年 9 月 14 日至

2017 年 12 月 31 日期间报告的老人免费接种 PPV23 后发生 AEFI 个案信息。

4. 统计学分析:采用 Excel 2013 软件建立数据库,采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。采用描述性流行病学方法,统计上海市老人接种 PPV23 后发生 AEFI 的反应分类、临床表现、病例数和报告发生率等指标,分析 AEFI 个案发生的时间、地区和人群三间分布特征及转归情况。AEFI 报告发生率(/10 万剂)=AEFI 个案病例数/接种剂次数×10 万剂。

### 结 果

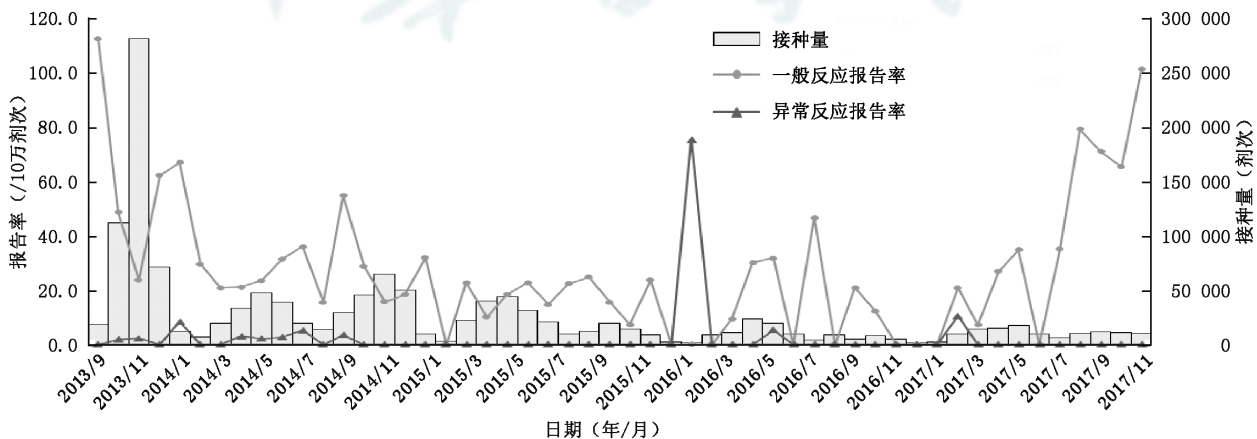
1. AEFI 总体报告情况:2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日,上海市共计为 1 310 660 名 60 岁及以上户籍老人免费接种 PPV23,累计报告 AEFI 个案 433 例,报告发生率 33.04/10 万剂。其中,一般反应 392 例(29.91/10 万剂),主要表现为红肿、发热、硬结等,占全部报告数的 90.53%;异常反应 17 例(1.30/10 万剂),包括过敏性皮疹、淋巴管炎和淋巴结炎、血管性水肿等,占全部报告数的 3.93%;偶合症 23 例(1.75/10 万剂),包括肺炎、乏力、类风湿性关节炎等,占全部报告数的 5.31%;另有心因性反应 1 例(0.08/10 万剂),为晕厥,占全部报告数的 0.23%;无疫苗质量事故和接种事故报告,无死亡和群体性反应报告。详见表 1。

2. 时间分布:2013 年 9 月,PPV23 一般反应报告发生率较高,为 112.20/10 万剂。随着累计接种剂次数的增加,一般反应月报告发生率迅速降低,并维持在 0~100.90/10 万剂之间,无明显季节特征;异常反应报告发生率为 0~75.20/10 万剂,也无明显季节特征。详见图 1。

表 1 2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日上海市 65 岁及以上老人接种免费 PPV23 后不同类型 AEFI 报告发生率(/10 万剂)

反应分类及临床表现	病例数	报告发生率
一般反应	392	29.91
发热(℃)	126	9.61
37.1~37.5	21	1.60
37.6~38.5	84	6.41
>38.5	21	1.60
红肿(cm)	211	16.10
≤2.5	73	5.57
2.6~5.0	100	7.63
>5.0	38	2.90
硬结(cm)	46	3.51
≤2.5	18	1.37
2.6~5.0	27	2.06
>5.0	1	0.08
其他	80	6.10
异常反应	17	1.30
过敏性皮疹	11	0.84
淋巴管炎和淋巴结炎	2	0.15
血管性水肿	2	0.15
荨麻疹	1	0.08
其他	1	0.08
偶合症	23	1.75
肺炎	10	0.76
乏力	2	0.15
类风湿性关节炎	1	0.08
上呼吸道感染	1	0.08
其他	9	0.69
心因性反应	1	0.08
晕厥	1	0.08

注:PPV23:23 价肺炎球菌多糖疫苗。AEFI:疑似预防接种异常反应;其中一般反应病例可同时存在两种及以上的临床表现



PPV23:23 价肺炎球菌多糖疫苗; AEFI:疑似预防接种异常反应

图 1 2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日上海市 65 岁及以上老人不同月份 PPV23 接种量及 AEFI 报告发生率分布

3. 地区分布:上海近郊接种量最多,为 603 892 剂,其次为市区和远郊,分别为 365 539 和 341 229 剂;上海市区的 AEFI 报告发生率为 41.31/10 万剂,高于近郊的 24.18/10 万剂和远郊的 27.84/10 万剂;上海市市区的报告发生率为 1.91/10 万剂,高于近郊的 1.32/10 万剂和远郊的 0.59/10 万剂。详见表 2。

表 2 2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日上海市不同地区 65 岁及以上老人免费 PPV23 接种量及 AEFI 报告发生率(/10 万剂)

地区	接种量(剂)	一般反应		异常反应	
		病例数	发生率	病例数	发生率
市区	365 539	151	41.31	7	1.91
近郊	603 892	146	24.18	8	1.32
远郊	341 229	95	27.84	2	0.59

注:PPV23:23 价肺炎球菌多糖疫苗;AEFI:疑似预防接种异常反应

4. 人群分布:上海市 60 岁及以上男性接种 PPV23 后一般反应报告发生率为 24.06/10 万剂,低于女性(35.38/10 万剂),而男性的异常反应报告发生率为 1.58/10 万剂,高于女性(1.03/10 万剂);一般反应报告中 60~64 岁组的发生率最高(62.65/10 万剂),其次为 65~69 岁(29.53/10 万剂);异常反应报告中 60~64 岁组的发生率最高(4.87/10 万剂),其次也为 65~69 岁(1.53/10 万剂)。详见表 3。

表 3 2013 年 9 月 14 日至 2017 年 12 月 31 日上海市不同特征老人免费接种 PPV23 AEFI 报告发生率(/10 万剂)

特征	一般反应		异常反应	
	病例数	发生率	病例数	发生率
性别				
男	152	24.06	10	1.58
女	240	35.38	7	1.03
年龄(岁)				
60~64	103	62.65	8	4.87
65~69	116	29.53	6	1.53
70~74	64	20.97	1	0.33
75~79	49	26.44	1	0.54
80~84	40	29.23	1	0.73
≥85	20	15.86	0	0

注:PPV23:23 价肺炎球菌多糖疫苗;AEFI:疑似预防接种异常反应

5. 转归情况:所有的一般反应与异常反应病例均好转和治愈,并未给受种者带来严重的健康损害。其中一般反应报告中痊愈、好转的构成比分别为 95.66%(375 例)和 4.34%(17 例),异常反应报告

中痊愈、好转的构成比分别为 94.12%(16 例)和 5.88%(1 例)。

## 讨 论

肺炎球菌感染是严重危害老人身心健康的主要疾病,接种 PPV23 是预防控制老人感染肺炎球菌的有效手段。基于 1983 年上市以来的使用经验,接种 PPV23 总体上是安全的<sup>[6]</sup>。约 30%~50% 的 PPV23 接种者可能出现轻度局部反应(如注射部位疼痛、红斑、肿胀),但持续时间通常不超过 48 h;很少见中度全身反应(发热、肌痛)和加重的局部反应(局部硬结);很少发生严重全身不良反应(如过敏反应)<sup>[12]</sup>。就严重速发不良反应和长期潜在不良反应而言,PPV23 都被认为是安全的<sup>[13]</sup>。国产 PPV23(商品名:惠益康)的疫苗说明书列举的接种后不良反应包括:可能在注射部位出现暂时的疼痛、红肿、硬结和短暂的全身发热反应等轻微反应;罕见的不良反应有头痛、不适、虚弱乏力、淋巴结炎、过敏样反应、血清病、关节痛、肌痛、皮疹和荨麻疹;也罕有神经系统异常的报道,如感觉异常、急性神经根病变等,但与其因果关系尚未被证实。

本研究基于上海市自 2006 年起建立的以个案为基础的 AEFI 监测系统,该系统覆盖全市所有接种单位,常规开展各种疫苗的 AEFI 监测工作,体系完备,具备相对优势,包括经济发展水平、医疗水平、卫生人员业务素质以及政策支持力度等<sup>[14]</sup>。全国 AEFI 监测结果分析也显示,上海市的 AEFI 监测系统敏感性较高<sup>[15]</sup>。敏感性较高的监测系统能准确、全面地反映接种后可能发生的不良事件。

上海市作为国内首个在老年人群中大规模免费接种 PPV23 的地区,在 2013—2017 年期间累计为 131 万余老人完成疫苗接种。本研究结果显示,PPV23 在 60 岁及以上老年人群中大规模使用的安全性好。2013—2017 年,当累计接种数约 131 万剂次时,被动监测数据显示接种免费 PPV23 的 AEFI 报告发生率为 33.04/10 万剂,远低于 2016 年全国 AEFI 监测数据中 PPV23 报告发生率(129.99/10 万剂)<sup>[16]</sup>。此外,监测数据与疫苗说明书提供的疫苗上市前临床研究数据相比较,2013—2017 年报告的 433 例 AEFI 个案中未报告新发不良反应种类,且报告的 AEFI 个案以一般反应为主(全部报告数的 90.53%),所有不良反应病例的临床转归较好,绝大多数异常反应很快治疗痊愈(16 例痊愈,1 例

好转)。安全性观察中报告的偶合症病例的病种较多,这可能是由于老年人群中原有基础性疾病较多且复杂。在偶合症病例中有 10 例为接种 PPV23 后报告发生肺炎,考虑 PPV23 为多糖疫苗,不含有活菌体,在接种后不会因疫苗组分感染导致肺炎。项目开展期间,接种单位还曾报告老年人接种 PPV23 后因自测血压增高诉接种疫苗引起“高血压”的情况。因此,在开展预防接种过程中,接种人员应熟练、准确地掌握疫苗接种禁忌证,于接种前充分告知受种对象有关疫苗及其预防疾病的相关知识,做好适种对象的预检工作,在有条件的情况下开展受种者的体温和血压检测,对接种当天健康状况不佳的老年人可建议缓种。本研究结果显示,与郊区相比,市区接种 PPV23 后一般反应和异常反应的报告发生率均更高,这可能与市区报告敏感性更高有关。从年龄方面来看,60~64 岁组中 AEFI 报告发生率高于其他年龄组,也可能与这一年龄段人群报告敏感性更高有关。

总体来说,本研究结果显示,PPV23 在上海老年人群中的大规模应用是安全的。上海市在老年人群中疫苗接种上的探索将对推动卫生领域进一步关注老年人群健康,普及预防接种观念,支持其他省市开展类似工作提供经验与帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 王圆媛,李靖欣,曹嘉倩,等.肺炎球菌结合疫苗免疫学替代终点的研究进展[J].中华预防医学杂志,2019,53(8):851-854. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.08.010.
- [2] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia[J]. Lancet, 2011, 377(9773):1264-1275. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
- [3] Steens A, Eriksen HM, Blystad H. What are the most important infectious diseases among those  $\geq 65$  years: a comprehensive analysis on notifiable diseases, Norway, 1993-2011[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:57.
- [4] Mirsaeidi M, Ebrahimi G, Allen MB, et al. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases[J]. Am J Med, 2014, 127(9): 886. e1-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.010.
- [5] 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. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2006.01.003.
- [6] Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 1997, 46(RR-8):1-24.
- [7] 张云,舒俭德.肺炎球菌性肺炎及其疫苗[J].中华流行病学杂志,2002,23(1):78. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.01.036.
- [8] Sox C. Acute otitis media: antibiotics are moderately effective and mildly increase the risk of adverse effects; prevalence of different causative bacteria changed after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine[J]. Evid Based Med, 2011, 16(6): 181-182. DOI: 10.1136/ebm1407.
- [9] Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, et al. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(1): 97-105. DOI: 10.1007/s10096-009-0826-1.
- [10] 沈叙庄,杨永弘.肺炎链球菌抗生素耐药的流行病学及预防对策[J].中国实用儿科杂志,2003,18(8):505-507. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2003.08.025.
- [11] World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine[EB/OL]. [2020-01-01]. [https://www.who.int/immunization/sage/1\\_PPV23\\_draft\\_March\\_3\\_clean.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/1_PPV23_draft_March_3_clean.pdf).
- [12] 中华预防医学会.肺炎链球菌性疫苗应用指南(2012 版)[J].中华流行病学杂志,2012,33(11):1101-1110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.11.001.
- [13] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.003.
- [14] 白庆瑞,胡家瑜,孙晓冬.上海市疑似预防接种异常反应监测系统的 SWOT 分析[J].中国疫苗和免疫,2016,22(4):433-437.
- [15] 白庆瑞,胡家瑜,刘捷宸,等.上海市 2007—2017 年卡介苗疑似预防接种异常反应监测分析[J].中国疫苗和免疫,2019,25(1):83-89.
- [16] 许涤沙,李克莉,武文娣,等.中国 2016 年疑似预防接种异常反应监测数据分析[J].中国疫苗和免疫,2018,24(3):299-309,322.