

2011年4月免疫战略咨询专家组会议：结论和建议

本次免疫战略咨询专家组（SAGE）会议¹于2011年4月5~7日在瑞士日内瓦召开²。

免疫、疫苗和生物制品司的报告

2011年1月，世界卫生组织（世卫组织）执行委员会（EB）批准了免疫战略咨询专家组关于麻疹的建议³。EB未提议2011年世界卫生大会（WHA）通过消除麻疹的决议，但将定期向免疫战略咨询专家组汇报有关全球在实现既定目标方面所取得的进展。

布基纳法索2010年9月试点引进A群脑膜炎球菌结合疫苗（MenAfriVac®），于2010年12月在全国范围内开展了接种活动。此外，马里的59个行政区中有22个、尼日尔的42个行政区中有11个均已开展A群脑膜炎球菌结合疫苗接种，1~29岁人群总的接种率达到了94%。在布基纳法索开展的脑膜炎监测表明，推广A群脑膜炎球菌结合疫苗接种的行动产生了积极影响。2011年，马里和尼日尔将完成推广行动；与此同时，尼日利亚北部地区、喀麦隆西部地区和乍得也将参与其中。应免疫战略咨询专家组的要求，世卫组织发布了一项声明，建议妇女在妊娠及哺乳期的任何阶段均可接种MenAfriVac疫苗⁴。

2011年2月，世卫组织宣布中国国家疫苗监管机构（NRA）正式通过世卫组织的评估。由此，中国生产的疫苗可以在未来24~36个月内申请资格预审。免疫战略咨询专家组指出，国家疫苗监管机构的加强以及疫苗资格预审都是世卫组织居于核心地位的重要工作，需要继续予以支持。

免疫战略咨询专家组收到了关于“疫苗协作10年”（Decade of Vaccines Collaboration, DoV）所获进展的最新报告，“疫苗协作10年”将制订《全球疫苗行动计划》并提交2012年的WHA审议。

本次免疫战略咨询专家组会议讨论了“疫苗协作10年”工作组设定的2011-2020年期间疫苗供给的优先任务，其中包括：公平获取疫苗；免疫接种是一项人权；免疫接种是初级卫生保健的重要内容；加强免疫接种体系；实现本国自给。主要的预期成果是国家主导性和社区需求。免疫战略咨询专家组将就“疫苗协作10年”的适宜架构做出进一步表述；同时，免疫战略咨询专家组将于2011年5月至12月期间向合作方和各国征询意见，并在2011年11月的免疫战略咨询专家组会议上进行详细讨论。免疫战略咨询专家组强调指出，“疫苗协作10年”应能振奋人心、富有挑战性，并为《全球免疫愿景和战略》做出贡献。将工作重点放在倡导和公民社会参与，从而增加免疫需求。此外，免疫战略咨询专家组鼓励将免疫接种与初级卫生保健服务全面整合，并呼吁投入更多资源以加强卫生系统。

对免疫战略咨询专家组成员开展的调查显示，免疫战略咨询专家组会议的重点议题包括：人道主义危机时的疫苗使用；加强监测网络；价格可承受的疫苗的可及性；与对疫苗心存疑虑的人群的沟通；接种率的核实；在免疫功能受损的人群中使用疫苗；优化免疫接

¹ 有关免疫战略咨询专家组（SAGE）的信息可参见

http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.htm。

² 供2011年4月5~7日免疫战略咨询专家组会议使用的发言稿和背景材料可从以下网址获取：

http://www.who.int/immunization/sage/previous_april2011/en/index.html。

³ 见No 86, 2011, pp. 1-16.

⁴ 专题：在非洲脑膜炎地带开展的MenAfriVac™免疫接种行动 在孕妇及哺乳期妇女中使用疫苗（2010年11月22日）见http://www.who.int/immunization/sage/previous_april2011/en/index.html。

种程序；新疫苗的引进对免疫接种和卫生系统的影响；在孕产妇中开展免疫接种以进一步保护孕产妇和婴儿；私营部门的参与；进一步加强各国免疫接种技术咨询小组(NITAGs)。

区域报告

非洲区

2010年，3针百白破疫苗(DTP3)接种覆盖率达到90%及以上的国家仅有15个。未完成DTP3接种的儿童中有75%来自10个国家。其中8个国家未充分获得免疫服务的儿童人数在下降，但在刚果民主共和国(DRC)和喀麦隆反而有所上升。

坦桑尼亚和埃塞俄比亚分别通过“达及每个儿童”(Reaching Every Child)策略和“卫生扩展规划”(Health Extension Programme)的措施，以未充分获得免疫服务的儿童为目标人群开展工作，在降低未获得免疫服务的儿童人数方面取得了显著进展。此外，坦桑尼亚的部分地区还采取了绩效薪酬制度(pay for performance)。

各国在消灭脊髓灰质炎(脊灰)方面所取得的进展差异较大。虽然2009年发生的暴发已得到控制，但近期在科特迪瓦和马里新出现的暴发引人注目。虽然尼日利亚的部分高危地区仍有不依从的情况以及即将到来的选举可能造成政治参与度下降等因素令人担忧，但其在减少野生型脊灰病毒传播方面取得的成绩斐然。2010年年底，刚果共和国发生了由1型脊灰病毒引发的脊灰暴发，主要累及成人；经过开展补充免疫接种活动(SIAs)后，此次暴发已基本得到控制。

在部分国家，由于对麻疹防控工作投入减少，未能充分实施现行的麻疹防控策略和非洲区“免疫接种工作组”提出的建议，近期出现了一些大规模的麻疹暴发。

免疫战略咨询专家组不无顾虑地指出，在部分非洲国家，常规免疫接种率下降、一些消灭脊灰的重要里程碑性目标未能实现、麻疹疫情再现，以及薄弱的卫生体系影响了免疫接种的覆盖率。免疫战略咨询专家组鼓励非洲区各国充分利用“全球疫苗免疫联盟”(GAVI)的支持和“常规免疫接种体系激励组织”来加强卫生体系。

免疫战略咨询专家组高度赞赏坦桑尼亚和埃塞俄比亚为降低未能/未充分获得免疫服务的儿童人数所采取的针对性措施，并建议其他国家可参考借鉴他们的经验。免疫战略咨询专家组建议，世卫组织将正在进行的框架制订工作列为优先重点，以指导各国确定导致本国免疫接种率偏低的决定性因素，并由此制定相应的地方性解决方案。

东地中海区

该区域各国均已开展了高覆盖率的麻疹补充免疫接种活动，有一半国家的两剂次含麻疹疫苗(MCV)常规接种率达到95%及以上；然而，仍有少数几个国家需要开展后续接种行动以实现两剂次含麻疹疫苗的高接种率。8个国家接近实现消除麻疹目标，并已通过强化监测进行核实。不过，该区域原定在2010年实现消除麻疹的目标已重设至2015年。部分国家日趋恶化的安全局势、资金缺口以及在局部地区持续存在的易感人群（即使是在一些接种率较高的国家），均给实现消除麻疹的目标带来了挑战。

该区域越来越多的国家已引进或拟引进b型流感嗜血杆菌(Hib)疫苗、肺炎球菌疫苗和轮状病毒疫苗。不过，对一些政局不稳的国家（如阿富汗、伊朗和利比亚）引进这些疫苗是否适宜，仍存在疑问。在部分中等偏下收入国家，由于对疫苗的支付能力有限及采购

体系不完备，新疫苗的引进工作已被延后。为此，东地中海区正在创建一个区域性监测网络，为决策、加强国家免疫接种技术咨询小组的能力和建立区域整合疫苗采购机制提供数据。

已有3个国家（约旦、叙利亚和黎巴嫩）在建立区域整合疫苗采购机制方面取得了显著进展。这些国家已明确表示有意参与其中；但由于部分国家政局动荡，此项工作有所延迟。如何确保合作方财政支持和各国的自主权对成功实施区域整合疫苗采购系统是重大挑战。

巴基斯坦和阿富汗是该区域仅有的两个尚有脊灰流行的国家。虽然阿富汗的脊灰病例数有所下降，但巴基斯坦2010年和2011年第一季度报告的脊灰病例数有所上升，这可能是因为洪水破坏了免疫接种活动的开展以及人口流动。巴基斯坦已制定了全国应急计划，力求改进监督，解决在安全状况较差的地区、流动人口及高危地区中存在的问题。

免疫战略咨询专家组赞赏该区域在以下领域所取得的进展：麻疹消除、开展疫苗可预防疾病监测、为决策提供参考、项目绩效监督，以及开展血清流行病学调查，以确定可能存在的免疫空白（immunity gaps）。不过，免疫战略咨询专家组不无忧虑地指出，有的国家在加强NITAG能力方面缺乏相应资源，且安全局势呈恶化状态，这都阻碍了免疫接种服务的获取。

对于在修订宪法后，向各省移交扩大免疫规划和消灭脊灰行动的程序不清，以及需要确保国家规划和消灭脊灰目标的全面落实等问题，免疫战略咨询专家组也表示了关注。

免疫战略咨询专家组鼓励东地中海区域办事处着重关注那些出现政局动荡的国家；同时，对于即将退出“全球疫苗免疫联盟”资助名单的国家，应特别监测其政局动荡对免疫接种规划所带来的不良影响。联合国儿童基金会近期提出了一项增加社区对免疫接种需求的倡议。免疫战略咨询专家组鼓励对该倡议进行认真评估，因其可影响未来的信息交流规划。

东南亚区

由东南亚区提交的报告着重阐述了该区域为提高和保持免疫接种率所实施的战略；其中，DTP3全国接种率在7个国家已达到了90%及以上，而在2个国家（印度和东帝汶）则低于80%。影响接种率的因素包括：免疫接种服务很难达及一些社区、由于对疫苗接种缺乏认知或心存恐惧，社区对疫苗的需求差异较大。免疫接种规划监管水平低下、缺乏训练有素的人力资源，均是影响提供免疫接种服务效率的障碍。包括风险沟通在内的对免疫接种后严重不良事件的应对不当，使社区居民对疫苗接种的不信任感和恐惧进一步加深。该区域拟于2011年7月召开一次高级别的倡导会议，以提升认知，确保高层的政治承诺。而2012的东南亚区免疫接种周活动应提高社区居民对疫苗接种重要性的认知。

孟加拉国通过实施区级层面的微观计划和采用“达及每一个区”的策略，尤其是把工作重心放在薄弱的地区，在改进和保持常规免疫接种率方面取得了令人瞩目的进展。印度的常规免疫接种率在不同地区差异很大，其中，部分邦（如，比哈尔邦）所取得的成果卓著，而另位一些邦（如，北方邦）则进展有限。社会动员方面主要着眼于提升对疫苗接种必要性的认知、消除对不良事件的恐惧，及提供与免疫接种活动相关的信息。微观计划、绘制流动人口地图、优先针对高危街区提供强化支持，以及开展更严格的规划督导。这些都有助于提高常规免疫接种的覆盖率。代表印度参加本次免疫战略咨询专家组会议的印度卫生部副部长强调指出，印度在消灭脊灰、引进第二剂麻疹疫苗以及加大对“全国农村卫生

工作”(National Rural Health Mission)的投入方面均取得了显著进展,这些都可望进一步改善基础设施和人力资源,进而提高常规免疫接种率。

印度尼西亚近期发起了“全国免疫接种提速运动”(Acceleration Movement on National Immunization),旨在通过以下措施来实现普遍覆盖:加强局部地区的监测、社区赋能、

与其他规划和部门密切协作,以及覆盖所有地区(包括偏远地区)。该计划的第一阶段共纳入5个省,实施后免疫接种覆盖率显著提高。

免疫战略咨询专家组认同东南亚区在消灭脊灰和麻疹防控方面所做出的努力,欢迎通过消灭脊灰工作来加强常规免疫接种服务。

免疫战略咨询专家组指出,对导致儿童未接种或接种不全的原因开展分析很有帮助;免疫战略咨询专家组鼓励在其他常规免疫接种率偏低的国家也可以在亚国家层面(省或州级)开展类似的分析。

免疫战略咨询专家组强调,应努力促成媒体积极宣传疫苗接种,减轻公众的恐惧心理。同时,免疫战略咨询专家组认同社区动员者,如印度的“经认证的社会卫生宣传员”(Accredited Social Health Activists),在提高社区对疫苗的需求方面发挥的作用。

“全球疫苗免疫联盟”联盟的报告

“全球疫苗免疫联盟”政策和绩效处处长在2010年11月召开的理事会会议上做了报告,内容包括采取新的“全球疫苗免疫联盟”的战略(2011-2015年)及目标:1)加快新疫苗的引进;2)促进加强综合卫生系统提供免疫接种的能力;3)提高全球免疫筹资的可预测性及国家免疫筹资的可持续性;4)调整疫苗市场。

此次理事会会议批准了经修订的联合融资政策。会议同意,50%的DTP3接种率将继续作为获取新疫苗的筛选条件,同时将试点一项针对低接种率国家提出的基于绩效的新筹资计划。

由“全球疫苗免疫联盟”、全球基金和世界银行提供的卫生系统支持项目(Health Systems Support, HSS)将在统一的框架下协调实施。迄今,“全球疫苗免疫联盟”已承诺提供5亿美元用于卫生系统支持项目,上述统一的平台也已提供了其他额外的免疫接种筹资机会。

目前评审的政策包括:现金支持;向大国(印度和尼日利亚)提供的支持;向合作方提供的支持;供应和采购策略。目前正在进行由疫苗投资战略支持的新疫苗(人乳头瘤病毒、伤寒、流行性乙型脑炎和风疹)的供应窗口期的准备工作。

免疫战略咨询专家组担心,“全球疫苗免疫联盟”有可能难以为在非洲脑膜炎流行地带铺开的A群脑膜炎球菌结合疫苗大规模接种行动提供全面支持;但免疫战略咨询专家组指出,该行动倡议应得到“全球疫苗免疫联盟”的全面支持。

疫苗研究行动倡议咨询委员会(IVAC)的报告

疫苗研究行动倡议咨询委员会主席在2011年4月召开的咨询委员会会议上做了报告。疫苗研究行动倡议咨询委员会向世卫组织疫苗研究行动倡议(IVR)提供了战略建议。疫苗研究行动倡议咨询委员会审议了疫苗研究行动倡议的长期战略计划⁵启动以来所取得的进展。该计划强调了核心研究功能,并规定了一套优先工作领域。疫苗研究行动倡议在以

⁵ http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_10.02/en/index.html

下领域取得了重大进展：支持技术转让（流感、佐剂）、产品开发合作关系（脑膜炎球菌疫苗、气溶胶麻疹疫苗）、标准制定研究工作、促成相关政策的制订。免疫战略咨询专家组提醒，疫苗研究行动倡议可能参与了过多的活动，建议其进一步确定需要优先开展的工作。免疫战略咨询专家组要求疫苗研究行动倡议针对一些交叉研究课题开展跨部门的工作。疫苗研究行动倡议可在对研究项目进行精选的基础上，进一步确定研究工作的优先次序。最后，免疫战略咨询专家组鼓励疫苗研究行动倡议积极参与“疫苗协作10年”的研究工作。

全球疫苗安全咨询委员会（GACVS)的报告

全球疫苗安全咨询委员会主席在本次免疫战略咨询专家组会议上提交了2010年12月全球疫苗安全咨询委员会会议及后续远程会议审议的结论：a) 与接种轮状病毒疫苗后发生肠套叠的风险相关的新资料；b) 与2009年甲型H1N1流感疫苗的安全性相关的新资料；c) 在HIV感染者中接种黄热病疫苗的经验；d) 3个西非国家监测A群脑膜炎球菌结合疫苗的安全性所获得的经验。就最后一个课题而言，全球疫苗安全咨询委员会阐述了在妊娠期使用该疫苗在理论上可能存在的问题，不过目前尚无临床资料。全球疫苗安全咨询委员会认为，在一些A群脑膜炎的发病风险呈上升趋势的国家，对孕妇接种A群脑膜炎球菌结合疫苗后所获效益要高于妊娠期使用该疫苗后在理论上可能出现的风险。免疫战略咨询专家组注意到，对于许多疫苗来说，妊娠都是一个常见的禁忌证。不过，免疫战略咨询专家组指出，在许多情况下，这只是出于慎重起见，而非基于实证。因此，免疫战略咨询专家组要求全球疫苗安全咨询委员会对妊娠期接种疫苗的安全性作为一个普遍性问题进行阐释。

此外，免疫战略咨询专家组收到了关于芬兰和瑞典接种Pandemrix后出现嗜睡症病例的最新报告。Pandemrix是葛兰素史克公司生产的加佐剂的2009年甲型H1N1流感单价疫苗。该疫苗在2009年至2010年间在47个国家使用。免疫战略咨询专家组注意到，部分欧洲国家由于担心Pandemrix可导致嗜睡症，已停止使用该疫苗；欧洲药物管理局已被责成审核相关数据。免疫战略咨询专家组获悉，全球疫苗安全咨询委员会正在持续监测这一问题。免疫战略咨询专家组赞同全球疫苗安全咨询委员会在这一问题上的立场，即需要更多数据来澄清导致嗜睡症风险上升的决定性因素。预计在2011年下半年可望从欧洲国家获得进一步的资料。免疫战略咨询专家组十分重视这些报告，建议世卫组织与已使用Pandemrix或尚有储备的国家密切合作，尽快分享新出现的信息，并就继续使用该疫苗（如有必要）来防控2009年甲型H1N1流感病毒感染的利弊提出建议。免疫战略咨询专家组要求世卫组织制订一份信息交流计划，以备出于安全方面的考虑，在Pandemrix退市时使用。

季节性流感和大流行性流感

《国际卫生条例》的实施状况和大流行性2009年甲型H1N1流感审查委员会[Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations and Pandemic Influenza A (H1N1) 2009]主席提交了一份报告，总结了该委员会的结论和建议。两项重要的发现是：2009年甲型H1N1流感符合当前关于“大流行”的定义；尚无证据表明商业因素影响了世卫组织的决策。

免疫战略咨询专家组对该报告及其结论和建议表示赞赏，但并不支持在低收入和中等收入国家常规开展全社区季节性流感疫苗接种的建议。免疫战略咨询专家组将组织专家小组对流感疫苗及其免疫接种进行审核，并在2011年11月的例会上阐述这一问题。

免疫战略咨询专家组收到了一份关于H1N1疫苗调配和接种的报告，并指出，在一些流感疫苗使用经验有限的国家，法律和监管框架会影响快速的疫苗调配和获取。在国家层面就疫苗使用开展的调查显示，2009年甲型H1N1流感疫苗在目标人群中的使用率差异很大。

一份关于当前季节性流感的全球流行病学报告显示，去年冬天在北半球发生的季节性流感病毒传播呈混合模式；在部分地区（如英国）因H1N1的存在导致其疾病活动性更为剧烈，而在亚洲地区，其疾病活动程度相对缓和。H1N1的传播模式与上一个流行季相似。免疫战略咨询专家组鼓励世卫组织与低收入和中等收入国家合作，进一步收集和使用季节性流感的流行病学信息。

免疫战略咨询专家组下设的流感疫苗和免疫接种工作组针对上次会议提出的概念矩阵（conceptual matrix）提交了报告。该矩阵确认的优先事项包括孕妇以及向其所生新生儿（6月龄以下）、婴幼儿（2岁以下）和其医护人员提供保护。该工作组也总结了与全球疾病负担相关的信息。免疫战略咨询专家组指出，由于相关信息十分有限，在确定重点人群方面存在诸多不确定性；尤其是在低收入和中等收入国家，虽然其季节性流感的死亡率可能较高，但与之相关的流行病学资料和疾病负担方面的资料却十分匮乏。免疫战略咨询专家组同时指出了对上市后效果研究所收集的资料进行解读和外推存在的困难以及随机、安慰剂对照试验的伦理学问题。

该工作组的任务是重新审议有关疫苗的种类、调配和贮存剩余的1.2亿剂认捐的大流行性H5N1疫苗库存的备选方案，并于2011年11月向免疫战略咨询专家组报告。目前正在考虑的主要有3种备选方案：

1. 实物H5N1疫苗储备，主要以大宗货品的方式储存，并可能由制造厂商持有；
2. 使所有疫苗仍以虚拟储备形式存在，仅在未来发生大流行时确定具体毒株；
3. 接近第2种方案，但生产少量（可能占总量的1%）的经灌装的实物储备，以便在应对局部H5N1暴发时可迅速调配。

工作组指出，第3种方案较有利于为本国尚无H5N1疫苗储备的国家提供一定的保障，使其得以应对局部暴发。免疫战略咨询专家组指出，当前普遍较倾向于维持少量H5N1疫苗储备，但由此也引出了一个问题：是否其他疫苗（如霍乱疫苗、伤寒疫苗）也应维持一定的储备，以有效应对人道主义危机。

蜱传脑炎

免疫战略咨询专家组审议了蜱传脑炎（TBE）的流行病学和疾病负担以及蜱传脑炎疫苗的效果、安全性和免疫接种程序等问题，并讨论了蜱传脑炎疫苗接种的建议草案以备将来纳入世卫组织疫苗立场文件的可能性。在多个欧洲国家和一些亚洲国家，蜱传脑炎是病毒性脑膜炎和脑炎的重要病因，在部分国家的发病率超过10/10万。不过，各国所采用的病例定义并不一致，对疑似病例不一定都进行了病原学确认。建议向居住在蜱传脑炎流行地区的高危人群以及前往这些区域的旅行者接种蜱传脑炎疫苗。随着气候和居住地的变迁以及娱乐活动的演变，蜱传脑炎的流行病学也有所改变。成人和老年人病情尤重。蜱传脑炎流行病学的一个重要标志是呈地方性或局部性流行，这也使得全国平均的发病率数据的

作用很有限。免疫战略咨询专家组收到了与4种广泛使用的蜚传脑炎疫苗相关的资料。所有这4种疫苗均为加佐剂的纯化灭活疫苗，基于远东（俄罗斯产品）或西方（西欧产品）病毒株制成。所有疫苗均根据基础免疫程序接种，共3剂次，随后每隔3~5年进行加强免疫。来自奥地利和俄罗斯（在较小范围）的有效性资料显示这些疫苗具有较高的保护率。大量文献记录证明西方疫苗具有良好的安全性，而一些有限的资料同样提示俄罗斯的疫苗制品也是安全的。免疫战略咨询专家组注意到，中国在其边境地区使用了一种国产的蜚传脑炎疫苗，效果良好，但无详细资料。

免疫战略咨询专家组得出结论认为，现行的蜚传脑炎疫苗接种程序可引起持久的免疫应答，并可为所有年龄组人群提供保护。有资料强烈提示，加强剂次之间的间隔年份可大幅延长。免疫战略咨询专家组对这些资料进行了审议，并得出结论认为，目前尚无充足的证据可藉以针对加强剂次的接种时机和频率提出明确的建议。因此，在获得更可靠的信息之前，各国可继续根据本国的蜚传脑炎流行病学和现行的免疫程序，推荐使用蜚传脑炎疫苗。为更适宜地定位蜚传脑炎流行地区，需要开展疾病监测，建立病例报告制度。免疫战略咨询专家组认同，蜚传脑炎在部分地区对公共卫生产生了重大影响，需要对包括旅行者在内的高危人群开展免疫接种；但同时也指出，在相关知识层面尚存在巨大不足，很难据以制订更明确的指导意见，因此建议针对加强免疫需求、成本效果分析、严密的流行病学资料收集等方面开展更深入的研究。

流行性脑膜炎疫苗

虽然侵袭性脑膜炎球菌病（invasive meningococcal disease, IMD）主要发生在非洲的脑膜炎流行地带，但该病在全球各地均有分布。许多国家，尤其是一些亚洲国家，缺乏监测数据。在欧洲，侵袭性脑膜炎球菌病的病死率为6%~14%，远期后果可导致病死率在此基础上再增加10%~15%。侵袭性脑膜炎球菌病在非洲脑膜炎流行地带多发于儿童和青少年（29岁以下），在年龄较大的人群中发病率有所下降。在世界其他区域，年龄这一风险因素更可能呈单相（婴幼儿）或双相（婴幼儿和青春期晚期）。

根据荚膜抗原的不同，已经确定了脑膜炎奈瑟菌的12个血清群。其中，A群、B群、C群、W135群、X群和Y群是导致人类发病的主要病原体，可引发地方性流行和暴发。B群感染多见于儿童（与成人相比）。与A群和C群相比，B群所引起的暴发通常历时较长（10~15年），但程度较轻。主要的流行菌群常可随时间推移而发生变化。Y群近期已在美国出现，W135群则是继2001年麦加疫情之后近期发生的全球性流行的病因。不过，A群仍为非洲脑膜炎流行地带最主要的病原体。

目前针对A群和C群均已开发出了多糖疫苗和结合疫苗。1999年，用于防控C群的首个脑膜炎球菌结合疫苗在英国投入使用。在批准该疫苗上市时，仅依据其血清学应答并参考了其与普通多糖疫苗所具备的保护力之间的相关性。该疫苗进入常规免疫接种规划，在2、3和4月龄的婴儿中使用；也可在儿童期补种，最大年龄上限为18岁。目前已获得了该疫苗接种10年后的血清学资料和临床资料。结果显示，在婴儿期接种该疫苗后，其抗体滴度逐年下降，相应地对人体的保护力也呈下降趋势。然而，C群脑膜炎球菌病的发病率在受种者中一直很低。2005年，美国引进了针对A群、C群、W135群和Y群的四价结合疫苗，供11岁以上的青少年使用。不过，该疫苗在美国应用后，其抗体滴度和临床效果均有所下降，这可能是由于美国使用的疫苗配方在免疫原性上要低于欧洲使用的疫苗。专门为非洲脑膜炎流行地带开发的A群单价结合疫苗近期已被印度（制造国）和多

个非洲国家批准，并已通过世卫组织资格预审。该疫苗具有比多糖疫苗更强的免疫原性，目前正通过非洲 A 群脑膜炎疫苗推广计划在脑膜炎流行地带引进使用。

免疫战略咨询专家组听取了有关 B 群脑膜炎球菌疫苗开发情况的报告。B 群脑膜炎球菌的荚膜免疫原性很差，因此，基于荚膜的 B 群疫苗无效。过去曾开发过基于外膜囊（OMV）的 B 群疫苗，但这些疫苗对幼龄儿童所提供的保护力很差，且无证据表明此类疫苗能作用于鼻咽部携带的 B 群脑膜炎球菌。B 群的多种血清型均保留有荚膜下抗原。基于这些荚膜下抗原的新型疫苗产品目前已进入开发后期并已进入审批阶段。这些候选疫苗有望对 B 群多种血清型产生交叉保护能力，并可能对其他血清群的脑膜炎球菌也具备保护能力。

该工作组的建议已提交免疫战略咨询专家组讨论，其结论将用于更新 2002 年公布的世卫组织疫苗立场文件。免疫战略咨询专家组强调，考虑到脑膜炎球菌疫苗的使用，在所有国家均应加强用于监测工作的基础设施。免疫战略咨询专家组建议，侵袭性脑膜炎球菌病流行率较高的国家及频繁出现侵袭性脑膜炎球菌病疫情的国家应引进适宜的脑膜炎球菌疫苗，供本国人群使用。每一个国家或地区应选择一种能覆盖当地优势流行血清型的疫苗。总体而言，结合疫苗要优于多糖疫苗，因其免疫原性较高，并具备产生群体保护的潜力。不过，如果预算不足，也可考虑使用多糖疫苗。免疫战略咨询专家组建议，在接种结合疫苗时，一开始可以先在所有儿童和青少年中开展大规模疫苗接种活动，随后将其纳入儿童常规免疫接种规划。假如其他结合疫苗像 C 群脑膜炎球菌结合疫苗一样，对鼻部携带的脑膜炎球菌有类似的效果，则上述方案应该是最有效的，因其可迅速形成群体免疫。另外一种备选方案则是先开展大规模疫苗接种活动，然后每隔 3~5 年开展一次补充强化免疫接种活动。免疫战略咨询专家组着重指出，应高度重视在那些正在引进 MenAfriVac 的国家中确保开展高质量的监测，藉以验证该疫苗对侵袭性脑膜炎球菌病的影响及降低脑膜炎球菌携带率后获得的间接效益。

风疹疫苗接种

免疫战略咨询专家组审议了风疹工作组提交的报告。该报告总结了风疹疫苗的特征、先天性风疹综合征（CRS）的全球疾病负担以及各国和各区域使用风疹疫苗的经验。基于这些信息，免疫战略咨询专家组将制订关于风疹/先天性风疹综合征预防目标和策略的建议。此外，将采用两种疾病建模方法来确定应予实现和保持的最低常规免疫接种覆盖率，以确保含风疹疫苗（含风疹疫苗）纳入儿童期常规免疫接种程序后不会增加先天性风疹综合征的风险。

自 2000 年世卫组织首度发布关于风疹的立场文件以来，新增 31 个国家在其国家儿童免疫接种规划中纳入了含风疹疫苗。就各区域制订的消除风疹的目标来看，美洲区定于 2010 年前、欧洲区定于 2015 年前实现该目标；西太平洋区已制订了“加速实现风疹防控和先天性风疹综合征预防”的目标，定于 2015 年前实现。虽然有所进展，但据近期的一项研究估测，每年仍有 11.2 万婴儿在出生时就患有先天性风疹综合征。（不确定的估计值：16,000-288,000）。先天性风疹综合征负担最高的区域是非洲区和东南亚区，其含风疹疫苗的接种率仍然很低。另外 63 个仍未引进风疹疫苗的世卫组织成员国正在通过常规免疫接种和补充强化免疫相结合的方式，提供两剂次的麻疹疫苗接种，以此作为“加速降低麻疹死亡率”或区域性麻疹消除工作的一部分。**这些麻疹疫苗投放策略提供了一个协同机会和平台，即通过使用麻疹-风疹联合疫苗推进风疹和先天性风疹综合征的消除工作。**

针对使用最广泛的风疹疫苗（RA 27/3 株）开展的现场研究显示，在接种 1 剂次后疫苗有效率达到 95%以上，保护期则可长达 10~21 年。含风疹疫苗通常在 12~15 月龄时接种，但也可在低至 9 月龄的婴儿中接种。考虑到这些疫苗的特性以及风疹病毒的传染性为中度（群体免疫阈值为 83%~85%），仅需接种 1 剂含风疹疫苗，在达到较高的覆盖率后即可消除风疹。不过，如系与麻疹疫苗联合接种，从程序上来说可能更易提供第二剂含风疹疫苗。其中，两个剂次均可使用同一种麻疹-风疹（MR）联合疫苗或麻疹-流行性腮腺炎-风疹（MMR）疫苗。妊娠期应避免接种风疹疫苗，因为在理论上（但未经证实）存在致畸风险。不过，曾有 2770 多名易感女性因不了解自己已怀孕而在早孕期接种了含风疹疫苗，但未见先天性风疹综合征病例报道。然而，女性在接种含风疹疫苗前应提供阴性妊娠史，并建议其在接种后 1 月内采取避孕措施。不过，并无必要通过妊娠试验进行筛查。妊娠期接种风疹疫苗并非流产的适应证。

接种风疹疫苗的主要目标是预防先天性风疹感染（含先天性风疹综合征）的发生。风疹疫苗有两种使用方案。第一种方案完全着眼于减少先天性风疹综合征，主要是对青春期末女孩和/或育龄期女性（WCBA）进行接种。第二种方案是综合性的，主要着眼于阻断风疹病毒传播，从而消除风疹及先天性风疹综合征。在实施后一种方案时，需要在儿童期常规免疫接种方案中引进含风疹疫苗，同时对易感染风疹的年龄较大的人群接种含风疹疫苗。各国应根据本国的风疹负担和现有资源，开展覆盖多个年龄组、针对男性和女性的大规模风疹疫苗接种活动，从而加速实现消除风疹的目标。

拟引进含风疹疫苗的国家应审核本国的风疹流行病学，评估先天性风疹综合征的负担，并将风疹/先天性风疹综合征的防控纳入公共卫生优先计划。各国应根据本国的先天性风疹综合征负担和现有资源，确定实现先天性风疹综合征防控的目标和时间框架。含风疹疫苗的引进意味着对实现和保持充足的免疫接种覆盖率的长期承诺，只有这样才能确保降低先天性风疹综合征发病率的成果得以巩固。在启动风疹疫苗接种之前，应在消除风疹和先天性风疹综合征方面获得强有力的政治承诺，并确保疫苗接种和监测工作都具备可持续的筹资机制。

针对风疹开展的现场监测和实验室监测应与麻疹全面整合于同一监测系统中。为核实风疹疫苗接种所产生的影响，需要开展以下工作：获得实验室支持的风疹监测、先天性风疹综合征监测、分子流行病学研究、在适宜的情况下，通过开展血清抗体阳性率调查，监测疫苗覆盖和人群免疫状况。

鉴于先天性风疹综合征的负担依然很重，免疫战略咨询专家组建议各国充分利用接种两剂次麻疹疫苗的机会，在相关人群中接种麻疹-风疹疫苗或麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗。如果在婴幼儿中风疹疫苗接种率持续偏低（如，风疹疫苗仅在私营部门中使用），WCBA 的风疹易感性就会升高，进而增加先天性风疹综合征的风险（悖理效应）。不过，如果风疹疫苗接种率足够高，风疹传播会明显减少或阻断，从而消除孕妇暴露于风疹的风险。

免疫战略咨询专家组建议，正在引进含风疹疫苗的国家可通过常规免疫接种服务和/或定期开展补充强化免疫活动提供含风疹疫苗，并把含风疹疫苗的免疫接种率实现和保持在 80%以上。最适宜的方案是：先在覆盖多个年龄组的大规模疫苗接种行动中，将风疹疫苗与麻疹-风疹疫苗或麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗联合接种，随后立即在常规免疫接种规划中纳入麻疹-风疹疫苗。首剂麻疹-风疹疫苗可在 9 月龄或 12 月龄时接种，具体取决

于麻疹病毒传播水平⁶。所有后续免疫接种活动应使用麻疹-风疹疫苗或麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗。

对于仅以减少先天性风疹综合征为目标的国家而言，应通过常规免疫接种服务或开展补充强化免疫活动，对青春期和成年女性开展接种。这一备选方案可为 WCBA 直接提供保护；不过，这种策略所能产生的影响在很大程度上受疫苗覆盖率的制约，且其受益对象仅限于目标年龄组。如果免疫规划中尚未纳入向婴幼儿接种风疹疫苗的内容，风疹仍可在环境中循环，导致孕妇暴露于该病毒，先天性风疹综合征的风险增高。

消灭脊灰

新组建的全球消灭脊髓灰质炎行动（GPEI）独立监督理事会（The Independent Monitoring Board）主席向免疫战略咨询专家组汇报了 IMB 前两次会议的内容。他列举了 IMB 的职责范围和预期的工作方式，简要点评了当前全球的脊灰状况（尤其是在 4 个存在脊灰局部流行的国家以及重新出现流行的国家）及其与《全球消灭脊髓灰质炎行动战略计划（2010-2012）》实施进度的关系。

免疫战略咨询专家组指出，IMB 的工作重心应放在监督全球消灭脊灰的里程碑性进度；此外，为加强免疫战略咨询专家组对 GPEI 的支持力度，除了已经在后消灭脊灰时期所面临的相关问题方面发挥作用外，免疫战略咨询专家组将有意发挥更积极的作用，向 GPEI 提供与消灭脊灰时期相关的技术支持和战略指导。

在制订消灭脊灰后时期相关政策方面，免疫战略咨询专家组对 IMB 主席报告中提及的“在消灭脊灰后时期供低收入国家采纳的价格可承受的灭活脊灰疫苗（IPV）备选方案的最新进展”表示赞赏。其中尤其值得一提的是，近期在古巴和阿曼开展了数项试验，对皮内分次接种与肌肉内一次注射完整剂量的方案做了比较，其结果也已纳入该报告中。在古巴的试验中发现，在接种首剂次分剂量和完整剂量的 IPV 后的血清阳转率自 15.1%（皮内注射，针对 P3 血清型）至 63.6%（肌肉内注射，针对 P2 血清型）不等；在接种首剂（无论采取何种方案）后血清抗体未转阳的受种者中，超过 90% 都出现了明确的初免迹象。接种两剂次后（每次间隔 4 个月），两种方案均达到了非常高的血清阳转率（>95%）。免疫战略咨询专家组强烈建议 GPEI 继续开展其完整的 IPV 研究议程，尤其是要明确初种免疫应答的持续时间和质量，并把相关研究结果向免疫战略咨询专家组 IPV 工作组通报。

免疫战略咨询专家组 IPV 工作组第三次会议的主要议题是：在全球证实消灭所有 3 种脊灰血清型之前，在常规免疫接种规划中由含 2 型成分的口服脊灰疫苗（即，三价 OPV）改用仅含 1 型和 3 型成分（二价 OPV）的疫苗，其可行性和可能的先决条件。提出这种转换的依据是：虽然野生型 2 型脊灰病毒已被消灭，由 2 型疫苗相关麻痹性脊灰（VAPP）和 2 型循环疫苗衍生脊髓灰质炎病毒（cVDPV2）所致的麻痹型脊灰病例时有发生。免疫战略咨询专家组认同这一依据，但仍担忧从三价 OPV（tOPV）转为二价 OPV（bOPV）后，有可能会分散一定精力，导致消灭野生型病毒的目标不能顺利实现；因此，免疫战略咨询专家组要求该工作组听取非洲区（AFR）和东地中海区（EMR）的意见。免疫战略咨询专家组同意，在未来 12 个月内，该规划应进一步评估启动 tOPV 转 bOPV 的先决条件、风险和效益、可行性以及对免疫接种程序的影响。此项评估必须包括与疫苗生产厂家的对话，尤其是必需讨论重启 tOPV 生产可能造成的影响。应特别注意：

⁶ 见 No. 35, 2009, pp. 349-360.

在确定 tOPV 转 bOPV 的时机时，应将其与消灭脊灰的重要里程碑事件的实现紧密结合，从而尽可能减少其对野生型脊灰病毒消灭工作所带来的潜在风险。

免疫战略咨询专家组注意到，该工作组已经根据低价IPV备选方案的新信息，重新探讨了“脊灰消灭后时期在低收入地区使用IPV的政策”这一课题。免疫战略咨询专家组同意，该工作组目前应把工作重心放在进一步明确消灭脊灰后IPV的使用标准（如：覆盖率和cVDPV风险）以及使用方式（如：接种程序和疫苗配方）。

循证审议过程和科研质量的分级

免疫战略咨询专家组此前已发现，“推荐分级的评估、制定与评价”（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)法在处理多个特定的免疫接种问题方面并不十分理想。因此，免疫战略咨询专家组鼓励其下设的证据分级和审核讨论小组专门就 GRADE 的使用提出适宜的调整方案，并在公布各项建议时应附上相应的文件说明免疫战略咨询专家组所采用的证据审核方法⁷。

在本次免疫战略咨询专家组会议，该小组就如何针对公共卫生规划中的疫苗使用制订循证建议，提交了一份指南草案⁸。自 2010 年 4 月以来，该小组与美国免疫接种实践咨询委员会（US Advisory Committee on Immunization Practices）、欧洲疾病预防控制中心（the European CDC）、德国免疫接种咨询委员会（German national advisory committee on immunization）和全球疫苗安全咨询委员会广泛交流，在其提交的指南草案中也大量采纳了这些单位的意见和建议。此外，由罗伯特·科赫研究所（Robert Koch Institute）组织的“合理制订免疫接种循证建议国际研讨会”于 2010 年 11 月召开；该小组在此次会议上与多个欧美国家的国家免疫技术咨询委员会的代表进行了交流。此外，该小组还直接与 GRADE 工作组开展了富有成果的合作。其中，该小组参加了 GRADE 工作组于 2011 年 1 月 13 日至 14 日召开的会议；在此次会议上，GRADE 有多项内容作了调整，使之更适合疫苗人群效应，并已可以纳入监测系统和疫苗安全数据。

免疫战略咨询专家组指出，该讨论小组提出的方案解决了此前存在的很多问题。免疫战略咨询专家组指出，该指南草案是（方法学上）一个重要的、及时的进步，值得在更广泛的范围内发布。该指南草案所提出的改进主要体现在：强调必须获得高质量的数据和对人群层面所获证据的扩展升级标准应提出更明确的指导意见。

免疫战略咨询专家组强调，免疫战略咨询专家组各工作小组应确定一些具体问题，以便及早进行分级并获得免疫战略咨询专家组批准。免疫战略咨询专家组同时指出，需要对工作组成员加强证据审核过程方面的培训。

免疫战略咨询专家组批准该小组编制一份节略版的指南，在纳入指导意见后，可在同行评议期刊上发表；此外，在该指南中也可使用一些较具体的实例，如 C 群脑膜炎球菌结合疫苗。免疫战略咨询专家组鼓励目前合作方与该小组正在开展的合作，尤其是要共同确定现行 GRADE 评分体系所存在的问题。免疫战略咨询专家组也建议，应寻求与 Campbell 协作网⁹和 Cochrane 有效实践与医疗保健组（Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group, EPOC）¹⁰建立联系。

⁷ 见 No. 22, 2010, pp.197-212。

⁸ <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

⁹ <http://www.campbellcollaboration.org/>

¹⁰ <http://epoc.cochrane.org/epoc-reviews>

免疫战略咨询专家组指出，为实现成功的证据审核和分级，世卫组织应确保所需资源是充足的。

霍乱疫苗：各区域实施免疫战略咨询专家组建议后提供的反馈

世卫组织于 2010 年 3 月公布了重新修订的《世界卫生组织关于伤寒疫苗的立场文件》¹¹。免疫战略咨询专家组指出，在霍乱呈地方性流行或流行的地区应用霍乱疫苗，可作为一项补充措施来促进水和卫生设施的改进，从而有效对抗霍乱。

近期也出现了数次严重的人道主义危机，包括巴基斯坦洪水和海地地震，其间霍乱暴发都成为突出的公共卫生事件。韩国的“国际疫苗研究所”(International Vaccine Institute)已制订了霍乱疫苗接种投资案例。

在过去的 20 年间，尽管所开展的监测还非常有限，每年上报世卫组织的霍乱病例仍超过 10 万例。因此，尽管人们更多关注的是发生人道主义危机或突发大规模暴发时出现的霍乱病例，但霍乱主要的疾病负担仍然是在地方性流行的国家中那种无声无息的、每年反复出现的暴发。对于此类国家，除改进水和卫生设施外，还应帮助其制订和实施霍乱疫苗常规免疫接种计划。高危地区应制订霍乱暴发应对计划，政府和发展合作方应为此类行动倡议提供支持。

由于存在彼此冲突的优先任务，人道主义危机有时会变得非常复杂。从海地的教训来看，由于该国的免疫接种系统十分薄弱、存在其他竞争性的人道主义需求以及霍乱疫苗不足，因此很难就该国使用霍乱疫苗的相对价值达成共识。不过，如果不予以接种霍乱疫苗，就可能导更多人死亡，并且也不能藉以获得更多的经验教训，以备未来能有效应对在非地方性流行区出现的霍乱暴发以及创新性地采取疫苗接种策略来控制暴发。免疫战略咨询专家组正在筹建人道主义危机中疫苗使用工作组 (Working Group on Vaccines in Humanitarian Emergencies)。该小组将认真探讨在发生人道主义危机时，如何使用霍乱疫苗和其他疫苗。

利用霍乱投资案例获得的证据，可用于指导对口服霍乱疫苗 (OCV) 的投入，并将其纳入一项综合性防控战略。该战略也包括了如何改进水和卫生设施的供应。该投资案例回顾了当前的全球疾病负担、疫苗调配的不同方案及其影响、成本和后勤支持以及建立霍乱疫苗储备。该全球投资案例认为，引进 OCV 以控制地方性霍乱流行是可行和经济有效的，尤其是免疫规划以儿童为优先接种对象时。该案例得出结论认为，中等规模的库存所需经费不多，但有非常重要的作用，并且可以成为霍乱呈地方性流行的国家持续引进常规霍乱疫苗的一条“通道”，还能在发生人道主义危机满足激增的需求。免疫战略咨询专家组将继续审议 OCVs 在霍乱地方性流行国家的使用，并审议是否有必要建立霍乱疫苗储备，尤其是在目前霍乱疫苗生产能力有限的情况下。

(Weekly Epidemiological Record. No.21, 2011, 86, pp. 205-220)

¹¹ 见 No. 13, 2010, pp 117 - 128。