

2006 年 11 月免疫战略咨询专家组会议：结论和建议

免疫战略咨询专家组（Strategic Advisory Group of Experts, SAGE）负责向 WHO 总干事提交多项相关问题的报告，其涉及范围从疫苗的研究开发到免疫接种服务的提供，以及将儿童免疫接种工作扩展至覆盖全部的疫苗可预防性疾病。2006 年 11 月 20~22 日，SAGE 会议在瑞士日内瓦召开。

免疫、疫苗和生物制品司的报告

WHO 免疫、疫苗和生物制品司（IVB, Department of Immunizations, Vaccines and Biologicals）司长报告了既往 SAGE 建议的落实进度，并重点介绍了这些建议对各机构组织，如全球疫苗和免疫联盟（GAVI）董事会和 WHO 区域性免疫技术咨询小组所产生的影响。SAGE 的作用正与日俱增，人们也日益期待它的出现和存在能改变全球的免疫议程。

令人振奋的是，各国政府正不断加大对免疫接种工作的投入。对 2006 年度来自 50 个符合 GAVI 资助条件的国家提交的财政可持续性计划进行分析后发现，未来数年间的资金投入总体上将大幅度上升（资金来源包括政府、GAVI、多边组织、双边组织和其他捐赠者）。全球免疫接种覆盖率正在上升，尤其是在 WHO 的非洲区和东地中海区。然而，令人担忧的是，WHO 东南亚区的免疫覆盖率停滞不前，在一些世界人口大国，3 剂次百白破疫苗（DTP3）的覆盖率也未见起色，而提高 DTP3 覆盖率将极大地降低死亡率。

IVB 的各个咨询和指导委员会（包括 SAGE）所涉及的范围和所承担的职责目前正在审核之中。经过广泛的协商后，一份相应的报告预期于 2007 年 1 月出台。2007 年 4 月的 SAGE 会议将讨论该报告。

来自 GAVI 的报告

GAVI 执行秘书汇报了第一阶段的资助成果。截至 2006 年年底，得益于 GAVI 的支持，约 230 万例死亡得以避免。在第二阶段，GAVI 将继续实施相得益彰的两项方针——引进新疫苗；加强疫苗配送服务——从而使这一影响在第二阶段得以延续。GAVI 将把三分之二的财政支持用于疫苗采购，并将与其他捐赠者一道为“加强卫生系统”提供更广泛的支持。

对新疫苗的所有资助将采取联合投资的途径，并根据各国的支付能力将其分为 4 个类别（最贫穷国家、中度贫穷国家、轻度贫穷国家以及刚经历战乱冲突的脆弱国家）。

两项新的筹资案例（分别针对轮状病毒疫苗和肺炎球菌结合疫苗）将于 2006 年 11 月提交给 GAVI 董事会审批。GAVI 仍将在很大程度上继续依赖 WHO 针对免

疫政策支持所提出的技术建议。执行秘书重点介绍了两项新的筹资倡议 — “国际免疫筹资机制” (IFFIm, International Finance Facility for Immunization)和“疫苗先期市场承诺”(AMC, Advanced Market Commitments for vaccines), 并强调指出, 项目成果的可测量性将是成功发挥筹资杠杆作用的关键因素。

SAGE 强调了获得 GAVI 的定期报告对 SAGE 会议的重要性, 并愉快地接受了 GAVI 关于 SAGE 主席参加 GAVI 董事会会议的邀请。

区域重点、主要政策以及具体实施过程中出现的问题

美洲区、欧洲区和西太平洋区的区域办事处都提交了相关报告。这三个区域都调整了工作重点, 以与 WHO-UNICEF 《全球免疫远景和战略》的框架相一致, 并正在为加强各国的监测能力而努力。

美洲区

美洲区的战略远景包括: 制定有关策略, 提高疫苗接种率, 以地区为单位, 所有疫苗的接种率要达到 95%; 在 2010 年前消除风疹和先天性风疹综合征; 将工作重心从儿童免疫逐步过渡至家庭免疫, 在更大范围内实现对疫苗可预防疾病的防护; 在适当的时候引进轮状病毒疫苗、肺炎球菌疫苗、季节性流感疫苗和人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗, 从而促进发病的下降; 实施相关计划, 加强国家在引进新型疫苗和使用不足的疫苗时进行循证决策的能力, 并为深入开展经济学研究提供额外支持; 推广法律和财政手段, 确保在引进新疫苗的同时能维持免疫接种的持续发展; 推动有关各方更广泛地参与周转基金。周转基金的资本有待增加, 且面临着日益增大的资金缺口: 预计至 2012 年资金缺口约达 4000 万美元。美洲区正在动员财政资源来填补这一缺口。在消除风疹和先天性风疹综合征方面, 美洲区办事处预计 2010 年前可实现该目标。

美洲区承认, 在提高免疫接种覆盖率方面仍有很多工作要做; 每 3 名儿童中就有 1 名生活在高危的、接种工作能力低的地区, 这些地区疫苗覆盖率不足 80%。

引进 HPV 疫苗是目前加勒比地区的一项重点工作。该地区宫颈癌的疾病负担位于全球最高之列。

引进轮状病毒疫苗的工作正在开展中: 8 个国家已于 2006 年引进了该疫苗。迄今为止的上市后监测未检测到肠套叠发病率的升高, 但仍需要加强监测工作。美洲区区域办事处拟详细记载引进轮状病毒疫苗后的相关经验教训, 以供其他国家和区域借鉴。其中需要重点关注的问题是: 引进轮状病毒疫苗后对冷链容量的需求会大幅增加。

欧洲区

欧洲区 2008-2013 年战略计划的目标是: 在卫生系统总体不断加强的大环境下, 通过加强疫苗免疫系统为更多的人口提供保护, 并对免疫工作的可持续性和当地能力建设产生实质性影响。尽管从国家层面来看, 大多数国家的 DTP3 覆盖率已

经达到 95%以上，但在各国内部和不同国家之间接种率差异很大，且每个国家都还存在低接种率人群。战略计划同时呼吁加强监测和监督能力，包括发展实验室网络、保障免疫工作的质量和安全性、以及改进合作关系、宣传和信息沟通。

欧洲区域委员会在 2005 年的会议上批准了一项旨在“通过 2010 年消除麻疹、风疹并预防先天性风疹综合征，加强国家疫苗免疫系统”的决议。欧洲区的所有国家都常规接种 2 针麻疹疫苗；除了一个国家外，其他所有国家都已将风疹疫苗纳入常规免疫计划。消除麻疹和风疹的目标也意味着为加强常规免疫服务提供了契机。

为了应对公众对疫苗免疫工作的消极印象，欧洲区将信息公布和宣传作为工作重点，其中包括推广“疫苗安全网”倡议和开展“欧洲免疫周”活动。为加速新疫苗的引进，欧洲区正在向各国提供支持，帮助它们开展循证决策。已引进了各种将评估和培训工作整合在一起的新方法和工具；其总体目标是加强监督和监测能力。

西太平洋区

2005 年 9 月，西太平洋区域（西太区）委员会签署通过了两个目标：在 2012 年前消除麻疹并将 5 岁儿童慢性乙肝病毒携带率（以乙肝表面抗原阳性为指标）降至<2%，并以此作为过渡目标，为最终实现慢性乙肝病毒携带率降至<1%的区域性目标奠定基础。

目前来看，西太区在实现这些目标方面进展迅速，且同时保持着无脊灰的状态。西太区成员国和太平洋岛国中有 50%以上的国家报告称已阻断了麻疹病毒的传播。然而，在太平洋岛国中这种阻断状态仍是相当脆弱的。

西太区面临的巨大挑战是公平性问题。本区域内仍有 310 万名儿童无法获得完全的基础疫苗保护，其中 90%以上生活在 6 个国家。各地免疫覆盖率不尽相同，有很大的差别。另一项挑战则是各国如何保持连续的疫苗供应，尤其是那些目前依赖进口疫苗的国家。最后一项挑战则是如何确保尽快让所有儿童享受到新疫苗的保护。目前，该区域 37 个国家中已有 19 个国家引进了 B 型流感嗜血杆菌(Hib)疫苗，但西太区新生儿中只有不到 4%的儿童接种该疫苗。

免疫接种计划的重点工作是：加强常规免疫服务，包括测量绩效和促进财政的可持续性；建立综合性的哨点监测系统，为引进新疫苗做好准备；将“扩大免疫规划”（EPI, Expanded Program on Immunization）纳入卫生体系的总体发展规划。

来自各咨询委员会的报告

全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）是WHO设立的临床和科研专家咨询机构，负责处理可能具有全球重要性的疫苗安全问题。GACVS主席提交了该委员会在 2006 年 6 月 6~7 日召开的会议上所提出的主要建议。¹

¹ 见No. 28, 2006, pp. 273–278.

从现有证据来看，GACVS 既往关于“硫柳汞用于疫苗是安全的”的声明依然有效。至于“婴儿期可能会有潜在的与疫苗相关的免疫系统超负荷”的问题，GACVS 得出结论认为现有证据并不支持“当前使用的疫苗会削弱或损害免疫系统”的假说。根据 SAGE 的要求，GACVS 的下一次会议将审议以下三项议题：进一步审核流行性腮腺炎疫苗株的安全性、肺炎球菌结合疫苗的安全性、大流行性流感疫苗的安全性。此外，GACVS 还将审视青春期疫苗接种和发生偶合病症（如自身免疫疾病）的现象，因为在引进 HPV 疫苗或其他青春期疫苗免疫时人们可能会因此而怀疑其间存在的相关性。

SAGE 重申了 GACVS 工作极其重要，并强调了该工作组的中立立场。一方面，GACVS 澄清了对于某些疫苗可能会造成损害的怀疑是没有根据的；另一方面，当某种疫苗和某种不良事件之间的确存在相关性时，GACVS 也一贯直言不讳。很显然，需要开展进一步的工作，确保 GACVS 的结论和建议能传递至各区域的技术咨询小组和各国卫生主管部门。

WHO 生物制品标准化专家委员会（Expert Committee on Biological Standardization）制订了全球规范和标准，以确保生物医药制品的质量，其中包括制定疫苗资格预审的质量、效能和安全性技术规范。

在 2006 年 10 月 23~27 日召开的会议上，生物制品标准化专家委员会制定了三项新的书面标准，即 HPV 疫苗标准、脑膜炎球菌结合疫苗标准和疫苗稳定性评估的监督管理要求。该委员会也制订了 15 种新的参比制剂：这些参比制剂是全球性的测量标准，可指导各生产厂商和监督管理部门对生物性药剂的活性进行测量。

SAGE 注意到，WHO 参比制剂的制定在很大程度上依赖于 WHO 国际生物标准实验室（International Laboratory for Biological Standards）。该实验室设在位于英国波特斯巴（Potters Bar）的英国国家生物标准研究所（NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control）内。SAGE 指出，WHO 参比制剂项目的可持续性是十分重要的，WHO 和 NIBSC 应与其他利益相关方一道制订业务计划，以确保这一全球公共卫生资源的长期安全性。

SAGE 也注意到，书面标准的制定需要经过广泛的全球论证过程，这一过程以学科为出发点，但同时也需要动用大量资源。应继续对此类标准的制定工作提供支持；同时，相关标准应及时响应全球疫苗免疫业界的需求，尤其是用于疫苗的资格预审。各免疫合作伙伴对该专家委员会的工作目前尚不是很了解，故 SAGE 建议该委员会进一步加大工作力度来推广他们经深思熟虑后得出的成果，并向更广泛的疫苗免疫业界介绍其相关工作的意义。

大流行性流感疫苗

WHO 秘书处向 SAGE 介绍了 H5N1 禽流感疫情的现状以及 H5N1 疫苗开发的最新结果。SAGE 也了解了 WHO 关于增加大流行性流感疫苗的全球行动计划。

流感疫苗的全球生产主要集中在 9 个工业化国家。三价疫苗（15 µg 血凝素抗原）年产量约为 3.5 亿剂，用于预防 2 种甲型流感病毒和 1 种乙型流感病毒。如果用现有的生产能力转产单价疫苗，理论上现有的大流行性流感疫苗最大年产量（现有抗原含量水平和假定为等量产出量）为 10 亿剂。疫苗的剂量最终还要受到所生产疫苗的类型的影响，因为全病毒疫苗或含佐剂疫苗可能需要较少的抗原量。从当前的趋势来看，全球流感疫苗年产量到 2009 年可能会翻一番还要多，季节性流感疫苗年产量可达 7.8 亿剂，意味着单价疫苗的年产量可望达到 20 亿剂。一旦发生流感大流行，与全球的需求量相比，疫苗仍有数十亿的缺口。

WHO 的全球行动计划确定了三项主要的措施来增加大流行性流感疫苗的产量。这三项措施是：增加季节性流感疫苗的接种量，藉以刺激市场吸引力，从而增加生产能力；不考虑季节性流感疫苗的需求，增加或建立大流行性流感疫苗在工业化国家和发展中国家的生产能力；采用新技术进行疫苗研发。

分享具有大流行潜能的流感病毒分离株的过程和将此类病毒的序列信息输入公用数据库的过程都一再受到质疑。秘书处注意到，WHO 已经制订了工作程序来加快病毒株的传递以及序列信息的发布。该程序参见 WHO 网站：

(http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/h5n1sequences2006_08_23/en/index.html).

SAGE 要求，应获得更多有关大流行前疫苗使用情况的信息，包括疫苗储备的益处以及将这些备选的疫苗提供给发展中国家或其他国家的可能性。

SAGE 建议，鉴于流感疫苗研究势头正旺，应继续开展针对具有大流行潜力的其他流感病毒亚型（如 H7）的疫苗研发工作，而不仅局限于 H5N1。

迄今为止，参加 H5N1 备选疫苗临床实验的主要是健康成人。SAGE 强调，在儿童和免疫抑制者中开展安全性和免疫原性评估也是非常重要的。

WHO 应确保样本和疫苗株在国际间能不受限制地共享。

免疫筹资和“疫苗先期市场承诺”（AMC）机制

对最贫穷的国家来说，如何筹资购买、接种疫苗是一个现实的挑战。从 2006 年至 2015 年，要在 72 个符合 GAVI 资助条件的国家中实现《全球免疫远景和战略》框架所提出的目标，需要约 350 亿美元的花费，而目前资金缺口高达 110~150 亿美元。填补这一缺口就需要传统筹资者（双边组织和本国政府）和 GAVI 增加资金投入，也需要开发非传统的途径来为免疫工作投资，这些非传统的途径包括：国际免疫筹资机制、多边债务减免行动、国际开发协会（International Development Association）的“buy-downs”（一种根据项目执行情况确定还贷数额的资助方式）和“疫苗先期市场承诺”机制（AMCs）。

AMC 机制的实质是捐赠者之间达成的一种协议：在固定的市场用量下（疫苗剂量）担保以事先约定的固定价格出售某种疫苗，而该疫苗也应满足某种预先规定的“目标产品规格”。作出这种担保的前提是：接受疫苗的（发展中）国家同意共同支付拟购买的疫苗。

一旦该承诺到期，疫苗生产商（他们已经从补贴中获益）有义务或是继续根据合同以发展中国家能够长期承受的价格销售疫苗，或是许可其他生产商使用其技术。理论上，AMC 框架既可鼓励第一代疫苗的研发，也可促进之后的、经改良的疫苗的研制。

现已提出了肺炎球菌疫苗 AMC 试点。此项 AMC 需资金 15 亿美元，将由 GAVI 和世界银行承担；一个独立的咨询委员会为该项目提供建议。

已确定了 WHO 的三项主要任务：（i）通过 SAGE 提出针对“目标产品规格”的建议；（ii）对符合 AMC 条件、拟通过联合国相应机构购买的产品进行资格预审；（iii）针对循证决策、优先重点的确定、新疫苗引进和卫生系统筹资等向符合 AMC 条件的各国政府提供技术性建议。

SAGE 建议 WHO 承担这些职责。

“目标产品规格”将规定所应达到的公共卫生绩效标准——如，在目标人群中的有效性和其他相应的测量指标，如全程免疫所需要的剂次、与现有配送系统的兼容性（如接种程序、温度稳定性）、免疫力持久性以及与其他公共卫生干预手段不互相干扰。讨论时，专家也建议目标产品规格应包括可降低系统成本（尤其是冷链成本）的要素，如规定疫苗的剂型和包装瓶的大小。

SAGE 认为，此项行动倡议是非常重要的，因其可显著促进发展中国家引进新疫苗或迄今为止价格无法承受的疫苗。SAGE 乐意承担分配给自己的职责——即，审核 WHO 关于“目标产品规格”的提议，针对最适宜的规格提出建议。

SAGE 建议，GAVI 秘书处、世界银行和 AMC 独立咨询委员会应进一步改进和明确 AMC 的运作机制，消除那些可能影响 AMC 顺利实施的潜在障碍。

SAGE 建议，应更深入地探讨疫苗免疫接种系统所需要的资金投入，以支持符合 AMC 条件的国家（这些国家同时也是符合 GAVI 资助标准的国家）引进肺炎球菌疫苗。SAGE 同时建议，应就不同的共同支付方式对符合 AMC 条件的国家的免疫筹资所产生的影响进一步建立模型，并采用更准确的各国未来的需求估计值开展研究。

肺炎球菌结合疫苗

肺炎球菌疾病在全球都是致病致死的主要原因。据 WHO 估算，每年有 70~100 万儿童死于肺炎球菌疾病；其中多数死亡儿童是发展中国家不能充分享受

免疫服务的儿童。在已有某种医学情况（如 HIV/AIDS）的成人和老年人群中，该病也构成了严重的疾病负担。

许多工业化国家已引进并使用一种安全有效、已获上市许可的 7 价结合疫苗（PCV-7）。虽然 PCV-7 中不含某些在发展中国家引发肺炎球菌疾病的一些主要的血清型，但 PCV-7 仍可使这些国家肺炎球菌疾病的死亡率和患病率大幅降低。如果建议发展中国家引进 PCV-7，则可促进 PCV-7 产量的增加和价格的降低。如果有其他具有类似的甚至更广谱的保护功能的肺炎球菌疫苗面市，各国可自行决定是否改用另一种产品。PCV-7 的使用可推动以后的肺炎球菌疫苗的引进。

SAGE 认识到，在婴幼儿和老龄人群，特别是 HIV 感染者中，肺炎球菌疾病是严重病症和死亡的重要原因。在发展中国家不能充分享受免疫接种服务的人群中，肺炎球菌疾病的疾病负担最重。

SAGE 认识到，肺炎球菌结合疫苗在工业化国家和发展中国家的许多场合都已被证明是安全有效的。

SAGE 认为将肺炎球菌结合疫苗纳入国家免疫规划应成为一项优先重点；SAGE 支持引进现已获上市许可的 PCV-7 疫苗。此项建议基于从许多不同地点获得的流行病学资料和疫苗-影响资料。

如果一个国家 5 岁以下儿童死亡率大于 50‰，或儿童年死亡人数 > 50,000 人，则应在其免疫规划中优先引进 PCV-7。

SAGE 鼓励各国针对肺炎球菌侵袭性疾病开展相应的监测，以确定基线值，监测疫苗接种的影响，其中也包括替代性疾病的发生和数量。在发展中国家引进 PCV-7 的初期，开展疫苗监测的重要性是不言而喻的。

疫苗可预防性疾病的发生率（即，由疫苗血清型引发的严重疾病的比例和肺炎球菌疾病发病率的乘积）可用于预测肺炎球菌结合疫苗可能产生的影响。如果本国没有疫苗可预防性肺炎球菌疾病发生率的估算值，则可根据具有相似流行病学特征的人群中所获得的数据进行推算。WHO 及其合作伙伴将为开展此类估算提供技术援助，以推动当地的决策过程。

HIV 感染者中肺炎球菌病的疾病负担明显较高。鉴于肺炎球菌结合疫苗在已感染 HIV 的儿童中使用后是安全有效的，SAGE 推荐在那些 HIV 肆虐的国家中引进 PCV-7，并鼓励开展 PCV-7 对 HIV 感染人群影响的评估。

其他已有疾病（如地中海贫血）患病率较高的人群发生肺炎球菌病的危险也较高，因此也应接种 PCV-7。

与 WHO 关于新疫苗的立场相一致的是，PCV-7 可以较容易地被纳入常规免疫接种规划，可与婴儿期接种的其他疫苗（如 DTP、乙肝疫苗、Hib 疫苗和脊髓灰质炎疫苗）同时在不同部位接种。应在 6 月龄前开展 PCV-7 的常规免疫接种，以充分发挥疫苗的效益；最小接种年龄为出生后 6 周。

两种接种程序的效力已得到证实：（1）第 6 周、10 周和第 14 周各接种 1 次；（2）第 2 个月、第 4 个月和第 6 个月各接种 1 次。在第 12~15 月龄时给予加强免疫。至于其他可能的接种程序（如，使用不同的剂次或不同的剂次间隔，有或无加强免疫）是否符合成本效益还需要获得更多的信息。某些国家正在采用其他接种程序（如 2 针基础免疫，1 针加强免疫），他们的经验对于 GAVI 支持的国家在开始引进 PCV-7 或审核其使用方法时是非常重要的。虽然对于符合 GAVI 资助条件的国家来说，对儿童晚些时候（周岁时）再接种一针在具体操作上可能并不容易，但还是有一些适宜的机会可以接种一针 PCV-7，如与麻疹疫苗同时接种。各国一旦获得相关信息应予以评估，根据预期影响、成本效益比和可行性选择最适宜的接种程序。

严重侵袭性肺炎球菌疾病对儿童仍然是一个威胁，引进疫苗后，通过同时对 1-5 岁儿童接种一剂次疫苗可使个体和社区人群水平的保护效果达到最大化。各国应确定实施该策略的可行性，如果可行，引进疫苗第一年即应对 1-5 岁儿童进行免疫接种。

若有其他的适合婴幼儿免疫接种的肺炎球菌疫苗制剂上市，使用 PCV-7 的国家可以对是否值得转用其中某个疫苗制剂进行评估。

根除脊髓灰质炎

根除脊髓灰质炎咨询委员会（Advisory Committee on Polio Eradication, ACPE）主席向 SAGE 报告了新的脊髓灰质炎暴发应对国际标准和新的消灭脊灰的方法，包括新的临床试验数据表明出生时给予单价口服脊髓灰质炎疫苗（OPV）与给予三价 OPV 相比，其 I 型脊灰病毒抗体的血清阳转率要高 2 倍。ACPE 重申了在全球开展消灭脊髓灰质炎的可行性以及 4 个尚未实现消灭目标的国家（阿富汗、印度、尼日利亚和巴基斯坦）的战略重要性。这 4 个国家中，未能在所有儿童中接种疫苗仍对全球消灭脊髓灰质炎构成严重挑战。ACPE 建议应确保对所有来自流行区的旅行者（无论其年龄或免疫状况如何）实行免疫，以进一步降低输入脊髓灰质炎的风险；ACPE 提议，应依据《国际卫生条例》（2005）的有关条文将此项建议列为常规。

虽然 SAGE 赞赏在缩小脊髓灰质炎传播的地理范围方面所取得的进展，不过，SAGE 仍警告说，如果脊髓灰质炎流行国家和先前的一些主要捐赠国的政治领导人满足于现状，“全球消灭脊髓灰质炎行动倡议”仍有可能遭受挫折。SAGE 尤其对尼日利亚的现况感到忧虑，目前尚不清楚该国的地方当局是否明白单凭“强化免疫日”（“immunization plus days”）活动是不足以阻断所有病毒株的传播的，

需要立即辅以大规模的“扫荡”式免疫活动，并改进常规免疫的质量。SAGE 赞同 ACPE 的评估意见，即消灭脊髓灰质炎是可行的，但同时也强调其前提是印度、尼日利亚和巴基斯坦的政治领导层能建立对补充免疫活动（SIAs）的直接监督机制，确保承诺并提供用于免疫全体儿童的相关资源。

SAGE 得到了最新的信息，即阻断脊髓灰质炎传播和停止开展脊髓灰质炎免疫活动之后，为降低和管理脊髓灰质炎重新输入或重新出现的长期风险所采取的综合策略。SAGE 也听取了目前正在进行的重要工作计划的介绍，该计划将评估有哪些可能的策略来降低灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV）的成本，以供那些拟在脊灰消灭后时期引进此类疫苗的国家使用（例如，将 IPV 单剂剂量减少或减少接种次数）。

SAGE 强调，有必要使疫苗生产厂家、国家监督管理部门和其他利益相关方全面了解脊灰消灭后时期相关计划的进展，可行的机制如召开 OPV 和 IPV 生产厂家的年度会议。SAGE 强调掌握这方面的进程和发展的重要性，因其与脊灰消灭后时期的计划密切相关，也与 SAGE 在更大范围的工作（如长期免疫政策、联合疫苗以及其他一些问题）有关。

全球免疫监督和监测框架

易流行疾病（epidemic-prone diseases）和疫苗可预防性疾病的监测正在发生变化。易流行疾病的监测目前主要基于以下双重概念：针对传染病和新发疾病（如脑膜炎和出血热）的“特定威胁监测”（需将流行病学系统与实验室系统有效联系）；疾病发现、确认、风险评估、沟通和应对。全球疫苗免疫监督和监测框架以及新版 IHR 应基于一个共用平台，并应通力合作，互相支持。在全球监测的大背景下，全球框架也可支持：为监测的核心功能提供协调一致的投入；加强应对准备、监测、监督和反应能力；共同为实验室基础设施和交叉培训提供投入。

全球框架阐述了两个策略性领域：监测疫苗可预防性疾病；监督免疫接种工作。其辅助功能，即为监测和监督提供资金被补充为第三个策略性领域。继介绍全球框架的背景和现状之后，文件详述了各国在区域办事处和免疫合作伙伴的支持下应予实现的目标。

全球框架的远景是：至 2010 年，建成用于监测疫苗可预防性疾病和监督免疫项目绩效的一体化的流行病学、实验室和项目监督网络。该网络将为测量疫苗接种的影响以及为最大程度地实现疫苗在各国、各区域和全球的安全、有效和公平的使用提供高质量的信息，从而减少或消除疫苗可预防性疾病的疾病负担。

SAGE 在对全球框架文件做了一些修改后批准了该文件。修改之处包括：通过举例说明部分疫苗可预防性疾病是如何被收入新版 IHR 的（因为这些疾病构成了具有国际影响的公共卫生紧急事件），加强了全球框架文件与 IHR 之间的联系；在“前方之路”（Way forward）部分，就如何在地方水平实施本战略提出了运作指导意见；在促进数学建模部分确定了要使用的一些关键的流行病学信息；强调了

一些监督项目完成情况的调查和验证估算值的调查所取得的最新进展，例如目前建议多指标组群调查（Multiple Indicator Cluster Surveys, MICS）应每三年开展一次，而不是以前要求的每五年一次。

SAGE 建议，WHO 应专门针对全球框架制订一份明确的宣传计划。

脑膜炎球菌疫苗：存在供应短缺的风险

脑膜炎球菌性脑膜炎的疫情在非洲“脑膜炎地带”周期性地暴发。最近一次大规模暴发发生于 1996~1997 年间，累及 10 个国家的 22 万多人。疫情呈季节性，发生于 12 月至 5 月间的旱季。

2006 年报告的病例数比 2005 年激增了 5 倍。在马里、尼日利亚和苏丹等国，考虑到过去几年间脑膜炎的发病率持续较低，2006 年发病率的激增尤其令人担心。与此同时，一种新型的 A 群脑膜炎球菌菌株在“脑膜炎地带”数国中的检出率日益增加。将这两种现象结合起来分析，未来数年间出现新疫情的可能性是非常大的。

在非洲，对脑膜炎暴发的控制措施主要是开展大规模多糖疫苗免疫接种。近年来，由于疫苗需求的不确定性以及多价多糖疫苗和新型脑膜炎球菌结合疫苗的面市，脑膜炎球菌 AC 多价多糖疫苗的供应商已急剧减少。结果，在 2005~2006 年脑膜炎流行季节，现有的供应商无法满足需求。对 2006~2007 和 2007~2008 年流行季节而言，2 价和 3 价多糖疫苗的供应量为 2830 万剂，而需求量约为 8000 万剂。假定 5 个高危国家中有 70% 的人口需要接种疫苗，潜在的缺口达 5280 万剂。SAGE 对这种因供应有限而可能造成的公共卫生危害深表忧虑。WHO 正在考虑所有可行的替代措施以确保进一步的供应，并一直与 2 家主要的疫苗生产厂家（赛诺菲·巴斯德生物制品公司和葛兰素史克生物制品公司）保持磋商。然而，在 2006~2007 年流行季节到来之前，并不能立即指望疫苗产量会有所增加。

解决疫苗短缺的一个可能策略是减少疫苗单剂剂量，其前提是低疫苗剂量具备足够的免疫原性。不久前，无国界医生组织的研究机构 Epicentre 和挪威公共卫生研究所在乌干达开展了一项临床试验，对低剂量的赛诺菲·巴斯德 4 价疫苗的免疫原性进行了评估，其初步结果已提交给 SAGE。

该研究共纳入约 750 名年龄在 2~19 岁间的志愿者。研究表明，在普通人群中，使用全剂量的五分之一后对 A 群和 C 群脑膜炎球菌的血清杀菌活性（SBA）血清阳转率较低，但对于 W135 群和 Y 群而言反应并不逊色于全剂量。然而，对 A 群脑膜炎球菌而言，SBA 血清阳转率（定义为 SBA 增加 ≥ 4 倍和 SBA 效价 $\geq 1:128$ ）在低剂量组为 77.2%（95%可信区间：71.7~82.7），全剂量组为 86.2%（95%CI：82.2~90.2）。对既往未接种过疫苗的人群（接种前 SBA $< 1:128$ ）分析，SBA 血清阳转率在低剂量组达 92.2%（95%可信区间：87.0~97.4），全剂量组为 94.6%（95%CI：91.0~98.2）。这些结果与以前两项在成人中进行的研究结果是相

一致的。这两项研究的结果分别发表于 1982 年和 1985 年，它们都证实了脑膜炎球菌多价多糖疫苗低剂量也具有免疫原性。

SAGE 对这些结果进行了审核，但同时注意到需要对相关资料作更翔实的审核。SAGE 注意到，这些结果是 4 价赛诺菲·巴斯德疫苗的结果，而目前储备用于应对脑膜炎暴发的则是 2 价赛诺菲·巴斯德疫苗。SAGE 要求召开一次紧急的专家咨询会议，对所有有关低剂量免疫原性的资料进行审核。

SAGE 认识到，按目前的形势，非洲“脑膜炎地带”发生脑膜炎流行的威胁迫在眉睫，而疫苗供应又存在严重短缺。SAGE 得出结论认为，一旦在疫苗短缺的情况下发生脑膜炎流行，流行国家的主管部门应开展风险-效益分析，明确在大规模疫苗接种活动中使用经注册的多价多糖疫苗的低剂量接种所能带来的公共卫生效益，从而得以为更多的人群提供保护。此外，也可考虑仅为那些最高危的年龄组（年龄上限为 15 岁以下，而不是 29 岁以下）提供免疫接种。

麻疹死亡率的下降：策略的调整

SAGE 审核了其下设的麻疹工作组的报告，考虑了根据工作组提议、草拟的关于首剂麻疹疫苗的接种年龄、常规第 2 针的复种和时间安排、以及麻疹 SIAs 间隔时间的建议。

SAGE 采纳了麻疹工作组提出的意见：在麻疹广泛传播、死亡率较高的地区维持首剂麻疹疫苗接种年龄不变（9 月龄）。如传播水平已大幅度下降（如，经过高质量的全国性 SIAs），可将接种年龄从 9 月龄提高至 12 月龄，这应该是一种合理、可取的免疫政策改变。然而，在改变之前，政策制定者必须核实当地婴儿接种麻疹疫苗的实际年龄、与 9 月龄接种首针相比，12 月龄接种首针可望达到的覆盖率、年龄别麻疹发生率，并比较 9 月龄和 12 月龄接种首剂麻疹疫苗的免疫原性和有效性。

至于在常规免疫中是否复种第 2 针麻疹疫苗，SAGE 强调的原则是：只有当第一针麻疹疫苗覆盖率达到和保持在高水平，且麻疹传播已降至低水平时（表明当地的常规免疫项目运行良好）才可考虑复种。需要开展更深入的分析 and 咨询，以明确采用哪些标准来测量常规免疫运转是否良好、覆盖率是否足够高，以至于可以通过常规复种获益。

关于 SIAs 的最佳间隔，SAGE 注意到有大量的实例表明：迟迟不开展后续 SIAs 往往导致大规模的暴发（如在巴西、肯尼亚和乌干达）。SAGE 赞同由美洲区域办事处制定、被非洲区域麻疹技术咨询小组所采纳的方法：后续 SIAs 应在易感儿童数积累达到一个出生队列前进行。经验表明该方法对免疫项目用处很大，可足够准确地防止麻疹的大规模暴发。

SAGE 得出结论认为，各国、各区域如已制定了降低麻疹死亡率的目标，应将其资源集中用于提高首剂麻疹疫苗的覆盖率和定期开展高质量的 SIAs；SIAs 间隔

时间视易感儿累积速度而定。在对免疫程序作出任何改变（如，提高首剂麻疹疫苗的接种年龄或在常规免疫中复种第 2 针）之前，应审阅本国的具体信息，其中包括免疫规划工作质量和麻疹流行病学信息。

优化免疫程序

一份概述性报告阐述了 WHO 免疫、疫苗和生物制品司（IVB）关于优化免疫程序的研究议程，并重点介绍了目前正在进行的三个重点项目：评估发展中国家婴儿免疫接种的及时性；优化结合疫苗的免疫程序；更新和完成免疫接种序列的免疫学理论基础。优化免疫程序的总体目标是了解哪些程序将实现以最低的总体成本最大程度地减少发病。

一个针对免疫程序、分两个阶段开展的项目已将其第 1 阶段的结果提交给 SAGE。研究人员利用 55 个国家中 24 月龄至 35 月龄儿童的人口和卫生调查（Demographic and Health Survey）资料（1997-2005），分析免疫接种延误情况。DTP1、DTP2、DTP3 和麻疹疫苗延误时间的中位数（75 百分位数）分别为 1 个月（2.9 个月）、1.5 个月（4 个月）、2.2 个月（5.4 个月）和 1.3 个月（4 个月）。实际接种年龄的中位数分别为 3 月龄、4 月龄、6 月龄和 10 月龄。超过 25% 的 DTP3 疫苗接种延误时间 > 5 个月。在该项目的第 2 阶段，研究人员还将观察疫苗接种及时性和疾病发生率之间的相关性；该研究还将纳入其他调查资料（如，使用多指标组群调查的结果）。

SAGE 赞赏在该领域开展的工作，并期待着收到最新结果的报告。对接种年龄的分析还可进一步扩展，例如：如果能获得相关信息，分析出生时疫苗接种情况；分析 DTP 不同剂次的时间间隔；从尽可能多的国家中获得最新资料；按 WHO 区域列举研究结果。

一份关于如何优化结合疫苗接种程序的概念性文件的框架方案已经提交给 SAGE。SAGE 工作组将进一步敲定一些目前仍模糊不清的领域，明确哪些研究是有价值的。

关于结合疫苗及其在与其他疫苗联合使用或同时服用时可能形成的相互作用，此前曾指出此类研究最好针对具体的产品开展。如果所有必需的分析都能按期完成，将在下一次 SAGE 会议上提交一份关于优化免疫接种程序的概念性文件。

HIV、结核和疟疾疫苗的未来展望

HIV、结核和疟疾每年导致约 800 万人死亡，占全世界总死亡人数的 13%。在许多区域，这些疾病同时流行，相互加剧，造成了严重的公共卫生危机，威胁着整个国家的发展。

HIV、结核和疟疾疫苗的研发面临着类似的挑战：缺乏对免疫保护影响因素的了解；需要定位免疫系统中的各种分区；尝试如何诱导体液免疫应答和细胞介导的免疫应答。

HIV 疫苗目前只有一项 III 期试验正在开展（使用赛诺菲·巴斯德公司的 ALVAC 疫苗，并使用 VaxGen 公司的 gp120 进行加强免疫）。试验地点在泰国。预期 2009 年出结果。如果该疫苗的确有效，可望在 2011 年获得上市许可。

现已有了几种很有希望的候选结核疫苗。进度最快的一种候选结核疫苗将于 2009 年启动 III 期试验。

据报道，葛兰素史克生物制品公司的候选疟疾疫苗 RTS, S/AS02 是唯一一种可望在 5~6 年后获得上市许可的疟疾候选疫苗。SAGE 获悉 PATH（适宜卫生科技组织）下设的疟疾疫苗开发部（Malaria Vaccine Initiative, MVI）和葛兰素史克生物制品公司已与 WHO 建立了合作伙伴关系，确保该临床试验资料在其类型、质量和关联性方面都能符合未来许可证颁发的要求，并最终对疫苗的使用提出建议。在决定是否引进疟疾疫苗时，应考虑疟疾疫苗能在多大程度上与其他正在开发中的疟疾控制措施（如，对婴儿的间歇性预防性治疗）或早已采用并推广的措施（如，分发和使用蚊帐）密切地结合在一起。

SAGE 充分认识到，为确保所有的临床试验能符合最高的科研、法律、伦理和监督管理标准，并确保社区参与试验过程，加强能力建设和开发临床试验基地是非常重要的。应在发展中国家发展此类试验基地，因为这些国家将会是疫苗的最大受益者。

鉴于复杂的科研问题需要通过新的疫苗技术予以解决，SAGE 鼓励研究人员和各国监督管理部门之间加强互动，及早讨论出现的问题。在 WHO 和其他国际机构举办的培训项目中，也应该就科研内容对政府监督管理部门的成员进行培训。

SAGE 认为“未来展望”专题是非常有意义的：它不仅是个信息平台，同时也有助于了解相关进展并为更好地指导疫苗开发过程提供了意见和建议。最后，SAGE 明确表示它完全支持 WHO 在 HIV、结核和疟疾疫苗开发领域与其他国际性和国家级合作伙伴间开展的密切合作；SAGE 确认，为促进全世界的临床试验符合最高的科研、监督管理和伦理标准，WHO 在制定相关政策、规范和标准方面的作用至关重要。

Weekly Epidemiological Record. No.1/2, 2007, 1-16