

## 2009年4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 总干事提供关于各类免疫接种问题的建议，其涉及范围从儿童免疫接种扩展至覆盖所有疫苗可预防疾病。<sup>1</sup>本次 SAGE 会议于 2009 年 4 月 6~8 日在瑞士日内瓦召开。

### 免疫、疫苗和生物制品司的报告

WHO 免疫、疫苗和生物制品司(Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, IVB)司长报告了既往 SAGE 会议所提建议的进展，介绍了全球发展的最新情况，并简述了 IVB 开展的重点工作，其中包括新免疫战略计划（2010~2015）的制订。WHO 疫苗立场文件所包含的相关建议摘要均可访问：[http://www.who.int/immunization/policy/immunization\\_tables/en/index.html](http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/index.html)。其内容均定期更新。配套文件正在制订之中，该文件可帮助免疫接种管理者根据新的 WHO 建议对免疫接种程序作出调整。

WHO 正准备对免疫接种服务未能达及的儿童开展分析，<sup>2</sup>其结果将于 2009 年 10 月供 SAGE 审议。WHO 各区域办事处将审议本区域内各国的经验。瑞士热带病研究所、美国疾病控制与预防中心（CDC）和 IMMUNIZATIONbasics 均为审议工作提供了大力支持。SAGE 建议，在开展此类审议时，应着重关注社会因素的影响、性别问题、金融危机的冲击以及确定有效干预措施的必要性。

已经加大投入以提高常规免疫接种率监测的质量，投入重点为：加强监测服务（例如，评估行政报告系统、通过调查确认以及确认月度数据）；改进应种人数（分母）数据的质量；WHO 和 UNICEF 作出更好的估算值（通过拓宽咨询途径、提高可重复性和透明度、以及估算不确定性）。

WHO 关于人乳头瘤病毒（HPV）疫苗的立场文件已于 2009 年 4 月 10 日公布。<sup>3</sup>美洲区的 2 个发展中国家已通过公共部门投资引入该疫苗，但疫苗价格偏高，导致许多资源有限的国家望而却步。虽然疫苗生产厂商已承诺以不盈利的价格或通过分级定价方案向发展中国家提供该疫苗，但目前并未见到明显进展。SAGE 对在 8 个发展中国家开展的不具备可持续性的小规模捐赠项目表示关注；也担心有些国家可能会迫于压力，而在缺乏必要资源的情况下，使用某种特定的疫苗。PATH 在秘鲁和乌干达开展的示范项目通过基于学校的接种都达到了较高的接种率。目前，正针对 HIV 阳性女性接种 HPV 疫苗的安全性和免疫原性以及采用不同剂量的免疫程序开展研究。

流行性脑脊髓膜炎疫苗供应国际协调小组（ICG）已储备了 1300 万剂脑膜炎球菌 AC 和 ACW 多糖疫苗。该库存的建立得到了 GAVI 联盟和欧盟人道主义援助办公室的支持。目前，正筹划在 2009 年底在布基纳法索利用 A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗开展预防性大规模免疫接种，资金来自 GAVI 联盟的投资项目，但目前尚在等待疫苗通过注册和资格预审。此后 2010 年将在马里和尼日尔开展类似活动。在本流行季节，乍得、尼日尔和尼日利亚均出现了流行性脑脊

<sup>1</sup> Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Geneva, World Health Organization, 2008 ([http://www.who.int/immunization/sage\\_page/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html); accessed May 2009).

<sup>2</sup> 见 No. 1, 2008, pp. 1-16.

<sup>3</sup> 见 No. 15, 2009, pp. 117-132.

髓膜炎病例。多数病例系脑膜炎奈瑟菌 A 群所致。在尼日尔和尼日利亚也分离到 W135 血清型，主要见于临近乍得的边境地区，而乍得此前发生了 W135 群所致的流脑暴发。ICG 已向这些国家提供了脑膜炎球菌 AC 和 ACW 多糖疫苗。SAGE 同时建议，应监测非洲国家间移民对脑膜炎发生的影响。

全球正在取得共识，拟制订一项综合性的病毒性肝炎防控战略，同时，将向世界卫生大会提交一份技术性文件。其他 WHO 区域正参照西太平洋区的成功经验和 SAGE 提出的建议，<sup>3</sup> 制订控制乙型肝炎的目标。

各区域已进一步开展活动，成立或加强各国的免疫技术咨询组（national immunization technical advisory group, ITAG）。

## 区域报告

### 非洲区

尽管此前有报告称非洲区的常规免疫接种率已有所提高，但在 2006~2007 年度出现了明显停滞。总的来看，未接种疫苗的儿童中有 80% 生活在 8 个免疫接种系统运转不佳的国家。非洲区区域办事处目前正在对未接种疫苗儿童进行流行病学分析，相关研究也正在科特迪瓦、肯尼亚和塞内加尔开展。近年来，随着“达及每一个县区”方针的实施，免疫工作有所进展，但薄弱的基础设施以及财力和人力的匮乏严重阻碍了免疫接种规划的实施。目前正在探讨创新性的策略（如，定期加强常规免疫接种活动）以应对这些挑战。

在非洲区，有关监测和免疫接种率资料的质量仍然很成问题。例如，在尼日利亚，卡诺州的一个地方政府虚报的儿童免疫接种率要比从免疫接种登记一览表核查的结果高出 4 倍。在国家、国家间和区域层面已采取措施来解决这一问题。

非洲区在引进和推广新疫苗和未充分得到应用的疫苗方面已取得了重大进展。96% 的国家已引进了乙型肝炎疫苗，80% 的国家已引进了 b 型流感嗜血杆菌（Hib）疫苗。南非已引进了肺炎球菌结合疫苗；2009 年将从卢旺达开始，有更多的国家引进该疫苗。

虽然近年来脊髓灰质炎出现疫情复燃现象，一些已多年处于“无脊灰”状态的国家出现了输入性野生型脊灰病毒（WPV）感染病例，但非洲区在降低麻疹死亡率方面进展显著，并已制订了更为雄心勃勃的目标：在 2012 年前将麻疹死亡率降低 98%。不过，这一目标可能面临威胁，一些捐赠者在支持补充免疫活动（SIAs）方面的兴趣有所下降，部分国家的常规免疫接种率依然低迷。

SAGE 对于非洲区在降低麻疹死亡率方面取得的成就感到鼓舞，并强烈建议各国和国际合作伙伴继续为降低麻疹死亡率的工作提供支持。SAGE 提议，非洲区区域办事处应在有总理和财政部长参加的高级别政治会议上大力倡导此项工作。

SAGE 对非洲区区域办事处为提高数据质量而作出的努力表示赞赏，并鼓励该区域办事处在发现监测系统出现问题时采取相应措施。

SAGE 建议，对一些新措施（如定期加强常规免疫接种）的有效性和成本-效果，应前瞻性地、认真地开展评估。

SAGE 注意到尼日利亚对免疫接种的政治承诺有所增强，但仍呼吁该国将这一承诺转化为行动，大力加强常规免疫规划和消灭脊灰行动。

### 东地中海区

东地中海区的常规免疫接种率有所提高，但阿富汗、吉布提、伊拉克、巴基斯坦、索马里、苏丹南部和也门尚未实现全国免疫接种率达到 90% 的目标。不过，阿富汗、吉布提、伊拉克和也门在免疫接种工作方面有所改善。影响巴基斯坦、索马里和苏丹南部免疫接种工作的因素包括：免疫接种系统薄弱、卫生资源的竞争、安全问题、财力方面的限制。为解决上述问题，已采取了一些措施，其中包括：评审国家免疫接种规划、实施“达及每一个县区”的免疫接种方针、以及在区域级免疫接种日/周开展“儿童健康日”活动、大规模免疫接种活动和强化的免疫接种活动。

在 90% 符合 GAVI 联盟资助资格的国家中以及在所有中等偏高收入国家和高收入国家均已引进了 Hib 疫苗，但在中等偏低收入国家的儿童中，该疫苗的接种率仅有 23%。区域办事处正积极为各国的决策提供支持，力争将新疫苗的价格降至可承受的水平。为此，区域办事处组建了轮状病毒腹泻和侵袭性细菌感染的监测网络、加强各国 ITAGs 的能力、建立区域疫苗集中采购系统。

该区域内几乎所有的国家均已引进乙肝疫苗，但在 22 个国家中，仅有 14 个国家常规在新生儿刚出生时接种首针；有些国家虽然乙肝患病率很高，但未能提供出生接种服务，而且用于证明疫苗接种效果的乙肝血清流行病学监测资料有限。为此，区域 ITAG 已建议制订区域级控制目标，该目标将于 2009 年 10 月提交区域委员会讨论决定。

SAGE 注意到该区域为提高常规免疫接种率做了很多工作，并建议区域办事处更系统地总结阿富汗和苏丹北部的成功经验，以供其他国家和地区借鉴。

SAGE 认识到，在中等偏低收入国家引进新疫苗面临诸多挑战，但同时也强调，引进新疫苗将挽救生命，并为加强所在国的常规免疫接种规划提供了独特的机遇。

SAGE 指出，有多种因素造成 2008 年巴基斯坦的免疫接种率下降，其中包括：DTP-Hib 四价疫苗的储量下降（原本预期会引进 DTP-Hib-乙肝五价疫苗，结果该疫苗的引进工作延后）；由于致麻痹性脊灰复燃，分散了卫生资源；安全形势恶化，对儿童健康形成不利影响。SAGE 鼓励就巴基斯坦大规模脊灰疫苗接种对常规免疫活动的潜在影响问题开展系统的、独立的分析研究。

## 东南亚区

印度是本区域目前惟一有 WPV 流行的国家，该国在减少 WPV 传播方面已有所进展。该区域 ITAG 建议，继续采用“证实消灭脊灰”所要求的监测指标，即 15 岁以下儿童急性弛缓性麻痹病例的监测要求为不低于 2/10 万；以及达到和保持高常规免疫接种率，尤其是在印度、印度尼西亚和东帝汶等国。

在降低麻疹死亡率方面进展缓慢，这主要是由于一些大国（印度和印度尼西亚）的常规免疫接种率较低；此外，印度仍未接种第二剂次或提供第二次免疫接种机会，虽然该国的 ITAG 建议采取这一接种方法。不丹、朝鲜、马尔代夫、泰国和斯里兰卡正在实施消除麻疹战略。

印度、印度尼西亚和东帝汶的 3 剂次百白破疫苗（DTP3）的接种率尚未达到 80%。印度和印度尼西亚出生队列较大，导致这两个国家有大量未接种疫苗的儿童。各国均应改善基础设施、配备充足的人力、优先考虑对从事免疫接种规划的卫生工作人员和管理人员的培训。

由东南亚区和西太平洋区共同举办的双边会议讨论了伤寒疫苗的引进问题；鼓励有伤寒地方性流行的国家估计其疾病负担，确定目标人群，从而为制订疫苗使用建议提供依据。

对该地区许多国家来说，接种率监测和疫苗可预防疾病报告的相关数据质量差仍然是一个严重问题，尽管这方面正在取得进展。

该区域 ITAG 建议，应成立技术工作组评审区域内各国的数据，并针对乙肝疫苗、风疹疫苗、伤寒疫苗和季节性流感疫苗的使用提出政策建议。

免疫接种后不良事件所造成的负面影响可导致公众和政治人物对免疫接种的信心下降，这已波及多个国家，包括那些免疫规划运转良好的国家。因此，重点是加强对不良事件的调查能力，并能将调查结果与公众、媒体和政策制订者进行有效沟通和交流。

## 来自其他免疫相关咨询委员会的报告

技术和后勤咨询委员会（TLAC）重点关注的问题包括疫苗温度监测卡（vaccine vial monitors）技术的科学性、冷链外使用疫苗的可能性以及多人份疫苗瓶包装政策的修订。该委员会正在审核疫苗温度监测卡所涉及的各方面问题，包括经济学、技术指标、检测和上市许可；温度和/或时间监测卡在其他产业场所的使用；疫苗效价和疫苗监测卡指示之间的相关性；以及基于疫苗瓶的冷冻监测卡的开发。在冷链外使用疫苗并不意味着要取消冷链，而是提高疫苗使用的灵活性，并可根据疫苗的热稳定性批准一些可适应不同环境的疫苗上市供应。目前正针对某种乙肝疫苗开展试点研究，进一步明确其热稳定性以及确定其监管方式的模型，以供更广泛的决策参考。该委员会建议采取一种分步分析法来审核多人份疫苗瓶的政策。审核工作应包括：评估用于帮助医务人员确定疫苗是否应予废弃的可见提示标志；在资格预审时首选的疫苗包装形式；根据标准确定的的多人份疫苗瓶分类使用方法。

SAGE 对技术和后勤咨询委员会的工作进展表示赞许，并强调指出，此项工作与免疫规划密切相关，因此是非常重要的。同时，SAGE 着重指出，技术和后勤咨询委员会应与 WHO 的其他机构，尤其是疫苗资格预审组、WHO 生物制品标准化专家委员会 (ECBS) 和全球疫苗安全咨询委员会 (GACVS)，以及各国免疫接种规划部门加强相互联系。

免疫和疫苗相关定量研究咨询委员会 (QUIVER)<sup>4</sup> 主席报告称，该委员会已审核了一些旨在评估不同地理区域的流感大流行遏止策略（即，投放数量有限的大流行性流感疫苗，同时采取非药物防范措施，如减少人与人的接触）的有效性的数学模型。此外，该委员会也评估了若干估计疾病负担的模型，尤其是百日咳、风疹和麻疹。QUIVER 也审核了一些旨在为第二针麻疹疫苗常规接种的引进标准提供信息的模型。疫苗的经济评估指南经批准后业已公布。<sup>5</sup>

有待进一步研究的领域包括：评估疫苗接种率估算值的方法学；估计“消灭脊髓灰质炎以后时期”疫苗衍生株脊灰暴发风险的模型；使用灭活脊灰疫苗 (IPV) 的免疫接种策略所造成的影响；评估全球消除麻疹工作对经济和卫生系统所产生的影响。

<sup>4</sup> 见 No. 22, 2008, pp. 193–208.

<sup>5</sup> WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Geneva, World Health Organization 2008 (WHO/IVB/08.14); 见：  
[http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_IVB\\_08.14/en/index.html](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_08.14/en/index.html).

SAGE 高度重视与 QUIVER 的相互联系，因为 QUIVER 的工作与政策制定密切相关。SAGE 必须充分听取有关一些重要假设的报告，确保那些为决策提供参考信息的模型所使用的资料和方法是适当的。

此外，SAGE 也收到了 GACVS 提交的报告。<sup>6</sup>

## 来自 GAVI 联盟的报告

GAVI 联盟下属的政策和实施部的执行总监在报告中指出，该部已顺利地由 UNICEF 主管的秘书处转型为设在瑞士的一个独立基金会。GAVI 原先的两个理事会也合并为单一管理机构，新理事会的组织架构已确定。SAGE 主席将是 GAVI 的“规划和政策委员会”的成员（但没有投票权），以确保该委员会与 SAGE 之间的联系更为密切。GAVI 联盟设立了一个资料搜集小组，负责就 GAVI 联盟使用数据的若干相关问题提供咨询意见。数据搜集工作无论对于确定“支持免疫服务”（ISS）的资助（提供基于绩效的资助需要依据受助国的资料），还是对全面测量 GAVI 联盟在降低疾病负担和死亡率等方面所产生的影响来说，都是非常关键的。一篇公开发表的关于“不可靠资料”的文章提议暂停 ISS 资助，不过这不适用于大多数国家，因为这些国家数据的准确性已接受过全面审核并被视为是合理的。GAVI 联盟拟进一步与数据质量仍然存在问题的国家进行讨论。目前正在审核 GAVI 资助申请国的资格，其结果将提交 10 月份召开的理事会会议供决策使用。2009 年，GAVI 联盟将调整 ISS 资助窗口期和数据质量的审核方式；在全球发生金融危机的大背景下，GAVI 也将重新审议其资助立场。

## 加强 WHO 在免疫接种的规范化和政策制订方面职能的影响：利益相关方小组的报告

2005 年，WHO 免疫、疫苗和生物制品司（IVB）在比尔及梅林达·盖茨基金会以及 WHO 核心资源部门的支持下，决定实施一项计划，以加强 WHO 在免疫接种的规范化和政策制订方面的职能。项目为期 5 年，其主要目标是通过创建一个更加透明、咨询功能更强的政策开发体系，改进有关政策的沟通和交流方式，从而增强 WHO 关于疫苗和免疫接种的建议所能发挥的影响。在这一大背景下，IVB 决心开展一系列的改革来改进循证政策建议的制订过程，加强主要咨询机构的作用。已经计划开展一项独立的中期评估来评价实现上述目标的进展，并克服可能存在的障碍。

2008 年，为确定由 WHO 提出、并由其主要咨询委员会制订的政策建议及规范/标准所产生的影响，成立了独立的有全球利益相关各方参加的专门小组。该小组审阅了大量文献，包括各国对 WHO 政策建议的遵循状况分布图。在审议这些问题时，也参考了麦肯锡公司关于国家主要决策者的调查结果。该小组已向 SAGE 提交其结论和建议<sup>7</sup>。

专门小组得出结论认为，WHO 的疫苗咨询委员会在确定全球疫苗政策方面起着越来越重要的核心作用。委员会的建议在疫苗引进和使用过程中已成为不

---

<sup>6</sup> 见 No. 5, 2009, pp. 37–40.

<sup>7</sup> Previous SAGE meetings. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>; 访问日期: May 2009).

可或缺的一个环节，这在发展中国家尤其明显；因此，这些建议具有明确的、重要的影响。**WHO** 下设的各委员会在制订全球免疫接种政策方面发挥着日益重要的作用和影响，在这方面 **WHO** 功不可没。专门小组建议，**WHO** 应尽快采取步骤，巩固和发展这些疫苗咨询委员会的改革成果。关于免疫接种的建议主要针对以下 5 个方面：咨询委员会的任务和目标、委员会的架构及其与 **WHO** 的关系、人力资源和工作议程、监督和评估策略，以及沟通和交流。

该小组确定了 2 个值得关注的领域：需要招募充足的人手来支持咨询委员会的工作，以及需要采取更强有力的措施来宣传推广委员会的建议。**WHO** 需要更好地沟通和联络各委员会，并使各国家办事处能够更好地参与对有关信息的宣传。该小组呼吁 **WHO** 制订行动计划，其中应针对上述 5 个工作领域设定时间表和阶段性目标，并可考虑将疫苗咨询委员会改革的成功经验作为一种模式，用于其他规范化和政策制订委员会拟开展的类似改革。

**SAGE** 提请 **WHO** 注意，有些建议可能会在财政、资源和组织方面产生一定影响，并要求 **WHO** 就如何落实专门小组提出的建议提交报告。

## 消灭脊灰

**SAGE** 收到了一份关于全球消灭脊灰状况的总结以及尼日利亚和巴基斯坦消灭脊灰工作的最新报告。**SAGE** 注意到，在这两个国家，政治参与力度和主导责任均有所增强。在尼日利亚，该国总统近期发起了全国性的脊灰疫苗大规模接种活动；卡诺州州长让他的孩子公开接种脊灰疫苗；在一些重点地区成立了受州长的直接领导的州级和地方级政府工作组。所有这些举措表明消灭脊灰工作的主动性有所提高。这些措施正在转化为成果：未接种脊灰疫苗儿童的比例大幅下降。在卡诺州，这一举措仅在 2009 年第一季度就使未接种率下降至 15% 以下。在巴基斯坦，该国总理制订的《消灭脊灰行动计划》已经启动，大大改善了各部门之间的合作，尤其是在流动人口、人口稠密的城市居民区以及一些安全状况不佳的地区。该行动倡议最终产生的影响目前尚不清楚，不过，一些早期的迹象表明，它可能有助于解决免疫接种率过低的问题。

**SAGE** 敦促有脊灰流行和感染病例的国家，认真评估当地儿童漏种的数据，采取针对性措施使免疫接种服务达及这些儿童。**SAGE** 着重指出，对于一些安全状况不佳的地区，需要更深入地分析这些数据，以完善免疫接种策略（至少每季度一次）。

在一些既往没有脊灰流行的地区（特别是安哥拉和乍得），最近出现了输入性 **WPV** 的持续传播，**SAGE** 对此感到震惊。这反映出免疫接种工作中存在某些薄弱环节，以及一些国家未能完全遵循关于应对 **WPV** 输入的全球免疫接种建议和世界卫生大会决议。**WHO** 在《国际旅行和健康》中提出的关于向旅行者接种口服脊灰疫苗（**OPV**）的新建议是非常及时的，也向各国提供了一个平台，使之能制订相应的政策来管理那些进入和离开疫区的旅行者。**SAGE** 建议在其下一次会议中继续审议脊灰国际传播问题。

**SAGE** 强调，在全球《消灭脊灰行动倡议》的目前阶段，所有流行区都应只使用已通过 **WHO** 资格预审的三价疫苗或推荐的单价 **OPVs**。

**SAGE** 鼓励 **GAVI** 联盟加强与“加强卫生系统”（**HSS**）和 **ISS** 的合作，为最有可能出现 **WPV** 再感染的地区提供支持，提高总体免疫接种率，降低 **WPV** 输入后传播的风险。

IPV 工作组提出了一个框架，可藉以评估、选择脊灰消灭后的疫苗接种政策。SAGE 对此项工作印象深刻，但仍提请该工作组特别注意：针对疫苗衍生型脊髓灰质炎病毒的发生风险开展数学建模研究存在诸多不确定性。SAGE 一致同意，虽然实行起来有一定难度，但还是建议在 2010 年 4 月提出 WHO 关于脊灰疫苗的立场文件，并在 2011 年 4 月针对“消灭脊灰以后时期”IPV 在低收入地区的使用提出建议。

## 乙肝疫苗接种

SAGE 听取了乙肝工作组近期工作报告，并获得了涉及下述方面的有关科研证据：在出生时接种乙肝疫苗预防乙肝病毒(HBV)围产期传播和预防 HBV 感染及其后遗症的长期保护作用。工作组已完成文献系统综述，并审核了科研证据的质量。

近期有一项 Cochrane 综述收集了 5 项关于“HBV 阳性产妇所生儿童出生时接种乙肝疫苗的效果”的随机对照试验(RCTs)，其中 4 项试验使用了血源乙肝疫苗，1 项使用了重组疫苗。这些 RCTs 的结果判定为是否有 HBV 感染，方法是检测乙肝表面抗原(HBsAg)。试验提供了中等质量的科研证据来支持在出生后 24 小时内接种乙肝疫苗预防 HBV 感染的有效性。由于这些 RCTs 所使用的随机化和编盲方法不清楚，因而质量评分有所降低；此外，这些研究对于失访者的描述也不甚清楚。

乙肝工作组的结论是：

- 在出生时接种乙肝疫苗能有效防止 HBV 的围产期传播；
- WHO 应继续建议新生儿出生后尽快（24 小时内）接种乙肝疫苗。如果做不到，也应尽早接种首针乙肝疫苗；
- 乙肝免疫球蛋白可防止 HBV 的围产期传播；但考虑到供应、安全性和成本等因素，其使用在大多数情况下是不可行的。

SAGE 建议对 WHO 关于乙肝疫苗的立场文件作如下修改：

- 在全球所有区域，围产期传播均是慢性 HBV 感染的主要原因之一。因此，所有新生儿应在出生后尽早（24 小时内）接种首针乙肝疫苗。此后尚应接种 2 或 3 剂次以完成全部接种程序；
- 免疫规划部门应与妇幼保健部门密切合作，共同推动出生时接种乙肝疫苗的工作。

SAGE 同时建议，在所有免疫规划中，应将及时提供首针乙肝疫苗（即，出生后 24 小时内）作为一项工作指标。应加强报告和监测系统，以提高关于出生时乙肝疫苗接种数据的质量。

为探讨婴儿接种乙肝疫苗以预防感染和后遗症的保护期，收集了在冈比亚开展的一项 RCT。该研究共纳入 12 万余名受试者。经过 15 年的随访获得的一份中期亚组分析结果显示，疫苗对 HBV 感染和慢性感染具有良好的保护率。前者为 67.0%，95%可信区间(CI)为 58.2%~74.6%[根据抗乙肝核心抗原抗体(anti-HBc)测定结果]；后者为 96.6%，95% CI 91.5%~100%(根据抗 HBsAg 抗体测定结果)。一篇纳入 37 项针对血源疫苗和重组疫苗的观察性研究综述表明，这些疫苗的远期保护结果一致。从 GRADE 评分来看，证据的质量高，并支持以下结论：婴儿完成乙肝疫苗基础免疫后，15 年内可有效防止任何 HBV 感染。也有证据质量较低的研究表明婴儿乙肝疫苗基础免疫后的保护期长达 22 年。

在决定是否需要给予乙肝疫苗加强接种时，抗 HBs 抗体阳性与否并非适宜指标。“免疫记忆持续”定义为“回忆应答”（anamnestic response）。在青少年期，疫苗预防 HBV 感染的效果有所下降，但经过多年后对慢性 HBV 感染和乙肝依然有很好的预防效果，也罕有相关病例报告。目前，有关免疫持久性的资料尚不完整。

SAGE 得出结论认为，目前尚无证据表明需要在常规免疫规划中纳入乙肝疫苗加强接种。

## 麻疹

自 2008 年以来，用于麻疹控制的经费大幅减少，SAGE 对此深表关切。多年来在降低麻疹死亡率方面取得了令人瞩目的成就，要保持这一成果，有待国际捐赠机构和各国政府承担起相应的责任。如果 2009 年及之后，原先规划的免疫接种活动所需的资源无法得到保证，就会出现麻疹疫情回升、幼儿麻疹死亡率升高，进而危及“千年发展目标 4”的实现。

SAGE 审阅了麻疹工作组提交的研究结果。该工作组分析了各国的经验，并结合数学建模方法，提出了一套可供各国和各区域在进行合理决策时参考使用的标准：（i）何时可通过常规免疫服务提供第二剂含麻疹疫苗成分的疫苗（MCV2）；（ii）常规接种 MCV2 的最佳年龄；（iii）如已启动 MCV2 免疫接种，何时可暂停定期开展的大规模免疫接种活动[或“补充免疫活动”（SIAs）]。

WHO 将修订关于麻疹疫苗的立场文件，其中将包括以下建议：

如果一国符合以下标准，即可在常规免疫程序中增加 MCV2：第 1 剂含麻疹疫苗成分的疫苗（MCV1）的接种率在全国范围内连续 3 年均达到 $\geq 80\%$ ，且该接种率是由 WHO 和 UNICEF 估算确定的。对于那些尚不符合这一标准的国家，应将工作重点放在提高 MCV1 接种率上，同时开展高质量的大规模免疫接种活动，而不是将 MCV2 纳入常规免疫程序。

由于常规 MCV2 的接种仅能覆盖一个出生队列，需要很长一段时候才能达到较高的接种率，因此，各国不应停止定期开展的大规模免疫接种活动，直至 MCV2 达到较高的常规接种率。在引进 MCV2 常规免疫接种后，应继续监测易感人群的累积状况；在易感学龄前儿童人数达到一个出生队列的数量之前，应继续开展大规模免疫接种活动。

美洲区的经验表明，如果全部都达到 MCV1 高接种率（ $>90\% \sim 95\%$ ），并定期开展高质量的大规模免疫接种活动，有可能实现消除麻疹的目标。因此，将 MCV2 纳入常规免疫程序并非实现“降低麻疹死亡率”目标或阻断麻疹传播的绝对要求。不过，出于以下一个或几个原因，可能会决定将 MCV2 纳入常规免疫程序（同时继续开展大规模免疫接种活动）：（i）延缓易感儿童的累积，从而延长大规模免疫接种活动的间隔时间；（ii）通过单采用常规的 2 剂次 MCV 接种程序达到并维持较高的人群免疫力（ $>93 \sim 95\%$ ），以逐渐降低对大规模人群免疫接种活动的依赖，并最终停止此类活动；（iii）在婴儿满 1 岁时建立健康儿童访视（well-child visit）制度。

在 MCV2 纳入常规免疫程序之前，应由国家免疫接种委员会在充分咨询 WHO 区域办事处或区域 ITAG（或两者）的基础上，对以下问题进行审慎的评估：确定 MCV2 的接种年龄；如该疫苗是在入学时接种，应确保有准确的应种人数（接种率的分母）；建立接种剂次记录系统，该系统既针对个人（如，使



用免疫接种卡），也针对卫生系统（如，疫苗接种登记）；对医务人员开展培训，确保其能及时按程序接种 MCV2，同时能追踪尚未接种的儿童。

当前有麻疹传播，且 MCV1 是在 9 月龄时接种的国家，MCV2 常规接种的适宜时间是 15~18 月龄，MCV1 和 MCV2 的间隔时间不得小于 1 个月。满 1 岁后接种 MCV2 可降低易感儿童的累积，减少发生麻疹暴发的风险。

麻疹传播水平极低（即，接近消除）的国家，因婴儿感染麻疹的风险也很低，MCV1 可在 12 月龄时接种，因为与 9 月龄时接种相比，此时血清阳转率更高。在这种情况下，常规接种 MCV2 的最佳年龄需要在免疫规划中作通盘考虑，力求达到最高的人群免疫水平。在 15~18 月龄接种 MCV2 可确保对个体实现早期保护，延缓易感幼儿的累积，并可以结合接受其他常规卫生保健措施时接种。如果 MCV1 的接种率较高(>90%)且入学率较高(>95%)，在入学时常规接种 MCV2 可能是实现高接种率的有效策略。无论如何，建议对所有儿童在入学时的疫苗接种状况进行全面检查，以确保其已至少接种过 2 剂次麻疹疫苗和其他必需的疫苗。

主要依靠定期大规模免疫接种活动来达到较高的人群免疫水平的国家，只有在 MCV1 和 MCV2 的常规接种率在全国至少连续 3 年达到>90%~95%时，才可考虑停止大规模免疫接种活动。接种率应采用现有的最准确的方法确定（如，高质量的以人群为基础的调查，或由 WHO 或 UNICEF 进行估算）。

在停止大规模免疫接种活动之前，应由国家免疫接种委员会咨询 WHO 区域办事处或区域 ITAG（或两者），进行评审。委员会评审内容如下：全国和各地区麻疹疫苗接种率的历史资料（MCV1、常规接种的 MCV2 和大规模免疫接种活动）；不同地区间常规免疫接种率的差异程度；人群免疫状况；如不开展大规模免疫接种活动，预期的易感人群累积率；麻疹的流行病学情况；麻疹监测系统的质量。

改变麻疹疫苗接种的政策和程序应以地区一级资料的评审结果为依据；SAGE 强调，提高地区一级有关疫苗接种率和疾病监测的信息质量十分重要。

SAGE 审核了旨在制订全球消除麻疹目标的工作方案，讨论了关于“全球消除麻疹”的最恰当的定义。SAGE 同意，“消灭”是在技术上恰当描述“全球范围阻断麻疹传播”的词汇，因此，应使用“消灭麻疹”一词来替代“全球消除麻疹”。SAGE 批准了旨在评估消灭麻疹可行性的一项综合性工作方案，同时指出，在实施消灭麻疹计划之前，进行认真、细致评估的重要性。此外，SAGE 强调，在设定消灭麻疹目标之前，应确保 WHO 和捐赠者承诺提供所需资源。

## 轮状病毒疫苗接种

在 2005 年召开的会议上，SAGE 对两种口服轮状病毒减毒活疫苗在拉丁美洲、欧洲和美国开展的试验资料进行了审核。<sup>8</sup>鉴于这两种口服活疫苗的效果在不同人群中存在差异，SAGE 认为，只有在那些已成功开展过 III 期效力试验的区域才可以考虑引进该疫苗。因此，SAGE 建议，如果一个国家的轮状病毒疫苗效力研究结果提示其可能对公共卫生产生重大影响，则可考虑将该疫苗纳入国家免疫规划。SAGE 同时指出，非洲和亚洲当前亟需获得此类资料。

此后，在亚洲和非洲一些有代表性的发展中国家相继启动了轮状病毒疫苗效力试验。在这些国家，婴儿死亡率和儿童死亡率高、卫生条件差、腹泻性疾

---

<sup>8</sup> 见 No.1, 2006, pp. 1-12.

病所致死亡率高、孕产妇 HIV 携带率高。Rotarix 疫苗在南非和马拉维进行了评估；RotaTeq 疫苗正在加纳、肯尼亚、马里以及孟加拉国和越南进行评估。所有 RotaTeq 疫苗试验的结果可望在 2009 年第三季度获得。

2008 年 11 月，SAGE 要求在南非和马拉维进行的 Rotarix 疫苗试验提交详尽的报告，以确定轮状病毒疫苗使用建议是否可扩大至其他人群。<sup>9</sup>特别专家小组审阅了截至 2009 年年初的所有科研证据，并在本次 SAGE 会议上提交了一份综合材料。

该小组对来自尼加拉瓜和美国（RotaTeq 疫苗）以及来自萨尔瓦多（Rotarix 疫苗）的注册后监测资料进行了审核。来自美国的资料表明，该疫苗预防轮状病毒所致严重胃肠炎的效果为 85%~95%。与 2003~2007 年的资料相比，2008 年 5 岁以下儿童中经实验室证实的轮状病毒阳性率显著下降。除了受种人群外，其他年龄段人群中轮状病毒阳性率也有所下降，证明存在潜在的群体免疫保护效应。美国疾病控制和预防中心提供的资料表明，轮状病毒流行季节出现了延缓和缩短的迹象（从 2008 年 1 月至 4 月），与前 15 年的数据相比，5 岁以下儿童中轮状病毒阳性率中位数下降了约 80%。在尼加拉瓜引进 RotaTeq 疫苗 1 年后，一项病例-对照研究显示，该疫苗能有效预防 52%~63% 的轮状病毒所致严重胃肠炎以及 73%-86% 的轮状病毒所致极严重胃肠炎。在尼加拉瓜邻国萨尔瓦多使用的是 Rotarix 疫苗，2007~2008 年的一项病例-对照研究显示，该疫苗能有效预防 74% 的轮状病毒所致严重胃肠炎和 88% 的轮状病毒所致极严重胃肠炎。

SAGE 也审阅了在儿童死亡率为高和中等的非洲和亚洲人群中使用轮状病毒疫苗的临床研究结果。一项针对 Rotarix 疫苗的 III 期试验已于 2008 年 7 月在马拉维和南非完成。接种方案为：在第 10、14 周龄接种疫苗，共 2 剂；或，在第 6、10、14 周龄接种，共 3 剂。在试验中，轮状病毒疫苗与扩大免疫规划中的其他疫苗（包括 OPV）一起接种；研究对象包含 HIV 阳性儿童，也未限制是否母乳喂养。从汇总的疫苗效力资料来看，儿童在接种 2 剂或 3 剂轮状病毒疫苗后，可有效预防 61.2% (95% CI, 44.0%~73.2%) 的轮状病毒所致严重胃肠炎，其中，在南非的保护率为 76.9% (95% CI, 56.0%~88.5%)，在马拉维的保护率为 49.5% (95% CI, 19.2%~68.3%)。总的来看，每接种 100 名婴儿，就可以防止 3 次严重胃肠炎事件（南非：2.5 次/100 人；马拉维：3.9 次/100 人）。在马拉维，虽然疫苗的效力较低，但上述事件发生频率降低却更为明显，这是因为该国低龄婴儿中轮状病毒所致严重胃肠炎的发生率较高。该疫苗预防任何原因所致严重胃肠炎的有效率为 30.2%，每接种 100 名儿童可预防 3.7 次。2 剂次方案的总体效力为 58.7% (95% CI, 35.7%~74.0%)，其中在南非为 72.2% (95% CI, 40.4%~88.3%)，在马拉维为 49.2% (95% CI, 11.1%~71.7%)；3 剂次方案的总体效力为 63.7% (95% CI, 42.4%~77.8%)，其中在南非为 81.5% (95% CI, 55.1%~93.7%)，在马拉维为 49.7% (95% CI, 11.3%~72.2%)。

2007 年 11 月，WHO 召集了专家咨询会议，对从轮状病毒疫苗临床试验中获得的资料进行了评价。会议得出结论认为，这些疫苗效力结果可以外推至儿童死亡率相似的亚层人群。基于这些证据，该特别专家小组提出，死亡率按照

---

<sup>9</sup> 见 No.1-2, 2009, pp. 1-16.

5岁以下儿童死亡率进行分层：<sup>10</sup>即，高死亡率（儿童死亡率最高的四分之一）、中等死亡率（其次的四分之一）和低死亡率（最低的2个四分之一）。基于该专家小组对证据的审核结果，SAGE建议，将轮状病毒疫苗纳入国家免疫接种规划。在有些国家，腹泻性疾病所致死亡占5岁以下儿童死亡率的10%以上；SAGE强烈建议这些国家引进轮状病毒疫苗。

SAGE还发现，疫苗效力的估算值与疾病发生率以及儿童死亡率呈负相关。SAGE得出结论认为，在轮状病毒疫苗研究中，从某死亡率亚层人群中获得的疫苗效力和有效性可外推于使用同一疫苗的另一亚层人群。

因此，对于所有口服轮状病毒疫苗，应力求对不同死亡率亚层人群应用后的效力和有效性开展研究。SAGE认识到，一旦利用这些数据来评价轮状病毒疫苗的适宜标准制订完毕，疫苗效力和有效性的证据可基于间接资料（如，免疫原性资料）获得，

2008年12月，GACVS审阅了Rotarix疫苗和RotaTeq疫苗III期研究的安全性资料，并审阅了来自澳大利亚、拉丁美洲和美国的上市后安全性资料。GACVS的结论是：这两种疫苗是安全的，虽然其同类产品RotaShield疫苗曾被发现与肠套叠存在相关性，但有把握认为，这两种疫苗可排除此类风险。<sup>11</sup> GACVS强调指出，应积累更多的上市后监测资料，以排除发生严重程度较低事件的风险。

SAGE同时听取了有关将轮状病毒口服活疫苗与OPV和其他儿童期常规疫苗同时接种的报告。在各种情况中，轮状病毒疫苗均不会干扰其他疫苗的免疫原性或安全性。不过，OPV似乎对首剂轮状病毒疫苗的免疫应答有抑制效应，但在继续接种后续剂次后这种干扰效应基本消失。

在南非开展的一项研究中，HIV阳性儿童在接种其他儿童期常规疫苗的同时接种Rotarix疫苗，结果表明该疫苗的耐受性和免疫原性均良好，而且更重要的是，也没有使HIV感染的临床状况恶化。

没有证据提示母乳喂养会降低任何一种轮状病毒疫苗对轮状病毒所致胃肠炎的保护力。

在一些重要试验中，RotaTeq疫苗的实际接种年龄为6周龄至12周龄，Rotarix疫苗为6周龄至14周龄（拉丁美洲），或6周龄至15周龄（欧洲）。RotaTeq疫苗最后一剂的最大接种年龄为32周龄，Rotarix疫苗为24周6天。RotaTeq疫苗在美国的注册后资料提示，如果首剂轮状病毒疫苗在推荐的年龄段（6~12周龄）接种，接种后发生肠套叠的风险并不会升高。

基于这些资料，同时也为了更好地协调不同疫苗的接种程序，SAGE建议，RotaTeq疫苗或Rotarix疫苗的首剂应在婴儿6~15周龄接种，接种最后一剂的最大年龄建议为32周龄。这一建议尚有待GACVS审核认可。

SAGE指出，将接种年龄限制放宽后，可能会潜在地增加发展中国家的轮状病毒疫苗首剂接种率（从约57%升至70%）和全程接种率（从约36%升至54%）。

某些国家采取的是2月龄、4月龄和6月龄的DTP疫苗接种程序（例如，在拉丁美洲）。在这些国家，在2月龄和4月龄接种2剂Rotarix疫苗的有效性已得到证实。提交给SAGE的Rotarix疫苗效力资料显示，在5岁以下儿童死亡

<sup>10</sup> World health statistics 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (另见 <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>; 访问日期：2009年6月)。

<sup>11</sup> 见 No. 5, 2009, pp. 37-40.

率高的人群中，Rotarix 疫苗的接种方案包括：3 剂次方案，即在 6 周龄、10 周龄和 14 周龄接种；2 剂次方案，即在第 10 周龄和第 14 周龄接种。Rotarix 疫苗的另外一种 2 剂次接种方案（6 周龄和 10 周龄）的效力和有效性尚无相关证据。尽管担心 2 剂次方案在婴儿中可能效果较差（因其可受到 OPV 或母体高水平抗体干扰），而 3 剂次方案也缺乏成本-效果的证据，SAGE 还是建议 2 剂次的 Rotarix 疫苗可与 DTP 的第 1 剂和第 2 剂同时接种。这样做有助于最大程度地提高轮状病毒疫苗接种率，避免接种时间过晚，以致超过规定的接种年龄段。获得有关这一方案在发展中国家人群有效性的新资料后，SAGE 将对该方案进行评估。

SAGE 同时建议，应针对轮状病毒所致严重胃肠炎开展哨点监测，以监测疫苗效果。此外，应建立上市后监测系统以监测可能发生的疫苗相关不良事件（包括肠套叠）。不过，如果还没有建立上市后监测系统，并不妨碍引进轮状病毒疫苗。

SAGE 重申，轮状病毒疫苗作为一种重要工具，能有效减少轮状病毒所致腹泻和死亡、进而影响公共卫生资源。轮状病毒疫苗的使用应作为控制腹泻性疾病综合策略的一部分，其中应包括，改进个人卫生和环境卫生、补锌、基于社区的口服补液疗法以及病例管理方面的全面改进等其他干预措施。

## **H5N1 流感疫苗**

基于 SAGE 相关工作组就现有证据进行的全面评估，SAGE 对在大流行间期（流感大流行警戒级别第 3 级）使用已获上市许可的人 H5N1 流感疫苗提出了建议。SAGE 提出的相关建议将于 2009 年 6 月 12 日单独公布。

（Weekly Epidemiological Record. No.23, 2009, pp.220-236）