

百日咳疫苗：

WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年起，由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核并认可。这些立场文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

本文件纳入了百日咳疫苗的最新进展，并用于取代世界卫生组织（WHO）于 2005 年 1 月在《疫情周报》上公布的关于百日咳疫苗的立场文件。脚注提供了数目有限的核心参考文献，其摘要以及更全面的参考文献清单可从以下网址获取：
<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>。

通过上述链接及本文的参考文献也可获取分级表，这些分级表可用于评估一些重要结论所需的科学证据的质量。

背景

公共卫生问题

百日咳是引起全球婴幼儿死亡的一个重要原因，即使在疫苗接种率较高的国家，百日咳仍是一个受关注的公共卫生问题。据 WHO 估计，2008 年全球百日咳发病约 1600 万例，其中 95% 发生在发展中国家，约 19.5 万儿童因此死亡。¹百日咳是由百日咳鲍特菌(*Bordetella pertussis*)通过飞沫从感染者传播给易感个体引起的。在卡他初期，百日咳传染性很强，在未免疫的家庭接触者中继发感染率高达 90%。虽然卡他期后该病的传染性迅速降低，但未治疗的患者出现典型的咳嗽症状之后，传染性可持续 3 周或更长。百日咳鲍特菌的慢性带菌者较罕见。

在大规模使用疫苗以前，百日咳是最常见的儿童期疾病之一。在 20 世纪 50 年代和 60 年代实施大规模疫苗接种后，发达国家的百日咳发病率和死亡率显著下降(>90%)。自 1974 年 WHO 扩大免疫规划开始，百日咳疫苗（白喉和破伤风类毒素联合疫苗）即成为其中的一部分。2008 年，全球约 82% 的婴幼儿接种了 3 针次百日咳疫苗。WHO 估计，2008 年全球通过接种百日咳疫苗，避免了约 68.7 万例死亡。

虽然目前在发展中国家接种百日咳疫苗后的保护期所知甚少，但在工业化国家开展的数项研究显示，保护力在 4~12 年后逐渐减弱。²大龄儿童、青少年和成人发生百日咳的报告有上升趋势。在美国开展的一项血清学研究显示，21% 持续咳嗽超过两周的成人（95% 可信区间：13~32%）患有百日咳。³

对于尚未接种百日咳疫苗的婴幼儿来说，青少年和成人是百日咳鲍特菌主要的传播源。在

¹ Black RE et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*, 2010, 375:1969–1987.

² Wendelboe AM et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl. 5):S58-S61.

³ Wright SW et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.

加拿大、法国、德国和美国开展的一项研究显示，在发生百日咳的婴幼儿中，76~83%是由其家庭成员（主要是父母）传播的。⁴ 在巴西⁵ 和澳大利亚⁶ 也报告了类似的结果。据报告，在部分国家，大龄人群中百日咳的发生率有所上升。这一现象可能确实存在，但对其解释应慎重，也可能归因于诊断和监测水平的提高。

病原体与疾病

百日咳鲍特菌是一种小的、营养需求苛刻的革兰氏阴性球杆菌，专门附着在人呼吸道的粘膜层。有时，其他传染源，尤其是副百日咳鲍特菌，也可引起百日咳样疾病。鲍特氏菌属可因环境条件改变而发生表型变化，毒力因子的表达也可不同。这些因子包括百日咳毒素（PT）、丝状血凝素（FHA）、百日咳粘着素（PRN）、菌毛（FIM）2型和3型、腺苷酸环化酶毒素（ACT）、气管细胞毒素（TCT）、脂低聚糖和百日咳鲍特菌内毒素。虽然百日咳的发病机制尚不完全清楚，但FHA、PRN和菌毛可帮助细菌粘附在宿主细胞上，PT、TCT和ACT可使细菌破坏上皮层，并躲避宿主的免疫系统。这些都是重要的致病因素。

随时间推移，细菌的PRN和PT的基因序列可观察到中度变异。流行病学研究发现，由于抗原漂移和持续选择疫苗敏感性最小的菌株，目前使用的百日咳疫苗的效力可能逐渐消失，但迄今为止，这一发现尚未得到证实。⁷ 虽然部分菌株对大环内酯类抗生素显示出一定的耐药性，但并无迹象表明对抗菌药物产生了耐药。

经9~10天（范围：6~20天）的潜伏期，患者出现卡他症状（包括咳嗽）。1~2周内，出现阵发性痉挛性咳嗽，并带有特征性的鸡鸣样尾音。典型表现是夜间咳嗽特别严重，咳后常伴有呕吐。⁸ 在婴幼儿中，百日咳可引发呼吸暂停和发绀，但可无咳嗽；在青少年和成人中，非特异性的、经久不愈的咳嗽可能是惟一的临床表现。疾病的卡他期、阵发期和恢复期可持续数月。

虽然大部分临床上可辨别的百日咳病例发生在1~5岁的儿童，但报告的严重病例和死亡病例主要发生于出生后数周或数月。⁹ 在大龄儿童、青少年和成人中，由于其病程常常不典型，通常未被识别为百日咳。

在工业化地区，约6%的百日咳患儿可出现支气管肺炎等并发症，在不足6月龄的婴儿中，并发症的发生率可高出4倍。⁸ 自1997年至2000年，美国共报告了29,134例百日咳，在28,187例有补充性临床资料的患者中，20.0%需要住院治疗，5.2%罹患肺炎，0.8%出现癫痫性发作，0.1%有脑病，0.2%死亡。¹⁰ 据估算，在发展中国家，百日咳的病死率在1岁以下婴儿中约为4%，在1~4岁儿童中为1%。¹¹ 以塞内加尔为例，百日咳在5岁以下儿童中的病死率为2.8%。¹² 自然感染后，仅80~85%的患者出现抗PT（百日咳鲍特菌惟一特异性抗原）抗体。抗体的类型和浓度与免疫力均无很好的相关性，而且，迄今为止，尚未观察到细胞介导的免疫力能起到保护作用。自然感染并不能对百日咳形成长久的预防能力。¹³在潜伏期或卡他初期，大环内

⁴ Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2007, 4:15.

⁵ Baptista PN et al. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:1027-1028.

⁶ Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010, 34:116-121.

⁷ Njamkepo E et al. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290-1294.

⁸ Heininger U et al. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.

⁹ Edwards KM et al. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008:467-517.

¹⁰ Pertussis—United States, 1997-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51:73-76.

¹¹ Crowcroft NS et al. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926-1936.

¹² Préziosi MP et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *American Journal of Epidemiology*, 2002, 155:891-896.

¹³ The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis – update 2009. Geneva, World Health Organization, 2010.

酯类抗生素（如红霉素）可预防或减轻百日咳临床症状。在疾病的阵发期，使用抗菌药不会改变临床病程，但可清除鼻咽部的细菌，减少传播。¹⁴

病因诊断基于从卡他期或阵发初期所采集的鼻咽部标本中，培养出百日咳鲍特菌。传统来讲，细菌培养被视作实验室确诊的金标准。¹⁵ 细菌培养是特异的，但不很敏感，且需要选择性培养基。聚合酶链反应（PCR）是更为敏感的百日咳鲍特菌检测方法，并可使用培养所用的同一生物样本进行检测。¹⁶ 在多数病例中，血清学诊断是基于在配对的血清标本中，检测到PT特异性抗体浓度的显著升高。应分别在卡他初期（急性期血清）和约一个月后（恢复期血清）采集血清标本。未接种疫苗个体的血清中抗体浓度高，表明近期感染。在接种疫苗后的第一年，由于不能区分抗体是自然感染后形成的还是疫苗诱导的，仅对单份血清标本进行血清学检测是有疑问的。

百日咳疫苗

数十年来，通过使用质量可靠的百日咳疫苗对婴幼儿开展免疫接种，在全球范围内成功预防了婴幼儿中出现严重的百日咳病例。现有两类百日咳疫苗：基于灭活百日咳鲍特菌制成的全细胞（wP）疫苗，和基于高度纯化的选择性细菌组分制成的无细胞（aP）疫苗。不同的疫苗生产厂商使用的百日咳鲍特菌菌株有所不同，而且这些菌源的“系谱”也并非随时都能获得。⁷ 此外，各项研究存在明显的异质性，也使对不同疫苗的效力和有效性进行比较变得复杂。

全细胞百日咳疫苗

在制备 wP 疫苗时，对经选择的百日咳鲍特菌菌株进行标准化培养，随后灭活（通常采取高温灭活，并用福尔马林处理）。每个批次的疫苗均接受全面检测，包括效力、毒性、无菌度和细菌浓度。疫苗的制备工艺因生产厂家不同而异，因此，wP 疫苗相对而言异质性较大。具有生物活性的 PT、脂多糖、TCT 或 ACT 的不同量对疫苗效力或有效性的作用尚不明确。多数 wP 疫苗与白喉和破伤风类毒素配制成联合疫苗使用。部分 wP 疫苗也与其他疫苗，如 b 型流感嗜血杆菌疫苗（Hib）、乙型肝炎疫苗（HBV）或灭活脊灰疫苗（IPV），配制成联合疫苗，常规接种于婴幼儿。所有 wP 疫苗均含有铝盐作为佐剂，部分使用了硫柳汞或其他防腐剂用于多剂量制剂包装。含 wP 成分的疫苗一定不可冷冻，但应冷藏于 2~8°C。

WHO 已针对 wP 疫苗的生产 and 批签发制订了一整套的质量要求。¹⁷ 这些疫苗尚未被批准常规用于大龄儿童、青少年和成人。

全细胞百日咳疫苗的免疫原性、效力和效果

wP 疫苗诱导的免疫应答针对的是全细菌细胞的一系列抗原。不同 wP 疫苗所诱导的针对各类抗原的免疫应答存在显著差异。一份关于百日咳疫苗效果的系统综述¹⁸，收集了 49 个随机对照试验和 3 个队列研究，采用 WHO 关于百日咳病例的定义¹⁹，发现数据合并后计算的在儿童中 wP 疫苗预防百日咳的效力为 78%，但在不同的疫苗间差异很大。单用 wP 疫苗的效力

(Also available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf.)

¹⁴ Tiwari T et al. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 2005, 54(RR-14):1–16.

¹⁵ Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/IPV/04.14). Also available from http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_04.14/en/index.html.)

¹⁶ Riffelmann M et al. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:4925–4929.

¹⁷ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941). See Annex 6, Recommendations for whole cell pertussis vaccine, pp. 301–333. (Also available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/Full%20Text%20TRS941.pdf>.)

¹⁸ Jefferson T et al. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.

¹⁹ WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Also available from <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>.)

自 61% [相对危险度 (RR): 0.39, 95%可信区间 (95% CI): 0.27~0.57] 至 89% (RR: 0.11, 95% CI: 0.08~0.15) 不等, 白喉-破伤风-全细胞百日咳 (DTwP) 疫苗的效力自 46% (RR: 0.54, 95% CI: 0.46~0.63) 至 92% (RR: 0.08, 95% CI: 0.05~0.13) 不等。在澳大利亚新南威尔士州, wP 疫苗的效力在 8~23 月龄的儿童中最高 (91%), 在 9~13 岁的儿童中最低 (78%)。²⁰ 在塞内加尔开展的一项随机双盲试验显示, 3 针次法国制 wP 疫苗预防百日咳 (定义为咳嗽≥21 天, 经培养或血清学检测证实为百日咳, 或有与经培养证实为百日咳患者的接触史) 的效力为 55%; 不过, 如采取更为严格的 WHO 关于百日咳病例的定义 (阵发性咳嗽≥21 天, 确诊标准同上), 效力为 96%。²¹

有几个试验计算了使用含 wP 成分的疫苗开展不完整的 wP 接种程序后所产生的保护性效果。在美国的一项研究中, 单剂 wP 可提供约 44% 的保护效力, 而 4 剂 wP 对典型的阵发性咳嗽的保护效力约为 80%。²² 据丹麦的一项研究估算, 接种 1 剂次疫苗防止因患百日咳住院的效力为 36%, 而 3 剂则为 87%。²³

目前对 wP 应用于年龄较大人群后的效果所知甚少, 因为以前人们普遍认为百日咳是一种仅见于婴幼儿的疾病。此外, wP 疫苗的反应原性过强, 未批准其常规用于大龄儿童、青少年和成人。

wP 疫苗在法国使用了 30 年后, 尽管百日咳鲍特菌仍在社区中流行, 但 wP 疫苗一直非常有效。²⁴ 另一方面, 从波兰获得的监测数据显示, 自 1996 年至 2001 年, wP 的效力有所下降。在此期间, wP 疫苗在 2~5 岁儿童中的效力从 97% 降至 73%, 在 6~9 岁的儿童中则由 84% 降至 69%。²⁵

无细胞百日咳疫苗

首个无细胞百日咳 (aP) 疫苗于 1981 年在日本研制成功, 此后, aP 疫苗在工业化国家逐渐占据主导地位。aP 疫苗含一种及以上分别提纯的抗原 (PT、FHA、PRN、FIM 2 型和 3 型)。不同的 aP 疫苗差异很大, 这不仅表现在抗原成分的种类和数量, 也表现在用于制备一级抗原的细菌基因型、提纯和脱毒的方法、添加的佐剂以及防腐剂 (如硫柳汞) 等。²⁶ 含 aP 成分的疫苗一定不可冷冻, 但应冷藏于 2~8°C。不同 aP 抗原对保护力的确切作用尚不清楚。不过, 尽管在环境中传播的百日咳鲍特菌菌株的基因构成时有不同, 但 aP 疫苗的效果却未见明显改变。²⁷ 虽然 aP 疫苗通常与白喉类毒素和破伤风类毒素一起制成联合疫苗使用, 但含 aP 成分的联合疫苗也可含有其他婴幼儿期常规接种的疫苗, 如 Hib、HBV 和 IPV。此外, 已开发出减量的破伤风类毒素和白喉类毒素的疫苗用于加强免疫。

无细胞百日咳疫苗的免疫原性、效力和效果

在一项随机对照试验中, 将三组分和五组分 aP 疫苗与 wP 疫苗进行比较, 结果显示, wP

²⁰ Torvaldsen S et al. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1996-1998. *European Journal of Epidemiology*, 2003, 18:63-69.

²¹ Simondon F et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606-1612.

²² Onorato IM et al. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267:2745-2749.

²³ Hviid A et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine*, 2004, 22:3530-3534.

²⁴ Baron S et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 5:412-418.

²⁵ Zieliński A et al. The effectiveness of vaccination with whole-cell pertussis vaccine by age group in Poland 1996-2001. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2004, 36:114-118.

²⁶ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series No. 878). See Annex 2, Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines, pp. 57-76. (Also available from http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular_pertussis/WHO_TRS_878_A2.pdf.)

²⁷ Mooi FR et al. Phylogeny, evolution and epidemiology of *Bordetella*. In: Loch C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17-46.

疫苗与 aP 疫苗预防经培养确诊、且阵发性咳嗽至少持续 21 天的百日咳，具有相似的效力。五组分疫苗的 RR 为 0.85 (95% CI, 0.41~1.79)，三组分疫苗的 RR 为 1.38 (95% CI, 0.71~2.69)。对于经培养证实的百日咳，无论是否存在咳嗽，五组分疫苗的 RR 为 1.40 (95% CI, 0.78~2.52)，三组分疫苗的 RR 为 2.55 (95% CI, 1.50~4.33)。²⁸ 德国的一项研究显示，四组分 aP 疫苗预防典型百日咳的效力为 83% (95% CI, 76~88%)。²⁹ 据意大利的一项研究报告，两种不同的三组分 aP 疫苗预防典型百日咳的效力分别为 84% (95% CI, 76~89%) 和 84% (95% CI, 76~90%)。³⁰ 据德国针对指示病例的家庭接触者开展的一项大型研究计算，使用三组分 aP 疫苗 [白喉-破伤风-无细胞百日咳 (DTaP)] 进行基础免疫后所达到的保护效力为 88.7% (95% CI, 76.6~94.6%)。³¹

对 aP 疫苗的 3 项大型双盲随机对照试验进行系统综述后得出结论认为，与单组分和二组分 aP 疫苗相比，多组分 aP 疫苗对于典型的带鸡鸣样尾音的咳嗽及轻微的百日咳疾病具有较高的预防效力。³² 类似地，一份纳入 49 项随机对照试验和 3 项队列研究的系统综述得出结论认为，单组分和二组分无细胞疫苗与三组分及三组分以上疫苗相比，具有较低的绝对效力 (67~70% vs 80~84%)。¹⁸ 但是，长期大规模使用上市的二组分 aP 疫苗 (主要是在瑞典³³ 和日本³⁴) 以及纳入丹麦国家免疫规划²³ 的单组分 aP 疫苗后开展的研究显示，不论抗原成分如何，所有这些 aP 疫苗预防百日咳的效果均很理想。上面提及的在塞内加尔开展的随机双盲试验²¹ 中，对二组分 DTaP 疫苗与 DTwP 疫苗进行了比较。该病例-接触者研究所估算的绝对效力表明，aP 疫苗提供的保护效力低于 wP 疫苗。依据该研究方案对于百日咳的定义，aP 疫苗的保护效力为 31% (95% CI, 7~49%)，wP 疫苗为 55% (95% CI, 38~68%)。不过，如采用 WHO 的百日咳病例定义，相应的保护效力为：aP 疫苗 74% (95% CI, 51~86%)，wP 疫苗 92% (95% CI, 81~97%)。

总体而言，要达到保护效果，至少应接种 2 剂次的 aP 疫苗。瑞典全国百日咳监测系统 (2001~2004) 的数据显示，在 0~2 月龄未接种百日咳疫苗的儿童中，百日咳的年发病率为 225/10 万。在接种首剂 DTaP (3 月龄时) 后，百日咳的年发病率为 212/10 万；在接种第 2 剂 (5 月龄时) 后，年发病率降至 31/10 万；如在一岁以内接种第 3 剂，年发病率仅为 8/10 万。³⁵

英国的经验提示，如果免疫程序不包括出生后第二年的加强剂次，与 DTwP-Hib 联合疫苗相比，DTaP-Hib 联合疫苗中 Hib 抗原磷酸多核糖核醇的较低的免疫原性，可能与临床发病具有一定关联。³⁶

含 wP 疫苗和含 aP 疫苗的效力比较

²⁸ Olin P et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350:1569-1577.

²⁹ Stehr K et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*, 1998, 101:1-11.

³⁰ Greco D et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341-348.

³¹ Schmitt HJ et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *Journal of Pediatrics*, 1997, 130:616-623.

³² Zhang L et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (2):CD001478.

³³ Carlsson RM et al. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709-5718.

³⁴ Okada K et al. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137:124-130.

³⁵ Gustafsson L et al. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics*, 2006, 118:978-984.

³⁶ McVernon J et al. Risk of vaccine failure after Haemophilus influenzae type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521-1523.

³⁷ Gustafsson L et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349-355.

采用的百日咳定义不同，aP 疫苗和 wP 疫苗的效力有所不同。不过，在预防百日咳特有的带鸡鸣样尾音咳嗽方面，最佳的 aP 疫苗的效力高于较低效力的 wP 疫苗，但可能低于效力最高的 wP 疫苗。^{21, 29, 30, 37}

百日咳疫苗接种后不良事件

接种 wP 疫苗经常（2~10 次注射中有一次）会出现一些轻微副反应，如局部红肿、硬结、发热和烦躁。长时间哭叫和热性惊厥较少见（<1/100 次注射），低张力低反应发作罕见（1/1000~2000 次注射）。¹⁸ aP 疫苗基础免疫后发生不良事件的频率与对照组没有差异，且与所包含的疫苗数量无关。¹⁸ 但在完成基础免疫后，随着每次 DTaP 接种，局部反应的发生率和严重性趋于增加。在接种 DTaP 加强剂次的儿童中，2~6%可出现一过性的、良性的、无痛感的肿胀，有时可累及整个接种肢。类似的肿胀在接种其它儿童期疫苗后罕见。肿胀可自行消退，无任何后遗症。³⁸

为降低加强接种的反应，已研制了抗原浓度较低的 aP 疫苗，供青少年和成人使用。

1976 年，英国的全国儿童脑病研究提示，既往神经系统显然正常的儿童接种 DTP 疫苗后，极少数出现了脑病。后来使用原始数据^{39, 40} 或二手数据^{41, 42} 的研究并未证实这一提示。因此，并无证据表明 wP 疫苗可诱发大脑损害或严重的神经障碍。

由于局部不良反应可随年龄和注射次数的增加而增加，因此，不建议在青少年和成人中使用含 wP 成分的疫苗。

所有的联合疫苗均未出现其组分单独使用时未曾观察到的不良事件。不过，也有人担心，同时暴露于多种结合抗原既有可能强化也有可能抑制免疫应答。¹³ 2009 年的一项 Cochrane 综述⁴³ 发现，使用联合疫苗并没有导致严重不良事件的发生率显著升高，但可能导致轻度反应的发生频率升高。

除了在接种 wP 疫苗或 aP 疫苗后出现罕见的过敏反应外，目前使用这两类疫苗并无禁忌证。

百日咳疫苗的接种方法和接种程序

百日咳疫苗的标准剂量为 0.5ml，肌肉注射，12 月龄以下儿童注射部位为大腿前外侧，其他人群的注射部位为三角肌。

各国的接种建议差异很大，基础免疫的接种程序也各有不同，包括：6、10、14 周龄接种；2、3、4 月龄接种；3、4、5 月龄接种；2、4、6 月龄接种。许多国家采用的是 3、5、12 月龄的接种程序，其中，3 月龄和 5 月龄接种的剂次可视为基础免疫，而 12 月龄接种的剂次则作为加强免疫。

WHO 推荐的百日咳疫苗接种程序见本文 WHO 关于百日咳疫苗的立场部分。

原则上，在基础免疫全过程中，应接种同一类型的含 wP 或含 aP 成分的疫苗。不过，现有的有限资料并不提示 aP 疫苗和 wP 疫苗之间进行更换会影响疫苗的安全性或免疫原性。因此，如不知道以前所接种疫苗的类型，或该类型的疫苗不能获得，可以接种任何类型的 wP 或

³⁸ Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003, 14:196-198.

³⁹ Miller DC et al. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine*, 1989, 7:487-489.

⁴⁰ Miller D et al. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171-1176.

⁴¹ Ray P et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:768-773.

⁴² Brown NJ et al. Vaccination, seizures and "vaccine damage". *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181-187.

⁴³ Bar-On ES et al. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae b (Hib). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009 (3):CD005530.

aP 疫苗作为后续剂次。

在儿童中的保护期和加强接种的必要性

在意大利开展的一项大型研究显示，儿童接种两种 aP 疫苗分别完成基础免疫（2、4、6 月龄）6 年后，保护效力分别为 76% 和 85%，效力的差异取决于对百日咳具体的临床定义。⁴⁴ 在瑞典，基础免疫接种 2 剂 aP 疫苗，随后在 12 月龄时加强一剂，对百日咳的免疫保护力约可持续 5 年，亦即可持续至入学时。³⁵ 一项在英国的全科诊所开展的针对百日咳发病率的观察性研究显示，wP 疫苗的有效性在接种后 1 年为 100%，而在接种后第 4 年降至 84%，在第 5 年降至 52%，在第 7 年降至 46%。⁴⁵

流行病学研究支持免疫力随年龄增加而逐渐衰退的假设，这至少部分解释了学龄儿童、青少年和年轻成人中百日咳发病率上升的现象。^{35, 46} 正在美国开展的被动监测显示，在接种过 aP 疫苗的 7~10 岁的儿童中，百日咳的发病率有所上升。2010 年 8 月底，在儿童疫苗接种率很高的加利福尼亚州，报告的百日咳发病例数为 52 年来最高。在 7~9 岁儿童中，百日咳的发病率为 28/10 万，而在 10~18 岁的青少年中则为 21/10 万。百日咳发病率最高的人群是 6 月龄以下的婴儿，达 168/10 万。总发病率为 9.2/10 万。⁴⁷ 这些数据提示，在百日咳低发地区使用含 aP 疫苗，3 剂次的基础免疫和出生后第二年加强接种一剂次，所提供的保护力可能不足以维持到 6 岁以后，因此，在儿童入学时应给予一剂加强免疫。

预防婴幼儿死亡的附加策略

青少年和成人的加强免疫

一些国家（包括澳大利亚、加拿大、法国、德国和美国）对青少年和成人加强接种一次 aP 疫苗，与破伤风类毒素和减量的白喉疫苗联用，但无证据表明这对预防婴儿发生严重的百日咳有作用。

妊娠期的百日咳疫苗接种

妊娠期曾接种过 wP 疫苗者，80~100% 可测得抗血凝素蛋白抗体的升高。⁴⁸ 数量有限的资料提示，为孕妇接种 aP 疫苗可显著提高其新生儿体内的抗体浓度，但母传抗体的持续时间以及在后续妊娠中接种加强剂次的必要性都有待进一步研究。对于出生后数周内暴露于百日咳鲍特菌的婴儿，妊娠期的免疫接种能发挥最显著的作用。一项针对百日咳发病率的调查显示，在 100 名妊娠期间接种过 wP 疫苗的产妇所生的婴儿中，8 名婴儿虽然确信曾暴露于百日咳鲍特菌，但无一例发病；而 6 名未接种过百日咳疫苗的产妇所生的婴儿，在暴露于百日咳鲍特菌后，有 3 名发病。⁴⁹ 迄今为止报告的关于妊娠期免疫接种的临床试验均未使用 aP 疫苗。

虽然婴儿在接种首剂百日咳疫苗的年龄（6~8 周龄）时，其体内仍可检出母传抗体，但保护新生儿免于罹患百日咳的抗体浓度水平以及抗体种类尚不清楚。⁴⁸

在接种 wP 疫苗后，高母传抗体浓度与婴儿对百日咳疫苗的低免疫应答存在一定关联。这种低免疫应答的临床意义尚不清楚。目前还没有国家建议为孕妇在妊娠期常规接种百日咳疫苗。

⁴⁴ Salmaso S et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*, 2001, 108:E81.

⁴⁵ Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612-614.

⁴⁶ Quinn HE et al. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205-215.

⁴⁷ Number of Cases of Pertussis in California: Pertussis Summary Report (8-31-2010 California Department of Public Health. (Also available from <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>).

⁴⁸ Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2008, 57(RR 4):1-51.

⁴⁹ Cohen P et al. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *Journal of Pediatrics*, 1946, 29:609-619.

母亲和家庭成员的免疫接种（“蚕茧”保护策略）

为所谓的“蚕茧”保护策略提供依据的研究表明，绝大多数百日咳患儿是由其家庭成员传播的。^{4, 50} 例如，在法国，65%的百日咳病例为1岁以下婴儿，其中80%是由其家庭成员传播的。²⁴ 21世纪初期以来，一些发达国家（如澳大利亚、法国和德国）已推荐实施“蚕茧”保护策略。近年来，哥斯达黎加也推荐实施这一策略。在对儿童和青少年接种百日咳疫苗的同时实施“蚕茧”保护策略，可能有助于保护新生儿，不过，迄今为止，有关该策略的具体实施及其在人群中产生的影响的资料仍非常有限。

医务人员的免疫接种

数项研究表明，医务人员罹患百日咳的危险有所增加，且由于这种传播发生在卫生机构，大大增加了发生严重院内感染的风险，尤其是婴幼儿和免疫功能有缺陷者。⁵¹ 在发达国家开展的成本效益研究提示，如能达到较高的接种率，在医务人员中接种百日咳疫苗是符合成本效果原则的。⁵² 不过，如果不强制性接种以提高依从率，很难达到较高的接种率。在防止婴幼儿期发病率和死亡率的一揽子方案中，为医务人员接种百日咳疫苗只是很小的一项措施，但在某些地区可能非常重要。在建议成人接种百日咳疫苗的国家中，为医务人员接种是顺理成章的，尤其是那些接触未接种疫苗婴幼儿的医务工作者。

疫苗成本和成本效果

有关百日咳疫苗接种的成本效果的文献相当有限，尤其在发展中国家。1999年，利用数学模型，对意大利的aP疫苗普遍接种活动进行了经济学评估。⁵³ 当疫苗接种率超过50%时即可产生健康收益，所需净成本适中；当接种率达到90%时，每个受种者可实现直接净节约值42美元。该策略每个受种者的总净节约值超过100美元。

英国开展了一项评估性研究，旨在确定在现行的基础免疫后，学龄前加强免疫一剂次对健康效果和成本花费所产生的影响。据预测，在增加学龄前加强免疫剂次后，可使低龄儿童百日咳的发病率和死亡率降低40~100%，而挽回一个生命年所需成本低于10000英镑。⁵⁴

由于aP疫苗的研制成本较高，使其每剂次的价格高于wP疫苗。因此，目前多数发展中国家不可能提供aP疫苗。事实上，截至2009年，49个最不发达国家中仅有1个、88个发展中国家中有13个将aP疫苗纳入国家免疫规划。

WHO关于百日咳疫苗的立场

百日咳疫苗免疫接种的主要目的是降低婴幼儿发生严重百日咳的危险。从全球来看，首要目标是把婴幼儿中3剂次高质量百日咳疫苗的接种率提高到90%及以上，这在百日咳对婴儿和低龄儿童的健康构成严重威胁的地区尤其重要。

疫苗的选择

使用wP或aP疫苗进行基础免疫后，能够保护婴儿和低龄儿童免于罹患严重的百日咳。⁵⁵ 虽然接种wP疫苗后局部和全身不良反应更常见，但aP疫苗和wP疫苗都具有很好的安全

⁵⁰ Bisgard KM et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 11:985-989.

⁵¹ Bryant KA et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nursery after exposure to a healthcare worker. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2006, 27:541-545.

⁵² Calugar A et al. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:981-988.

⁵³ Beutels P et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400-2409.

⁵⁴ Edmunds WJ et al. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316-1330.

⁵⁵ Grading of scientific evidence: Table I efficacy and effectiveness, with key references; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_efficiency.pdf.

性。⁵⁶ aP 疫苗的价格一直远高于 wP 疫苗，对于许多国家，没有足够的边际效益以支持考虑将 wP 疫苗换成 aP 疫苗。不过，在一些国家，接种 wP 疫苗后出现较高的非严重反应率会阻碍高接种率的实现，使用 aP 疫苗可以作为提高公众接受度的一项措施。在上述情况下，在国家免疫规划中应使用 aP 疫苗取代 wP 疫苗，仅用于加强免疫或用于所有免疫。

儿童中的基础免疫和加强免疫

WHO 推荐采取 3 剂次的基础免疫程序，第一剂在 6 周龄时接种，后续剂次则间隔 4~8 周，即在 10~14 周龄和 14~18 周龄时接种。所推荐的基础免疫程序中的最后一剂应在 6 月龄前完成。所有婴儿，包括 HIV 阳性的婴儿，都应接种百日咳疫苗。

尽管有研究表明，在出生时和 1 月龄时接种 aP 疫苗的婴儿，可在 2 月龄时诱导出抗体应答，⁵⁷ 但需要进一步的研究来证实这一发现，而且，WHO 并不建议对新生儿接种百日咳疫苗。

基础免疫后的保护期差别很大，主要取决于当地流行病学状况、免疫接种程序和疫苗的选择等因素。⁵⁸ 因此，建议对 1~6 岁的儿童加强接种一剂次，最好是在出生后第二年。如果使用效果较差的疫苗（wP 或 aP）进行基础免疫，出生后第二年的加强剂次将提高基础免疫的保护力，从而及早防止易感人群的积累。应利用接种加强剂次的时机，开展补种工作，可使用含百日咳抗原和 Hib 抗原的联合疫苗。

加强剂次应在完成基础免疫最后一剂 6 个月后。在完成这一接种程序（基础免疫+加强剂次）后，预计预防百日咳的保护力达 6 年及以上。接种程序被打乱的儿童应继续进行免疫接种，而不必重复以前的接种剂次。1~7 岁的儿童或年龄更大的儿童如从未接种过百日咳疫苗，应接种 3 剂次的 wP 疫苗或 aP 疫苗，第一剂和第二剂之间应间隔 2 个月，第二剂和第三剂之间应间隔 6~12 个月。

青少年和成人接种百日咳疫苗的加强剂次

虽然接种疫苗可预防青少年和成人发生百日咳，但是没有充足证据支持在这些年龄段接种加强剂次，可实现减少婴幼儿中严重百日咳发病的基本目标。开展这类接种工作的决定应基于发病率和成本效果数据，对青少年和成人接种百日咳疫苗的先决条件是在婴儿中达到很高的常规免疫接种率。然而，在青春期给予一剂次加强免疫后达到的保护期，以及此类接种规划的成本和效果都有待进一步研究。

6 岁以上的人群只能接种 aP 疫苗。

对孕妇和家庭成员的接种

没有足够的证据建议对孕妇接种百日咳疫苗。虽然几个国家建议对密切接触婴幼儿的家庭成员和看护者接种百日咳疫苗（即所谓的“蚕茧”策略），但由于实施这一规划存在较大困难，且其效果也未被证实，因此，WHO 的结论是尚无足够的证据支持实行这一策略。应进一步探讨新生儿免疫接种与孕妇免疫接种的优缺点。

一旦可获得相应的研究结果，WHO 将对孕妇接种 aP 疫苗的研究进行全面审核。

对医务人员的接种

在医务人员中接种百日咳疫苗的主要目标是防止婴幼儿和免疫功能低下者发生院内感染。如能在医务人员中达到较高的百日咳疫苗接种率，这一策略应该是符合成本效果原则的。不过，在大多数地区，如果不能采取措施来提高医务人员对相关建议的知晓度和依从度，要达到高接

⁵⁶ Grading of scientific evidence: Table II safety, with key references; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_safety.pdf.

⁵⁷ Wood N et al. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:209–215.

⁵⁸ Grading of scientific evidence: Table III duration of protection, with key references; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_duration.pdf.

种率是不可能的。WHO 鼓励那些有明确的百日咳院内感染的国家实施这一策略，特别是在经济能力和后勤保障能力允许的前提下，优先对妇幼保健科室的医务人员接种百日咳疫苗。

疫苗的互换和联合

虽然有关百日咳疫苗可互换使用的资料还很有限，但 WHO 认为，不同的 wP 疫苗、不同的 aP 疫苗以及 wP 疫苗和 aP 疫苗之间互换使用，不可能干扰这些疫苗的安全性或免疫原性。引进联合疫苗（尤其是含 aP 抗原的联合疫苗）的国家，应开展监测工作。

监测

WHO 鼓励全球各国针对百日咳（尤其是实验室确诊病例）开展认真的流行病学监测，以监测疾病负担和免疫接种的影响。在疫苗加强剂次接种政策不同的国家，开展比较年龄别发病率的调查尤有意义。针对暴发流行的研究也能提供有用的信息，应给予鼓励。

应进一步扩充现有的研究平台，如“儿童健康流行病学参比群组”（Child Health Epidemiology Reference Group）、“儿童肺炎病因学研究项目”（Pneumonia Etiology Research for Child Health）和“新生儿脓毒症病因学试验”（Neonatal Sepsis Etiology Trial），以便更好地了解百日咳在婴幼儿中实际的疾病负担。

(Weekly Epidemiological Record. No.40, 2010, pp. 385-400)