

b 型流感嗜血杆菌结合疫苗

WHO 立场文件

[替换以前在《疫情周报》(Weekly Epidemiological Record) 刊登的 WHO 关于 Hib 疫苗的立场文件¹]

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，归纳了各相关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。这些文件在发布前经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年 4 月以来，得到了全球免疫战略咨询专家小组(SAGE)的审核和批准。这些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、医学界和科学媒体。

概要和结论

据估计，每年 b 型流感嗜血杆菌 (Hib) 在全球可引起至少 300 万严重病例和大约 38.6 万死亡²。尽管全球均有发病，Hib 的疾病负担在卫生资源匮乏的国家是最严重的。对疑似病例，特别是肺炎进行实验室诊断非常困难，以实验室诊断为基础的监测总是低估 Hib 的疾病负担。Hib 感染的主要临床表现有：肺炎、脑膜炎和其他侵袭性疾病，该病主要发生于 2 岁以下儿童，特别是婴儿。接种疫苗是预防绝大多数 Hib 严重病例的唯一公共卫生措施。目前上市供婴儿使用的 Hib 疫苗含联接到蛋白载体的多聚核糖磷酸盐 (Polyribosylribitol phosphate, PRP) (Hib 荚膜多糖抗原)。目前有 Hib 单一疫苗也有其与其他抗原联合的疫苗。即使在小年龄婴儿中使用 Hib 疫苗，也是安全有效的。全球各区域已经有 90 多个国家将 Hib 疫苗纳入儿童常规免疫规划，在许多工业化国家实际上已经消除了 Hib 引起的侵袭性疾病，在部分发展中国家其发病率也大幅度下降。但是在低收入国家，仅有小部分儿童能享受 Hib 疫苗接种服务。

根据其已被证明的安全性和有效性，应将 Hib 结合疫苗纳入儿童常规免疫规划。

各地不应该因缺乏监测资料而推迟引进 Hib 疫苗，特别是已有证据表明其所在区域为高 Hib 疾病负担区域的国家。

一般进行 Hib 疫苗基础免疫的时间与百白破疫苗 (DTP) (包括全细胞疫苗,即 DTWp 和无细胞疫苗,即 DTaP) 相同，第一针可在 6 周时接种，然后再接种第二、三针，各针间隔至少 4-8 周，与百白破疫苗同时接种。对于未接受基础免疫的大于 12 月龄的儿童，仅接种一针即可得到保护。将疫苗纳入常规免疫时，对 12-24 月龄儿童

¹ 见 No. 10, 2006, pp. 64-68.

² 最新的估计数预期在 2007 年 4 月完成国家咨询工作并经 WHO 官方认定后可以得到。

开展一次初始强化免疫接种，可迅速降低Hib发病率。由于在大于24月龄的儿童中发病有限，一般不对大于24月龄的儿童进行接种。

许多工业化国家，在儿童出生后第二年还给予一次加强免疫，以提供更好的保护。如果给予加强免疫，应在12-18月龄接种。发展中国家是否需要加强免疫，以及何时给予加强免疫等问题尚待进一步研究。

背景

流行病学

流感嗜血杆菌，包括b型流感嗜血杆菌，是儿童鼻咽部常见的共生细菌。在应用疫苗前，大多数儿童都会在某段时期携带Hib，有时携带数月，但细菌定植率依年龄与社会经济状况不同相差很大。在Hib疫苗接种率高的地区，由于Hib结合疫苗的群体免疫作用，细菌在鼻咽部的定植率非常低。尽管只有一小部分携带者会发展为临床病例，但由于Hib是通过呼吸道分泌物的飞沫传播的，携带者在传播疾病方面有重要意义。

Hib疾病主要表现为儿童肺炎和脑膜炎，在尚未开展大规模Hib疫苗接种的地区，Hib疾病是一个主要的公共卫生问题。每年至少有300万严重病例发生，约38.6万死亡。Hib发病与死亡多见于发展中国家，疾病负担在4-18月龄儿童最为严重，但小于3月龄和大于5岁儿童也偶有发病。在未免疫人群，Hib是1岁以内儿童非流行性细菌性脑膜炎的主要病因。即便及时给予足量的抗生素治疗，3-20%的Hib脑膜炎患者仍会死亡。在医药卫生资源不足的地区，Hib脑膜炎病死率会更高，幸存者中神经系统后遗症也很常见（30-40%）。Hib感染的其他重要但不常见的临床表现有：败血症、化脓性关节炎、骨髓炎、心包炎、蜂窝织炎，以及会厌炎（特别是在工业化国家）。如果在正常情况下在无菌的体液或组织（血液、脑脊液、腹腔液、胸腔液或肺吸出物）中检测到Hib细菌，就称为侵袭性Hib疾病。

在工业化国家和发展中国家，疫苗接种都是唯一能迅速降低Hib疾病发病的公共卫生措施。将Hib疫苗纳入儿童常规免疫规划的国家多数在数年内就实际上消除了Hib严重病例。由于细菌对一些最有效的抗生素耐药性正在不断增加，通过疫苗预防Hib疾病就变得比以往更为重要。

病原体

流感嗜血杆菌为革兰氏染色阴性杆菌，仅感染人类。无荚膜型细菌引起儿童发病其病情通常较轻，严重的感染一般由荚膜型引起。在有荚膜的6个血清型中，90%以上的疾病为b型引起。荚膜多糖是一种PRP多聚体并与毒力有关。不断增加的Hib细菌对抗生素的耐药性，如对氨苄青霉素、复方新诺明、氯霉素、及最近出现的对头孢霉素的耐药性，在世界各地均有报道。迄今大规模疫苗接种并未引起明显的菌株替换。例如，在巴西的观察发现，疫苗接种引起了Hib脑膜炎下降，a型流感嗜血杆菌脑膜炎有所上升，但长期观察并未证实此现象。

培养Hib细菌需要特定的运输、生长条件，采样前服用抗生素可能影响实验室诊断。利用免疫学技术确定荚膜多糖抗原可在有良好临床微生物学设备的实验室完成，但这些技术并非在世界各地都能够具备。同样，用聚合酶链反应（Polymerase chain reaction, PCR）方法进行诊断也需要专门的设备和经过良好培训的人员。如果病例的临床表现为细菌性肺炎，除非能够证明有菌血症，否则即使已经具备了先进的实验室诊断技术（如PCR），要进行可靠的病原学诊断仍然是一大挑战。

临床试验发现由Hib引起的肺炎的比例远比依据实验室确诊病例所估计的数据要高。同样，在孟加拉与印度尼西亚的研究表明，从接种疫苗后疾病的减少来看，在这些国家Hib脑膜炎的疾病负担也远比以实验室确诊Hib脑膜炎估计疾病负担的研究所得到的数据要高。有意思的是，在印度尼西亚龙目岛以村落为单位的随机对照双盲疫苗调查研究显示，Hib疫苗接种对经放射诊断的肺炎数量几乎没有影响，对临床诊断肺炎的数量有影响，而对细菌性脑膜炎的数量有显著影响。

2004年，WHO召开了专门小组会议，审视孟加拉、印尼及其他亚洲国家Hib的疾病负担。根据可获得的资料，专门小组断定：Hib脑膜炎的发病率比通过实验室确诊病例监测所得到的数据要高得多，专门小组还提出了一系列建议，以帮助进一步查明这些国家Hib的实际发病率³。

Hib结合疫苗

Hib结合疫苗系将PRP共价结合到载体蛋白上的冻干剂型或液体剂型疫苗。结合到载体蛋白后，可诱生针对多糖抗原的T细胞依赖的B细胞免疫应答。目前用于免疫婴幼儿的Hib疫苗中与PRP结合的载体蛋白有没有毒力的变异白喉类毒素CRM 197（低聚糖结合物PRP-CRM197），破伤风类毒素（PRP-T）或脑膜炎双球菌外膜蛋白（PRP-OMP）。古巴最近上市了一种以人工合成PRP与破伤风类毒素结合的疫苗。如果完成全程接种，前述三种疫苗的保护效力都很好。与白喉类毒素结合的疫苗（PRP-D）与其他疫苗相比，在小于18月龄儿童中免疫原性不够理想，目前已经不再上市使用。

疫苗剂型包括液体和冻干两种，有单价Hib疫苗，也有与一种或多种其他疫苗联合的多价联合疫苗（如与DTP、乙肝或灭活脊灰疫苗联合）。液体和冻干疫苗两种剂型间、单人份与多人份制剂间的疫苗组分和辅料含量（excipients）可有所不同。

所有Hib疫苗必须保存在2到8°C的温度条件。液体疫苗绝不能冻结。冻干疫苗在稀释前可冷冻保存，但由于最常用的稀释液（DTP）不能冷冻，所以一般建议冻干疫苗也在2到8°C的条件下储存运输以避免发生错误。

有关Hib疫苗的生产、质量控制的建议参见WHO的技术报告系列文件⁴。

³ 见 No. 18, 2004, pp. 173–175.

⁴ Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 897). (可从以下网址获取：<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/index.html>.)

免疫原性、效力与保护效果

基础免疫后1个月血清PRP抗体滴度 $>0.15\mu\text{g/ml}$ 被认为是具有短期保护效果的血清学标志， $\geq 1.0\mu\text{g/ml}$ 被认为具有长期保护效果。虽然这些标志是基于早期的荚膜PRP疫苗受种者的研究得来的，但现在仍然采用这些指标（例如，一些国家药品监督管理部门仍在使用）。但由于结合疫苗引起的记忆反应和抗体亲和力的成熟非常重要，这些过去使用的多糖疫苗的标志可能不再适用于结合疫苗。当前婴儿使用的结合疫苗可在所有年龄组诱导产生保护性循环抗体和免疫记忆。

Hib疫苗接种可降低Hib细菌在鼻咽部的定植，从而使发病率显著下降，这一效果要远大于疫苗的直接保护作用。这种间接影响（群体免疫）已经在一些工业化国家和发展中国家得到充分证明。这些国家进行了引进疫苗后的效果研究，表明即使接种率并不是很理想，疾病也已经几乎被消除。

对基础免疫后保护力持续时间问题的研究十分有限，可能受多方面因素的影响，如接种年龄、种族、机体免疫功能及有无自然感染引起的加强免疫刺激。但是，一般情况下，基础免疫可保护对侵袭性Hib疾病最易感的年龄段的儿童。冈比亚自1997年将Hib疫苗引进儿童免疫规划5年后，Hib脑膜炎发病率由60/10万降到了0。同期，1-2岁儿童鼻咽部细菌携带率由12%降到了0.25%。另一方面，英国1999-2002年侵袭性Hib疾病发病增加的经验教训提示，尽管有免疫记忆存在，但是如果在出生后第二年不给予加强接种，已经完成基础免疫的儿童可能仍有感染Hib的危险。但是目前还不清楚英国的情况是否适用于其他流行国家。因为非常特殊的是，英国采用的是快速免疫程序（2、3、4月龄接种），而且应用的是含有DTaP的Hib疫苗。另外，自1992年起英国的Hib疫苗接种率就已经很高，从而极大降低了Hib细菌携带率，限制了通过自然感染的机会引起加强免疫刺激来提高抗体滴度。

如果同时在不同部位接种其他疫苗，对PRP的抗体反应不会受到影响，但如果使用Hib疫苗与含无细胞百日咳（aP）的百白破疫苗的联合疫苗制剂，PRP的抗体滴度与亲和力都会降低。多数情况下，PRP的抗体滴度下降只是轻度下降，而且似乎没有什么临床影响。但是，英国的报告表明，尽管有免疫记忆，但使用含无细胞百日咳组分（aP）[不是全细胞百白破（wP）]的联合疫苗进行基础免疫所产生的低Hib抗体滴度可能不足以保护这些已经接种了疫苗的儿童免于感染侵袭性Hib疾病。因此，最近英国儿童免疫规划引进了一针加强免疫接种。

Hib结合疫苗对侵袭性Hib疾病的效力与效果在世界各地已将Hib疫苗纳入常规免疫的国家得到了明证。除PRP-D外，Hib结合疫苗在多种情况下都有很好的效果，例如，在美国的美洲原住民、智利、冈比亚和肯尼亚。

一般通过与未接种对照儿童比较，以接种儿童中侵袭性Hib疾病发病下降的情况来表述Hib疫苗的效力。在不同人群、利用不同剂型进行的随机对照试验表明Hib疫苗效力都很理想。北加利福尼亚州使用PRP-CRM197的试验得出的效力为100%（95%可信区间：68-100%）。美国纳瓦霍（Navajo）的居民使用PRP-OMP，得出

的效力为95%（95%可信区间：72–99%）。在冈比亚使用PRP–T，得出的效力为95%（95%可信区间：67–100%）。接种1针后产生很好保护效果的只有PRP–OMP，接种一针PRP–CRM197或PRP–T后的效力点值估计分别为26%和44%（两者均无统计学意义）。

要利用微生物学方法来明确儿童肺炎的病因极其困难，所以一些研究在不考虑病因的情况下，评估了接种Hib疫苗对临床诊断肺炎和放射诊断肺炎数量的影响。利用放射诊断的肺炎作为结果指标，发现在接种Hib疫苗后，严重肺炎可减少约20%，临床肺炎约减少4-5%。

疫苗接种

基于各地流行病学及规划的考虑，各国的免疫程序也有所不同。一般三针基础免疫时间与百白破相同，第一针可在早至6周时接种，第二、三针与百白破同时，各次间隔为4-8周。对于未接受基础免疫的12-24月龄儿童，只需接种一针即可。国家在引进Hib疫苗时，若对12-24月龄儿童开展一次初始强化免疫运动，可使Hib发病下降更为迅速。24月龄以上儿童一般不再接种，因为在这些儿童中的发病有限。多数发达国家推荐在12-18月龄时给予一针加强免疫。在发展中国家，是否需要以及何时进行加强免疫的问题都还没有明确。

尽管通常不推荐对24月龄以上的儿童进行接种，但如果这些儿童和成人发生侵袭性Hib疾病的风险增高，只要资源允许，也应给予免疫接种。这些高危个体包括HIV感染者、或免疫球蛋白缺乏者、接受干细胞移植者、接受化疗的恶性肿瘤患者、无脾症（如由于镰状细胞病或脾切除）。虽然对免疫受损者来说，疫苗的免疫原性要差一些，但以前未接种过疫苗的和有上述情况或类似免疫缺陷的人，应至少接种一针Hib结合疫苗。

液体疫苗应直接从西林瓶抽取后接种，冻干疫苗在使用前必须稀释，或是用稀释液、或是用厂家专门明确和指定使用的另一种疫苗（如百白破）稀释后再接种。所有Hib结合疫苗应肌肉注射，婴儿接种部位为大腿前外侧，大一些的儿童接种部位为上臂三角肌。标准接种剂量为0.5ml。

Hib疫苗可以安全、有效地与国家免疫规划的其他常规疫苗同时接种，这时需要在不同部位进行接种。不能在西林瓶内或用注射器将Hib疫苗与其他疫苗混合，除非用的是联合疫苗制品（如DTP–Hib或DTP–乙肝–Hib疫苗），或是经药品监督管理部门认定，混用后诱导的免疫应答不会弱於各抗原分别注射引起的免疫应答。有证据表明各种Hib疫苗可以替换使用。

尚未发现Hib疫苗与任何严重的不良反应有关。但是接种部位的红、肿、痛比较常见，可达25%。这些反应通常在接种后1天出现并持续1-3天。接种后也可出现发热或短期的激惹症状，但不是太常见。若与百白破同时接种，发热或激惹症状的发生率不高于单独接种百白破疫苗。

WHO对疫苗的总的立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应符合现行的WHO质量要求⁵；应该是安全的，在所有目标人群中使用后能显著影响疾病的传播；如拟在婴儿或低龄儿童中使用，应能方便地适应国家儿童免疫规划所规定的免疫程序和时间；如与其他疫苗同时使用，应不会显著干扰这些疫苗诱导的免疫应答；配制的疫苗适合普通的技术限制要求，如冷藏和贮存能力；针对不同的市场制订合理的价格。

WHO对Hib疫苗的立场

根据其已被证明的安全性和有效性，应将Hib结合疫苗纳入儿童常规免疫规划。由于Hib严重疾病主要发生于4-18月龄儿童，免疫接种应该在儿童满6周后尽早进行。正在将Hib疫苗引进儿童免疫规划的国家，应考虑对所有24月龄以下的儿童提供一次初始强化免疫接种。在发展中国家，开展这样的强化免疫活动的效果特别显著，因为这些地方医药卫生资源有限，从而加重了疾病负担。一些研究也证明了在发展中国家开展Hib疫苗接种的成本效益。但Hib疫苗相对较高的价格是影响那些卫生资源有限的国家引进该疫苗的障碍。

在亚洲部分国家及新独立的国家（前苏联），Hib的疾病负担资料有限，而且难于解释。其中原因很多，包括微生物实验室技术力量和质量控制不足、缺乏简便、快速、可靠的肺炎病原学诊断技术、采集微生物诊断标本前许多病例已经开始了抗生素治疗、不能进行腰椎穿刺采集脑脊液及标本处理运送能力不强等。一些地区发现通过实验室诊断的Hib脑膜炎发病数量很低，但通过Hib疫苗接种预防的脑膜炎数量却很多，这提示至少在全球的某些地区，目前的诊断方法可能会导致对疾病负担的严重低估。评估Hib疾病的负担十分重要，因此需要开发和应用新的方法来可靠估计这些地区实际的疾病负担情况。但是，缺乏疾病负担的资料不应妨碍引进Hib疫苗，特别是一些国家所在区域已有大量证据表明系高Hib疾病负担区域，源自邻近相似地区的资料应足以评估当地的情况。

引进Hib疫苗后继续开展监测工作十分重要，监测的目标人群不仅要包括基础免疫年龄组儿童，也应包括大龄儿童，以证明免疫接种的效果，并为出生后第二年可能需要给予加强免疫提供依据。

(Weekly Epidemiological Record. No.47, 2006, pp. 445-452)

⁵ GPV policy statement: statement on vaccine quality. Geneva, World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, 1996 (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).