

## 2007 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所有疫苗可预防性疾病。本次 SAGE 会议于 2007 年 4 月 17~18 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 (IVB, Department of Immunizations, Vaccines and Biologicals) 司长报告了既往 SAGE 建议的落实情况。自 2006 年 11 月的 SAGE 会议以来, WHO 已针对 b 型流感嗜血杆菌 (Hib) 疫苗<sup>1</sup> (2006 年 11 月)、流行性腮腺炎疫苗<sup>2</sup> (2007 年 2 月) 和肺炎球菌结合疫苗<sup>3</sup> (2007 年 3 月) 公布了立场文件。关于如何使用轮状病毒疫苗的立场文件正在制订中, 拟于 2007 年 8 月公布。免疫政策推荐意见的编目也将很快公布于 IVB 的网站上<sup>4</sup>。

IVB 司长强调指出, 目前在实现《全球免疫远景和战略》(Global Immunization Vision and Strategy)(GIVS) 方面进展缓慢, 需要向尚有大量儿童未获免疫接种的国家提供持续的关注和资源支持。他确认了一些策略, 如儿童健康日 (child health days, CHDs) 对克服卫生系统的不足所起的作用, 提出必须同时加强卫生系统。他还指出, WHO 疫苗资格预审工作所承受的负担也日益加重, 需要为此投入持续、充足的资源。

IVB 向 SAGE 提交了关于非洲脑膜炎流行地带当前正在发生的流行性脑脊髓膜炎的最新疫情报告。正如 2006 年 11 月会议所预期的那样, 2007 年出现了更高的罹患率, 不少国家的发病和死亡人数都有所增加。SAGE 获悉, 在疫苗供应方面情况略有改观。迄今已增产了数百万剂二价 AC 多糖 (PS) 疫苗, 且三价 ACW135 PS 疫苗的生产厂家也已承诺将年产量增加至 2000 万剂 (以大包装形式运至另一生产厂家完成分包装)。WHO 秘书处正在寻求其他新的 PS 疫苗采购途径, 包括通过与发展中国家的生产厂家建立合作伙伴关系。

有项研究比较了低剂量和全剂量脑膜炎球菌 PS 疫苗所诱导的免疫原性; 一个独立的专家小组对其结果进行了分析后建议: 如在疫苗数量严重短缺的紧急情况下, 不妨使用低剂量方法接种。

SAGE 由此建议 WHO 制定研究计划, 评估在必要时以低剂量的疫苗开展免疫接种的有效性。

自 2007 年 2 月启动肺炎球菌的“疫苗先期市场承诺”机制试点 (AMCs)

---

<sup>1</sup> 见 No. 47, 2006, pp. 445–452。

<sup>2</sup> 见 No. 7, 2007, pp. 50–60。

<sup>3</sup> 见 No. 12, 2007, pp. 93–104。

<sup>4</sup> 见 <http://www.who.int/immunization/en/>

以来，WHO 开始筹划提出符合 AMC 资助资格的疫苗的“目标产品概况”(target product profile, TPP)。有关 TPP 的程序、范围和时间安排的意见业已制订，并经 AMC 捐赠者委员会批准。TPP 的程序将包括编撰阐述疫苗技术问题和公共卫生问题的背景文件，这些文件将交给一个专门委员会。在与利益相关各方磋商、并经生物标准化专家委员会审阅后，TPP 草案将于 2007 年 11 月提交给 SAGE 审批确认。

## 免疫咨询委员会外部评审报告

一个独立评审小组在对 IVB 的各个咨询委员会的工作进行了检查后向 SAGE 提交了报告<sup>5</sup>。该小组的目标是评审现有 IVB 各咨询委员会的相关性、作用和工作情况，并就如何通过改进其组成、职责、相互联系和运作方式来为加强政策制订和决策提出建议。通过查阅文件、评估各委员会工作、并广泛咨询了 WHO 雇员和合作伙伴，该小组发现了大量相互关联的问题，例如：如何处理潜在的利益冲突与尽可能获取专家意见之间的矛盾以及机构的经验传承与委员会成员更新之间的矛盾；开展研究和获取证据对 IVB 进行决策的重要作用；各区域和发展中国家的参与；加强信息沟通和交流的必要性。评审报告确认了 SAGE 的核心地位，并肯定了 SAGE 最近正在进行的改革，包括加大委员委任程序以及各工作小组磋商和工作程序的透明度。评审小组指出，有必要进一步加强 SAGE 和各区域技术咨询组 (TCGs) 之间的联系。提出的建议还涉及到其他咨询组的组织和工作程序，包括削减咨询组的数量。

SAGE 认同该报告的结论，特别注意到，该外部评审小组对 SAGE 的工作表现总体上是满意的，当前有必要加强 SAGE 与区域办事处和其他 WHO 咨询组之间的联系。SAGE 强调，需要得到秘书处的有力支持，以确保 SAGE 和其他咨询委员会工作的成功。SAGE 希望定期收到有关这些建议落实情况的最新报告。

## 来自全球疫苗和免疫联盟 (GAVI) 的报告

GAVI 执行秘书介绍了 GAVI 的近期工作，并指出需要使 GAVI 董事会与 SAGE 之间的联系制度化。他确认了 GAVI 2007~2010 战略的核心目标，介绍了 GAVI 关于加强卫生体系、创新性筹资方式和新疫苗等项行动倡议的进展状况。

GAVI 第一阶段活动所产生的影响是可以测量的，其结果可通过以下指标予以体现：新增加的接种乙肝 (Hep B) 疫苗、Hib 疫苗、百白破 (DTP) 疫苗和黄热病疫苗的儿童人数以及 DTP-Hep B 联合疫苗价格的下降幅度。很多国家都对 GAVI 提供的加强卫生系统的资助表现出浓厚的兴趣，因其是一个比较灵活的捐赠资金来源；对该项资助提出申请的国家数量正在增加，预期到 2007 年年底还会有 25~30 个国家提出申请。资助卫生系统的主要目的是为一些国家提供灵活的资金来源，以解决目前免疫接种服务不足的问题。

GAVI 在未来 2 年将开展促成民间组织参与免疫接种服务的试点工作。“国际免疫筹资机构” (IFFIm, International Finance Facility for Immunization) 自 2006

<sup>5</sup> 见 <http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html>

年 11 月成立以来已取得了巨大成功，现已有 8 个国家的政府<sup>6</sup>承诺提供 40 亿美元资金；AMC 自 2007 年 2 月发起以来，目前俄罗斯联邦作为新的捐赠者，同意为疫苗接种提供发展援助。GAVI 董事会于 2006 年 11 月分别批准对轮状病毒疫苗和肺炎球菌疫苗的投资，预期这些疫苗将于 2008 年年中通过 GAVI 可供使用。未来对新疫苗的投资将基于目前正在制订中的战略“路线图”，该路线图将于 2007 年 5 月提交给 GAVI 董事会。所有提供给各国的新疫苗将需要所在国协同筹资（政府配套资金）<sup>7</sup>。这种以大规模的投资来导向工作重点是存在风险的，但 GAVI 强调指出，WHO 的重要职责是制订标准和政策开发，这对帮助确定 GAVI 未来投资政策的架构是极其重要的。

SAGE 提请有关方面重视 GAVI 总体战略（卫生系统、新疫苗和长期筹资）几个核心流程的协调，以确保提供前后一致的配套支持。目前需要关注的问题是接种率资料的可获得性和质量以及这些资料对于确立投资项目的意义。

## 区域重点、主要政策以及具体实施过程中出现的问题

以下系非洲区、东地中海区和东南亚区提交的报告。

### 非洲区

报告重点介绍了 2005 年至 2006 年间在提高 DTP3 接种率方面取得的进展，特别是在那些未接种儿童人数众多的国家，如刚果民主共和国、埃塞俄比亚和尼日利亚。赤道几内亚和加蓬的接种率都仍低于 50%，但这些国家人口较少。

尼日利亚通过开展“强化免疫日”（“immunization plus days”）活动和使用单价口服脊髓灰质炎疫苗（mOPV），在消灭脊髓灰质炎方面取得了一定进展。本区域降低麻疹死亡率的目标也取得了显著进展；不过，这主要归功于补充免疫活动（SIAs）取得的成果，常规接种率依然很低。在引进 Hep B 和 Hib 疫苗方面取得了良好进展，并针对提高儿童存活率的一体化方法出台了战略文件。一项通过建立周转资金来采购疫苗的行动倡议正在积极筹备中，这与泛美卫生组织的做法是非常相似的。

该区域目前面临的 4 项主要挑战是：(i) 将政治承诺转化为行动，为基础工作设施提供经费和改进接种率监测；(ii) 积极应对脊髓灰质炎输入问题，保持对消灭脊髓灰质炎活动的高质量监测和政治承诺；(iii) 将相关策略转变为行动计划，使其他干预措施与免疫接种活动相互整合；(iv) 及时获取资源，规划后勤支持和信息交流，确保相关工作取得成功。

SAGE 对一些持续存在的问题表示关注，如常规接种率过低以及对脊髓灰质炎基础工作设施 and 大规模免疫活动的依赖性过高——这些从长远来说都是难以持续的。在利用 GAVI 为加强非洲区的卫生系统而提供的支持时，该区域应更有创新性，以加强消灭脊髓灰质炎行动倡议的基础工作设施，加强常规免疫接种，提供一体化的配套干预措施。

<sup>6</sup> 这 8 个国家是：巴西、意大利、挪威、南非、西班牙、瑞典和英国。

<sup>7</sup> 见 No 1/2, 2007, pp 1-16.

## 东地中海区

尽管本区域有不少国家战乱不断，但在实现 GIVS 的各项指标方面仍取得了进展。近年来疫苗接种率有所提高，在一些重点国家，“达及每一个区”（RED）方针取得了令人瞩目的成就。目前正致力于将免疫接种的效益扩展至婴儿之外，并进一步协调免疫程序，尤其是在年龄较大的人群中。在将 Hep B 和 Hib 疫苗引进常规免疫接种程序方面取得了良好进展。正在建立针对侵袭性细菌感染和轮状病毒性腹泻的区域性监测网络。在实现降低麻疹死亡率的目标方面也取得了良好进展。虽然麻疹疫苗接种率达到了较高水平，但麻疹暴发仍时有报道；14%~49% 的病例发生于已接种过疫苗的儿童。

SAGE 对麻疹在实现了高疫苗接种率后仍出现反复暴发表示关切；同时，也注意到相当一部分病例发生在 5~9 岁年龄段，并询问是否可能确定其原因以及准备采取哪些策略来解决这个问题。SAGE 注意到，虽然本区域已设定了 2010 年前实现所有国家引进 Hib 疫苗的目标，但仍有一些国家尚未引进该疫苗。SAGE 也发现，在一些尚处于战乱中的国家中常规免疫接种的覆盖率极低，这会严重影响目标的实现。

## 东南亚区

本区域有 4 项优先任务：(i) 阻断脊髓灰质炎在印度的传播；(ii) 提高本区域内停滞不前的常规疫苗接种率；(iii) 引进新疫苗；(iv) 加速控制麻疹的行动。虽然在印度的消灭脊髓灰质炎行动出现挫折，但对于阻断其传播还是令人乐观的，因其主要局限于两个邦。这种乐观情绪是基于印度政府强有力的政治承诺以及可观的资金投入、也基于反复开展国家免疫接种日（NIDs）活动以及在高危地区通过使用 mOPV 来解决群体免疫不足的问题。

在印度，常规疫苗接种率较低，这也是本区域 DTP3 接种率停滞不前的主要原因。即便是在印度，该问题也局限于几个邦，虽然这些邦人口众多。政府已大幅度增加了对全国农村卫生工作的资金投入，其中免疫接种是主要的部分。这一做法连同 CHDs 的应用可潜在地影响常规免疫接种覆盖率。此外，正在努力加强监测，并减少报告接种率与实际接种率之间的差异。

通过开展麻疹 SIAs，免疫接种服务已达及本区域越来越多的儿童，不过，印度尚未制订明确的计划来提供第二次麻疹疫苗接种机会。其他工作的竞争是导致印度政府在开展 SIAs 时犹豫不决的一个原因；然而，印度部分邦通过加强监测能力，已经迈出了第一步。

本区域的多数国家已引进了 Hep B 疫苗，但在将该疫苗扩展至印度的其他邦方面一直步履维艰，这也引起了各方面的广泛关注。本区域的许多国家已将流行性乙型脑炎（JE）疫苗的重要性置于 Hib 疫苗之上，有些国家正在全国范围内或通过有限的接种运动提供 JE 疫苗接种。

本区域的主要挑战与管理问题和体系问题有关，而非技术性的问题；此外，还存在其他工作竞争、战乱和政治动荡等问题。当前亟须加强中央一级管理大型

项目的能力，尤其是在印度。

SAGE 指出，管理和系统方面的问题，包括“扩大免疫规划”（EPI）的人员变动频繁，导致一些大国（尤其是印度）的接种率低。SAGE 同时指出，本区域对其他干预措施与免疫接种的结合不够重视，并鼓励本区域解决这一问题。SAGE 注意到去年本区域未举行 TCG 会议。在印度，调查发现的接种率和报告接种率之间一直存在差异，这令人不安，当然，印度政府已开始认识到这一问题的存在，这是一个正面的态度。

SAGE 认识到，要通过一次区域性会议来涵盖各方面的问题是很困难的。SAGE 建议，今后会议发言可集中于一些预先经过遴选的问题；在下一次 SAGE 会议，本区域的发言内容应围绕“免疫接种监测和资料质量”这个主题。

## 全球疫苗安全咨询委员会

SAGE 注意到，全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）修改了关于在已感染人免疫缺陷病毒（HIV）的儿童中接种卡介苗的建议，同时也注意到了作出此项修改的依据。

SAGE 同意，鉴于决策过程的复杂性、相关信息的缺乏、以及针对每名儿童进行充分的风险评估所必需开展的基础工作，关于卡介苗的立场文件应予以更新，以反映 GACVS 意见的改变，并为各国的政策制订部门提供指导。

SAGE 建议，根据会议期间的讨论和评议，SAGE 应与 WHO 负责 HIV 和结核的部门合作，适当修改会议上提出的指导声明。最终，修订并经 SAGE 批准的、供 HIV 感染高危婴儿使用的卡介苗接种指南以本文件配套文件的形式公布<sup>8</sup>。

## 消灭脊髓灰质炎

SAGE 听取了“消灭脊髓灰质炎各利益相关方紧急协商会议”的会议结果，以审议消灭脊髓灰质炎终期工作的情况，重新汇集有关各方的能力来解决面临的挑战。此次会议是 WHO 总干事于 2007 年 2 月 28 日召集的。会议审议了消灭脊髓灰质炎行动在技术上和操作上的可行性。阿富汗、印度、尼日利亚和巴基斯坦报告了为应对本国各自所面临的问题而实施的策略。该 4 国中有 3 个国家的首脑派遣了个人特使与会，表明这些国家对这一问题的参与达到了一个新的高度。

一份独立的报告提交给了 SAGE。该报告从人道主义和经济的角度进行了分析，支持为消灭脊髓灰质炎终期工作投入大量资金。该研究发表於《柳叶刀》杂志，研究结果表明，与实现“消灭”的目标相比，脊髓灰质炎的“控制”活动在 20 年的时间内会花费更多的人力和财力。会上介绍并讨论了见证消灭脊髓灰质炎工作取得进程的里程碑式事件。在向捐赠者提交《消灭脊髓灰质炎终期工作的情况》文件之前，对上述里程碑式事件还需进一步分析，以利于动员急需的资源，确保各国能够开展已经计划好的免疫接种和监测工作。

---

<sup>8</sup> No. 21, pp. 193–196.

SAGE 欢迎总干事关于召开有 4 个脊髓灰质炎流行国家、主要的捐赠者、政治组织和“消灭脊髓灰质炎行动倡议”的牵头合作伙伴的代表参加的联合会议的倡议，并高度赞赏她推动“消灭脊髓灰质炎”的承诺新高潮的决心。2007~2008 年的资金缺口是 5.75 亿美元，SAGE 对由此构成的风险深表关切；同时 SAGE 强调，经验表明，如果不能筹集到所需的资金，可能会导致消灭脊髓灰质炎的目标延迟实现，同时也会增加成本。既往的经验表明：资源受限所具有的破坏性效应会导致被迫改变推荐的策略，因而无法开展适当的工作。事实上，在“全球消灭脊髓灰质炎行动倡议”后期，此类延迟和增加的成本会危及整整 20 年为“消灭”脊灰所作出的努力，进而损害儿童期常规免疫接种的成果、影响全球传染病监测能力以及其他儿童生存项目和国际卫生行动。SAGE 认为，弥补资金上存在的这一缺口已成为当务之急。在这方面，SAGE 对 4 个流行国家中的 2 个国家——印度和巴基斯坦——表示赞赏：这两个国家已经表现了他们对全球的责任感，政府承诺为消灭脊髓灰质炎工作拨款 4 亿美元。

### **参与 WHO 研究战略的相关内容**

SAGE 获悉，根据第 120 届执行委员会的要求，已召开了一次咨询会议来确定整个 WHO 的研究战略。该战略将根据公共卫生面临的主要挑战、全球研究形势和 WHO 的特定优势，确定 WHO 卫生研究的重点；同时，该咨询会议也将在 WHO 内部使用知识和管理研究的策略作出安排。该战略将通过 WHO 外部和内部咨询小组制订；战略文件终稿将提交给第 62 届世界卫生大会。2008 年在马里首都巴马科举行的关于卫生研究的部长级高峰会议将报告相关进度。

本次会议讨论了与免疫接种相关的研究。SAGE 欢迎 WHO 为创建统一的研究战略而做出的努力，并赞成将与疫苗相关的研究与更广泛的战略体系、运筹体系和卫生体系研究连接在一起。加强研究能力的重要性不言而喻，尤其是在发展中国家。SAGE 要求能及时获得有关整个 WHO 研究战略的最新信息，并拟于 2007 年 11 月召开的会议上探讨疫苗免疫领域的研究重点。

### **人乳头瘤病毒疫苗**

SAGE 了解到以下与人乳头瘤病毒疫苗相关的最新信息：宫颈癌的全球疾病负担以及人乳头瘤病毒（HPV）与宫颈癌和生殖器疣之间的关系；已在 70 多个国家获准上市的四价 HPV 疫苗（型别为 HPV-6, 11, 16, 18）的安全性、效力和免疫原性；正在数个国家候批的 2 价疫苗（型别为 HPV-16 和 18）的安全性、效力和免疫原性；针对疫苗的安全性和效力开展的研究，包括其他接种程序、提供服务的成本和疫苗的可接受性。

SAGE 同时了解到以下信息：疫苗成本效益和通过学校免疫接种计划、CHDs 或疫苗接种周活动在青少年中接种疫苗的备选方案，包括将 HPV 疫苗同其他疫苗和干预措施同时使用的方案；疫苗接种在全人群和部分特定人群（如孕妇和 HIV 感染者）中的可行性和可接受性；通过筛查计划来监测疫苗接种的可能性；正在进行中的和已在计划中的关于疫苗引进的 WHO 区域性咨询会议。

SAGE 从临床试验证据中得出结论认为，引进 HPV 疫苗可望为全世界带来巨大效益，尤其是对那些宫颈癌是致病致死的重要病因而筛查计划尚不完善或根

本就没有的发展中国家更是如此。疫苗也可为那些已开展筛查计划的国家提供重要效益。虽然关于疫苗安全性和效力的临床试验所提供的资料是令人信服的，但关于 5 年后保护效果的持续时间问题仍需待当前正在开展的长期随访试验结束后才能确定。制定适宜、有效的策略为青少年接种疫苗是一项艰巨的任务，但非常重要，因为 HPV 感染在性行为活跃的年轻人中发生率很高。

就免疫规划而言，SAGE 指出：(i) 乙肝疫苗在亚洲和非洲的引进表明了公众对抗癌疫苗具有强烈需求；(ii) HPV 疫苗的引进可加快实现 GIVS 将疫苗接种扩展至青少年的目标；(iii) 在拉丁美洲和亚洲成功开展的基于学校的青少年大规模免疫接种活动和疫苗接种周活动可扩大包括 HPV 疫苗接种，并为其他区域的青少年免疫接种提供信息；(iv) 疫苗引进工作需要强有力的政治承诺以及信息、教育以及交流和沟通等方面的支持；(v) 疫苗引进应与学校卫生规划协调进行，提供各种机会来教育年轻人了解有关怀孕和预防性传播感染（含 HIV）的知识；(vi) WHO 可同国际劳工组织协作，为已参加工作的青少年提供疫苗接种服务；(vii) 需要监测疫苗对癌前病变的影响、对宫颈癌和其他 HPV 相关癌症的影响的策略，而许多国家还没有制订这些策略。

SAGE 指出，目前疫苗的价格过高，成为疫苗引进工作的严重障碍。在这方面，应鼓励产业界共享资料，促进疫苗的价格适中和可获得性。在满足发展中国家的需求和筹资能力时，必须做到供需相符。技术转让，即允许疫苗在发展中国家生产，有助于降低疫苗价格、改进疫苗获取途径。WHO 应对那些适合在发展中国家生产的候选疫苗开展监测，简化接种程序，从而增加未来的疫苗供应。

目前有多个机构正在开展工作，指导和支持发展中国家引进 HPV 疫苗，SAGE 对此表示赞赏。SAGE 建议，WHO 秘书处（可由 SAGE 成员提供协助）可推动各区域进行相应的咨询工作，评估政治意愿、可接受性、可行性和引进过程中所面临的挑战和机遇。SAGE 进而要求各区域的 TCG 参与这些活动。IVB 的 HPV 专家咨询小组与来自 WHO 各部门的专家一道，应评审相应证据，供 WHO 制定 HPV 疫苗立场文件，确定与疫苗的安全性、效力和接种服务相关的突出问题，然后将其提交给 SAGE 供未来审议。SAGE 督促尽快完成正在 HIV 感染者中开展的研究、针对较长的剂次间隔时间（含一年）的研究、关于接种服务的示范项目、以及在中低收入国家对青少年和年龄较大的接受“初始强化免疫接种活动”人群开展免疫接种的成本效益研究。SAGE 同时敦促针对简化程序（如 2 剂次程序或婴幼儿剂量）的可行性和有效性启动新的研究，藉以评估初始免疫原性和持续免疫原性。SAGE 呼吁制订一项关于在发展中国家引进 HPV 疫苗的资源动员计划。SAGE 建议，各级政策制订者应密切协调免疫接种、癌症、儿童、青少年和生殖健康等不同规划和各项干预措施，以确保疫苗引进工作与综合性宫颈癌控制规划（包括筛查）密切结合。

### **优化免疫接种程序**

根据 2006 年 11 月 SAGE 会议的要求，在本次会议上，位于英国伦敦的伦敦卫生和热带医学学院向 SAGE 提交了有关发展中国家疫苗接种时间问题的深入分析报告。该报告是基于在 55 个国家开展的人口统计学卫生调查所收集的资料而完成的。卡介苗接种的中位年龄是 1.2 月龄（有 25% 已接种疫苗的儿童，卡介

苗是在 2.8 月龄后接种的)。对于一个特定国家来说, 疫苗接种的及时性在不同的调查年份可以有变化。与免疫接种的及时性相关的因素很难从国家层面分析确定。就一国内部而言, 与疫苗接种及时性相关的因素包括: 居住地为农村; 胎次; 母亲/儿童的年龄; 母亲教育程度; 分娩地点等。

轮状病毒疫苗接种应在 12 周龄前开始。按免疫接种程序, 该疫苗应与 DTP/OPV 同时接种, 因为有相当一部分儿童是在 12 周龄后开始常规接种的, 这要迟于推荐的轮状病毒疫苗接种起始年龄; 在那些严格遵守推荐的免疫接种程序的国家, 轮状病毒疫苗的接种率要高一些。举例来说, 根据玻利维亚现行的免疫接种时间安排, 轮状病毒疫苗接种预期仅能使该国的轮状病毒病减少 34%; 相比之下, 如果能及时给予常规轮状病毒疫苗接种, 这一数字可达到 60%。当前的轮状病毒免疫接种程序为提高常规疫苗接种的及时性提供了一个机会。

SAGE 的结合疫苗免疫接种程序专题小组已讨论了有关优化使用结合疫苗 (optimizing the use of conjugate vaccines) 的概念文件。目前针对 b 型流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌都已有了安全、有效的结合疫苗, 此外还有更多的疫苗正在开发中。为控制相应的疾病, 已开展了大规模的国际性行动来增加这些疫苗在发展中国家的可获得性。对上述 3 类结合疫苗来说, “最佳的” 接种程序尚未确定。此外, 这些疫苗可通过减少细菌在鼻咽部的携带和传播, 诱导产生“群体免疫”。这种间接保护所产生的公共卫生效益可能超过直接保护的效益, 因此在设计免疫程序时还应把这一因素考虑在内。

该概念文件旨在回顾可获得的有关 Hib、脑膜炎球菌和肺炎球菌结合疫苗在采用不同接种程序后的免疫原性、有效性和影响的证据; 确定这些证据的优劣; 发现值得进一步研究的重点领域。以下是已向 SAGE 提交的 8 项结论:

1. 有充分的证据表明, 现有已获上市许可的疫苗是安全有效的, 但各项效力试验所采用的接种程序差异不是太大; 从免疫原性和有效性研究中正在获得更多的信息;
2. 有强有力的证据表明, 结合疫苗可降低细菌/病毒携带率。相关证据来自于随机临床试验、实施前/实施后携带率研究以及在未接种者中罹患率的变化。新疫苗 (如 MenA) 的效果目前尚不清楚。应更深入地了解携带率的流行病学。
3. 基础免疫程序所需的剂次目前尚不是特别明确。有证据提示, 婴儿期接种 2 剂次的效果可能与 3 剂次一样好, 但对于肺炎球菌结合疫苗来说, 对于某些血清型可能在免疫原性上会存在一定差异。也有一些关于 MenC 和 PCV 的证据表明, 在婴儿期接种 1 次, 然后再接种加强剂次, 其所达到的抗体效价要高于 2 剂次或 3 剂次的效价。需要开展对各种接种程序进行直接比较的随机对照试验。
4. 在工业化国家, 在初次接种疫苗后可能还需要加种一剂, 以维持疫苗的直接保护作用, 但在发展中国家这样的接种 (>9 月龄) 是否有用尚不清楚。
5. “初始强化免疫接种活动” (catch-up) 有利于更迅速地控制疾病并产生更大

的间接效应。在这方面，MenC 已经有了很好的证据，但 PCV 的效果如何尚不清楚。此外，还没有得到来自发展中国家的这方面的证据，还需要了解不同年龄组人群的携带率和疾病情况；

6. 目前疫苗对携带率和疾病的保护效果的持续时间尚不清楚，且有可能因年龄而异。此外，目前只有一些有限的随访资料（尤其是针对 PCV 的随访资料），且与长期保护效果或与遏制病原体携带的相关因素目前还不清楚。

7. 有证据表明，血清型替代仅见于肺炎链球菌，但替代性疾病的发病强度并不清楚。

8. 目前尚不能预测疫苗之间的相互作用，无论他们是联合使用还是同时使用。这也突显了对各种不同的“实际的”接种程序进行试验的必要性。因此，在推断来自不同情况的结果时应备加审慎，因为往往在流行病学、同时给予的疫苗以及在推荐的和实际的接种程序之间都不相同。

不同接种程序的成本和程序的操作可行性也都是非常重要的问题，但本概念文件对此未予讨论。

过去由于未考虑到间接保护效应，疫苗干预的成本效益往往被低估了（如，美国使用肺炎球菌结合疫苗的经验）。在推荐免疫接种程序时把间接效应考虑在内是十分重要的。在评估疫苗时应审慎定义终点指标（如，免疫原性、效力、有效性等），在减少接种剂次时也应认真考虑权衡得失。该概念文件定稿后将送交 SAGE，经修改后在专门学术刊物发表。

SAGE 赞同继续开展相关领域的研究工作，并在 WHO 研究咨询机构的监督下，细化 IVB 下属研究部门的工作议程。SAGE 要求能及时获悉相关研究的进展和成果。

SAGE 同时鼓励 WHO 进一步阐述有关免疫接种策略的公共卫生价值。这些免疫接种策略旨在以人群为目标——而非基于个人——优化干预措施的成本效益。

### **储备 H5N1 流感疫苗、建立相关机制，使不具备流感疫苗生产能力的发展中国家也能获取大流行性流感疫苗**

WHO 总干事要求 SAGE 就以下问题提出咨询意见：WHO 是否应有国际性 H5N1 流感疫苗的储备，并建立获取大流行性流感疫苗的购买机制，使资源受限的国家在 WHO 宣布流感大流行发生后也能使用这些疫苗？

WHO 的全球性调查“绘制前景地图”（Mapping the landscape）主要考察了季节性 3 价流感疫苗目前的使用情况和未来可能的需求，要求各国表态说明是否需要财政援助来购买大流行性疫苗。对该调查的结果进行分析后发现，约 3.5 亿剂单价大流行性疫苗需要通过国际社会筹资后提供给那些参加了调查、但本国不具

备疫苗生产能力的中、低收入国家。<sup>9</sup>

SAGE 听取了现有科学证据的汇总报告，这些证据表明一些 H5N1 疫苗原型可在雪貂中诱导出针对 H5N1 其他分支的免疫反应，因此也有可能为人类提供同源性和异源性的免疫保护。SAGE 还听取了与 H5N1 疫苗储存相关的一些重要监督管理问题的概要介绍。

SAGE 考虑到使用库存 H5N1 疫苗可能存在的潜在危险，包括可能出现的不良效应，并指出，需要研究该疫苗在儿童中使用的结果。SAGE 同时获悉，须开展稳定性检测，以监测这些疫苗在整个贮存期的效力。SAGE 建议，如果库存的 H5N1 流感疫苗在大流行前期使用，应收集其安全性和免疫原性方面的资料。SAGE 确信，与 H5N1 流感疫苗国际储备相关的监督管理问题已得到明确，目前正由 WHO 及其会员国制定相关条例，同时也咨询了各国的药品监督管理部门和疫苗产业界的意见。

SAGE 承认，一些出现人 H5N1 感染病例的国家及其邻国担心此类感染对本国的公共卫生安全构成了潜在的威胁。

SAGE 注意到，与其他措施联合，H5N1 疫苗库存可能用于处理 H5N1 病毒的早期人际传播。SAGE 同意向总干事提出建议：目前有充分的证据表明 WHO 需要进行 H5N1 流感疫苗储备，以供那些不具备疫苗生产能力的国家或无力贮存 H5N1 疫苗的国家使用。一旦出现 H5N1 人际传播的暴发，应审慎考虑如何最佳使用贮苗储备，以帮助维持卫生系统和其他重点国家基础设施的正常运转，尽可能降低发病率和死亡率。

SAGE 指出，除进行疫苗储存，WHO 还应制定操作指南，对库存的 H5N1 流感疫苗的管理和核发做出规定，并确定适宜的方法来监测库存疫苗的使用和评估其效果。SAGE 进一步建议开展库存疫苗管理和使用的可行性研究。

SAGE 建议总干事：WHO 应建立机制，确保获取大流行性流感疫苗；如总干事宣布发生了大流行之后，该机制也应能确保向那些不具备流感疫苗生产能力的国家和缺乏资源无力购买此类疫苗的国家及时提供疫苗。这种支持将为大流行性疫苗提供更公平的获取途径，并可援助有关国家，使之得以使用疫苗和其他有关措施，延缓大流行性流感的传播。

最后，SAGE 重申，所有国家在实施旨在减少疾病的免疫接种规划时，均应重新评估使用季节性流感疫苗的成本效益。随着季节性流感疫苗的需求量和使用量日益增大，这些疫苗的生产能力也随之增加，而这种能力可望转化为生产大流行性疫苗的能力。

(Weekly Epidemiological Record. No.21, 2007, pp. 181-193)

---

<sup>9</sup> 以上结论基于对 59 个国家提供的资料所作的初步分析。这些资料表明需要大量的大流行性流感疫苗，并且也需要提供用于购买这些疫苗的财政援助。另有 28 个国家的资料表明，他们需要财政支持来购买大流行性流感疫苗，但尚未明确所需疫苗的数量。