

2009年10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。¹本次SAGE会议于2009年10月27~29日在瑞士日内瓦召开。^{2,3}

免疫、疫苗和生物制品司的报告

WHO免疫、疫苗和生物制品司司长报告了SAGE既往建议的履行进度，汇报了全球发展的最新情况，并就该司开展的部分工作以及WHO针对利益相关方专家小组所提建议的处理方式做了简报。⁴司长着重介绍了关于进一步拓宽WHO技术和后勤咨询委员会（TLAC）业务范围的提议；根据该提议，未来TLAC作为一个咨询委员会，将负责审核与免疫接种实践（疫苗投放策略、免疫规划管理、疫苗管理、冷链和物流、能力培养、沟通、社区参与、监督和数据处理）相关的运作策略和政策建议。《全球疫苗和免疫现状》（*The State of the world's vaccines and immunization*）已于2009年10月21日发布。⁵该报告高度评价了近年来全球在免疫接种工作中所取得的突出成果，阐述了为实现高接种率仍有待解决的问题。希望该文件可督促政府部门和其他利益相关方继续为免疫接种规划提供支持。

免疫、疫苗和生物制品司的2010-2015战略计划分“创新”、“质量和安全性”、“获取途径”和“政策建议”等几个部分，其重点工作领域如下：加强免疫接种体系（达及尚未免疫的人群）、整合儿童预防性和治疗性卫生保健服务、提供质量可靠的疫苗。此外，该计划也强调了加强宣传教育的重要性。

司长向SAGE报告了肺炎球菌结合疫苗和人乳头瘤病毒（HPV）疫苗引进工作的最新情况。

SA 14-14-2乙脑减毒活疫苗现已成为乙脑流行国家中使用最广泛的乙脑疫苗。一种可供乙脑流行国家使用的新疫苗已提请相关部门审批。为满足不断增长的需求，中国成都生物制品研究所新的生产设施拟于2011年第二季度开始生产SA 14-14-2疫苗。与此同时，将继续开展工作，确保中国的国家药品监督管理部门符合“为联合国生产和供应疫苗的国家所应具备的国际功能要求”。该计划拟使中国的疫苗监管部门在2010年年底前能发挥相应的功能。

在非洲和亚洲国家继续针对已获上市许可的轮状病毒疫苗开展广泛的检测；相关试验已在7个国家1.2万多名儿童进行，这些儿童有的来自死亡率较高的人群，也有来自HIV感染率较高的地区。自2009年4月以来，另有两项针对RotaTeq的随机效力试验已获得数据。其结果与免疫、疫苗和生物制品司于2009年4月在SAGE会议上提交的内容相一致；它们支持SAGE关于在所有WHO

¹ Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) terms of reference. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_TORs_Full_21_11_08.pdf, 访问日期：2009年11月)。

² 关于甲型H1N1大流行性流感病毒（2009）的结论与建议已在本主报告之前公布。见No. 49, 2009, pp. 305 - 308。

³ 全部会议发言以及背景文件均可从以下网址获取：

<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。

⁴ 见No 23, 2009, pp 220-237。

⁵ State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, UNICEF, The World Bank, 2009. (另见<http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241563864/en/index.html>.)

区域开展轮状病毒疫苗接种的决议。近期的试验资料同样支持2009年4月公布的结论，即疫苗效力与疾病发生率和儿童死亡率呈负相关。因此，如果某项轮状病毒疫苗研究是在某个具有特定的5岁以下儿童死亡率的人群中开展的，从中获得的有关效力和有效性的资料是可以进一步外推的，亦即同一疫苗可应用于具备相同死亡率的人群。轮状病毒疫苗对于全部腹泻性疾病来说作用有限（该疫苗对各种病因所致严重腹泻的防护效力为23%~59%），因此，只有通过综合开展腹泻病控制措施才能有效发挥其效益。

此类综合性疾病控制方法也日益引起WHO的关注。2009年11月2日，WHO和UNICEF公布了《预防和控制肺炎全球行动计划》。⁶该计划列举了远景目标以及重点干预措施（如鼓励完全母乳喂养、接种肺炎疫苗和治疗肺炎）推广过程中拟实现的具体目标和指标。⁶

虽然全球的疫苗接种率就总体而言令人振奋，但从2008年来看，3剂次百白破疫苗（DTP3）的覆盖率约为82%，对照2010年达到90%的目标仍有相当差距。在WHO非洲区和东南亚区情况尤其严重，估算的接种率平均只有72%左右。除中国和埃塞俄比亚外，在那些未接种过疫苗儿童数量最大的国家，提高免疫接种率的工作进度微乎其微，其中部分国家，未接种疫苗儿童所占比例不降反升。仅有21个国家报告称在所有地区都实现了>80%的接种率；由此可见，如果只考虑全国接种率，免疫接种工作中存在的失衡现象往往会被掩盖。

区域报告

美洲区

美洲区代表在发言中着重介绍了2009年8月召开的美洲区技术咨询小组（Technical Advisory Group, TAG）会议的讨论内容和成果。³

本区域各国普遍保持了较高的免疫接种率。不过，接种率的数字也掩盖了各国内部存在的差异，在部分国家中DTP3接种率低于80%的地区所占比例较高。美洲区仍保持着连续37周（即，自该报告首次提交给SAGE会议以来）消除麻疹以及无风疹病例的记录。在引进新疫苗（尤其是肺炎球菌疫苗、轮状病毒疫苗和HPV疫苗）方面，美洲区也取得了一定进展。WHO驻美洲区办事处协助各国采购甲型H1N1大流行性流感（2009）疫苗，并做到了及时投放。泛美卫生组织的“疫苗采购周转基金”（Revolving Fund for Vaccine Procurement）持续发挥着重要作用，向各国供应优质低价的疫苗，并协助引进新疫苗（如2009年甲型H1N1流感疫苗）。TAG高度重视该周转基金为本区域的免疫接种规划做出的贡献，鼓励泛美卫生组织继续积极调整该基金的资本结构。TAG同时指出，该基金应继续忠实于它的宗旨，即泛美主义、公平、普遍获取和团结。

TAG建议美洲区会员国在所有城市中实现较高的常规免疫接种率，并在必要时开展补充免疫活动（SIAs），从而使人群保持较高的免疫水平。TAG重申，口服脊髓灰质炎（脊灰）疫苗（OPV）仍为本区域所选疫苗。同时，TAG支持关于将HPV疫苗纳入宫颈癌综合控制措施的动议，并鼓励各国在引进该疫苗时开展成本-效果分析，以供决策时参考。

⁶ Global action for prevention and control of pneumonia. Geneva, World Health Organization, UNICEF, 2009 (WHO/FCH/CAH/NCH/09.04). 另见 http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/fch_cah_nch_09_04/en/index.html.

在美洲区，随着免疫接种率的不断提高，百日咳病例数量显著下降，但仍时有暴发。另一个需要关注的问题是近期在部分国家出现的黄热病暴发，尤其是在巴拉圭城镇地区出现的病例传播。TAG强调，各国应优先重视百日咳控制，加强监测，确保在儿童1岁期间接种第4剂含百日咳的疫苗；同时，TAG对3个国家进行的加强百日咳监测的项目表示欢迎。TAG建议，只有经过审慎探讨，尤其是充分虑及成本后，才可考虑由全细胞百日咳疫苗改用无细胞百日咳疫苗。就黄热病控制而言，TAG建议对黄热病呈地方性流行的地区中所有1岁以上的儿童开展常规免疫接种；与此同时，实施病媒控制策略，辅以传达疾病风险信息和处理危机的良好计划。

在美洲区开展的“疫苗接种周”活动已取得了巨大成功，并正与欧洲区和东地中海区的“免疫接种周”活动协调开展。TAG建议持续开展此项活动，从而帮助难以惠及的人群提高认知程度并向其提供疫苗。

欧洲区

欧洲区提出的关于在2010年前消除麻疹和风疹以及预防先天性风疹感染的决议，在2008年召开的欧洲区域委员会会议上进行了更新。

在过去20年间，随着麻疹疫苗接种率的大幅提高，麻疹发病率也显著下降；不过，欧洲区在消除麻疹的进程中也经历了诸多挫折。多数东欧国家通过接种2剂次的含麻疹疫苗成分的联合疫苗，使麻疹疫苗的接种率达到并保持在 $\geq 95\%$ ，不过，许多西欧国家并未能达到这一水平；奥地利、德国、以色列、意大利、西班牙、瑞士和英国均发生过麻疹暴发疫情，占2008年报告的所有麻疹病例数的92%。

在本区域所有国家均已建立了病例监测系统，但尚未达到监测质量测量指标的要求。在应用这些单独的监测体系时，由欧洲疾病预防控制中心（针对西欧国家）和WHO分头协调，这使得监测活动更加复杂。SAGE支持欧洲技术咨询专家小组针对免疫接种提出的建议，即鼓励欧洲疾病预防控制中心和WHO开展对话和加强协调，采用共同的标准和定义来制定一个通用的监测平台。

麻疹消除也面临一些特定的挑战，如政治力量和社会对实现这一目标缺乏支持、反疫苗团体的宣传、与之相冲突的宗教信仰和哲学理念、竞争性的卫生保健优先事项、以及部分东欧国家在实施卫生体制改革后出现的新问题等。

如要欧洲区回到消除麻疹的目标，需要在以下方面做大量的工作：在高政治层面开展宣传倡导；使公众对疫苗和免疫接种恢复信任；改进监测和资料监督管理；开展SIAs以弥补接种率低的缺陷。

本区域b型流感嗜血杆菌（Hib）疫苗的接种率较高，但一些新疫苗（如肺炎球菌疫苗、HPV疫苗和轮状病毒疫苗）的引进仍仅局限于西欧国家。区域办事处正采取多项策略来协助各国引进新疫苗；这些策略包括：加强监测；获取相关证据以支持持续的疫苗使用、适宜的政策决定以及有效的资源分配和宣传倡导。本区域同时也认识到，有必要采取协调一致的方法来实现新疫苗的引进，以更好地控制肺炎、腹泻性疾病和宫颈癌；同时，应促成政府高层的参与并建立多部门合作伙伴关系。

本区域也将进一步加强各国的国家级免疫接种技术咨询小组，以实现循证决策、加强定期的免疫接种服务和培训、动员和有效利用区域内的资源。

西太平洋区

2003年，本区域制定了消除麻疹的目标；在2005年，将消除麻疹的目标年份设定为2012年。不过，许多国家在1996~2002年间即已开展过初始强化免疫性质的SIAs，在此期间加速推动了麻疹控制活动。随着SIAs的开展以及2剂次麻疹疫苗接种率的提高，本区域内几乎所有国家的麻疹发病率均大幅下降；据估算，2000年至2008年间本区域死于麻疹的人数减少了92%。2008年，占本区域人口总数82%的中国和日本所报告的麻疹病例占本区域麻疹病例的97%。不过，2009年，麻疹发生率在这两个国家均出现了明显下降：中国有越来越多的省份开始实施初始强化免疫性质的SIAs；日本则引进了一项麻疹消除计划，其中包括对13岁和18岁的儿童开展为期5年的滚动式SIAs。本区域已统一开展了麻疹病例监测，在符合监测工作质量各项指标方面也取得了一定进展，但仍有一些指标未能实现。

麻疹消除工作面临的挑战包括：仍存在易感的年龄队列（由麻疹暴发时病例年龄分布的变化提示）；从其他区域输入的病例；监测工作质量欠佳；资源有限；政治承诺不足。

如果不采取特殊措施，占本区域人口总数88%的6个国家（中国、日本、老挝、新西兰、巴布亚新几内亚和菲律宾）不可能在2012年前消除麻疹。

SAGE重申，为实现在2012年前消除麻疹的目标，需要：

- 1) 在第二剂含麻疹成分的疫苗（MCV2）接种率偏低的地区，或直接针对免疫接种率低的特定人群（如年轻人、移民、少数民族）实施高质量的SIAs；
- 2) 加强常规免疫以提高儿童免疫接种率，其中包括：在2岁时接种MCV2；在地区层级实现较高的MCV2接种率，尤其是在中国这样幅员辽阔的国家；鼓励在儿童入学前完成2剂次的麻疹疫苗接种；
- 3) 改进病例监测，其中包括在各国内部统一收集标本以确诊麻疹病例，据此发现免疫工作差距，监督麻疹消除的进度；
- 4) 从会员国和合作方动员所需资源；
- 5) 获得高层政治承诺。

来自GAVI联盟的报告

GAVI联盟政策和执行处处长报告称，针对肺炎球菌结合疫苗的“先期市场承诺”（AMC）已于2009年6月生效。已有数家公司登记参与，并向UNICEF提交了供货报价。一旦签订合约，将与那些能生产符合“目标产品概况”（target product profile, TPP）要求的疫苗的制造商达成长达10年的供货协议。⁷

已组建了一支多功能的“加速疫苗引进”（Accelerated Vaccine Introduction）管理小组；其成员包括WHO、UNICEF、PATH下设的“技术咨询协作小组”以及GAVI秘书处。该“加速疫苗引进”小组将在以下5个方面开展工作：促使各国在知情的前提下进行决策；确保足量的疫苗供应；保障筹资机制；协助各国引进新疫苗；搭建供未来引进疫苗使用的平台。去年GAVI联盟要求33个国家为购买疫苗共同承担费用，其中有26个国家已履行了义务，另有7个国家获准免于支付。还有6个国家并未被要求共同承担费用，但主动支付了相应金额。

⁷ 见No. 1, 2008, pp. 1-16。

目前正在修订GAVI联盟的资助标准；由程序和政策委员会提交的建议草案将在即将召开的GAVI理事会上审议。人均国民总收入（Atlas法）目前仍是总体资助标准的核心衡量指标，但将逐年修订；实际阈值将由理事会决定。程序和政策委员会提议，无论理事会确定的2011年度阈值是多少，此后每年都须根据通货膨胀情况对其进行调整。已在申请程序上提出了专门的筛选条件，即仅限DTP3接种率>70%的国家方可申请新疫苗引进资助。这并不会影响当前已达成的针对黄热病、A群流脑或（可能）乙脑疫苗的批准或资助。

虽然GAVI联盟保证可履行当前向各国作出的所有承诺，但如果来自捐赠者的资助不能进一步提高、疫苗的出厂价居高不下，GAVI联盟就很难满足各国引进新疫苗的需求。

GAVI联盟也讨论了通过疫苗投资战略（针对HPV、乙脑、风疹和伤寒疫苗）以支持其他疫苗可获得性的计划。WHO推荐的新疫苗数量与GAVI联盟提供的资助（后者仅限于特定的疫苗和疾病）之间的缺口越来越大，SAGE对此表示关注；同时，SAGE也注意到，当前财政拨款的优先领域可能会延误对新疫苗的资助。SAGE指出，有必要通过集中采购对那些已不符合GAVI联盟资助标准的国家或中等偏下收入国家提供支持。

来自其他免疫相关咨询委员会的报告

SAGE收到了关于全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）2009年6月会议⁸和疫苗研究行动倡议咨询委员会（IVAC）2009年5月会议³的书面报告。SAGE同时听取了关于WHO技术和后勤咨询委员会（TLAC）³2009年9月会议、WHO生物制品标准化专家委员会（ECBS）2009年10月会议和免疫和疫苗相关定量研究咨询委员会（QUIVER）³2009年10月会议的口头报告。SAGE注意到并支持WHO关于修改TLAC职责的决定。

消灭麻疹问题

SAGE强调，应全面评估麻疹消灭的可行性，在此基础上才能针对下一个全球性的麻疹控制目标提出建议。虽然麻疹消灭在生物学上是可行的，但仍应认真评估规划、政治、经济、社会等方面的问题，因这些是麻疹消灭成败的最终决定因素。SAGE欣慰地注意到，目前有关方面正采取综合性的方法研究麻疹消灭活动对卫生体系的影响，以及估测麻疹消灭的成本和成本效益。虽然这些研究十分重要并可能生成有价值的信息，但它们并未合并考虑一些较难定性的事件，如内乱或政府管理能力低下所造成的影响。要衡量内乱和政府管理能力低下所造成的影响，最好是分析一些正在努力控制或消除麻疹的国家所积累的经验，并分析消灭脊灰行动倡议（Polio Eradication Initiative）得到的教训。

秘书处证实，该处将向2010年1月召开的世界卫生大会执行委员会提交一份报告。该报告将提议制订由各国遵守并在2015年实现的目标，其中包括：《全球免疫远景和战略》⁹确定的免疫接种率目标；将麻疹死亡率在2000年的水平上降低95%；将麻疹发病率降至<5/10万。SAGE支持在设定疾病控制目标时采取

⁸ 见No. 32, 2009, pp. 325–332。

⁹ Global immunization vision and strategy 2006–2015. Geneva, World Health Organization, UNICEF. 2005 (WHO/IVB/05.05). (另见http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_05.05/en/).

这种渐进式的方法，因其作为一种通用的方式，可以在督促各国和各区域努力实现麻疹消除目标的同时，搭建新疫苗投放平台、加强免疫接种体系。

SAGE也对同时正在开展的消灭其他疾病的规划可能存在的风险表示关注，并鼓励有关方面在评估麻疹消灭的可行性的同时，认真分析消灭脊灰收尾阶段所面临的挑战。秘书处将把执行委员会2010年1月会议的结果意见反馈给SAGE；同时，一旦当前正在开展的关于麻疹消灭对卫生体系的影响及其估算成本的研究得出结果，秘书处也将及时向SAGE报告。

消灭脊灰问题

SAGE收到了“关于阻断脊灰病毒传播的主要障碍的独立评估”¹⁰委员会主席的报告、关于脊灰病毒输入无脊灰状态的国家后形成暴发疫情的分析、以及一份关于二价OPV（1型和3型）、高效价单价OPV1和灭活脊灰疫苗(IPV)的最新临床试验的结果和意见的更新报告。

SAGE得出结论认为，这些分析再次确认了仍有脊灰疫情的四个国家（阿富汗、印度、尼日利亚和巴基斯坦）中分别存在的阻碍因素，并强调指出在脊灰呈地方性流行并持续、反复感染的国家，有必要采取更加积极有效的措施来解决常规免疫接种率过低的问题。SAGE强调了取得消灭脊灰重大进展的紧迫性，督促全球性的“消灭脊灰行动倡议”尽快审议新的建议，其中包括非政府组织（NGOs）在难以达及的地区所起到的重要作用以及在OPV效力欠佳的地区使用IPV等。SAGE强烈支持关于加强研究的提议。SAGE同意，二价OPV有可能成为脊灰消灭活动中一个重要的新工具，并支持其迅速推广。¹¹ SAGE重申，全球“消灭脊灰行动倡议”为限制脊灰病毒的输入，要求对处于无脊灰状态国家的高人群免疫力进行监测的重要性；此外，应加强常规和补充性的脊灰免疫接种活动，并对可能出现的急性弛缓性麻痹开展高质量的监测工作。

SAGE指出，应优先把通过独立评估得出的建议以及通过临床试验获得的近期结果加入阻断脊灰病毒传播的新的3年工作计划；SAGE同意参与该计划的审议、定稿和监督，尤其在以后SAGE脊灰问题会议上将把重点放在工作停滞不前的地区或国家。SAGE建议，鉴于过去和目前为消灭脊灰投入巨大，其最终成功与否对国际公共卫生具有极其重要的意义，因此，应在国际层面监督用于测量消灭脊灰计划的主要过程指标和结果指标，并以此作为调整策略的基础；必要时，也可供2011年年底前进行“继续或停止”（“go or no-go”）决策时参考。SAGE强调，消灭脊灰计划的成败在很大程度上取决于是否能建立有影响力的定期督查制度。这种督查可每隔3~4个月开展一次，参与者应为来自合作机构和受脊灰影响国家的高级管理人员。SAGE同时强调指出，在一些卫生系统薄弱的地区，要有效应对消灭脊灰所面临的挑战，必须采取创新性的方法，如使NGOs更多参与、动员社区和支持性策略。当前也亟须明确在南亚地区，导致OPV免疫原性欠缺的因素，如微营养素缺乏的影响以及腹泻等共存病存在。SAGE要求，WHO与其全球“消灭脊灰行动倡议”的中坚合作伙伴之间的讨论结果应及时通报SAGE。

IPV工作组已提交了关于脊灰疫苗常规免疫接种的WHO立场文件草案的建议。SAGE要求，应加强草案起草工作，其中尤其要强调OPV全程接种的重要

¹⁰ Polio eradication evaluation. Geneva, Global Polio Eradication Initiative, 2009 (http://www.polioeradication.org/content/general/Polio_Evaluation_Report.asp, 访问日期：2009年11月)。

¹¹ 见No. 29, 2009, pp. 289-300。

性，以尽可能阻断脊灰野病毒的传播，降低其输入高危国家后出现严重后果的风险。SAGE同意立场文件草案提出的观点：IPV在符合以下条件的地区可发挥一定作用：脊灰野病毒输入的风险为低至中度，输入后传播的风险为低度。此类地区通常位于温带或亚热带，常规免疫接种率较高且均衡，具备良好的环境卫生设施和个人卫生条件。鉴于这些建议十分重要，SAGE同意在该立场文件正式定稿前对其具体措辞进行审核。

免疫接种程序

WHO 免疫、疫苗和生物制品司已向SAGE提交其开展的“以循证方法指导国家最佳免疫接种程序决策”项目的最新进度报告。

确定最佳免疫接种程序是一个复杂的过程，其中涉及疫苗学证据、疾病的流行病学和接种工作等方面的问题，并且需要定期更新。

开展这方面工作时，重点应放在确定在国家层级以及区域层级提供指导和协助决策的流程，而不仅仅局限于针对部分疫苗提供接种方案。在审定接种方案的过程中，应充分考虑具体环境下的疾病资料、影响性评估、成本效益预测、当地专家的意见以及当地卫生系统适用性方面的信息。

设计接种方案所需资料应考虑以下方面：供监管部门使用的证据；其他科研信息；该接种方案适用人群的特征；其他同时或序贯接种的疫苗。

可通过整理现有研究和新研究（包括基于模型的替代接种方案影响的比较）的资料，为接种方案的形成提供信息；也可利用有关接种方案实施的现场研究。在提议变更现行接种方案时，不应低估其中的内在成本。

霍乱疫苗

关于霍乱疫苗使用的WHO立场文件已于2001年公布。当前亟须制订新的立场文件，理由如下：

- 霍乱的流行病学趋势已发生了改变（例如，发生在撒哈拉以南非洲国家的霍乱疫情变得更加频繁、规模更大、持续时间更长；在非洲和亚洲的部分地区，可生成古典霍乱毒素的O1 El Tor型霍乱弧菌新变异株正在取代原始株，并诱发更加严重的临床疾病）；
- 一种专供发展中国家使用的低成本霍乱疫苗已开发成功。在越南生产的一种灭活全细胞二价（O1/O139）霍乱疫苗已经过改进，去除了霍乱毒素B亚单位（“仅全细胞”），在接种时也不再需要加入缓冲液；
- 霍乱的经济负担以及口服霍乱疫苗的有效性、可行性和成本效益无论在疫区还是紧急情况下使用均发生了改变。

提交给SAGE的一份背景文件详细阐述了霍乱的经济负担及其流行病学、口服霍乱疫苗以及在受霍乱影响的国家使用霍乱疫苗的可行策略。

为指导防控策略，工作组针对“流行性霍乱”制订了如下定义：在人群中出现经粪便培养证实的霍乱腹泻，且在过去的5年间至少有3年出现疫情。

SAGE达成如下结论和建议：

在霍乱呈地方性流行的地区应将霍乱控制纳入优先事项，因为霍乱暴发可导致卫生系统陷入混乱。

鉴于目前有两种口服霍乱疫苗（一种已通过资格预审，另一个尚在预审中），且其在受霍乱影响的人群中的效力、现场有效性、可行性和接受度也已有了新的资料，因此，在霍乱呈地方性流行的地区应接种这两种疫苗，并可考虑

结合其他防控策略在可能发生霍乱暴发的地区使用。接种疫苗不应终止用于防控霍乱暴发的其他高优先级健康干预措施的提供。疫苗可提供一种短期的立竿见影的效应，但从长远来说，应通过改善水质和卫生设施来控制霍乱，而这些干预措施需要大量资金投入。

霍乱地方性流行的控制

不应对所有国家规定具体的免疫策略，如是否、何时、何地和如何接种霍乱疫苗；因为策略因国家而异，应取决于霍乱的流行病学类型、免疫接种规划部门和卫生系统的能力以及其他当地特有的因素。SAGE采纳了该特别工作组的建议，即各国在通过接种疫苗防控霍乱地方性流行时应考虑以下因素：

- a) **疫苗接种范围：**在霍乱呈地方性流行的国家，没有必要对全体人群接种霍乱疫苗。相反，疫苗接种应主要针对高危地区和高危人群。
- b) **疫苗接种地区：**在以下三条标准中如满足两条，即应在目标地区接种霍乱疫苗：**(i)** 在过去的5年间，至少有3年检测出霍乱病例，并经培养证实；**(ii)** 在上述年份中记载的发病率至少达到千分之一；**(iii)** 虽未能获得基于人群的发病率，但通过当地公共卫生官员收集的信息确定了高危地区或高危人群。
- c) **疫苗接种的目标人群：**虽然所有年龄组别均可发生霍乱，但在资源有限的地区，应优先接种高危人群。如果资金有限，疫苗接种的主要目标人群应该是学龄前儿童和学龄儿童。其他一些尤其易于罹患严重疾病且不属于疫苗禁忌范围的人群（如孕妇和HIV感染者）也可作为霍乱疫苗接种的目标人群。此外，资金充裕的国家也可考虑对年龄较大的人群进行接种。由于在孕妇中使用的是灭活霍乱疫苗，因此不存在毒性问题。
- d) **疫苗投放策略：**定期开展大规模疫苗接种活动通常是最切实可行的口服霍乱疫苗投放手段。学校、宗教机构和其他社区场所均可设为大规模疫苗接种活动的场所。把霍乱疫苗接种纳入常规疫苗接种程序可替代或补充大规模霍乱疫苗接种活动（例如，在两次大规模疫苗接种活动之间对幼儿进行接种）。
- e) **疫苗接种的频率：**文献显示，口服霍乱疫苗的有效保护期为2年，因此建议：在初次接种疫苗后，每隔一年复种一次，共复种2次。一旦有资料显示口服霍乱疫苗具有更长时间的效力，SAGE建议的初种和加强免疫种的间隔时间可以延长。

霍乱暴发的控制

地方卫生主管部门也可考虑开展主动的疫苗接种，以防止潜在的暴发或阻止现行暴发传播至新的地区。

当前亟需可以预测风险的工具，以帮助各国确定何时应采取预防性的疫苗接种；应尽早开发这些工具，并通过现场试验予以验证。

鉴于近期出现的一些规模较大、持续时间较长的暴发（例如，在安哥拉和津巴布韦），当地卫生主管部门可考虑实施应急免疫接种，以此作为补充的控制措施；当然，实施这一方针的前提是：当地的基础设施支持其开展；对当前以及历史上的流行病学状况已经开展过全面的调查；已明确哪些地理区域将成为接种霍乱疫苗的目标地区。

有关通过接种疫苗遏制霍乱暴发的可行性和效果应有书面记录，所发现的结果也应广泛交流。

在霍乱流行期间，向霍乱患者提供适当治疗、实施水和卫生设施干预以及社区动员仍然都是不可或缺的主要控制措施。

预防性或应急性的疫苗接种应尽可能广泛地覆盖符合接种条件的人员（例如，1岁或2岁以上的儿童，具体视疫苗产品而异），并且应尽快实施。

虽然SAGE并不建议在每个国家和地区均开展特定的霍乱监测研究，但SAGE强烈建议，对经微生物学证实的霍乱病例的监测工作应实现制度化（如，通过区域性或亚区域的网络），藉以确定霍乱的疾病负担以及疫苗接种和其他干预措施所产生的影响。

SAGE同意，霍乱疫苗应列入WHO疫苗资格预审的优先清单，以便专供受霍乱影响的国家使用的低价Shanchol疫苗（Shantha Biotechnics Ltd., India）可尽快进入审核程序；一旦通过审核，即可与Dukoral (SBL Vaccin, Sweden) 一起列为通过WHO资格预审的霍乱疫苗。如Shanchol和其他霍乱疫苗通过资格预审，则可望排除导致口服霍乱疫苗在发展中国家无法推广使用的主要障碍。

GAVI联盟曾声称，该联盟在2013年前不会为霍乱疫苗的引进提供支持。除基金会、机构和双边捐赠者外，从事霍乱暴发应对工作的国际NGOs也可望成为引进该疫苗的资金来源。其支持方式有待进一步探讨。SAGE认为，当前亟须筹组有关口服霍乱疫苗的业务案例，以便向捐赠方提供以下重要信息：这些疫苗的潜在需求；为满足这一需求所开展的疫苗接种的成本和成本效益；可能的资助来源；资金缺口。据初步估算，每年的霍乱疫苗需求量> 1亿剂，其中既包括疫区潜在使用量，也包括用于防控暴发的疫苗储备。

疟疾

候选疟疾疫苗RTS,S/AS01的现况

有关葛兰素史克生物有限公司研发的候选疟疾疫苗RTS, S/AS01的组份、说明书、II期临床试验资料和III期临床试验设计的最新情况已提交给SAGE。一项大型临床攻击试验显示，与RTS,S/AS02相比，RTS,S/AS01具有更好的抗感染效力：RTS,S/AS01的抗感染效力为50%[92%可信区间（CI）：32.9%~67.1%]，而RTS,S/AS02仅为32%(95% CI, 17.6%~47.6%)。就免疫球蛋白G（IgG）而言，RTS,S/AS01要比环孢子表面抗原具有明显较高的免疫原性。无论是在攻击试验还是在现场试验，IgG效价与抗疟疾感染能力均具有相关性。GACVS审阅该疫苗的初步安全性资料，并得出结论认为RTS,S/AS01 具有可接受的安全性；不过，现有资料是基于数量有限的儿童得出的。⁸ 该疫苗针对的目标人群是恶性疟原虫呈中至高度流行的地区；几乎所有此类地区均在非洲。没有证据显示该疫苗对间日疟原虫感染具有任何防护作用。

在撒哈拉以南非洲的7个国家、11个地点开展的III期随机对照试验已于2009年5月起招募受试者。截至2010年第四季度，约有12,000~16,000名儿童被纳入研究。他们将包括两个年龄组：接种首剂疟疾疫苗时[与扩大免疫规划（EPI）中的疫苗共同接种]的年龄为6周龄组；接种首剂疟疾疫苗时的年龄为5~17月龄组。在该III期研究的设计中，收集共存病(comorbidities)资料也是不可或缺的一部分。

已组建了“疫苗研究行动组织-全球疟疾规划署关于进入关键性III期临床试验及之后的疟疾疫苗联合技术专家小组”（Initiative for Vaccine Research-Global Malaria Programme Joint Technical Expert Group on Malaria Vaccines Entering Pivotal Phase III Trials and Beyond）。2009年6月，该小组建议，在该III期试验开

展期间，应开展为期5年的随访（尽管一般认为在获得30个月的资料后即可提出政策建议）。有关疟疾传播基线资料、疟疾治疗和预防措施的应用情况、虫株选择性效应等信息均应提交给疫苗开发合作方，以供提出政策建议时参考。已就葛兰素史克生物制品有限公司-疟疾疫苗行动组织合作关系制订了框架计划，在2010年下半年将已提出的IV期临床试验和获批后研究计划提交专家组讨论。

SAGE将要求在完成这些试验之前提供更多信息，再在此基础上考虑制订政策建议。SAGE同时指出，在评估过程中，将针对疟疾疫苗的最佳接种程序开展更深入的讨论。

在免疫接种的同时在婴儿中应用间歇性预防疗法（intermittent preventive treatment in infants, IPTi）

在婴儿中应用间歇性预防疗法（intermittent preventive treatment in infants, IPTi）是一种新的疟疾控制策略，即无论婴儿体内是否存在寄生虫，在接种疫苗时都向其提供抗疟药。

2009年4月，由WHO全球疟疾规划署组建的预防性化学治疗技术专家小组得出结论认为，在磺胺多辛-乙胺嘧啶仍对恶性疟原虫有效的地区，以磺胺多辛-乙胺嘧啶开展IPTi是安全的，并且能：

- 使疟疾临床发病率降低30%(95% CI, 19.8%~39.4%);
- 使贫血（血红蛋白<8 g/dl）率降低21.3% (95% CI, 8.3%~32.5%);
- 使婴儿出生一年内住院（各种原因）率降低23% (95% CI, 10.0%~34.0%)。

这些结论是在对6项研究的结果进行汇总分析后得出的。这6项研究在疟疾中至重度传播的地区研究了以磺胺多辛-乙胺嘧啶开展IPTi的安全性和效力；其中，磺胺多辛-乙胺嘧啶是通过常规EPI免疫接种程序提供的。

基于上述效益，该专家组建议，通过EPI提供的磺胺多辛-乙胺嘧啶IPTi可作为补充的疟疾控制干预措施，在符合应用标准的撒哈拉以南的非洲推广。

该专家小组要求SAGE批准磺胺多辛-乙胺嘧啶IPTi与以下疫苗接种活动同时开展：DTP第2剂（DTP2）、DTP3和麻疹疫苗。为更好地审议这一问题，SAGE也收到了WHO EPI抗原血清学应答咨询委员会提交的分析和结论，并收到了UNICEF在非洲开展的一些试点项目得出的IPTi实施经验以及在坦桑尼亚完成的一项有效性试验的结果。

多方面的证据表明，磺胺多辛-乙胺嘧啶IPTi不会对所研究疫苗的血清学应答产生有害影响；EPI监督工具包经过成功的改编后，已将IPTi纳入；免疫接种率未因此受到不利影响；在开展研究的地区，医务人员和婴儿的父母/监护人通常均能良好地接受IPTi。SAGE指出，在试点项目中，IPTi之所以能达到较高的接受度，主要得益于对医务人员开展的高质量培训和监督以及在目标社区中进行的信息、教育和沟通活动。SAGE担忧的是，IPTi在使用时，需要压碎磺胺多辛-乙胺嘧啶片剂，并用洁净水进行混合，这既增加了接种人员的工作负担，也延长了疫苗接种等候时间。在试点研究中也观察到，部分婴儿在服用磺胺多辛-乙胺嘧啶后可出现呕吐，这就引发了一个问题：在疫苗接种时，如同时服用磺胺多辛-乙胺嘧啶，会不会导致其他口服疫苗（如轮状病毒疫苗）的摄取剂量不足？

不过，总的来说，SAGE得出结论认为，利用免疫接种提供的接触机会来辅助其他儿童卫生保健项目可促进儿童的健康，并且也有利于开发和加强可持

续的卫生服务。SAGE批准可以在免疫接种时同时实施磺胺多辛-乙胺嘧啶IPTi，并提出建议如下：

- (i) 实施磺胺多辛-乙胺嘧啶IPTi的规划部门应定期监督和评估IPTi对免疫接种服务和实施的影响；
- (ii) 一旦出现合适的机会，应组织评估磺胺多辛-乙胺嘧啶IPTi（以及其他可能用于IPTi的药物组合）对轮状病毒疫苗和肺炎球菌疫苗血清学应答的影响；
- (iii) 应开发针对婴儿的磺胺多辛-乙胺嘧啶液态制剂。

未接种疫苗婴儿的流行病学

根据SAGE在2007年11月提出的要求，一份报告对免疫接种服务尚未达及的儿童进行了详尽的分析，其结果在本次会议上已提交给SAGE。该分析纳入了2个组别的儿童：从未接种过疫苗的儿童（未接种者）和任何疫苗均接种过1剂以上但没有彻底完成免疫接种的儿童（接种不全者）。

为探讨导致儿童未接种或接种不全的因素，瑞士热带病研究所分析了“人口统计和卫生调查”和“多指标整群调查”所获资料。美国疾病预防控制中心针对正式发表的文献开展了系统综述。IMMUNIZATIONbasics则审视了从低收入国家和中等收入国家获得的灰色文献（撰写于1980年之后的研究论文、综述或报告；它们有的没有发表过，有的发表于未设同行评审制度的出版物）。

已编制了“国别概况”，其中总结了各国内部导致儿童未接种或接种不全的一些因素，同时也确定了不同国家间的一些共性因素。文献综述再次表明，免疫接种系统存在的一些因素，如未接种的儿童前往接种点的距离过远、医务人员动力不足、缺乏资源以及错误判断禁忌证等，都是导致儿童未接种或接种不全的重要决定因素。需求方的因素，如家庭情况、父母态度和知识、监护人的受教育程度以及宗教信仰，也会对儿童是否接种疫苗产生影响。另外一些与免疫接种率相关的因素（如儿童的性别）则仅见于特定的国家。SAGE获悉，WHO正开展具体工作来解决性别问题所造成的影响，尤其是针对监护人和医务人员。SAGE强调，务必充分了解当地的决定性因素。

近期有一些综述总结了在高危地区提高免疫接种率的成功策略，SAGE对此进行了讨论。SAGE认识到，虽然在提高免疫接种率方面取得了很大进步，但免疫接种服务仍未达及的儿童数量依然庞大。SAGE强调，使免疫接种服务达及那些尚未能享受这一服务的儿童是一个长期存在的挑战，应采取有效措施予以解决。在当地开展的运作研究对于了解和解决这些缺陷来的说是非常重要的。

SAGE要求，WHO应提供一份计划，确定上述研究发现将以何种形式在当地开展运作，以确保每年2400万尚未享受免疫接种服务的儿童也能有机会接种疫苗。

百日咳控制

SAGE收到了关于百日咳监测和控制现状的最新报告。SAGE同时也接获了现有的多种百日咳免疫接种方案。

SAGE建议，百日咳控制的主要目标应设定为减轻该病在幼儿中所构成的沉重疾病负担，降低死亡率；该目标对于疫苗接种策略应起到推动作用。对百日咳控制具有指导意义的指标包括：GIVS 2010年接种率指标（DTP3接种率在国家层级达到90%，在每个地区达到80%）；2000年至2015年疫苗可预防疾病

所致死亡率降低三分之二的目标；以及《千年发展目标》中提出的降低儿童死亡率的目标。百日咳控制应有助于“降低死亡率”这一目标的实现，对此应有充分认识。各区域、各国应根据免疫规划的实施情况、监测的质量及可用资源等因素自行制订其他控制目标。

SAGE注意到，百日咳监测工作尚不完善；虽然WHO已经发布了百日咳监测指南，真正实施的地区寥寥无几。鉴于百日咳诊断难度较大，因此，发展中国家有必要进一步扩充实验室的诊断能力。SAGE建议，在经选定的部分国家可创办示范项目；百日咳监测应与正在扩建中的GAVI联盟侵袭性细菌性疾病实验室网络建立联系。SAGE强调指出，监测工作不仅要关注婴儿（即，≤12月龄的儿童）的百日咳疫苗接种率，也要关注及时接种率，因为百日咳导致死亡的风险在出生仅数月的婴儿中最高。

SAGE支持扩充WHO儿童健康流行病学参比专家组（Child Health Epidemiology Reference Group）和“促进儿童健康的肺炎病因学研究”项目的工作范围，使之经进一步核实发展中国家中百日咳所致的儿童疾病负担和死亡率。需要与私营部门和学术机构建立合作关系，并寻求捐赠方的资助，藉以充分支持和加强监测工作。

SAGE高度评价美洲区为改进百日咳监测和控制所开展的工作，其他包括美国CDC、沙宾疫苗研究所（Sabin Vaccine Institute）和泛美卫生组织的共同努力。

SAGE得到最新的有关百日咳疫苗基础免疫最佳接种程序的快速系统综述。结果表明，尚无证据支持有最佳接种程序存在，也没有必要对现行接种程序作出变更。SAGE同意，目前没有理由对现行立场文件中所允许的灵活性作出变更。如发生百日咳的风险较高，接种程序在婴儿6周龄时即可启动。在考虑变更接种程序或引进新疫苗时，仍应坚持“尽早具备百日咳保护力”这一原则不动摇。

在出生时或出生后不久立即接种首剂百日咳疫苗可能有助于保护罹患或死于百日咳的风险极高的婴儿；不过，最好接种单价百日咳疫苗以避免对其他抗原产生免疫学干扰。需要进一步开展研究，评估出生时接种百日咳疫苗的免疫原性和安全性。现有证据尚不支持WHO提出“在6周龄前接种百日咳疫苗”的建议。

SAGE指出，百日咳的监测和控制有待改善，各区域均有责任把此项工作列入优先事项。

(Weekly Epidemiological Record. No.50, 2009, pp.517-532)