

停用口服脊髓灰质炎疫苗后灭活脊髓灰质炎疫苗的使用

WHO 立场文件的补充

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。这些文件着重关注的是疫苗在大规模免疫规划中的使用。范围有限的免疫接种（多为私营部门开展）对国家免疫规划来说是一个很好的补充，但不是这些政策文件的重点。WHO 的立场文件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，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。

本文件是对 WHO 关于在使用口服脊髓灰质炎（简称脊灰）减毒活疫苗（OPV）的国家中引进灭活脊灰疫苗（IPV）的立场文件的一个补充¹。WHO 预期，在确认已在全球阻断脊灰的传播并已基本完成野病毒封存 3 年后，全球将进入 OPV 停用期；如何在这一阶段做好疫苗决策的准备工作，将是本文件讨论的重点。本补充文件与下一个版本的 WHO 全球行动计划²，可指导各国决定在停用 OPV 后是否还有必要保留脊灰病毒用于科研或用于疫苗生产，同时也将探讨此类决策在生物封存和 IPV 免疫需求等方面所具有的意义。

概要

考虑到可能发生脊灰野病毒的泄漏/输入或疫苗衍生脊灰病毒的循环（cVDPVs）而构成的威胁，未来仍需继续接种脊灰疫苗，除非有证据证实脊灰野病毒的传播已被阻断，病毒封存任务已经完成。如果在全球阻断脊灰病毒传播后继续使用 OPV，这与消灭脊灰的目标是不相符的，因为 OPV 有可能导致脊灰在全球的重新出现。这是因为 Sabin 疫苗株具有突变并获得更强传播性和神经毒性的能力。考虑到这种危险性的存在，并考虑到全球消灭脊灰的进度，各国已开始审慎考虑在最终同步停止常规接种 OPV 后应当采取何种疫苗接种政策。在那些不贮存、处理脊髓灰质炎病毒和/或生产 IPV 的国家，停用 OPV 后，在有限的一段时间内发生麻痹性疾病的危险性升高，其主要原因是可能出现的 cVDPV（如停用 OPV 3~5 年后），以及罕见的免疫缺陷者中排泄疫苗衍生脊灰病毒（iVDPVs）病例。从过去 5 年间管理 cVDPV 的经验来看，应对这一危险最有效的方法是建立各国均可获得的单价 OPV（mOPV）储备。从现有资料来看，WHO 不建议统一使用 IPV，因为对于无脊灰的国家来说，IPV 的实际成本和机会成本都过于高昂。

一些工业化国家已经做出决策认为，出于生物安全或其他国家利益方面的考虑，将继续推行或启动 IPV 免疫接种。继续开展免疫接种需要继续生产 IPV。出于国际生物安全的考虑，IPV 生产和脊灰病毒研究设施必须严格限于那些符合所有封存要求并在其国民中达到并保持脊灰疫苗高接种率的国家。本补充文件提供了限制脊灰病毒机构选址的基本要求，规定了如何通过儿童期常规 IPV 免疫接

¹ No. 28, 2003, pp. 241–250.

² WHO global action plan in the post eradication/post OPV era. Geneva, World Health Organization, 2006 (印刷中)

种保持脊灰疫苗的高接种率，并列举了 IPV 疫苗接种备选方案以供那些认为本国处于脊灰高危状态并希望将人群脊灰免疫力保持在较高水平的国家参考。

背景

消灭脊髓灰质炎的现状。 自 1988 年发起消灭脊髓灰质炎行动以来，在阻断脊灰野病毒的传播方面已取得了令人瞩目的成就。脊灰 2 型野病毒的循环自 1999 年 10 月后再未在全球被检出，而 3 型野病毒的循环也已限于局部地区，2005 年 仅见于 4 个国家。在确立消灭脊灰的目标后，最严重的一次反弹见于 2003~2006 年，尼日利亚北部的一些州自 2003 年年中至 2004 年年中停用脊灰疫苗后，有 18 个国家出现了 1 型脊灰野病毒的输入和暴发。另有 4 个国家（安哥拉、孟加拉国、黎巴嫩和尼泊尔）同期也发现了从印度输入了脊灰 1 型野病毒。截至 2006 年 3 月 22 日，这 22 个发生脊灰 1 型野病毒输入的国家中有 14 个（64%）无脊灰病例报告的时间已经超过 6 个月，显然又恢复到了无脊灰状况；有 4 个国家（阿富汗、印度、尼日利亚和巴基斯坦）一直未能阻断本土脊灰野病毒的传播。

近年来，随着第一个单价脊灰疫苗 mOPV1 的研发、获得许可和广泛使用，以及最近单价 3 型 OPV(mOPV3)的上市，消灭脊灰倡议已经拥有了全新的、更具免疫原性的工具来诱导针对 1 型和 3 型脊灰病毒的免疫力，尤其是在病毒传播力较高的国家（如：埃及和印度）。截至 2005 年年底，阿富汗、安哥拉、埃及、厄立特里亚、埃塞俄比亚、印度、印度尼西亚、巴基斯坦、索马里、苏丹和也门等国已经采购和使用 了 5 亿多剂 mOPV1。2005 年岁末，仅在印度北部就使用了约 1000 万剂 mOPV3。

继续使用 OPV 伴发的危险。 在全世界阻断了脊灰野病毒的传播之后，继续使用 OPV（即在现有的疫苗接种政策下）可伴有以下危险：(i) 每年发生约 250~500 例疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎(VAPP)；(ii) 每年都会发生由 cVDPVs 引起的脊髓灰质炎暴发；自 2000 年以来，全球至少发现 6 起 cVDPV 引起的暴发，分别位于伊斯帕尼奥拉（含海地和多米尼加共和国，2000 年）、菲律宾（2001 年）、马达加斯加（2003 年和 2005 年）、中国（2004 年）和印度尼西亚（2005 年）；(iii) 在 iVDPV 病例中形成新的长期排毒者。从 1961 年至 2005 年，WHO 登记处共记载了 28 例 iVDPV 患者，其中 6 人有 5 年以上的排毒史；其中 2 人已知目前仍在排泄脊灰病毒。

cVDPV 的暴发凸显了 OPV 衍生脊灰病毒发生突变并获得脊灰野病毒所具备的神经毒性和传播特征的潜力。有鉴于存在这种已广为人知的“返祖潜力”，再继续常规使用 OPV 就与消灭脊髓灰质炎的目标不相符合了。

消灭脊灰后停用 OPV。 自 2000 年以来，WHO 咨询委员会一直在审议消灭脊灰后继续使用 OPV 所伴有的危险，并得出结论认为，在阻断脊灰野病毒的传播后以及在人群免疫力和监测灵敏度仍保持在较高水平的一段时间内，全球必须停止常规使用 OPV。为降低停用 OPV 相关的危险，必须满足 6 项先决条件：(i) 确定已在全球范围内阻断了脊灰野病毒的传播，并对脊灰野病毒采取了适当的生物封存措施；(ii) 保持全球性的监测和通报能力；(iii) 建立全球性的 mOPVs

储备和全球性的应对机制；(iv) 在仍保留脊灰病毒用作研究和/或疫苗生产的国家实施 IPV 免疫；(v) 在全球同步停用 OPV；(vi) 对 Sabin 脊灰病毒采取适当的生物封存措施。有关详细信息可参考：www.polioeradication.org。

在后 OPV 时代脊髓灰质炎病毒泄漏/输入的后果。 在某些地区，基于其收入水平、卫生条件和气候，可预设其已进入了“后 OPV”时代；最近一份由 WHO 授权发布的文件分析了在这些地区一旦发生脊灰病毒泄漏或重新输入后可能造成的后果。可影响后续传播的主要因素包括：病毒性质（野生、Sabin 株、VDPV）、人群免疫状况、气候、卫生条件。此项评估性研究表明，无论病毒属于何种性质，在病毒泄漏或重新输入后重新导致脊灰病毒传播的高危地区为收入水平低、卫生条件差的热带地区。这些地区脊灰病毒感染的危险性最高，并且也最难阻断脊灰野病毒的传播。对于实验室布局或 IPV 生产选址来说，这些数据具有国际生物安全意义。

减少脊髓灰质炎在 OPV 停用期的危险性

停用 OPV 后，在长达 3~5 年的时间内会面临出现 cVDPV 的危险。此外，偶发的 iVDPVs 也可引起脊灰病毒的重新输入的危险。其他危险（从封存脊灰病毒的设施中泄漏）则依封存质量而异。此类泄漏的后果取决于脊灰病毒的性质、人群免疫力和环境状况。

对于那些不生产、贮存或处理脊灰病毒的国家（这类国家在全球占绝大多数）来说，它们对国际生物安全所构成的威胁极小。而那些储存病毒进行研究或大规模扩增以进行 IPV 生产的国家则对国际生物安全构成了现实的、更为严重的威胁。目前正对后一类国家所具有的危险开展后果评估。截至 2005 年，仍保留有 IPV 生产设施的国家包括比利时、加拿大、丹麦、法国和荷兰。

为减少因疏忽而引起的病毒泄漏或在人群中重新输入脊灰病毒的危险，WHO 全球行动计划提出了以下降低危险和管理危险的策略：(i) 尽可能减少贮存、处理和/或扩增脊灰病毒的机构的数量；(ii) 只有对儿童常规接种 IPV 且其覆盖率足以防止脊髓灰质炎传播的国家才可以建立上述机构；(iii) 采取高质量的生物封存措施；(iv) 在所有处理过程和步骤中以 Sabin 病毒株代替野生型病毒；(v) 使所有实验室工作人员、生产操作人员以及普通人群保持脊灰免疫力。

Sabin 株 IPV 的生产。 WHO 目前正在评价在 IPV 生产工艺中以 Sabin 株代替脊灰野病毒株的可能性。一项后果评估正在评价不同的地理区域（尤其是许多热带发展中国家中社会经济水平较低的地区）脊灰病毒泄漏后所形成的危险。在选择新的 IPV 生产厂址时，应首先对因意外而导致脊灰病毒泄漏的潜在后果进行全面评估，以确定其是否会对国际生物安全构成危害。如果后果评估获得通过，且 Sabin 株 IPV (S-IPV) 是可行的，所有新的生产商在生产 IPV 时都应从一开始就使用 S-IPV。现有的生产商应评估经过一段时期后改而生产 S-IPV 的可行性，尤其是在停用 OPV 后全球人群免疫力下降的情况下。S-IPV 可减少但不会消除相应的危险，而两种 IPVs (S-IPV 和 IPV) 的危险性管理要求（持续的常规 IPV 免疫接种和操作者免疫接种）是相似的。

脊灰病毒的处理和贮存。 生物封存指南将向各实验室和 IPV 生产商提供明确的安全性管理要求,以尽可能减少和管理因操作者不慎而暴露于病毒并使之传播至密切接触者的危险。

疫苗接种的要求

停用 OPV 后各国的长期常规脊灰免疫接种政策有两种备选方案:停止所有脊灰疫苗接种;或者,改用 IPV。经常被提及的第三种备选方案,即研发新疫苗,目前仅在理论上是可能的。继续使用 OPV,无论是单用或与 IPV 联用,都是不可行的,因为这样做肯定会导致脊灰病毒重新出现全球性传播,破坏消灭脊灰所取得的成就。而且,由于 VAPP、iVDPVs 和 cVDPV 暴发的疾病负担已经明确,经过认真的建模和成本效益分析后发现,在后 OPV 时代可能出现的三种情景(即,继续常规接种 OPV;改用统一接种 IPV;或者,不接种脊灰疫苗)中,继续使用 OPV 的预期病例数最高。

未保留脊灰病毒的国家所面临的危险。 未保留脊灰病毒的国家可能倾向于通过诱导和保持人群免疫基础水平(而不是在婴幼儿期实现较高的人群免疫力)使脊灰病毒从其他国家泄漏或重新输入(如果发生这种情况)所产生的后果降至国民可接受的水平。这些国家可能会采用 2 剂次(首剂最早在 14 周龄时接种,间隔约 6 个月后接种第二剂)的 IPV 接种程序³,以诱导足够的免疫水平。作为一种替代方案,有些国家可能希望使用 3~4 剂次的 IPV 接种方案,首剂可能在 6 周龄时接种。

保留脊灰病毒的国家。 此类国家必须在婴儿出生后尽早实现和保持较高的人群免疫力(接种率>90%),采用标准的或与之相当的 3 剂次或 4 剂次 IPV 接种方案。3 剂次接种程序为 2 月龄、4 月龄和 6 月龄,4 剂次接种程序为 6 周、10 周、14 周以及至少 6 个月后加强免疫一次(WHO/EPI 程序提出的 4 剂次方案)。学龄前 IPV 加强免疫也很有必要,因其可在较长一段时间内保持对脊灰的免疫力。这些免疫程序可在婴幼儿期提供免疫力,并保持较高的人群免疫力。此外,这些国家必须确保脊灰病毒的操作人员和处理人员以及他们的直接接触者达到 100% 的脊灰免疫力。鉴于这些操作人员都是处于工龄阶段的成人,相关要求包括个人疫苗接种和通过实验室检测证实其具备免疫力。

免疫接种的规划问题

在 IPV 立场文件¹中已经详细阐述了与免疫接种的规划问题。本补充文件提出了其他需要考虑的方面或对现有的指南进行进一步的展开。

接种 IPV 有数个备选方案,包括:(i) 使用联合疫苗,IPV 在其中仅是数种抗原之一,从而使成本的增加并不明显;(ii) 接种单剂 IPV;(iii) 未来可能皮内接种低剂量的 IPV,(如,每次只接种 0.1 ml,即 IPV 全剂量的 1/5)。WHO 正

³ 这一免疫接种程序于 20 世纪 80 年代在塞内加尔使用并被证实具有较高的效力(对麻痹性疾病的预防率达 90%左右)。此外,从其他研究 2 剂次接种方案的国家中也获得了免疫原性资料。

在评价接种低剂量的 IPV 后的血清阳转率。这一方案可能较有较好的成本效益，尤其当其作为单剂制品采用 2 剂次接种方案时。

规划的成本。 在将 IPV 纳入现有的免疫接种规划前，需要对整个常规免疫规划进行认真审视，尤其是现有的联合疫苗、此类疫苗中的百日咳抗原成分和所使用的防腐剂；这三个因素可极大地影响每剂疫苗的单价，这是主要的成本驱动因素。如有必要，可能需要评估和扩充冷链装备。使用 IPV 联合疫苗可能需要额外的冷链能力，因为此类产品目前仅有单人份包装。国家免疫接种程序所用疫苗中的百日咳组分可能是影响 IPV 引进成本的主要因素。许多国家生产百日咳疫苗，通常与白喉和破伤风类毒素一起制成多人份包装 DTP，所使用的则是全细胞百日咳组分。目前，多数 IPV 联合疫苗产品配方中使用的是无细胞百日咳组分。

IPV 供应能力和采购备选方案。 UNICEF 最近开展了一项针对 IPV 生产厂家的调查研究，并报告称，基于现有假设（和提前期，lead time），在多数情形下 IPV 的产量是足以满足全球需求的。

在后 OPV 时代，那些需要接种 IPV 的国家将会面临以下的采购备选方案：(i) 全球采购；(ii) 全球批量采购 IPV，在国内混合和分装（需要质量保证或质量控制，并应设有能发挥功能的国家监管部门）；(iii) 国内生产，该国应符合最严格的生物封存和人群免疫力要求。

预期的接种率、成本和机会成本。 为了确保在停用 OPV 后依据更充分的信息对常规免疫接种作出决策，各国可能需要开展本国的风险-效益研究。其他可影响 IPV 引进的问题（除上述因素外）还包括：(i) 预期的 IPV 接种率（如采用 2 剂次的 IPV 接种方案，其接种率可能会与 DTP3 接种率或麻疹接种率相似）；(ii) 预期的 IPV 成本（及资金来源）；(iii) 使用 IPV 的机会成本（而不是将资金用于其他的卫生工作重点领域，如 HIV、疟疾和结核）；(iv) 在已有很好的免疫接种程序的国家中引进 IPV 对实施免疫接种工作的影响。在脊灰病毒感染危险性较大的热带发展中国家，如其 IPV 接种率较低（<80%），就不太可能预防脊灰的暴发（一旦出现脊灰野病毒的泄漏或重新输入），对于控制脊灰病毒的传播也不会有太明显的作用（但 IPV 可在一定程度上降低脊灰病毒的流行性传播对麻痹性疾病造成的疾病负担）。

WHO 对停用 OPV 后使用 IPV 的立场

在对消灭脊灰后继续接种脊灰疫苗的危险和效益进行了评估后，WHO 不推荐统一接种 IPV 的政策，除非是在那些因保留了野病毒或 Sabin 株病毒（或 VDPVs）而构成了国际性生物危害的国家和潜在邻近的地区；不过，WHO 仍将为各国的免疫决策提供协助。有些工业化国家出于安全或其他国家利益方面的考虑，早已决定继续或启动 IPV 免疫接种。继续开展 IPV 免疫接种需要继续生产 IPV。对脊灰病毒进行贮存、处理或扩增的国家对国际生物安全构成了威胁，因为这可能有脊灰病毒泄漏或重新输入的危险。

那些仍保留脊灰病毒用于 IPV 生产或用于脊灰病毒研究的国家必须符合所

有生物封存要求，并实施常规 IPV 疫苗接种来保持适当的人群免疫力。WHO 出于国际生物安全的考虑，建议此类国家通过儿童期常规免疫规划，继以学龄前加强免疫，以诱导较高的人群脊灰免疫力（实现>90%的接种率），从而实现和保持极高的人群免疫力。

那些未保留脊灰病毒的国家可以选择停止脊灰疫苗接种，并依靠WHO的疫苗存储和应对能力来控制任何在后OPV时代发生的脊灰病毒泄漏或重新输入。这些国家对国际生物安全构成的威胁很小，不会导致脊灰病毒的输入，因此在后OPV时代也不需要保持人群脊灰免疫力。WHO已经为仍在使用OPV的国家决策者制定了一份国家免疫决策框架⁴，以协助其制定相关策略，框架说明了停用OPV的先决条件，及当前的WHO疫苗存储和应对能力。目前正在对现有的国际疫苗存储管理模式进行检查，其结果当有助于针对后OPV时代mOPV的管理和使用做出最终决策。

那些未保留脊灰病毒但认为本国面临脊灰病毒泄漏或重新输入危险（如靠近邻国的病毒机构、担忧脊灰病毒的蓄意使用或希望能尽量减轻病毒泄漏所造成的后果）的国家可考虑引进 IPV。

在适当时机，WHO 将修订本 IPV 立场文件的补充文件，以反映有关免疫规划和科研方面的最新信息。

(Weekly Epidemiological Record. No.15, 2006, pp. 137-144)

⁴ Cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use after global polio eradication. Framework for national policy makers in OPV-using countries. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/POL/05.02)