

2010 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，其范围涉及从疫苗的研究开发到免疫接种服务的提供¹。本次 SAGE 会议于 2010 年 4 月 13~15 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（Department of Immunizations, Vaccines and Biologicals, IVB）司长报告了既往 SAGE 建议的落实情况。

IVB 司长强调指出，在该司制订的 2010~2015 战略计划中，提供综合性卫生干预措施以及在更全面的儿童健康和疾病控制策略中纳入免疫接种均将列入优先任务。SAGE 对此表示赞赏。SAGE 强调，无论是在政策层面抑或现场实践中，实现这种整合都很有必要。SAGE 建议，该战略计划应突出实现消灭脊髓灰质炎（脊灰）的重要性。

当前正处于《全球免疫远景和战略》实施阶段的中期，因此有必要对未来 10 年的优先任务进行全面探讨。如果考虑到以下两个事实，此项工作就显得尤为重要：1）公共卫生形势（包括疫苗的开发、管理和筹资等领域）已发生变化，原先据此而提出的一些设想日显过时；2）各利益相关方一再强烈表示，应进一步加快现行工作（如消灭脊灰、消除麻疹和产妇/新生儿破伤风）的进度，扩大疫苗的受益范围（见《千年发展目标》第 4 条所述）。WHO 将动员各合作方针对未来 10 年的疫苗工作共同制订一项新的战略；该战略将在以后提交给 SAGE。

2010 年 1 月召开的 WHO 执委会会议讨论了以下议题：麻疹的消除（执委会赞同采取循序渐进的方法，并明确指出当前提出的 2015 年中期目标是切实可行的）；肺炎防治的决议草案，该决议草案呼吁制订循证的政策和国家计划来控制肺炎，藉以促进千年发展目标 4 的实现；病毒性肝炎的预防和控制。这些议题均已提交 2010 年 5 月召开的世界卫生大会审议。孟加拉国要求，执委会 2010 年 5 月议程中应纳入亚洲和非洲的霍乱预防控制这一议题。SAGE 满意地看到，基于 SAGE 所提出的政策建议，WHO 决策管理机构在其召开的会议中对如何在会员国实施这些政策展开了广泛讨论。

WHO 关于霍乱疫苗的最新立场文件已于 2010 年 3 月 26 日公布。该文件充分采纳了 SAGE 的建议。霍乱疫苗目前已纳入疫苗预审优先目录。国际疫苗研究所（International Vaccine Institute）正在制订一项霍乱疫苗投资案例。

¹ *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*. Geneva, World Health Organization, 2010 (<http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html>, accessed May 2010).

根据 SAGE 前次会议提出的建议,WHO 咨询了数个伤寒地方性流行国家(主要是东南亚区的几个会员国),并咨询了西太平洋区、东地中海区和欧洲区的一些国家。许多国家表示有兴趣使用伤寒疫苗。伤寒疫苗目前已纳入疫苗预审优先目录。

目前已针对轮状病毒所致疾病和侵袭性细菌所致疾病建立了实验室网络,其中纳入了多个全球性和区域性参比实验室。在喀麦隆、中非共和国和刚果民主共和国已启动了一项为期 5 年的项目,将全面整合当地的流行病学监测。SAGE 强调,应持续开展监测以记录疾病负担和观察疫苗接种对总体疾病负担的影响。

针对肺炎球菌结合疫苗引进之后发生的致病菌株替换现象,SAGE 将组织一次技术咨询会议,审核所有相关的流行病学资料。

得益于 GAVI 联盟提供的财政支持,在促进注射安全和废弃物处置方面均取得了明显进展。提供培训、倡导、宣传、教育和沟通对于改进注射规范来说是必不可少的;此类活动的开展(包括在不符合 GAVI 联盟资助标准的国家),有赖于来自各个层面的支持和资源。

此外,各利益相关方对于组建和加强国家级免疫技术咨询小组也表现出越来越浓厚的兴趣。WHO 及其合作方 [包括“支持独立的免疫和疫苗咨询委员会行动组织”(Supporting Independent Immunization and Vaccine Advisory Committees Initiative)、美国疾病预防控制中心和疫苗促进行动组织(ProVac Initiative)²] 已加大了对 WHO 会员国的支持力度,以促进这一进程。在有关这些免疫技术咨询小组的区域性决议获得通过之后,在美洲区、东地中海区、欧洲区和东南亚区均举办了相应的区域级研讨会。支持独立的免疫和疫苗咨询委员会行动组织已建立了一个资源中心,供这些技术咨询小组使用。2010 年 4 月,《Vaccine》杂志将专门就 15 个国家级技术咨询小组的经验和工作进度出版一期增刊。目前,计划召开一次研讨会,就优化国家主管部门和上述技术咨询小组之间关系提出建议³,SAGE 对此表示欢迎。

来自 GAVI 联盟的报告

GAVI 联盟政策和实施处处长向 SAGE 通报了 2009 年 11 月召开的 GAVI 联盟理事会会议做出的重大决定,其中包括采纳新的资助资格制度、针对肺炎球菌结合疫苗的供应采取新的“先期市场承诺”(AMC)、确定 2010 年的工作重点。GAVI 联盟的资助标准已作了修订,将只纳入年人均国民生产总值低于 1500 美

² Andrus JK et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Reports*, 2007, 122:811-816.

³ Nelson EAS et al. The role of national advisory committees in supporting evidence-based decision making for national immunisation programs. *Vaccine*, 2010, 28(Suppl. 1):A1-110 (另见 <http://www.sciencedirect.com/science/issue/5188-2010-999719999.8998-1900719>).

元的国家（按世界银行数据；该数据每年基于通货膨胀状况进行调整和更新）。此项修订将自 2011 年起生效，届时符合资助标准的国家数目将由原来的 72 个降至 58 个左右。GAVI 联盟政策和实施处处长重申，将继续为所有目前承诺的工作提供充足的资助，且 GAVI 的政策是不接受疫苗捐赠，除非是在个别情况下。

2010 年 3 月，GAVI 联盟与葛兰素史克公司和辉瑞公司分别签署了肺炎球菌结合疫苗的供货 AMC，这也是针对该疫苗最早签署的两项 AMC。葛兰素史克将自 2012 年 1 月起每年供应 3000 万剂疫苗（时限不超过 10 年）；辉瑞将自 2013 年起每年供应 3000 万剂疫苗（时限不超过 10 年）。GAVI 联盟的独立评估委员会将在 2010 年 4 月召开会议，讨论相关产品是否符合“目标产品概况”（Target Product Profiles）的要求；如确实符合，将正式推动疫苗采购进程。SAGE 也收到了“加速疫苗引进”（Accelerated Vaccine Introduction）管理小组提交的最新行动倡议。在预测疫苗需求方面，GAVI 联盟也取得了进展。

重点工作包括：制定 GAVI 联盟 2011~2015 战略，并制定相关的业务计划和预算；确定判断优先任务的机制，以便为各 GAVI 联盟支持领域分配资源，其中包括对纳入 GAVI 联盟疫苗组合的疫苗开展评级，以及根据独立审核委员会的建议，建立国别建议书评定机制；修改共同融资政策；探索新的、基于绩效的激励机制，以加强常规免疫接种，尤其是在 3 剂次百白破疫苗（DTP3）的接种率低于 70% 的国家；提高各国内部的疫苗供应效率；利用创新挑战补助资金，加强免疫服务。

为满足各国自 2010 年至 2015 年的需求，GAVI 联盟需要 70 亿美元预算，目前尚存在 26 亿美元的资金缺口。如果这一缺口能得到有效弥补，那么，截至 2015 年，GAVI 联盟将向所有符合资助资格的国家提供五价疫苗（DTP-b 型流感嗜血杆菌疫苗-乙肝疫苗），向 47 个国家提供肺炎球菌结合疫苗，向 41 个国家提供轮状病毒疫苗，向 18 个国家提供至少一种“疫苗投资战略”（Vaccine Investment Strategy）中所列的优先疫苗（乙脑疫苗、人乳头瘤病毒疫苗、伤寒疫苗、风疹疫苗和 A 群流脑疫苗）。由此将防止 420 万人死于疫苗可预防疾病。GAVI 联盟将在 2010 年第四季度组织召开一次募捐会议。

区域报告

非洲区

非洲区提交的报告侧重于以下计划：1) 减少未接种疫苗儿童的数量；2) 巩固在降低麻疹死亡率方面所取得的成果；3) 阻断脊灰传播。该报告全面回顾了上述领域之间的相互关系、当前存在的欠缺及可能的解决方案、以及在实施这些解决方案时所面临的挑战和重点任务。

尽管近年来非洲区的免疫接种率有所提高，但仅在 2008 年，仍有约 500 万儿童未接种 DTP3；其中 75% 的儿童生活在 10 个国家。类似地，约 750 万儿童并未接种首剂含麻疹成分的疫苗。本区域已成功地实现了降低麻疹死亡率的目标：2008 年的麻疹死亡率比 2000 年的水平降低了 92%。然而，布基纳法索和非洲南部在 2009 年依然出现了大规模的麻疹暴发，且疫情一直持续至 2010 年。麻疹暴发的出现在相当大的程度上当归咎于非洲区含麻疹成分的疫苗的常规接种率不够高，这也令人不免质疑一些国家提交的覆盖率估算值，且在某些地方由 WHO 和 UNICEF 共同得出的估算值也较低。

脊灰病毒的传播在部分先前已无脊灰的西非国家卷土重来。导致这一局面的因素包括：在常规免疫覆盖率较低的大背景下，未能通过补充免疫活动（SIAs）实现最佳的接种率；在工作需求和可获得的资源方面存在缺口；国家和地方卫生当局缺乏自主权和问责制。

非洲区未来将努力通过以下途径改进常规免疫接种：1) 以尚有大量未接种疫苗的儿童的国家为重点扶持对象；2) 实施经修订的 2008“达及每一个地区”（RED）策略；3) 提高项目监测资料的质量；4) 利用引进新疫苗的机遇，加强免疫接种体系；5) 继续加大对免疫工作者的培训力度，提高其工作能力；6) 动员相关资源，弥补资金缺口。

非洲区办事处已重新组建了免疫接种特别工作组，就本区域的免疫政策和战略提出建议。此外，已针对以下 5 个领域组建了相应的工作小组：脊灰、未接种疫苗和未完成免疫程序的儿童、加大疾病控制力度的行动倡议、免疫接种筹资以及免疫接种研究。

东地中海区

东地中海区提交的报告侧重于以下内容：1) 常规免疫接种规划在提高绩效方面所取得的进展以及帮助受战乱影响的国家努力增加获取疫苗的途径；2) 关于加强国家免疫技术咨询小组及举办区域性“免疫接种周”的行动倡议。

2009 年，本区域的常规免疫接种率有所提高。长期以来免疫接种率偏低的国家主要是那些动荡不安的国家（阿富汗、伊拉克、巴基斯坦、索马里、苏丹南部和也门）。在这些国家，安全问题和财政困难导致很难提供免疫接种服务。近年来，通过实施 RED 策略和开展“儿童健康日”活动，把免疫接种服务提供给原本很难获得此项服务的人群，从而取得了一定的进步。在“儿童健康日”，除提供免疫接种服务外，还提供其他预定的健康干预措施。在索马里等国，免疫接种服务是由国际组织和非政府组织提供的。其成功的前提是：各合作方必须加强协调，明确各自的角色和职责。

随着价格更为昂贵的新疫苗的不断推出，东地中海区国家面临着艰难抉择。为帮助这些国家更好地进行决策，有必要组建强有力的、并经充分授权的国家级免疫技术咨询小组。自 2008 年以来，东地中海区域办事处已协助 4 个国家组建了此类小组，并协助 13 个国家提高现有免疫技术咨询小组的能力。此外，区域办事处还就评价咨询小组是否运作良好提出了 7 条标准和指标。结果，本区域仅有一个咨询小组满足全部标准。

东地中海区域办事处将于 2010 年 4 月 24 日举办区域首次“免疫接种周”，与欧洲区和美洲区的“免疫接种周”遥相呼应。本区域内所有国家均已针对这一活动制定了计划，这也将成为宣传疫苗和免疫接种的一个契机。

SAGE 预祝东地中海区办事处拟举办的免疫接种周活动取得成功，并对该区域全体会员国将参与此项活动表示祝贺。SAGE 希望在免疫接种周活动结束后，东地中海区办事处能向 SAGE 提交一份成果汇报。

SAGE 高度重视该区域为应对安全和低接种率问题而提出的解决方案和行动倡议，鼓励该区域详细记录此类干预措施及其经验教训，以资其他同样存在战乱的地区借鉴。

SAGE 也注意到，东地中海区办事处对 GAVI 联盟修订新疫苗支持标准（主要是接种率标准）一事可能造成的影响表示担忧。该区域一些内部动乱的国家原本可借助 GAVI 联盟的力量获得疫苗，而在 GAVI 联盟修订其标准后，这些国家就无法获得此类实质性利益。

东南亚区

东南亚区的报告重点介绍了“免疫接种后不良事件（AEFI）”所构成的挑战、这些挑战的影响以及应对方法。新疫苗的使用日益增加；其中，部分新疫苗是由新的疫苗生产厂家生产的。这也使得公众时常会对其安全性表示疑虑。尽管新疫苗在引进之前均已通过了监管和核查，但与已使用多年的疫苗相比，这些新疫苗的安全性相关资料仍较少。当前，随着疫苗可预防疾病发病逐步下降和媒体报道力度的增强，一旦报告 AEFI，公众的担忧就会增加。在个别国家接种麻疹疫苗、风疹疫苗、5 价疫苗和 HPV 后死亡案例的报告，引发大量的媒体报道，并引起政治力量的关注和疫苗的暂停使用；这些事件对免疫接种规划的形象往往构成负面影响。此类事件表明，应加强国家监管部门针对 AEFI 开展上市后监测的能力，各国应该设立对 AEFI 的发现、调查和应对（包括应对媒体报道）的程序。

为培养和加强区域内各国应对 AEFI 的能力，东南亚区域办事处积极协助各国发布相关指南、组建国家级和亚国家级 AEFI 委员会以及培训 AEFI 国家委员会成员，使之具备一定的调查和因果关系评估能力。利用 WHO 制订的 AEFI 监

测指标，区域办事处已对各成员国监测和应对 AFEI 的能力进行了评估。多数国家只能部分达到上述指标的要求。在此过程中得到的教训有：需要制订一项国家计划，并且要有能力评估因果关系；要明确免疫规划部门和国家监管部门在监测和应对此类事件时的角色和责任；一旦发生危机，要具备有效沟通的能力。

SAGE 对东南亚区域办事处对这一问题的深入认识表示赞赏，同时也强调，应该对偶合性和因果性不良事件作出区分，同时也有必要以明确和可信任的方式传达向公众和政策制定者传递这一信息。

SAGE 同意，应加强国家监管部门和 AEFI 委员会的能力，因为正是它们在处理此类事件时承担着主要责任。SAGE 鼓励东南亚区域办事处针对上述问题与全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）展开进一步讨论，并鼓励东南亚区域各会员国动员本国国家级医疗卫生保健专业组织共同参与其中。

全球疫苗安全咨询委员会报告

SAGE 收到了 GACVS 在 2009 年 12 月召开的会议的更新文件⁴。此外，GACVS 远程会议于 2010 年 3 月 25 日召开⁵，报告已提交给 SAGE。远程会议讨论了近期引起关注的关于在口服轮状病毒疫苗（Rotarix，葛兰素史克）中存在猪圆环病毒 1 型（porcine circovirus type 1, CV1）DNA 的问题。此外，SAGE 还收到了由卫生监管部门和病毒学家在对这一发现进行调查后所提交的最新报告，并收到了葛兰素史克公司提交的报告。

SAGE 指出，根据现有知识，PCV1 并不会在动物或人类中引发疾病。PCV1 DNA 在食品中时有发现，在无 Rotarix 接种史的健康儿童的粪便中也可以检出。无论是在获得上市许可之前的大规模临床研究中（受试者超过 5 万人），还是在大量上市后监测中（已接种 6000 多万剂），Rotarix 的安全性均已得到证实。

SAGE 指出，GACVS 的结论表明，大量临床资料已证实了 Rotarix 的安全性，且 GACVS 相信在儿童中接种轮状病毒疫苗的效益远远大于任何与使用此类疫苗相关的已知风险。轮状病毒在全球范围内都是幼儿严重腹泻性疾病的最常见病因。WHO 推荐接种轮状病毒疫苗^{6,7}。鉴于没有任何已知的风险，SAGE 强烈推荐继续在免疫规划中使用 Rotarix，尤其是在那些因轮状病毒感染导致 5 岁以下儿童死亡率升高的国家和地区。SAGE 要求，一旦 GACVS 获得更多相关信息，应及时向 SAGE 通报。

⁴ 见 No 5, 2010, pp. 29–36.

⁵ Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Statement of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety on Rotarix*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/vaccine_safety/topics/rotavirus/rotarix_statement_march_2010/en/index.html, 访问日期：2010 年 5 月)。

⁶ 见 No. 51/52, 2009, pp. 533–537.

⁷ 见 No. 32, 2007, pp. 285–296.

疫苗资格预审程序的修订

疫苗资格预审是 WHO 提供的一项服务，旨在确保联合国采购机关替各国免疫规划购买的疫苗在质量方面是可靠的，在使用过程中是安全有效的。目前，有 124 个国家接受联合国采购系统的服务，其中 90 个国家通过 UNICEF 的供应处购买疫苗，34 个国家通过泛美卫生组织-美洲区疫苗采购循环基金购买疫苗。共有 106 种疫苗已通过资格预审。全球儿童中约有 64% 接种的是通过 WHO 资格预审的疫苗。现行疫苗资格预审程序最后一次修订时间是 2005 年⁸；WHO 目前正在筹划更新该程序，初定于 2011 年 5 月定稿。此次更新将考虑对技术、沟通、政策等层面的内容进行修改。WHO 生物标准化专家委员会将负责批准更新后的程序。SAGE 已获得了关于修订进度的简报，并就确定申报资格预审的候选疫苗在免疫规划中的适用性的程序和申请提出了建议。SAGE 为修订进程提供了强有力的支持。SAGE 强调，对于通过联合国采购、供各国免疫规划使用的疫苗，资格预审服务在确保其质量和安全性方面起着十分重要的作用。SAGE 强调，经过更新的程序应继续保证此项服务的质量；此外，提供给资格预审使用的资源应与此项服务的预期和需求相匹配。SAGE 同时也对评价疫苗在免疫规划中的适用性的工作提供支持，并同意在需要时提供进一步的建议⁹。

新疫苗引进后对免疫接种和卫生体系的影响

SAGE 赞同，进一步了解新疫苗引进后对免疫接种规划以致卫生体系可能产生的积极影响和消极影响十分重要。一个特别工作组已审阅了现有证据。该工作组的成员来自 WHO、UNICEF、世界银行、GAVI 联盟、美国 CDC、伦敦卫生和热带医学院、约翰·霍普金斯大学 Bloomberg 公共卫生学院、PATH 和约翰·斯图诺国际组织。

WHO 的卫生体系系统模块（Building Blocks）法已被广泛认同为合适的框架方法，可用于确定调查疫苗引进效果的关键要素，并将重点放在使社区参与引进疫苗工作。该工作组首次综述了 244 篇已发表的相关文献。按照上述框架分类方法，将这些文献的主要发现分为陈述类和假设类，并已将结果提交给 SAGE⁴。

SAGE 赞同该工作组得出的结论，即，尽管目前发表的文献已证实了总体的趋势，但对于引进新疫苗后所产生的影响，并不能自动视其为正面或负面，而且其效应强度通常很难评估。多数研究资料来自于工业化国家；其目标人群中，传

⁸ *Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/IVB/05.19). (另见 http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_05.19/en/index.html.)

⁹ Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *SAGE meeting of 13–15 April 2010*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_april2010/en/index1.html, 访问日期: 2010 年 5 月).

统的"扩大免疫规划" (Expanded Programme on Immunization, EPI) 的目标年龄段人群所占比例过低。SAGE 鼓励该工作组继续完成文献综述, 尽管一般认为, 许多问题必须在免疫规划层面寻找答案, 而不是靠发表的文献或灰色文献。SAGE 建议, 应采用专门设计的、能具体评估新疫苗引进对免疫接种和卫生体系的影响的方法和指标, 前瞻性地收集更多的信息。其中包括: 审阅结构式的引进后评估报告; 与评估具体疫苗引进工作的研究小组开会面谈。在某些区域和国家, 应对免疫规划工作人员开展深入访谈或专题小组访谈, 以获得现场证据。

SAGE 建议, 考虑到疫苗引进后不可避免会出现的间接效应, 该工作组的方向是制定 WHO 指南和工具, 为打算引进新疫苗的政策制定者和 EPI 管理人员提供帮助, 以。指南应能提供一整套的指标, 藉此可望增强新疫苗引进对免疫接种体系和卫生体制的正面效应, 减少任何可能的负面效应。指南应涉及不同特性的多种疫苗, 其中包括: 对现行疫苗接种方式几乎无需更改的疫苗 (如, 含乙肝疫苗\ b 型流感嗜血杆菌疫苗的 DTP 五价液体联合疫苗); 通过注射方式常规接种、但针对的是新的目标人群的疫苗 (如, HPV 疫苗); 口服疫苗 (如, 轮状病毒疫苗); 也可能有用于防控具有流行倾向的疾病的疫苗 (如流行性乙型脑炎、伤寒或霍乱)。

为确保能被顺利采纳, 这些指南还应与有关新疫苗引进的现行指南和更新的 WHO 疫苗立场文件相一致。在理想状态下, 该指南应在少数类型各异的、正处于新疫苗引进过程中的国家开展前瞻性的试点应用。

SAGE 指出, 该特别工作组应保持广泛的合作方参与十分重要。SAGE 鼓励 WHO 寻求各合作机构的高层批准此项工作。

百日咳疫苗

百日咳疫苗工作组向 SAGE 提交了关于在基础免疫程序之外开展百日咳疫苗接种的安全性和影响的新证据。在 2009 年 10 月召开的会议上, SAGE 针对百日咳的监测、防控目标以及基础免疫程序提出了建议¹⁰。

尽管现行的百日咳疫苗接种程序存在较大差异, 但在基础免疫程序完成后, 抗体滴度均会迅速下降, 在加强剂后出现了令人满意的回升。有证据显示, 在 12 月龄和 24 月龄间接种一针加强剂次后, 既可延长保护期, 也可提高疫苗效力。对于基础免疫后效果欠佳的部分全细胞疫苗来说, 这一点尤有意义。此外, 接种加强剂次还可防止易感人员的累积, 提供补种机会, 在需要接种 Hib 加强剂次的地区还可使用百日咳和 Hib 的联合疫苗。对于在免疫接种后百日咳发生率已有所下降的国家, SAGE 建议在完成 2 针次或 3 针次的基础免疫 (最后一针推荐在 6

¹⁰ 见 No. 50, 2009, pp. 517-532.

月龄前接种)后,儿童 1~6 岁时接种 1 针加强剂次。最理想的加强免疫接种年龄为 1 岁,除非当地的流行病学证据显示只有 2 岁以上的儿童才有必要接种加强剂次。加强剂次与基础免疫最后一剂的间隔时间应 ≥ 6 个月。

近期,在部分长期实施百日咳疫苗接种的国家,百日咳在青少年和成人中的发病率有上升的趋势。由于诊断规范和报告趋势的变化,因此很难估算其上升幅度;不过,百日咳疫苗在儿童期之后的免疫效力有所消退很可能是一个原因。在青春期接种一针加强剂次后能有多长的保护期,目前尚不确定;是否有必要再次接种百日咳疫苗及其成本和对免疫规划的影响,均有待进一步评估。SAGE 指出,基于现有证据,尚不足以支持通过在青少年或成人中接种百日咳疫苗加强剂次来实现减少婴儿期严重疾病的主要目标。在针对青少年制订免疫规划时,应确保疫苗确能降低疾病的发生率且符合成本效益原则。此类规划的主要目标应为降低青少年目标人群的疾病负担。

在一些工业化国家,百日咳在医疗机构的传播已被证实,而相应的控制措施耗费了大量人力财力。在这些机构中,为医务工作者接种百日咳疫苗应该是符合成本效益原则的,当然前提是要实现较高的接种率。不过,如不实行强制性接种,就很难做到这一点。SAGE 指出,在部分国家,如有确凿的百日咳医院内传播,可对医务工作者接种百日咳疫苗(尤其是产科员工和儿科员工),当然其前提是经济上可以承受、后勤上有保障。

有证据显示,孕妇在接种百日咳疫苗后,其抗体应答可适度升高,由此可为婴儿提供 3 个月以上的保护;而这段时间也正是婴儿因百日咳而住院甚至死亡的高危期。目前尚不清楚经胎盘获得的高滴度抗体对婴儿的免疫接种是否会造成干扰以及保护期有多长。在部分国家,2 月龄以下的婴儿死于百日咳的病例数有所增加;不过,目前尚不清楚这种增加是否意味着百日咳在初生婴儿中的疾病负担出现了绝对上升,或是疾病负担相对转向婴儿。SAGE 得出结论认为,鉴于现有证据不足,并不推荐对孕妇接种百日咳疫苗;考虑到目前有一些研究正在尝试在产妇中使用无细胞百日咳疫苗,SAGE 要求,一旦结果出来,应立即提交 SAGE 审核。包括 WHO 儿童健康流行病学参比小组、约翰·霍普金斯大学 Bloomberg 公共卫生学院肺炎病因学儿童健康研究项目以及南亚新生儿感染病因学研究在内的现有研究平台必须予以拓展,以更好地了解婴儿百日咳的真实疾病负担。

已有数个国家建议对密切接触儿童的家庭成员和看护人员接种百日咳疫苗[即所谓的“蚕茧”(cocooning)保护策略]。不过,由于这一策略在具体实施中比较困难,临床有效性也未经证实,因此,SAGE 的结论仍然是:鉴于现有证据不足,不推荐采取这一策略。

SAGE 审核了全细胞和无细胞百日咳疫苗的相对优劣性，并审阅了有关两类疫苗可互换性的资料，从中得出结论认为：互换全细胞和无细胞百日咳疫苗并不会对它们的安全性和免疫原性构成干扰。在完成全细胞或无细胞百日咳疫苗的基础免疫后，儿童即可对严重百日咳具备强有力的防护能力。虽然接种全细胞疫苗发生局部或全身不良反应的概率较高，但两种疫苗的安全性都是相当不错的。无细胞疫苗的价格仍然远高于全细胞疫苗，因此对于许多国家来说，并没有足够的边际效益来支持它们由全细胞疫苗更换为无细胞疫苗。

虽然联用这两种疫苗可能会对百日咳和其他抗原（尤其是 Hib 和乙肝抗原）造成干扰，但这种干扰的临床意义微乎其微。基于现有证据和以联合疫苗的形式提供百日咳疫苗接种的潜在优越性，目前尚无理由阻止其应用。不过，SAGE 强调，正在引进联合疫苗（尤其是使用无细胞的联合疫苗）的国家应该加强监测工作。

SAGE 批准建立一个百日咳疫苗菌种库，并建立一个关于不同疫苗株的系谱学和特征的数据库。相关建议将提交给生物标准化专家委员会。

HIV 疫苗试验

RV144HIV 疫苗试验已在泰国开展。在本次 SAGE 会议上，该试验的主要研究人员提交了试验结果。本试验首度证实采用基础/加强方案接种 HIV 疫苗 [含一种金丝雀痘候选疫苗（由赛诺菲巴斯德公司开发）和一种 rpg120 候选疫苗（由 VaxGen 开发）] 具有中等程度的预防效力¹¹。该疫苗的免疫原提取自 HIV-1 B 亚型和 CRF-01E 株。这两类亚型/毒株在泰国广泛流行。本试验的发起方为泰国公共卫生部、美国军方 HIV 研究规划署和美国国立过敏和传染病研究所。

在此项基于社区、随机、双盲、安慰剂对照的试验中，共纳入了 16 395 名生活在泰国东南部省份农村地区的志愿者。试验的主要目标是：1) 确定疫苗预防 HIV 感染的效力；2) 确定免疫接种对并发感染后病毒载量和 CD4+ T 细胞数的影响。试验评估了该疫苗方案的安全性，并评估了受试者的风险行为对方案效力的潜在影响。

在试验期间共记录到 125 起 HIV 感染，其中疫苗接种组 51 起，安慰剂组 74 起。疫苗效力采用经改进的意向治疗分析方法进行计算，其值为 31.2% ($P=0.039$)。在并发 HIV 感染的受试者中，疫苗接种对于病毒载量或 CD4+ T 细胞数均无显著影响。总体而言，该疫苗方案的安全性和耐受性良好。免疫原性研

¹¹ Rerks-Ngarm S et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:2209–2220. (另见：<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0908492>.)

究显示,该疫苗方案可在 99%的志愿者中诱导出具有较高抗原结合活性的抗 HIV 抗体。细胞应答基本上仅限于 CD4+ T 细胞应答 (33%的受试者出现此类应答)。

本研究提出了诸多问题,其中包括: 1) 在有 HIV 感染低危行为的志愿者中观察到疫苗的效力较高; 2) 有证据表明在接种后初期疫苗效力较明显 (在距上次接种 12 个月内低于 60%), 但可随着时间的流逝而逐步下降; 3) 对免疫应答的鉴定可能有助于发现免疫保护关联指标。本试验的研究小组拟针对以下课题开展进一步评价: 确定在受种者中接种加强针次后对疫苗效力可能产生的影响; 确定有哪些途径可以延长有效保护期; 评价在亚洲及撒哈拉以南的非洲地区艾滋病发病率较高的人群中接种该疫苗方案后所能产生的效力; 确定免疫保护关联指标。

根据泰国公共卫生部的要求, WHO 疫苗研究行动、UNAIDS 和全球艾滋病疫苗企业计划 (Global HIV Vaccine Enterprise) 组建了专家组, 由其针对以下问题提出建议: RV144 试验之后拟采取的步骤; 未来的研究日程; 本试验在监管和伦理方面所面临的问题。该专家组并不推荐向安慰剂组提供 HIV 疫苗接种。上述建议均已提交给 SAGE, 并将由 WHO-UNAIDS 疫苗咨询委员会在 2010 年 4 月 21~23 日召开的会议上集中讨论。按原定计划, 上述建议的终稿将于 2010 年 5 月提交给泰国政府。

SAGE 对主要研究人员和发起方成功开展了此项试验表示祝贺。SAGE 指出, 本试验为推动 HIV 疫苗研究进程作出了重大贡献。SAGE 也对泰国政府和泰族社区的贡献表示感谢, 并鼓励他们继续为开发出安全、有效、全球均可获得的 HIV 疫苗提供支持。SAGE 认同, 有效应对在监管、伦理和社区层面所面临的挑战是十分重要的。SAGE 支持在本领域启动相关工作。SAGE 要求有关方面定期提供关于 HIV 疫苗研究进度的最新报告

流感疫苗

SAGE 收到了关于甲型 H5N1 流感病毒和 2009 年甲型 H1N1 大流行性流感病毒的流行病学的最新报告。自 2003 年 2 月以来, 全球共有 15 个国家报告了近 500 例人类甲型 H5N1 病例, 其中 289 人死亡。2009 年甲型 H1N1 大流行性流感病毒目前主要在西非传播。在中国和韩国传播的主要是乙型流感病毒。同上次 SAGE 接获的报告一样, 大流行性流感的临床表现各异, 但易于罹患严重疾病的高危人群仍未改变。

SAGE 审阅了关于 2009 年甲型 H1N1 大流行性流感病毒疫苗的安全性、免疫原性和有效性的最新资料。迄今已发放了 5.7 亿多剂疫苗, 接种剂次超过 3.5

亿剂。安全性方面的资料显示，这些疫苗的安全性与季节性流感疫苗相似。初步分析证实，调整后的疫苗效果在 70%以上¹²。

WHO 于 2010 年 1 月针对甲型 H1N1 大流行性流感病毒疫苗的生产能力开展了一次调查，其结果已通报给 SAGE。该调查发现，截至 2010 年 6 月，全球计划生产约 13.7 亿剂疫苗，这一数字仅占 2009 年 5 月 WHO 调查获得的全球年生产能力估算值的 28%。导致疫苗产量较低的原因包括：疫苗病毒的产量低于预期；疫苗生产厂商未能使用最节省剂量的配方；某些卫生主管部门不愿意注册含佐剂疫苗；需求下降；从生产大流行性流感疫苗改为生产季节性流感疫苗。

为防止在感染甲型 H1N1 大流行性流感病毒后发展为重症疾病，WHO 正在协调把已捐赠的大流行性流感疫苗分配给符合申请资格的国家。一些政府部门、基金会和生产厂家已捐赠了疫苗、辅助设备和资金。截至 2010 年 3 月底，已有 94 个国家申请获得疫苗捐赠，76 个国家与 WHO 签署了协议，48 个国家提出的分发计划已获批准。截至 2010 年 4 月底，WHO 预期将向 46 个国家投放 2200 万多剂次的疫苗。各国应评估本国应对流感大流行的总体情况，并评估疫苗分发的效果。

SAGE 也获得了关于季节性流感的疾病负担的全球估算值。根据工业化国家数据推算，每年全球有 25~50 万人死于季节性流感¹³。在大部分热带国家，由于监测能力薄弱以及很难将流感同其他呼吸道疾病进行区分，我们很难准确地估算季节性流感的发病状况。WHO 将在 2011 年 5 月通报 WHA56.19 号决议（预防和控制流感大流行和每年的季节性流行）的执行状况，以及有关各国通过季节性流感疫苗接种规划，在高危人群中实现 75%接种率目标的工作情况。

SAGE H1N1 工作组组长在 2010 年 3 月召开的一次会议上做了报告。该会议得出结论认为，当前没有必要对 SAGE 此前关于流感疫苗接种的优先目标人群及所需剂次所提出的建议进行修改；这些立场已经由 SAGE 核准。

此外，基于 H1N1 大流行中获得的经验，有关是否有必要修改 SAGE 针对 H5N1 疫苗所提建议的问题，已有 2 次电话会议和 1 次正式会议对此进行了审议，SAGE H1N1 工作组组长均在会上做了报告。详尽的陈述性报告将于 2010 年 11 月提交给 SAGE。

SAGE 批准了秘书处提出的关于更新 WHO 季节性流感疫苗立场文件的提议。此外，SAGE 也同意组建新的流感疫苗和免疫接种工作组。

¹² Wood DJ, et al. *Update on H1N1 vaccine immunogenicity, safety and effectiveness*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/immunization/sage/Influenza_2_H1N1_vaccine_immunogenicity_D_Wood_SAGE_April_2010.pdf; 访问日期: 2010 年 5 月).

¹³ Shindo N. *Global seasonal influenza disease burden and implementation of WHA 56.19*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/immunization/sage/Influenza_4_WHA56.19_N_Shindo_SAGE_April_2010.pdf, 访问日期: 2010 年 5 月).

证据的分级和审核

SAGE 致力于制定循证的政策建议。“推荐分级的评估、制定与评价”(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 系统已被许多医学团体和 WHO 全盘或略作修改后接受。自 2008 年以来, SAGE 已生成了可用于对证据质量进行分级的 GRADE 网格表, 以便为 WHO 疫苗立场文件中所收入的关键建议提供支持。

GRADE 系统通过对研究设计区分等级, 为研究结果的评级提供了清晰、透明的方法。GRADE 系统非常适用于疗效评价。尽管 GRADE 系统考虑到内部效度和外部效度方面的问题, 但对此一直是有质疑的。该系统在证据质量和基于更广泛的流行病学信息得出的推荐的强度之间可能会出现矛盾而需要权衡取舍。SAGE 担心, 在开始使用 GRADE 系统评级时, 如果未把一些涉猎范围更广泛的、基于人群的证据链正式纳入决策过程, 就可能给一些行之有效的公共卫生规划所获得的证据评级过低。

SAGE 的证据评级和审核讨论小组发现, GRADE 系统并不十分适用于管理与免疫接种相关的问题, 例如: 评估正面和负面的间接效应(如, 群体免疫、免疫选择压力); 保护期, 尤其是考虑到自然加强免疫的因素; 上市后的经验等。此外, 在疫苗获得上市许可后再去开展随机对照试验可能并不符合伦理原则。SAGE 强调, 要做出正确的决策, 应考虑长期的观察性研究获得的一致的证据。许多公共卫生措施早已被证实能对全球卫生产生最大的正面影响; 但是, 如果采取未经调整的 GRADE 系统, 这些措施可能不会被列为高等级。

SAGE 鼓励该讨论小组制订一项沟通策略, 努力避免在应用原本适用范围较窄的 GRADE 系统评价免疫接种策略时可能产生的不利结果。SAGE 还鼓励该小组对这一过程提出适当的调整方法。例如, 考虑更大范围的群体效应, 根据标准适当提高或降低证据质量的等级; 当然, 从更长远的目标来看, 还是建议从根本上改进 GRADE 系统。SAGE 建议, Bradford-Hill 标准具备某些固有优点, 值得认真考虑。

SAGE 还支持编写一份文件, 详细介绍 SAGE 在发布推荐意见之前审核证据的方法。SAGE 鼓励在 SAGE 和其他免疫接种咨询委员会之间建立合作伙伴关系, 以进一步加强 GRADE 系统的应用。

全球消灭脊髓灰质炎行动 (Global Polio Eradication Initiative)

提交给 SAGE 的相关报告包括: 脊髓灰质炎(脊灰)病毒的流行病学; 消灭脊灰行动所取得的进展; 在未能全面执行消灭战略的情况下可能产生的风险;

全球消灭脊髓灰质炎行动 2010-2012 年度新战略计划；对该计划的监测过程；以及世界卫生组织关于常规脊灰疫苗接种的立场文件草案。

SAGE 得出结论认为，全球消灭脊灰行动在过去的 12 个月内取得了重大进展，特别是在尼日利亚北部、印度北部和许多出现脊灰疫情复燃的国家。SAGE 在向各国卫生主管部门表示祝贺的同时，也呼吁不要盲目乐观，因为许多国家的亚国家级行政区在执行全球消灭脊灰行动方面仍存在较大差距，而近期所取得的进展是否坚实可靠，尚有待在下一个传播高峰季节进行验证。

SAGE 对新出台的 2010-2012 年度战略计划表示欢迎。SAGE 认为此项计划是可靠、全面和令人信服的。SAGE 强调，应建立强有力的、独立性强的机制，全面监测该计划的重要阶段目标，并及时纠正实施过程可能出现的偏差。为此，SAGE 提出了一些具体建议：1) SAGE 急切要求区分该计划的阶段目标和关键性过程指标，对重要阶段目标应每季度（而非每半年）进行一次国际评估；2) SAGE 建议，如在任何国家发现实现阶段目标有困难，应特别注意监督具体纠偏计划的制定和实施；3) SAGE 建议国家级和区域级技术咨询小组应在支持各国政府方面发挥核心和重要的作用，需要时迅速制定和实施纠偏计划；4) SAGE 建议，鉴于新计划每个季度都需要接受严格监督，应由全球消灭脊灰行动的主要合作方为此组建一个特定的、高层次的独立咨询机构。消灭脊髓灰质炎咨询委员会（ACPE）的所有成员都将在 2010 年任满，SAGE 注意到，世界卫生组织已建议由新的独立的全球咨询机构替代 ACPE 的职能。SAGE 欢迎有机会能与这样的咨询机构密切合作，特别是通过每 6 个月举行一次的 SAGE 例会与其分享会议结论和建议。ACPE 指导全球消灭脊灰行动取得了巨大进展，为实现消灭脊灰奠定了坚实基础。SAGE 对 ACPE 所发挥的关键作用表示感谢。

SAGE 讨论了在全面实施全球消灭脊灰行动的战略计划时所面临的主要制约因素，并得出结论认为：目前资金不足是实现这一全球健康目标的最大威胁。SAGE 吁请国际疫苗免疫和开发机构利用一切机会，紧急动员必要的资源，以填补 2010-2012 年度消灭脊灰工作所面临的 14 亿美元的资金缺口。SAGE 忆及，此前也曾因资金缺口无法解决，导致计划缩水，造成不良后果。SAGE 指出，当前有利的流行病学态势、全新的战略计划以及对实现消灭脊灰的充分经济论证，共同构成了对捐赠者极有吸引力的事物，有理由进一步获得大量资金投入。

在讨论了关于常规脊灰疫苗免疫的 WHO 立场文件草案之后，SAGE 批准了关于使用口服脊灰疫苗和灭活脊灰疫苗的建议¹⁴。SAGE 为该立场文件的最终定稿提供了编辑方面的指导。此文件将于 2010 年 6 月发布。

¹⁴ *Polio vaccines and routine polio immunization in the pre-eradication era* [draft]. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/immunization/sage/WHO_position_paper_on_polio_vaccines_Draft_2_March_2010.pdf, 访问日期：2010 年 5 月)。