

预防接种知情告知专家共识(上)

中华预防医学会

摘要: 《中华人民共和国疫苗管理法》和其他相关法律法规对受种者或其监护人的疫苗和预防接种工作知情提出了要求,对预防接种告知方式和内容作出了规定。本共识以该法和《预防接种工作规范》为基础,借鉴国内外经验,阐述了预防接种知情告知的发展和形式,制定了预防接种知情告知理论框架、标准流程和信息、非免疫规划疫苗知情告知原则以及各疫苗知情同意书格式,为疾病控制和预防保健人员在预防接种服务中参考。本部分共识包括总则以及乙型肝炎疫苗、卡介苗、含脊髓灰质炎成分疫苗、含百日咳/白喉/破伤风成分疫苗、含麻疹/风疹/流行性腮腺炎成分疫苗、乙型脑炎疫苗、脑膜炎球菌疫苗、甲型肝炎疫苗预防接种知情告知内容。

关键词: 预防接种;疫苗;知情同意;专家共识

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2021)04-0385-27 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.04.001

Expert consensus on informed consent for vaccination (Part One)

Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding author: YU Wen-zhou, E-mail: yuwz@chinacdc.cn

Abstract: The Vaccine Administration Law of the People's Republic of China and other relevant laws require that vaccine recipients or their guardians be educated about vaccines and how they work, and described in general the methods and contents of such vaccination education. With the new law and "Standard Operational Procedures for Immunization" as foundation documents, and in consultation with experts at home and abroad, the Chinese Preventive Medicine Association developed a consensus statement about informed consent for vaccination. This consensus statement is written for disease control and prevention health care personnel in vaccination services and describes the educational content of informed consent, a theoretical framework for immunization and immunization knowledge, the informed consent processes, principles of planning for vaccination, and an informed consent form. Part One of the consensus includes the general principles of vaccination and provides specific information on hepatitis B vaccine, Bacillus Calmette-Guérin vaccine, poliomyelitis vaccine, diphtheria, tetanus and pertussis vaccine, measles-containing vaccine, Japanese encephalitis vaccine, meningococcal vaccine, and hepatitis A vaccine.

Keywords: vaccination; vaccine; informed consent; expert consensus

预防接种是控制乃至消灭传染病最经济、安全和有效的手段^[1-3]。预防接种工作能否成功实施依赖于服务提供方和受种者或监护人双方的行动,而联系双方行动的就是预防接种知识的知情和告知。《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》)第七十七条规定,“任何单位和个人有权依法了解疫苗信息”,《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法》(以下简称《基本医疗卫生与健康促进法》)第三十二条规定,“公民接受医疗卫生服务,对病情、诊疗方案、医疗风险、医疗费用等事项依法享有知情同意的权利”,明确了受种者及其监护人对疫苗和预防接种的知情权利;《疫苗管理法》第四十五条也对接种单位工作人员的告知进行了规定。在中国现行法律制度中,除《疫苗管理法》外,《基本医疗卫生与健康促进法》《中华人民共和国民法典》(以下简称《民法典》)《中

华人民共和国执业医师法》《医疗事故处理条例》《医疗纠纷预防和处置条例》《医疗机构管理条例》《医疗机构管理条例实施细则》等,对包括预防接种在内的医疗卫生服务均作出了医疗卫生人员充分告知的规定,同时也赋予了受种者或其监护人知情同意的权利,这是法律和伦理的基本要求。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)认为包括预防接种在内的医疗卫生服务都需要知情同意(informed consent),获得疫苗接种同意可以采用书面同意、口头同意和其他方式,无论哪种方式均需要能够证明受种者的真实意愿。在需要监护人同意的情况下,医疗卫生人员应允许年龄较大的儿童和青少年(未成年人)表示其接种疫苗的真实意愿。了解疫苗接种的获益和风险是知情同意的前提,沟通策略和材料不仅需要适合父母,还需要适合年龄较大的儿童和青少年(未成年人),提供给孩子的信息水平应与他们

不断发展的智力及他们的心理成熟水平相适应^[4]。纵观国际社会,大部分国家一直在实施预防接种知情告知。1986 年美国国会通过的《国家儿童疫苗伤害法案》要求所有管理疫苗的卫生机构在每次接种疫苗前,必须向受种者或其监护人提供“疫苗信息声明”(vaccine information statement, VIS)。目前美国疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)制定了包括吸附无细胞百白破联合疫苗、脊髓灰质炎疫苗、流感病毒疫苗、乙型肝炎疫苗、b 型流感嗜血杆菌疫苗等共 28 种疫苗的 VIS,每个 VIS 的内容包括对疫苗所预防疾病的简单描述以及疫苗的风险和益处^[5]。日本政府要求所有父母填写一份详细的预防接种调查问卷,并在政府提供的《母子健康手册》中记录任何可能的疫苗接种不良反应,父母必须先阅读该手册并同意接种后,儿童才能接种疫苗^[6]。这些国家预防接种告知的内容通常包括:适合接种的疫苗;疫苗对个人和社区的预期获益和风险;疫苗所预防疾病及未接种疫苗的疾病风险;影响免疫接种决定的任何其他信息(如常见不良反应、禁忌证、接种途径等);如果在接种疫苗后发生了可报告的不良事件,则必须立即与疫苗接种者或其他医务人员进行磋商^[7-8]。

1 总 则

1.1 预防接种知情

1.1.1 预防接种知情权 知情即了解并掌握事物的本质。知情权首次出现在中国 1994 年颁布实施的《医疗机构管理条例实施细则》第六十二条中。医疗知情权是指患者及其家属在医疗活动中获取、知晓有关自身病情、并发症、治疗效果、转归、药物不良反应等诊疗措施和风险信息的权利^[9]。《疫苗管理法》第七十七条也对公民的知情权作了说明。预防接种知情权指受种者或其监护人有权知晓所接种疫苗和疫苗所预防疾病的相关情况。

1.1.2 预防接种同意权 知情是为了选择,所以除了强调知情权外,还要强调下一个步骤自主选择权,即同意权的问题。同意权是患者或其近亲属可以对医务人员所采取的防治措施决定取舍。患者的知情同意权包含了知情和同意两个密切相关的权利。《基本医疗卫生与健康促进法》第三十二条规定,“公民接受医疗卫生服务,对病情、诊疗方案、医疗风险、医疗费用等事项依法享有知情同意的权利”。《民法典》第一千二百一十九条提出,“医务人员在诊疗活动中应当向患者说明病情和医疗措施。需要实施手术、特殊检查或特殊治疗的,医务人员应当及时向患者具体说明医疗风险、

替代医疗方案等情况,并取得其明确同意;不能或者不宜向患者说明的,应当向患者的近亲属说明,并取得其明确同意”。预防接种属于医疗卫生服务,以上法律条文明确了公民对预防接种等医疗卫生服务除享有知情权外,还应具有同意权。

1.1.3 预防接种知情同意 知情同意自 20 世纪 50 年代正式命名以来,在生物医学临床和研究的伦理规范中起到很重要的作用,被视为保护患者和研究受试者的有效武器。国外文献将知情同意定义为,医疗卫生人员向有能力的患者披露适当信息,使患者自愿选择接受或拒绝治疗的过程^[10]。从字面上来讲,知情(informed)是指把医疗干预措施(包括预防接种)的相关信息告诉并传达给患者或受种者,让他们充分理解;同意(consent)是指个人根据所提供的相关信息,自主地决定是否授权或选择参加医疗干预或预防接种。知情同意就是充分的告知和自愿的同意,由信息传达和表示同意两个部分组成^[11]。

预防接种知情同意是指受种者或其监护人有权知晓所接种疫苗和疫苗所预防疾病的相关情况,从而对预防接种措施作出自愿同意或拒绝接种的选择,如自愿接种则包括对接种方案或疫苗品种的选择,包含知晓、理解、同意或拒绝、自主选择等方面。预防接种知情同意能否顺利实施,一方面取决于接种人员能否充分、准确、全面将预防接种信息告知受种者或其监护人;另一方面取决于受种者或其监护人是否具有理解信息的能力,并就此作出符合自己利益的决定。

免疫规划疫苗和非免疫规划疫苗接种知情同意稍有差别。《中华人民共和国传染病防治法》第十五条指出,“国家实行有计划的预防接种制度。医疗机构、疾病预防控制机构与儿童的监护人应当相互配合,保证儿童及时接受预防接种”。《疫苗管理法》第六条规定,“国家实行免疫规划制度。居住在中国境内的居民,依法享有接种免疫规划疫苗的权利,履行接种免疫规划疫苗的义务”。《基本医疗卫生与健康促进法》第二十一条规定,国家实行预防接种制度,加强免疫规划工作。居民有依法接种免疫规划疫苗的权利和义务,政府向居民免费提供免疫规划疫苗。由此可见中国对免疫规划疫苗实行强制接种或由其他疫苗替代接种,其知情同意应做到知晓、理解和同意;有可替代免疫规划疫苗的非免疫规划疫苗的,受种者或其监护人在知情理解后可自主选择由非免疫规划疫苗替代接种;而非免疫规划疫苗实行自愿自费接种,其知情同意则应做到知晓、理解、同意或拒绝,最终有同意或拒绝接种两个选择。

一般情况下,受种者以签名表示知情同意,主要包括电子版签名或纸质版签名。法律要求获得受种者或其监护人同意,同意与否不等同于“签名”与否。预防接种服务中的知情同意最重要的是有效地传递信息,这需要通过沟通的过程来真正提供和实现,是“知情”下的“同意”,而不仅是在知情同意书上签名^[10]。不应把“书面同意”简单理解为受种者或其监护人知情同意的唯一法定形式要件之一,但有签名未必就符合《民法典》“明确同意”的实质法律要求,还需要接种单位能够证明在受种者或其监护人签名前的知情同意过程符合法律要求,例如依据《民法典》第四百九十六条规定,医疗卫生人员应当对知情同意书中与受种者有重大利害关系的条款以合理方式提示与说明,否则受种方可以主张该条款不成为知情同意书的内容,其法律后果就是因医疗卫生人员未尽告知义务而应承担法律责任。

1.2 预防接种告知 告知是指告诉某人或某个组织使其知道某件事情。预防接种告知是指医疗卫生人员告诉受种者或其监护人所接种的疫苗和疫苗所预防的疾病等相关信息。

实施预防接种告知制度体现了对公民知情权的尊重,实现了以人为本,使预防接种工作走向科学化、规范化和法制化管理^[12,13]。“自主选择是权利,充分告知是义务”,医疗卫生人员未按照规定尽到告知义务,应承担相应后果,《疫苗管理法》第八十八条、《民法典》第一千二百一十九条、《基本医疗卫生与健康促进法》第一百零二条、《医疗纠纷预防和处理条例》第四十七条均有相应的处罚规定。但若受种者有疫苗说明书规定的接种禁忌,在接种前受种者或其监护人未如实提供受种者的健康状况和接种禁忌等情况,接种后受种者原有疾病急性复发或者病情加重,则该情形不属于预防接种异常反应,不予补偿,《疫苗管理法》第五十二条和第五十六条对此进行了规定。

依据《疫苗管理法》,医疗卫生人员应询问受种者的健康状况以及是否有接种禁忌等情况,这些情况一般体现在疫苗说明书、疫苗上市后评估报告等资料上,医疗卫生人员应依照工作规范具体询问。

在知情告知方面,需要受种方的积极配合。在接种前受种者或其监护人有如实提供受种者的健康状况和接种禁忌等情况的法定义务,在医疗卫生人员依照规范对受种者健康状况以及是否有接种禁忌等情况进行询问后,受种者有疫苗说明书等资料载明的接种禁忌而受种方未如实提供的,如实施接种后受种者原有疾病急性复发或者病情加重,则受种方应承担相应的

后果。

预防接种推动了疫苗可预防疾病的控制、消除和消灭。预防接种工作范围广,涉及人群众多,这需要受种者及其监护人的密切配合。由于免疫接种知识或健康观念等因素影响,存在不接种、不及时接种或认为非免疫规划疫苗不需要接种等情况。因此在工作中,医疗卫生人员充分履行告知义务和传播健康教育知识,对于争取公众的参与,保证各项免疫措施的落实有着至关重要的意义,同时保障了受种者的知情同意权^[14]。此外,随着医患之间的信息沟通模式由“医生最了解情况并主导做出医疗决策”到“以患者为中心由患者参与医疗措施的决定”的变化,受种者及其监护人的预防接种知识需求日益增长。因此,鼓励医疗卫生人员或要求医疗卫生人员为受种者或其监护人提供疫苗和预防接种相关信息,并让他们做出选择^[10]。

1.3 预防接种知情告知理论框架

1.3.1 框架概述 如图 1 所示,医疗卫生人员在依照规范具体询问后,受种者或其监护人如实告知受种者的个人信息、健康状况、接种禁忌等信息,医疗卫生人员知情上述信息并提出相应的接种建议,是否接种或延迟接种。医疗卫生人员告知受种者或其监护人所接种疫苗、疫苗所预防疾病、疫苗不良反应等信息,受种者或其监护人对上述信息知情、理解后做出选择。免疫规划疫苗为强制接种,强调受种者或其监护人对疫苗相关事项知情、理解和同意;非免疫规划疫苗为自愿自费接种,受种者或其监护人知情后做出同意或拒绝接种的决定。

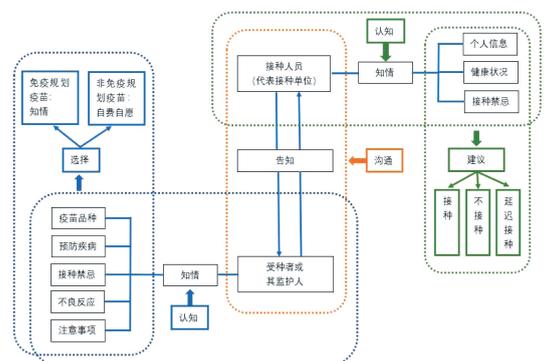


图 1 预防接种知情告知理论框架图

1.3.2 预防接种知情和告知自身特点的双向性 预防接种告知具有双向性的特点,即实施接种的医疗卫生人员与受种者或其监护人的告知是双向的。预防接种知情也具有双向性的特点,一方面受种者或其监护人应当知情所接种疫苗品种、疫苗所预防疾病(作用)、禁忌、不良反应、注意事项等相关信息(还需要告知费用承担情况);另一方面实施接种的医疗卫生人

员应当知情受种者的个人信息、健康状况、接种禁忌等信息。

1.3.3 预防接种知情和告知关系的二重性 预防接种知情和告知具有二重性的关系。告知侧重强调预防接种单位和实施接种的医疗卫生人员的告知义务,知情侧重强调受种者及其监护人知情同意的权利,合起来称知情告知^[15]。

1.3.4 预防接种知情、告知和决策关系的决定性 预防接种知情告知过程具有决定性的特点,即医疗卫生人员告知什么,决定了受种者或其监护人知情什么;医疗卫生人员告知多少,决定了受种者或其监护人知情多少;受种者或其监护人知情多少,又决定了受种者或其监护人将会做出何种决策。但是应该注意到,根据沟通漏斗原理^[16],在知情和告知过程中会出现信息流失或衰减,如接种人员需要将自己理解的疫苗和预防接种知识告知受种者或其监护人,但其最终能理解和掌握的知识可能仅为少部分(图 2)。因此,为了方便受种者或其监护人更好地做出决策,如何提高预防接种知情告知有效性显得尤为重要。

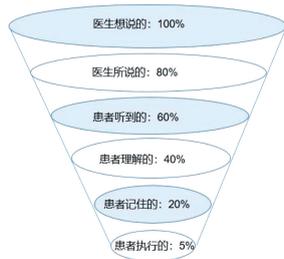


图 2 医患沟通过程中的信息流失或衰减漏斗图

1.3.5 受种者选择和疫苗犹豫 受种者或其监护人在接种人员告知疫苗有关情况后,其最终的选择为接种或不接种(如选择接种,则可能存在疫苗品种或接种方案的选择),但在选择过程中会产生疫苗犹豫。疫苗犹豫是指在疫苗服务可及的情况下对接种疫苗产生延迟或拒绝的态度,主要受到受信任度(confidence)、自满度(complacency)和疫苗服务便利性(convenience)等因素的影响^[17]。倘若医疗卫生人员告知信息不全面,受种者或其监护人又过于自信,则会导致疫苗犹豫的发生。疫苗犹豫会影响人群疫苗的接种水平,导致疫苗可预防疾病发病率的上升,威胁人群的健康。中国发生的多起疫苗相关事件已经影响了公众的接种信心^[18-20]。WHO 将疫苗犹豫列为 2019 年全球卫生面临的十项威胁之一^[21,22]。疫苗犹豫越来越受到人们的重视,减少疫苗犹豫有利于提高接种率和控制疫苗针对传染病,而科学客观的告知将有利于受种者或其监护人对预防接种工作的知情,从而减

少或消除疫苗犹豫。发生疫苗犹豫的受种者或其监护人对疫苗接种的态度和行为容易经干预而改变,且往往会主动寻求有关疫苗接种的信息,因此有效告知会影响疫苗犹豫者的最终决策^[23,24]。

1.4 预防接种知情告知的意义

1.4.1 受种者或其监护人获益 (1)使受种者或其监护人了解预防接种知识,提高对疫苗与预防疾病、预防接种的认知^[25],从而提高接种率和及时接种率,使受种者有效降低罹患疫苗可预防疾病、遭受痛苦、危及生命健康的风险,保障受种者的生命健康权益。(2)使受种者或其监护人了解接种流程,体验更优质的预防接种服务;使受种者或其监护人了解接种后注意事项,及时发现并正确处置预防接种后一般不良反应,保障受种者的安全。(3)提高受种者或其监护人对媒体信息真实性、客观性和科学性的辨别能力,通过掌握正确预防接种知识,远离谣言和不实的报道,减少对疫苗和预防接种工作的恐慌^[26]。符合规范的告知有利于受种者或其监护人对疫苗接种的接受。(4)保障受种者及其监护人的知情同意权是尊重人格尊严的基本要求。

1.4.2 实施接种的医疗卫生人员或接种单位获益

(1)有利于及时了解受种者健康状况和接种禁忌,减少预防接种不良反应发生率,有效避免医疗纠纷的发生^[12]。(2)有利于提高受种者或其监护人对医疗卫生人员的信任度和满意度,使预防接种工作更顺畅,从而提高疫苗接种率和及时接种率。

1.5 预防接种告知方式和过程

1.5.1 告知时机 (1)事先告知 产科和新生儿科是婴儿接种疫苗的第一站,产科和新生儿科医生(在孕妇学校或出入院宣传教育时)应当依法向受种方告知乙型肝炎疫苗、卡介苗等疫苗接种注意事项,鼓励向受种方宣传、告知预防接种和疫苗相关知识。社区卫生服务机构的妇幼医生进行产后访视时应当告知婴幼儿监护人关于婴儿要接种的疫苗和疫苗所预防疾病的相关信息;医疗卫生人员在预约接种时和实施接种前应当告知受种者或其监护人所接种疫苗和疫苗所预防疾病的相关信息。可以通过家长课堂、咨询、视频、宣教手册等多种多样的合理方式对疫苗接种相关信息予以提示或说明。以张贴公示等方式告知受种者或其监护人预防接种意义以及接种疫苗的种类、时间、地点和费用等相关信息。(2)接种时告知 ①接种时告知的必要性;根据《疫苗管理法》的规定,医疗卫生人员在接种时必须告知受种者或其监护人疫苗和预防接种相关情况,还需要告知接种单位的信息和接种疫苗的流程。

告知应当做到“一剂一告知”。对于多种疫苗同时接种,做到每剂次均要告知受种者或其监护人;对于同种疫苗后续剂次的接种,也需要与接种第 1 剂次同样的告知。②受种者或其监护人告知健康状况和接种禁忌:接种疫苗前,经医疗卫生人员在依照规范具体询问后,受种者或其监护人应如实告知受种者健康状况和接种禁忌,可以通过受种者或其监护人主动告知。不同疫苗接种需要了解的健康状况和接种禁忌可能是不同的,应根据疫苗说明书载明事项、疫苗上市后评估情况等综合考虑,具体内容参见预防接种工作规范和疫苗知情同意书中健康状况询问和接种禁忌核查表。

1.5.2 告知方式 (1)面对面告知 接种疫苗时接种人员要对每名受种者或其监护人实行面对面告知,在接种单位设立的家长课堂也是面对面告知方式,但它是集体告知。面对面告知应采用普通话或当地语言、口语化的方式,运用通俗易懂、保护性的语言,并应做到换位思考和善于倾听,这样会拉近与受种者或其监护人的心理距离,有助于全面了解其内心真实想法和疑惑^[27]。(2)信息化途径告知 接种单位通过信息化途径告知受种者或其监护人疫苗和预防接种相关信息,如微信公众号、特定手机应用程序等,从而将签署纸质版知情同意书转变为电子版知情同意书。目前一些省份通过微信公众号实现全省疫苗接种知情告知,这一实践得到免疫规划人员和儿童家长的高度认可,值得借鉴^[28]。(3)反复多次告知 由于信息传递过程中的衰减和遗忘,受种者或其监护人对疫苗和预防接种的认识需要反复加强。受种者或其监护人在每次访问接种门诊均需要按照要求进行告知。多次重复告知有助于使受种者或其监护人加深对疫苗和疫苗所预防疾病的印象,提高其对相关知识的理解和掌握程度。(4)对特别重大利害关系条款的强调告知 对于受种者有特别重大利害关系的条款,有严格时间限制、程序规定的疫苗接种(例如狂犬病疫苗),可以采取特别强调措施,引起受种者的特别重视,以帮助其做出慎重的选择并积极配合医疗卫生人员的接种,保障接种安全、有效。(5)其他必须要注意的事项 任何影响受种者或其监护人知情效果的因素都要合理考虑,例如,应保障告知医疗卫生人员的资质合法性、告知时间的充足性、告知地点的私密性,保障受种者有充分的提问机会以及提问得到了有效的回答等。告知的对象应为受种者或监护人,这里的“受种者”指完全民事行为能力人,一般为年满 18 周岁的成年人;“监护人”一般为未成年人的父母;依据《民法典》等法律,监护人可将被监护人的预防接种事项授权委托给其他具有完全民事行为

能力人代为行使知情同意的权利。实践中经常有非监护人(例如孩子的祖父母、外祖父母)带未成年人前来接种,非监护人签署知情同意书不符合《疫苗管理法》的规定,存在法律风险。建议医疗卫生人员尽可能事先告知监护人可以授权给其他完全民事行为能力人,由其代为行使知情同意权利,避免因此带来的纠纷。

1.6 预防接种告知内容 《疫苗管理法》第四十五条规定,“医疗卫生人员实施接种,应当告知受种者或者其监护人所接种疫苗的品种、作用、禁忌、不良反应以及现场留观等注意事项,询问受种者的健康状况以及是否有接种禁忌等情况,并如实记录告知和询问情况。受种者或者其监护人应当如实提供受种者的健康状况和接种禁忌等情况。有接种禁忌不能接种的,医疗卫生人员应当向受种者或者其监护人提出医学建议,并如实记录提出医学建议情况”。根据中国法律法规要求,预防接种告知的内容主要包括以下 5 个方面。

1.6.1 疫苗所预防疾病 简介疫苗所预防疾病的病原学、临床特征、传染源和传播途径,还需要介绍疾病造成的健康和经济负担。

1.6.2 疫苗简介和接种建议 参考疫苗说明书介绍疫苗品种、作用、有效性(包括免疫原性、效力或效果)、同品种疫苗的免疫程序、起始接种年龄、接种途径、接种部位、接种剂量、接种禁忌和可能的不良反应。疫苗品种应为中国大陆所有上市的疫苗品种。在疫苗短缺的情况下,仍需告知受种者或监护人某疫苗的所有品种,并如实告知受种者或监护人现有疫苗情况,保障其知情和前往其他地区接种所短缺疫苗的权利。关于各品种疫苗的作用,建议按照说明书告知,例如该疫苗对哪些病原体产生作用、对哪些不产生作用、可能因个体差异不产生作用等。免疫规划疫苗的接种建议按照国家免疫规划疫苗免疫程序的规定进行告知,但受种方选择替代类非免疫规划疫苗的,应告知该疫苗的接种程序;选择免疫规划程序以外的非免疫规划疫苗的,应尽可能尊重其自主选择,将免疫规划疫苗与该疫苗的接种妥善安排。

1.6.3 预防接种禁忌 参考疫苗说明书简要介绍受种者哪些健康状况或疾病不能接种疫苗,并介绍同品种疫苗的慎用情况、暂缓接种情况和特定事项(如注射免疫球蛋白,育龄妇女接种等)。

1.6.4 常见不良反应及其处置 根据 WHO 规定,疫苗不良反应分为很常见(发生率 $\geq 1/10$)、常见(发生率 $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$)、不常见(发生率 $\geq 1/1\ 000$ 且 $< 1/100$)、罕见(发生率 $\geq 1/10\ 000$ 且 $< 1/1\ 000$)和极罕见(发生率 $< 1/10\ 000$)^[29]。对较轻微的全身性一般反

应和局部一般反应,医疗卫生人员可给予一般的处理指导;对于其他较为严重的疑似预防接种异常反应(adverse event following immunization, AEFI),建议及时到医院就诊;对接种后现场留观期间出现的急性严重过敏反应等,应立即组织紧急抢救^[30-31]。

1.6.5 预防接种注意事项 包括预防接种后现场留观时间、出现不良反应的处置方法,还应告知受种者或其监护人在接种疫苗前的准备和接种疫苗时需要注意的事项。

除《疫苗管理法》第四十五条外,根据中国法律法规要求(例如《民法典》、《疫苗管理法》其他规定、《基本医疗卫生与健康促进法》等),免疫规划疫苗的接种权利与接种义务、如实陈述受种者情况的义务、预防接种异常反应的处理与补偿等事项、费用负担、影响疫苗安全性和有效性的生产工艺等情况,凡是能够对理性受种者或其监护人的自主决定产生影响的信息,即符合“理性人标准”的信息,均应成为告知的必要内容。

1.7 预防接种告知和知情同意过程

1.7.1 预防接种告知和知情同意过程推荐 加拿大制定了预防接种知情同意流程^[32],首先确定受种者或其监护人是否具有或授权知情同意,然后通过沟通评估受种者或监护人的知情同意认知能力,接种人员通过知情同意书,提供标准的疫苗和疾病相关信息,并与受种者或其监护人确认信息的理解和回答其相关疑问,最后获得受种者或其监护人的知情同意。

为了确保医疗卫生人员在告知过程中对受种者的健康状况和接种禁忌充分知情,除了上述告知方式中所列明的事项外,具体的告知过程需要强调,应向受种者或其监护人提供健康状况询问与接种禁忌核查表,并结合自身工作经验,在受种者或其监护人提供的信息基础上进一步询问受种者的健康状态,进而提供接种意见。针对接种疫苗的受种者,需要受种者或其监护人在理解知情同意书的基础上,签署知情同意书。

1.7.2 预防接种知情同意流程 (1) 确认受种者信息 在舒适告知环境下,接种单位医疗卫生人员与受种者或监护人沟通交流,确认受种者个人基本信息,介绍接种单位基本情况、服务信息和内容,包括预防接种服务时间和工作安排。(2) 介绍预防接种相关政策 解释国家免疫规划制度和预防接种证制度,介绍疫苗分类、不同疫苗费用承担和预防接种异常反应补偿政策。(3) 告知标准的信息 告知内容需包含受种者或监护人接种疫苗所预防疾病的简介、疫苗的品种、作用、禁忌、不良反应以及注意事项。受种者或监护人自愿选择接种非免疫规划疫苗时,告知费用承担、预防接

种异常反应补偿方式等。(4) 核实健康状况 向受种者或其监护人进一步核实受种者的健康状况以及是否有接种禁忌等,如实填写健康状况和接种禁忌核查表。(5) 解答受种者或其监护人相关问题 向受种者或其监护人确认,其对告知内容是否充分知情和理解,并对受种者或其监护人提出的问题和疑惑给予解答。(6) 确认知情同意 对于免疫规划疫苗,在确认受种者或监护人知情后,要求其在书面或电子知情同意书上签名;对于非免疫规划疫苗,在受种者或监护人同意接种后,要求其在书面或电子知情同意书上签名,在签署知情同意书时应做到“一剂一签”。暂缓接种的,沟通后可预约下次接种时间。根据中国既往情况,建议制定全国统一的各种疫苗接种知情同意书模板。(7) 存档知情同意书 签署知情同意书后,纸质签字存根由接种单位留底保存,电子知情同意书由接种单位本地备份保存,书面或电子知情同意书签名资料由接种单位留档保存至疫苗有效期满后不少于 5 年。

1.8 非免疫规划疫苗知情告知

1.8.1 非免疫规划疫苗知情告知的内容 非免疫规划疫苗是指由居民自愿接种的除免疫规划疫苗以外的其他疫苗。居民自费或通过其他方式支付疫苗费用和接种服务费。

医疗卫生人员要对受种者或其监护人利用多种形式进行告知,告知的内容包括接种疫苗的品种、作用、禁忌、不良反应以及现场留观的注意事项。受种者或其监护人自愿选择非免疫规划疫苗时,还应当告知费用承担、预防接种异常反应补偿方式。除此之外,在有充足证据情况下,还应告知非免疫规划疫苗和免疫规划疫苗之间、非免疫规划疫苗与非免疫规划疫苗之间可以同时接种,但其同时接种需参照相关工作规范、免疫程序、接种指南或方案、指导意见、疫苗说明书执行^[33]。

1.8.2 非免疫规划疫苗知情告知与宣传推广的区别

对非免疫规划疫苗进行告知是贯彻落实《疫苗管理法》关于充分告知的要求,是接种单位和医疗卫生人员的责任和义务。宣传推广是指企业或个人以塑造自身、产品或服务的形象为目的,向目标人群传递相关信息并使之广泛认同的过程,内容可以包含经《中华人民共和国广告法》许可范畴的人为加工的主观信息。一般企业的宣传推广是为了通过其产品或服务获取更多的经济效益,是一种商业行为。因此非免疫规划疫苗的知情告知与疫苗生产企业的宣传推广有着本质的区别。本着公平、公正、公开的原则,及时确定本辖区内非免疫规划疫苗使用的种类,为公众接种非免疫规

划疫苗提供可及性和选择性。

1.8.3 自愿选择和费用自理 受种者或其监护人全面了解相关疫苗信息后,可自主选择非免疫规划疫苗的品种和产品。若有替代类非免疫规划疫苗可用,在确保受种者及其监护人知情同意情况下,其可自主选择接种该品种的免疫规划疫苗或非免疫规划疫苗。应在接种前明确告知受种者或其监护人所接种非免疫规划疫苗的价格、接种服务费、费用承担等情况,供其自主选择。

1.8.4 同时接种和优先接种 不同疫苗之间是否可同时接种,要依最新证据确定。免疫规划疫苗免疫程序、非免疫规划疫苗使用技术指南和接种方案要基于最新证据确定疫苗之间是否可同时接种。在有新的证据证明能否同时接种时,疫苗上市许可持有人应当及时更新说明书。除疑似狂犬病暴露者接种狂犬病疫苗、其他外伤接种破伤风疫苗等特殊情形外,其他非免疫规划疫苗与免疫规划疫苗的接种时间相同但未选择同时接种的,应当优先接种免疫规划疫苗。两种及以上注射类减毒活疫苗如果未同时接种,应当间隔 ≥ 28 d进行接种。灭活疫苗或者口服减毒活疫苗如果与其他种类疫苗(包括减毒活疫苗和灭活疫苗)未同时接种,对接种间隔不作限制。当免疫规划疫苗和非免疫规划疫苗未同时接种时,应优先保证接种免疫规划疫苗或受种者或其监护人自主选择的可替代相应免疫规划疫苗的非免疫规划疫苗。特殊情况下,应优先接种预防紧急疾病的非免疫规划疫苗(如人狂犬病疫苗或其他需紧急接种的疫苗)。

1.8.5 同效替代 对于含免疫规划疫苗成分的非免疫规划疫苗,除了应告知上述内容外,还应告知同效替代问题,即在充分告知情况下,受种者或其监护人可自主选择接种含免疫规划疫苗成分的非免疫规划疫苗,并按疫苗说明书完成全程接种后,可视为同效替代,无需再使用免疫规划疫苗予以补种。

1.9 疫苗接种知情同意书推荐格式 疫苗接种知情同意书主要包括三部分:(1)预防接种告知内容:包括疫苗品种、作用、禁忌、不良反应、注意事项,还可包括费用承担和预防接种异常反应补偿方式。(2)受种者或其监护人填写的内容:包括对告知内容知晓和同意接种疫苗、签名以及日期。(3)医疗卫生人员填写的内容:包括签名和日期。各地可以在提供的模板基础上增加内容。

2 乙型肝炎疫苗

2.1 疫苗针对疾病

2.1.1 病原学 乙型肝炎(乙肝)病毒(hepatitis B virus, HBV)为嗜肝脱氧核糖核酸(desoxyribonucleic acid, DNA)病毒,部分双链环状 DNA,基因组长约 3.2 KB,以小球形颗粒、管状颗粒和 Dane 颗粒三种形式存在于人体中。小球形颗粒、管状颗粒无核酸,无感染性,直径为 22 nm;Dane 颗粒也叫大球型颗粒,即完整的 HBV 颗粒,直径约为 42 nm。HBV 基因组有 S、C、P、X 四个读码框架,可分别编码乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)、乙肝 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、病毒多聚酶和 HBx 蛋白^[34]。HBV 对外界环境抵抗力较强,30 ℃~32 ℃时可存活至少 6 个月,-20 ℃时可存活 15 年。65 ℃ 10 h、煮沸 10 min、高压蒸汽可灭活。含氯制剂、环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏等也有较好的灭活效果。

2.1.2 临床特征 HBV 感染时的年龄是影响乙肝慢性化的最主要因素。新生儿及 1 岁以下婴儿的 HBV 感染慢性化风险为 90%^[35]。婴儿感染多表现为亚临床过程,在 1~6 个月间常表现为持续性 HBsAg 血症和不同程度的转氨酶升高。有时仅在 6~12 个月时检出抗 HBsAg 的乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)。出生时多无症状,部分病例可出现黄疸(早期呈阻塞性黄疸的表现)、发热、肝大、食欲欠佳。成人感染容易出现低热、乏力、食欲减退、恶心、呕吐、厌油、腹胀、肝区疼痛、尿色加深如浓茶样等,部分患者可出现大便颜色变浅、皮肤瘙痒、肝区压痛、叩痛等。

2.1.3 流行病学特征 HBV 感染呈世界性分布,据 WHO 估计全球约有 2.57 亿人为慢性 HBV 感染,2015 年乙肝导致了将近 90 万人死亡^[36]。中国曾是 HBV 感染高流行区,1992 年全人群的 HBsAg 流行率为 9.75%,其中城市为 8.08%,农村为 10.49%^[37]。1992 年将乙肝疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)纳入计划免疫管理,开始对新生儿接种 HepB,2002 年将 HepB 纳入国家免疫规划。2014 年全国 1~29 岁人群乙肝血清流行病学调查结果显示,1~4 岁、5~14 岁和 15~29 岁人群 HBsAg 流行率较 2006 年进一步下降,分别为 0.32%、0.94%和 4.38%^[35]。

2.2 疫苗简介

2.2.1 疫苗免疫原性 基因重组 HepB 良好的免疫原性和免疫保护性在人群中得到了广泛证实。有研究对基因重组 HepB 在新生儿中的接种效果评价进行了系统综述,结果显示健康新生儿全程接种 HepB 后抗体阳转率平均在 95%以上,早产儿的抗体阳转率略低

(93%)^[38]。青少年全程接种 HepB 后也可获得 95% 以上的抗体阳转率^[39]。初次接种 3 剂 HepB 的无应答者再接种 3 剂疫苗后大部分能阳转^[40]。中国生产的基因重组 HepB 在新生儿和儿童中全程接种后的抗体阳转率也在 95% 以上^[41-42], 在成人中接种也可获得 90% 以上的抗体阳转率^[43]。

2.2.2 疫苗效力或效果 接种 HepB 后产生 HBsAb 的浓度 ≥ 10 mIU/ml 代表机体获得了对 HBV 感染的免疫保护^[44], 但 HepB 接种产生的抗体在免疫后第一年快速下降, 此后抗体水平逐渐缓慢下降, 儿童 HepB 免疫后 5~15 年约 15%~50% 的接种者抗体转阴^[45-48]。抗体转阴的疫苗接种者仍然对 HBV 感染有免疫保护, 这与 HepB 免疫后具有持久的免疫记忆有关^[49]。国内外多个有关 HepB 免疫保护持久性的人群观察研究发现, 在新生儿期接种 HepB 后 30 年仍显示有良好的免疫保护效果^[50-52]。

2.2.3 疫苗安全性 HepB 经过全球几十年的大规模接种已被证实有极高的安全性, 监测分析发现, 2013 年中国 HepB 一般反应(发热、注射部位红肿等)报告发生率为 7.85/10 万, 异常反应(过敏性皮疹等)报告发生率为 0.60/10 万剂, 严重 AEFI 报告发生率为 0.22/10 万, 低于其他疫苗 AEFI 报告发生率^[53]。

2.3 接种建议

2.3.1 免疫程序 HepB 的接种对象为新生儿、儿童和其他易感人群, 按“0-1-6 个月”程序共接种 3 剂次。其中新生儿在出生后 24 h 内接种第 1 剂, 第 2 剂在 1 月龄时接种, 第 3 剂在 6 月龄时接种。

2.3.2 接种部位、途径和剂量 (1) 接种部位和途径: 上臂三角肌, 肌内注射。(2) 新生儿和儿童接种剂量: 重组(酵母) HepB: 每剂次 10 μ g, 不论新生儿母亲 HBsAg 阳性或阴性, 新生儿均接种 10 μ g 的 HepB。重组[中国仓鼠卵巢(CHO)细胞] HepB: 每剂次 10 μ g 或 20 μ g, HBsAg 阴性母亲所生新生儿接种 10 μ g 的 HepB, HBsAg 阳性母亲所生新生儿可接种 20 μ g 的 HepB。(3) 成人接种剂量: 接种 20 μ g(1 ml) 重组(酵母/CHO 细胞) HepB。常规免疫无应答的 16 岁及以上乙肝易感者接种 1 剂 60 μ g(1 ml) 重组酵母 HepB, 如仍无应答, 可考虑再接种第 2 剂, 两剂间隔至少 4 周以上。

2.3.3 接种禁忌 按照疫苗说明书和《中华人民共和国药典》(2020 年版), HepB 有以下接种禁忌: 已知对该疫苗所含任何成分包括辅料及甲醛过敏者; 患急性疾病, 严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期和发热者; 妊娠期妇女; 患未控制的癫痫和其他进行性神经系

统疾病者。

2.4 预防接种不良反应

2.4.1 常见不良反应 一般接种疫苗后 24 h 内, 在注射部位可出现疼痛和触痛, 多数情况下于 2~3 d 内自行消失。

2.4.2 罕见不良反应 一般接种疫苗后 72 h 内, 可能出现一过性发热, 一般持续 1~2 d 后可自行缓解。接种部位轻、中度的红肿、疼痛, 一般持续 1~2 d 后可自行缓解, 不需处理。接种部位可出现硬结, 一般 1~2 个月可自行吸收。

2.4.3 极罕见不良反应 (1) 过敏反应: 如过敏性皮疹、阿瑟反应。阿瑟反应一般出现在接种后 10 d 左右, 局部红肿持续时间长, 可用固醇类药物进行全身和局部治疗; (2) 局部无菌性化脓: 一般要用注射器反复抽出脓液, 严重时(如出现破溃)需扩创清除坏死组织, 病时较长, 最后可吸收愈合; (3) 过敏性休克: 一般在接种疫苗后 1 h 内发生, 应及时注射肾上腺素等抢救措施进行治疗。

2.5 注意事项

2.5.1 疫苗接种慎用情况 对于危重症的新生儿, 如极低出生体重儿(出生体重 $< 1 500$ g 者)、严重出生缺陷、重度窒息、呼吸窘迫综合征等, 应在生命体征平稳后尽早接种第 1 剂 HepB。

2.5.2 特定事项 HBsAg 阳性母亲所生新生儿, 可按医嘱肌内注射 100 国际单位乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG), 同时在不同肢体部位接种第 1 剂 HepB。HepB、HBIG 和卡介苗可在不同部位同时接种。HBsAg 阳性或不详母亲所生新生儿建议在出生后 12 h 内尽早接种第 1 剂 HepB; HBsAg 阳性或不详母亲所生新生儿体重 $< 2 000$ g 者, 也应在出生后尽早接种第 1 剂 HepB, 并在婴儿满 1 月龄、2 月龄、7 月龄时按程序再完成 3 剂次 HepB 接种。建议对 HBsAg 阳性母亲所生儿童接种最后一剂 HepB 后 1~2 个月进行 HBsAg 和 HBsAb 检测。若发现 HBsAg 阴性, HBsAb 浓度 < 10 mIU/ml, 可再按程序免费接种 3 剂次 HepB。

3 卡介苗

3.1 疫苗针对疾病

3.1.1 病原学 结核分枝杆菌是人类结核病的病原菌。结核分枝杆菌的形态为细长稍弯曲或直的、两端圆钝的杆菌, 长 1~4 μ m, 宽 0.3~0.6 μ m。结核分枝杆菌对酸、碱、自然环境和干燥有抵抗力, 但对湿热、酒精和紫外线敏感, 在干燥痰内可存活 6~8 个月, 对抗

结核药物易产生耐药性。

3.1.2 流行病学特征 结核病是呼吸道传染病,主要为患者与健康人之间经空气传播,开放性肺结核患者的排菌是结核传播的主要来源^[54]。人群对结核分枝杆菌普遍易感,生活贫困、居住拥挤、营养不良等因素是社会经济落后地区人群结核病高发的原因^[55-58],免疫抑制状态患者尤其好发结核病。中国结核病年发患者数约为 90 万例,占全球年发患者病例数的 8.6%,仅次于印度和印度尼西亚。

3.1.3 临床特征 人体除指甲、牙齿和毛发外,全身其他各部位均可患结核病,约 80% 的病例表现为肺结核。肺结核多数起病缓慢,部分患者可无明显症状,仅在胸部影像学检查时发现。随着病变进展,可出现咳嗽、咳痰、痰中带血或咯血等,部分患者可有反复发作的上呼吸道感染症状。肺结核还可出现全身症状,如盗汗、疲乏、间断或持续午后低热、食欲不振、体重减轻等。少数患者起病急骤,有中、高度发热,部分伴有不同程度的呼吸困难。

3.2 疫苗简介

3.2.1 疫苗效果 接种卡介苗(Bacille Calmette-Guérin, BCG)后可使细胞免疫功能增强^[59]。在新生儿时期进行免疫接种,疫苗的保护可使重症结核减少 90%,在学龄期接种可使重症疾病减少 92%^[60]。另外,BCG 对结核性脑膜炎和粟粒性结核也具有相当的保护性^[61],研究表明接种 BCG 后结核性脑膜炎发病率降低了 73%,粟粒性结核的发病率降低了 77%。BCG 在早产儿中也具有较好的免疫效果^[62]。

3.2.2 疫苗安全性 接种 BCG 具有良好的安全性^[63-66]。大约 90% 的 BCG 接种者在注射部位出现反应^[67],如丘疹,并发展为溃疡,一般在 2~5 个月愈合,并留下浅表性疤痕。BCG 的 AEFI 由多种因素导致,包括疫苗使用的菌株、该批次疫苗活菌数量、注射技术的差异等。严重 AEFI 包括局部反应,如注射部位脓肿、严重溃疡或化脓性淋巴腺炎,通常是由于疫苗偶然注射入皮下所致。现有研究表明^[63-64,68],BCG 的 AEFI 发生率为 0.01/100 万~30/100 万,播散性 BCG 感染主要见于有原发性免疫缺陷或 HIV 感染者^[69-71]。BCG 和 HepB 同时接种具有良好的安全性^[72]。

3.3 接种建议

3.3.1 免疫程序 出生时接种 1 剂,上臂外侧三角肌中部略下处,皮内注射,接种剂量 0.1 ml,未接种 BCG 的 <3 月龄儿童可直接补种,3 月龄~3 岁儿童对结核菌素纯蛋白衍生物(TB-PPD)或卡介菌蛋白衍生物(BCG-PPD)试验阴性者,应予补种,≥4 岁儿童不予

补种。

3.3.2 接种禁忌 已知对该疫苗成分(蔗糖、明胶、氯化钾、谷氨酸钠)过敏者;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期和发热者;免疫缺陷、免疫功能低下或正在接受免疫抑制治疗者;患脑病、未控制的癫痫和其他进行性神经系统疾病者;患湿疹或其他皮肤病者。

3.4 预防接种不良反应

3.4.1 常见不良反应 接种 BCG 后 2 周左右,局部可出现红肿浸润,若随后化脓,形成小溃疡,一般 8~12 周后结痂,属于 BCG 的正常反应,一般不需处理,但要注意局部清洁,防止继发感染。脓疱或浅表溃疡可涂 1% 甲紫(龙胆紫),使其干燥结痂,有继发感染者,可在创面撒布消炎药粉,不要自行排脓或揭痂。局部脓肿和溃疡直径超过 10 mm 及长期不愈(>12 周),应及时诊治。对于局部反应,受种者监护人需注意观察。淋巴结炎:接种侧腋下淋巴结(少数在锁骨上或对侧腋下淋巴结)可出现轻微肿大,一般不超过 10 mm,1~2 个月后消退。如遇局部淋巴结肿大软化形成脓疱,应及时诊治。接种疫苗后可出现一过性发热反应,其中大多数为轻度发热,持续 1~2 d 后可自行缓解,一般不需处理;对于中度发热或发热时间超过 48 h 者,可给予对症处理。

3.4.2 罕见不良反应 严重淋巴结炎在临床上分为干酪型、脓肿型、窦道型等。接种处附近如腋下、锁骨上下或颈部淋巴结强反应,局部淋巴结肿大软化形成脓疱,应及时诊治。

3.4.3 极罕见不良反应 BCG 骨髓炎、播散性 BCG 感染和过敏性紫癜。

3.5 注意事项 (1)接种后应在现场留观至少 30 min。(2)接种后 48 h 内接种部位避免沾水。(3)以下情况者慎用:家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者、哺乳期妇女。(4)早产儿胎龄>31 孕周且医学评估稳定后,可以接种 BCG。胎龄≤31 孕周的早产儿,医学评估稳定后可在出院前接种。(5)与注射免疫球蛋白者接种间隔不作特别限制。母亲 HBsAg 阳性的,新生儿可常规使用 HBIG。(6)因个体差异等因素,不是所有疫苗的保护性都可以达到 100%。(7)了解更多信息,请咨询预防接种门诊。

4 含脊髓灰质炎成分疫苗

4.1 疫苗针对疾病

4.1.1 病原学 脊髓灰质炎(脊灰)病毒属于微小核

糖核酸病毒科的肠道病毒属^[73],直径 27~30 nm,核衣壳为立体对称 20 面体,含 60 个壳微粒,无包膜,属单链、正链核糖核酸。脊灰病毒根据抗原不同,可分为 I、II、III 血清型^[74],型间无交叉免疫。

脊灰病毒在外界环境中有较强的生存力,在污水和粪便中可存活数月,冷冻条件下可保存几年,在酸性环境中较稳定,不易被胃酸和胆汁灭活,耐乙醚和乙醇,但加热至 56 ℃ 30 min 以上、紫外线照射 1 h 或在含氯 0.05 mg/L 的水中 10 min,以及甲醛、2% 碘酊、各种氧化剂如过氧化氢溶液、含氯石灰、高锰酸钾等均能灭活。病毒可用于人胚肾、人胚肺、猴肾、Hela、Vero 等多种细胞培养分离病毒及制备疫苗。

4.1.2 临床表现 在疫苗前时代,脊灰病毒普遍存在,传染性高,人群均可感染脊灰^[75],>90% 感染者无症状,仅少数感染者出现麻痹症状。脊灰潜伏期最短 3 d,最长 35 d,一般为 5~14 d。脊灰病毒感染后,可能出现无症状型(占 90%~95%)、轻型(占 4%~8%)、无麻痹型或麻痹型(1%~2%) 病例。通常的脊灰病例指麻痹型病例,其特征为在无麻痹型临床表现基础上,出现累及脊髓前角灰质、脑和脑神经的病变,导致肌肉麻痹。

4.1.3 流行病学特征 脊灰是由脊灰病毒引起的急性肠道传染病,曾在全球广泛流行,以 5 岁以下儿童发病为主,俗称“小儿麻痹症”。脊灰是人传人疾病,通过粪-口、口-口途径传播,在卫生条件较差的地区,粪-口途径传播占主导,而在卫生条件标准高的地区,口-口途径传播更常见^[76]。

脊灰的传染源为病人、隐形感染者和病毒携带者,其 R0 值为 5~7。在实施疫苗免疫之前,脊灰呈自然流行状态,发病率高。脊灰一年四季均可发生,夏、秋季为流行高峰。中国历史上脊灰广泛流行,1964 年报告 4.3 万例脊灰病例。

随着全球消灭脊灰工作的快速进展,原来使用口服脊灰减毒活疫苗(OPV)的很多国家先后实现了无脊灰野病毒(WPV)病例的目标,而由于 OPV 的疫苗株病毒所致的疫苗相关麻痹型脊灰(VAPP)和疫苗衍生型脊灰病毒(VDPV)越来越引起重视。2001 年 WHO 对全球 VAPP 造成的疾病负担进行了估算,全球使用 OPV 的国家每年发生 250~500 例 VAPP 病例,或每年每 100 万出生人口发生 2~4 例 VAPP 病例^[77]。VDPV 是由 OPV 中的疫苗病毒(Sabin 株病毒)在接种率较低的人群中持续传播,长期复制后重获 WPV 的神经毒性和传播能力,并可能成为循环的 VDPV(cVDPV),导致散在麻痹型脊灰病例或暴发^[78-79]。另

外,在少数患有免疫缺陷综合征的个体内,疫苗病毒可长期复制,导致 VDPV 慢性排毒,且病毒的神经毒性逐渐增强,此类病毒被称为免疫缺陷相关的 VDPV(iVDPV),个别病例的排毒期持续 10 年甚至更长时间^[80-81]。

4.1.4 消灭脊灰进展 脊灰是 WHO 继消灭天花之后倡议全球消灭的第二种传染病,接种脊灰疫苗是预防和消灭脊灰最有效的手段,目前全球 WPV 流行仅局限在两个国家。WHO 已将消灭包括 WPV、VAPP 和 VDPV 作为最终实现消灭脊灰的目标。中国通过实施以 OPV 常规免疫和强化免疫为主的策略,脊灰疫情得到有效控制,中国最后 1 例本土 WPV 病例发生于 1994 年,于 2000 年实现了无脊灰的目标。

目前,WHO 六个大区中五个大区已证实为无 WPV 区域,即 1994 年美洲区^[82]、2000 年西太平洋区^[83]、2002 年欧洲区^[84]、2014 年东南亚区^[85]、2020 年非洲区。全球自 1999 年后未再发现 II 型 WPV,2013 年后未再发现 III 型 WPV,WHO 于 2015 年认证消灭 II 型 WPV,2019 年认证消灭 III 型 WPV,目前全球流行的 WPV 仅为 I 型。2020 年仅有阿富汗和巴基斯坦仍有 WPV 本土流行。2020 年 1 月《国际卫生条例》第 23 届紧急委员会关于脊灰病毒国际传播的声明指出,I 型 WPV 和 cVDPV 对全球健康仍存在严重威胁。

4.2 疫苗简介 中国有两种脊灰疫苗用于预防脊灰,即脊灰灭活疫苗(IPV)和口服脊灰减毒活疫苗(OPV)。接种脊灰疫苗后,可刺激机体产生主动免疫,预防相应型别的脊灰。

中国使用的 IPV 有国产的 Sabin 株 IPV(Sabin-IPV)和进口的 Salk 株 IPV(Salk-IPV)。IPV 有单独制品,也有与一种或多种其他疫苗抗原制成的联合疫苗。OPV 按照所含疫苗病毒组分分为三价 OPV(tOPV,含 I、II、III 型疫苗病毒)、二价 OPV(bOPV,含 I 和 III 型疫苗病毒)和单价 OPV(mOPV,含 I、II、III 型疫苗病毒中的 1 种)。含 IPV 成分的无细胞百白破灭活脊灰和流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗(DTaP-IPV/Hib)见“5 含百日咳/白喉/破伤风成分疫苗”部分。

4.2.1 疫苗免疫原性 (1)Sabin-IPV 中国一项研究表明,接种两剂次 Sabin-IPV 后 II 型抗体的阳转率为 95%。即使未出现血清阳转,Sabin-IPV 可使个体为后续剂次产生免疫力做好准备。(2)Salk-IPV 在高收入、低收入地区均显示 Salk-IPV 可诱导产生针对脊灰病毒的高效体液免疫应答^[76]。由于受母传抗体影响,Salk-IPV 接种的免疫原性依赖于接种年龄和接种剂次。2 月龄后接种 2 剂次 Salk-IPV(2 月龄和 4 月

龄), 抗体阳转率可以达到 90% 以上^[86](II 型为 92% ~ 100%^[87])。 (3) bOPV 接种 OPV 与自然暴露于脊灰病毒类似, 最终引发复杂的免疫反应, 即体液(全身) 免疫和黏膜(局部) 免疫。免疫应答的动态规律显示 IgM 抗体产生最快并在最初阶段起主导作用, 早在感染后 1~3 d 可检测出, 2~3 个月后消失; 在同一时期 IgG 抗体增加, 最终成为主导型的持久抗体, 可持续终生; 但 IPV 抗体滴度维持时间较 OPV 短, 诱导的肠道粘膜免疫水平低于 OPV^[76,87], 无法产生人与人的接触免疫。

4.2.2 疫苗保护效力或效果 (1) IPV 对于前期未接种脊灰疫苗的个体而言, IPV 诱导的肠道粘膜免疫力较 OPV 差。接种过 IPV 的儿童再接触到 OPV(口服 OPV 或接触 OPV 服苗者) 时仍可被感染, 且通过粪便排出 OPV。尽管如此, IPV 可减少粪便排出病毒的数量和排毒持续时间, 这可能有助于减少传播。高收入国家有关 IPV 诱导的保护期资料表明, 循环抗体可持续存在数十年, 也许长达终生。然而抗体滴度可随时间而下降, 因此一些成人体内可能检测不到抗体。 (2) bOPV 许多国家在引进使用 OPV 后, 脊灰病例急剧下降, 充分证实了 OPV 可以有效控制脊灰和消除 WPV 循环, OPV 是全球消灭脊灰行动的首选疫苗。接种 OPV 后 1~3 周, 绝大多数接种时无免疫力的受种者可通过鼻咽分泌物和粪便排出病毒。在未接种疫苗的人群中, 这些来自疫苗的病毒极易在家庭内外传播, 利于间接保护无免疫力者或对有免疫力者形成加强免疫。

4.2.3 疫苗安全性 (1) IPV IPV 无论单独使用还是与其他疫苗联合使用都非常安全, 2017 年中国监测数据显示 IPV 的一般反应发生率为 22.31/10 万剂, 异常反应发生率为 1.69/10 万剂, 其中, 过敏性皮疹为 1.48/10 万剂, 血小板减少性紫癜为 0.09/10 万剂^[88]。相对于 OPV, 接种 IPV 不会发生 VAPP 和 VDPV 病例。 (2) bOPV 从现有证据来看, OPV 无致畸作用, 且孕妇和 HIV 感染者均可安全接种。 OPV 罕见的严重不良事件仅包括 VAPP。

IPV 和 OPV 序贯接种可减少或防止 VAPP, 同时 OPV 又可产生并保持高水平的肠道黏膜免疫力, 并且从理论上可同时优化脊灰疫苗的体液和黏膜免疫原性。多国经验证实, 该方案可有效预防 VAPP; 中国常规免疫采取序贯免疫程序后, 大幅度降低了 VAPP 的发生。

4.3 接种建议

4.3.1 免疫程序 自 2020 年 1 月 1 日起, 中国脊灰

疫苗常规免疫接种程序为 2、3 月龄接种 IPV, 4 月龄和 4 周岁接种 bOPV, 即采取 IPV 和 OPV 序贯接种的免疫程序。

如果儿童家长自愿选择全程 IPV 或含 IPV 成分联合疫苗, 可视为完成相应剂次的脊灰疫苗接种, 4 岁可不再接种 bOPV。全程 IPV 免疫程序为 2、3、4 和 18 月龄各接种 1 剂。

4.3.2 接种部位、途径和剂量 (1) IPV 单剂量为 0.5 ml/支, 注射途径是肌肉注射。婴幼儿肌肉注射部位为大腿前外侧中部, 儿童和青少年为三角肌。 (2) bOPV 口服接种, 糖丸剂型每次 1 粒, 液体剂型每次 2 滴(约 0.1 ml)。

4.3.3 接种禁忌 (1) IPV 对 IPV 中的活性物质、任何一种非活性物质或生产工艺中使用物质, 如新霉素、链霉素和多粘菌素 B 过敏者, 或以前接种 IPV 时出现过敏者; 严重慢性疾病、过敏体质者。发热或急性疾病期患者应推迟接种。 (2) OPV 已知对该疫苗所含任何组分包括如辅料和硫酸卡那霉素过敏者; 患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期、发热者; 免疫缺陷、免疫功能低下或正接受免疫抑制剂治疗者; 妊娠期妇女; 未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者。

4.4 预防接种不良反应

4.4.1 常见不良反应 (1) IPV 十分常见: 中度一过性的发热; 常见: 注射部位局部反应如疼痛、皮肤发红, 全身不良反应如烦躁、呕吐、嗜睡、进食障碍、腹泻; 注射部位出现的疼痛和触痛多数情况下于 2~3 d 自行消失; 轻度发热一般持续 1~2 d 后可自行缓解, 不需处理, 必要时适当休息, 多喝开水, 注意保暖, 防止继发感染; 中度发热或发热时间超过 48 h 者、皮疹出现者必要时应及时就诊。 (2) bOPV 发热、腹泻; 烦躁(易激惹)、呕吐; 国内外已上市的同类疫苗还报告有皮疹、寒战、无力(疲劳)、肌肉疼痛和关节痛。

4.4.2 罕见不良反应 (1) IPV 注射部位局部硬结、全身皮疹。 (2) bOPV 感觉异常(刺痛感、四肢发麻)、局部麻痹(轻度瘫痪)、神经炎(神经性发炎)和脊髓炎。

4.4.3 极罕见不良反应 (1) IPV 注射部位局部反应如肿胀, 接种后可能 48 h 内出现, 持续 1~2 d; 淋巴结肿大; 过敏反应如荨麻疹、血管性水肿、过敏性休克; 中度一过性关节痛和肌痛; 惊厥(伴或不伴发热); 接种后两周内出现头痛、中度和一过性感觉异常(主要见于下肢); 极早早产儿(胎龄不超过 28 周)可能出现呼吸暂停; 广泛皮疹。 (2) bOPV 口服疫苗后引起的 VAPP。

4.5 注意事项

4.5.1 疫苗接种慎用情况 (1)IPV 有血小板减少症或者出血性疾病者;正在接受免疫抑制剂治疗或免疫功能缺陷的患者;极早早产儿(胎龄不超过 28 周),特别是有呼吸不成熟的既往史;未控制的癫痫和患其他进行性神经系统疾病者。注射后应观察至少 30 min。(2)bOPV 家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者。

4.5.2 特定事项 (1)IPV 妊娠和哺乳期妇女接种 IPV,应事先征询医生建议;以下人群建议按照说明书全程使用 IPV:原发性免疫缺陷、胸腺疾病、HIV 感染、正在接受化疗的恶性肿瘤、近期接受造血干细胞移植、正在使用具有免疫抑制或免疫调节作用的药物(例如大剂量全身皮质类固醇激素、烷化剂、抗代谢药物、TNF- α 抑制剂、IL-1 阻滞剂或其他免疫细胞靶向单克隆抗体治疗)、目前或近期曾接受免疫细胞靶向放射治疗。(2)bOPV 液体剂型:①严禁注射。②应使用 37℃ 以下温水送服,切勿用热水送服。③疫苗瓶开启后,如未能立即用完,应置于 2℃~8℃,并于当天内用完,剩余均应废弃。一旦疫苗出现混浊、变色(紫色或黄色)、疫苗瓶有裂纹者均不可使用。④应备有肾上腺素等药物,以备偶有发生严重过敏反应时急救用。受种者在接种后应在现场观察至少 30 min。⑤避免反复冻融和严禁加热融化。⑥注射免疫球蛋白者应至少间隔 3 个月以上接种本疫苗。⑦使用不同的减毒活疫苗进行预防接种时,应间隔至少 1 个月以上。(3)糖丸剂型:①应使用 37℃ 以下的温水送服,切勿用热水送服。②内包装开封后,切勿使消毒剂接触疫苗,并立即使用,如未能立即用完,应置于 2℃~8℃,并于当天内用完,剩余均应废弃。③应备有肾上腺素等药物,以备偶有发生严重过敏反应时急救用。受种者在接种后应在现场观察至少 30 min。④避免反复冻融和严禁加热融化。⑤注射免疫球蛋白者应至少间隔 3 个月以上接种本疫苗。⑥使用不同的减毒活疫苗进行预防接种时,应间隔至少 1 个月以上。

5 含百日咳/白喉/破伤风成分疫苗

5.1 疫苗针对疾病

5.1.1 病原学 百日咳鲍特菌是百日咳的致病菌。为革兰染色阴性的无动力短小球杆菌,无芽孢和鞭毛;其致病物质包括荚膜、菌毛及产生的多种毒性因子(毒素、粘附蛋白等)。百日咳鲍特菌对一般理化因素抵抗力较弱,在人体外只能短期存活;对紫外线和一般化学消毒剂敏感;对多粘菌素、氯霉素、红霉素、氨基青

霉素等敏感,对青霉素、磺胺药有抵抗力^[54,89]。

白喉棒状杆菌是白喉的致病菌。革兰染色阳性,一端或两端膨大,内有异染颗粒称为极体,不运动,无芽孢。其分泌的外毒素是致病的主要物质。白喉棒状杆菌对冷冻、干燥抵抗力强,在干燥假膜可生存 12 周;在玩具、衣服上可存活数日;对湿热及化学消毒剂敏感。

破伤风梭菌是破伤风的病原菌。革兰染色阳性,有鞭毛,无荚膜,其感染的重要条件是局部形成厌氧微环境,能产生破伤风痉挛毒素和溶血毒素两种外毒素,其中痉挛毒素属神经毒素,是引起破伤风的主要致病物质。破伤风梭菌的芽孢在 100℃ 1 h 可被破坏,在干燥的土壤和尘埃中可存活数十年。

5.1.2 临床表现 (1)百日咳 百日咳病程可持续 2~3 个月,临床特点为阵发性、痉挛性咳嗽,咳嗽终止时伴有鸡鸣样吸气吼声。百日咳多发生于儿童,尤其 5 岁以下儿童;潜伏期 2~21 d,平均 7~10 d;典型临床经过可分为三期:①卡他期:持续 1~2 周,从起病到阵发性痉咳的出现。期初表现为一般的上呼吸道感染症状,有轻微的咳嗽、喷嚏等。咳嗽开始为单声干咳,3~4 d 后热退,但咳嗽加剧,尤以夜晚为甚。此期传染性最强。②痉咳期:2~6 周或更久,典型临床表现为阵发性痉挛性咳嗽、鸡鸣样吸气性吼音。痉咳时患儿常常面红唇绀,舌外伸、颈静脉怒张、躯体弯曲等。此期常合并呼吸暂停、肺炎、结膜下出血等并发症,小婴儿可出现惊厥、因缺氧造成的脑病和死亡等严重并发症。③恢复期:持续 2~3 周,合并肺炎、肺不张等并发症者可持续数月迁延不愈。典型的百日咳临床病例一般出现在未免疫儿童的初次感染,非典型病例一般出现在有百日咳病史或免疫接种史的儿童和成人。(2)白喉 根据病变部位,白喉可分为呼吸道白喉(包括咽、喉、鼻白喉等,其中咽白喉占全部白喉的 80%)和其他部位白喉(如皮肤、伤口、眼结膜白喉等)。白喉潜伏期平均为 2~5 d,最长可达 10 d。呼吸道白喉主要表现为咽、喉部灰白色假膜和全身毒血症症状,严重者可并发中毒性心肌炎和周围神经麻痹。皮肤白喉可有坏死和溃疡形成,皮损往往经久不愈,预后可有黑色素沉着,患者很少有全身中毒症状。白喉病死率约 5%~10%。(3)破伤风 破伤风潜伏期通常为 3~21 d,平均 7 d;感染部位和潜伏期之间有明确的相关性。破伤风典型特征在早期表现为面部肌肉痉挛(牙关紧闭和苦笑),继以背肌痉挛(角弓反张)和突发的全身性强直性癫痫(破伤风痉挛),声门痉挛可诱发猝死。随治疗、年龄和病人总体健康状况的不同,破伤风的病死率

在 10%~70% 之间。

5.1.3 流行病学特征 (1)百日咳 百日咳是儿童常见传染病,各地均有发病。近年中国百日咳发病呈上升趋势,2011—2017 年共报告 32 452 例^[90],报告发病率从 2013 年的 0.13/10 万上升至 2017 年的 0.75/10 万;在报告病例中死亡 10 例,病死率为 0.03%;<1 岁儿童病例数占总病例数的 64.3%,发病率为 19.6/10 万。夏秋季高发。(2)白喉 实施计划免疫前世界各地均有白喉发生,尤其是温带地区。历史上中国白喉曾高发(1950 年报告约 15 万例,死亡约 1 万例),且各地均有病例报告。自中国 1978 年起实施计划免疫后,白喉发病逐年下降,1995 年后每年报告病例数不足百例,其中 2003 年报告 6 例,2004—2006 年每年报告 0~2 例,2007—2019 年无白喉病例报告。(3)破伤风 破伤风可发生于任何年龄段,世界各地年发病率存在很大差异,绝大多数发生于发展中国家。中国已于 2012 年消除了新生儿破伤风,但非新生儿破伤风仍是一个严重的公共卫生问题。中国目前主要对新生儿破伤风进行了监测,尚缺少准确的一般人群破伤风发病研究。创伤是引起破伤风感染的主要危险因素之一,中国每年创伤超过 6 200 万人次^[91]。破伤风重症患者可发生喉痉挛、窒息、肺部感染和器官功能衰竭,在无医疗干预的情况下,病死率接近 100%,是一种极为严重的潜在致命性疾病。

5.2 疫苗简介 目前中国使用的预防百日咳、破伤风、白喉的疫苗包括吸附无细胞百白破联合疫苗(DTaP)、无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(DTaP-Hib)、DTaP-IPV/Hib、白喉破伤风联合疫苗(DT)和破伤风疫苗五种;其中 DTaP 和 DT 为免疫规划疫苗,DTaP-Hib、DTaP-IPV/Hib 和破伤风疫苗为非免疫规划疫苗。

5.2.1 疫苗免疫原性 (1)DTaP 国内开展的研究显示,DTaP 完成 3 剂次基础免疫后,抗破伤风抗体、抗白喉抗体、抗百日咳毒素(PT)抗体和抗丝状血凝素(FHA)抗体的阳转率分别可达 99% 以上、95% 以上、88% 以上和 87% 以上。(2)DTaP-Hib 根据 DTaP-Hib III 期鉴定研究结果,完成 3 剂次基础免疫后抗白喉抗体阳转率为 100%,抗破伤风抗体阳转率为 100%,抗 PT 抗体阳转率 98.1%,抗 FHA 抗体阳转率为 97.3%,抗 b 型流感嗜血杆菌磷酸多聚核糖基核糖醇(PRIP)抗体阳转率为 98.8%。(3)DTaP-IPV/Hib 国内开展的研究显示^[97],DTaP-IPV/Hib 完成 2-3-4 或 3-4-5 月龄基础免疫后,抗破伤风抗体、抗白喉抗体、抗脊灰(I、II 型)抗体、抗 PT 抗体阳转率均达 100%,抗脊灰

(III 型)抗体阳转率分别达 100% 和 99.6%,抗 PRP 抗体 $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$ 比例分别为 97.6% 和 99.1%,抗 PRP 抗体 $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ 比例分别为 92.1% 和 95.6%;抗 FHA 抗体阳转率分别为 98.0% 和 99.6%。

5.2.2 疫苗保护效力或效果 WHO 百日咳疫苗立场文件指出,观察性研究显示接种 1 剂次含百日咳成分疫苗避免婴儿严重百日咳的效果为 50%,2 剂次至少可达 80%,尽早完成全程基础免疫对婴儿获得全部保护至关重要。《百日咳疫苗选择的修订意见》指出,完成基础免疫的全部剂次后,健康婴幼儿可以获得预防发生严重或致死性百日咳的保护抗体。但与全细胞百日咳疫苗和自然感染相比,DTaP 抗体水平衰减速度较快,其预防感染和减少后续传播的能力较低。WHO 百日咳疫苗立场文件指出,1 项包括 99 项随机对照试验和 3 项队列研究的系统评价结论表明,单组分和 2 组分无细胞百日咳疫苗的绝对效力(67%~70%)低于 3 组分以上疫苗(80%~84%)。

WHO 白喉疫苗立场文件中指出,病例对照研究显示,接种 ≥ 3 剂次含白喉类毒素疫苗对 <15 岁儿童的保护效果达 95.5%,接种 ≥ 5 剂次后保护效果可增至 98.4%。国内研究显示^[89],完成 3 剂次基础免疫和 1 剂次加强免疫后 8 年,仍有 92.6%~100% 的儿童具有白喉保护性抗体。

WHO 破伤风疫苗立场文件中指出,破伤风疫苗的使用已经取得了显著效果。然而尚未进行符合目前评估破伤风疫苗用于非新生儿破伤风保护效果的随机对照试验的标准化临床试验。血清学研究显示,婴儿 3 剂次破伤风疫苗基础免疫和第二年 1 剂次加强免疫可提供 3~5 年保护,再加强 1 剂次可保护至青少年期,青少年期再加强 1 剂次后诱导的免疫可持续至大部分成人期。

5.2.3 疫苗安全性 (1)DTaP 国内多项 DTaP 安全性研究显示^[93-94,98],在使用 DTaP 进行基础和/或加强免疫的儿童中,不良反应轻微。全身反应以轻、中度发热多见,局部反应以红肿和硬结多见,严重局部反应和全身反应罕见。基础免疫和加强免疫后不良反应的发生率均低于 WHO 报告的预期发生率^[98]。在 DTaP 不良反应中,各种临床损害按接种剂次的反应危险性为第 4 剂>第 1 剂>第 3 剂>第 2 剂^[99]。(2)DTaP-Hib 国内 DTaP-Hib 大规模上市后安全性观察显示^[100],DTaP-Hib 不良反应/事件发生率低,全身反应多为发热和呕吐,局部反应多为发热和肿胀,以轻微不良反应为主,严重不良反应罕见,随接种剂次数增加,局部和全身不良反应发生率增加,疫苗具有良好的安全性;国

内研究显示^[101],上臂三角肌、臀部肌肉和股外侧肌接种 DTaP-Hib 的不良反应发生率均较低,均具有较好的安全性,其中股外侧肌组不良反应发生率最低。

(3)DTaP-IPV/Hib 安全性和免疫原性研究显示^[97],DTaP-IPV/Hib 多数主动监测的不良反应为轻度;采用 2-3-4 月龄或 3-4-5 月龄基础免疫或 18~20 月龄加强免疫接种 DTaP-IPV/Hib,注射部位发生任何反应的总例数小于分别同时接种的单苗组。常见的局部反应为注射部位触痛和发红,常见的全身反应为发热、异常哭闹、食欲下降等。(4)破伤风疫苗 破伤风疫苗无论是单独使用或者作为联合疫苗使用都是安全的。接种破伤风疫苗后轻微局部反应较常见,在加强免疫的人中 50%~80% 出现疼痛或红肿等局部反应,0.5%~10% 出现发热、疼痛和不适等轻度的全身反应。

5.3 接种建议

5.3.1 免疫程序 (1)DTaP 接种对象为 3 月龄~6 周岁儿童,分别于 3、4、5、18 月龄各接种 1 剂次。(2)DTaP-Hib 接种对象为 3 月龄以上婴幼儿,3、4、5 月龄基础免疫,18~24 月龄加强免疫 1 剂次。(3)DTaP-IPV/Hib 接种对象为 2 月龄及以上的婴幼儿,推荐 2、3、4 月龄或 3、4、5 月龄进行 3 剂次基础免疫,18 月龄进行 1 剂次加强免疫。(4)DT 接种对象为 12 岁以下儿童,在完成 4 剂次 DTaP 接种后 6 周岁接种 1 剂次。(5)破伤风疫苗 接种对象主要是发生创伤机会较多的人群,妊娠期妇女接种破伤风疫苗可预防产妇和新生儿破伤风。对无破伤风类毒素免疫史者,第 1 年接种 2 剂次(间隔 4~8 周),第 2 年接种 1 剂次,以后每 10 年加强 1 剂次,如遇特殊情况也可 5 年加强 1 剂次。对已全程免疫和加强免疫的人员,自最后 1 剂次接种后 3 年以内受伤时不需接种。超过 3 年者加强接种 1 剂次。对严重污染的创伤或受伤前未经全程免疫者,除接种疫苗外,可酌情在另一部位注射破伤风抗毒素或破伤风人免疫球蛋白。对已用含破伤风类毒素联合疫苗全程免疫者,每 10 年加强接种 1 剂次。妊娠期妇女可在妊娠第 4、6~7 个月时各接种 1 剂次。

5.3.2 接种部位、途径和剂量 (1)DTaP 上臂外侧三角肌肌肉注射,0.5 ml。(2)DTaP-Hib 肌肉注射,推荐部位为臀部外上方 1/4 处。每 1 次人用剂量的无细胞百白破联合疫苗和 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗各 0.5 ml 混合,每次 1 ml。(3)DTaP-IPV/Hib 上臂外侧三角肌或大腿前外侧(中间三分之一处)肌肉注射,0.5 ml。(4)DT 上臂三角肌肌肉注射,0.5 ml。(5)破伤风疫苗 上臂三角肌肌肉注射,0.5 ml。

5.3.3 接种禁忌 (1)DTaP 已知对该疫苗所含任何

成分过敏者;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期、发热者;患脑病、未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者;注射百日咳、白喉、破伤风疫苗后发生神经系统反应者。(2)DTaP-Hib 已知对该疫苗所含任何成分过敏者或以往接种百日咳、白喉、破伤风和 b 型流感嗜血杆菌疫苗有过敏反应者,或有癫痫、神经系统疾病、惊厥史者禁止接种。对中度或严重疾病的儿童包括急性传染病(包括恢复期)和发热者应推迟接种。(3)DTaP-IPV/Hib 对该疫苗的任一组分 and 任何生产工艺中的痕量残留物(戊二醛、新霉素)或百日咳疫苗(无细胞或全细胞百日咳)过敏、以前接种过含有相同组分的疫苗后出现危及生命的不良反应者、患有进行性脑病者、以前接种百日咳疫苗后 7 d 内患过脑病者禁止接种。发热或急性疾病期间必须推迟接种。由于在国内尚未开展本品与其他疫苗同时接种的临床研究,目前暂建议该疫苗不与其他儿童计划免疫疫苗或常规儿童用疫苗同时接种。国外批准可与麻腮风联合减毒活疫苗同时接种,但应接种于不同部位。(4)DT 已知对该疫苗的任何成分过敏者;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期和发热者;患脑病、未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者;注射白喉或破伤风类毒素后发生神经系统反应者。(5)破伤风疫苗 患严重疾病、发热者;有过敏史者;注射破伤风类毒素后发生神经系统反应者。

5.4 预防接种不良反应

5.4.1 常见不良反应 (1)DTaP 注射部位局部可出现红肿、疼痛、发痒。全身反应可有低热、哭闹等,一般不需处理可自行缓解。(2)DTaP-Hib 注射部位红肿、硬结/肿胀、疼痛/触痛;发热;局部荨麻疹和瘙痒;腹泻。(3)DTaP-IPV/Hib 食欲不振、神经过敏、易激惹、异常哭闹、失眠、睡眠障碍、嗜睡、呕吐、腹泻、注射部位发红、水肿、疼痛、发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 和注射部位硬结。(4)DT 注射部位局部反应如红肿、疼痛、瘙痒。可出现发热,一般不需处理。当出现重度发热时,应给予对症处理,以防高热惊厥。其他全身反应有疲倦、头痛、疼痛等,一般不需处理可自行缓解。(5)破伤风疫苗 接种后可引起轻微的局部反应,如疼痛、红肿,偶可见结节。轻微的全身反应包括发热、疼痛和不适,可见于 0.5%~10% 加强免疫者。一般不需处理即自行消退。

5.4.2 罕见不良反应 (1)DTaP 烦躁、厌食、呕吐、精神不振、重度发热、局部硬结等。(2)DTaP-Hib 注射部位硬结/肿胀或发红直径大于 3.0 cm;发热 $> 39^{\circ}\text{C}$ 、哭闹(易激惹);哺乳或进食障碍;恶心/呕吐。(3)DTaP-IPV/Hib 长时间无法安抚的哭闹、注射部位

发红和肿胀 ≥ 5 cm、发热 > 40 °C。(4)DT 局部硬结、短暂重度发热。

5.4.3 极罕见不良反应 (1)DTaP 局部无菌性化脓、过敏性休克、血管性水肿、神经系统反应等。(2)DTaP-IPV/Hib 速发型过敏反应,如面部水肿、血管性水肿、急性血管性水肿、过敏反应和休克。(3)DT 过敏性休克、血管性水肿和神经系统反应等^[102]。(4)破伤风疫苗严重的全身性不良事件(如过敏反应和臂丛神经炎)极其罕见(每 100 万剂次中过敏反应为 1~6 例,臂丛神经炎为 5~10 例,无菌性脓肿为 1~10 例)。

5.5 注意事项

5.5.1 疫苗接种慎用情况 (1)DTaP 以下情况者慎用:家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫病史者。注射后局部可能有硬结,1~2 个月即可吸收,注射第 2 剂时应换另侧部位。注射第 1 剂后出现高热、惊厥等异常情况者,不再注射第 2 剂。(2)DTaP-Hib 恶性肿瘤患者、正在接受免疫抑制剂治疗的患者或存在其他免疫功能障碍者接种本疫苗可能无法获得应有的免疫保护效果。本疫苗禁止静脉注射。注射后局部可能有硬结,可逐步吸收。注射第 2 剂疫苗时应更换身体另侧部位。注射第 1 剂后若出现高热、惊厥等异常情况者,建议不再接种第 2 剂。有血小板减少症和出血性疾病的患者肌注本疫苗时慎用。国内研究报告,23.8 万剂 DTaP-Hib 与其他儿童常用疫苗联合接种,未增加 AEFI 发生率。(3)DTaP-IPV/Hib 本疫苗应谨慎用于患有血小板减少症或凝血障碍者,因为肌肉注射后可能存在出血风险。由于本疫苗可能含有痕量的戊二醛、新霉素,需谨慎用于对这些物质过敏的接种者。如果曾经出现过与前一次疫苗注射无关的发热性惊厥,不是接种本疫苗禁忌。如曾出现过与前一次疫苗注射无关的非热性惊厥,需谨慎考虑接种本疫苗。如已知下列任一情况可能会暂时的与疫苗接种相关,需要谨慎决定是否进一步接种含有百日咳的疫苗:48 h 内出现的非其他明确病因导致的 ≥ 40 °C 发热;接种后 48 h 内出现虚脱或休克样症状(低张力低反应现象);接种后 48 h 内出现超过 3 h、持续且无法安抚的哭闹;接种后 3 d 内出现伴有或不伴有发热的惊厥。如以前接种过含破伤风类毒素的疫苗后出现吉兰-巴雷综合征或臂丛神经炎,是否接种任一含有破伤风类毒素的疫苗应基于对潜在的益处和可能的风险考虑。如正在接受免疫抑制剂的治疗或患有免疫缺陷,可能会降低对疫苗的免疫应答,建议在治疗结束后进行接种。即使抗体应答受限,仍建议患有慢性免疫缺陷如 HIV 感染的患者进行接种。由于在国内尚未开展

DTaP-IPV/Hib 与其他疫苗同时接种的临床研究,暂建议本疫苗不与其他儿童计划免疫疫苗/常规儿童用疫苗同时接种。(4)DT 家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫病史者、过敏体质者慎用。

5.5.2 特定事项 (1)DTaP 注射免疫球蛋白与 DTaP 接种无时间间隔要求,但应等基础病痊愈后方可接种。如果儿童正在进行免疫抑制剂治疗将在近期结束,为获得更好的免疫应答,应将疫苗接种推迟到治疗结束后 1 个月进行。(2)DTaP-IPV/Hib 对于妊娠 ≤ 28 周出生(尤其是具有呼吸系统发育不全病史)的早产儿,应考虑潜在的窒息风险和进行 48~72 h 呼吸监测的必要性。但仍然推荐尽早免疫接种。严重慢病患者和过敏体质人群,即使基础疾病可能会导致有限的免疫反应,也推荐接种。(3)DT 注射后局部可能有硬结,1~2 个月即可吸收,注射第 2 剂时应换另侧部位。(4)破伤风疫苗注射后局部可能有硬结,1~2 个月即可吸收,注射第 2 剂时应换另侧部位。

6 含麻疹/风疹/流行性腮腺炎成分疫苗

6.1 疫苗针对疾病

6.1.1 病原学 麻疹病毒、风疹病毒和流行性腮腺炎(流腮)病毒的抗原结构均较稳定,仅有一个血清型,人是唯一宿主。目前已发现麻疹病毒有 8 个基因型(A-H)、23 个基因亚型^[103-104],中国主要为 H1a 亚型;流腮病毒有 12 个基因型(A-H)^[105],自 1995 年以来中国以 F 基因型为主^[106],2011 年以后一些省份监测到 G 基因型^[107-109];风疹病毒有 12 个基因型和 1 个临时基因型,其中 1E 和 2B 基因型在全球广泛流行^[110],5 个基因型(1a、1E、1F、2A 和 2B)曾在中国流行,近年 1E 基因型成为中国优势流行株,2B 基因型常在散发病例中检测到^[110-113]。

6.1.2 临床特征 麻疹潜伏期为 7~21 d,平均 10~14 d;以发热、呼吸道卡他、口腔粘膜斑、斑丘疹、疹退后脱屑或色素沉着等为主要临床症状,严重者可并发肺炎、喉炎、心肌炎、肠炎等,也可引起急性阑尾炎和亚急性硬化性全脑炎^[114-115]。广泛应用含麻疹成分疫苗(measles containing vaccine, MCV)后麻疹患者症状多为轻型或不典型,实验室检测成为确诊依据^[116]。

流腮潜伏期 8~30 d,平均 18 d,以腮腺肿大、腮腺非化脓性炎症等为主要临床症状^[117],少部分有发热、头痛、无力、食欲缺乏等前驱症状。流腮病毒能侵犯多个脏器和中枢神经系统,引起胰腺炎、睾丸炎、耳聋、无菌性脑膜炎、脑炎等并发症。无疫苗免疫史的流腮病例并发睾丸炎、无菌性脑膜炎、脑炎的比例分别达

12%~66%、0.2%~10%、0.02%~0.3%^[118]。

风疹潜伏期 12~23 d, 平均 18 d, 以低烧、全身皮疹、淋巴结肿胀和轻微卡他为主要临床症状。妊娠期妇女在妊娠早期感染风疹病毒, 可能导致胎儿早产、流产、死胎, 或婴儿出生后出现以多器官严重损伤为主要表现的先天性风疹综合征 (congenital rubella syndrome, CRS), 表现为听力障碍、白内障、先天性心脏缺损等终生残疾^[119], 以及自闭症、糖尿病、甲状腺功能障碍等^[120-121], 这是风疹最严重的危害。

6.1.3 流行病学特征 麻疹、风疹和流腮患者分别是麻疹、风疹和流腮的主要传染源, 亚临床型或隐性感染者也可成为风疹、流腮的传染源。麻疹患者一般在出疹前后 4 d、风疹患者在出疹前一周到出疹后 4 d、流腮患者在腮腺肿大前 2 d 至肿大后 9 d 的传染性较强。三种疾病均可经呼吸道飞沫和接触途径传播, 无疫苗接种史者易感, 一年四季均可发病, 冬春季高发。

在 MCV 应用以前, 麻疹呈自然流行状态, 发病高峰周期性出现。1959 年报告发病率达 1 432.4/10 万。1965 年后开始使用液体麻疹疫苗, 发病率开始下降, 1986 年后保持在 20/10 万以下, 表现为周期性 (约 4~5 年) 小高峰的流行特点。随着消除麻疹策略措施的落实, 2018 年中国报告麻疹病例 3 940 例, 报告发病率为 0.28/10 万, 为历史最低水平。在疫苗前时代, 麻疹发病以 6 个月至 5 岁儿童为主^[54, 120-121], 90% 以上的人在 10 岁前感染过麻疹^[122]。广泛应用 MCV 后, 在 MCV 接种率低的地区, 发病年龄仍以 5 岁以内儿童为主, 接种率高的地区病例往往以 <8 月龄儿童和成人为主^[123]。随着含风疹、流腮成分疫苗的应用, 报告风疹、流腮发病水平和突发公共卫生事件均呈现下降趋势, 风疹发病年龄后移, 暴发场所呈现由幼儿园和小学向初中和高中推移的趋势^[124]。

6.2 疫苗简介 中国现有上市使用的含麻疹、风疹、流腮成分疫苗包括麻疹风疹联合减毒活疫苗 (measles and rubella combined attenuated live vaccine, MR)、麻疹腮腺炎联合减毒活疫苗 (measles and mumps combined attenuated live vaccine, MM)、麻腮风联合减毒活疫苗 (measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine, MMR)、腮腺炎减毒活疫苗 (mumps attenuated live vaccine, MuV) 等, 用于预防麻疹、风疹和/或流腮。

MMR 在全球广泛应用, 最早由美国于 1971 年上市使用。不同国家 MMR 的疫苗毒株不同。中国早期市场的 MMR 主要来自进口, 自主研发生产的 MMR 于 2002 年底获批上市应用。目前国产 MMR 生产企业包括上海生物制品研究所有限责任公司和北京北生研生

物制品有限公司, 均采用麻疹疫苗毒株沪 191、MuV 毒株 S79、风疹疫苗毒株 BRD-II。

风疹疫苗毒株 BRD-II 主要在中国使用, 日本采用 Takahashi、Matsuura 和 TO-336 风疹毒株, 其他国家大多数基于风疹病毒 R27/3 减毒株。中国 2008 年将 MR 纳入常规免疫, 代替单价麻疹减毒活疫苗对 8 月龄儿童进行 1 剂次接种, 2020 年 6 月起实施 2 剂次 MMR 免疫程序后, 常规免疫不再使用 MR。

自 20 世纪 60 年代起 MuV 上市, 各个国家使用不同的腮腺炎病毒株研发和生产疫苗。如美国 1977 年批准的 Jeryl-Lynn 株疫苗、1980 年前苏联的 Leningrad-3 株疫苗、目前日本、比利时、法国和意大利使用的 Urabe Am9 株疫苗、中国使用的 S79 株疫苗等。目前含腮腺炎成分疫苗包括 MuV 和 MMR, 但大多数国家使用 MMR 以预防流腮。

6.2.1 疫苗免疫原性 (1) MMR MMR 各组分的保护性免疫应答与单价的麻疹减毒活疫苗 (measles attenuated live vaccine, MV)、风疹减毒活疫苗 (rubella attenuated live vaccine, RV)、MuV 相当, 8 月龄儿童接种首剂国产 MMR 后麻疹、风疹、腮腺炎抗体阳转率分别达到 85.7%~100%、85.5%~100%、82.1%~85.2%^[125-130]。18 月龄儿童复种后可分别提高至 100%、99.4%、100%^[131-132]。国产 MMR 具有与相应 MV、MuV、RV 和进口 MMR 相似的免疫原性^[127-128, 133-136]。(2) MR MR 与 MV、RV 具有同等的保护效力, 国内相关研究显示, 8~12 月龄 MR 疫苗初种后麻疹抗体阳转率均达到 95% 以上, 麻疹和风疹抗体同时阳转率在 94.4% 以上^[137-138], 其对麻疹、风疹抗原的免疫应答不受联合疫苗其他成分的影响^[119, 139-140]。(3) MuV 多项研究已证实接种 1 剂 MuV 产生的抗体水平随着时间的延长而下降^[141-142], 甚至产生阴转^[132]。一项系统评价^[143]建议在疫苗初次免疫后 3~4 年进行加强免疫。国内研究^[140, 144]显示, 第 2 剂疫苗免疫后全部受试者抗体阳性率达到 88.9%, 抗体阳转率为 82.7%, 而在易感者中抗体阳转率达到 85.5%, 显示 2 剂接种的免疫原性良好。非易感人群免疫后抗体几何平均滴度 (GMT) 为 1:29.4, 大幅高于易感者的 1:6.3, 与上海的研究结果类似^[132], 提示在抗体水平阴转之前再次接种有助于维持较高抗体水平, 获得更好的免疫持久性。

6.2.2 疫苗效力或效果 (1) MMR 接种 1 剂 MMR 后风疹抗体阳转率高且足以控制风疹病毒持续传播^[119], 但不足以预防麻疹暴发, 对流腮的长期保护效果 (60%~90%) 也不理想^[145], 而接种 2 剂 MMR 的保护效果明显好于 1 剂次。美国实施 2 剂 MMR 的儿童

常规免疫程序后,已实现消除麻疹和风疹,显著降低了流腮发病。芬兰从 1982 年开始实施 2 剂 MMR 免疫程序,同时消除了麻疹、风疹和流腮,并维持至今^[146]。为同时实现消除麻疹、风疹和控制流腮,实施 2 剂 MMR 免疫程序是理想的免疫策略。中国从 2020 年 6 月开始实施 2 剂次 MMR 常规免疫程序。(2) MR 同国际批准的其他单价疫苗或联合疫苗一样,在预防麻疹、风疹和 CRS 方面是高效的。中国从 2008 年开始将 MR 纳入国家免疫规划,2009 年以来中国报告麻疹、风疹病例数占全球报告总数的比例均显著下降^[147]。(3) MuV 接种 MuV 能够有效预防流腮^[148],当人群的疫苗接种率大于 90% 则能够有效预防流腮暴发的发生^[149]。疫苗接种率低是流腮疫情出现的重要原因之一,提高 2 剂次疫苗接种率有助于加强儿童的疫苗保护效果,建议对学龄前儿童和学龄儿童开展 2 剂次 MuV 免疫,加强免疫效果^[150]。

6.2.3 安全性 (1) MMR 接种 MMR 后不良反应多是轻微、一过性的^[145]。如接种部位红肿发生率为 0.26%~0.92%,多在接种后 24 h 前后发生,持续 1~2 d 可自行缓解;全身反应包括一过性发热(发生率 6.7%~16.67%)、接种 7 d 左右发生皮疹(1.83%~2.75%)等,48 h 内可自行消退。近年有研究也显示,8 月龄儿童接种 MMR 安全性良好^[125-130]。(2) MR 接种 MR 后不良反应轻微,尤其是在儿童中。常见的不良反应包括疼痛、注射部位红肿。MR 的受种者中血小板减少症的报告发生率为 1/30 000^[147]。国内相关研究^[137-138,151]显示,MR 在适龄儿童中使用具有良好的安全性,MR 接种后局部不良反应总体发生率为 2.57%~3.14%,全身不良反应中发热发生率为 1%。WHO 美洲区在实施消除风疹和 CRS 策略中>2.5 亿青少年和成人接种了 MR,疫苗安全性监测未发现任何严重的不良反应^[119]。(3) MuV 接种 MuV 的不良反应少见且以轻微居多。无论是低剂量组还是高剂量组急性毒性试验及长期毒性试验均未见明显异常,充分验证了疫苗的安全性^[152]。

6.3 接种建议 从 2020 年 6 月开始中国实施 8 月龄和 18 月龄接种 MMR 的常规免疫程序。

6.3.1 免疫程序 儿童常规免疫:8 月龄、18 月龄各接种 1 剂 MMR。在开展麻疹疫情应急接种时,如果小月龄婴幼儿罹患麻疹风险较高,经评估可对疫情波及范围内的 6~7 月龄儿童接种 MR 或 MMR,但不计入常规免疫剂次。成人也存在感染麻疹、风疹和流腮病毒风险,可推荐接种含麻疹、风疹、流腮成分疫苗。

6.3.2 接种部位、途径和剂量 在上臂外侧三角肌下

缘附着处皮下注射 0.5 ml。

6.3.3 接种禁忌 (1) 已知对该疫苗所含任何成分包括辅料和硫酸庆大霉素过敏者。(2) 患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期或发热者。(3) 妊娠期妇女。(4) 免疫缺陷,免疫功能低下或正在接受免疫抑制治疗者。(5) 病情不稳定的脑病、未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者。

6.4 预防接种不良反应

6.4.1 常见不良反应 (1) 一般接种疫苗后 24 h 内注射部位可出现疼痛和触痛,多数情况下于 2~3 d 内自行消失。(2) 一般接种疫苗后 1~2 周内可能出现一过性发热,其中大多数为轻度发热,一般持续 1~2 d 后可自行缓解,不需处理,必要时适当休息,多喝开水,注意保暖,防止继发感染;对于中度发热或发热超过 48 h 者,可采用物理方法或药物对症处理。(3) 皮疹:一般接种疫苗后 6~12 d 可能出现散在皮疹,出疹时间一般不超过 2 d,通常不需特殊处理,必要时可对症治疗。(4) 接种 MMR 可能有轻度腮腺和唾液腺肿大,一般在 1 周内自行好转,必要时对症处理。

6.4.2 罕见不良反应 重度发热采用物理方法或药物对症处理,以防高热惊厥。

6.4.3 极罕见不良反应 (1) 过敏性皮疹:一般接种疫苗后 72 h 内出现荨麻疹,应及时就诊,给予抗过敏治疗。(2) 过敏性休克:一般接种疫苗后 1 h 内发生,应及时采取注射肾上腺素等抢救措施进行治疗。(3) 过敏性紫癜:出现过过敏性紫癜时应及时就诊,应用皮质类固醇药物给予抗过敏治疗,治疗不当或不及时有可能并发紫癜性肾炎。(4) 血小板减少性紫癜。(5) 成年人接种本疫苗后发生关节炎,大关节疼痛、肿胀。

6.5 注意事项 哺乳期妇女慎用本疫苗。注射免疫球蛋白者应至少间隔 3 个月以上接种 MR 或 MMR;与其他减毒活疫苗接种间隔至少 1 个月;育龄妇女接种 MR 或 MMR 后应至少 3 个月内避免怀孕。

7 乙型脑炎疫苗

7.1 疫苗针对疾病

7.1.1 病原学 流行性乙型脑炎(乙脑)是由乙脑病毒引起的以脑实质炎症为主要病变的中枢神经系统急性传染病。乙脑病毒属虫媒病毒乙组的黄病毒科,单股正链 RNA 病毒,可分为 5 个基因型,包膜糖蛋白含有特异性的中和抗原决定簇^[153],抗原性稳定,较少变异,具有较好的免疫原性^[54]。乙脑病毒为嗜神经病毒,在细胞质内繁殖,在蚊体内繁殖的适宜温度为 25℃~30℃,易被常用消毒剂所杀灭,不耐热,100℃

2 min 或 56 °C 30 min 即可灭活,对低温和干燥抵抗力较强,用冷冻干燥法在 4 °C 冰箱中可保存数年^[54]。

7.1.2 临床表现 大多数乙脑病毒感染为无症状感染。乙脑潜伏期为 4~14 d,主要表现为突发高热、寒颤、头痛、肌痛、意识模糊和角弓反张,偶可有急性弛缓性麻痹。超过 75% 的儿童病例有惊厥表现,以腹痛和呕吐为主要初发症状。患者可发展为重症脑炎且进展迅速,可出现精神障碍、全身性或局灶性神经性异常和昏迷,可能需要辅助呼吸。在重症病例中约 30% 幸存者留有神经、心理、智力和/或身体残疾。临床病例的病死率估计为 20%~30%, <10 岁儿童发生后遗症的风险和病死率更高^[153]。

7.1.3 流行病学特征 乙脑是人兽共患的自然疫源性疾​​病,猪是本病的主要传染源。乙脑主要通过蚊媒叮咬传播,三带喙库蚊是主要传播媒介,病毒通常在蚊-猪-蚊等动物间循环。人对乙脑病毒普遍易感,集中发病少,呈高度散发性,家庭成员中很少有人同时发病者^[54]。人对乙脑病毒多数呈隐性感染,感染后可获得较持久的免疫力。2014—2018 年全国乙脑监测数据显示,儿童发病率已逐年下降,但在中国北方地区成人发病出现上升,≥40 岁病例构成从 2014 年的 14.45% 升至 2018 年的 64.04%^[154]。

7.2 疫苗简介

目前中国使用的乙脑疫苗包括乙型脑炎减毒活疫苗(Japanese encephalitis attenuated live vaccine, JE-L) 和乙型脑炎灭活疫苗(Vero 细胞)(Japanese encephalitis inactivated vaccine, JE-I) 2 个品种,其中 JE-L 使用乙脑病毒 SA14-14-2 株,为免疫规划疫苗;JE-I 使用乙脑病毒 P3 株,为非免疫规划疫苗。

7.2.1 疫苗免疫原性 (1)JE-L 在中国乙脑非流行区开展的人体血清抗体应答观察中,接种病毒剂量在 106.7 TCID₅₀/ml(相当 105.7 pfu/ml)JE-L 时,抗体阳转率为 90%~100%^[155],在中国乙脑流行区对免疫前抗体阴性或低水平儿童接种 1 剂 JE-L 后,抗体阳转率为 93%~95%^[156]。JE-L 免疫后对中国流行的 I 和 III 基因型乙脑病毒的血清中和抗体阳转率分别为 90.0% 和 92.0%, GMT 分别为 1:26.2 和 1:27.5, JE-L 对两种基因型乙脑病毒均具有较好的免疫效果^[157]。9 月龄儿童接种 JE-L 和 MCV 的免疫原性与同日或间隔 1 个月接种时无显著性差异^[158]。(2)JE-I 研究显示,8 月龄~10 岁儿童分别于 0、7 d 接种中国目前使用的液体剂型和冻干剂型 Vero 细胞 JE-I, 第 2 剂接种后 28~30 d 血清中和抗体阳转率分别为 93.3% 和 90.4%, GMT 分别为 1:24.0 和 1:21.8^[159]。

7.2.2 疫苗保护效力或效果 (1)JE-L 中国开展连续 3 年 1~10 岁健康儿童大规模 JE-L 接种后,乙脑发病率较接种前下降了 72.62%,乙脑病例中 95% 以上未接种 JE-L^[160]。中国乙脑流行区 1~6 岁儿童接种 JE-L 连续 5 年的流行病学效果观察显示,5 年内 2 个流行区乙脑发病率分别下降 65.2%~86.1% 和 33.5%~100%^[161]。中国乙脑非流行区 1~10 岁儿童接种 JE-L 连续 11 年的流行病学效果观察显示,乙脑发病率由接种前的 21.9/10 万下降到接种后的 3.4/10 万^[162]。在亚洲流行区有 JE-L 免疫史的 1~15 岁儿童中,观察到接种后 1 周~1 个月的保护效果为 99.3%(95%CI:94.9%~100%)^[163],接种后 1 年的保护效果为 98.5%(95%CI:90.1%~99.2%)^[164]。对 1~15 岁儿童进行大规模接种 JE-L 后 5 年的保护效果为 96.2%(95%CI:73.1%~99.9%)^[165]。(2)JE-I 中国目前使用的 P3 株 JE-I 的疫苗效力或效果研究尚未见报道。其他病毒株的 JE-I 在非流行区的成人和儿童/青少年使用的多个研究显示,接种 2 剂次 1 个月后血清保护率较高(93%~99%)。在流行区的 1~2 岁儿童中,接种第 2 剂 JE-I 后 1 个月的血清保护率为 95.7%(95%CI:87.3%~100%)^[166]。在流行区的一个大型研究中,396 名 2 月龄~18 岁儿童 JE-I(Vero 细胞)接种后 ≥99% 的儿童有血清保护性^[167]。79 名成人(40.7±9.4)岁接种 1 剂 JE-I 后血清保护率从 51.9% 升高到 93.7%,成年人在接种 1 剂 JE-I 后可以得到有效保护,但对于既往没有乙脑疫苗接种史人群的保护可能不够^[168]。

7.2.3 疫苗安全性 (1)JE-L 在 58 万名 1~15 岁儿童接种 JE-L 后的不良反应观察中,总不良反应发生率为 6.54/万,均属于一般性反应^[169]。在一项大型非随机对照试验中,13 266 名 1~3 岁儿童接种 JE-L, 12 951 名同龄儿童未接种 JE-L,两组均未发生中枢神经系统疾患,其他一般性症状的发生率无显著性差异^[170]。9 月龄儿童接种 JE-L 和 MCV 的安全性与单苗同日或间隔 1 个月接种时无显著性差异^[158]。在疫苗上市后未监测到其他减毒活疫苗同时接种的安全性信息^[171]。2017 全国 AEFI 监测显示,JE-L 异常反应总发生率分别为 2.65/10 万,以过敏性皮疹为主,发生率为 2.33/10 万^[88]。(2)JE-I 8 月龄儿童接种 JE-I 和 JE-L 均有良好的安全性,8 月龄接种过 JE-L 的 2 岁儿童加强免疫 JE-I 或 JE-L 也有良好的安全性^[172]。JE-I 和 JE-L 序贯免疫也有良好的安全性^[173]。2017 全国 AEFI 监测显示,JE-I 异常反应总发生率为 4.12/10 万,以过敏性皮疹为主,发生率为

3.85/10 万^[88]。

7.3 接种建议

7.3.1 免疫程序 (1)JE-L 儿童满 8 月龄、2 周岁各接种 1 剂。乙脑疫苗纳入免疫规划后出生且未接种乙脑疫苗的适龄儿童,如果使用 JE-L 进行补种,应补齐 2 剂,接种间隔 ≥ 12 个月。青海省、新疆维吾尔自治区和西藏自治区无免疫史的居民迁居其他省份或在乙脑流行季节前往其他省份旅行时,建议接种 1 剂 JE-L^[174]。(2)JE-I 儿童满 8 月龄接种 2 剂,2 剂间隔 7~10 d;2 周岁、6 周岁时各接种 1 剂。乙脑疫苗纳入免疫规划后出生且未接种乙脑疫苗的适龄儿童,如果使用 JE-I 进行补种,应补齐 4 剂,第 1 剂与第 2 剂接种间隔为 7~10 d,第 2 剂与第 3 剂接种间隔为 1~12 个月,第 3 剂与第 4 剂接种间隔 ≥ 3 年^[174]。

7.3.2 接种部位、途径和剂量 (1)JE-L 上臂外侧三角肌下缘附着处,皮下注射,每剂 0.5 ml^[174-175]。(2)JE-I 上臂外侧三角肌,肌肉注射,每剂 0.5 ml^[174-175]。

7.3.3 接种禁忌 (1)JE-L 已知对该疫苗所含任何成分包括辅料(牛血清白蛋白)和抗生素(硫酸庆大霉素)过敏者;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期或发热者;妊娠期妇女;免疫缺陷、免疫功能低下或正在接受免疫抑制治疗者;患脑病、未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者^[175]。(2)JE-I 已知对该疫苗所含的任何成分包括辅料过敏者;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期或发热者;妊娠期妇女;患脑病、未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者^[175]。

7.4 预防接种不良反应

7.4.1 常见不良反应 (1)JE-L 一般接种疫苗后 24 h 内注射部位可出现疼痛和触痛,多数情况下于 2~3 d 内自行消失。一般接种疫苗后 1~2 周内可能出现一过性发热,其中大多数为轻度发热,一般持续 1~2 d 后可自行缓解,不需处理,必要时适当休息,多喝开水,注意保暖,防止继发感染;对于中度发热或发热超过 48 h 者,可采用物理方法或药物对症处理。接种疫苗后偶有皮疹出现,一般不需特殊处理,必要时对症治疗^[174-175]。(2)JE-I 一般接种疫苗后 24 h 内可出现一过性发热,其中大多数为轻度发热,一般持续 1~2 d 后可自行缓解,不需处理,必要时适当休息,多喝开水,注意保暖,防止继发感染;对于中度发热或发热超过 48 h 者,可采用物理方法或药物对症处理^[174-175]。

7.4.2 罕见不良反应 (1)JE-L 重度发热采用物理方法或药物对症处理,以防高热惊厥^[174-175]。(2)JE-I 一过性的重度发热可采用物理方法或药物对症

处理^[174-175]。

7.4.3 极罕见不良反应 (1)JE-L 一般接种疫苗后 72 h 内出现荨麻疹,应及时就诊,给予抗过敏治疗。过敏性休克一般接种疫苗后 1 h 内发生,应及时采取注射肾上腺素等抢救措施进行治疗。出现过敏性紫癜时应及时就诊,应用皮质类固醇药物给予抗过敏治疗,治疗不当或不及时有可能并发紫癜性肾炎。出现血管神经性水肿应及时就诊^[174-175]。(2)JE-I 一般接种疫苗后 72 h 内出现荨麻疹,应及时就诊,给予抗过敏治疗。过敏性休克一般接种疫苗后 1 h 内发生,应及时采取注射肾上腺素等抢救措施进行治疗。出现过敏性紫癜时应及时就诊,应用皮质类固醇药物给予抗过敏治疗,治疗不当或不及时有可能并发紫癜性肾炎^[174-175]。

7.5 注意事项

7.5.1 疫苗接种慎用情况 家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者、哺乳期妇女慎用 JE-L 和 JE-I^[175]。

7.5.2 特定事项 (1)JE-L 注射人免疫球蛋白者应至少间隔 3 个月以上接种本疫苗;育龄妇女注射本疫苗后应至少 3 个月内避免怀孕;使用其他减毒活疫苗与接种本疫苗间隔至少 1 个月^[175];国家免疫规划疫苗都可以按照免疫程序和预防接种方案的要求,全年(包括流行季节)开展常规接种,或根据需要开展补充免疫和应急接种^[26];如果接种第 1 剂后出现严重(危及生命)过敏反应,不应继续接种第 2 剂。(2)JE-I 注射免疫球蛋白者应至少间隔 1 个月以上接种本疫苗^[175]。

8 脑膜炎球菌疫苗

8.1 疫苗针对疾病

8.1.1 病原学 流行性脑脊髓膜炎(流脑)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)引起的急性化脓性脑膜炎。Nm 为革兰氏阴性双球菌,仅在人类中传播,通常寄居在人体鼻咽部。Nm 有 12 个血清群,均可致病,但 95% 的流脑病例由 A、B、C、W、Y 和 X 群 Nm 所致^[176]。

8.1.2 临床表现 流脑具有发病急、进展快、传染性强、隐性感染率高、病死率高等特点。流脑的典型症状包括发热、头疼、呕吐等,可伴有脑膜刺激征;婴幼儿可见前凶隆起;重症患者可有不同程度的意识障碍和/或感染中毒性休克;皮肤、面膜有瘀点瘀斑,瘀斑可迅速融合扩大^[177-178]。在抗生素应用前,70%~85% 的流脑病例死亡。目前即便使用有效的抗生素治疗并改善护

理条件,流脑病死率仍可达 10%~15%。流脑的致残率高,幸存病例中 10%~20%发生严重的后遗症,如听力丧失、神经损伤或肢体残缺等^[87,179]。

8.1.3 流行病学特征 流脑在全球广泛流行,各大洲均有发病。流脑的流行菌群可发生变迁,与 Nm 菌株变异、人员流动传播、不同血清群脑膜炎球菌疫苗接种等多种因素有关,新血清群 Nm 的出现可使原有疫苗免疫获得的保护力消失。

流脑主要通过呼吸道飞沫或与患者密切接触传播,Nm 带菌者和患者均具有传染性。各年龄组人群均可发病。中国流脑秋冬季高发,病例主要集中在<15 岁人群,其中 6 月龄~2 岁的婴幼儿发病构成最高^[177]。

中国不同菌群流脑病例构成随时间呈明显变迁趋势,A 群流脑病例发病总体呈减少趋势,C 群流脑发病呈先增加后减少趋势,B 群、W 群和其他群(包括未分群)流脑发病则呈上升趋势。目前中国流行菌群呈现多元化流行特征。

8.2 疫苗简介 目前中国使用的脑膜炎球菌疫苗包括 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A meningococcal polysaccharide vaccine,MPV-A),A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A and group C meningococcal polysaccharide vaccine,MPV-AC),ACYW 群脑膜炎球菌多糖疫苗(groups A, C, Y and W meningococcal polysaccharide vaccine,MPV-ACYW)和 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗(group A and group C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-AC),其中 MPV-A 和 MPV-AC 为国家免疫规划疫苗;MPV-ACYW 和 MPCV-AC 为非免疫规划疫苗,个别省份(如安徽省)MPCV-AC 为免疫规划疫苗。

8.2.1 疫苗免疫原性 接种 MPV 主要产生非 T 细胞依赖的体液免疫。<18 月龄儿童接种 2 剂次 MPV-A 后可产生很好的保护效果。2 岁以上儿童或成人接种 1 剂 MPV 后 85%~90%以上的受种者可检测出抗体阳性,一般 5~7 d 抗体水平上升,2 周后达峰值,3 年内可维持保护水平(杀菌抗体 $\geq 2 \mu\text{g/ml}$)^[89,180-182]。大多数成年人在接种 MPV-ACYW 后 7~10 d 体内抗 4 种血清群 Nm 的血清杀菌抗体可达到保护水平,2~4 周达到峰值,之后在 2 年中大约下降至峰值水平的 5%,并维持高于免疫前基线水平大约 10 年^[183]。接种 MPV 产生的抗体具有血清群特异性,并不产生交叉免疫反应,如接种 MPV-A 只能预防由 A 群 Nm 引发的侵袭性疾病。

MPCV-AC 能激活 T 辅助性淋巴细胞和形成 T 细

胞记忆,对 2 岁以下婴幼儿能诱导产生较好的免疫应答,并产生免疫记忆,增强疫苗的免疫作用,消除感染者带菌状态^[184]。3~5 月龄婴儿接种 2 剂或 3 剂 MPCV-AC,6~11 月龄接种 2 剂 MPCV-AC,12~23 月龄接种 2 剂 MPCV-AC 均可对 A 群和 C 群 Nm 产生良好免疫应答^[185-187]。2 岁以上儿童、青少年以及成年人接种 1 剂 MPCV-AC,也可对相应血清群 Nm 产生较好的免疫应答^[188]。

8.2.2 疫苗保护效力或效果 流行病学效果观察显示,接种 MPV-A 后 1 年、2 年、3 年的保护率分别为 96.47%、93.62%、82.80%^[89,182]。国内外对 MPV 的免疫持久性研究表明,<2 岁儿童接种 2 剂或者 1 剂 MPV 后保护性抗体仅维持 1~2 年, ≥ 2 岁儿童接种 1 剂可维持 2~3 年,青少年和成年人接种 1 剂可维持 3~5 年^[179]。2~6 岁人群 MPV-ACYW 免疫后 A、C、Y 和 W 群的兔血清杀菌抗体(rSBA) $\geq 1:8$ 且较免疫前 4 倍及以上增长的阳转率分别为 99.0%、97.9%、95.3% 和 98.4%,7~15 岁组分别为 98.1%、99.6%、98.5% 和 99.6%,16 岁以上组分别为 99.1%、98.7%、100% 和 100%^[189]。国内外有关研究均提示,MPV-ACYW 免疫效果较好,但国内目前尚无 MPV-ACYW 免疫持久性和加强免疫的研究资料。MPCV-AC 可用于小月龄婴幼儿的接种。<1 岁婴儿接种 3 剂、1~2 岁接种 2 剂、3~4 岁接种 1 剂 MPCV-AC 可维持 3 年保护性抗体^[190]。WHO 数据显示,MPCV 可产生 5 年以上的免疫持久性^[191]。

8.2.3 疫苗安全性 MPV 安全性良好,耐受性好。中国监测数据显示,MPV-A 不良反应报告发生率为 15.29/10 万剂,其中一般反应、异常反应发生率分别为 14.27/10 万剂、1.02/10 万剂^[31]。MPV-A 全身反应主要为发热,以接种后 6~8 h 发生率最高,一般第 1~2 d 恢复正常。常见局部反应为注射部位红肿、硬结和压痛,一般 24 h 内消失。异常反应极为罕见。MPV-AC 一般反应、异常反应发生率分别为 38/10 万、11.0/10 万^[192-194]。MPV-ACYW 一般反应报告发生率为 15.76/10 万,过敏反应、神经系统反应和无菌性脓肿等异常反应报告发生率分别为 3.21/10 万、0.08/10 万和 0.04/10 万,其他反应报告发生率为 0.16/10 万^[88]。国外报道数据显示,MPV-AC 和 MPV-ACYW 免疫后不到 5% 的成年人接种后出现一过性发热,不到 1% 的受种者接种后出现高热(体温 $> 38.4 \text{ }^\circ\text{C}$);严重反应较罕见,气喘或荨麻疹的发生率约为 0.1/10 万,过敏反应发生率不到 0.1/10 万^[87],神经系统不良反应(如惊厥、感觉丧失和感觉异常)也有

报告,但并不常见^[176]。

MPCV-AC 免疫后偶有短暂的发热、皮疹、头晕、头痛、乏力、食欲减退、腹痛、腹泻等不良反应,注射局部可出现压痛、瘙痒和红肿,多可自行缓解,极少数儿童可能出现嗜睡或烦躁、消化道不适等全身反应。2017 年中国 MPCV-AC 接种后 AEFI 报告发生率为 77.31/10 万,其中异常反应报告发生率为 4.36/10 万^[88]。

8.3 接种建议

8.3.1 免疫程序 (1)MPV-A 和 MPV-AC 6 月龄~2 周岁儿童基础免疫注射 2 剂次 MPV-A,2 剂次间隔 3 个月;儿童满 3 岁和 6 岁分别加强免疫 1 剂次 MPV-AC。(2)MPCV-AC 3~23 月龄婴幼儿基础免疫完成 2~3 剂次,相邻 2 剂次间隔至少 1 个月;≥2 岁人群接种 1 剂次。(3)MPV-ACYW 用于 2 周岁以上儿童及成人的高危人群接种。基础免疫 1 剂次,部分特定高危人群可考虑初次免疫 2~3 年后加强免疫 1 剂次。

8.3.2 接种部位、途径和剂量 MPV-A、MPV-AC 和 MPV-ACYW 均为上臂外侧三角肌附着处皮下注射,接种剂量为 0.5 ml/剂次。MPCV-AC 为上臂外侧三角肌肌肉内注射,接种剂量为 0.5 ml/剂次。

8.3.3 接种禁忌 不同产品对接种禁忌的要求略有差异。总体上,患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期或发热者;患脑病、未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者;已知对疫苗的任何成分过敏者,尤其是对破伤风类毒素过敏者,或者先前接种本疫苗过敏者;患肾脏病、心脏病、活动性结核者或 HIV 感染者,或其他急性疾病者是通用的接种禁忌。个别 MPV-ACWY 产品将妊娠妇女尤其是妊娠的前 3 个月者也列为接种禁忌。

8.4 注意事项

8.4.1 疫苗接种慎用情况 家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者、哺乳期妇女慎用。

8.4.2 特定事项 由于内毒素含量的叠加,MPV-ACYW 避免与百日咳菌体疫苗和伤寒菌体疫苗同时接种。

9 甲型肝炎疫苗

9.1 疫苗针对疾病

9.1.1 病原学 甲型肝炎(甲肝)病毒(hepatitis A virus, HAV)属于微小核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)病毒科中的肝炎病毒,是一种无包膜、单链、线性 RNA 病毒。HAV 只有一个血清型,在低 pH 值、热(60 °C 存活 60 min)和结冰温度下相对稳定,在粪便和土壤中可延长存活时间^[195]。

9.1.2 临床特征 急性甲肝的潜伏期通常为 14~28 d(最长可达 50 d),临床表现与年龄密切相关,幼童通常为隐性感染,大龄儿童和成人普遍为有症状感染。急性甲肝引起的临床症状与其他病毒性肝炎不易区分,明显的症状包括乏力、疲劳、厌食、呕吐、腹部不适、腹泻,不太明显的症状包括发热、头痛、关节痛和肌痛。肝脏转氨酶升高、尿黄,有时带色粘土样便和黄疸是急性病毒性肝炎的特征表现^[195]。

临床病例中报告甲肝复发的比例为 3%~20%,但 >99% 的甲肝病例完全恢复,通常情况下甲肝不会造成慢性肝病。甲肝病死率随年龄而异,<15 岁、15~39 岁、≥40 岁病例的病死率分别为 0.1%、0.3%、2.1%。暴发性甲肝很少见,但病死率很高^[195]。

9.1.3 流行病学特征 1990 年以来中国甲肝报告发病率下降明显,东部、中部、西部地区均大幅下降,各年龄组发病率均有下降。2017 年东部、中部、西部地区的甲肝病例中位年龄分别为 43、47 和 33 岁。全国范围内的季节性高峰越来越小,但在一些省份仍然存在。甲肝疫苗在 2008 年纳入国家免疫规划以后,疫苗接种率在东部、中部、西部地区均上升至 80% 以上,且与发病率呈负相关。社会经济不均衡导致的甲肝疫苗接种率差异几乎被消除,但社会发展较弱的地区甲肝发病率仍较高^[196]。

9.2 疫苗简介 中国目前使用的甲肝疫苗包括甲肝减毒活疫苗(hepatitis A attenuated live vaccine, HepA-L)和甲肝灭活疫苗(hepatitis A inactivated vaccine, HepA-I)。

9.2.1 疫苗免疫原性 一项Ⅳ期临床研究发现,接种 1 剂 HepA-L、HepA-I 后抗体阳转率分别为 98%、100%,抗体几何平均浓度分别为 898、886 mIU/ml^[197]。一项单盲、随机、平型对照试验评估了分别接种 1 剂 HepA-L 或 2 剂 HepA-I 后的免疫原性,首剂接种后 1 年, HepA-L 抗体阳转率为 96.8%~100%,接种 2 剂 HepA-I 抗体阳转率为 98%, HepA-L 抗体几何平均浓度为 135.8~212.8 mIU/ml, HepA-I 抗体几何平均浓度为 932.4 mIU/ml^[198]。小学生接种 1 剂 HepA-L 后 7、14、28 d 的抗体阳转率分别为 20%、90%、98%,接种 1 剂 HepA-I 后 7、14、28 d 的抗体阳转率分别为 35%、93%、100%^[199]。接种 1 剂 HepA-L 与 HepA-I 的免疫原性无显著性差异。

9.2.2 疫苗效力或效果 (1)HepA-L 社区试验发现, HepA-L 的保护效果为 90%~95%。一项 meta 分析对 13 个随机试验进行了汇总,发现 HepA-L 保护效力为 96%(95% CI: 93%~98%)^[200]。HepA-L 纳入国

家免疫规划以后,疫苗覆盖人群的甲肝发病率在全国和各省份均显著下降,未覆盖人群发病率也不同程度的下降^[201-202]。(2)HepA-I 一项非随机对照试验评估了甲肝暴发时的 HepA-I 保护效力,接种组无发病,对照组 4 例发病,疫苗保护效力 100%^[203]。HepA-I 纳入国家免疫规划以后,疫苗覆盖人群的甲肝发病率在中国和其他国家均显著下降,未覆盖人群发病率也不同程度的下降^[201,204-206]。

9.2.3 疫苗安全性 (1)HepA-L 国内外研究发现,HepA-L 具有较好的安全性^[207]。上市后观察性研究发现,HepA-L 一般反应、异常反应报告发生率分别为 9.98/10 万剂、3.71/10 万剂,安全性在可接受范围内^[208]。(2)HepA-I 一项Ⅳ期临床研究发现,12 月龄~15 岁人群接种 2 剂 HepA-I 后未发生严重 AEFI。婴幼儿、青少年接种后接种部位不良反应发生率分别为 17.9%和 33.3%,全身反应发生率与局部反应类似,说明 HepA-I 在 12 月龄~15 岁人群均具有很好的耐受性^[209]。上市后观察性研究发现,HepA-I 一般反应、异常反应报告发生率分别为 7.74/10 万剂、1.71/10 万剂,安全性在可接受范围内^[208]。

9.3 接种建议

9.3.1 免疫程序 (1)HepA-L 儿童满 18 月龄接种 1 剂。(2)HepA-I HepA-I(儿童剂型)共接种 2 剂次,儿童满 12 月龄接种第 1 剂,间隔 6~12 个月接种第 2 剂,1~15 岁使用儿童剂型。HepA-I(成人剂型)共接种 2 剂次,第 2 剂与第 1 剂间隔 6~12 个月接种,16 岁及以上使用成人剂型。

9.3.2 接种部位、途径和剂量 (1)HepA-L 上臂外侧三角肌附着处皮下注射,接种剂量为 0.5 ml 或 1.0 ml。(2)HepA-I 上臂或大腿肌内注射。接种剂量为 0.5 ml(儿童)或 1 ml(成人)。

9.3.3 接种禁忌 (1)HepA-L 已知对该疫苗所含任何成分包括辅料以及抗生素过敏者;妊娠期妇女;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期、发热者;免疫缺陷、免疫功能低下或正在接受免疫抑制治疗者;患未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者^[175]。(2)HepA-I 已知对疫苗所含任何成分包括辅料、甲醛和抗生素过敏者;妊娠期妇女;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期、发热者;患未控制的癫痫或其他进行性神经系统疾病者。

9.4 预防接种不良反应

9.4.1 常见不良反应 (1)HepA-L 接种后可发生发热、接种部位疼痛、红肿、硬结等,一般可自行缓解。(2)HepA-I 接种后可发生轻度低热、接种部位疼痛、

红肿等,一般可自行缓解。

9.4.2 罕见不良反应 (1)HepA-L 重度发热可采用物理方法或药物对症处理^[175]。(2)HepA-I 局部硬结发生后 1~2 个月即可吸收。偶有皮疹出现,不需特殊处理,必要时对症治疗^[175]。

9.4.3 极罕见不良反应 (1)HepA-L 有过敏性皮疹、过敏性休克、热性惊厥等出现时应及时就诊、治疗^[210]。(2)HepA-I 有过敏性皮疹、过敏性休克、过敏性紫癜、血小板减少性紫癜等出现时应及时就诊、治疗^[210]。

9.5 注意事项

9.5.1 疫苗接种慎用情况 (1)HepA-L 家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者、哺乳期妇女慎用^[175]。(2)HepA-I 家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者慎用^[175]。因缺乏孕妇和哺乳期妇女接种的安全性和有效性证据,只有在特别需要时由医师评估后方可接种。

9.5.2 特定事项 (1)HepA-L 注射免疫球蛋白后应间隔≥3 个月接种本疫苗。使用其他减毒活疫苗与接种本疫苗应至少间隔 1 个月以上^[175]。(2)HepA-I 暴露于甲肝病毒的未免疫人群,可尽快接种 HepA-I 进行暴露后预防。本疫苗可与免疫球蛋白在不同部位、用不同的注射器同时注射;若不同时注射,注射人用免疫球蛋白者应至少间隔 1 个月以上接种本疫苗^[175]。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

本共识撰写专家:(1)总则:中国疾病预防控制中心余文周、张丽娜、刘怡、曹雷、曹玲生、叶家楷、宋祎凡、李力,北京大学刘瑞爽,江西省疾病预防控制中心吴静,江苏省苏州市疾病预防控制中心栾琳,上海市疾病预防控制中心李智,四川省疾病预防控制中心敬崑淋,云南省疾病预防控制中心龚琮宇,山东省济南市疾病预防控制中心刘晓雪。(2)乙型肝炎疫苗:中国疾病预防控制中心缪宁、王富珍、李媛秋。(3)卡介苗:河南省疾病预防控制中心史鲁斌,江西省鹰潭市疾病预防控制中心郭妮。(4)含脊髓灰质炎成分疫苗:中国疾病预防控制中心杨宏、温宁,河南省疾病预防控制中心张肖肖、马雅婷。(5)含百日咳/白喉/破伤风成分疫苗:中国疾病预防控制中心吴丹,清华大学附属华信医院郑东旖,北京市朝阳区疾病预防控制中心白云骅,云南省疾病预防控制中心龚琮宇,四川省疾病预防控制中心敬崑淋。(6)含麻疹/风疹/流行性腮腺炎成分疫苗:山西省太原市疾病预防控制中心张萍,内蒙古自治区疾病预防控制中心田晓灵,中国疾病预防控制中心马超。(7)乙型脑炎疫苗:江西省疾病预防控制中心吴静,浙江省疾病预防控制中心梁辉,安徽省合肥市疾病预防控制中心靳玉惠,中国疾病预防控制中心王亚敏。(8)脑膜炎球菌疫苗:中国疾病预防控制中心郑徽、李军宏,安徽省疾病预防控制中心王冰斌、孟凡亚,辽宁省大连市疾病预防控制中心韩一楠。(9)甲型肝炎疫苗:中

国疾病预防控制中心王富珍、缪宁、李媛秋。

本共识提供建议和指导专家:中国疾病预防控制中心刘大卫、尹遵栋、安志杰、王华庆、李克莉、李艺星、刘燕敏、郝利新、张国民,天津市疾病预防控制中心张颖,山东省疾病预防控制中心张丽,上海市疾病预防控制中心黄卓英,安徽省疾病预防控制中心唐继海,四川省疾病预防控制中心漆琪,重庆市疾病预防控制中心王青,河南省疾病预防控制中心张延炆,湖南省怀化市疾病预防控制中心瞿中武,北京大学第三医院朴梅花,四川大学华西第二医院刘兴会,浙江大学医学院附属妇产科医院海宁分院徐鑫芬。

参考文献

- [1] Doherty M, Buchy P, Standaert B, et al. Vaccine impact: benefits for human health[J]. *Vaccine*, 2016, 34(52):6707-6714.
- [2] Matthijse SM, Hontelez JAC, Naber SK, et al. Public health benefits of routine human papillomavirus vaccination for adults in the Netherlands: a mathematical modeling study[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(6):854-861.
- [3] Yu W, Lee LA, Liu Y, et al. Vaccine-preventable disease control in the People's Republic of China: 1949-2016[J]. *Vaccine*, 2018, 36(52):8131-8137.
- [4] World Health Organization. Considerations regarding consent in vaccinating children and adolescents between 6 and 17 years old[EB/OL].[2020-09-08]. https://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/consent_note_en.pdf.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine information statement: current VISs [EB/OL].[2020-09-08]. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/current-vis.html>.
- [6] Peggy OM. Vaccines and informed consent[EB/OL].[2020-09-08]. <https://www.peggyomara.com/2019/03/11/vaccines-and-informed-consent/>.
- [7] Public Health Branch in Manitoba. Informed consent guidelines for immunization[EB/OL].[2020-09-08]. <http://www.manitoba.ca/health/publichealth/cdc/protocol/consentguidelines.pdf>.
- [8] British Columbia Centers for Disease Control and Prevention. Communicable disease control manual. Chapter 2 Immunization. Appendix A-Informed consent for immunization [EB/OL].[2020-09-08]. <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/informed-consent-for-immunization>.
- [9] 王军芬. 医疗知情同意效果层次初探[J]. *中国医学伦理学*, 2016, 29(1):148-150.
- [10] Cocanour CS. Informed consent-it's more than a signature on a piece of paper[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(6):993-997.
- [11] 朱伟. 知情同意:定义、模式和挑战[J]. *生命科学*, 2012, 24(11):1243-1249.
- [12] 钱晓华, 杨平, 伍平, 等. 实施接种疫苗告知制前后免疫接种率和不良反应发生率分析[J]. *中国计划免疫*, 2005, 11(4):306-308.
- [13] 占小春, 黄新坤, 热娜·买买提. 签订疫苗接种知情同意书提高接种儿童家长健康教育效果[J]. *护理学杂志*, 2011, 26(13):13-13.
- [14] 陈胜利, 杨建伟, 任宏伟. 预防接种门诊的告知义务与受种对象的知情同意权[J]. *职业与健康*, 2008, 24(24):2724-2726.
- [15] 舒国滢. 法理学导论[M]. 2版. 北京:北京大学出版社, 2012:147-148.
- [16] 翟晓枫, 董惠娟, 陈喆. 沟通漏斗效应与中医师承制教育[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(11):61-62.
- [17] MacDonald NE, Sage Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants[J]. *Vaccine*, 2015, 33(34):4161-4164.
- [18] Yu W, Cao L, Liu Y, et al. Two media-reported vaccine events in China from 2013 to 2016: impact on confidence and vaccine utilization[J]. *Vaccine*, 2020, 38(34):5541-5547.
- [19] Zhou M, Qu S, Zhao L, et al. Trust collapse caused by the Changsheng vaccine crisis in China[J]. *Vaccine*, 2019, 37(26):3419-3425.
- [20] Yu W, Liu D, Zheng J, et al. Loss of confidence in vaccines following media reports of infant deaths after hepatitis B vaccination in China[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(2):441-449.
- [21] MacDonald NE, Butler R, Dubé È. Addressing barriers to vaccine acceptance: an overview[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(1):218-224.
- [22] Dudley MZ, Privor-Dumm L, Dubé È, et al. Words matter: vaccine hesitancy, vaccine demand, vaccine confidence, herd immunity and mandatory vaccination[J]. *Vaccine*, 2020, 38(4):709-711.
- [23] 史金晶, 唐智敏, 余文周. 疫苗犹豫现状及其应对措施[J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25(4):481-486.
- [24] 宋洁玉, 汪萱怡. 疫苗犹豫及其引发的后果[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2019, 46(3):173-174.
- [25] 于伟, 周波青, 胡瑜超, 等. 预防接种家长学校集中告知的效果评价[J]. *预防医学*, 2017, 29(2):212-213.
- [26] 余文周, 李放军, 张振国, 等. 2013年媒体报道乙型肝炎疫苗事件后部分省儿童家长对预防接种信任度的调查分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(3):233-236.
- [27] 姜仁杰, 沈进进, 管书慧, 等. 盐城市开展免疫规划家长课堂的实践与思考[J]. *中国健康教育*, 2014, 30(12):1151-1153.
- [28] 周勇, 倪倩钰, 吴江南, 等. 微信公众号上实现全省疫苗接种知情告知的实践[J]. *海峡预防医学杂志*, 2016, 22(1):80-81.
- [29] World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization[EB/OL].[2020-12-14]. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_surveillance/en/.
- [30] 连文远. 预防接种手册[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 1997:1-35.
- [31] 谢广中, 刁连东, 王树巧. 免疫接种的反应和处理[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2004.
- [32] Iannelli V. How do you provide informed consent to vaccination[EB/OL].[2020-09-08]. <https://vaxopedia.org/2018/12/05/how-do-you-provide-informed-consent-to-vaccination/>.
- [33] 袁杰, 王振江, 赵宇, 等. 中华人民共和国疫苗管理法释义[M]. 北京:中国民主法制出版社, 2019:125.
- [34] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1118-1129.
- [35] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(1):32.
- [36] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL].[2020-12-07]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [37] 崔富强, 龚晓红, 陈园生, 等. 中国不同省份 1992—2006 年乙型肝炎疫苗预防接种进展及乙型肝炎病毒表面抗原携带率变化分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2012, 18(1):6-13.
- [38] van Den Ende C, Marano C, van Ahee A, et al. The immunogenicity of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in children: a systematic review of 30 years of experience[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(8):789-809.
- [39] Leroux-Roels G, Abraham B, Fournau M, et al. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents[J]. *Vaccine*, 2000, 19(7-8):937-942.
- [40] Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule - results of a post-marketing surveillance[J]. *Vaccine*, 1997, 15(4):349-352.
- [41] 梁争论, 李艳萍, 荆庆, 等. 一种新型重组(汉逊酵母)乙型肝炎疫苗人体安全性和免疫效果考核[J]. *中国计划免疫*, 2004, 10(4):193-197.
- [42] 梁争论, 李河民, 荆庆, 等. 乙型肝炎基因工程疫苗免疫原性和免疫效果研究[J]. *医学研究通讯*, 2001, (8):8-10.
- [43] 颜丙玉, 张丽, 吕静静, 等. 成人重组酿酒酵母和汉逊酵母乙型

- 肝炎疫苗免疫应答及相关因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(9):988-989.
- [44] Jack AD, Hall AJ, Maine N, et al. What level of hepatitis B antibody is protective? [J]. J Infect Dis, 1999, 179(2):489-492.
- [45] Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? [J]. Vaccine, 1997, 15(12-13):1338-1340.
- [46] Viviani S, Jack A, Hall AJ, et al. Hepatitis B vaccination in infancy in the Gambia: protection against carriage at 9 years of age [J]. Vaccine, 1999, 17(23-24):2946-2950.
- [47] Huang LM, Chiang BL, Lee CY, et al. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen [J]. Hepatology, 1999, 29(3):954-959.
- [48] Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, et al. Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents [J]. Clin Infect Dis, 1993, 16(1):165-167.
- [49] Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? [J]. J Viral Hepat, 2003, 10(1):1-6.
- [50] Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine; results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose [J]. J Infect Dis, 2016, 214(1):16-22.
- [51] Qu C, Chen T, Fan C, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial [J]. PLoS Med, 2014, 11(12):e1001774.
- [52] Lin AW, Wong KH. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong [J]. J Hepatol, 2013, 59(6):1363-1364.
- [53] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2013 年疑似预防接种异常反应信息管理系统数据分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(2):121-131, 200.
- [54] 李兰娟, 任红. 传染病学 [M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:55.
- [55] 高静韬, 刘宇红. 2019 年世界卫生组织全球结核病报告要点解读 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(3):161-166.
- [56] 刘剑君, 么鸿雁. 我国结核病的流行现状和防治对策 [J]. 预防医学论坛, 2006, 12(5):3.
- [57] 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 等. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8):485-508.
- [58] 赵大海, 徐飏. 结核病与贫穷 [J]. 中国防痨杂志, 2004, 26(3):177-179.
- [59] 周平, 张敏, 周北燕, 等. 卡介苗接种后婴儿细胞免疫状态研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(1):73-75.
- [60] Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2014, 349:g4643.
- [61] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(4):470-480.
- [62] 陈才, 高艳霞, 韩凤. 310 例早产儿卡介苗接种后免疫效果回顾性分析 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(7):190-191.
- [63] 李克莉, 刘大卫, 武文娣, 等. 2009—2010 年全国卡介苗疑似预防接种异常反应监测分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(3):252-260, 281.
- [64] 胡冉, 刘元宝, 康国栋, 等. 2015—2017 年江苏省卡介苗不良反应监测分析 [J]. 江苏预防医学, 2019, 30(2):193-194.
- [65] 彭晓雯. 中国 9 省卡介苗预防接种安全性监测分析评价 [D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2011.
- [66] 彭晓雯. 卡介苗预防接种安全性综述 [J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(6):558-563.
- [67] Rani SH, Vijayalakshmi V, Sunil K, et al. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination [J]. Indian Pediatr, 1998, 35(2):123-127.
- [68] Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(3):285-295.
- [69] 应文静. 卡介苗感染的遗传免疫缺陷研究 [D]. 上海:复旦大学, 2012.
- [70] 曾雪霞, 陈碧玉, 潘婷婷, 等. 海南省 2008—2018 年常见卡介苗预防接种不良反应处置 [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(4):459-463.
- [71] 陈凤, 蒋利萍, 朱朝敏. 小儿卡介苗接种不良反应 73 例临床分析 [J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(12):747-749.
- [72] Camiel EF, Morcillo AM, Blotta MH, et al. Immunogenicity and safety of combined intradermal recombinant hepatitis B with BCG vaccines at birth [J]. Vaccine, 2008, 26(5):647-652.
- [73] Ehrenfeld E, Dimingo E, Ross RP, et al. The picornaviruses [M]. Washington DC: ASM Press, 2010:155.
- [74] Committee on Typing of the National Foundation for Infantile Paralysis. Immunologic classification of poliomyelitis viruses. I. A cooperative program for the typing of one hundred strains [J]. Am J Hyg, 1951, 54(2):191-204.
- [75] Sabin AB. Epidemiologic patterns of poliomyelitis in different parts of the world [C]. The First International Poliomyelitis Conference, 1992.
- [76] World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014—recommendations [J]. Vaccine, 2014, 32(33):4117-4118.
- [77] World Health Organization. Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the global eradication of poliomyelitis [C]. Geneva, 2003.
- [78] Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al. Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2360-2369.
- [79] Duintjer Tebbens RJ, Pallansch MA, Kim JH, et al. Oral poliovirus vaccine evolution and insights relevant to modeling the risks of circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPVs) [J]. Risk Anal, 2013, 33(4):680-702.
- [80] Duintjer Tebbens RJ, Pallansch MA, Thompson KM. Modeling the prevalence of immunodeficiency-associated long-term vaccine-derived poliovirus excretors and the potential benefits of antiviral drugs [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1):379.
- [81] World Health Organization. Grading of scientific evidence—table III: antibody persistence [EB/OL]. [2020-09-08]. http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_duration_protection.pdf.
- [82] Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication—the Americas, 1994 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1994, 43(39):720-722.
- [83] Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication—Western Pacific Region, October 2000 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2001, 50(1):1-3.
- [84] Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication—European Region, June 2002 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51(26):572-574.
- [85] World Health Organization. Polio-free certification of the WHO South-East Asia Region, March 2014 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2014, 89(44):500-504.
- [86] Faden H, Modlin JF, Thoms ML, et al. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses [J]. J Infect Dis, 1990, 162(6):1291-1297.
- [87] Plotkin SA, Orenstein WA, Paul A, et al. Vaccines [M]. 6th ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2011.
- [88] 李克莉, 张丽娜, 叶家楷, 等. 中国 2017 年疑似预防接种异常反应监测 [J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(1):9-18.
- [89] 连文远, 刁连东, 徐爱强. 计划免疫学 [M]. 第 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社, 2001:15-33.
- [90] 宁桂军, 高源, 吴丹, 等. 中国 2011—2017 年百日咳流行病学

- 特征分析[J].中国疫苗和免疫, 2018, 24(3):264-267, 273.
- [91] 中国慢性病预防与控制. 卫生部公布我国伤害预防报告[J]. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(5):409.
- [92] 陈秀丽, 徐岷田. 无细胞百白破联合疫苗安全性和免疫原性研究[J].医学研究杂志, 2008, 37(10):115-116.
- [93] 胡家全, 李贵凡, 胡月梅, 等. 吸附无细胞百白破联合疫苗的安全性和免疫原性研究[J]. 江苏预防医学, 2017, 28(1):9-11, 14.
- [94] 来亦超, 马福宝, 张晋琳, 等. 无细胞百白破联合疫苗安全性和免疫原性研究[J].现代预防医学, 2007, 34(22):4250-4252, 4255.
- [95] 黄莉荣, 李艳萍, 张庶民, 等. 无细胞百白破联合疫苗的安全性及免疫原性研究[J].应用预防医学, 2009, 15(2):111-114.
- [96] 田秀梅, 潘红星, 张艺颀, 等. 吸附无细胞百白破联合疫苗的安全性及免疫原性研究[C]. 第三次全国免疫诊断暨疫苗学术研讨会论文集, 南京, 2007:183-188.
- [97] 李艳萍, 李凤祥, 侯启明, 等. 中国婴幼儿接种吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗的安全性和免疫原性研究[J].中华流行病学杂志, 2011, 32(8):808-815.
- [98] 邹光荣, 兰红, 李恒星, 等. 吸附无细胞百白破联合疫苗的安全性[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(11):1637-1640.
- [99] 刘大卫, 郭飏, 曹玲生, 等. 吸附无细胞和全细胞百白破联合疫苗上市后预防接种安全性的比较分析[J].中国疫苗和免疫, 2008, 14(2):97-102.
- [100] 邓新娅, 李秀岭, 魏章华, 等. 无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗大规模上市后安全性观察[J].中国疫苗和免疫, 2018, 24(2):182-185.
- [101] 白云骅, 李淑萍, 丁舒, 等. 北京市朝阳区 12 241 名婴幼儿三个部位接种无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗安全性分析[J].中华预防医学杂志, 2020, 54(9):953-957.
- [102] 胡云峰. 接种百白破疫苗致过敏性紫癜合并紫癜性肾炎 1 例分析[J].海峡预防医学杂志, 2016, 22(1):78-79.
- [103] Rota PA, Brown K, Mankertz A, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology[J]. J Infect Dis, 2011, 204 (Suppl 1):S514-523.
- [104] Rota PA, Featherstone DA, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2009, 330(6):129-150.
- [105] Wu L, Bai Z, Li Y, et al. Wild type mumps viruses circulating in China establish a new genotype[J]. Vaccine, 1998, 16(2-3):281-285.
- [106] 肖芳, 施勇, 龚甜, 等. 2014 年江西省流行性腮腺炎感染状况及部分健康人群流行性腮腺炎抗体水平调查[J].实验与检验医学, 2017, 35(2):156-159.
- [107] 司源, 马钰, 李平, 等. 2011 年陕西省流行性腮腺炎病毒株基因型别分析[J].中华疾病控制杂志, 2014, 18(2):176-177.
- [108] 陈萌, 崔爱利, 王斌, 等. 北京市 2016 年发现流行性腮腺炎 G 基因型病毒[J].病毒学报, 2017, 33(5):706-711.
- [109] 李东, 陈致飞, 杨秀惠, 等. 福建省 2005—2017 年流行性腮腺炎疫情及病原学监测分析[J].中华流行病学杂志, 2018, 39(10):1356-1361.
- [110] World Health Organization. Rubella virus nomenclature update: 2013[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2013, 88(32):337-343.
- [111] 王常银, 朱贞, 徐爱强, 等. 2000—2007 年山东省风疹病毒分子流行病学研究[J].病毒学报, 2010, 26(6):471-476.
- [112] 周淑洁, 朱贞, 陈霞, 等. 安徽省 1999—2011 年风疹病毒分子流行病学研究[J].中国疫苗和免疫, 2013, 19(2):136-141.
- [113] 朱贞, 许文波, 毛乃颖, 等. 2003—2007 年中国风疹病毒基因特征分析[J].病毒学报, 2008, 24(1):7-16.
- [114] Stadlmann S, Lenggenhager DM, Alves VA, et al. Histopathologic characteristics of the transitional stage of measles-associated appendicitis: case report and review of the literature[J]. Hum Pathol, 2011, 42(2):285-290.
- [115] Ivancic-Jelecki J, Baricevic M, Santak M, et al. The first genetic characterization of a D4 measles virus strain derived from a patient with subacute sclerosing panencephalitis[J]. Infect Genet Evol, 2013, 17(3):71-78.
- [116] 朱军礼, 王凤英, 金祝平, 等. 疫苗时代麻疹临床症状特征分析及监测病例定义评价[J].中国疫苗和免疫, 2010, 16(5):430-434.
- [117] 田军, 田维. 流行性腮腺炎患者 80 例的临床特点[J].中国社区医师, 2018, 34(22):50, 52.
- [118] 李思阳, 李德春, 田英俊. 6 956 例流行性腮腺炎流行病学及临床特点调查分析[J].中国现代医生, 2016, 54(28):128-130, 169.
- [119] 李燕, 马静, 殷大鹏. 风疹疫苗:世界卫生组织立场文件[J].中国疫苗和免疫, 2011, 17(6):565-568.
- [120] Frey TK. Molecular biology of rubella virus[J]. Adv Virus Res, 1994, 44(44):69-160.
- [121] Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(4):571-587.
- [122] 蓝荣伟. 全球麻疹流行病学研究进展[J].热带医学杂志, 2013, 13(12):1557-1560.
- [123] 张未, 许红梅. 全球麻疹的流行病学研究进展[J].国际检验医学杂志, 2011, 32(1):73-75.
- [124] 赵苗苗, 苏琪茹, 马超, 等. 中国 2005—2016 年风疹突发公共卫生事件流行病学特征[J].中国疫苗和免疫, 2019, 25(3):243-247.
- [125] He H, Chen E, Chen H, et al. Similar immunogenicity of measles-mumps-rubella (MMR) vaccine administered at 8 months versus 12 months age in children[J]. Vaccine, 2014, 32(31):4001-4005.
- [126] 陈洁, 陈深侠, 凌罗亚, 等. 国产麻疹流行性腮腺炎风疹联合疫苗初免效果及免疫程序探讨[J].中国计划免疫, 2006, 12(3):215-217.
- [127] 刘国华, 方悍华, 冯子健, 等. 冻干麻疹-腮腺炎-风疹三联活疫苗免疫安全性及免疫学效果观察[J].中华流行病学杂志, 2002, 23(6):435-437.
- [128] 刘卫民, 何梅英, 卓菲. 国产麻疹-腮腺炎-风疹联合疫苗与麻疹疫苗的免疫效果评价[J].实用预防医学, 2010, 17(9):1754-1755.
- [129] 陶育晖, 杨晓智, 李刚, 等. 长春市 2006 年健康人群麻疹、风疹、腮腺炎抗体水平分析[J].中国卫生工程学, 2007, 6(6):372-374.
- [130] 武滨, 俞爱琴, 李晋玲, 等. 麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗扩大免疫安全性及免疫效果研究[J].山西医药杂志, 2009, 38(3):250-251.
- [131] 何寒青, 严睿, 马燕丽, 等. 4 岁儿童麻疹-流行性腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗加强免疫的安全性和免疫原性观察[J].中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(1):62-66.
- [132] 胡家瑜, 施燕, 倪莹莹, 等. 麻疹-流行性腮腺炎-风疹联合疫苗 2 剂免疫的效果观察[J].中国计划免疫, 2004, 10(4):221-224.
- [133] 符剑, 何寒青, 陈恩富, 等. 国产与进口麻疹-流行性腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗的免疫原性和安全性观察[J].中国疫苗

- 和免疫, 2013, 19(3):222-226, 249.
- [134] 储艳, 陆玉忠, 陶红, 等. 国产麻疹风联合减毒活疫苗的安全性及免疫原性[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(6):707-710.
- [135] 吴艳梅. 国产与进口麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗免疫原性与安全性的系统评价[J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(12):61-64.
- [136] Levin A, Burgess C, Garrison LP, et al. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation[J]. J Infect Dis, 2011, 204 (Suppl 1):98-106.
- [137] 梁祁, 周伟忠, 李靖欣, 等. 麻疹风疹联合减毒活疫苗的安全性及免疫原性观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(12):1490-1493.
- [138] 刁琳琪, 张延炀, 康锴, 等. 麻疹-风疹联合疫苗的安全性和免疫原性观察[J]. 中国计划免疫, 2006, 126:495-496.
- [139] Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps[J]. Lancet, 2008, 371(9616):932-944.
- [140] World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017-Recommendations[J]. Vaccine, 2019, 37(2):219-222.
- [141] 王玲, 吕宏亮, 王世文, 等. 儿童流行性腮腺炎血清流行病学及疫苗免疫效果研究[J]. 中国计划免疫, 2002, 8(1):36-38.
- [142] 傅传喜, 梁建华, 王大虎, 等. 疫苗对流行性腮腺炎保护效果的配对病例对照研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(5):448-451.
- [143] 徐维祯, 张国民, 梁爽, 等. 流行性腮腺炎减毒活疫苗免疫学效果和保护效果的系统评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(5):426-430, 450.
- [144] 张晓曙, 李红, 唐宇, 等. 国产单价腮腺炎减毒活疫苗加强免疫的免疫原性和安全性观察[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(5):535-538.
- [145] World Health Organization. Mumps virus vaccines[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82(7):51-60.
- [146] Peltola H, Jokinen S, Paunio M, et al. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 12(8):796-803.
- [147] 马超, 郝利新, 苏琪茹, 等. 世界卫生组织 194 个成员国麻疹、流行性腮腺炎、风疹减毒活疫苗常规免疫程序、报告接种率与发病水平现状分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(3):241-247, 254.
- [148] 周春碚, 肖达勇, 夏宇, 等. 重庆市武隆县某小学流行性腮腺炎暴发疫情调查[J]. 实用预防医学, 2017, 24(7):844-848.
- [149] 吕海英, 王翠玲. 流行性腮腺炎疫苗在学校暴发疫情中的保护效果[J]. 中国学校卫生, 2015, 36(12):1845-1847.
- [150] 宋会荣, 贾娜. 不同流行性腮腺炎疫苗接种率及剂次保护效果比较评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(48):296.
- [151] 李海军. 麻疹-风疹联合疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹联合疫苗儿童初免安全性及免疫学效果观察[D]. 中国疾病预防控制中心, 2010.
- [152] 梁燕, 张颖丽, 廖芸, 等. F 基因型腮腺炎减毒活疫苗的临床前安全性评价[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(5):30-34.
- [153] World Health Organization, 刘文婷, 李艺星. 世界卫生组织关于流行性乙型脑炎的立场文件(2015 年 2 月)[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(6):716-720.
- [154] 吴丹, 尹遵栋, 李军宏, 等. 中国 2014—2018 年流行性乙型脑炎流行病学特征[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(1):1-4.
- [155] 敖坚, 俞永新, 吴惠英. SA14-14-2 减毒活疫苗对人体的安全性和免疫性[J]. 中华微生物学和学杂志, 1983, 3(4):245-248.
- [156] 贾丽丽, 郑铮, 俞永新. 流行性乙型脑炎流行区内儿童接种乙脑减毒活疫苗后的免疫应答[J]. 中国人兽共患病杂志, 1995, 11(6):343-344.
- [157] 刘欣玉, 鲁旭, 赵丹华, 等. 乙型脑炎减毒活疫苗对中国主要流行基因型毒株的免疫效果[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(9):1006-1009.
- [158] Gatchalian S, Yao Y, Zhou B, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live, attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants[J]. Vaccine, 2008, 26(18):2234-2241.
- [159] 周荔葆, 赵新, 吴翔涛, 等. Vero 细胞乙型脑炎灭活疫苗的接种反应及免疫效果观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2009, 22(8):809-811.
- [160] 陈品全, 周本立, 马文信, 等. SA14-14-2 株乙型脑炎活疫苗流行病学效果观察[J]. 中国生物制品学杂志, 1992, 5(3):135-137.
- [161] 周本立, 贾丽丽, 许先兰, 等. 流行性乙型脑炎减毒活疫苗大面积接种后安全性和流行病学效果的 5 年观察[J]. 中华流行病学杂志, 1999, 20(1):38-41.
- [162] 周本立, 张岷, 陈品全, 等. 流行性乙型脑炎活疫苗 11 年的流行病学效果[J]. 中国生物制品学杂志, 2001, 14(3):183-185.
- [163] Bista MB, Banerjee MK, Shin SH, et al. Efficacy of single-dose SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis: a case control study[J]. Lancet, 2001, 358(9284):791-795.
- [164] Ohrr H, Tandan JB, Sohn YM, et al. Effect of single dose of SA 14-14-2 vaccine 1 year after immunisation in Nepalese children with Japanese encephalitis: a case-control study[J]. Lancet, 2005, 366(9494):1375-1378.
- [165] Tandan JB, Ohrr H, Sohn YM, et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization[J]. Vaccine, 2007, 25(27):5041-5045.
- [166] Kaltenbock A, Dubischar-Kastner K, Schuller E, et al. Immunogenicity and safety of IXIARO (IC51) in a Phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age[J]. Vaccine, 2010, 28(3):834-839.
- [167] Dubischar-Kastner K. Safety and immunogenicity of the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO®, IC51, in Filipino children aged 2 months to <18 years [C]. The Asia Pacific Travel Health Conference, 2012.
- [168] Takeshita N, Lim CK, Mizuno Y, et al. Immunogenicity of single-dose Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in Japanese adults[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(4):238-242.
- [169] 马文信, 俞永新, 王寿贵, 等. 流行性乙型脑炎活疫苗大面积人体接种的安全性和血清学效果观察[J]. 中国生物制品学杂志, 1993, 6(4):188-191.
- [170] Liu ZL, Hennessy S, Strom BL, et al. Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomized trial with 26, 239 subjects[J]. J Infect Dis, 1997, 176(5):1366-1369.
- [171] Liu Y, Lin H, Zhu Q, et al. Safety of Japanese encephalitis live attenuated vaccination in post-marketing surveillance in Guangdong, China, 2005-2012[J]. Vaccine, 2014, 32(15):1768-1773.
- [172] 尹遵栋, 罗会明, 高君, 等. 流行性乙型脑炎灭活疫苗(非洲绿猴肾细胞)和减毒活疫苗不同接种方案的安全性观察分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(3):195-200.

- [173] 李永成, 张之伦, 张颖, 等. 冻干流行性乙型脑炎灭活疫苗(非洲绿猴肾细胞)和减毒活疫苗序贯免疫的安全性评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(2):155-157.
- [174] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2016年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(2):81-86.
- [175] 中华人民共和国国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第三部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:333.
- [176] World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2011, 86(47):521-539.
- [177] 国家卫生健康委员会. 流行性脑脊髓膜炎诊断:WS 295-2019[S]. 北京:中国标准出版社, 2019:1-15.
- [178] 中华预防医学会, 姚开虎, 刘钢. 脑膜炎奈瑟菌感染的临床学进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(2):238-242.
- [179] 中华预防医学会, 吴疆. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(1):96-101.
- [180] Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, et al. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination[J]. J Infect Dis, 1998, 178(3):870-874.
- [181] Vodopija I, Baklaic Z, Hauser P, et al. Reactivity and immunogenicity of bivalent (AC) and tetravalent (ACW135Y) meningococcal vaccines containing O-acetyl-negative or O-acetyl-positive group C polysaccharide[J]. Infect Immun, 1983, 42(2):599-604.
- [182] 张延龄, 张晖. 疫苗学[M]. 北京:科学出版社, 2004:156.
- [183] Baxendale HE, Davis Z, White HN, et al. Immunogenetic analysis of the immune response to pneumococcal polysaccharide[J]. Eur J Immunol, 2000, 30(4):1214-1223.
- [184] Ambrosch F, Fau-Wiedermann G, Wiedermann G, Fau-Crooy P, Fau-George AM, et al. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine[J]. Bull World Health Organ, 1983, 61(2):317-323.
- [185] Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease[J]. N Engl J Med, 2006, 355(14):1466-1473.
- [186] 潘金仁, 陈会红, 李寿俊, 等. A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗6月龄儿童初次免疫效果[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(5):511-514.
- [187] 秦才珍, 王宏军, 陶红, 等. 不同剂量A/C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗免疫学效果评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(5):462-465.
- [188] 周海, 李亚南, 谈晔, 等. A、C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗免疫效果观察[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8):737-738.
- [189] Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US air force personnel[J]. J Infect Dis, 1994, 169(4):847-852.
- [190] 徐鹭, 路坚, 丁筱竹. 南京市健康儿童流脑A群和C群抗体水平监测及A+C群流脑疫苗免疫效果分析[J]. 现代预防医学, 2009, 36(11):2048-2049, 2051.
- [191] 郑佳, 朱向国, 刘刚, 等. A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗的免疫原性及免疫持久性观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(7):707-710.
- [192] 董柏青, 叶强, 崔萱林, 等. A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性评估[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(5):417-421.
- [193] 何莉, 李荣成, 李亚南, 等. A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(5):422-425.
- [194] 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 2010—2012年中国脑膜炎球菌疫苗预防接种不良反应监测分析[J]. 中国药物评价, 2014, (2):117-121, 128.
- [195] World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines: June 2012 - recommendations[J]. Vaccine, 2013, 31(2):285-286.
- [196] Sun XJ, Zhang GM, Zhou RJ, et al. Changes in the epidemiology of hepatitis A in three socio-economic regions of China, 1990-2017[J]. Infect Dis Poverty, 2019, 8(1):80.
- [197] Ma F, Yang J, Kang G, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated hepatitis A vaccine in healthy Chinese children aged 18 months to 16 years: results from a randomized, parallel controlled, phase IV study[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(9):811.e9-811.e15.
- [198] Liu XE, Wushouer F, Gou A, et al. Comparison of immunogenicity between inactivated and live attenuated hepatitis A vaccines: a single-blind, randomized, parallel-group clinical trial among children in Xinjiang Uighur Autonomous Region, China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(7):1460-1465.
- [199] Zheng H, Chen Y, Wang F, et al. Comparing live attenuated and inactivated hepatitis A vaccines: an immunogenicity study after one single dose[J]. Vaccine, 2011, 29(48):9098-9103.
- [200] 王华庆, 随海田. 甲型肝炎减毒活疫苗保护效果的meta分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(1):1-6.
- [201] Sun X, Wang F, Zheng H, et al. The impact of expanded program on immunization with live attenuated and inactivated hepatitis A vaccines in China, 2004-2016[J]. Vaccine, 2018, 36(10):1279-1284.
- [202] Wang Z, Chen Y, Xie S, et al. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in Zhejiang Province, China: increased susceptibility in adults[J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153804.
- [203] Cui F, Liang X, Wang F, et al. Development, production, and postmarketing surveillance of hepatitis A vaccines in China[J]. J Epidemiol, 2014, 24(3):169-177.
- [204] Levine H, Kopel E, Anis E, et al. The impact of a national routine immunisation programme initiated in 1999 on hepatitis A incidence in Israel, 1993 to 2012[J]. Euro Surveill, 2015, 20(7):3-10.
- [205] Souto F, de Brito WI, Fontes C. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil[J]. Vaccine, 2019, 37(6):771-775.
- [206] Im JH, Woo HT, Ha B, et al. Effectiveness of single-dose administration of inactivated hepatitis A virus vaccination in the Republic of Korea armed forces, 2013-2016[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(5):537-539.
- [207] Rao S, Mao JS, Motlekar S, et al. A review of immunogenicity and tolerability of live attenuated hepatitis A vaccine in children[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(12):3160-3165.
- [208] 梁辉, 潘雪娇, 郭静, 等. 浙江省2010—2014年甲型肝炎疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(6):647-651, 635.
- [209] Shi N, Rasuli A, Thollot Y. Safety of two doses of an inactivated hepatitis A vaccine given 6 months apart in healthy toddlers, children, and adolescents aged 12 months to 15 years in China: a phase IV study[J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 15(3):748-754.
- [210] 许涤沙, 李克莉, 武文娣, 等. 中国2016年疑似预防接种异常反应监测数据分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(3):299-309, 322.