

流行性脑脊髓膜炎的流行趋势变化与其疫苗接种

徐颖华, 徐苗, 叶强

中国食品药品检定研究院卫生部生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室, 北京 102629

摘要: 在过去几十年, 随着疫苗的广泛使用, 不同国家和地区引起流行性脑脊髓膜炎(简称流脑)病原体的血清群也发生了变迁。本文将脑膜炎球菌疫苗免疫接种、感染人群、不同区域和国家流脑的流行趋势及其内在机制研究进展进行综述, 为进一步了解流脑流行趋势变化与其疫苗接种和后续制定免疫策略提供参考。

关键词: 流行性脑脊髓膜炎; 流行趋势; 疫苗接种; 感染人群

中图分类号: R515.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2022)08-1015-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.08.031

Changes in the epidemic trend of meningitis and its vaccination

XU Ying-hua, XU Miao, YE Qiang

Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products,
National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Corresponding authors: YE Qiang, E-mail: qiangyee@nifdc.org.cn; XU Miao, E-mail: xumiao@nifdc.org.cn

Abstract: In the past few decades, with the widespread use of vaccines, the serogroups of pathogens causing epidemic cerebrospinal meningitis (ECM) in different countries and regions have also changed. This article reviews the research progress on immunization with meningococcal vaccine, infection population, epidemic trend of ECM in different regions and countries and its mechanism so as to further understand the variations in the epidemic trend and vaccination of ECM and provide references for subsequently developing immunization strategies.

Keywords: epidemic cerebrospinal meningitis; epidemic trend; vaccine immunization; infection population

流行性脑脊髓膜炎(简称流脑)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)引起的一种严重急性呼吸道传染病。根据细菌表面荚膜多糖的不同, Nm 可分为 12 个血清群, 但绝大多数流脑病例是由 A、B、C、W、X 和 Y 血清群菌株所引起^[1-2]。流脑为全球流行性疾病, 在世界各地均有病例报道。由于其传染性强、隐性感染携带率高和病死率高等特点, 且 10%~20% 的存活者可能会有脑部损伤、失聪等后遗症, 严重影响了人们生命健康^[3-4]。随着脑膜炎球菌疫苗的广泛使用, 不同国家和地区流脑发病率大幅度下降。但在 2019 年, 全世界统计报道仍有 250 万流脑病例, 其中包括近 20 万死亡病例^[5], 尤其是在非洲撒哈拉以南的“脑膜炎带”还存在流脑高发率区域, 局部甚至有流脑疫情暴发^[1,6]。在 2020 年, WHO 发布了《2030 年战胜脑膜炎》计划书, 提出“消除流脑作为流行病流行, 将疫苗可预防流脑病例和死亡人数减少 80%”的

远景目标^[7]。

在过去几十年, 随着流脑疫苗的广泛使用, 不同国家和地区流脑流行优势血清群也发生了变迁, 推测可能与 Nm 菌株变异、不同血清群脑膜炎球菌疫苗接种等因素相关, 原有的疫苗可能对新出现的血清群 Nm 失去了免疫保护效力^[6,8]。因此, 为了进一步了解脑膜炎流行趋势变化与其疫苗接种, 本文将流脑疫苗免疫接种、感染人群、不同区域和国家脑膜炎流行趋势及其内在机制研究进展进行综述, 以期后续制定疫苗免疫预防策略提供参考。

1 脑膜炎球菌疫苗的免疫接种策略

接种疫苗是预防流脑最有效、最经济的方法。最早用于人类接种的是脑膜炎球菌多糖疫苗(meningococcal polysaccharide vaccine, MPV), 至今已有近 50 年历史^[1]。但由于流脑多糖抗原为胸腺非依赖性抗原, 2 岁以下婴幼儿免疫应答较弱, 仅能诱导产生短暂的免疫反应, 对加强剂量的反应较差。因此, 研究人员通过使用载体蛋白与多糖抗原偶联以诱导 T 细胞介导的免疫反应, 成功开发了脑膜炎球菌多糖结合疫苗, 可在不同年龄组诱导良好免疫反应, 且保护性持久^[9-10]。

目前, 上市的脑膜炎球菌疫苗主要包括 A、C、W、

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1603900)和医学微生物资源平台运行与服务(NIMR-2019)

作者简介: 徐颖华, 博士, 研究员, 主要从事细菌基因组学与疫苗质量控制研究工作。

通信作者: 叶强, E-mail, qiangyee@nifdc.org.cn; 徐苗, E-mail, xumiao@nifdc.org.cn。

Y 群单价和多价 MPV 及多糖结合疫苗 (meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV), 部分国家还使用相关联合疫苗, 例如中国企业生产的 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合 b 型流感嗜血杆菌结合联合疫苗^[1,11]。此外, 针对 B 群 Nm 感染广泛保护的多组分蛋白 B 群脑膜炎球菌疫苗 (serogroup B meningococcal four component vaccine, 4CMenB) 也分别于 2013 年在英国和 2015 年在美国获得批准, 该疫苗由三种重组蛋白抗原即包含奈瑟氏菌粘附素 A、奈瑟氏菌肝素结合抗原和 H 因子结合蛋白 (factor H binding protein, fHbp), 以及新西兰流行菌株制备的外膜囊泡组成^[12]。另一种仅含二种 fHbp 异变体重组蛋白的 B 群流脑疫苗 (recombinant fHbp serogroup B meningococcal vaccine, rLP2086) 于 2014 年在美国获得许可, 2017 年在欧盟获得许可, 推荐用于 10~25 岁人群免疫接种^[13]。

不同国家由于脑膜炎流行疫情以及使用疫苗的不同, 免疫接种策略也不尽相同。在美国, 常规免疫推荐在 11~12 岁人群中接种 A、C、W、Y 群脑膜炎多糖结合疫苗 (serogroup A、C、W and Y meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-ACWY), 而对于一些特殊人群例如 HIV 感染、无脾或补体缺失人群建议优先考虑接种脑膜炎疫苗, 并建议基于临床的决策, 16~23 岁人群免疫接种 2 针 rLP2086 或 4CMenB 疫苗^[14]。2005 年, 美国免疫实施咨询委员会 (advisory committee on immunization practices, ACIP) 推荐 MPCV-ACWY 用于 11~12 岁青少年人群免疫接种, 在 2011 年, 推荐在 16 岁加强免疫。2015 年, ACIP 又推荐 B 群流脑疫苗用于 10 岁及其以上青少年和成年人免疫接种。当前, 有二种 B 群流脑疫苗被批准在美国免疫接种。

在 1999—2006 年期间多个欧洲国家, 例如英国、西班牙、荷兰、爱尔兰, 针对日益增长的 C 群 Nm 流行疫情, 将 C 群脑膜炎多糖结合疫苗 (serogroup C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-C) 纳入国家免疫规划。但到了 2016 年, 基于英国本土已经很少报告 C 群 Nm 感染病例, 该国免疫接种联合委员会建议 3 月龄婴幼儿不再接种 MPCV-C 基础免疫, 而在婴幼儿 12 月月龄时接种 Hib/MPCV-C 联合疫苗以及在 14 岁人群接种 MPCV-ACWY 的免疫策略保持不变^[15]。当前在德国, 推荐在 12~23 月龄婴幼儿接种一针 MPCV-C, 也可在 2~17 岁未接种的人群中进行补种。而在法国要求婴幼儿在 5 和 12 月龄时需接种二针 MPCV-C, 并建议在 2~24 岁未接种的人群进行疫苗补种免疫^[16]。

在中国, 按照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序

及说明 (2021 版)》建议, 婴幼儿 6 月龄、9 月龄各接种 1 剂 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗 (serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-A)。然后在 3 周岁、6 周岁各接种 1 剂 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗 (serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-AC)^[17]。

2 不同年龄人群的流脑发病率

在 <1 岁人群中的流脑发生率最高, 其次在 1~5 岁人群中仍保持较高的发病率水平。通常在年龄较大儿童中, 流脑的发病率趋于下降, 但在青少年和成年青年时期, 发病率会再次上升。而老年人群的发病率再次下降。婴儿中流脑的致死率比年龄较大的儿童高, 但通常在 65 岁以上的成年人中最高^[18-19]。

在北美和欧洲, B 群 Nm 是婴儿中与流脑相关最常见的血清型^[19]。来自欧洲的最新监测数据表明, B 群流脑是 24 岁以下所有年龄段至少 70% 的流脑病例的病原体^[18]。所占比例随年龄下降而下降, 但在 65 岁以上群体中仍保持相对较高水平。2008—2011 年在欧洲 <1、1~4 岁和 25~49 岁的年龄组中, 观察到 Y 血清群的流脑大量增加。在英格兰和威尔士, 2009 年 Y 血清群的流脑发生率最高的人群是 15~19 岁, 45~64 岁和 65 岁以上的人群^[20]。在美国, 血清型 Y 流脑常见于老年人^[21]。

在中国, 2015—2017 年, 年均报告流脑发病率最高为 <1 岁人群, 为 0.125/10 万。而全国流脑报告病例主要以 10~19 岁人群为主, 占报告病例数 34.15% (111 例), 其次是 1~9 岁人群, 占 29.54% (96 例)^[22-23]。在 2015—2019 年实验室确诊病例中, 0~4、5~9 岁病例均以 B 群流脑为主, 分别占该年龄组病例总数的 58.6% 和 55.0%; 而在 10~14 和 >15 岁人群分别以 C 群为主与其他及未分群病例为主, C 群分别占 57.8% 和 22.8%, 其他及未分群分别占 17.2% 和 33.7%^[23]。

3 不同区域和国家脑膜炎流行趋势

流行病学调查发现不同的区域和国家存在不同血清群 Nm 的流行, 同一地区流行血清群 Nm 可随时间发生改变。本文仅列举非洲、欧洲、澳大利亚、美国和中国代表性区域和国家的研究进展。

3.1 非洲 非洲撒哈拉脑膜炎带是世界上流脑发病率最高的地区, 流脑发病率曾高达到 100/10 万~800/10 万, 该区域涵盖 26 个国家/地区, 人口近 3 亿。每 5~12 年就会发生一次大规模流脑流行, 个别国家的报告率高达 1 000/10 万 (即人口的 1%)。病死率在 6.6%~10.0% 之间^[24]。调查发现撒哈拉脑膜炎带流脑疫情暴发绝大多数是由于 A 群 Nm 引起。2010 年在

WHO、比尔和梅琳达·盖茨基金会等资助下,专门研发一款 A 群多糖结合疫苗 (serogroup A meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-A) 疫苗用于该区域人群的免疫接种。到 2016 年,已超过 2.35 亿的 1~29 岁人群接受了单剂 MPCV-A 疫苗的免疫接种,统计数据显示疫苗免疫接种导致 2010—2015 年期间该区域流脑病例减少了 57%,A 群 Nm 确诊感染病例减少了 99%^[25]。在 2016—2017 年期间,A 群 Nm 感染仅占 2 897 例确诊流脑病例的 0.8%,流脑流行病学发生了变化,目前大多数流脑病例是由 C、W 和 X 群 Nm 引起^[24]。

3.2 欧洲 近年来,绝大多数欧洲国家的流脑病例呈现减少趋势。根据欧盟统计报道,流脑的发病率从 1999 年的 1.9/10 万下降到 2007 年的 1.1/10 万。2017 年欧盟 30 个国家报告的确诊流脑病例仅为 3 221 例,发病率为 0.62/10 万。当前主要流行菌群为 B 群 Nm,此外 W 群和 Y 群 Nm 也在其中一些国家流行^[6]。

在英国,自 1990 年起,流脑病例及其死亡人数的增加,1999 年批准了 MPCV-C 疫苗上市,随后许多其他欧洲国家免疫计划程序也纳入该疫苗^[15-16]。在所有引入 MPCV-C 之后几年中,与 C 群相关的流脑病例呈比例下降。2011 年,在欧洲报道 73.6% 流脑病例是由 B 群 Nm 感染,而 C 群仅占 14.4%^[26]。此外,Y 群 Nm 感染病例在一些欧洲国家呈现逐渐增加趋势。例如在瑞典,2011—2013 年,约 50% 的流脑病例是由 Y 群 Nm 引起的^[27]。自 2009 年以来,英格兰和威尔士的 W 群 Nm 引起流脑发病率持续增加;在 2013—2014 年,15% 的流脑病例与 W 群 Nm 有关^[28]。其他欧盟国家也出现类似流行趋势,因此,推荐使用 MPCV-ACWY 用于不同年龄人群的免疫接种。

2015 年 9 月,英国成为第一个将 4CMenB 纳入国家计划免疫程序中,研究数据显示,与疫苗接种前相比较,B 群流脑感染病例减少了 50%。随着 B 群流脑疫苗的免疫接种,当前在英国及其他欧盟国家的 B 群流脑感染病例处于近三十年病病例数最少时期^[1,12]。

3.3 澳大利亚 在澳大利亚流脑病例为法定报告传染病,每一季度在线更新相关病例数。自 2003 年引入 MPCV-C 后,流脑相关病例显著减少。调查发现在 2002—2015 年期间,B 群和 W 群 Nm 为最主要流行血清群,值得特别关注的是,在 2015 和 2017 年还曾暴发过较大规模的 W 群流脑疫情^[29]。从 2018 年 7 月起,MPCV-ACWY 取代了 MPCV-C,推荐在 12 月龄婴幼儿人群接种;自 2019 年 4 月,推荐用于 14~16 岁青少年接种。流行病学调查发现,自 2011 年起澳大利亚

Y 群 Nm 引起流脑病例逐步增加,在 2017 年报道 Y 群流脑感染病例数量高达 75 例,占总病例 19%,远多于 2014—2016 年期间报道的 40、22 和 12 例^[30]。

3.4 美国 过去几十年来,美国流脑流行病学发生了巨大变化,近 5 年的流脑发病率处于历史低位,均低于 0.5/10 万。研究人员比较引进四价 ACWY 流脑结合疫苗前 (2000—2005 年) 和后 (2006—2011 年),发现 B、C 和 Y 群 Nm 为流脑相关最流行菌群^[31]。而在 2006—2015 年期间统计报道的 599 例流脑中,B、C、W 和 Y 群 Nm 感染所占比例分别为 38%、24%、7% 和 30%^[32]。美国的流脑病例主要呈散发性的,但小规模在疫情暴发相对常见。在 2008—2017 年期间,B 群 Nm 引起暴发疫情共有 11 次,导致 53 例病例和 3 例死亡^[33]。

3.5 中国 流脑一直是中国最严重的公共卫生问题之一,1980 年之前曾发生过数次全国性大流行。按统计报道,1967 年,流脑发病率曾高达 403/10 万,约 300 万病例,其中包括 16 万死亡病例,绝大多数由 A 群 Nm 引起^[11,22]。在 1984 年 MPV-A 纳入常规免疫计划以后,A 群相关流脑病例显著下降。从 1990 年代开始起,其发病率下降到并维持在 1/10 万以下。然而在 2003 年,安徽出现了 C 群 Nm 流脑暴发流行疫情,血清群发生明显变迁,并逐渐向其他省市传播和扩散趋势,并引起数次暴发和许多零星病例。因此,在 2008 年,中国免疫规划程序中纳入了 MPV-AC,随着免疫策略的改变,有效控制了 C 群流脑的流行,全国流脑发病也呈持续下降的趋势,2017、2018、2019 年发病数分别为 118、104、111 例,发病率均低于 0.01/10 万^[11]。

2015—2019 年,我国流脑实验室检测结果显示,流脑病例血清群分布以 B 群病例为主,其他依次为 C、A、W、Y 群及未分群病例^[23]。而在中国不同省份和区域,存在不同优势流行 Nm 血清群。例如在新疆,主要流行血清群为 A 群,在广东、河南、浙江则主要分布为 B 群,在河北、河南主要分布为 C 群,而 W 群 Nm 所引起的病例主要散在分布在北京、广东、河北等省份。在广东、天津、浙江、宁夏发现 Y 群 Nm 引起的流脑病例,而其他及不可分群流脑病例主要发生在广东、河北、湖南等。反映中国流脑血清群持续变迁,分布呈现多元化,流行地区和人群分布发生明显变化^[22-23]。

4 不同流行趋势的内在分子进化机制

分子进化对于细菌适应性至关重要,是细菌的基因变异与自然环境选择的结果。通过了解不同血清群 Nm 流行趋势,探寻其分子进化的规律,为更好地预防和控制流脑提供科学指导。

4.1 基因转移和重组 基因转移和重组在 Nm 基因组多态性发挥重要作用。研究发现 Nm 基因组中 2 000 个 DNA 序列可促进细菌从其他 Nm 菌株或种属相近的菌株(例如其他奈瑟菌)摄取外源 DNA^[34]。在美国 B 群 Nm 引起流脑暴发证实起初病原体为 B 群 ST32 克隆群,几年后,发现 C 群 ST32 菌株感染病例,绝大多数 C 群 Nm 的荚膜转换主要来自 B 群遗传谱系,将细菌荚膜聚合酶中 B 群 $\alpha 2 \rightarrow 8$ 聚唾液酸转变成 $\alpha 2 \rightarrow 9$ 聚唾液酸转,可能与这些血清群在荚膜编码基因序列相似相关^[35],结果也表明定植在鼻咽部中不同血清群 Nm 菌株可通过转化和等位基因交换导致细菌在体内进行荚膜转换。

此外,通过基因转移的方式将 Nm 适应性进化成不同的克隆流行群。研究发现在英国自 2009 年, W 群 Nm 引起的流脑病例显著增加,2013—2014 年 W 群 Nm 引起的流脑病例所占比例上升至 15%,进一步分析发现几乎所有 W 群 Nm 属于 ST11 克隆群,且引起症状较轻^[28]。在中国上海地区,1985 年之前 Nm 流行菌群为 A 群 CC5 和 CC1 克隆群,但研究发现 2005—2013 年血清型 C 或 B 群 CC4821 已成为上海流脑优势克隆群^[36],同时也证实在 CC4821 菌株存在广泛的重组事件,助力细菌早期克隆进化,形成侵袭力强的优势克隆^[37]。Nm 通过基因组遗传多态性,发生适应性进化,在不断变化的环境中,逃避宿主的免疫防御。

4.2 插入序列(insertion sequence, IS) IS 是在细菌基因组中长度为数百个 bp 到一两千个 bp 之间不等转位元件。Nm 全基因组分析结果含有大量多拷贝的 IS 元件,包括 IS1301、IS1016、IS1106 和 IS1655^[38]。在荚膜合成 *cssA* 编码基因序列中存在一个 IS1301 元件。在 10%~50% 无荚膜 Nm 菌株 *cssA* 基因中均存在该 IS 元件^[39]。体外研究证实将 *cssA* 基因的 IS 序列敲除后,荚膜表达量能显著提高。由于 *cssA* 基因中 IS1301 元件的插入引起细菌表面脂寡糖唾液酸丢失,影响与细菌黏附能力^[40]。此外, Nm 菌株 *cps* 基因座也发现有 IS1301 序列插入,也证实与抑制荚膜合成相关^[41]。西班牙分离三株 C 群 ST11 菌株被发现能抵御结合疫苗诱导杀菌抗体。进一步研究发现这些菌株荚膜合成基因非翻译区域中插入了 IS1301,引起 *css* 和 *ctr* 操纵子转录表达上升,促进荚膜的形成。最终逃避杀菌抗体作用^[42]。

5 结束语

流行病学研究表明,不同地理区域的流脑菌株血清群分布存在明显差异。也正是本区域的流行病学调

查结果为脑膜炎球菌疫苗的研发和免疫策略制定提供了科学指导。随着不同流脑疫苗的广泛使用,有效减少了疫苗相关的血清群特异性流脑。尽管迄今为止 Nm 菌株荚膜转换和血清群漂移仅在部分国家和地区发现,但现有疫苗中未涵盖的血清群(例如非洲的血清群 X 和中国的血清群 B)或不常用的疫苗(例如欧洲的血清群 Y)中所含血清群的流行率有所增加。这些流行现状也提示,必须加强流脑监测,提高实验室检测能力,了解我国不同血清群流行特征和不同人群免疫接种水平,为更加真实评估我国流脑疾病负担奠定基础,从而为后续免疫策略的调整提供科学指导。另一方面, B 群 CC4821 克隆群正在逐渐成为我国优势流行 Nm 菌群,且其分子特征不同于国际上已上市两种 B 群疫苗,建议我们在研发 B 群疫苗应基于本国流行菌群进行开发,以便更好的控制 B 群流脑的流行。

参考文献

- [1] Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against meningococcal diseases[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(10): 1521.
- [2] 夏昕, 方明礼, 覃迪, 等. 湖南省新发 X 群 Y 群流行性脑脊髓膜炎病例菌株的病原学特征分析[J]. *实用预防医学*, 2021, 28(11): 1295-1298.
- [3] Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(7): 777-779.
- [4] Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic review of invasive meningococcal disease: sequelae and quality of life impact on patients and their caregivers[J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(4): 421-438.
- [5] Global Burden of Disease Collaborative Network. Global burden of disease study 2019 (GBD 2019). United States Institute for Health Metrics and Evaluation, Seattle (2019) [EB/OL]. (2020-01-20) [2021-06-07]. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>.
- [6] Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination[J]. *J Infect*, 2020, 81(4): 483-498.
- [7] WHO. WHO Defeating bacterial meningitis by 2030 [EB/OL]. (2020-05-01) [2021-06-07]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/meningitis-2030.pdf>.
- [8] Presa J, Findlow J, Vojicic J, et al. Epidemiologic trends, global shifts in meningococcal vaccination guidelines, and data supporting the use of MenACWY-TT vaccine: a review[J]. *Infect Dis Ther*, 2019, 8(3): 307-333.
- [9] Sherman AC, Stephens DS. Serogroup A meningococcal conjugate vaccines: building sustainable and equitable vaccine strategies[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19(5): 455-463.
- [10] Dhillon S, Pace D. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT; Nimenrix): a review[J]. *Drugs*, 2017, 77(17): 1881-1896.
- [11] Xu Y, Li Y, Wang S, et al. Meningococcal vaccines in China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7): 2197-2204.
- [12] Parikh SR, Newbold L, Slater S, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with

- corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007–08 and 2014–15: a qualitative and quantitative assessment [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(7): 754–762.
- [13] Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, et al. A phase 3, randomized, active – controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults [J]. *Vaccine*, 2016, 34(12): 1465–1471.
- [14] CDC. Recommended child and adolescent immunization schedule [EB/OL]. (2021–02–12) [2021–06–07]. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html#note-mening>.
- [15] Public Health England. Removal of the infant dose of MenC conjugate vaccine given at three months[EB/OL]. (2016–03–24) [2021–06–07]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/512311/2016_MenC_infant_schedule_letter-FINAL__1_.pdf.
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine scheduler [EB/OL]. (2020–01–30) [2021–06–07]. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
- [17] 国家卫生健康委.国家免疫规划疫苗儿童免疫程序(2021 年版) [EB/OL]. (2021–02–23) [2021–06–07]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3581/202103/590a8c7915054aa682a8d2ae8199e222.shtml>.
- [18] Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002–2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine [J]. *J Infect*, 2013, 66(1): 48–56.
- [19] Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Investigators of the Canadian immunization monitoring program, ACTive (IMPACT) outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(8): e27–35.
- [20] Ladhani SN, Lucidarme J, Newbold LS, et al. Invasive meningococcal capsular group Y disease, England and Wales, 2007–2009 [J]. *Emerg Infect Dis*. 2012, 18(1): 63–70.
- [21] Raccoosin JA, Whitney CG, Conover CS, et al. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991–1997 [J]. *JAMA*, 1998, 280(24): 2094–2098.
- [22] 李军宏, 吴丹, 尹遵栋, 等. 2015—2017 年中国流行性脑脊髓膜炎流行特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(2): 159–163.
- [23] 李军宏, 吴丹, 温宁, 等. 2015–2019 年中国流行性脑脊髓膜炎血清分布特征 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(3): 241–244.
- [24] Mustapha MM, Harrison LH. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challenges [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(5): 1107–1115.
- [25] Tiffay K, Jodar L, Kiency MP, et al. The evolution of the meningitis vaccine project [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(Suppl 5): S396–S403.
- [26] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe [EB/OL]. (2011–01–01) [2021–06–11]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>.
- [27] Broker M, Emonet S, Fazio C, et al. Meningococcal serogroup Y disease in Europe: continuation of high importance in some European regions in 2013 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(9): 2281–2286.
- [28] Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(4): 578–585.
- [29] System. NNDS disease notification rates, Australia, 1991 to 2018 and year – to – date notifications for 2019. Australian Government Department of Health [EB/OL]. (2019–02–01) [2021–06–11]. http://www9.health.gov.au/cda/source/rpt_2.cfm.
- [30] Health AG. Invasive meningococcal disease national surveillance report—with a focus on men—31 March 2018. Australian Government Department of Health [EB/OL]. (2018–03–31) [2021–06–11]. [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/\\$File/1Jan–31Mar2018–Consol–Invasive–Men–W.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/$File/1Jan–31Mar2018–Consol–Invasive–Men–W.pdf).
- [31] Wang X, Shutt KA, Vuong JT, et al. Changes in the population structure of invasive *Neisseria meningitidis* in the United States after quadrivalent meningococcal conjugate vaccine licensure [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(12): 1887–1894.
- [32] MacNeil JR, Blain AE, Wang X, et al. Current epidemiology and trends in meningococcal disease – United States, 1996–2015 [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(8): 1276–1281.
- [33] Soeters HM, McNamara LA, Blain AE, et al. University – based outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup B, United States, 2013–2018 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(3): 434–440.
- [34] Ambur OH, Frye SA, Tnjum T. New functional identity for the DNA uptake sequence in transformation and its presence in transcriptional terminators [J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(5): 2077–2085.
- [35] Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(1): 271–276.
- [36] Guo Q, Mustapha MM, Chen M, et al. Evolution of sequence type 4, 821 clonal complex meningococcal strains in China, from prequinolone to quinolone era, 1972–2013 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(4): 683–690.
- [37] Chen M, Harrison OB, Bratcher HB, et al. Evolution of sequence type 4821 clonal complex hyperinvasive and quinolone – resistant meningococci [J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(4): 1110–1122.
- [38] Parkhill J, Achtman M, James KD, et al. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491 [J]. *Nature*, 2000, 404(6777): 502–506.
- [39] Hammerschmidt S, Muller A, Sillmann H, et al. Capsule phase variation in *Neisseria meningitidis* serogroup B by slipped – strand mispairing in the polysialyltransferase gene (siaD): correlation with bacterial invasion and the outbreak of meningococcal disease [J]. *Mol Microbiol*, 1996, 20(6): 1211–1220.
- [40] Bartley SN, Tzeng YL, Heel K, et al. Attachment and invasion of *Neisseria meningitidis* to host cells is related to surface hydrophobicity, bacterial cell size and capsule [J]. *PLoS One*, 2013, 8:e55798.
- [41] Dolan – Livengood JM, Miller YK, Martin LE, et al. Genetic basis for nongroupable *Neisseria meningitidis* [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(10): 1616–1628.
- [42] Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(6): 1423–1434.