

疫情期间中国儿童免疫接种现状及研究进展

焦富勇¹, 马 芬¹, 李思琼¹, 杨 雪², 冯 阳³

¹陕西省人民医院, 陕西 西安

²西安医学院临床医学系, 陕西 西安

³安康市人民医院, 陕西 安康

Email: 3105089948@qq.com

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月19日; 发布日期: 2021年1月28日

摘 要

预防接种是预防、控制乃至消除传染疾病最经济有效的手段,也是政府为群众提供的最基本公共卫生服务项目之一。每年4月25日为中国儿童预防接种宣传日,因新冠肺炎封城抗疫,预防接种暂时停止。我国对新冠疫情的快速控制,儿童预防接种工作有序展开。新中国成立70年来,我国公共卫生事业特别是传染病防控取得了举世瞩目的成就,这与疫苗接种密不可分。本文旨在对我国疫情防控下的疫苗接种工作开展,国内I、II类疫苗种类及接种程序,以及由于疫情或其它不可控因素,造成儿童未及时接种疫苗后的补种办法,和我国目前疫苗研究及创新疫苗的应用发展进行概括和梳理。

关键词

传染病, 疫苗, 预防接种, 免疫规划, 进展

Current Status and Research Progress of Chinese Children's Immunization during the Epidemic Situation

Fuyong Jiao¹, Fen Ma¹, Siqiong Li¹, Xue Yang², Yang Feng³

¹Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

²Department of Clinical Medicine, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

³Shaanxi Ankang People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Email: 3105089948@qq.com

Received: Dec. 25th, 2020; accepted: Jan. 19th, 2021; published: Jan. 28th, 2021

Abstract

Vaccination is the most economical and effective means to prevent, control and even eliminate infectious diseases, and it is also one of the most basic public health service items provided by the government to the masses. Every year, April 25th is the Publicity Day for Children's Vaccination in China. Due to the new crown pneumonia, the city is closed to fight the epidemic, and the vaccination is temporarily suspended. China's rapid control of the COVID-19 has started in an orderly manner with child vaccinations. In the 70 years since the founding of the People's Republic of China, public health, especially the prevention and control of infectious diseases, has made world-renowned achievements, which are inseparable from vaccination. This article aims to summarize and sort out the vaccination work under the prevention and control of the COVID-19 in China, the types of domestic Class I and II vaccines and the vaccination procedures, the methods for replanting children after they are not vaccinated in time due to the epidemic or other uncontrollable factors, and the vaccine research and application development of innovative vaccines.

Keywords

Infectious Diseases, Vaccine, Vaccination, Immunization Program, Progress

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

预防接种是预防、控制乃至消除传染疾病最经济有效的手段，也是政府为群众提供的最基本公共卫生服务项目之一。儿童预防接种的普及使全国疫苗可预防疾病发病率降至历史最低水平[1]。每年4月25日为中国儿童预防接种宣传日，因新冠肺炎封城抗疫，预防接种不得不暂告一段时间。疫情重重，但抗疫与预防接种一样重要不能耽误，预防接种也是预防儿童传染病的重要措施和方法。幸运的是我国由于疫情的快速控制，目前儿童预防接种工作也已经在逐步恢复。世卫组织、联合国儿童基金会和疫苗和免疫全球联盟收集的数据表明，由于COVID-19大流行，至少8000万1岁以下儿童可能无法常规接种疫苗，波及至少68个国家停止常规疫苗接种。世卫组织总干事谭德塞(Tedros Adhanom Ghebreyesus)博士在新闻稿中说：“免疫是公共卫生历史上最强大和最基本的疾病预防工具之一。COVID-19大流行对免疫规划的破坏可能会破坏几十年来在麻疹等疫苗可预防疾病方面取得的进展。”根据发布的消息，数十个国家已经推迟了针对脊髓灰质炎、脑膜炎、黄热病、伤寒、霍乱、破伤风和麻疹、腮腺炎和风疹的疫苗接种运动。联合国儿童基金会执行主任亨丽埃塔·福尔(Henrietta H. Fore)在新闻稿中说：“我们不能让我们抗击一种疾病的努力以牺牲我们抗击其他疾病的长期进展为代价。”“我们有对付麻疹、小儿麻痹症和霍乱的有效疫苗。虽然情况可能要求我们暂时停止某些免疫努力，但这些免疫必须尽快重新开始，否则我们就有可能把一场致命的疫情变成另一场”[2]。

2. 疫苗接种的意义

世界上通过免疫预防疾病的实践最早起源于中国。1727年俞茂鲲《痘科金镜赋集解》记载，明隆庆年间(1567年~1572年)安徽太平县首创种痘法。1962年，卫生部发布《种痘办法》，1963年发布《预防

接种工作实施办法》，在广大城市对免疫对象按免疫程序进行四种疫苗(卡介苗、脊灰糖丸、百白破、麻疹)的适时接种，在农村则主要开展冬春季的突击接种。20世纪60年代初，我国通过接种牛痘疫苗消灭了天花，较世界卫生组织(WHO)1980年宣布全球根除天花早了10多年。2000年，我国成功消除脊髓灰质炎，并一直维持无脊灰状态至今[3]。2012年，我国消除了新生儿破伤风。历史上肆虐的麻疹、流脑、乙脑、白喉等多种严重的疫苗可预防传染病，发病率现已降至历史最低水平[4]。通过新生儿接种乙肝疫苗，从源头上切断乙肝母婴传播，5岁以下儿童乙肝表面抗原携带率已从1992年的9.67%降至2014年的0.32%，中国乙肝防控被WHO誉为“21世纪公共卫生领域的伟大成就”[5]。1978年，我国全面启动计划免疫工作，不断增加免疫规划疫苗种类，从原来四苗防六病到五苗防七病。2008年，我国实施扩大免疫规划项目，将可预防儿童12种疾病的疫苗纳入国家免疫规划。我国逐步实现了以省、县、乡为单位免疫规划疫苗接种率达到85%以上的目标，目前已实现中国疾控中心同时成立国家免疫规划技术工作组，为NIAC提供技术支持，标志着我国免疫规划发政策制定在循证决策方面又迈进了一大步。2019年底实施的《中华人民共和国疫苗管理法》，从疫苗生产、流通和预防接种等全过程。贯彻“四个最严”的精神，进一步增强了接种疫苗的信心和安全[6]。

3. 中国儿童疫苗的情况及分类

3.1. 中国儿童疫苗情况

由于中国国情与欧美国家不同，国外的疫苗指南并不能直接应用于国内。例如，与多数国家应用的甲型肝炎病毒甲醛灭活疫苗相比，国内更多的采用的是免疫原性更强的自研减毒活疫苗(表1)[7][8]；乙型脑炎(简称乙脑)病毒因为在欧美、澳洲等地发病率较低，无需疫苗广泛防护，所以欧美各国均未将该疫苗列入常规计划中，我国则由于该病传播风险度较高，将其列入I类计划疫苗防护，且与发达国家通用的灭活疫苗不同，我国广泛使用的是减毒活疫苗[9]。

Table 1. Major types of vaccines in China

表 1. 中国主要疫苗种类

疫苗类型	疫苗名称	
减毒活疫苗	麻腮风疫苗及相应的二联及单苗、乙型脑炎减毒活疫苗、甲型肝炎减毒活疫苗、口服脊髓灰质炎减毒活疫苗、5价轮状病毒疫苗、水痘疫苗、卡介苗(含卡介苗活菌体)	
全病毒疫苗	脊髓灰质炎灭活疫苗、乙型脑炎灭活疫苗、甲型肝炎灭活疫苗、肠道病毒71型(EV71)灭活疫苗、流感全病毒灭活疫苗、狂犬疫苗	
灭活疫苗	毒素蛋白	百白破疫苗及百破疫苗、乙型肝炎重组疫苗、流感病毒裂解疫苗、人乳头状瘤病毒样颗粒疫苗
	组分疫苗	A群流行性脑脊髓膜炎(简称流脑)多糖疫苗、A群C群流脑多糖疫苗、ACYW35流脑多糖疫苗、23价肺炎链球菌多糖疫苗
	多糖抗原结合蛋白	流脑A+C结合疫苗、13价肺炎链球菌结合疫苗、b型流感嗜血杆菌结合疫苗
其它疫苗	以百白破为基础的联合疫苗：DTaP-Hib(四联疫苗)、DTaP-Hib-IPV(五联疫苗)	

注：DTaP-Hib：白喉、破伤风、无细胞性百日咳、b型流感嗜血杆菌混合疫苗；DTaP-Hib-IPV：白喉、破伤风、无细胞性百日咳、b型流感嗜血杆菌、灭活脊髓灰质炎混合疫苗。

3.2. 中国儿童疫苗的分类

我国儿童疫苗目前分类两类，一类为免疫计划内疫苗，又称为I类疫苗，是国家规定纳入计划免疫，属于免费疫苗，是从宝宝出生后国家要求必须进行接种的；第二类为免疫计划外疫苗，又称为II类疫苗，

是自费疫苗,可以根据宝宝自身情况、各地区不同状况及家长经济状况而定(表 2) [10]。

Table 2. Chinese children's immunization schedule and non-immunization schedule vaccines
表 2. 中国儿童免疫计划内与非免疫计划疫苗

免疫计划内(免费)	非免疫计划内(自费)
卡介苗、乙型肝炎重组疫苗、口服脊髓灰质炎减毒活疫苗、脊髓灰质炎灭活疫苗、百白破疫苗及百破疫苗、A 群流脑多糖疫苗、麻腮风疫苗、乙型脑炎减毒活疫苗、甲型肝炎减毒活疫苗、A 群 C 群流脑多糖疫苗	5 价轮状病毒疫苗、13 价肺炎链球菌结合疫苗、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗、DTaP-Hib (四联疫苗)、DTaP-Hib-IPV (五联疫苗)、脊髓灰质炎灭活疫苗、流脑 A + C 结合疫苗、肠道病毒 71 型(EV71)灭活疫苗、乙型脑炎灭活疫苗、水痘疫苗、甲型肝炎灭活疫苗、流感全病毒灭活疫苗、流感病毒裂解疫苗、ACYW35 流脑多糖疫苗、23 价肺炎链球菌多糖疫苗、人乳头状瘤病毒样颗粒疫苗

3.2.1. 中国儿童免疫规划内疫苗具体情况

1) 卡介苗

卡介苗是两位法国细菌学家卡默德和介兰在 20 世纪初发明的。中国卡介苗的接种始于 1933 年,由王良医生从法国引入,他在重庆建立起中国第一个卡介苗实验室,开启了中国研究培育卡介苗的先河[11]。每年结核病死亡人数为成年人 200~300 万、儿童 10 万左右。BCG 是全球使用最早的菌苗之一。目前,我国的结核病发病率约为 61/10 万,总体上属于低发病率国家;但我国地域辽阔,各地区之间的发病率相差巨大,高的地区在 200/10 万以上,低的地区在 30/10 万以下,但是我国又是发病率快速下降的国家,这也正是归功于卡介苗的接种[12]。

我国是从 1978 年正式提出计划免疫的概念,并将卡介苗纳入计划免疫内。我国卡介苗的接种程序为出生 24 小时之内;若未及时接种,小于 3 月龄者直接补种;3 月龄至 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;大于等于 4 岁儿童不予补种。

2) 乙型肝炎疫苗

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus HBV)病原体引起的,以肝脏炎性病变为主,并可引起多器官损害的一种严重危害人类健康的传染病。乙型肝炎广泛流行于世界各国,无一定的流行期,一年四季均可发病,主要侵犯儿童和青壮年,部分患者转化成肝硬化或肝癌。乙肝是世界上三大顽症之一,全世界乙肝带毒者约 3.5 亿人,而我国是乙肝高发区,在我国乙型肝炎病毒写携带者有 1 亿多人,占我国人口的 10%左右,占世界乙型肝炎病毒携带者的 50%以上。1991 年卫生部颁布了“全国实施乙肝疫苗免疫接种规程”,将乙肝疫苗纳入计划免疫管理。国产乙肝疫苗是 1975 年研制出来的,研制者陶其敏是北大人民医院肝病研究所首任所长。第一代乙肝疫苗为血源疫苗,由于其生产能力等方面受到限制,逐渐被采用新技术也更安全有效的基因工程重组疫苗所替代。从 1992 年 1 月 1 日起,在全国推行乙肝疫苗接种工作,并规定血源乙肝疫苗使用期限截止至 2000 年底,2001 年以后全部使用基因工程乙肝疫苗[13]。

我国乙肝免疫接种程序总共 3 剂次:分别为 0、1、6 月龄。出生 24 小时以内未及时接种,优先安排第 1 剂次接种。对于乙肝表面抗原阳性的母亲所生儿童,亦需要及时接种第 2 剂次、第 3 剂次乙肝疫苗;补种时,第 1 剂与第 2 剂接种间隔 ≥ 28 天,第 2 剂与第 3 剂间隔应 ≥ 60 天。

3) 脊髓灰质炎疫苗

脊髓灰质炎(简称脊灰)是由脊灰 I、II、III 型病毒引起,主要通过粪-口途径在人与人之间传播的急性肠道传染病。感染后部分患者可发生弛缓性麻痹,同时留下不可逆的终身瘫痪后遗症,接种疫苗是预防、控制和消灭该病最安全、有效、经济的手段。我国是从 1978 年将脊髓灰质炎疫苗纳入计划免疫内。在我国目前采用 2 剂脊灰灭活疫苗(Inactivated polio vaccine IPV)与 2 剂 I + III 型脊灰减毒活疫苗(I + III 型, bOPV)联合序贯免疫接种[14]。

我国脊灰免疫接种程序总共 4 剂次：分别为 2、3、4 月龄及 4 岁。补种原则：<4 岁儿童未达到 3 剂应补种完成 3 剂，≥4 岁儿童维达成 4 剂应补种完成 4 剂。补种时遵循先接种脊灰灭活疫苗，再接种脊灰减毒活疫苗的免疫程序，前 3 剂的剂次间隔 ≥ 28 天。

4) 白喉 - 百日咳 - 破伤风疫苗

百日咳是一种传染性强的疾病，由百日咳鲍特菌所引起[15]。20 世纪 90 年代以来，尽管百日咳疫苗接种覆盖率很高，但一些国家仍陆续出现了百日咳复发流行，且发病率和局部暴发病例呈大幅上升趋势，青少年和成人百日咳病例显著增多，也成为婴幼儿感染的主要传染源[16]。1973 年中国将百白破联合疫苗(Diphtheria, Pertussis and Tetanus Combination Vaccine DTaP)纳入免疫规划后[17]，百日咳的预防控制取得了显著成绩。百日咳年平均发病率由实施免疫规划前的 20 世纪 60 年代 100/10 万，70 年代 200/10 万，降低至实施免疫规划后的 1/10 万[18] [19]。百白破疫苗，它是由百日咳疫苗、精制白喉和破伤风类毒素按适量比例配制而成，用于预防百日咳、白喉、破伤风三种疾病。百破疫苗则是由百日咳疫苗与破伤风类毒素组成。我国目前使用的吸附无细胞百日咳疫苗、白喉和破伤风类毒素类混合疫苗(吸附无细胞百白破)。

我国百白破免疫接种程序总共 4 剂次：分别为 3、4、5 月龄及 18 月龄；百破为 1 剂次：6 岁。补种原则：3 月龄至 5 岁未完成百白破疫苗接种的儿童，需要使用百白破疫苗补齐 4 剂次，前 3 剂每剂接种间隔 ≥ 28 天，第 4 剂与第 3 剂接种间隔 ≥ 6 月。≥6 岁接种百白破和百破累计 < 3 剂的儿童，6 至 11 岁使用百破(儿童型)补齐 3 剂，≥12 岁使用百破(成人及青少年用)补齐 3 剂，第 2 剂与第 1 剂接种间隔 1 至 2 月，第 3 剂与第 2 剂接种间隔 6 至 12 个月。

5) 脑膜炎双球菌疫苗

流行性脑脊髓膜炎是由感染脑膜炎奈瑟菌所致经呼吸道传播的急性化脓性脑膜炎，简称流脑[20]，其死亡率为 10%~15%，治愈患者也易伴有长期的后遗症。脑膜炎奈瑟菌是目前世界范围内较为常见的一种细菌性脑膜炎致病菌，按其表面特异性多糖抗原不同，可分为 A、B、C、D、I、K、L13、W135、X、Y、Z、29E 等亚群，我国以 A 群为主要流行菌群，近年来，C 群流脑发病率逐步上升，C 群流脑在局部地区流行或爆发[21]。目前我国流脑疫苗(Meningococcal vaccine Men V)有多糖疫苗(MPV)和结合疫苗(MCV)，其中 A 群流脑多糖疫苗(MPV-A) 2 剂和 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(MPV-AC) 2 剂已纳入国家免疫规划疫苗[22]。

我国流脑免疫接种程序总共 4 剂次：分别为 6、9 月龄接种 2 剂次 A 群流脑；3 岁、6 岁接种 2 剂次 A 群 C 群流脑。补种原则：未完成 A 群流脑多糖疫苗接种，<24 月龄儿童使用 A 群流脑多糖疫苗补齐 2 剂，两剂接种间隔 ≥ 3 月；≥24 月龄儿童使用 A 群 C 群流脑多糖疫苗补齐 2 剂，两剂接种间隔 ≥ 3 年，不再补种 A 群流脑多糖疫苗。第 1 剂 A 群 C 群流脑多糖疫苗与第 2 剂 A 群流脑多糖疫苗接种间隔 ≥ 12 个月。

6) 乙脑疫苗

在我国又称为流行性乙型脑炎(简称乙脑)，是由日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus JEV)引起的急性中枢神经系统传染病，临床以高热、惊厥、意识障碍及脑膜刺激征为主，病死率可达 10%，幸存者约 15%有后遗症。2010 年我国卫生部公布的甲乙类法定报告传染病发病数及死亡数排序中，乙脑分别位于第 15 位和第 7 位[23]，严重威胁着人民生命健康。目前乙脑疫苗有灭活疫苗和减毒活疫苗两种，我国 2007 年将乙脑减毒活疫苗纳入了计划免疫程序之中，灭活乙脑疫苗属于 II 类自费疫苗。

我国乙脑减毒活疫苗免疫接种程序总共 2 剂次：8 月龄及 2 岁。补种原则：未完成乙脑疫苗接种，如果使用乙脑减毒活疫苗进行补种，应补齐 2 剂，两剂接种间隔 ≥ 12 个月；如果使用乙脑灭活疫苗进行补种，应补齐 4 剂，第 1 剂与第 2 剂接种间隔为 7 至 10 天，第 2 剂与第 3 剂接种间隔为 1 至 12 个月，第 3 剂与第 4 剂接种间隔 ≥ 3 年。

7) 麻疹 - 风疹 - 腮腺炎疫苗

麻疹、腮腺炎、风疹是具有高度传染性的经呼吸道传播的病毒性疾病。其中麻疹可引发高烧和皮疹，并造成失明、脑炎或死亡。腮腺炎病毒可导致腮腺炎症、发烧、头痛和肌肉酸痛，并可引起病毒性脑膜炎等严重并发症。风疹在儿童中通常症状较轻，但在怀孕早期感染风疹可能导致胎儿死亡或先天性风疹综合征，进而导致严重的大脑、心脏、眼睛及耳朵的先天缺陷。由于儿童作为极易感人群，感染麻疹、腮腺炎、风疹可产生严重的后果，但目前世界范围内最好的方式就是通过接种麻疹、腮腺炎、风疹相应疫苗来预防三种疾病的发生，WHO 建议所有国家应当规划进行全面覆盖的麻疹免疫接种，并采用联合疫苗，比如麻风(Measles and Rubella Vaccine, MR)、麻腮风(Measles, Mumps, Rubella Vaccine, MMR)或麻腮风水痘来同时预防相应疾病的发生[24] [25]。早在 1965 年我国已经开始接种麻疹疫苗，目前纳入免疫规划内的疫苗替换为麻腮风三联减毒活疫苗。

我国麻腮风减毒活疫苗免疫接种程序总共 2 剂次：8 月龄及 18 月龄。对于已经满 8 月龄剂 18 月龄的儿童，应优先安排麻腮风疫苗接种。未完成 2 剂含麻疹成分疫苗接种的>24 月龄儿童，使用麻腮风疫苗补齐；两剂次接种间隔 ≥ 28 天。

8) 甲肝疫苗

甲型肝炎(简称甲肝)是由甲肝病毒(Hepatitis A virus HAV)引起的一种以肝脏损害为主的肠道传染病，主要发生在亚洲、非洲等发展中国家，我国是甲肝的高发流行区[26] [27]。甲肝流行情况与当地的卫生状况密切相关，有明显的季节性，常呈周期性爆发流行，传染源是急性期病人和亚临床感染者[28]。大量实践证明，接种甲肝疫苗仍是控制 HAV 感染的最有效的途径。截止至 2007 年，包括中国和美国在内的 27 个国家已将甲肝疫苗纳入国家免疫规划，随着甲肝防御性疫苗的应用，我国甲肝的感染率和发病率呈现逐年下降的良好趋势[27] [29]。甲肝疫苗目前有甲肝灭活疫苗以及甲肝减毒活疫苗，我国是 2008 年 5 月将甲肝减毒活疫苗列入扩大免疫疫苗之一，甲肝灭活疫苗属于 II 类自费疫苗。

我国甲肝减毒活疫苗免疫接种程序为 1 剂次：18 月龄。甲肝灭活疫苗接种程序共 2 剂次：18 月龄、2 岁。补种原则：未接种过甲肝疫苗的>24 月龄的儿童，应补齐 1 剂甲肝减毒活疫苗。如果使用甲肝灭活疫苗进行补种，应补齐 2 剂，接种间隔 ≥ 6 个月。如已接种过 1 剂甲肝灭活疫苗，但是无条件接种第 2 剂甲肝灭活疫苗时，可使用 1 剂甲肝减毒活疫苗完成补种，接种间隔 ≥ 6 个月。

3.2.2. 中国非免疫计划内疫苗

1) 13 价肺炎球菌疫苗

肺炎球菌是引起儿童肺炎、脑膜炎、菌血症等严重疾病的主要病原菌，也是引起急性中耳炎和鼻窦炎等的常见病因。肺炎球菌性疾病是全球严重的公共卫生问题之一，给全球儿童和成人带来了严重的健康威胁和沉重的经济负担，尽早采用疫苗预防可有效降低其发病率和死亡率[30]。13 价肺炎球菌多糖蛋白结合疫苗(PCV13)是继 7 价肺炎球菌多糖蛋白结合疫苗(PCV7)以来血清型覆盖率最广的肺炎球菌结合疫苗，包括 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 和 23F 等 13 个血清型的荚膜多糖，可在婴幼儿体内诱导产生有效的保护性抗体，发挥很好的免疫效果。据世界卫生组织(WHO)估算，2008 年约 47.6 万<5 岁儿童死于 PDs，PDs 是全球<5 岁儿童疫苗可预防的首要死因[31]，且发展中国家 PDs 的发病率和死亡率远高于发达国家，中国<5 岁儿童 PDs 病例数位列全球第二，占总病例数的 12% [32]。我国目前批准的 PCV13 推荐免疫程序为 2、4、6 月龄进行基础免疫，12~15 月龄加强免疫。

2) 手足口疫苗

手足口病(Hand, Foot and Mouth Disease, HFMD)属于急性传染性疾病，以肠道病毒感染为主要病原，特别是 EV71。过去的 20 年里，HFMD 在世界范围内，特别是亚太地区频频暴发[33]，少数患儿并发病

毒性脑炎、脑干脑炎、肺水肿、急性弛缓性麻痹等重症甚至死亡[34]。HFMD 已成为亚太地区重要的公共卫生问题之一。我国研发的 EV-A71 疫苗已于 2015 年 12 月率先获批[35]。我国手足口疫苗免疫接种共 2 剂次：起始 6 月龄、7 月龄，两剂次间隔 ≥ 28 天。

3) 口服轮状病毒减毒活疫苗

轮状病毒(Rotavirus, RV)是全球 5 岁以下儿童严重的脱水性腹泻的主要致病原因。据世界卫生组织(WHO)估计, 每年因 RV 感染导致的门诊病例可达 2500 多万例, 住院病例 200 多万例[36]。口服轮状病毒减毒活疫苗的应用, 将对降低 RV 胃肠炎的发病率和死亡率有重要的意义[37]。目前, 国外大规模生产和使用的 ORV 主要为五价人-牛重配 ORV。我国生产和使用的主要是单价兰州羊 ORV。进口五价口服免疫接种程序共 3 剂次: 起始 6 周龄, 最晚不超过 32 周龄, 两剂之间间隔 4 至 10 周, 最长不超过 10 周。国产单价口服免疫接种程序共 3 剂: 起始月龄 6 周龄, 两剂间隔时间 ≥ 12 个月。

4) B 型流感嗜血杆菌

b 型流感嗜血杆菌是引起脑膜炎、肺炎、菌血症、会厌炎和心包炎等侵袭性感染的主要病原体之一, 5 岁以下儿童是主要感染对象。随着 b 型流感嗜血杆菌疫苗(Haemophilus Influenzae type b Vaccine, Hib)在一些发达国家和地区的大规模应用, b 型流感嗜血杆菌引起的感染发病率迅速下降, 但在未引入 Hib 的国家和地区, b 型流感嗜血杆菌引起的感染仍是严重的公共卫生问题之一。据世界卫生组织(WHO)统计, 全球每年有 38.6 万人死于 b 型流感嗜血杆菌感染的疾病, 且死者主要分布在发展中国家。我国目前尚无统一的 Hib 免疫程序, 有专家推荐 5 岁以下儿童采用 2 剂次或 3 剂次的基础免疫程序[38]。

5) 水痘疫苗

水痘是水痘-带状疱疹病毒(Varicella-Zoster Virus, VZV)原发感染引起的发疹性疾病, 以分批出现泛发全身皮肤和粘膜的水疱伴发热为特征, 儿童好发, 传染性强。水痘有自限性, 但免疫缺陷者感染可并发肺炎、脑膜脑炎等, 孕期感染可导致新生儿水痘综合征。水痘痊愈后, 病毒可潜伏于脊髓后根神经节等部位, 当机体抵抗力降低时病毒被激活复制导致带状疱疹[39] [40]。接种水痘减毒活疫苗(简称水痘疫苗)是最有效的预防措施。水痘减毒活疫苗在日本已经使用多年。1995 年, 该疫苗在美国获准生产, 并被推荐在 1~12 岁的儿童中使用。其效果可达到 90%, 接种后即使出现感染, 患儿的临床症状也较轻, 通常无发热, 水痘皮疹也不超过 50 个。我国水痘疫苗免疫接种程序共 2 剂次: 1 岁、2 岁, 两剂次间隔 ≥ 12 个月。

6) 非免疫规划内疫苗补种

在优先安排国家免疫规划疫苗接种的基础上, 对非免疫规划疫苗推迟接种者, 建议继续使用同种类非免疫规划疫苗完成后续剂次的接种。因疫情导致接种推迟, 如受种者接种年龄已超出疫苗使用说明书, 除口服轮状病毒疫苗外, 其它疫苗可在受种者或其监护人知情同意后, 继续完成剩余剂次接种; 如受种者或其监护人不同意, 则取消后续接种。

4. 儿童疫苗的研究进展

4.1. 多价疫苗

引起手足口病(HFMD)的肠道病毒多达十几种, 肠道病毒 71 型(EV-A71)和柯萨奇病毒 A 组 16 型(CV-A16)交替或共同流行引发世界多个国家或地区手足口病暴发[41] [42]。2010 年后, CV-A6、CV-A10 等病原在亚洲、美洲和欧洲逐渐取代 EV-A71 和 CV-A16 成为引起 HFMD 暴发或流行的主要病原[43] [44] [45] [46] [47]。HFMD 病原谱复杂多变, 给 HFMD 疫苗研发带来了挑战。然而 EV 不同血清型之间无交叉反应, 单价 EV-A71 疫苗无法预防其他病原引起的 HFMD 及相关疾病, 应研发多价 HFMD 疫苗[48],

目前我国多家企业和研发机构已逐步开展相关研发。

4.2. 联合疫苗

联合数种疫苗抗原的主要目的是减少注射次数的同时预防更多的疾病。但是必须考虑各抗原组份的可溶性、物理兼容性和抗原稳定性。另外，联合疫苗必须避免一些潜在的问题如抗原竞争，表达抑制，当然，副反应不能加重。目前我国免疫规划内的联合疫苗有百白破三联、麻腮风三联以及百破、麻风、麻腮等二联疫苗，免疫计划外联合疫苗种类也不少，四联疫苗(DTaP-Hib)、五联疫苗(DTaP-Hib-IPV)以及六联疫苗(DTaP-Hib-IPV-HBV)。将来，以性传播疾病 DTP 或 DTacp 为“骨干”加入其他抗原会组成 6 联、7 联甚至更高价联合疫苗。因此，未来儿童联合疫苗的发展方向将是使儿童在生命的最初几个月获得对白喉、破伤风、百日咳、脊灰炎、b 型流感嗜血杆菌、呼吸道合胞病毒、副流感病毒(1、2、3 型)、肺炎球菌感染(包括中耳炎)、脑膜炎球菌感染、甲型、乙型和丙型肝炎轮状病毒、腺病毒和结核病的保护[49]。

4.3. DNA 疫苗

质粒 DNA 疫苗作为免疫接种的新途径有许多超出结核疫苗的潜在优势，通过基因枪头的传递，免疫 DNA 被成髓细胞、肌细胞和郎罕细胞吸收。被导入的 DNA 将保持游离状态 1 年或 1 年以上，抗原在细胞质中表达并分泌，通过组织相容性复合性(MHC I)类途径，诱导体液和细胞免疫应答。它的优势在于胞内表达抗原能诱导细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)反应，并且在没有佐剂的情况下，诱导体液免疫。另外，延长抗原的表达能满足增强免疫的需要，DNA 技术相对简单，克隆新的抗原十分迅速，且易于制备和纯化，DNA 疫苗十分稳定。迄今为止，只有数种兽用 DNA 疫苗获得了许可，还没有被批准用于人类的 DNA 疫苗。一些试验性人类 DNA 疫苗正在进行 I、II 或 III 期临床试验，其有效性和安全性还需临床验证[50]。

4.4. 基因工程疫苗

基因工程疫苗是用基因工程方法或分子克隆技术分离出病原的保护性抗原基因，将其转入原核或真核系统而表达出该病原的保护性抗原制成疫苗，或者将病原的毒力相关基因删除掉，使其成为不带毒力相关基因的基因缺失苗。比如乙型肝炎表面抗原和去毒的百日咳毒素是两种已商品化的基因工程疫苗。目前利用基因工程技术已经使用和正在研制开发的新型疫苗主要有基因工程亚单位疫苗、基因工程活载体疫苗、核酸疫苗、合成肽疫苗、转基因植物可食疫苗等，这些疫苗统称为基因工程疫苗。大量的候选疫苗同时预防的疾病因子包括：包囊螺旋体、单纯疱疹病毒、流感病毒、人免疫缺陷病毒，恶性疟原虫和幽门螺旋杆菌等，正在进行临床试验。转移载体用于表达的理想抗原包括病毒(痘病毒、腺病毒、流感病毒)和细菌(沙门菌、志贺杆菌、卡介苗)。基因工程疫苗技术是一项新兴的具有应用前景的生物技术，具有许多传统疫苗无法比拟的优点[51]。

5. 结语

接种疫苗是国际社会公认的预防和控制疾病最经济、最简便、最有效的措施。今年是我国实施免疫规划政策 42 周年，在历代免疫规划工作者的共同努力下，我国的免疫规划事业取得了辉煌的成就。2000 年实现了消灭小儿麻痹症，乙肝、麻疹等严重影响儿童健康的传染病发病率大大降低。在过去的几十年中，我国在疫苗的开发和生产方面取得了重大成就。随着生活水平不断提高，公众对非免疫规划疫苗需求也日益增长。非免疫规划疫苗作为第一类疫苗的补充，对人民群众的健康也起着保护作用[52]。未来国家应更加重视疫苗的研发和创新，同时加强对疫苗市场的监管，保障人民群众健康和国家安全。

参考文献

- [1] 陈运彬. 特殊状态儿童预防接种(广东)专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(6): 401-410. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.cn101070-20191110-01116>
- [2] Doweny Jr., K. (2020) COVID-19 Disrupts Vaccination Efforts, Putting 80 Million Kids at Risk. *Infectious Diseases in Children*, 2020-05-22
- [3] 王剑虹, 陈锦荣. 全球疫苗与免疫接种现状[J]. 国外医学(预防、诊断、治疗用生物制品分册), 2003, 26(5): 211-212. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2003.05.006>
- [4] Ogra, P.L., Faden, H. and Welliver, R.C. (2001) Vaccination Strategies for Mucosal Immune Responses. *Clinical Microbiology Reviews*, **14**, 430-445. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.2.430-445.2001>
- [5] 龚健, 李荣成, 杨进业, 等. 新生儿乙型肝炎疫苗普遍接种的长期免疫效果[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(4): 203-205. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/j.issn:1007-3418.2003.04.004>
- [6] 尹遵栋. 免疫规划发展之路成就与挑战并存[N]. 健康报, 2020-04-25(4).
- [7] World Health Organization (n.d.) Vaccine of Hepatitis A. <https://www.who.int/ith/vaccines/hepatitisA/en/>
- [8] Wang, X.Y., Xu, Z.Y., Ma, J.C., Lorenz von Seidlein, Yong Zhang, Zhi-Yong Hao, *et al.* (2007) Long-Term Immunogenicity after Single and Booster Dose of a Live Attenuated Hepatitis A Vaccine: Results from 8-Year Follow-Up. *Vaccine*, **25**, 446-449. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.08.004>
- [9] World Health Organization (2014) WHO Informal Consultation on the Scientific Basis of Specifications for Production and Control of Inactivated Japanese Encephalitis Vaccines for Human Use. https://www.who.int/biologicals/vaccines/japanese_encephalitis/en/
- [10] 李科. 规范接种疫苗为孩子的健康保驾护航[J]. 健康必读, 2020(19): 10.
- [11] 史如松. 20世纪30年代卡介苗接种在中国的实践[J]. 中国医史杂志, 2017, 47(4): 222-225. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.issn.0255-7053.2017.04.006>
- [12] 卢鹏, 成军, 路希维, 刘二勇, 周林, 陆伟. 科学开展预防性治疗加速遏制结核病进程[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(4): 316-321. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.004>
- [13] 戴泉力, 张茂金. 浅谈乙肝的预防与基因工程乙肝疫苗[J]. 科技视野, 2003, 12(3): 44. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1006-4931.2003.02.026>
- [14] 肖绍坦, 杨天, 费怡, 邓鹏飞, 杨来宝. 脊髓灰质炎减毒活疫苗和灭活疫苗贯序免疫程序的基础免疫效果[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(7): 809-812.
- [15] Jakinovich, A. and Sood, S.K. (2014) Pertussis: Still a Cause of Death, Seven Decades into Vaccination. *Current Opinion in Pediatrics*, **26**, 597-604. <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000139>
- [16] The PERISCOPE Consortium (2019) PERISCOPE: Road towards Effective Control of Pertussis. *Lancet Infect Dis*, **19**, e179-e186. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30646-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30646-7)
- [17] Huang, H., Zhu, T., Gao, C., Gao, Z., Liu, Y., Ding, Y., *et al.* (2015) Epidemiological Features of Pertussis Resurgence Based on Community Populations with High Vaccination Coverage in China. *Epidemiology and Infection*, **143**, 1950-1956. <https://doi.org/10.1017/S095026881400260X>
- [18] 张兴录, 杨志伟, 周军, 于竞进, 王克安. 我国近年百日咳流行病学特点分析[J]. 中国计划免疫, 2000, 6(2): 93-95. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1006-916X.2000.02.011>
- [19] 潘殊男, 盛玉博, 肖詹蓉. 中国百日咳疫苗的现状与研发趋势初探[J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40(5): 72-77. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1005-5673.2012.05.016>
- [20] 崔雪莲, 吴昕, 黎明强, 李艳萍, 马波, 袁琳. 大规模冻干A+C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗接种后安全性观察[J]. 现代预防医学, 2015, 42(1):143-146.
- [21] 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.
- [22] 中华人民共和国卫生部. 扩大国家免疫规划实施方案[Z], 2007-12-29.
- [23] 中华人民共和国卫生部统计信息中心. 2010 中国卫生统计年鉴[Z].
- [24] WHO (2011) Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities.
- [25] Centers for Disease Control and Prevention (2012) Progress in Global Measles Control, 2000-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **61**, 73-78.
- [26] 夏青娟, 侯丽娟. 甲型肝炎疫苗的使用现状及研究进展[J]. 国际生物制品学杂志, 2017, 40(3): 130-133.

- <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2017.03.006>
- [27] 陈琳, 陈立. 甲型肝炎疫苗应用现状及研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2802-2804.
- [28] 黄建华, 蒙世庭. 甲型病毒性肝炎流行病学研究进展[J]. 实用预防医学, 2012, 19(5): 799-801, 封3.
- [29] 郑徽. 甲型肝炎减毒活疫苗与灭活疫苗免疫原性及其影响因素[J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(4): 371-374.
- [30] 裴迎新, 曾光. 7价肺炎球菌多糖结合疫苗对全球肺炎球菌疾病的影响[J]. 中国疫苗和免疫, 2014, 20(5): 465-472.
- [31] World Health Organization (2012) Pneumococcal Vaccines WHO Position Paper-2012. *The Weekly Epidemiological Record*, **87**, 129-144.
- [32] World Health Organization (2017) Estimates of Disease Burden and Cost Effectiveness. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/
- [33] Koh, W.M., Bogich, T., Siegel, K., Jin, J., Chong, E.Y., Tan, C.Y., *et al.* (2016) The Epidemiology of Hand, Foot and Mouth Disease in Asia: A Systematic Review and Analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **35**, e285-e300. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001242>
- [34] Chong, P., Liu, C.C., Chow, Y.H., Chou, A.-H. and Klein, M. (2015) Review of Enterovirus 71 Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*, **60**, 797-803. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu852>
- [35] Mao, Q.Y., Wang, Y., Bian, L., Xu, M. and Liang, Z.L. (2016) EV71 Vaccine, a New Tool to Control Outbreaks of Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD). *Expert Review of Vaccines*, **15**, 599-606. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1138862>
- [36] World Health Organization (2007) WHO Position Paper on Rotavirus Vaccines. *The Weekly Epidemiological Record*, No. 40, 285-295.
- [37] Kirkwood, C.D., Gentsch, J.R., Hosbiuo, Y., Fred Clark, H. and Glass, R.I. (1999) Genetic and Antigenic Characterization of a Serotype P6G9 Human Rotavirus strain Isolated in the United States. *Virology*, **256**, 45-53. <https://doi.org/10.1006/viro.1998.9591>
- [38] 朱启镛, 杨永弘, 刁连东. 中国b型流感嗜血杆菌疾病及其免疫预防研讨会会议纪要[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(6): 434-435. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/j.issn:1000-6680.2005.06.023>
- [39] Arvin, A.M. and Gilden, D. (2013) Varicella-Zoster Virus. In: Knipe, D.M., Howley, P.M., Eds., *Fields Virology*, Vol. 2, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2015-2058.
- [40] Freer, G. and Pistello, M. (2018) Varicella-Zoster Virus Infection: Natural History, Clinical Manifestations, Immunity and Current and Future Vaccination Strategies. *New Microbiologica*, **41**, 95-105.
- [41] Yip, C.C., Lau, S.K., Woo, P.C. and Yuen, K.Y. (2013) Human Enterovirus 71 Epidemics: What's Next. *Emerging Health Threats Journal*, **6**, Article No. 19780. <https://doi.org/10.3402/ehth.v6i0.19780>
- [42] Chen, B., Sumi, A., Toyoda, S., Hu, Q., Zhou, D.J., Mise, K., *et al.* (2015) Time Series Analysis of Reported Cases of Hand, Foot, and Mouth Disease from 2010 to 2013 in Wuhan, China. *BMC Infectious Diseases*, **15**, Article No. 495. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1233-0>
- [43] Bian, L., Wang, Y., Yao, X., Mao, Q.Y., Xu, M. and Liang, Z.L. (2015) Coxsackievirus A6: A New Emerging Pathogen Causing Hand, Foot and Mouth Disease Outbreaks Worldwide. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **13**, 1061-1071. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1058156>
- [44] Centers for Disease Control and Prevention (2012) Notes from the Field: Severe Hand, Foot, and Mouth Disease Associated with Coxsackievirus A6-Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **61**, 213-214.
- [45] Puenpa, J., Mauleekoonphairoj, J., Linsuwanon, P., Suwannakarn, K., Chieochansin, T., Korkong, S., *et al.* (2014) Prevalence and Characterization of Enterovirus Infections among Pediatric Patients with Hand Foot Mouth Disease, Herpangina and Influenza like Illness in Thailand, 2012. *PLoS ONE*, **9**, e98888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098888>
- [46] Cabrerizo, M., Tarragó, Munoz-Almagro, C., del Amo, E., Domínguez-Gil, M., Eiros, J.M., *et al.* (2014) Molecular Epidemiology of Enterovirus 71, Coxsackievirus A16 and A6 Associated with Hand, Foot and Mouth Disease in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, **20**, O150-O156. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12361>
- [47] Fonseca, M.C., Sarmiento, L., Resik, S., Martínez, Y., Hung, L.H., Morier, L., *et al.* (2014) Coxsackievirus A6 and Enterovirus 71 Causing Hand, Foot and Mouth Disease in Cuba, 2011-2013. *Archives of Virology*, **159**, 2451-2455. <https://doi.org/10.1007/s00705-014-2071-x>
- [48] Aswathyraj, S., Arunkumar, G., Alidjinou, E.K. and Hober, D. (2016) Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD): Emerging Epidemiology and the Need for a Vaccine Strategy. *Medical Microbiology and Immunology*, **205**, 397-407. <https://doi.org/10.1007/s00430-016-0465-y>

- [49] 杨晓明. 联合接种和联合疫苗研究进展[J]. 中国流行病学杂志, 2020(1): 120-122.
- [50] Anne, I.M. (2017) DNA Vaccines: Regulatory Considerations and Safety Aspects. *Current Issues in Molecular Biology*, **22**, 79-88. <https://doi.org/10.21775/cimb.022.079>
- [51] 王雨辰, 董寿堂. 基因工程疫苗的研究进展[J]. 科技创新报, 2011(10): 3-4.
- [52] 张雪海, 李娜, 张双凤, 夏时畅, 张人杰. 我国第二类疫苗接种现状及其影响因素研究进展[J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(7): 548-552. <http://dx.chinadoi.cn/10.16506/j.1009-6639.2018.07.015>