

全球消灭脊髓灰质炎前的脊髓灰质炎疫苗及其免疫接种： WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年起，由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些立场文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

本文件用于取代此前发布的关于在使用脊髓灰质炎（简称脊灰）口服减毒活疫苗（OPV）的国家引进灭活脊灰疫苗（IPV）的立场文件。¹稍后 WHO 还将发布一份立场文件，用于取代先前公布的关于在停用 OPV 之后使用 IPV 的文件²，该文件也是上述立场文件的一个补充。本文件将全面阐述在全球消灭脊灰之前脊灰疫苗常规免疫接种的相关问题，尤其是在发展中国家。不过，本文件不拟讨论以下问题：为强化疾病的防控或消灭而使用三价 OPV、IPV、单价 OPVs 和二价 OPVs 开展大规模免疫接种活动可能产生的任何已知的或潜在的作用。脚注仅提供了数目有限的核心参考文献；其摘要以及综合性的参考文献清单可从以下网址获取：<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>。

通过上述链接及本文的参考文献也可获取分级表³，这些分级表评估了一些重要陈述所需的科学证据的质量。

背景 流行病学

脊髓灰质炎（脊灰）是由 3 种脊灰病毒血清型（I、II、III 型）引发的急性人类传染病。在卫生条件较差的地区，脊灰病毒主要通过粪-口途径传播；而在卫生标准较高的地区，口-口途径为主要的传播方式。不过，在大多数地区，脊灰是以两者兼有的方式传播的。在脊灰疫苗问世之前，几乎所有儿童都会感染脊灰病毒，平均每 200 名脊灰感染者中会出现 1 例麻痹型脊灰。

¹ 见 No. 28, 2003, pp 241–252.

² 见 No. 15, 2006, pp 137–144.

³ GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328:1490–1495.

随着脊灰疫苗的普遍应用，脊灰控制（自 1988 年起，目标改为“消灭脊灰”）已取得了很大进展。灭活脊灰疫苗（Salk 疫苗）于 1955 年获得上市许可；减毒活疫苗 OPV（Sabin 株）的单价制剂于 1961 年获得上市许可，三价制剂于 1963 年获得上市许可。早期引进脊灰疫苗接种的大多数国家用 OPV 取代了 IPV，原因在于 OPV 接种方便、适合在大规模接种活动中使用、诱导肠道黏膜免疫的能力更强、生产成本也较低。1974 年，WHO 建议在扩大免疫规划（EPI）中纳入 OPV；1988 年，世界卫生大会确定了在 2000 年消灭脊灰的目标，OPV 又一次成为首选疫苗。此后，WHO 的 6 大区域中有 3 个区域已被证实为无脊灰野病毒株（WPVs）区域，而全球自 1999 年后未再检测到 II 型野病毒（WPV2）。基于脊灰消灭所取得的进展，许多发达国家的常规免疫接种规划中近年来已不再使用 OPV，改而使用 IPV，其主要目的是要消除疫苗相关麻痹型脊灰（VAPP）（OPV 的一种罕见的不良事件）所造成的疾病负担。

2009 年，共有 23 个国家报告了 1 例以上由 WPVs 所致的脊灰病例。其中，4 个国家（阿富汗、印度、尼日利亚和巴基斯坦）为脊灰流行国家，因为它们从未消除过 WPV I 型（WPV1）和 WPV III 型（WPV3）在本土的循环；当然，目前脊灰在该 4 国的传播仅在范围有限的地理区域。其他 19 个国家此前已被视为处于“无脊灰”状态，但在 2009 年也报告了由输入性 WPV1 或 WPV3 所致的脊灰病例或暴发。安哥拉和乍得在 WPV 输入后已出现了持续性的传播，时间已逾 12 个月。⁴

脊灰病毒和脊灰

脊灰病毒属微小核糖核酸病毒科，是一种人肠道病毒，由一个单股正链 RNA 基因组和一个蛋白壳体组成。脊灰病毒 3 种血清型的壳体蛋白质在细胞受体的特异性和抗原性方面略有差异。

多数脊灰病毒感染只会引起无症状的病毒复制，其范围仅限于消化道。不过，经过约 7~10 天（范围：4~35 天）的潜伏期后，约 24% 的受感染者可出现发热、头痛和咽喉痛等临床体征（常被认为是小病小痛）。不到 1% 的脊灰病毒感染者可发生麻痹型脊灰。这通常是由于脊灰病毒进入中枢神经系统，并在脊髓的前角细胞（运动神经元）中复制而引起。受其影响的肌肉可出现暂时性或永久性麻痹，具体取决于运动神经受损的程度和范围。在一些罕见的病例中，脊灰病毒可破坏延髓细胞，导致呼吸麻痹甚至呼吸骤停。麻痹型脊灰的典型神经症状是四肢（尤其是下肢）出现急性弛缓性麻痹（AFP）；这通常是不对称的，且知觉仍可保持完整。持续的麻痹

⁴ 见 No. 1-2, 2010, pp. 1-12.

及由此产生的畸形是脊灰常见的后遗症。麻痹型病例的病死率在 2%~20%之间，如延髓受累病死率可急剧升高，尤其是青少年和成人。

免疫功能正常者一旦被脊灰病毒感染，机体通过体液（循环抗体）免疫应答和黏膜（分泌免疫球蛋白 A）免疫应答形成保护性免疫力。如果存在抗脊灰病毒中和抗体，则可以确认机体对脊灰病毒具有抵抗力。不过，由 1 种血清型诱导的免疫力对其他 2 种血清型无保护作用。黏膜免疫可减少脊灰病毒的复制和排出（脱落），从而对其传播形成潜在的屏障。B 细胞相关免疫缺陷者在感染脊灰病毒后，出现麻痹型临床表现的危险性较大。

脊灰疫苗

口服脊灰疫苗（OPV）

OPV 含有减毒活脊灰病毒，该病毒是用 WPV 株在非人类细胞中经过传代培养后筛选得到的，有 3 个血清型（Sabin1、Sabin2 和 Sabin3）。经减毒后，脊灰病毒的神经毒性大大降低，传播能力也明显下降。

根据世界卫生组织的要求，标准的 OPV 病毒滴度为：I 型，每剂病毒含量为 ≥ 106.0 的感染单位；II 型，每剂病毒含量为 105.0 的感染单位；III 型，每剂病毒含量为 105.8 的感染单位。三价 OPV（tOPV）在许多国家用于常规免疫或补充免疫接种；除此之外，自 2005 年以后，部分国家也批准单价 OPVs（抗 I 型的 mOPV1 和抗 III 型的 mOPV3）上市销售。抗 II 型的单价 OPVs 也已获得上市许可，但估计主要用作储备疫苗。2009 年，2 种二价（I 型和 III 型）OPVs（bOPVs）获得了上市许可。mOPVs 和 bOPVs 主要用于突击接种活动。

目前尚无含 OPV 成分的联合疫苗获得上市许可。不过，在发达国家和发展中国家，OPV 通常都是与其他疫苗（如，卡介苗、百白破疫苗、乙肝疫苗、麻疹疫苗、b 型流感嗜血杆菌疫苗和轮状病毒疫苗）同时接种。未发现 OPV 与这些疫苗（或，OPV 与补充维生素 A）之间有相互干扰作用。^{5,6}OPV 是一种对热极其敏感的疫苗，必须保持冷冻状态；或者，在解冻后，在 2-8℃ 下冷藏，但时间最长不得超过 6 个月。液体疫苗每剂 2 滴（约 0.1 ml）。

OPV 的接种程序（含出生剂次）可参阅下文有关 WHO 政策建议部分。

⁵ Halsey N et al. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. Bulletin of the World Health Organization, 1985, 63:1151-1169.

⁶ Zaman K et al. Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. Vaccine, 2009, 27:1333-1339.

疫苗的安全性

虽然 OPV 是一种安全的疫苗，但在罕见的情况下仍可发生不良事件。其中，疫苗相关麻痹型脊灰（VAPP）尤其需要予以重点关注。VAPP 病例在临床上与 WPV 导致的脊灰很难分辨，但可经实验室分析进行鉴别。在使用 OPV 的国家，VAPP 的发生率约为每年 4 例/百万出生队列。⁷在 1997 年之前，OPV 是美国惟一使用的脊灰疫苗，约每 75 万儿童在接种首剂 OPV 后可发生 1 例 VAPP。⁸在发达国家，接种后续剂次 OPV 后，VAPP 的发生率可急剧下降（减少了 10 倍以上）；而在发展中国家，下降幅度较为平缓，可能是因为疫苗的有效性稍逊。VAPP 既可发生于 OPV 受种者，也可发生于未经免疫的接触者；与 Sabin3 的关系最为密切（占全部 VAPP 病例的 60%），其次分别为 Sabin2 和 Sabin1。

Sabin 疫苗病毒可在 OPV 接种率较低的人群中传播；它们可获得 WPV 的神经毒性和传播能力。作为疫苗衍生脊灰病毒的循环（cVDPVs），⁹它们可导致脊灰病例和暴发。在 2000~2009 年期间，在三个大陆报告了 12 次 cVDPVs 暴发，其中一次大规模的暴发发生在尼日利亚，由 cVDPV II 型引发。¹⁰在每次事件发生时，免疫接种率低都是潜在的危险因素，且一般是通过使用 OPV 控制暴发。这些 cVDPV 事件证实：当前仍有必要达到和保持高脊灰疫苗接种率。

在少数患有免疫缺陷综合征的个体，Sabin 病毒可长期复制，导致疫苗衍生脊灰病毒（VDPVs）慢性排毒，且这种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疫苗衍生脊灰病毒（iVDPV）。现有资料尚未表明 HIV 感染或艾滋病是出现 iVDPV 的危险因素。

同时接种 OPV 和其他儿童期疫苗（含轮状病毒疫苗）未见其他不良事件。¹¹

免疫原性、现场效力和效果

已有充分证据表明 OPV 可有效控制脊灰和消除脊灰病毒的循环；此类证据包括：在发达国家和发展中国家引进脊灰疫苗后，脊灰病例数急剧下降。OPV 已成为全球消灭脊灰行动的首选疫苗；WPV2 已经消灭，在 WHO 的 6 个区域，有 3 个已经消除了 WPV I 型和 III 型，在其他 3 个区域脊灰病例也已急剧下降（>99%）。

⁷ Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. In: Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002. Geneva, World Health Organization, 2002.

⁸ Alexander LN et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1696–1701.

⁹ Kew OM et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annual Review of Microbiology*, 2005, 59:587–635.

¹⁰ 见 No. 38, 2009, pp. 385–396.

¹¹ Cameron JC et al. Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163:528–533.

在接种 OPV1~3 周后，绝大部分接种时不具有免疫力的受种者可通过鼻咽分泌物和粪便排出病毒。在未受保护的人群中，这些来自疫苗的病毒可轻易地在家庭内外传播，不经意中对不具免疫力的人形成保护力或对已具有免疫力的人产生加强免疫。虽然不经意的传播可扩大 OPV 对公共卫生的影响（当然这可以视作该疫苗的一个优势），但与此同时，cVDPVs 也可经由同一途径传播（见上文“疫苗的安全性”部分）。在对 OPV 和 IPV 的接种程序及基础免疫的保护期进行评估时，如果人群在未经控制的状态下暴露于 OPV，就会在一定程度上受到干扰。

tOPV 的保护效力已在不同的流行病学环境中进行过评价。例如，在中国台湾¹²和阿曼¹³开展的大规模病例对照研究表明，在接种 3 剂次的 tOPV 后，现场效力可达到 90% 以上。在其他地理区域（如印度），该疫苗的效力要低一些；目前尚不清楚为什么会存在这种差异。¹⁴曾在印度一个有 16 万居民、脊灰高度流行的小镇中对 62% 的 0~4 岁儿童开展过脉冲式的大规模免疫接种，其后脊灰的发生率降低了近 100%，这部分可归因于群体免疫效应。¹⁵

在印度的北方邦 (uttar pradesh)，mOPV1 的每剂效力要明显高于 tOPV (30% vs 11%)。在尼日利亚开展的一项病例对照研究发现，mOPV1 的每剂效力是 tOPV 的 4 倍以上 (67% vs 16%)。¹⁶血清阳转率试验进一步证实，就脊灰病毒 I 型和 III 型而言，mOPV 和 bOPV 的免疫原性显著强于 tOPV。^{17,18,19}

血清阳转率的影响因素

在发达国家，在接种 3 剂次 tOPV 后，3 种脊灰病毒血清型的血清阳转率均可望达到 100%。²⁰然而，在发展中国家，开展类似的免疫接种后，可检测到的抗脊灰病毒 I 型抗体阳性率仅有 73%（范围：36%~99%），III 型抗体阳性率仅有 70%（范围：40%~99%）。¹⁴导致发展中国家 OPV 所诱导的免疫应答不甚理想的因素很多，其中包括疫苗、宿主和环境等。有资料提示，II 型疫苗病毒常可干扰疫苗病毒 I 型和 III 型诱导的免疫应答。有人猜测，其他肠道病原体可能也会干扰所有 3 种脊灰疫苗病毒诱导的免疫应答。通过更改 3 种 Sabin 病毒型的绝对剂量和相对剂量，可能

¹² Kim-Farley RJ et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet*, 1984, 2:1322-1324.

¹³ Sutter RW et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Oman: evidence for widespread transmission among fully vaccinated children. *Lancet*, 1991, 338:715-720.

¹⁴ Patriarca PA et al. Factors affecting the immunogenicity of OPV in developing countries: a review. *Review of Infectious Diseases*, 1991, 13:926-939.

¹⁵ John T J et al. Control of poliomyelitis by pulse immunisation in Vellore, India. *BMJ*, 1983, 286:31-32.

¹⁶ Jenkins HE et al. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:1666-1674.

¹⁷ El-Sayed N et al. Monovalent type 1 oral polio vaccine in newborns. *New England Journal of Medicine*, 2007, 359:1726-1727.

¹⁸ Sutter RW et al. Randomized clinical trial of bivalent type 1 and 3 oral poliovirus vaccine. *Lancet*, 2010 (in press).

¹⁹ Grading table I (efficacy/effectiveness) with key references. Conclusion: high level of evidence that OPV protects against clinical poliomyelitis. 见: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_opv_effectiveness.pdf.

²⁰ McBean AM et al. Serologic response to OPV and eIPV. *American Journal of Epidemiology*, 1988, 128:615-628.

有助于克服病毒干扰。鉴于疫苗病毒的排出期延长，且前一剂疫苗可能对后一剂疫苗诱导的免疫应答存在干扰，因此，延长两个剂次之间的间隔时间(>30天)不失为一种有用的方法。还有一些因素也可对 OPV 诱导的免疫应答产生不良影响(尤其是在发展中国家)，如母体抗体水平较高、在雨季接种疫苗、接种疫苗时发生腹泻、家庭成员暴露于其他 OPV 受种者、母乳喂养等。^{14, 21, 22}在制定国家疫苗接种程序时，必须把血清阳转率的影响因素考虑在内。

在出生时接种 OPV

在婴儿出生时接种一剂次，或在出生后尽快接种，都可显著提高后续剂次的血清阳转率，并在肠道病原体干扰免疫应答之前诱导黏膜免疫。²³此外，在婴儿仍受母传抗体保护期间接种首剂 OPV 也可预防 VAPP，至少理论上是如此。有关出生剂次的血清阳转率的资料差异较大：在印度较低(约 10%~15%)，在埃及为中等(32%)，在印度尼西亚较高(53%)。不过，来自中国、²⁴印度、^{25, 26}加纳²⁷和巴西²⁸的资料显示，总体而言，出生剂次可提高脊灰中和抗体水平和后续脊灰疫苗诱导的血清阳转率。²⁹

保护期

关于脊灰疫苗诱导的抗体的持续时间，目前相关资料还很有限，尤其是在发展中国家。在发达国家，抗体水平随着时间的推移而下降，有时可降至检测阈值以下；不过，对麻痹型脊灰的免疫力似可持续终生。在美国，对入伍新兵(在 15~27 年前接种过脊灰疫苗，主要是 OPV)进行检测后发现，血清阴性率都非常低：脊灰病毒 I 型：低至 2.3%；II 型：低至 0.6%；III 型，低至 14.6%。在不同年龄、性别和种族间没有显著差异。³⁰在冈比亚，在开展常规 EPI 后，在 8~9 岁儿童中，抗脊灰病毒

²¹ WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*, 1996, 74: 253-268.

²² John TJ. Immunisation against polioviruses in developing countries. *Reviews in Medical Virology*, 1993, 3: 149-160.

²³ Bhaskaram P et al. Systemic and mucosal immune response to polio vaccination with additional dose in newborn period. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1997, 43:232-234.

²⁴ Dong DX et al. Immunization of neonates with trivalent oral poliomyelitis vaccine (Sabin). *Bulletin of the World Health Organization*, 1986, 64:853-860.

²⁵ Khare S et al. Oral polio vaccination in infants: beneficial effect of additional dose at birth. *Indian Journal of Pediatrics*, 1993, 60:275-281.

²⁶ Jain PK et al. Seroconversion following killed polio vaccine in neonates. *Indian Journal of Pediatrics*, 1997, 64:511-515.

²⁷ Osei-Kwasi M et al. Randomized, controlled trial of trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin) starting at birth in Ghana. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, 73:41-46.

²⁸ Weckx LY et al. Early immunization of neonates with trivalent oral poliovirus vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, 70:85-91.

²⁹ Grading table II (birth dose, OPV) with key references. Conclusion: high level of evidence that OPV schedules starting with a birth dose are at least as immunogenic as otherwise comparable OPV schedules starting at age 6-8 weeks. 见: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_opv_birth_dose.pdf.

³⁰ Kelley PW et al. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections. A national serosurvey of US Army recruits. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 266:2724-2729.

I 型抗体的浓度要比 3~4 岁儿童略有下降，但就可检测到抗体的比例而言，两个年龄组间几乎是相同的（分别为 88% 和 89%）。就抗脊灰病毒 III 型抗体而言，8~9 岁组中有这种抗体的人数要显著少于 3~4 岁组（78% 和 89%， $P < 0.001$ ）。³¹此外，在 67 名既往仅接种过 2 剂次该疫苗的儿童中，5 年后对其进行检测发现，超过 80% 的儿童体内仍有中和性抗体。^{32,33}

灭活脊灰疫苗 (IPV)

IPV 通常由经遴选的 WPV 株制成，即 Mahoney 株 (Salk I 型)、MEF1 株 (Salk II 型) 和 Saukett 株 (Salk III 型)，在 Vero 细胞系或人二倍体细胞中培养。获取的病毒成分用甲醛灭活。最终的疫苗混合液经过配制后，含有至少 40 个单位的 I 型、8 单位的 II 型和 32 单位的 III 型 D-抗原。(D-抗原仅在完整的脊灰病毒颗粒表达，用于调配三价 IPV 所含各病毒的浓度。) 所有不同配方的 IPV 在抗原性上都要强于第一代灭活脊灰疫苗，它们有时也被称为增强效力的 IPVs。IPV 含有痕量甲醛、链霉素、新霉素和多粘菌素 B。有些 IPV 配方含有苯氧基乙醇 (0.5%) 作为防腐剂，但均未使用硫柳汞 (因其与 IPV 的抗原性不兼容) 或佐剂。

IPV 最好经肌肉注射接种，也可皮下注射。IPV 可在环境温度下保持稳定，但应冷藏，以确保其效价不会损失 (详情请参见各疫苗的产品说明书)。切忌冷冻，因其可大幅降低 IPV 的效价。IPV 有单独制品，也有与其他疫苗抗原 (如白喉、破伤风、全细胞或无细胞百日咳、乙肝或 b 型流感嗜血杆菌) 制成的联合疫苗。在联合疫苗中，明矾或百日咳疫苗 (或两者) 可起到佐剂的作用。

IPV 的接种程序 (含出生剂次) 可参阅下文有关 WHO 政策建议部分。

疫苗的安全性

IPV 无论是单用还是联用，都是常规免疫接种中最安全的疫苗之一。除轻微的局部红斑 (0.5%~1%)、硬结 (3%~11%) 和触痛 (14%~29%) 外，没有任何其他经证实的不良事件。³⁴

³¹ Viviani S et al. EPI vaccines-induced antibody prevalence in 8-9 year-olds in The Gambia. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:1044-1049.

³² Nishio O et al. The trend of acquired immunity with live poliovirus vaccine and the effect of revaccination: follow up of vaccinees for ten years. *Journal of Biological Standardization*, 1984, 12(1):1-10.

³³ Grading table III (antibody persistence) with key references. Conclusion: low level of evidence for $\geq 80\%$ long-term (>5-10 year) protection following $\geq 3-4$ doses of OPV. 见: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_duration_protection.pdf.

³⁴ Phua KB et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 2008, 37:546-553.

IPV 的免疫原性、现场效力和效果

最初在美国开展的 IPV 现场试验³⁵证实了第一代 IPV 在发达国家预防脊灰的效力。此后，在发展中国家（塞内加尔）开展了一项病例对照研究³⁶，报告称该疫苗的效力如下：间隔 6 个月接种 2 个剂次的强效 IPV，对麻痹的预防效力为 89%；接种 1 剂次的 IPV，对麻痹的预防效力为 36%。就免疫原性而言，在波多黎各³⁷和古巴³⁸开展的研究证实，如 IPV 在儿童出生后第 6 周、第 10 周和第 14 周接种后，其血清阳转率要低于出生后第 2 个月、第 4 个月和第 6 个月接种后的水平，这可能是由于残余的母传抗体和血清转化之间存在相互作用。³⁹

近期，一些国家出于防止 VAPP 的目的引进 IPV；但在某些地区，引进 IPV 是为了弥补现有的免疫缺口，甚至是通过接种联合疫苗来优化其他抗原的免疫接种。随着全球消灭脊灰工作不断取得进展，WPV 输入风险有所下降，引进 IPV 就显得尤为必要。美国从 1997 年由常规使用 OPV 改为 IPV-OPV 并用的接种方案，2000 年又改为仅用 IPV 的方案，其后 VAPP 病例迅速消失。⁸

发展中国家在常规免疫规划中使用 IPV 的经验则很有限。在已经或正在使用 IPV 的国家和地区（如埃及、海湾合作委员会成员国、马来西亚、南非、印尼的日惹省），通常采取的是 IPV-OPV 序贯接种方案。由于 IPV 在 6 周龄、10 周龄和 14 周龄接种后，血清阳转率不是很理想，因此需要在接种麻疹疫苗时或出生后第二年再补种一剂 IPV。

保护期

有关 IPV 诱导的保护期方面的资料目前只能从发达国家获得。循环抗体可持续存在数十年（也许可长达终生），但抗体滴度可随着时间的推移而下降，因此某些成人体内可能检测不到抗体；通常抗脊灰病毒 III 型抗体首先降至检测阈值以下。在基础免疫后 5 年，在所有受种者中通常都持续存在抗脊灰病毒的中和抗体。^{40,41}瑞典的

³⁵ Lambert SM et al. Making history: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk poliomyelitis vaccine field trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2000, 154:512–517.

³⁶ Robertson SE et al. Clinical efficacy of a new, enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet*, 1988, 1:897–899.

³⁷ Dayan GH et al. Serologic response to inactivated poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination schedules in Puerto Rico. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195:12–20.

³⁸ The Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1536–1544.

³⁹ Grading table IV (efficacy/effectiveness, IPV) with key references. Conclusion: high level of evidence that IPV protects against clinical poliomyelitis. 见: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf.

⁴⁰ Carlsson RM et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21:535–541.

⁴¹ Langue J et al. Persistence of antibodies at 5–6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5–6 years of age. *Vaccine*, 2004, 22:1406–1414.

一项研究曾纳入了 250 名儿童，对其接种 3 剂次 IPV，约 18 年后再进行检测，体内均检测到中和抗体。^{42,33}

IPV-OPV 序贯接种

在过去的 10 年间，中欧/东欧、中东、远东和非洲南部的许多国家都采用了先接种 1~2 剂 IPV 再接种 ≥ 2 剂次 OPV 的序贯接种方案。IPV 和 OPV 的联用方案似乎可减少或预防 VAPP，同时又能利用 OPV 保持较高的肠道黏膜免疫力。此外，此类方案可以减少 IPV 的使用剂次，从而更经济有效地使用有限的资源；同时，也有助于优化脊灰疫苗接种的体液免疫和黏膜免疫。此类方案可有效预防 WPV 引起的脊灰，也能预防 VAPP，这在不同国家的两项大型研究中均得到了证实：丹麦使用先接种 3 剂次 IPV 再接种 3 剂次 OPV 的方案，⁴³匈牙利采用先接种 1 剂次 IPV 再接种 3 剂次 OPV 的方案。⁴⁴美国开展的一项随机对照试验采用先接种 2 剂次 IPV 再接种 2 剂次 OPV 的方案，⁴⁵实现了良好的血清转阳率：在接种最后一剂 3 个月后，I 型抗体阳性率为 96%~99%，II 型抗体阳性率为 99%~100%，III 型抗体阳性率为 81%~100%。OPV 攻击试验显示，接种过 2 或 2 剂次以上 OPV 的儿童通过粪便排出脊灰病毒的概率显著低于未接种或仅接种过 1 剂次 OPV 的儿童。自 1997 年至 2000 年，美国从单独依靠 OPV 改而采取先接种 IPV 再接种 OPV 的序贯接种方案。自 1997 年至 1999 年这一过渡时期，共出现了 13 例麻痹型脊灰病例，均发生于全程接种 OPV 的人群；在采用 IPV-OPV 方案的人群，没有出现此类病例。^{8,46}

同时接种 IPV 和 OPV

在冈比亚、阿曼和泰国开展的一项大型随机试验对以下接种方案的免疫原性进行了比较：4 剂次 OPV，分别在出生时、6 周龄、10 周龄和 14 周龄接种；出生时接种 OPV，随后在 6 周龄、10 周龄和 14 周龄同时接种 OPV 和 IPV；出生时接种安慰剂，在 6 周龄、10 周龄和 14 周龄接种 IPV。在冈比亚和阿曼，同时接种组中对所有三种脊灰病毒型均具有最高的血清转阳率。只有在泰国，4 剂次 OPV 组的血清转阳率与同时接种组相等。²¹在巴基斯坦开展的研究比较了在采用不同的 OPV、IPV

⁴² Böttiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow up. *Vaccine*, 1990, 8:443-445.

⁴³ Von Magnus H et al. Vaccination with inactivated poliovirus vaccine and oral poliovirus vaccine in Denmark. *Review of Infectious Diseases*, 1984, 6(Suppl.):S471-S474.

⁴⁴ Dömök I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Review of Infectious Diseases*, 1984;6(Suppl. 2):S413-S418.

⁴⁵ Modlin J et al. Humoral and Mucosal Immunity in Infants Induced by Three Sequential Inactivated Poliovirus Vaccine-Live Attenuated Oral Poliovirus Vaccine Immunization Schedules. *JID* 1997, 175 (S1), S228 - S234.

⁴⁶ Grading table V (sequential administration) with key references. Conclusion: moderate level of evidence that sequential immunization schedules starting with ≥ 2 doses of IPV and followed by ≥ 2 doses of OPV induce protective immune responses to all 3 poliovirus serotypes in $\geq 90\%$ of vaccinees. 见：
http://www.who.int/entity/immunization/polio_sequential_administration_IPV_OPV.pdf.

或两者联用的方案后受种者的血清反应，再次证实 IPV-OPV 联合接种方案可诱导出最佳的免疫应答。⁴⁷IPV-OPV 联合接种方案可纠正在发展中国家 OPV 免疫原性较低的问题。

IPV-OPV 联合接种方案的临床影响已在加沙地带得到了证实。在该地区，尽管 OPV 的接种率达到 90%，但麻痹型脊灰的发病率一直居高不下（≥10 例/100 000 居民）。在改单用 OPV 为 OPV+IPV（四价联合疫苗）后仅三年，麻痹型脊灰的年发生率就降至 2.2 例/100 000 居民；在接下来的 5 年内（1981-1985），进一步降至 0.16 例/100 000 居民。⁴⁸不过，在部分地区，虽然 OPV 的免疫原性较低是个特别严重的问题，但由于 OPV-IPV 联合接种方案成本较高，程序上也较复杂，因此是否值得引进仍需进行充分论证。

接种脊灰疫苗的成本效果

关于常规接种 OPV 的经济评价目前仅见于有限的文献。美国在过去的 50 年间曾多次估算常规接种脊灰疫苗所节约的费用。⁴⁹美国通过把脊灰疫苗引进常规免疫接种，避免了约 110 万例麻痹型脊灰的发生，超过 16 万人因此而免于死亡，而脊灰疫苗接种费用仅为 17 亿美元左右。如果把由此而节省的治疗费用计算在内，脊灰疫苗接种的净收益约为 1800 亿美元。

部分国家进行了由 OPV 改用 IPV 产生的边际成本效果的分析（澳大利亚、南非和美国）显示，从 OPV 改用 IPV 并不符合成本效果原则。据近期针对南非的一项研究估算，每预防一例 VAPP 所需要的最低成本为 74 万美元（基于 2 剂次 IPV；按 2005 年美元的不变价格计算）。⁵⁰1996 年，一项美国的边际成本效果分析预测，每预防一例 VAPP 需要约 300 万美元的费用。⁵¹随后在美国开展的一项研究采用了实际的成本数据，结果发现，每预防一例 VAPP 需要约 1400 万美元（按 2002 年美元的不变价格计算）。⁴⁹最后，据近期在澳大利亚开展的一项研究估算，在改用 IPV-OPV 序贯方案后，根据边际成本效果分析，每预防一例 VAPP 需要约 1700 万澳元（按 1999 年澳元的不变价格计算；1 澳元约等于 1.7 美元）。⁵²虽然成本效果分

⁴⁷ du Chatelet IP et al. Serological response and poliovirus excretion following different combined oral and inactivated poliovirus vaccines immunization schedules. *Vaccine*, 2003, 21:1710-1718.

⁴⁸ Lasch EE et al. Combined live and inactivated poliovirus vaccine to control poliomyelitis in a developing country – five years after. *Developments in Biological Standardization*, 1986, 65:137-143.

⁴⁹ Thompson KM et al. Retrospective cost-effectiveness analyses for polio vaccination in the United States. *Risk Analysis*, 2006, 26:1423-1440.

⁵⁰ Griffiths UK et al. The cost-effectiveness of alternative polio immunization policies in South Africa. *Vaccine*, 2006, 24:5670-5678.

⁵¹ Miller MA et al. Cost-effectiveness of incorporating inactivated poliovirus vaccine into the routine childhood immunization schedule. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:967-971.

⁵² Tucker AW et al. Cost-effectiveness analysis of changing from live oral poliovirus vaccine to inactivated poliovirus vaccine in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:411-416.

析在对预期的经济收益进行核算后，并不支持停用 OPV、改用 IPV，但所有这些国家在引进 IPV 时都采用了 IP-OPV 序贯接种方案或单用 IPV 的方案，因为对于这些国家来说，最优先的需求是减少或消灭 VAPP，并且据他们预测，改用 IPV 总体而言有助于维持公众对疫苗接种的信心。

当前，有关各方正持续努力降低 IPV 的价格，由此可望提高 IPV 的成本效果，不过，OPV 目前仍然是最符合成本效果原则的脊灰疫苗。在消灭 WPV 之后，出于消除所有剩余的麻痹型脊灰病例（即因 VAPP 和 VDPV 而得病）的目的，可能需要停用 OPV。这意味着在脊灰消灭后将不再进行 OPV 常规免疫接种。

选择脊灰疫苗

虽然通过疫苗接种实现全球消灭脊灰目标仍为 WHO 脊灰政策中的优先任务，但在脊灰消灭之前仍可独立制定相应的政策，而不受脊灰消灭后疫苗选择的影响。本文件仅涉及脊灰消灭之前一段时期的疫苗选择问题。由于各国在实现脊灰控制和消除方面所取得的成果差异很大，本立场文件的主要目的是提供一些基本原则，以供各国在制定本国的政策时应用。

在脊灰消灭之前的一段时期，各国在选择疫苗和疫苗接种程序时，应考虑 OPV 或 IPV 或两者联合使用，并且在决策时应充分考虑 WPV 输入的可能性和后果。应实现高免疫接种率，以确保足够的人群免疫。

鉴于 WPV 的传播尚未被彻底阻断，所有无脊灰国家和地区仍面临着脊灰输入的风险，尤其是来自脊灰仍呈地方性流行国家的输入危险。自 2003 年至 2009 年，WHO 共记录了在 29 个既往已实现“无脊灰”的国家发生的 133 起 WPV 输入事件（即，在这些国家检出的 WPV 经基因学证实源自另外一个国家）。这些事件在 25 个国家中引发了 60 起脊灰暴发（定义为出现≥2 个基因学上存在关联的病例），共发生 2193 例脊灰病例。⁵³

在此期间，109 起脊灰输入事件（83%）获得有效控制，受影响的国家已恢复至无脊灰状态（即，经过半年之后，没有检出任何在基因学上存在关联的脊灰病例）。然而，在 13 个国家发生 24 起脊灰输入事件后，截至 2010 年 5 月，脊灰暴发仍呈活跃状态。⁵³ 脊灰输出继而发生传播的风险在脊灰流行国家的邻国最高，在常规免疫接种率较低的国家也较高。

脊灰病毒的传播潜力主要取决于一个国家的环境卫生和卫生设施。一般地，热带发展中国家发生脊灰传播的潜在可能性要远远大于发达国家。此外，人口密度、

⁵³ 见 No. 16, 2009, pp. 133–140.

接触频率和传播模式（粪-口途径或口-口途径）等因素也会决定脊灰病毒在某一特定地区传播的难易程度和速度。⁵⁴

单独接种 OPV 在世界上多数国家和地区均已成为防控脊灰地方性流行和大规模流行的首选疫苗。其原因如下：OPV 在诱导肠道黏膜免疫、降低 WPV 传播速度方面要远优于 IPV；能提供长期的免疫力；可以加强免疫力，并通过疫苗病毒的传播间接地对周边人员实现免疫接种；接种方便；价格也远低于 IPV。由 IPV 诱导、主要存在于咽部的黏膜免疫可能与 OPV 诱导的黏膜免疫相当，但与 OPV 相比，IPV 对脊灰病毒在下消化道的复制和排出所能施加的影响要低得多。⁵⁵不过，有 2~3 个国家（脊灰病毒主要通过口-口途径传播）通过把 IPV 纳入国家脊灰免疫规划，维持高 IPV 接种率（>95%），成功消除了脊灰。⁴²

预防疫苗衍生脊灰病毒的传播

无脊灰地区除面临 WPV 输入的风险外，还存在疫苗衍生脊灰病毒（VDPVs）输入和/或传播的风险。通过对 AFP 的监测发现越来越多的 VDPVs 与麻痹存在关联，尤其是在 cVDPVs 暴发后。⁷多数发达国家早已明确，根据本国情况（即，与脊灰流行国家有一定的地理距离，有较高的免疫接种率，温带气候，卫生设施和环境卫生的标准较高）继续使用 OPV 导致 cVDPVs 和 VAPP 的危险要大于 WPV 输入所导致的风险。因此，其中一些国家在常规免疫接种程序中采取了只接种 IPV 的方案或 IPV-OPV 序贯接种方案。⁵⁶迄今为止，这些国家均没有 WPVs 输入或 VDPVs 输入后发生传播的记录。

WHO 的政策建议

全世界所有儿童均应接种脊灰疫苗，各国应尽其所能实现和保持高脊灰疫苗接种率。

疫苗的选择

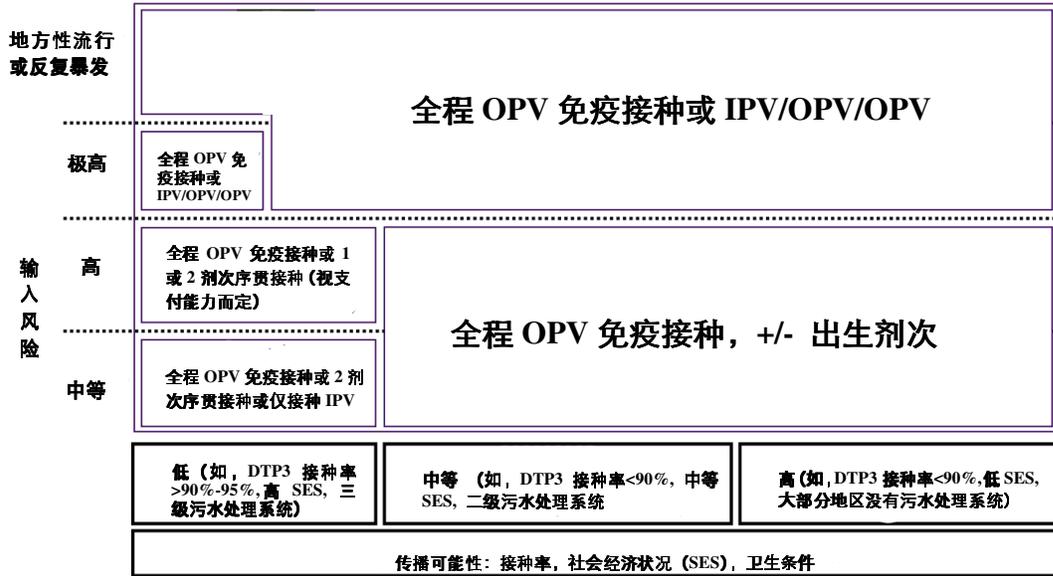
如下图所示，在制订国家脊灰免疫接种政策时，应充分考虑 WPV 输入（2010 年 5 月，在所有国家风险为中度以上）和传播的潜在可能性。

⁵⁴ Fine P et al. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 150:1001–1019.

⁵⁵ Onorato IM et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:1–6.

⁵⁶ Prevots DR et al. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2000, 49(RR-5):1–22.

图 1. 国家根据 WPV 输入和传播的潜在可能性^a 选择适宜的脊灰疫苗免疫接种程序



a 一般认为, 脊灰流行国家的邻国以及反复发生过脊灰暴发的国家发生 WPV 输入的风险为“极高”; 既往有脊灰输入史且边境交通流量大的国家发生 WPV 输入的风险为“高”; 世界其他国家和地区发生 WPV 输入的风险为“中等”。

OPV, 口服脊灰疫苗; IPV, 灭活脊灰疫苗; DTP, 百白破疫苗; DTP3, 3 剂次 DTP 疫苗; SES, 社会经济状况。

建议所有脊灰流行国家和脊灰病毒从境外输入继而扩散风险较高的国家采用单独接种 OPV 的方案, 其中包括出生剂次 (称为“剂次 0”, 因其并不计入基础免疫程序)。在婴儿出生时应接种出生剂次, 或在出生后尽快接种, 这都可显著提高后续剂次的血清阳转率, 并在肠道病原体干扰免疫应答之前诱导黏膜保护。此外, 在婴儿仍受母传抗体保护期间接种首剂 OPV 也可预防 VAPP, 至少理论上是如此。即便在围产期 HIV 感染的病例中, 及早接种 OPV 也具有很好的耐受性, 而且, 迄今为止, 在此类儿童中并未观察到 VAPP 的危险增加。

也建议在出现 WPV 传播风险为“中等”或“高” (具体视病毒的感染力而定) 的所有国家采用单独接种 OPV (最好在出生时立即接种)。病毒的感染力主要受免疫接种率、卫生条件和社会经济状况影响。在脊灰病毒传播风险较低的国家, 就没有必要在婴儿出生时接种 OPV, 即便病毒输入的风险为“高”或“极高”。

如果 WPV 输入的风险为“高”或“极高”, 在考虑替换单纯接种 OPV 之前, 应首先采取措施努力降低 WPV 的传播潜力。在通过常规接种 3 剂次脊灰病毒疫苗作为降低传播风险的主要手段时, 世界卫生组织基于专家意见, 建议 WPV 输入风险“极高”的国家不要引进 IPV-OPV 序贯接种方法, 除非该国的脊灰疫苗的免疫接种率已达到约 95%; 或者, 在病毒输入风险相对较低的国家中, 免疫接种率应达到约 90%左右。在采用 IPV-OPV 序贯接种方案的地区, 如果已经接种了 1 或 2 剂次

IPV，则应接种 2 剂次或以上的 OPV，以确保肠黏膜具备足够的免疫力，同时确保降低 VAPP 的发生。

只有在 WPV 输入和传播的风险均最低的国家，才可考虑用单独接种 IPV 来代替单独接种 OPV（或 IPV-OPV 序贯接种）。在消灭脊灰之前，从现有的经济分析和 IPV 费用来看，常规免疫接种弃用 OPV、改用 IPV 并不符合成本效益原则。

接种程序

3 剂次 OPV 基础免疫程序应根据国家免疫规划的时间表来进行，例如在 6 周龄、10 周龄、14 周龄，或在 2 月龄、4 月龄和 6 月龄各接种一次。此外，如脊灰病毒输入风险为“极高”或“高”，或传播的潜力也为“高”或“中等”（图 1），则应在婴儿出生后尽早接种一剂次。OPV 剂次或 IPV 剂次之间的间隔时间至少为 4 周。

IPV 最好采用肌肉注射接种，也可皮下注射，并且可作为一个固定的联合疫苗的成分接种。3 剂次疫苗的基础免疫程序应该从 2 月龄时开始接种。如基础免疫程序启动较早（例如，采取的是 6 周龄、10 周龄和 14 周龄的接种程序），则应在间隔 ≥6 个月后再加强一剂次（4 剂次程序）。

如果采用 IPV-OPV 序贯接种方案，世界卫生组织建议 IPV 在 2 月龄时（例如，IPV-OPV-OPV 的接种方案）或在 2 月龄和 3~4 月龄（例如，IPV-IPV-OPV-OPV 的接种方案）接种；这两种接种方案中，在接种完 IPV 后，应至少再接种 2 剂次 OPV。基础免疫程序中的每个剂次，无论是 IPV 还是 OPV，都应间隔 4~8 周，具体取决于婴幼儿暴露于脊灰病毒的风险。

IPV 和 OPV 疫苗都可以与国家儿童免疫规划中的其他疫苗同时接种。

旅行者免疫接种

前往脊灰流行国家或区域的旅行者，如果既往已接种过 3 剂次 OPV 或 IPV，则应在启程前再接种一剂次。尚未接种过脊灰疫苗的人员如拟赴脊灰流行国家或区域，应使用 IPV 或 OPV 完成基础免疫。对于频繁前往脊灰流行地区但都只作短暂停留的人员，在完成基础免疫后，接种一次加强剂次就足以预防脊灰。

到脊灰流行国家生活的人员，在出国前应完成脊灰疫苗全程免疫，最好是使用 OPV 疫苗，以加强黏膜免疫能力以及减少脊灰病毒排出的风险。此类旅行者应在每次国际旅行前 1~12 个月加种 1 剂次 OPV 疫苗。如系紧急出行，应至少接种 1 剂次 OPV，时间最好是在离境前 4 周。一些无脊灰国家（如沙特阿拉伯）可能会规定来自脊灰流行国家的旅行者必须接种脊灰疫苗，以此获得入境签证，也可能要求旅客在抵达时接种额外的一个剂次，或两者并行。