

b 型流感嗜血杆菌疫苗的接种

世界卫生组织立场文件

2013 年 7 月

引言

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（世卫组织）就预防具有全球公共卫生影响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，概括了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世卫组织目前的立场。

这些文件经外部专家和世卫组织工作人员审阅，并由世卫组织的免疫战略咨询专家组（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en>）审核和认可。采用“建议评估、制定和评价的分级”（GRADE）方法系统评估现有证据的质量。疫苗立场文件的制订程序可参见：http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf。

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、疫苗生产厂家、医学界、科学媒体和公众。

本立场文件经更新后，用于取代 2006 公布的世卫组织关于 b 型流感嗜血杆菌（Hib）疫苗的立场文件，并总结了该领域的最新进展。SAGE 最近在 2013 年 4 月召开的会议上讨论了关于 Hib 疫苗使用的建议。该会议提出的证据可参见：<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。

背景

流行病学

2000 年，资源贫乏国家尚未广泛引进 Hib 疫苗；当年，Hib 在全球至少导致 813 万名（不确定度范围：733 万~1320 万）1~59 月龄儿童罹患严重疾病，并造成 37.1 万人（不确定度范围：24.7 万~52.7 万）死亡¹。与此同时，62 个会员国报告称已在国家免疫接种程序中纳入 Hib 疫苗。截至 2008 年，共有 136 个会员国引进 Hib 疫苗；据估计，Hib 在当年共造成 20.3 万名（不确定度范围：13.6 万~28.1 万）60 月龄以下儿童死亡²。

¹ Watt JP et al. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 2009, 374:(9693) 903-911.

² Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age. Geneva, World Health Organization, 2008. 见 http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/; 访问日期：2013 年 9 月。

湿润的人鼻咽黏膜可携带 Hib，且这些细菌可通过鼻咽部分泌物的飞沫传播至他人。尽管只有很少部分 Hib 携带者会发展为临床病例，但那些鼻咽部 Hib 携带者是该菌的重要传播者。鼻咽部 Hib 携带率因年龄、地理区域、人群密集程度、社会经济因素和疫苗接种率而异。在开展 Hib 疫苗接种之前，发达国家中约 3%~5% 的健康学龄前儿童是无症状的 Hib 携带者，但患病率可随着年龄的增长逐渐下降。在一些亚洲国家/地区中尚未接种 Hib 疫苗的人群中所开展的研究提示，5 岁以下儿童 Hib 的携带率差异很大：例如，在中国台湾和中国香港地区，Hib 的携带率很低，仅为 0.6%~1.3%；在印度和泰国则较高，达到 6%~8%³。

Hib 在鼻咽部定植后感染和发病。Hib 定植后可引发疾病，其途径为：(i) 通过进入血液，继发传播至其他部位，引发脑膜炎、肺炎和其他严重疾病，包括化脓性关节炎、骨髓炎、心包炎、蜂窝组织炎和会厌炎（统称为侵袭性 Hib 疾病）；(ii) 经邻近部位传播至鼻窦或中耳，导致鼻窦炎和中耳炎。

在未接种 Hib 疫苗的人群中，Hib 是 12 月龄以下儿童中非流行性细菌性脑膜炎的主要病因。住房拥挤、家庭通风不良和环境烟雾暴露（包括室内空气污染）等环境因素也与 Hib 疾病的风险增加相关^{4,5}。

虽然 Hib 疾病可能发生在任何年龄组，90% 以上的侵袭性 Hib 疾病病例发生在 5 岁以下儿童。在 5 岁以下的 Hib 脑膜炎患儿中，12 月龄以下婴儿病例占 59%（95% 可信限：55%~62%）。然而，这一比例随不同的区域以及死亡率不同的地区而异。在低死亡率地区和欧洲，12 月龄以下婴儿占 37%~46%；在非洲和亚洲的高死亡率地区，这一比例接近 80%；而在其他地区，这一比例在 68% 至 86% 之间。在报告的 Hib 脑膜炎病例中，20%（95% 可信限：18%~23%）发生于 6 月龄以下婴儿；不过这一比例同样差异很大。在低死亡率地区和欧洲，9%~13% 的病例发生于 6 月龄以下婴儿中，而在其他地区这一比例则为 20% 至 46% 不等^{6,7}。

Hib 疾病的发病率在 2 月龄以下的婴儿中相对较低，可能是得益于经胎盘获得的母源抗体的保护。既往体健的 24 月龄以上儿童通常对 Hib 感染，已具备健全的免疫应答。因此，Hib 的疾病负担在 4~18 月龄的儿童中最为严重。不过，

³ Chandran A, Watt JP, Santosham M. Haemophilus influenzae vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier, 2013, pp. 560–621.

⁴ Wenger J. Epidemiology of Haemophilus Influenzae type b disease and impact of Haemophilus influenzae type b vaccines in the United States and Canada. The Pediatric Infectious Disease Journal, 1998, 17: S132–S136.

⁵ Tarr PI, Peter G. Demographic factors in the epidemiology of Haemophilus influenzae meningitis in young children. The Journal of Pediatrics, 1978, 92: 884–888.

⁶ Global literature review of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae invasive disease among children less than 5 years of age 1980-2005. Geneva, World Health Organization, 2009. 见 http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.02_eng.pdf; 访问日期：2013 年 9 月。

⁷ Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. Geneva, World Health Organization, 2002. 见 http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.18.pdf; 访问日期：2013 年 9 月。

疾病负担峰值的出现年龄差别很大⁸。当然这一通常的模式也存在例外：感染人类免疫缺陷病毒（HIV）的儿童可在较大年龄时发生 Hib 疾病⁹。在南非开展的一项研究中，约 25%（5/19）患菌血症性肺炎的 HIV 感染儿童在 2 岁以上发病。类似的感染模式也见于 Hib 脑膜炎¹⁰。

总体来看，感染 HIV 的儿童罹患侵袭性 Hib 疾病的风险要比未感染 HIV 的儿童增加 5.9 倍（95% 可信限：2.7~12.6）¹⁰。感染 HIV 的儿童更易出现菌血症性 Hib 肺炎（而非 Hib 脑膜炎）。与未感染 HIV 的儿童相比，感染 HIV 的儿童发生 Hib 脑膜炎的风险仅稍有增加，但其严重程度明显增高：在 71%（5/7）的 HIV 感染儿童和 33%（7/30）的未感染 HIV 儿童幸存者中观察到了严重的神经系统后遗症。患 Hib 脑膜炎的感染 HIV 儿童也更可能发生肺炎和局部感染（如中耳炎、乳突炎或鼻窦炎）⁹。

疫苗接种的影响

自 20 世纪 90 年代初以来一直在使用 Hib 结合疫苗。一般认为，接种这些疫苗是非常有效的公共卫生干预措施。截至 2013 年 3 月，184 个国家和地区（占世卫组织会员国的 95%，占 2012 年出生儿童的 81%）已将 Hib 结合疫苗纳入其免疫规划。在那些已将 Hib 结合疫苗纳入本国免疫规划的国家，Hib 疫苗的使用已使侵袭性 Hib 疾病的发病率急剧下降了 90% 以上^{11,12}。

在 Hib 疫苗免疫接种已经实现高覆盖率的地区，Hib 鼻咽部定植率也大大降低，其部分原因是由于使用 Hib 结合疫苗后所形成的群体保护效应¹³。

⁸ Briere E et al. Age at Hib disease, and the implications for different schedules, November 2012. 见 http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/november/Hib_sanderson.pdf; 访问日期: 2013 年 9 月。

⁹ Mangtani P et al. Haemophilus influenzae type b disease in HIV-infected children: A review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:1677–1683.

¹⁰ Madhi SA et al. Reduced effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2002, 21(4):315–321.

¹¹ Watt JP, Chen S, Santosham M. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules, Geneva, World Health Organization, 2012. 见 http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/5_Review_observational_data_long_term_vaccine_impact_recommendations_vaccine_schedules_Watt_J_et_al_2012.pdf; 访问日期: 2013 年 9 月。

¹² Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 8: 435–443.

¹³ Jackson C et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Data, *Pediatric Infectious Disease Journal*, post-acceptance, July 2013, 仅有在线 PDF 版本: http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Effectiveness_of_Haemophilus_influenzae_Type_b.98281.aspx

病原体

流感嗜血杆菌为革兰阴性杆菌，分为有荚膜型和无荚膜型，两者均可引发感染。无荚膜型菌株常可引发中耳炎和鼻窦炎等疾病，主要由鼻咽部定植细菌在邻近部位传播所致；继发于血流侵袭的感染通常由荚膜型菌株引起。

有荚膜的菌株根据荚膜多糖的化学成分来进行分类。迄今已发现 6 种血清型：a 型、b 型、c 型、d 型、e 型和 f 型。其中，约 95% 的侵袭性流感嗜血杆菌疾病由 b 型引起。其他血清型和无荚膜型菌株可在儿童中引发中耳炎，并在老年人和免疫功能低下人群中引发疾病¹⁴。

Hib 荚膜含重复磷酸多聚核糖基核糖醇 (PRP)，而这是与 Hib 的毒力相关的主要因素。Hib 的荚膜结构使其可躲避细胞吞噬作用，从而利于通过血流传播；因此，含 PRP 的荚膜是侵袭性疾病发病机制中的一个重要的决定因素。Hib 荚膜特异性抗体与人体对该病的保护力相关。像其他源自细菌的多糖一样，PRP 可诱导 T 细胞依赖性抗体反应。18 月龄以下的儿童对纯多糖抗原尚不具备强有力的免疫应答能力，因此他们极易罹患侵袭性 Hib 疾病¹⁴。

疾病

侵袭性 Hib 疾病主要表现为脑膜炎 (约占全部侵袭性 Hib 感染的 50%~65%)，但也可表现为菌血症性肺炎、菌血症、蜂窝组织炎、会厌炎、化脓性关节炎、骨髓炎和心包炎。

由鼻咽部定植的 Hib 直接传播引起的疾病通常是非侵袭性的，主要包括非菌血症性肺炎、中耳炎、鼻窦炎和结膜炎。从 Hib 感染至出现症状的时间一般为 2 至 10 天。

单凭临床检查无法区别 Hib 脑膜炎和其他细菌病原体所致脑膜炎；细菌性脑膜炎的临床表现差异很大。最常见的症状为发热、头痛、抽搐和以下一种或多种体征：颈项强直、意识改变或其他脑膜刺激征 (如畏光)。6 月龄以下婴儿可有非特异性的症状和体征，但常有囟门膨出。即便给予适当的治疗，5% 的 Hib 脑膜炎患儿仍会死亡，而 20%~40% 的幸存者会有严重的后遗症，包括失明、失聪和学习障碍等¹⁵。在医药卫生资源不足的地区，Hib 脑膜炎的病死率会更高，自 20% 至 60% 不等^{6,16}。

¹⁴ Immunological basis for immunization series-module 9: Haemophilus influenzae type b. Geneva, World Health Organization, 2009. 见 http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf; 访问日期: 2013 年 9 月。

¹⁵ Edmond K et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(5):317-328.

¹⁶ de Jonge RC et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Disease*, 2010, 10:232. 见 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/232>; 访问日期: 2013 年 9 月。

临床无法区分 **Hib** 肺炎和其他细菌所致肺炎。相关症状包括咳嗽、发热、呼吸急促（每分钟超过 40 次）和下胸壁凹陷¹⁷。

急性会厌炎是指会厌及其周围组织的肿胀和炎症，并可能导致急性呼吸道阻塞。在北美和欧洲国家开展 **Hib** 疫苗接种之前，此类 **Hib** 疾病在大龄儿童中很常见；而在发展中国家，**Hib** 疾病主要出现在幼龄儿童，大龄儿童中的急性会厌炎罕有报道。相关症状包括高热、咽痛、吞咽困难和喘鸣。

诊断

对于临床疑似 **Hib** 脑膜炎患者，可通过以下方法进行病原学诊断：从脑脊液（CSF）中分离 **Hib**；CSF 乳胶凝集试验或聚合酶链反应（PCR）检测 **Hib** 呈阳性；CSF 呈脓性，革兰染色提示存在革兰阴性球杆菌；或，血培养检出 **Hib**。其他部位的 **Hib** 感染可通过感染体液或组织中检出 **Hib** 或 **Hib** 特异性成分证实。然而，培养 **Hib** 细菌需要特定的运输和生长条件；细菌学采样前给予抗生素治疗可能影响细菌分离结果¹⁸。

鉴别肺炎的细菌性病因很困难。血培养是鉴别肺炎细菌性病因的一种准确方法；但正如上述原因，仅在一小部分细菌性肺炎（含 **Hib** 肺炎）病例可获得阳性培养结果。肺抽吸物培养也可提供准确结果，但因其系有创手段，故很少开展。因而，**Hib** 肺炎的疾病负担很可能被低估了。

治疗

Hib 疾病的治疗方法包括给予合适的抗生素、对症治疗以及针对后遗症的支持治疗。治疗方法的选择取决于 **Hib** 疾病的临床表现和当地的抗生素耐药情况。抗生素耐药性已成为越来越大的挑战。1972 年和 1974 年期间，欧洲和美国首先报道了耐抗生素 **Hib** 菌株，目前 20%~30% 的 **Hib** 分离株对氨苄青霉素耐药。耐药菌株现在已传播至全球所有区域。

治疗肺炎有不同的方案，具体视临床严重程度而定。在多数地区，2~59 月龄无免疫功能低下的儿童肺炎患者仍可给予口服阿莫西林（羟氨苄青霉素）。如该年龄段的儿童发生极其严重的肺炎，建议给予注射氨苄青霉素、庆大霉素。对免疫功能低下的儿童（如 **HIV** 感染儿童），无论其肺炎的严重程度如何，也应接受注射氨苄青霉素、庆大霉素。如一线治疗失败，头孢曲松可作为儿童重症肺炎的二线疗法¹⁷。

¹⁷ Pocket Book of Hospital Care for Children. Geneva, World Health Organization, 2013. 见

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/; 访问日期：2013 年 9 月。

¹⁸ Bacterial meningitis (including Haemophilus influenzae type b (Hib), Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae). Geneva, World Health Organization, 1999. 见 http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/meningitis_surveillance/en/; 访问日期：2013 年 9 月。

治疗脑膜炎时，抗生素必须经肠外途径给药。在大多数情况下，仍可使用氨苄青霉素或第三代头孢菌素（头孢曲松和头孢霉素）¹⁹。如患者出现低氧血症，应予吸氧¹⁷。

会厌炎是一种医学急症。出现会厌炎症状的儿童应立即接受抗生素治疗和气道支持治疗。

疫苗

研究发现，大龄儿童和成人中 Hib 疾病的发病率较低，这主要得益于其血清中存在的杀菌抗体可直接作用于 Hib 荚膜多糖（PRP）；由此，仅基于 b 型荚膜多糖开发出了一种疫苗。1977 年，芬兰的一项研究显示这种 Hib PRP 疫苗对大龄儿童具有保护效果。然而，该疫苗在小于 18 月龄的儿童中无效²⁰。两种免疫学特性限制了它在婴幼儿中的使用：在低龄儿童中，多糖抗原免疫原性差以及不能诱导免疫记忆。为克服 PRP 的局限性，研究人员利用共价键（结合）将 PRP 与 T 细胞依赖性蛋白抗原结合，获得了更有效的疫苗。与载体蛋白结合后，可诱导 T 细胞依赖性 B 细胞对 PRP 产生免疫应答，产生更持久的免疫力和免疫记忆²¹。

现有剂型

现有已批准上市的用于预防 Hib 疾病的疫苗均为结合疫苗，但他们所用的载体蛋白、化学结合方法、多糖大小和佐剂不同，因此可能具有不同的免疫学特性¹⁴。在已获上市许可的 Hib 疫苗中，共使用了 4 种载体蛋白：白喉类毒素（PRP-D）；破伤风类毒素（PRP-T）；无毒力的变异白喉毒素 CRM 197（PRP-CRM197）；以及 B 型脑膜炎奈瑟菌外膜蛋白复合物（PRP-OMP）。与其他结合疫苗相比，PRP-D 在小于 18 月龄儿童中免疫原性不够理想，目前已经撤出市场。

Hib 疫苗有多种剂型：液体 Hib 结合疫苗（单价）；液体 Hib 结合疫苗联合白喉-破伤风-百日咳（DTP）和/或乙型肝炎疫苗；Hib 结合疫苗联合脑膜炎球菌抗原；冻干 Hib 结合疫苗，含生理盐水稀释液（单价）；冻干 Hib 结合疫苗，与液体 DTP，或与 DTP 及其它抗原（如灭活脊髓灰质炎疫苗或乙肝疫苗）联合使用。

所有 Hib 疫苗必须保存于 2 到 8°C 的条件。液体 Hib 疫苗绝不能冻结。冻干疫苗在复溶前可冷冻保存。但由于最常用的复溶液含 DTP，是不能冷冻的，

¹⁹ 庆大霉素治疗脑膜炎无效，因其不能透过血-脑屏障。

²⁰ Peltola H. Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1998, 17:S126-S132.

²¹ WHO Expert Committee on biological standardization (Annex 1). Geneva, World Health Organization, 2000, WHO Technical report series 897. 见 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_897.pdf; 访问日期: 2013 年 9 月.

所以建议冻干 Hib 疫苗也应在 2 到 8°C 的条件下贮存。生产商的建议依疫苗的不同剂型而有所不同。具体应参考产品说明书。

疫苗生产商建议的接种方法和免疫程序

接种 Hib 结合疫苗时，一般在大腿前外侧肌肉注射；对于大龄儿童，也可选上臂外侧三角肌。标准接种剂量为 0.5 ml/剂。

根据疫苗生产商的产品说明书，Hib 疫苗的基础免疫需接种 2 剂次或 3 剂次，第 1 剂应在 6 周龄后尽早接种。各次接种间隔至少 4 周。基础免疫应在 6 月龄前完成。

目前采用的免疫程序包括：3 剂次基础免疫，无需加强免疫（3p+0）；2 剂次基础免疫，8 周后加 1 剂次加强免疫（2p+1）；以及 3 剂次基础免疫加 1 剂次加强免疫（3p+1）。

根据多数疫苗生产商的产品说明书，加强剂次可在 12 月龄和 18 月龄间接种，随不同剂型而异。部分生产商推荐在 5 岁时接种 1 剂次加强剂次。

疫苗生产商指出，Hib 疫苗可以安全有效地与已纳入国家免疫规划的常规疫苗同时接种。如果 Hib 疫苗与其他疫苗分别同时接种，应在不同部位进行接种。不能在西林瓶内或用注射器将 Hib 疫苗与其他任何疫苗混合，除非其为专门配制且获得许可。

免疫原性、效力和效果

针对抗 PRP IgG 的动物和人类研究已证实，抗 PRP IgG>0.15µg/ml 是对侵袭性 Hib 疾病具备短期保护效果的血清学水平。现场研究确定了阈值：在完成基础免疫 1 个月后，如抗 PRP IgG≥1.0µg/ml，则表明人体对侵袭性 Hib 疾病具备了长期抵御能力¹⁴。虽然后续的观察性研究表明，免疫记忆的诱导可能是与长期保护效果更相关的标志²²，但监管机构在临床评价 Hib 疫苗时仍采用这些阈值；同时还有其他一些资料，如同型和亚组分、抗体亲合力以及功能活性（包括血清杀菌活性）²¹。

现有的 Hib 结合疫苗存在不同的免疫学特征，具体取决于载体蛋白。与其他 Hib 结合疫苗相比，接种 1 剂次 PRP-OMP 后可在更多儿童中诱导出超过阈值（0.15µg/ml 或 1µg/ml）的抗 PRP 抗体¹⁴。因此，PRP-OMP 适用于早发性 Hib 疾病发病率高的人群。而 PRP-T 和 PRP-CRM197 在接种 3 个基础免疫剂次后，可诱导出高水平的抗 PRP 抗体²³。在儿童出生后第 2 年接种一个加强剂次后，所

²² Eskola J et al. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. The Lancet, 1999, 354 (9195): 2063–2068.

²³ Watt J, Levine O, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting, Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. The Journal of Pediatrics, 2003,143: S163–S187.

有 Hib 结合疫苗均可诱导出强烈的免疫应答；尽管与 PRP-T 和 PRP-CRM197 相比，PRP-OMP 诱导出的免疫应答似乎较弱¹⁴。

单价和联合的 Hib 结合疫苗所诱导的免疫反应之间是否存在差异，迄今尚无确凿的证据²⁴。然而，有些证据表明：与全细胞百日咳疫苗联合 Hib 结合疫苗（DTwP-Hib 疫苗）或分别接种 DTaP 疫苗和 Hib 结合疫苗相比，Hib 结合疫苗联合无细胞百日咳疫苗（DTaP-Hib 疫苗）诱导出的抗体应答较低。

在引进 Hib 疫苗的国家，无论发展水平和经济状况如何，报告的 Hib 疾病病例均大幅降低¹¹。

一些随机对照试验（RCTs）和对 Hib 疫苗预防脑膜炎、肺炎和其他侵袭性 Hib 疾病临床效果的观察性研究已经表明，Hib 疫苗可有效预防这些疾病^{13,25,26}。

另外，还观察到在引进 Hib 结合疫苗后，Hib 在鼻咽部的定植水平明显下降。这也导致了 Hib 疾病发病率的显著降低。这一结果不能完全归因于疫苗的直接作用，而是表明了 Hib 疫苗的广泛使用产生了群体保护效应²⁶。

疫苗接种程序

现有的证据提示：Hib 疫苗至少需要接种 3 剂次才能达到较高的效力和较好的效果。接种程序有：3 剂次基础免疫，不接种加强剂次（3p+0）；或 3 剂次基础免疫，加一剂次加强免疫（3p+1）；或 2 剂次基础免疫，加一剂次加强免疫（2p+1）。

对观察性研究和 RCTs 的系统综述显示，目前采用的 2 剂次和 3 剂次基础免疫的短期保护水平相似。然而，一项 RCT 发现，与 3p 接种程序相比，2p+1 接种程序可在较高比例的受种者中诱导出高于 1μg/ml 的抗 PRP 抗体水平^{11,13,26,27}。

两项 RCTs 比较了 3p+1 接种程序和 2p+1 接种程序，发现这两种免疫程序可诱导出相似的免疫应答²⁸。

两项 RCTs 比较了 3p+1 接种程序和 3p+0 接种程序，发现 3p+1 接种程序要比 3p+0 接种程序能更有效地诱导出高于预设阈值的免疫应答^{11,13,26,29}。

²⁴ Bar-On ES et al. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae b (Hib) (Review). Cochrane Database systematic reviews, 2012.

²⁵ Grading of scientific evidence –Table 1: Clinical effectiveness of Hib vaccine against Hib invasive disease. 见 http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_effectiveness.pdf

²⁶ Low et al. Comparing Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Schedules: A Systematic Review and Meta-Analysis of Vaccine Trials, Pediatric Infectious Disease Journal: post-acceptance, June 2013, 仅有在线 PDF 版本: http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Comparing_Haemophilus_influenzae_type_b_Conjugate.98295.aspx

²⁷ Grading of scientific evidence –Table 2: Hib vaccination schedules: 3 primary doses versus 2 primary doses plus one booster dose. 见 http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_schedule_3p0_vs_2p0.pdf.

²⁸ Grading of scientific evidence –Table 3: Hib vaccination schedules: 3 primary doses plus one booster dose versus 2 primary doses plus one booster dose. 见 http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_schedule_3p0_vs_2p1.pdf.

²⁹ Grading of scientific evidence –Table 4: Hib vaccination schedules: 3 primary doses plus one booster versus 3 primary doses only. 见

现有数据表明,许多发展中国家在使用 Hib 结合疫苗 5 年后(采用的是 3p+0 接种程序), 幼儿脑膜炎的发生率持续降低。近期在 4 个南美国家进行的评估显示,在引进 Hib 疫苗 6~10 年后,采取加强剂次国家和未采取加强剂次国家的 Hib 脑膜炎发生率相似¹¹。

接种年龄

接种 Hib 疫苗的年龄对于疫苗的免疫原性和有效性来说可能非常重要。在英国儿童中开展的一项研究发现,随着年龄的增加,PRP-T 加强剂次所诱导的免疫应答也升高³⁰。6 项队列研究的数据表明,如初始接种的年龄较大,Hib 疫苗对侵袭性 Hib 疾病的预防效果可能较好^{13,27};不过,还需要权衡侵袭性 Hib 疾病的发病年龄和发病率高峰,这在不同人群之间可能会有差异。有来自国家的专门证据表明,如当地的流行病学特征有利于 Hib 在幼儿中的传播,则需要尽早开展基础免疫³¹。

免疫保护持续时间

虽然有一些证据显示,抗体水平高于设定阈值的 Hib 疫苗受种者所占比例会随着时间的推移而下降,但仅有有限的证据表明这种下降与临床疾病的增加有关。在采用 3 剂次基础免疫成功控制 Hib 疾病后,有少数国家报告称侵袭性 Hib 疾病的发病率有小幅上升,但这些数据都远远低于疫苗引进前的水平^{11,32}。不过,这种疾病复燃现象只在引进 Hib 疫苗多年后才会出现;例如,英国在成功控制 Hib 后 10 年才有侵袭性 Hib 疾病复燃的报告,并因此要求引进 1 剂次加强剂次³³。

目前没有足够的信息来确定是否有必要接种加强剂次,这可能受当地的流行病学、同时接种的其他疫苗、可能的自然加强免疫及其他一些因素的影响。正是由于存在这样的不确定性,亟需加强对 Hib 疾病开展持续的高质量的监测。

接种间隔时间

针对 3 剂次基础免疫各剂次之间或短(如 4 周)或长(如 8 周)的间隔时间所开展的系统综述未发现其免疫原性或疾病结局存在一致的或临床相关的差异。但是需要着重指出的是,在评估 2+1 接种程序的研究中,基础免疫各剂次间至少间隔 8 周是唯一采用的间隔时间。

³⁰ Southern J et al. Immunogenicity of a fourth dose of Haemophilus influenzae type b Hib conjugate vaccine and antibody persistence in young children from the United Kingdom who were primed with acellular or whole cell pertussis component-containing Hib combinations. *Clinical Vaccine Immunology*, 2007, 14 (10): 1328–1333.

³¹ Galil K SR. Reemergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *Journal of Infectious Disease*, 1999, 179:101–106.

³² Von Gottberg A. Invasive disease due to Haemophilus influenzae serotype b ten years after routine, South Africa, 2003–2009. *Vaccine*, 2012, 30(3): 565–571.

³³ Ladhani S et al. Long-Term Immunological Follow-Up of Children with Haemophilus influenzae serotype b vaccine failure in the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49:372–380.

特殊高危人群

有限的证据（主要来自南非）提示，无论基础免疫接种的剂次数或是否接受过抗逆转录病毒疗法，感染 HIV 儿童均可从加强剂次受益⁹。

最近的证据提示，因艾滋病毒以外的其他病因引起的免疫抑制患者发生非分型流感嗜血杆菌感染的风险更大。尚无足够的证据表明这些人群发生 Hib 疾病的风险显著较大；因此，没有理由在这些人群中倡导接种加强剂次³⁴³⁵。

不良事件

接种 Hib 疫苗后，注射部位的反应很常见：20%~25%的 Hib 疫苗受种者在注射后 24 小时内可有注射部位疼痛和压痛。即使接种部位不同，这一比率并无差异。这些不良反应通常较轻微且系一过性的，可在 3 天内自行缓解³⁶。2%的受种者可出现发热³⁷。

接种 Hib 疫苗（无论是作为单价疫苗使用或与其他抗原联用）后严重不良事件并不常见，因此 Hib 疫苗是现有的最安全的疫苗之一。在一项纳入了 4000 多名婴儿的研究中，严重不良事件的类型和频次在 Hib 结合疫苗组和安慰剂组之间并无差异³⁸。

在获得上市许可之前开展的临床试验中，未报道过敏反应。上市后监测仅发现极少数的可能病例；根据现有数据，关于 Hib 疫苗和过敏反应之间的因果关系还得出不出确切的结论³⁹。

成本效果问题

一项针对成本效果研究的综述确定了 17 篇探讨 Hib 疫苗在 14 个国家使用后的成本效果的论文⁴⁰。由于在评估效益时采用了不同的方法，如将 Hib 疫苗接种的年度成本与疾病减少后所获收益或每增加一个质量调整生命年（QALY）的花

³⁴ Hawdon et al. Antibody against Haemophilus influenzae protein D in patients with chronic conditions causing secondary immunodeficiency. *Vaccine*, 2012, 30(7):1235–1238.

³⁵ Samuelson et al. Characterization of Haemophilus influenzae isolates from the respiratory tract of patients with primary antibody deficiencies: evidence for persistent colonizations. *Scandinavian Journal of Infectious Disease*, 1995,27(4):303–313.

³⁶ Fritzell BPS. Efficacy and safety of a Haemophilus type b capsular polysaccharidetetanus protein conjugate. *Journal of Pediatrics*, 1992,121:355–362.

³⁷ Valdeheim CM et al. Safety evaluation of PRP-D Haemophilus influenzae type b conjugate in children immunized at 18 months of age and older: Follow-up study of 30 000 children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990, 9:555–561.

³⁸ US Centers for Disease Control and Prevention. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP).combined diphtheria, tetanus. *Morbidity and Mortality Weekly report*, 40 (RR1): 1–7.

³⁹ Information sheet on observed rate of vaccine reactions. Geneva, World Health Organization (Department of Global Vaccine Safety, Immunization, Vaccines and Biologicals), 2012. 见 http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/HiB_Vaccine_rates_information_sheet.pdf; 访问日期：2013 年 9 月。

⁴⁰ Griffiths UK. Economic evaluations of Haemophilus influenzae type b vaccine: systematic review of the literature. *Expert Reviews Pharmacoeconomic Outcomes Research*, 2009, 9(4):333–346.

费进行比较，所以很难在不同国家间进行比较。然而，大多数研究的结论是：接种 Hib 疫苗是物有所值的。仅有两项研究认为其不符合成本效果原则：莫斯科的一项研究估算每挽回一个 DALY 所需的成本要高得多（因为疫苗的成本高，而 Hib 疾病的发病率低）；另一项研究来自韩国。

这些论文发表之后，随着更多的疫苗生产商进入市场，Hib 疫苗的价格已有了大幅下降。一项区域性的 Hib 疫苗成本效果分析正是基于已降低的疫苗价格开展的。该项研究不但提供新的证据表明：在低收入地区，脑膜炎后遗症造成了大量的生产力损失⁴¹；同时还得出结论认为，在所有低收入和中等收入国家，Hib 疫苗或者可节约成本，或者具有很好的成本效果⁴²。

世卫组织的立场

鉴于 Hib 结合疫苗具有可靠的安全性和效力，世卫组织建议所有婴儿免疫规划均应纳入 Hib 结合疫苗。接种疫苗仍然是预防 Hib 疾病的唯一有效手段；且由于 Hib 已对越来越多的抗生素产生耐药，接种疫苗尤有必要。

接种 Hib 疫苗应成为肺炎综合控制策略（其他措施包括坚持为期 6 个月的纯母乳喂养、用肥皂洗手、改善供水和环境卫生、减少家庭空气污染以及在社区和卫生机构层面改进病例管理等）的一个组成部分⁴³。

世卫组织建议，可采用以下任何一种 Hib 疫苗接种程序：3 剂次基础免疫，0 剂次加强免疫（3p+0）；2 剂次基础免疫加 1 剂次加强免疫（2p+1）；或 3 剂次基础免疫加 1 剂次加强免疫（3p+1）。

在严重 Hib 疾病的疾病负担高峰为幼儿的国家，在出生后及早提供 3 剂次 Hib 疫苗可获得更大的收益。

在部分地区（如：Hib 疾病的发病率和死亡率高峰发生较晚，或常规使用 Hib 疫苗后未能持续减少疾病），按照 2p+1 或 3p+1 接种程序，接种加强剂次可能是有益的。

在确定第 1 剂次的接种年龄和基础免疫剂次时，应考虑当地的流行病学、疫苗剂型（单价 Hib 结合疫苗或 Hib 结合疫苗与其他抗原联用）以及 Hib 疫苗如何与所有常规免疫接种程序相结合。由于严重 Hib 疾病最常见于 4 月龄至 18 月龄的儿童，Hib 疫苗应从 6 周龄开始接种，或在 6 周龄后尽早接种。

⁴¹ Griffiths UK et al. Costs of meningitis sequelae in children in Dakar, Senegal. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31(11):e189-195.

⁴² Griffiths UK, (2013). Cost-Effectiveness of Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in Low- and Middle-Income Countries: Regional Analysis and Assessment of Major Determinants. *Journal of Pediatrics*, 2013, 163(1 Suppl):S50-S59.e9.

⁴³ Ending Preventable Child Deaths From Pneumonia and Diarrhoea by 2025: The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea. Geneva, World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF), 2013. 见 http://www.who.int/maternal_child_adolescent/news_events/news/2013/gappd_launch/en/; 访问日期：2013 年 9 月。

如接种 3 个基础免疫剂次,各剂次间应至少间隔 4 周;如接种 2 个基础免疫剂次,各剂次间应至少间隔 8 周。如给以加强剂次,则应在基础免疫完成后至少 6 个月方可接种。

如免疫接种过程中断,应继续接种程序,但无须重复既往已接种的剂次。对于较晚开始接种 Hib 疫苗、但仍小于 12 月龄的儿童,应完成整个疫苗接种程序(例如接种 3 个基础免疫剂次,或接种 2 个基础免疫剂次再加 1 个加强免疫剂次)。如接种第 1 剂次的年龄已超过 12 月龄,则建议仅接种 1 个剂次。5 岁以上的健康儿童无需接种 Hib 疫苗。

已知对 Hib 结合疫苗中任何成分过敏者禁种该疫苗。除此之外,该疫苗无其他已知的禁忌症或注意事项。

为监测 Hib 疾病流行病学动态影响和变化,建立和保持高质量的 Hib 疾病监测系统十分重要。监测不仅应包括免疫接种目标年龄组,还应包括年龄较大的人群,以便提供资料证明接种 Hib 疫苗对疾病发病年龄的影响,并确定是否有必要接种加强剂次(及其接种时机)。

有些国家观察到,在引进 Hib 疫苗数年后,Hib 疾病发病率有所上升;但相对于疫苗引进后 Hib 疾病总体发病率的下降来说,这种上升微乎其微。如发现 Hib 发病率有所上升,应迅速开展调查,其中包括年龄、Hib 疫苗接种状况、距最后接种的 Hib 疫苗剂次的时间和病例的艾滋病毒感染状况。

(Weekly Epidemiological Record. No.39, 2013, 88, 413-428)