

霍乱疫苗：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WHO于2001年4月在《疫情周报》上公布的关于霍乱疫苗的立场文件。针对霍乱控制WHO也提出了其他建议，其中包括治疗霍乱病例、实施水质和卫生设施干预措施以及动员社区参与等。这些均无改变。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证据分级表，利用这些分级表可以评估一些重要结论所需的科学证据的质量。

背景

流行病学

霍乱是因摄入霍乱弧菌的产毒型血清群（O1和O139；后者较为少见）引起的一种以患者迅速出现脱水为特征的腹泻性疾病。人类是霍乱弧菌的惟一已知自然宿主，疾病主要通过被粪便污染的水和食物传播。人与人直接传播不常见。霍乱属于一种“贫困病”，与卫生条件差和缺乏清洁饮用水密切相关。其疾病负担既可呈地方性流行，也可表现为流行。“地方性流行的霍乱”是指霍乱在特定的时间和地点反复出现；“流行”则指出现霍乱流行，但在时间和地点上都无法预测。霍乱一般在南亚、东南亚和非洲呈地方性流行，但也可引起规模较大的暴发。历史上，破坏性的霍乱暴发曾导致数百万人发病以及数十万例患者死亡。

生活在霍乱地方性流行地区的幼龄儿童最易受累，但其他年龄段的人群也可罹患。近年来，在印度加尔各答、莫桑比克贝拉和印度尼西亚北雅加达等城市的贫民区开展了一项前瞻性的霍乱监测研究¹。结果显示，霍乱在2~4岁儿童中的年发病率为8.8/1000（贝拉）、6.2/1000（加尔各答）和1.2/1000（北雅加达）。虽然上述发病率要比总人群中的霍乱发病率高2~4倍，但2岁以下儿童中霍乱的发病率最高（在加尔各答为8.6/1000，在北雅加达为3.2/1000）。在上述贫民区中仅检出了霍乱弧菌O1。

近年来，大规模霍乱暴发的发生次数和频率不断上升，已引起广泛关注。据大多数受影响的国家报告，霍乱的总体病死率（CFR）低于5%；不过，在部分地区，一旦发生暴发，在最脆弱的人群中霍乱的CFR可高达50%²。

近年来，迁延型霍乱暴发见于安哥拉、埃塞俄比亚、索马里、苏丹和越南北部。在津巴布韦出现的一次霍乱流行时间长达约1年之久，蔓延全国，并扩散至赞比亚和南非等邻国。截至2009年7月底，共报告了9.8万多例病例，其中4000人死亡。在过去3年，据WHO接获的报告，全球每年发生178 000~237 000例霍乱病例，其中4000~6300人因此而死亡。不过，由

¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(2): e173.

² Voir No 31, 2009, pp. 309-324.

于监测困难，更可能出于对经济和社会影响存在顾虑，霍乱弧菌的发病率和死亡率可能严重漏报²。实际的全球疾病负担估计高达每年300~500万例，并有10~13万人因此而死亡^{2,3,4}。

在非洲和亚洲的部分地区，一些新的、毒力更强的霍乱弧菌O1已占据主导地位；此外，一些耐药株经常突如其来地出现和传播，这使得霍乱问题更加引人关注。此外，海平面的上升以及水温的升高也会增加霍乱暴发机会，因为微咸水和河口是霍乱弧菌的天然贮库。

病原体与疾病

霍乱弧菌是革兰氏阴性杆状细菌，无侵袭性，主要是水生细菌。血清分群基于菌体抗原（O）的多糖。霍乱弧菌有200多个血清群，但仅有2个血清群（O1和O139）可引发霍乱流行。尚无证据表明这两个血清群之间具备交叉保护作用。O1血清群包括两个生物型：埃尔托生物型和古典生物型。两个生物型又都可分为两种血清型：小川型和稻叶型⁵。与古典生物型相比，埃尔托型在环境中存活时间更长，引发更多无症状的病例，在排泄物中的排出量也更大（即便是在无症状患者中）。在现代流行病史中，全球共发生了七次世界性大流行，其中前六次病原体均为古典型霍乱弧菌，第七次大流行（始于1961年，延续至今）的病原体则是埃尔托型。

1922年，在孟加拉国和印度发现了引起霍乱流行的新血清型菌株（O139），此后该菌株扩散至南亚的其他地区。这种新菌株（*V. cholerae* O139 Bengal）是埃尔托生物型的基因衍生物，其中，O1的生物合成基因被O139的生物合成基因所取代。O139血清群的传播目前还仅限于亚洲，在过去数年间，除中国、泰国等国的局部地区外，该血清群的发病率在亚洲多数地区均有所下降。孟加拉国约2%~9%的霍乱病例是由O139血清群所致⁶。1992年还出现了另一种埃尔托生物型的变异株；该菌株的基因主体框架仍为埃尔托生物型，但却能生成既往仅由古典型霍乱弧菌生成的霍乱毒素。在亚洲和非洲的部分地区，这种新的埃尔托生物型变异株已取代原先的埃尔托生物株，成为当地的主导型霍乱菌株^{7,8}。患者感染这些新的变异株后，病情似乎更为严重；如未经充分治疗，CFRs通常较高⁹。

霍乱弧菌穿透黏膜层后定植于肠道内层上皮。由产毒型霍乱弧菌O1或O139分泌的霍乱毒素可影响小肠。其毒性作用依赖于一种特定的受体：单唾液酸神经节苷脂GM1。该毒素的结合（B）亚单位与GM-1结合，释放活性（A）亚单位，后者进入宿主细胞。这种激活作用导致血管内和细胞外液体和电解质（尤其是钠、钾和碳酸氢盐）通过粪便和呕吐物大量丢失。霍乱弧菌对一线抗生素（四环素和强力霉素）产生耐药性以及多种药物产生耐药性的现象

³ Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:521-530.

⁴ Tacket CO et al. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:127-138.

⁵ Le traitement de la diarrhée: manuel à l'usage des médecins et autres personnes de santé qualifiées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/CDD/SER/80.2).

⁶ Schwartz BS et al. Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 74:1067-1073.

⁷ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44:4211-4213.

⁸ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007, 297:443-449.

⁹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiology and Infection*, 2009, 14:1-6.

屡见不鲜，常可导致病情加重、继发感染几率升高¹⁰。经过一段时间后，霍乱弧菌的这种耐药性可自行消失。

大多数霍乱病例以持续1或几天的急性大量水样腹泻为特征。极重型霍乱是已知的最快速的致死性传染病之一。在出现症状3~4小时内，原本健康的人会严重脱水；如未予治疗，可在24小时内死亡。已知O型血型对严重霍乱（重型霍乱）的易感性较高。

通常根据感染者粪便分离到致病微生物做出霍乱的诊断。与特定抗血清的凝集试验用于确诊。对于轻至中度脱水的患者，只须给以口服补液（含盐和葡萄糖）即可；目前推荐使用米汤类盐和低渗性溶液口服补液¹¹。对于病情严重的患者，需要采用积极的静脉补液治疗（最好是乳酸林格液）。尽管补液可以挽救生命，但对于疾病的病程或者感染的传播却没有影响。抗生素可用于严重霍乱病例；但对于轻度患者则无须使用，更应禁忌将其作为预防性用药。在发生霍乱暴发时，应对代表性霍乱弧菌分离株的抗生素敏感性进行评估，藉以指导治疗用药。

霍乱疫苗和免疫接种

目前有两类口服霍乱疫苗可供使用：①Dukoral；②Shanchol和mORCVAX。后两者是同一种疫苗，所使用的菌株是相同的，但不同的生产厂商所采用的制造工艺有所区别（详见下文）。

单剂次口服减毒活疫苗（CVD 103-HgR）已停产¹²。苯酚灭活霍乱弧菌株制备的注射用疫苗仍在部分国家生产；不过，WHO不推荐使用该疫苗，因其效力有限，且保护期较短⁴。

Dukoral (WC-rBS)

Dukoral由瑞典一家公司开发，最早于1991年获得上市许可。目前，该疫苗已在60多个国家获得上市许可，主要供前往霍乱地方性流行地区的旅行者接种。不过，在印度尼西亚、苏丹和乌干达，该疫苗也曾在一些紧急情况下使用。在莫桑比克的霍乱流行地区，该疫苗也曾在在一个示范性项目中使用。Dukoral是一种单价疫苗，采用经甲醛溶液和高温灭活的霍乱弧菌O1（古典生物型和埃尔托生物型；稻叶和小川血清型）全细胞（whole cells, WC）加重重组霍乱毒素B亚单位制备而成。霍乱毒素的B亚单位最初是通过化学方法制备的（WC-BS），不过现在已改由重组技术制备（WC-rBS）。BS和rBS从免疫应答的角度来看是完全相同的。为避免毒素B亚单位被胃酸破坏，该疫苗必须与重碳酸盐缓冲剂同时摄入。该疫苗为3 ml单剂次西林瓶装，加重碳酸盐缓冲剂（泡腾颗粒，小袋装）。疫苗和缓冲剂混合于水（是否用氯消毒均可）后服用。5岁以上者，水量为150ml；2~5岁的儿童，水量为75ml。该疫苗货架期为3年（2~8°C），放置于37°C下可保质1个月。

接种程序和方法

根据Dukoral产品说明书的规定，该疫苗用于接种成人和6岁以上儿童时，基础免疫为2剂次，间隔≥7天（但<6周）；对于2~5岁的儿童，应接种3剂次，间隔≥7天（但<6周）。在接种

¹⁰ Sack DA et al. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8)。

¹¹ Sack DA et al. Cholera. Lancet, 2004, 363:223-233。

¹² Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes presented to the WHO SAGE in October 2009 [draft document]. Geneva, Ad-hoc vaccineworking group (http://www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf; consulté en mars 2010)。

前后1小时均应避免摄入食物和饮料。如基础免疫剂次间隔时间超过6周，应重新开始基础免疫程序。完成最后一剂约1周后，即可产生保护作用。

Dukoral生产商建议，如果持续存在霍乱弧菌感染的风险，成人和6岁以上儿童可在2年后再加强接种一剂。如果基础免疫和加强免疫之间的间隔超过2年，必须重新开始基础免疫程序。对于2~5岁的儿童，建议每隔6个月加强接种一次；如果基础免疫和加强免疫之间的间隔超过6个月，必须重新开始基础免疫程序。

目前尚未批准2岁以下儿童接种Dukoral。

疫苗的安全性

无论是在获得上市许可之前的研究中，还是在上市后监测中，Dukoral均显示出良好的安全性，并且可在孕妇、HIV感染者和其他免疫功能低下的人员中安全使用。在有24万人参与的临床试验中，受种者发生不良事件的几率并不比服用安慰剂的人员高。不良事件主要包括轻微的腹部不适、疼痛或者腹泻；这些不良事件主要是由缓冲液（对照组也服用）所致。1992~2003年，在斯堪的纳维亚国家中共销售了100多万剂Dukoral，与之相关联的不良反应仅有63起¹³。

免疫原性、临床效力和效果、保护期

Dukoral可刺激产生抗菌抗体和抗毒素抗体，包括在肠道局部产生的免疫球蛋白A。在孟加拉国和秘鲁开展的多项随机、安慰剂对照、双盲、注册前试验已对该疫苗进行了检测。

在孟加拉国开展的Matlab试验共纳入62285名2~15岁的儿童及16岁以上的女性。在该试验开展期间，埃尔托型和古典型霍乱菌株在研究人群中同时传播。接种WC-BS疫苗4~6个月，在2岁以上的受种者中，该疫苗对埃尔托型和古典型霍乱菌株的联合保护效力为85% [95% 可信区间 (CI)：56%~95%]，而在1年后则降至62% [95% CI: 56%~95%]。在随访的第2年和第3年，该数据进一步降至58% (95% CI: 40%~71%) 和18% (95% CI: 21%~44%)。2剂次WC-BS在3年间对埃尔托型和古典型霍乱菌株的总效力为51% (95% CI: 40%~60%)；对埃尔托型的效力略低于对古典型的效力。

Matlab试验的结果在幼龄儿童和大龄儿童/成人间差别很大。在2~5岁儿童中，接种WC-BS 4~6月后，该疫苗对埃尔托型和古典型霍乱的保护水平平均达到了100% (95% CI: 80%~100%)；不过，1年后保护水平降至38% (95% CI: 1%~62%)，在接种后第2年期间为47% (95% CI: 4%~71%)，其后则降至0%。在5岁以上的人群中，该疫苗的保护效力在接种1年后为78% (95% CI: 61%~87%)，在接种后第2年为63% (95% CI: 41%~77%)。在6岁及以上的人群中，2剂次WC-BS疫苗的保护效力与3剂次相当^{14,15}。在Matlab试验开展的首年监测期间，WC-BS受种者因各种原因所致腹泻前往腹泻治疗中心就诊的次数减少了26%，全死因死亡率降低了26%¹⁶。

¹³ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. In: Levine MM et al, eds. New generation vaccines, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2004: 991-1014.

¹⁴ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. Lancet, 1990, 335:270-273.

¹⁵ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. Vaccine, 1996, 14:162-166.

¹⁶ Clemens JD et al. Impact of B subunit killed whole-cell and killed whole-cell-only oral vaccines against cholera upon treated diarrhoeal illness and mortality in an area endemic for cholera. Lancet, 1988, 331:1375-1379.

与Matlab试验相类似，20世纪90年代，秘鲁在霍乱流行季节也开展了Dukoral疫苗效力的研究。接种Dukoral后4~5个月内，该疫苗在16~45岁的应征入伍者对埃尔托型的免疫保护率为86%¹⁷。

在利马郊区开展的一项试验显示，在接种2剂次的Dukoral后1年内，该疫苗对于任何年龄段的受种者均无保护效力；不过，该研究因在观察期间缺乏科学严谨性而受到广泛质疑¹⁸。基础免疫后第10个月加强接种1剂，其后第2年内，疫苗对霍乱的保护水平为61%（95% CI: 28%~79%），而对需要住院的霍乱的保护水平为82%（95% CI: 27%~96%）¹⁹。

2003年至2004年，在莫桑比克的贝拉市对Dukoral的现场效果开展了研究。该市是霍乱的地方性流行区，且HIV的感染率很高²⁰。该病例对照研究为每43例经培养证实的霍乱病例匹配4名年龄、性别相当的邻居作对照；疫苗在接种2剂后第1~6个月的有效率为84%（95% CI: 43%~95%）²¹；在接种1或2剂的受种者中的有效率为78%（95% CI, 39~92%）；在接种1或2剂的2~4岁儿童中的有效率为82%（95% CI, 19~98%）；在接种1或2剂的5岁以上人群中的有效率为67%（95% CI, 16~86%）。此外，鉴于本地区所有的霍乱病例均由表达古典型霍乱毒素的霍乱弧菌O1 埃尔托型菌株所致，上述结果可以清楚地显示Dukoral对这种重要的埃尔托型变异株的防护效力。另外，在桑给巴尔岛开展的一项效果研究也从社会经济学和行为学的角度考察了Dukoral疫苗；该研究目前仍在进行中。

Dukoral预防ETEC的效力和效果

霍乱毒素B无论是在结构上还是在功能上都与ETEC的热敏性毒素很相似，并且这两种毒素间还可出现免疫交叉反应。因此，诱导抗热敏性毒素免疫的疫苗应能在一定程度上防止ETEC感染。多项研究显示，Dukoral对此类病原有交叉保护力。因此，在Matlab试验中，Dukoral在接种3个月 after，对ETEC感染的保护率为67%，对严重脱水型ETEC的保护率达86%¹⁴。类似地，一些针对前往霍乱呈地方性流行的国家的旅行者开展的研究发现，Dukoral在52%的旅行者中对ETEC所致腹泻具有短期保护力，对于ETEC和其他任一致病菌的联合保护率则达到了71%^{22, 23}。

Shanchol和mORCVAX

二价口服霍乱疫苗Shanchol和mORCVAX之间密切相关，均基于霍乱血清型O1和O139研制。与Dukoral不同，Shanchol和mORCVAX不含霍乱毒素B，因此对于ETEC不具备保护效力。

最初的ORCVAX于1997年在越南获得上市许可。自1998年至2009年，对生活在越南高危地区的儿童接种了2000多万剂ORCVAX，使之成为首个主要供疫区人群使用的口服霍乱疫

¹⁷ Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273-1276.

¹⁸ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1306-1308.

¹⁹ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:1667-1673.

²⁰ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:757-767.

²¹ “接种1或2个剂次”组中的大多数人事事实上接种了2剂次，也正是由于这一原因，该组的疫苗保护水平与“已接种2剂次”组很接近。

²² Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet*, 1991, 338:1285-1289.

²³ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:361-373.

苗。2004年，通过与设在韩国的国际疫苗研究所密切合作，对ORCVAX的配方进行了大幅改进，使之符合WHO的规定及良好生产规范(GMP)的要求²⁴。其中，以原先的瑞典疫苗中所含的2种霍乱弧菌株替换了一种可大量生成毒素的菌株，并将脂多糖抗原的量增加了一倍。经在印度和越南开展了成功的II期试验后，该疫苗于2009年以mORCVAX为品名在越南获得上市许可，以Shanchol为品名在印度获得上市许可。mORCVAX目前仅供越南国内使用，而Shanchol则在印度和国际市场销售¹²。Shanchol的包装为单剂次西林瓶装，mORCVAX为单剂次和5剂次西林瓶装。疫苗可在2~8°C下贮存2年。（在外环境温度下的稳定性检测仍在进行中）。

根据产品说明书的要求，Shanchol供≥1岁的人群接种，基础免疫为2剂，间隔为14天，液态口服。2年后建议加强一次。

疫苗的安全性、效力和效果

Shanchol和mORCVAX已被视作安全的疫苗^{25,26}。20世纪80年代，在孟加拉开展的试验中曾使用了最初的WC霍乱疫苗。尽管该疫苗对埃尔托型和古典型霍乱所提供的短期保护效力要低于Dukoral，但在随访的第2年和第3年，该疫苗所提供的保护效力与Dukoral相当甚至更高。1992-1993年，在越南顺化市发生埃尔托型霍乱暴发。期间开展了一项开放、对照的试验，对经改良的WC疫苗开展了为期8~10个月的评估。纳入试验的共有334000名顺化居民。在接种2剂后，该疫苗对所有年龄段人群的保护效力为66%（95% CI: 46%~79%），且其效力在1~5岁儿童和成人中很接近²⁷。在接种3~5年后，该疫苗的总效力为50%（95% CI: 9%~63%）²⁸。非劣效（noninferiority）试验显示，通过添加O139株获得的二价疫苗是安全的，并且对于O1和O139感染均具备免疫原性。

自2006年以来，在印度加尔各答的贫民区针对Shanchol开展了一项整群随机、安慰剂对照、双盲III期试验，共纳入66900名1岁以上的受试者。目前该试验仍在进行中。随访2年后进行的期中分析显示，在已接种2剂次Shanchol的人员中，该疫苗对经培养证实的霍乱的总体保护效力为67%。研究发现，该疫苗对所有年龄段的人群（含1~4岁的儿童）均具有保护效力，且在随访的第二年未见效力下降¹²。随访将持续5年。

Dukoral、Shanchol和mORCVAX的特点

现有的口服霍乱疫苗是安全的²⁹；在霍乱呈地方性流行的地区的人群中应用后，可在2年内提供持续的保护效力（>50%）³⁰。研究显示，Shanchol和mORCVAX在5岁以下的儿童中有

²⁴ Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 924) (Annexe 3). (另见<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/en/index.html>.)

²⁵ Anh DD et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine*, 2007, 25:1149-1155.

²⁶ Mahalanabis D et al. A randomized, placebo controlled trial of the bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS One*, 2008, 3(6): e2323.

²⁷ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in VietNam. *Lancet*, 1997, 349: 231-235.

²⁸ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*, 2006, 24:4297-4303.

²⁹ 含重要参考文献的分级表I（安全性）。结论：目前已获得上市许可的霍乱疫苗在1岁以上的所有年龄段人群中都是安全的；就Dukoral而言，则在2岁以上的人群中是安全的（科研证据水平：高）。见：http://www.who.int/immunization/cholera_grad_safety.pdf

³⁰ 分级表II（有效性）。结论：目前已获得上市许可的霍乱疫苗在接种前2年内可对霍乱提供显著的保护效力（科研证据水平：高）。见：http://www.who.int/immunization/cholera_grad_effectiveness.pdf

较长的保护期，且不需每隔6个月加强一次³¹。与Dukoral不同，接种Shanchol不需要使用缓冲液或水，而饮水是可以的。不过，在孟加拉国开展的研究显示，在随访期的第4~6个月，Dukoral可提供有效的短期保护；它对于ETEC也具备显著的短期保护作用。就后勤和操作而言，两种疫苗均为2剂的接种程序（Dukoral在2~5岁儿童中为3剂），需要冷链。不过，与Dukoral相比，Shanchol和mORCVAX所需的贮存空间较小；由于不需要使用B毒素亚单位，Shanchol和mORCVAX的生产成本也较低。

霍乱疫苗诱导的群体免疫方面的证据

在对从孟加拉国开展的临床试验获得的资料进行重新分析后发现，WC和WC-rBS可产生明显的群体保护效应，包括那些因年龄太小而不能接种霍乱疫苗的儿童也能从中受益。因此，在霍乱疫苗接种后的第一年内，在疫苗接种率>51%的地区，安慰剂服用者（受种者的邻居）中霍乱的发生率为1.47%；而在疫苗接种率<28%的地区，安慰剂服用者（受种者的邻居）中霍乱的发生率高达7%³²。利用霍乱传播的随机模型在对上述数据进行分析后可以预测，只须对Matlab试验中50%的人群接种霍乱疫苗，即可使全体人群中霍乱的发生率减少93%；其中，既考虑了疫苗受种者直接获得的保护效力，也虑及疫苗在疫苗受种者及尚未接种霍乱疫苗的人员中所形成的群体免疫效应³³。从孟加拉国使用WC疫苗后所观察到的效果来看，Shanchol或mORCVAX很有可能诱导出类似的群体免疫¹²。不过，需要在其他地区开展研究以探讨口服灭活霍乱疫苗可能形成的群体免疫，因其在很大程度上受霍乱在当地传播时的流行病学因素影响³⁴。

接种霍乱疫苗的成本效果

无论是在霍乱地方性流行的地区，还是在难民人群中，都已开展过大量的成本效果分析。不过，分析所采用的模型和方法学差异很大：某些研究并未包括疫苗投放的成本，而另外一些研究则未考虑在成功开展霍乱疫苗接种之后或疫苗诱导出群体免疫之后治疗成本的下降。目前，在开展成本效果分析时，很少有人研究霍乱疫苗接种与针对霍乱的经典公共卫生干预措施（如提供健康教育和改善水和卫生设施）共同应用时所产生的协同影响。

针对霍乱疫苗接种进行的最近、也是最全面的一项成本效果分析是由“最贫困人群的疾病”（Diseases of the Most Impoverished Program）项目小组实施的³⁵。该分析对4个研究地点（莫桑比克贝拉、印度加尔各答、孟加拉国Matlab和印度尼西亚北雅加达）进行了估算，主要基于这4个地点各自的数据。该分析假定，霍乱的病死率为1%；接种2剂次Shanchol后3年期内的有效率为60%；每剂疫苗的价格为1美元；每剂疫苗的接种成本在低收入国家为0.50美元，在中等收入国家则为1.00美元。结果显示，在上述4个地点，只有加尔各答开展的在1~14岁儿童中接种霍乱疫苗的做法是符合成本效果原则的[定义为节省的成本/避免的残疾调整生命年(DALYs)<人均国内生产总值的3倍]。不过，如果把霍乱疫苗接种形成的群体免疫效应考

³¹ 分级表II（保护期）。结论：虽然已获得上市许可的霍乱疫苗的保护期因接种年龄和流行的霍乱弧菌株的不同而有所差异，但接种2年后一般均不能维持50%的保护水平（科研证据水平：中）。见 http://www.who.int/immunization/cholera_grad_duration.pdf

³² Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*, 2005, 366:44-49.

³³ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Medicine*, 2007, 4(11): e336.

³⁴ Sack DA. Herd protection and herd amplification in cholera. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2006, 24(1): 1-5.

³⁵ Jeuland M et al. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multi-site analysis. *Value in Health*, 2009, 12: 899-908.

虑在内，在这4个国家开展的霍乱疫苗接种计划都是符合成本效益原则的，其中，儿童中接种霍乱疫苗在贝拉和加尔各答成本效果最高（定义为成本/避免的残疾调整生命年(DALYs)<人均国内生产总值）原则，而在Matlab地区也具备成本效果。

研发中的霍乱疫苗

数种霍乱疫苗正在研发中，主要为减毒活疫苗，可望仅需接种1剂即可形成较长期的保护。不过，这些疫苗中尚没有一种可望在未来数年间上市。

WHO对口服霍乱疫苗的立场

在霍乱呈地方性流行的地区，控制霍乱应成为优先任务。鉴于目前有两种口服霍乱疫苗，且其在受霍乱影响的人群中的效力、现场效果、可行性和接受度也已有了新的资料，因此，在霍乱呈地方性流行的地区，应在采取其他控制策略的同时接种这两种疫苗；在可能发生霍乱暴发的地区，可考虑接种霍乱疫苗。

接种疫苗不应干扰用于控制霍乱暴发的其他优先重点健康干预措施的实施。疫苗可提供短期的立竿见影的效应，但从长远来说，要控制霍乱须做到改善水质和卫生设施，而后者所涉及的投入更为巨大。

虽然所有年龄段的人群均可罹患霍乱，但在资源有限的地区，霍乱疫苗应优先接种于年龄≥1岁（Shanchol或mORCVAX）或≥2岁（Dukoral）的高危儿童。（疫苗接种程序和接种方法可参阅疫苗说明书）。

霍乱地方性流行的控制

已针对地方流行性霍乱提出了如下定义³⁶：“在过去5年间，至少有3年在某一人群中出现经粪便培养证实的霍乱腹泻。”即便是在霍乱呈地方性流行的地区，也有可能出现霍乱发病率飙升的情况，此时就需要大量的公共卫生干预。虽然这种飙升仍可划入地方性流行的范畴，但在公共卫生领域，它们经常是作为霍乱流行予以处理。

在霍乱呈地方性流行的国家，没有必要对整个人群接种霍乱疫苗。相反，疫苗接种应主要针对高危地区和高危人群。在许多霍乱呈地方性流行的地区，霍乱疫苗接种的主要目标人群是学龄前儿童和学龄儿童。其他一些特别易于罹患严重霍乱且不属于疫苗禁忌范围的人群（如孕妇和HIV感染者）也可作为霍乱疫苗接种的目标人群。此外，资金充裕的国家也可考虑对年龄较大的人群进行接种。

定期开展大规模疫苗接种活动可能是最实用的霍乱疫苗接种形式。学校、医疗机构、宗教机构和其他社区场所均可设为大规模疫苗接种活动的场所。把霍乱疫苗接种纳入常规疫苗接种程序可替代或补充大规模霍乱疫苗接种活动（例如，在两次大规模疫苗接种活动之间对幼儿进行接种）。

文献显示，口服霍乱疫苗的有效保护期为2年，因此建议：在初次接种2剂次后，每2年加强一次。一旦有资料显示任一口服霍乱疫苗具有更长的效力，WHO建议的加强接种间隔时间将可适当延长。

³⁶ 见No 50, 2009, pp. 517-532。

霍乱暴发的控制

霍乱疫情的主要控制措施仍然是：①向霍乱患者提供适宜的治疗；②采用干预措施，改善水质和卫生设施；③动员社区参与。

地方卫生主管部门也可考虑开展预防性疫苗接种，以防止潜在的暴发或阻止现行暴发传播至新的地区。当前亟需完成预测风险评估工具的开发，以帮助各国确定何时应采取预防性霍乱疫苗接种；应尽早推出此类工具，并通过现场试验予以验证³⁷。

针对近期发生的规模较大、历时较长的霍乱暴发（如，安哥拉和津巴布韦发生的疫情），当地的卫生主管部门也可考虑实施将应急接种作为辅助性控制措施，具体取决于：当地的基础设施支持其开展；对当前以及历史上的流行病学状况已经开展过全面的调查；已确定哪些地理区域将成为接种霍乱疫苗的目标地区。紧急情况下使用的3步法决策工具³⁸已开发完毕，当地的卫生主管部门可利用这一工具，在复杂多变的紧急局面下就霍乱疫苗的使用作出合理的决策。不过，对于霍乱疫苗应急接种目前还缺乏经验，因此，通过疫苗接种阻遏霍乱暴发的可行性和效果应予以详细记录并广泛传播。预防性或应急疫苗接种应尽可能广泛地覆盖符合接种条件的人员（例如，1岁或2岁以上的儿童，具体视疫苗产品而异），并应尽快实施。

监测

WHO强烈建议，对于经微生物学证实的霍乱病例所开展的监测应做到制度化，并纳入现有监测体系或者网络，以衡量疾病负担、监测发病的季节性和在高危人群中实施疫苗接种和其他干预措施的效果。

³⁷ Oral cholera vaccine use in complex emergencies: what next? Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2)。 (Also available from http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf.)

³⁸ 见参考文献37的附录1。