

中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识

中华预防医学会

通信作者:吴疆, Email: wj81732@hotmail.com

【摘要】 中国上市的脑膜炎球菌疫苗包括脑膜炎球菌多糖疫苗、脑膜炎球菌多糖结合疫苗和联合疫苗,不同生产企业的脑膜炎球菌多糖结合疫苗的免疫程序有所不同,给实际接种工作带来困扰。本共识结合国内外研究最新进展,基于流行性脑脊髓膜炎流行特征、脑膜炎奈瑟菌菌群分布以及中国脑膜炎球菌疫苗免疫原性和安全性等研究证据,提出脑膜炎球菌疫苗预防接种建议,供预防接种人员和疾病预防控制机构人员参考使用。

【关键词】 流行性脑脊髓膜炎; 脑膜炎奈瑟菌; 脑膜炎球菌疫苗; 共识

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.001

Experts' consensus on immunization with meningococcal vaccines in China

Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding author: Wu Jiang, Email: wj81732@hotmail.com

【Abstract】 Meningococcal vaccines in the Chinese market include meningococcal polysaccharide vaccine, meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, and a combined vaccine. Meningococcal conjugate vaccines immunization schedules vary by vaccine manufacturer, and often cause confusion in immunization practices. Based on the epidemiological characteristics of meningococcal disease, serogroup distribution of *Neisseria meningitidis*, and research progress on the immunogenicity and safety of meningococcal vaccines, we developed an experts' consensus on immunization with meningococcal vaccines to provide guidance for immunization providers and for centers for disease control and prevention staff.

【Key words】 Meningococcal meningitis; *Neisseria meningitidis*; Meningococcal vaccine; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.001

流行性脑脊髓膜炎(流脑, meningococcal meningitis)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)引起的急性化脓性脑膜炎,流脑具有发病急、进展快、传染性强、隐性感染率高和病死率高等特点^[1]。中国曾是A群流脑高发国家,随着A群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-A)和A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A and group C meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-AC)纳入国家免疫规划并广泛使用,中国流脑发病率呈逐年下降趋势^[2]。<2岁婴幼儿对脑膜炎球菌多糖疫苗(meningococcal polysaccharide vaccine, MPV)的免疫应答较弱,只产生短暂的免疫反应。脑膜炎球菌多糖结合疫苗(meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV)对<2岁婴幼儿能诱导产生较好的免疫应答,并产生免疫记忆,增强疫苗的免疫作用,可消除感染者带菌状态^[3]。流脑流行病学特征和菌群分布研究结果显示,<2岁婴幼儿是流脑发病高危人群^[4],中国流行菌群呈现

A、B、C、W、X、Y等血清群多元化流行特点^[5]。因此,针对<2岁婴幼儿的高危人群接种MPCV以提高免疫应答,并且接种能覆盖更多Nm血清群的疫苗,应为优先考虑的脑膜炎球菌疫苗预防接种需求。目前中国上市的脑膜炎球菌疫苗包括MPV、MPCV和含MPCV的联合疫苗。MPV包括MPV-A、MPV-AC和ACYW群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A, C, Y and W meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-ACYW);MPCV包括MPCV-AC;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(group A and group C meningococcal polysaccharide conjugate and *Haemophilus influenzae* type b conjugate combined vaccine, MPCV-AC-Hib)近年来也得到广泛应用。即使是不同生产企业生产的相同类型脑膜炎球菌疫苗,其说明书推荐的免疫程序也不尽相同,给实际接种工作带来困扰,MPCV-AC的接种问题尤为突出。因此,为科学指导脑膜炎球菌疫苗接种,本共识整理国内外研究最新进展,基于流脑流行特征、

菌群分布、疾病负担以及脑膜炎球菌疫苗免疫原性和安全性等研究证据,提出脑膜炎球菌疫苗预防接种建议,供预防接种人员和疾病预防控制机构人员参考使用。

一、流脑流行特征

流脑为全球流行疾病,各大洲均有病例报道。非洲撒哈拉以南的“脑膜炎带”为流脑高发率的国家 and 地区,欧洲、北美洲和大洋洲等流脑报告发病率较低^[6]。*Nm* 分为 12 个血清群,95% 的流脑病例由 A、B、C、X、W 和 Y 血清群 *Nm* 引起。流脑流行菌群可发生变迁,其原因与 *Nm* 菌株变异、人员流动传播、不同血清群脑膜炎球菌疫苗接种等多种因素有关,新血清群 *Nm* 的出现可使原有的疫苗失去免疫保护效力,需重新制定疫苗免疫预防策略。美国历史上经历了 A 群、C 群、B 群和 Y 群流脑的变迁过程,目前 Y 群、B 群和 C 群流脑各占 1/3;欧洲曾以 C 群流脑为主,C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗 (group C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-C) 广泛使用后,C 群流脑发病率下降,B 群流脑病例上升,占 60% 以上;非洲“脑膜炎带”原以 A 群流脑流行为主,2010 年后 A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗 (group A meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-A) 广泛接种,A 群发病率大幅度下降,近年 C 群、B 群、W 群和 X 群流脑呈现上升趋势;亚洲地区主要流行的 *Nm* 血清群为 A 群和 C 群,近年来 B 群、W 群和 Y 群病例均有流行报道^[7-8]。

中国有记载发生过 5 次全国性 A 群流脑流行,各省、市、自治区均有流脑病例报告。20 世纪 80 年代开始中国广泛使用 MPV-A,流脑发病率大幅下降。2010 年以来,流脑报告病例主要分布在新疆、河北、安徽、四川、贵州和广东等省、自治区,主要流行和病例发生季节为冬春季。各年龄组人群均有流脑病例报告,主要发生在 <15 岁人群。<5 岁儿童具有较高发病率,年龄越小发病率越高,尤其是 6 月龄~2 岁的婴幼儿^[4]。不同菌群流脑病例构成随时间呈明显变迁趋势,A 群流脑病例构成总体呈减少趋势,C 群流脑病例构成呈先增加后减少趋势,B 群、W 群和其他群(包括未分群)流脑病例的构成则呈上升趋势。总之,目前中国流行菌群呈现多元化流行特征^[5]。

二、脑膜炎球菌疫苗研发与应用研究

1907 年,有学者尝试脑膜炎球菌灭活全菌体疫苗和外毒素疫苗,最终因不良反应大且免疫效果差而被放弃。最终在 20 世纪 60 年代采用十六烷基三甲基溴化铵在 *Nm* 的培养液中提取大分子荚膜多糖

抗原,成功研制 MPV-AC。随后陆续研制出以荚膜多糖为基础的 MPV-A、MPV-C 和 MPV-ACYW。为了提高荚膜多糖抗原在 <1 岁婴儿中的免疫效果,20 世纪 90 年代首先由美国 Chiron 公司和 Wyeth 公司利用白喉毒素的无毒突变体(CRM197)、Baxter 利用破伤风类毒素(TT)为蛋白载体研制成功 MPCV-AC。2005 年,MPCV-ACYW 研制成功,增强了脑膜炎球菌疫苗的免疫保护效果。中国于 20 世纪 80 年代初研制上市 MPV-A,2002—2011 年陆续研发上市 MPV-AC、MPV-ACYW、MPCV-AC 等。为减少疫苗免疫接种剂次,2014 年中国批准上市 MPCV-AC-Hib。中国不同脑膜炎球菌疫苗生产企业的疫苗生产用菌种、多糖提取和纯化工艺、蛋白载体、多糖蛋白结合工艺以及安全效力质量控制指标等均大致相同,因此,尽管各生产企业疫苗说明书推荐的免疫程序不完全一致,可根据已有研究证据使用统一的免疫程序。

中国脑膜炎球菌疫苗免疫原性临床试验研究显示,<2 岁儿童接种 MPCV 免疫反应要明显优于接种 MPV。3~5 月龄婴儿接种 3 剂 MPV-A 或 MPV-AC 后产生的免疫应答较弱;6~11 月龄婴儿接种 2 剂 MPV-A 可对 A 群 *Nm* 产生较好免疫应答,而接种 1 剂 MPV-AC 产生的免疫应答较弱;12~23 月龄婴儿接种 1 剂 MPV-A 可对 A 群 *Nm* 产生较好免疫应答,接种 2 剂 MPV-AC 后对 A 群 *Nm* 也可产生较好免疫应答,而对 C 群 *Nm* 的免疫应答较弱^[9-13]。3~5 月龄婴儿接种 2 剂或 3 剂 MPCV-AC,6~11 月龄接种 2 剂 MPCV-AC,12~23 月龄接种 2 剂 MPCV-AC 均可对 A 群和 C 群 *Nm* 产生良好免疫应答^[14-16]。2~17 岁儿童和青少年以及 ≥18 岁成年人接种 1 剂 MPV-A、MPV-AC、MPV-ACYW 或 MPCV-AC,均可对疫苗覆盖血清型 *Nm* 产生较好免疫应答^[17-21]。2~5 月龄婴儿接种 3 剂 MPCV-AC-Hib,6~11 月龄婴儿接种 2 剂 MPCV-AC-Hib,12~71 月龄儿童接种 1 剂 MPCV-AC-Hib,均可对 A 群和 C 群 *Nm* 产生良好免疫应答^[22]。国内外脑膜炎球菌疫苗免疫持久性研究显示,<2 岁儿童接种 2 剂或者 1 剂 MPV 后保护性抗体可维持 1~2 年,≥2 岁儿童接种 1 剂可维持 2~3 年,青少年及成年人接种 1 剂可维持 3~5 年^[23]。<1 岁婴儿接种 3 剂 MPCV-AC,1~2 岁接种 2 剂 MPCV-AC,3~4 岁接种 1 剂 MPCV-AC,保护性抗体可维持 3 年^[12],6~18 岁儿童和青少年接种 1 剂 MPCV-C 或 MPCV-ACYW,保护性抗体可持续 3~6 年^[24-26]。世界卫生组织网站脑膜炎球菌性脑膜炎资料显示,MPCV

可产生5年以上的免疫持久性^[27]。

脑膜炎球菌疫苗的安全性研究数据显示,婴幼儿、儿童、青少年和成年人无论是接种MPV、MPCV以及MPCV-AC-Hib均未发生严重不良反应,常见的局部反应为接种部位疼痛、红肿等,常见的全身反应为发热和过敏,大多表现较轻,可自行缓解,疫苗具有良好的安全性^[28-33]。

三、中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识

适龄儿童接种脑膜炎球菌疫苗应遵照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2016年版)》的规定执行。

1. 国家免疫规划疫苗的预防接种规定^[34]:

(1) MPV-A接种2剂次,分别于6月龄、9月龄各接种1剂,各剂次间隔至少3个月。

(2) MPV-AC接种2剂次,分别于3周岁、6周岁各接种1剂,各剂次间隔至少3年。

(3) MPV-AC第1剂与MPV-A第2剂,间隔至少1年。

2. 适龄儿童选择接种非免疫规划脑膜炎球菌疫苗的建议:

(1) MPCV-AC接种建议:①3~23月龄婴幼儿,基础免疫完成2~3剂次,各剂次间隔至少1个月,可视为完成国家免疫规划脑膜炎球菌疫苗的基础免疫,间隔5年需加强免疫1剂次MPCV-AC。②≥2岁人群接种1剂次MPCV-AC,间隔5年需加强免疫1剂次MPCV-AC。③具体接种程序可遵照疫苗说明书执行。

(2) MPCV-AC-Hib接种建议:①2~5月龄,基础免疫3剂次,各剂次间隔至少1个月。②6~11月龄,基础免疫2剂次,各剂次间隔至少1个月。③12~71月龄,基础免疫1剂次。④完成MPCV-AC-Hib基础免疫者,可视为完成国家免疫规划脑膜炎球菌疫苗的基础免疫,需在基础免疫后间隔5年加强免疫1剂次MPCV-AC。≤12月龄完成MPCV-AC-Hib基础免疫者,需在18月龄时加强免疫1剂次b型流感嗜血杆菌结合疫苗(*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, Hib), 12~71月龄完成MPCV-AC-Hib基础免疫者,不需要加强免疫Hib。

(3) MPV-ACYW接种建议:①不建议MPV-ACYW用于<2岁儿童的脑膜炎球菌疫苗的基础免疫。②3岁和6岁儿童的加强免疫可使用MPV-ACYW替代MPV-AC。

3. 脑膜炎球菌疫苗的补种原则:①≤14岁适龄儿童,未接种脑膜炎球菌疫苗或未完成规定剂次的,

根据儿童当时的年龄,按照该疫苗的国家免疫规划程序或者本共识的预防接种建议,选择脑膜炎球菌疫苗的种类进行补种。②<24月龄儿童可选择相应的MPV-A、MPCV-AC、MPCV-AC-Hib补齐相应剂次。③≥24月龄儿童可选择相应的MPV-AC、MPCV-AC补齐相应剂次,不再补种MPV-A。④补种剂次间隔遵循疫苗使用说明书。

4. 特殊状况人群的预防接种:

(1) HIV感染者:按照国家免疫规划规定的免疫程序接种及补种,在完成常规免疫后每隔5年加强1剂次^[35-38]。

(2) 其他免疫缺陷者:对于补体成分缺失、功能性或解剖性无脾的人群,按照国家免疫规划规定的免疫程序接种及补种,建议在完成常规免疫后每隔5年加强1剂次^[39-41]。

(3) 孕期妇女:孕期妇女有感染风险或到流脑流行地区旅行时,可接种脑膜炎球菌疫苗^[42-43]。

(4) 旅行者:到流脑流行区或正在发生流脑暴发流行的地区旅行、工作或居住者,出发前应接种脑膜炎球菌疫苗^[44-45]。按照说明书规定执行。

5. 应急接种:当社区、集体单位或人群等发生流脑暴发时,应开展脑膜炎球菌疫苗应急接种,充分考虑疫情扩散范围、涉及人群、疫苗接种率、引起暴发的菌群等多种因素,选择适当疫苗尽快开展^[46-47]。

6. 接种途径与接种剂量:①MPV-A、MPV-AC和MPV-ACYW的接种部位为上臂外侧三角肌下缘,皮下注射。②MPCV-AC、MPCV-AC-Hib的接种部位为上臂外侧三角肌,肌内注射。③接种剂量均为每剂次0.5 ml。

7. 注意事项:①儿童(月)龄达到相应疫苗的起始接种年(月)龄时,应尽早接种,建议任何种类的脑膜炎球菌疫苗基础免疫最好在18月龄前完成。②起始免疫年(月)龄是指可以接种该剂次疫苗的最小年(月)龄,儿童(月)龄的计算均以出生日期为起始0点。③除MPV-A外,不建议在<2岁儿童中使用任何MPV。④国家免疫规划的脑膜炎球菌疫苗与其他国家免疫规划疫苗的接种不作时间间隔限制。

8. 接种禁忌:禁忌证的掌握应参照不同产品的说明书要求。以下情形适用于所有脑膜炎球菌疫苗禁忌证:①对疫苗中任何组分过敏者,对破伤风类毒素过敏者不应接种MPCV-AC和MPCV-AC-Hib;②患有脑病、未控制的癫痫和其他进行性神经系统疾病等患者;③中度或重症的急性疾病,无论是否发热,接种疫苗应谨慎。

四、中国当前流脑免疫预防尚需解决的问题

中国现有的脑膜炎球菌疫苗免疫在控制流脑流行和降低疾病负担方面发挥了重要作用,针对目前流脑流行和疫苗应用现状,仍存在尚需解决和应优先考虑的问题:(1)MPCV 免疫原性和持久性要优于 MPV,应全面收集、开展流行病学、疫苗学和卫生经济学等多方面研究,脑膜炎球菌疫苗免疫接种策略修订时应考虑 MPCV 替代 MPV 的科学性和可行性。(2)现有 MPCV-AC 生产企业疫苗说明书推荐的免疫程序存在差异,给预防接种人员实际应用带来困扰,建议相关部门加强联合研究,统一疫苗说明书推荐的免疫程序。(3)B 群流脑为目前全球主要流行血清群之一,近年来中国 B 群流脑病例上升趋势明显^[8]。国际上已广泛应用多种类型 B 群脑膜炎球菌疫苗^[48-49],中国尚无 B 群脑膜炎球菌疫苗,应加强引导和重点支持中国 B 群脑膜炎球菌疫苗研发。(4)为简化免疫程序,减少注射剂次和发生不良反应的风险,节约成本,应加强脑膜炎球菌联合疫苗的研发和推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 参与本文编写的专家:北京市疾病预防控制中心吴疆、李娟;中国疾病预防控制中心李艺星、邵祝军、李军宏、朱兵清、吴丹;首都医科大学附属北京儿童医院姚开虎、刘钢;中国食品药品检定研究院叶强;重庆市疾病预防控制中心王青;广东省疾病预防控制中心孙立梅;贵州省疾病预防控制中心张丽;陕西省疾病预防控制中心张少白;山东省疾病预防控制中心刘桂芳;浙江省疾病预防控制中心陈恩富。对本文提供建议和指导的专家:中国疾病预防控制中心王华庆、尹遵栋、郑景山、刘大卫;江苏省疾病预防控制中心刁连东、汤奋扬;河南省疾病预防控制中心张延场

参 考 文 献

- [1] 丹尼斯·卡斯伯,安东尼·福奇. 哈里森感染性疾病[M]. 3版. 北京:北京联合出版公司,2018:466-475.
Kasper DL, Fauci AS. Harrison's infectious diseases[M]. 3rd ed. Beijing: Beijing United Publishing Company, 2018:466-475.
- [2] 王萌,李艺星,李军宏,等. 2009—2010 年中国流行性脑脊髓膜炎流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2012, 27(6): 435-438. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2012.6.006.
Wang M, Li YX, Li JH, et al. Epidemiology of meningococcal meningitis in China, 2009-2010 season[J]. Dis Surveill, 2012, 27(6): 435-438. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2012.6.006.
- [3] 肖丽君,方艳辉,程露阳,等. 脑膜炎奈瑟菌疫苗研制进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2006, 34(1): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5673.2006.01.014.
Xiao LJ, Fang YH, Cheng LY, et al. Development of *Neisseria meningitidis* vaccine[J]. Progr Microbiol Immunol, 2006, 34(1): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5673.2006.01.014.
- [4] 刘文婷,李军宏,宁桂军,等. 中国 2012—2014 年流行性脑脊髓膜炎流行病学特征分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(2): 149-152, 179.
Liu WT, Li JH, Ning GJ, et al. Epidemiological characteristics of meningococcal meningitis in China, 2012-2014 [J]. Chin J Vaccines Immun, 2016, 22(2): 149-152, 179.
- [5] 李军宏,李艺星,吴丹,等. 中国 2006—2014 年流行性脑脊髓膜炎病例菌群分布特征及变迁趋势[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(5): 481-485.
Li JH, Li YX, Wu D, et al. Epidemiological characteristics of meningococcal meningitis and switching trend of serogroups of *Neisseria meningitidis* in China, 2006-2014 [J]. Chin J Vaccines Immun, 2015, 21(5): 481-485.
- [6] Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease[J]. Popul Health Metr, 2013, 11(1): 17. DOI: 10.1186/1478-7954-11-17.
- [7] Vyse A, Wolter JM, Chen J, et al. Meningococcal disease in Asia: an under-recognized public health burden[J]. Epidemiol Infect, 2011, 139(7): 967-985. DOI: 10.1017/S0950268811000574.
- [8] 邵祝军. 中国流行性脑脊髓膜炎流行变异趋势[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(10): 891-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.10.014.
Shao ZJ. Trend of epidemic variation of meningococcal meningitis in China [J]. Chin J Prev Med, 2013, 47(10): 891-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.10.014.
- [9] 陈昌标,姜仁杰,马福宝,等. A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗安全性和免疫原性观察[J]. 中国计划免疫, 2006, 12(5): 403-405. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2006.05.020.
Chen CB, Jiang RJ, Ma FB et al. Studies on safety and immunogenicity of group A meningococcal polysaccharide conjugate vaccine [J]. Chin J Vaccines Immun, 2006, 12(5): 403-405. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2006.05.020.
- [10] 朱为,叶强,李荣成,等. A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗在 6 月龄 ~ 5 岁儿童中的安全性与免疫原性研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(6): 485-488. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2008.06.002.
Zhu W, Ye Q, Li RC, et al. Study on safety and immunogenicity of group A meningococcal polysaccharide conjugate vaccine to the children among 6 months to 5 years old [J]. Chin J Vaccines Immun, 2008, 14(6): 485-488. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2008.06.002.
- [11] 陶红,李亚楠,伍传宏,等. A+C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗安全性和免疫原性研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(6): 531-535.
Tao H, Li YN, Wu CH, et al. Study on safety and immunogenicity of group A/C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine [J]. Chin J Vaccines Immun, 2009, 15(6): 531-535.
- [12] 郑佳,朱向国,刘刚,等. A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗的免疫原性及免疫持久性观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(7): 707-710.
Zheng J, Zhu XG, Liu G, et al. Immunogenicity and immune persistence of groups A&C meningococcal polysaccharide

- conjugate vaccine[J]. *Chin J Biol*, 2015, 28(7):707-710.
- [13] 何莉,李荣成,李亚南,等. A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(5):422-425. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2007.05.002.
- He L, Li RC, Li YN, et al. Study on the safety and immunogenicity of group A+C meningococcal polysaccharide vaccine [J]. *Chin J Epidemiol*, 2007, 28(5):422-425. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2007.05.002.
- [14] 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.
- Qin CZ, Wang HJ, Tao H, et al. Study on immunogenicity between different doses of group A/C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine [J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2010, 16(5):462-465.
- [15] 潘金仁,陈会红,李寿俊,等. A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗6月龄儿童初次免疫效果[J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(5):511-514.
- Pan JR, Chen HH, Li SJ, et al. Immunogenicity of group A and group C meningococcal conjugate vaccine after primary immunization in children aged 6 months [J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2015, 21(5):511-514.
- [16] 周海,李亚南,谈晔,等. A、C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗免疫效果观察[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(8):737-738. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.018.
- Zhou H, Li YN, Tan Y, et al. Observation on effect of group A and group C meningococcal conjugate vaccine [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48(8):737-738. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.018.
- [17] 徐鹭,路坚,丁筱竹. 南京市健康儿童流脑A群和C群抗体水平监测及A+C群流脑疫苗免疫效果分析[J]. *现代预防医学*, 2009, 36(11):2048-2049, 2051.
- Xu L, Lu J, Ding XZ. Monitoring on the antibody levels of meningitis serogroup A and C and immunization effect of A and C meningococcal polysaccharide vaccine among health children in Nanjing[J]. *Mod Prev Med*, 2009, 36(11):2048-2049, 2051.
- [18] 闫绍宏,张洪飞,刘天英,等. 冻干A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性观察[J]. *微生物学免疫学进展*, 2009, 37(2):16-18. DOI:10.3969/j.issn.1005-5673.2009.02.004.
- Yan SH, Zhang HF, Liu TY, et al. Observation on the safety and immunogenicity of group A+C meningococcal polysaccharide vaccine [J]. *Progr Microbiol Immunol*, 2009, 37(2):16-18. DOI:10.3969/j.issn.1005-5673.2009.02.004.
- [19] 张辉,胡树梅,姜强,等. ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗的免疫原性评价[J]. *微生物学免疫学进展*, 2012, 40(4):6-9. DOI:10.3969/j.issn.1005-5673.2012.04.002.
- Zhang H, Hu SM, Jiang Q, et al. The immune effect of group ACYW135 meningococcal polysaccharide vaccine [J]. *Progr Microbiol Immunol*, 2012, 40(4):6-9. DOI:10.3969/j.issn.1005-5673.2012.04.002.
- [20] 伍传宏,王跃进,杭纪红,等. A、C、W135、Y群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的安全性和免疫原性研究[J]. *实用预防医学*, 2007, 14(6):1768-1770. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2007.06.044.
- Wu CH, Wang YJ, Hang JH, et al. Study on safety and immunity of group ACYW135 meningococcal polysaccharide vaccine [J]. *Pract Prev Med*, 2007, 14(6):1768-1770. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2007.06.044.
- [21] 李亚南,乔瑞洁,梁丽,等. 2~59岁健康人群接种ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗的免疫原性观察[J]. *微生物学免疫学进展*, 2012, 40(5):15-19. DOI:10.3969/j.issn.1005-5673.2012.05.003.
- Li YN, Qiao RJ, Liang L, et al. Immunogenicity of meningococcal groups ACYW135 polysaccharide vaccine inoculated in healthy population of age 2-59 years old [J]. *Progr Microbiol Immunol*, 2012, 40(5):15-19. DOI:10.3969/j.issn.1005-5673.2012.05.003.
- [22] 李亚南,梁丽,李艳萍,等. A、C群脑膜炎球菌-b型流感嗜血杆菌多糖结合疫苗免疫学效果观察[J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25(9):1190-1194, 1197.
- Li YN, Liang L, Li YP, et al. Immune effect of a meningococcal groups A&C/Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine [J]. *Chin J Biol*, 2012, 25(9):1190-1194, 1197.
- [23] Gardner P. Prevention of meningococcal disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1466-1473. DOI:10.1056/NEJMcp063561
- [24] Macneil JR, Cohn AC, Zell ER, et al. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(6):451-455. DOI:10.1097/INF.0b013e31820a8b3c.
- [25] Vesikari T, Forstén A, Boutriau D, et al. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 years [J]. *Hum Vaccin Immun*, 2012, 8(12):1882-1891. <https://doi.org/10.4161/hv.22165>.
- [26] Sakou II, Tzanakaki G, Tsolia MN, et al. Investigation of serum bactericidal activity in childhood and adolescence 3-6 years after vaccination with a single dose of serogroup C meningococcal conjugate vaccine [J]. *Vaccine*, 2009, 27(33):4408-4411. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.047>.
- [27] WHO. Meningococcal meningitis [EB/OL]. (2018-02-19) [2018-12-26]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>.
- [28] 汤妍,张吉凯,梁剑,等. A、C、Y、W135群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性观察[J]. *热带医学杂志*, 2013, 13(7):901-903.
- Tang Y, Zhang JK, Liang J, et al. Safety of tetravalent meningococcal A, C, Y, W135 vaccine [J]. *J Trop Med*, 2013, 13(7):901-903.
- [29] 孟繁岳,庄菱,胡月梅,等. 脑膜炎球菌多糖疫苗安全性及免疫原性评价[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(12):1534-1536.
- Meng FY, Zhuang L, Hu YM, et al. Evaluation on safety and immunogenicity of tetravalent A/C/W135/Y meningococcal polysaccharide vaccine [J]. *Chin J Public Health*, 2010, 26(12):1534-1536.
- [30] 陈万庚,马永法,周爱庆. 国产ACYW135流脑多糖疫苗免疫安

- 全性观察[J]. 现代预防医学, 2011, 38(24):5131-5132.
- Chen WG, Ma YF, Zhou AQ. Observation on the safety of domestic ACYW135 group of epidemic cerebrospinal meningitis polysaccharide vaccine [J]. *Mod Prev Med*, 2011, 38 (24) : 5131-5132.
- [31] 刘文英. A、C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗在5~24月龄儿童中接种的安全性评价[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2015, 7(2):65-67. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2015.02.025.
- Liu WY. Safety evaluation of inoculation of A, C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine in children with age from 5 to 24 months [J]. *Chin J Front Med Sci: Electr Ed*, 2015, 7(2) : 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2015.02.025.
- [32] 章冰, 王少芳, 夏志才, 等. 宣城市A+C群脑膜炎球菌结合疫苗接种后不良反应观察[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(4): 78-80.
- Zhang B, Wang SF, Xia ZC, et al. Observation of adverse reactions of group A+C meningococcal conjugate vaccine in Xuancheng city [J]. *J Public Health Prev Med*, 2015, 26(4) : 78-80.
- [33] 李江嵘, 杨军, 刘晓强, 等. AC群脑膜炎球菌(结合)b型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗上市后2~71月龄儿童接种的安全性研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(5):578-581.
- Li JR, Yang J, Liu XQ, et al. Safety of post-marketing group A and C meningococcal conjugate and Haemophilus type b conjugate combined vaccine among children aged 2-71 months [J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2016, 22(5):578-581.
- [34] 国家卫生计生委办公厅. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2016年版)[EB/OL]. (2016-12-06). <http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3581/201701/a91fa2f3f9264cc186e1dee4b1f24084.shtml>.
- General Office of National Health and Family Planning Commission. Childhood immunization schedules and instructions for vaccines of the national immunization program (2016 version) [EB/OL]. (2016-12-06). <http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3581/201701/a91fa2f3f9264cc186e1dee4b1f24084.shtml>.
- [35] Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160 (1) : 30-37. DOI: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00731.
- [36] Simmons RD, Kirwan P, Beebejaun K, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study [J]. *BMC Med*, 2015, 13(1):297-305. DOI:10.1186/s12916-015-0538-6.
- [37] Lujan-Zilbermann O, Warshaw MG, Williams PL, et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4) : 676-681.e2. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.04.005.
- [38] MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, et al. Recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines in HIV-infected persons-Advisory Committee on Immunization Practices, 2016 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65 (43) : 1189-1194. DOI:10.15585/mmwr.mm6543a3.
- [39] Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, et al. Vaccinations in asplenic adults [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(9):e220-e228.
- [40] Meerveld-Eggink A, de Weerd O, de Voer RM, et al. Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(5):611-618. DOI:10.1007/s10096-010-1129-2.
- [41] WHO. Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015 [J]. *Weekly Epidemiol Rec*, 2015, 90(8):57-62.
- [42] de Andrade Carvalho A, Giampaglia C, Kimura H, et al. Maternal and infant antibody response to meningococcal vaccination in pregnancy [J]. *Lancet*, 1977, 310(8042):809-811. DOI:10.1016/S0140-6736(77)90736-X.
- [43] McCormick JB, Gusmão HH, Nakamura S, et al. Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy [J]. *J Clin Invest*, 1980, 65 (5) : 1141-1144. DOI: 10.1172/JCI109768.
- [44] Shibl A, Tufenkeji H, Khalil M, et al. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umra pilgrimage/travel medicine [J]. *East Mediterr Health J*, 2013, 19(4):389-392.
- [45] Pavli A, Katerelos P, Smeti P, et al. Meningococcal vaccination for international travellers from Greece visiting developing countries [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2016, 14 (3) : 261-226. DOI:10.1016/j.tmaid.2016.03.001.
- [46] 龚健, 李翠云, 董柏青, 等. A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗在C群流脑暴发中应急接种效果的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29 (6) : 552-555. DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.06.009.
- Gong J, Li CY, Dong BQ, et al. Effectiveness of an immunization campaign with group A and C meningococcal polysaccharide vaccine in controlling an outbreak of group C meningococcal disease [J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29 (6) : 552-555. DOI:10.3321/j.issn:0254-6450.2008.06.009.
- [47] Santaniello-Newton A, Hunter PR. Management of an outbreak of meningococcal meningitis in a Sudanese refugee camp in Northern Uganda [J]. *Epidemiol Infect*, 2000, 124 (1) : 75-81. DOI:10.1017/S0950268899003398.
- [48] Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial [J]. *J Am Med Assoc*, 2012, 307 (6) : 573-582. DOI:10.1001/jama.2012.85.
- [49] Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(8):597-607. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70087-7.

(收稿日期:2018-12-28)

(本文编辑:李银鸽)