

吸附无细胞百白破、灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗 (DTaP-IPV/Hib 五联疫苗) 应用技术指南

中华预防医学会

【关键词】 吸附无细胞百白破疫苗; 灭活脊髓灰质炎疫苗; b 型流感嗜血杆菌 (结合) 疫苗; 联合疫苗; 指南

Technical guideline for the practice of DTaP-IPV/Hib combination vaccine ZHENG Jing-shan, LIU Da-wei and Chinese Prevention Medicine Association

Corresponding author: ZHENG Jing-shan. National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

【Key words】 Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) vaccine (adsorbed) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (DTaP-IPV/Hib); Combination vaccine; Guideline

百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎 (脊灰)、b 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) 引起的感染性疾病是常见的严重危害人类健康, 特别是儿童健康的传染病。预防接种是控制这五种疾病最经济、有效的措施, 通常预防儿童这五种疾病需要分别接种吸附百白破联合疫苗 (DPT)、口服脊灰减毒活疫苗 (OPV) 和 Hib 疫苗, 幼儿完成全程免疫累计需要接种 11 剂次^[1,2]。儿童接种疫苗剂次的增加, 不但增加服务的成本, 且还会增加疑似预防接种异常反应的风险。国家食品药品监督管理局已于 2010 年批准吸附无细胞百白破 (DTaP)、灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗 (DTaP-IPV/Hib 五联疫苗, 简称五联疫苗) 在中国上市。接种五联疫苗预防上述五种疾病, 幼儿完成全程免疫累计只需接种 4 剂次^[3]。

为规范五联疫苗的应用, 中华预防医学会组织国内有关专家, 在参考国内外最新研究成果的基础上, 按照循证医学的原则, 制订了《吸附无细胞百白破、灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗 (DTaP-IPV/Hib 五联疫苗) 应用技术指南》(简称《指南》), 旨在为接种人员和疾病控制专业人员应用五联疫苗提供参考。以后将根据五种疾病及其疫苗应用的进展, 对《指南》进行更新和完善。

一、五种疾病的流行概况及其免疫预防

百日咳、白喉、破伤风和流感嗜血杆菌疾病约占 5 岁以下儿童疫苗可预防疾病死亡原因的 30% (来源: WHO 官方 2003 年发布预估死亡率)。

(一) 百日咳: 为一种儿童 (尤其是幼儿) 常见传染病, 各地均有发生, 无种族、气候、地理方面的差异。通常每 3~4 年发生一次暴发。由于实行了主动免疫程序以及良好的营养和医疗服务, 在过去 40 年其发病率和死亡率均显著下降。1999 年全球免疫覆盖率虽然达到 80% 左右, 但估计全球范围

仍有 4850 万儿童百日咳病例, 死亡病例为 29.5 万, 几乎都发生在非洲。百日咳疫苗接种率下降的国家, 如 20 世纪 80 年代早期的日本、瑞典和英国, 其发病率升高。免疫接种率较高的国家, 15 岁以下儿童百日咳的发病率低于万分之一^[4]。近年来部分欧美国家出现了百日咳疫情“复燃”^[5], 因此, 必须继续保持高水平的 DPT 疫苗接种率, 防止相关疾病的“死灰复燃”。

中国法定传染病报告系统资料显示, 20 世纪 60—70 年代百日咳的年发病率为 100/10 万~200/10 万; 70 年代末期开始实施计划免疫, 儿童百日咳发病率呈显著下降趋势, 90 年代以后发病率控制在 1/10 万以下, 死亡率在 0.001/10 万左右^[6]。2005 年以后中国每年报告百日咳发病数在 2000 例左右。但是由于诊断困难等原因, 百日咳发病数有可能被低估。

(二) 白喉: 该病发生在温带地区较冷的月份, 主要侵袭 15 岁以下无免疫的儿童, 未接受预防接种的成年人也常发生。在热带地区, 季节性发病不太明显, 隐性、表皮和伤口白喉病例常见。1990 年, 前苏联发生白喉大暴发, 随后波及及其所属的各加盟共和国及蒙古。导致此次大暴发的危险因素包括成年人疫苗诱导的免疫力下降所致该人群易感性增加, 因接种禁忌症处理不当、反对接种疫苗运动和社会经济条件下降等因素造成的儿童疫苗接种覆盖不完整等。在 1995 年达到高峰后开始下降, 报告病例超过 15 万, 死亡 5000 例 (1990—1997 年)。1993—1994 年, 厄瓜多尔发生了一起约 200 名病例的暴发, 其中一半病例是 15 岁及以上人群。这两次流行都通过开展群体性接种活动控制了疫情^[4,7]。

中国 20 世纪 50—60 年代白喉年发病率为 10/10 万~20/10 万, 70 年代为 3/10 万左右。70 年代末期开始实施计划免疫, 白喉发病率呈显著下降趋势, 80 年代降至 1/10 万以下, 90 年代以来更控制在 0.01/10 万以下^[8], 2000 年以后无实验室确诊白喉病例报告。

(三) 破伤风: 该病呈世界范围分布。而在农业地区及频

繁接触动物排泄物且预防接种较差的地区更常见。吸毒者肠胃外用药,尤其是肌肉或皮下注射,会出现个案病例,偶有局部暴发。据估计,全世界每年有80万到100万名破伤风死亡病例,其中新生儿40万例^[9]。2001年,全球约有28.2万人死于破伤风,大多数发生在亚洲、非洲和南美洲。农村和热带地区居民是高危人群,新生儿破伤风较常见。有一些不确定的证据表明海拔越高,破伤风危险越小。在多数发达国家该病呈散发,并相对较少见^[4]。

(四)脊灰:该病在使用脊灰疫苗前,呈全球性分布。随着全球实施扩大免疫规划和消灭脊灰行动计划,有脊灰病毒流行的国家逐渐减少。最后1例由本土野毒株引起的实验室确诊病例的地点和时间分别为:西半球(秘鲁)1991年8月,西太平洋区(柬埔寨)1997年,欧洲(土耳其)1998年11月^[4]。到2010年底,全球只有几个国家还有脊灰本土流行(印度、尼泊尔、尼日利亚、巴基斯坦、塔吉克斯坦等)。目前最危险的地区在印度次大陆和非洲西部(来源:WHO官方网站)。

虽然大多数国家已经阻断脊灰野病毒的传播,但仍然存在传入的威胁。由于荷兰的宗教组织成员拒绝疫苗接种,1991—1992年该国曾发生一次脊灰大暴发。在加拿大相关宗教团体成员中虽未出现病例,但检出了病毒。近年来,一些国家因脊灰野病毒的传入,出现了麻痹病例,如阿尔及利亚、保加利亚、布基纳法索、格鲁吉亚、加纳、伊朗、黎巴嫩、多哥和赞比亚等。在改变预防接种策略以前,发达国家发现的脊灰病例除了极少数输入病例外,一般由疫苗病毒引起。约半数的疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎(VAPP)病例发生在成年疫苗接种者。

中国在20世纪60年代初期,每年约报告2万~4.3万例脊灰病例。自1960年成功研制出OPV,1965年开始逐步在全国推广使用,1978年将OPV纳入免疫规划后,脊灰发病率显著下降,1994年10月发现最后1例本土脊灰野病毒病例^[10]。通过OPV常规免疫、强化免疫和实施急性弛缓性麻痹(AFP)病例监测,2000年实现区域无脊灰证实目标,并一直维持无脊灰状态。然而周边接壤国家脊灰野病毒的流行与发病,对中国的潜在威胁持续存在。2009年输入性脊灰野病毒导致19个无脊灰国家暴发脊灰,2010年塔吉克斯坦脊灰爆发性流行已波及俄罗斯(来源:WHO官方网站)。中国维持无脊灰工作的压力明显增加。脊髓灰质炎疫苗衍生病毒(VDPV)引发AFP病例的危险性也不容忽视。

尽管目前全球消灭脊灰目标尚未实现,OPV在全球脊灰控制中发挥了极为重要的作用,其安全性已为世界各国广泛使用的实践所证明。但不容忽视的是在已控制脊灰的发达国家,每年发生的麻痹型脊灰病例日渐显现,且多与OPV有关。Strebel等对1980—1995年美国的资料分析,认为平均每服用240万剂OPV发生1例VAPP^[11]。据此推算,中国每年可能会发生几十例VAPP。文献报道中国的服苗者VAPP发生率大约在0.15/100万剂~1.59/100万剂,首剂VAPP发生率在0.98/100万~13.18/100万,服苗接触者VAPP发生率在0.11/100万~0.50/100万^[12-20]。减少和控制VAPP发生的最好办法是以灭活脊髓灰质炎疫苗(IPV)逐步取代OPV。

2009年IPV引入中国,为规范IPV使用,中国疾病预防控制中心下发了《脊髓灰质炎灭活疫苗使用指导意见》,免疫程序按照2、3、4和18月龄各接种1剂次^[21]。建议对接种OPV禁忌症者,特别是免疫缺陷者和正在使用免疫抑制剂者优先考虑使用IPV。

(五)Hib感染性疾病:Hib感染呈世界性分布,病例以2月龄到3岁儿童最为常见,5岁以上少见。Hib为儿童鼻咽腔常见的寄生菌,主要引起儿童肺炎和脑膜炎,每年全球至少发生300万严重病例,其中约38.6万例死亡^[22]。在发展中国家,6月龄以下儿童发病最高;在欧洲和美国,发病最高的则为6~12月龄儿童。至20世纪90年代后期,随着疫苗在小年龄儿童中的广泛使用,Hib脑膜炎在美国实际上已消失。大多数其他发达国家也已经成功地将Hib结合疫苗纳入儿童常规免疫,Hib感染疾病也已接近消除。家庭和婴幼儿日托中心发生二代病例的情况极为罕见。在发达国家,Hib疾病最常见的是脑膜炎,无明显病灶的会厌炎和菌血症也较为常见。在发展中国家,Hib疾病最主要表现为下呼吸道感染,可占到全部儿童肺炎病例的5%~8%^[4]。

1990—1992年中国合肥地区Hib脑膜炎占小儿细菌性脑膜炎的51.7%;Hib脑膜炎发病率15岁以下儿童为4.81/10万,5岁以下儿童为10.66/10万,病死率为9.7%(31例死亡3例)^[23]。2001年聂大平等^[24]研究显示细菌性脑膜炎患儿的脑脊液中Hib阳性率高达47.9%。复旦大学附属儿科医院对上海市2000—2005年266例临床诊断为细菌性脑膜炎的患儿进行致病菌抗原检测,Hib阳性率为15.4%^[25]。以上研究表明Hib脑膜炎在中国小儿细菌性脑膜炎中占有相当重要的地位。既往诸多研究表明Hib在小儿肺炎中也占有重要地位。1998年刘秀云等^[26]检测70例肺炎患儿的血、尿标本,结果Hib感染占34.3%。2002年王亚亭等^[27]对53例肺炎患儿中进行检测,Hib抗体阳性率达13.2%。2000—2003年上海市4年监测显示,Hib已成为首位儿童社区获得性呼吸道感染致病菌,主要见于低龄儿童^[28]。北京儿童医院从以往存留的肺炎死亡患儿肺组织标本中,发现18%患儿存在Hib特异基因片段,证明Hib是我国儿童肺炎的重要死亡原因^[29]。

二、五联疫苗的免疫效果与安全性

(一)免疫效果:五联疫苗基础免疫和加强免疫后均有良好的免疫应答。国外临床试验结果显示,婴儿完成基础免疫第3剂1个月后及18月龄加强免疫1剂后,相关抗体的血清保护率或血清转化率均达到理想的保护水平^[30,31]。瑞典的相关研究显示:儿童使用五联疫苗进行基础免疫后,在5.5岁时仍然具有非常令人满意的抗体持久性^[32]。中国的临床试验结果显示,无论采用2~3~4月龄还是3~4~5月龄基础免疫和18~20月龄加强免疫,五联疫苗抗体的血清保护率或血清转化率以及抗体水平平均不低于单项疫苗^[33,34]。

目前普遍认为,全细胞百白破疫苗(DTwP)接种后的保护期为4~12年^[35],DTaP疫苗接种后的保护期为6年左右^[36]。加拿大和欧洲国家在使用了基于DPT的五联疫苗后,与接种单项疫苗相比,相关疾病的发病率未出现上升^[37]。德国于1998年引入五联疫苗,此后在1998—1999年间两项独立调

查机构只报道了5例因侵袭性Hib感染疾病而死亡的病例,且这5例患儿均未接种Hib疫苗^[38]。

(二)安全性:国际医学科学组织委员会(Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS)推荐采用下列术语和百分率表示对药物不良反应发生频率进行分级:十分常见($\geq 10\%$);常见($\geq 1\%$ 且 $< 10\%$);偶见($\geq 0.1\%$ 且 $< 1\%$);罕见($\geq 0.01\%$ 且 $< 0.1\%$);十分罕见($< 0.01\%$,包括散发报道)。

1. 临床研究数据^[1]:

(1)全身和注射部位不良反应:①十分常见:发热($37.1 \sim 38^\circ\text{C}$);注射部位触痛,红斑和硬结。②常见:发热 $\geq 38^\circ\text{C}$ 。③偶见:发热 $\geq 39^\circ\text{C}$;注射部位发红和肿胀 $\geq 5\text{ cm}$ 。④罕见:发热 $> 40^\circ\text{C}$;下肢水肿(接种含有Hib的疫苗后数小时内出现,伴有紫绀或一过性紫癜,可自行缓解而无后遗症;有时可伴有发热、疼痛和哭闹,但不伴有心肺体征)。

(2)胃肠道紊乱:①十分常见:呕吐。②常见:腹泻。

(3)新陈代谢和营养紊乱:十分常见:食欲不振。

(4)神经系统紊乱:十分常见:嗜睡。

(5)精神紊乱:①十分常见:易激惹,异常哭闹。②常见:睡眠障碍。

在中国开展的I期临床试验研究中,无论是对18~24月龄幼儿接种1剂次,还是2月龄婴儿进行基础免疫,结果证明没有发生与疫苗相关的严重不良事件或者重度反应。在III期临床试验中,无论采用2~3~4月龄还是3~4~5月龄接种程序,五联疫苗组与单项疫苗对照组的局部不良反应率和全身不良反应率相似,均处于较低水平^[33,34]。

2. 监测数据:在法国2195名婴儿中进行的研究显示,五联疫苗与分别接种DTaP-IPV和Hib疫苗相比,其局部不良反应率和全身不良反应率相似,均处于较低水平。局部不良反应主要表现为硬结、红斑;全身不良反应主要表现为发热、嗜睡、易激惹和无法安抚的啼哭^[39]。

下述不良事件是基于五联疫苗上市后的自发报告。这些不良反应十分罕见,但由于这些报告来自于样本量不确定的人群,故无法精确统计确切的发生率^[1]。

(1)神经系统紊乱:伴有或不伴有发热的惊厥、低张力低反应现象。

(2)皮肤和皮下组织紊乱:出现皮疹、荨麻疹。

(3)可能出现的不良反应(即不良反应的报道与五联疫苗无直接关系,但与其中含有一种或多种抗原成分的其他疫苗有关),如:①接种含有破伤风类毒素的疫苗后出现的吉兰-巴雷综合征或臂丛神经炎。②接种含有无细胞百日咳疫苗后注射部位,大面积($> 5\text{ cm}$)出现不良反应,包括扩散至超出注射部位1个或2个关节的水肿。该不良反应通常在接种后24~72 h内出现,注射部位可能伴有红斑或疼痛。3~5 d内缓解,无需治疗。该不良反应的风险似乎依赖于先前接种含无细胞百日咳疫苗的剂次,接种第4剂和第5剂后出现该不良反应的风险似乎更高。③妊娠 ≤ 28 周出生的早产儿窒息。

三、五联疫苗使用建议

(一)疫苗的应用:五联疫苗作为第二类疫苗,接种单位应遵照国家免疫规划和相关免疫策略,在疾病预防控制机构的指导下,按照“知情同意、自费自愿”的原则,提供预防接种服务。

1. 免疫程序:主要用于2月龄以上婴幼儿和儿童。依据国内临床试验结果,两种推荐免疫程序可任选一种:①在2、3、4月龄进行3剂次基础免疫;在18~24月龄进行1剂加强免疫;1、2、3剂之间每剂次间隔不少于28 d,在12月龄内完成3剂次基础免疫。②在3、4、5月龄进行3剂次基础免疫;在18~24月龄进行1剂加强免疫;1、2、3剂之间每剂次间隔不少于28 d,在12个月龄内完成3剂次基础免疫。每次接种单剂本品0.5 ml。

2. 接种方法:接种前应将白喉、破伤风、无细胞百日咳及灭活脊髓灰质炎联合疫苗混悬液注入装有Hib结合疫苗干粉的西林瓶内复溶(对于无附带针头的预填充注射器,独立的针头必须旋转1/4圈后牢固地固定在注射器上),振摇直至干粉完全溶解(复溶后的混悬液呈混浊白色属正常现象),复溶后必须立即使用。不应使用其他Hib结合疫苗替代原包装内产品。接种途径应采用肌肉注射,注射部位为上臂外侧三角肌,对婴儿推荐最佳注射部位为大腿前外侧(中间1/3处)。

3. 禁忌症^[1]:①已知对该疫苗及其所含任何成分,包括辅料、抗生素严重过敏者和其他严重不良反应者;②患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期和发热者;③患脑病、未控制的癫痫和其他进行性神经系统疾病者;④注射百日咳、白喉、破伤风疫苗后发生神经系统反应。

4. 注意事项^[1]:

(1)确保不得经血管内途径(针头不得刺穿血管)或皮内注射。

(2)应谨慎用于患有血小板减少症或凝血障碍者(因为肌肉注射后可能存在出血风险)。

(3)本品可能含有痕量的戊二醛、新霉素、链霉素和多粘菌素B,需谨慎用于对这些物质过敏的接种者。

(4)如果曾经出现过与前一次疫苗注射无关的发热性惊厥,不是接种本品的禁忌。在这种情况下,接种后48 h内监测体温以及常规使用退热药治疗48 h以减轻发热尤为重要。

(5)如果曾经出现过与前一次疫苗注射无关的非热性惊厥,需谨慎考虑接种本品。

(6)接种本品前应进行病史筛查(特别是疫苗接种史和以前接种疫苗后出现的不良事件)及临床查体。

(7)如下列任何一种情况可能暂时与疫苗接种相关,需要谨慎决定是否进一步接种含有百日咳的疫苗:①48 h内出现的非其他明确病因导致的 $\geq 40^\circ\text{C}$ 发热;②接种后48 h内出现虚脱或休克样症状(低张力低反应现象);③接种后48 h内出现超过3 h、持续且无法安抚的哭闹;④接种后3 d内出现伴有或不伴有发热的惊厥。

(8)如果以前接种含破伤风类毒素疫苗后出现吉兰-巴雷综合征或臂丛神经炎,应仔细考虑接种含有破伤风类毒素疫苗的益处及其可能的风险。对于基础免疫程序没有完成

(即接种 < 3 个剂量) 的婴儿, 通常可考虑继续接种。

(9) 如果正在接受免疫抑制剂治疗或患有免疫缺陷: 此情况下, 机体可能会降低对疫苗的免疫应答。因此, 建议在治疗结束后再接种。尽管如此, 即使抗体应答受限, 还是建议患有慢性免疫缺陷如 HIV 感染者进行接种。

(10) 与所有注射疫苗一样, 注射后可能出现罕见的过敏反应, 应提前做好适当的治疗措施并密切观察。

(11) 对妊娠 ≤ 28 周出生的早产儿进行基础免疫接种时, 应考虑潜在的窒息风险以及进行必要的 48 ~ 72 h 呼吸监测, 尤其是对那些具有呼吸系统发育不全病史的婴儿。由于此类婴儿可从免疫接种中获益很高, 故不应拒绝或延迟免疫接种。

(12) 本品应在有效期内使用, 一旦出现色泽异常或存在异物, 禁止使用。

(二) 疫苗和药物相互作用^[1]:

1. 由于国内尚未开展本品与其他疫苗同时接种的临床研究, 故目前暂建议本品不与其他儿童计划免疫疫苗/常规儿童用疫苗同时接种。国外批准可与麻疹、腮腺炎、风疹联合疫苗同时接种。

2. 由于缺乏相容性研究数据, 故本品不得与其他药品或疫苗混于同一注射器中使用。

3. 任何正在服用的药物, 即使是非处方药, 均应告知医生。

(三) 接种监测和评估: 接种五联疫苗后, 应按照《预防接种工作规范》的要求, 记入接种卡/簿、接种证, 或录入儿童预防接种信息管理系统。

五联疫苗接种应按照《扩大国家免疫规划相关监测信息报告工作方案》(中疾控疫发[2010]76号)的要求, 将 DPT、IPV 接种完成情况分别汇总到“国家免疫规划疫苗常规接种情况报表”相应疫苗和剂次栏目进行应种剂次数和实种剂次数报告(2-3-4 或者 3-4-5 接种对应为 DPT、IPV 第一针/剂、第二针/剂和第三针/剂), 同时将五联疫苗作为第二类疫苗汇总到“第二类疫苗接种情况报表”进行接种剂次数报告。在进行接种率评估时, 无论采用何种免疫程序, 只要符合该免疫程序的起始月龄、接种间隔和基础免疫完成时间的规定, 均为合格接种。接种五联疫苗后, 应按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的要求, 开展疑似预防接种异常反应的监测报告、调查诊断和处置等工作。

[本文由郑景山、刘大卫执笔; 参与本文讨论的专家(排名不分先后, 依姓氏拼音排序): 戴振威、方刚、李荣成、刘大卫、孙莲英、孙美平、王晓川、许文波、杨永弘、尹遵栋、袁政安、张国民、郑慧贞、郑景山、朱启镛; 征求意见专家: 陈恩富、梁晓峰、陆权、罗会明、申昆玲、王华庆、徐爱强、许锐恒、杨维中、赵锐]

参 考 文 献

[1] Ministry of Health of People's Republic of China. Guideline of Immunization Technique. [2005] No. 373. (in Chinese)
卫生部. 预防接种工作规范. 卫疾控发[2005]373号.

[2] Sanofi Pasteur. Prescribing information of HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE b CONJUGATE VACCINE. Approved by SFDA. 2010. (in Chinese)
赛诺菲巴斯德. b 型流感嗜血杆菌结合疫苗说明书. 国家食品

药品监督管理局核准. 2010

- [3] Sanofi Pasteur. Prescribing information of Pentaxim®.
- [4] Heymann DL. Control of communicable diseases manual(传染病控制手册). 冯子健, 主译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [5] Meng CY, Zhang WH. Current status and perspective of worldwide disease burden of pertussis. Chin J Vaccines Immunizat, 2006, 12(4):318-321. (in Chinese)
孟成艳, 张文宏. 全球百日咳疾病负担的现状与展望. 中国计划免疫, 2006, 12(4):318-321.
- [6] Zhang XL, Yang ZW, Zhou J, et al. An analysis on current epidemiological characteristics of pertussis in China. Chin J Vaccines Immunizat, 2000, 6(2):31-33. (in Chinese)
张兴录, 杨志伟, 周军, 等. 我国近年百日咳流行病学特点分析. 中国计划免疫, 2000, 6(2):31-33.
- [7] <http://www.who.int/wer/2010/wer8540.pdf>.
- [8] Yang ZW, Zhang XL, Yu JJ, et al. An analysis of current epidemiological characteristics of diphtheria in China. Chin J Vaccines Immunizat, 2000, 6(1):1-4. (in Chinese)
杨志伟, 张兴录, 于竞进, 等. 我国白喉流行病学特点分析. 中国计划免疫, 2000, 6(1):1-4.
- [9] Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus; a review of the literature. Br J Anaesth, 2001, 87(3):477-487.
- [10] www.moh.gov.cn/uploadfile/200641013140480.doc.
- [11] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4905a1.htm>.
- [12] Liu DW, Sun MP, Chen LJ, et al. Surveillance of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Beijing, 1989-2002. Chin J Vaccines Immunizat, 2003, 9(4):201-204. (in Chinese)
刘大卫, 孙美平, 陈丽娟, 等. 北京市 1989-2002 年疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎病例的监测. 中国计划免疫, 2003, 9(4):201-204.
- [13] Li H, Li FQ, Zhen XR. An epidemiological study on vaccine associated paralytic poliomyelitis in 1996-2000 in Gansu province. Chin J Vaccines Immunizat, 2002, 8(3):135-137. (in Chinese)
李慧, 李凤琴, 甄晓荣. 甘肃省 1996-2000 年疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎病例流行病学分析. 中国计划免疫, 2002, 8(3):135-137.
- [14] Li FQ, Li H, Tu AX. Epidemiologic analysis on AFP cases from whom polio vaccine virus was isolated in Gansu province during 2001-2003. Chin J Vaccines Immunizat, 2006, 12(2):134-136. (in Chinese)
李凤琴, 李慧, 屠爱霞. 甘肃省 2001-2003 年检出脊髓灰质炎疫苗株病毒的急性弛缓性麻痹病例流行病学分析. 中国计划免疫, 2006, 12(2):134-136.
- [15] Wu ZM, Hu JY, Xu TQ, et al. Epidemiological analysis of the vaccine associated paralytic poliomyelitis in 1980-1998 in Shanghai. Chin J Vaccines Immunizat, 1999, 5(6):6-8. (in Chinese)
伍稚梅, 胡家瑜, 徐天强, 等. 上海市 1980-1998 年口服脊髓灰质炎疫苗相关疾病的流行病学分析. 中国计划免疫, 1999, 5(6):6-8.
- [16] Guo QH, Zhou TX, Pan WY, et al. Epidemiological analysis on acute flaccid paralysis cases with isolation of polio vaccine virus in Fujian (1997-2003) Strait J Prev Med, 2005, 11(1):13-15. (in Chinese)
郭齐华, 周天喜, 潘伟毅, 等. 福建省 1997-2003 年检出脊灰疫苗株 AFP 病例流行病学分析. 海峡预防医学杂志, 2005, 11(1):13-15.
- [17] Shan FX, Wu KS, Yuan ZQ, et al. Epidemiological analysis of the AFP cases with isolation of polio vaccine virus strains in Shenzhen in 1994-2001. Chin J Vaccines Immunizat, 2002, 8(6):320-323. (in Chinese)

- 单美香, 吴坤森, 袁芝琴, 等. 深圳市 1994—2001 年检出脊髓灰质炎疫苗株病毒的急性弛缓性麻痹病例流行病学分析. 中国计划免疫, 2002, 8(6): 320—323.
- [18] Feng YZ, Tang FY, Zhou YL. Epidemiological studies on vaccine associated paralytic poliomyelitis in 1993—2000 in Jiangsu province. Chin J Vaccines Immunizat, 2001, 7(5): 279—281. (in Chinese)
冯永庄, 汤奋扬, 周永林. 江苏省 1993—2000 年脊髓灰质炎疫苗相关病例流行病学分析. 中国计划免疫, 2001, 7(5): 279—281.
- [19] Xu Y, Xia XQ. An epidemiological analysis of the AFP cases with isolation of polio vaccine-related virus strains in Shaanxi from 1999—2002. Chin J Vaccines Immunizat, 2004, 10(1): 4—6. (in Chinese)
徐艺, 夏雪琴. 陕西省 1999—2002 年检出脊髓灰质炎疫苗相关株病毒的急性弛缓性麻痹病例流行病学分析. 中国计划免疫, 2004, 10(1): 4—6.
- [20] Liu LP, Guo SC, Yu ZY, et al. An analysis of AFP cases on vaccine associated paralytic poliomyelitis in Jiangxi province in 1996—2000. Jiangxi Med J, 2002, 37(4): 253—255. (in Chinese)
刘丽萍, 郭世成, 于子颖, 等. 江西省 1996—2000 年分离脊髓灰质炎疫苗相关株的 AFP 病例分析. 江西医药, 2002, 37(4): 253—255.
- [21] China CDC. The instruction opinion for the use of IPV. Chin J Vaccines Immunizat, 2009, 15(6): 541. (in Chinese)
中国疾病预防控制中心. 脊髓灰质炎灭活疫苗使用指导意见. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(6): 541.
- [22] WHO. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines, WER, 2006, 81(47): 445—452.
- [23] Yang YH, Leng ZQ, Lu DL, et al. Pediatric *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Hefei city: an epidemiologic study. Natl Med J Chin, 1998, 78(4): 251—253. (in Chinese)
杨永弘, 冷志勤, 陆达林, 等. 合肥市小儿 b 型流感嗜血杆菌性脑膜炎的发病调查. 中华医学杂志, 1998, 78(4): 251—253.
- [24] Nie DP, Li D, Liu M, et al. PCR performed on cerebrospinal fluid to testing *Haemophilus influenzae* type b in bacterial meningitis children. Chin J Infect Dis, 2001, 19(2): 110—111. (in Chinese)
聂大平, 李东, 刘敏, 等. 聚合酶链反应检测细菌性脑膜炎患儿脑脊液中 b 型流感嗜血杆菌. 中华传染病杂志, 2001, 19(2): 110—111.
- [25] Wang CQ, Wang Y, Wang XH, et al. Recovery rates and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Moraxella catarrhalis* collected from children with respiratory tract infection in Children's Hospital of Fudan University from 2000 to 2006. Chin J Evid Based Pediatr, 2007, 2(3): 197—204. (in Chinese)
王传清, 王艺, 王晓红, 等. 2000 至 2006 年复旦大学附属儿科医院呼吸道感染患儿 4 种常见细菌分离率及耐药趋势. 中国循证儿科杂志, 2007, 2(3): 197—204.
- [26] Liu XY, Jiang ZF, Yang YH, et al. A study on the relationship between *Haemophilus influenzae* type b and acute respiratory infection. Chin J Pediatr, 1998, 36(1): 27—28. (in Chinese)
刘秀云, 江载芳, 杨永弘, 等. 流感嗜血杆菌 b 型与急性呼吸道感染关系的研究. 中华儿科杂志, 1998, 36(1): 27—28.
- [27] Wang YT, Yang YH, Hu YW, et al. Meaning of serological testing of pediatric *Haemophilus influenzae* type b pneumonia. J Clin Pediatr, 2002, 20: 613. (in Chinese)
王亚亭, 杨永弘, 胡允文, 等. 小儿 b 型流感嗜血杆菌性肺炎的
- 血清学检测及意义. 临床儿科杂志, 2002, 20: 613.
- [28] Zhu QR, Yang YH, Diao LD, et al. Meeting highlight: symposium on prevention *Haemophilus influenzae* type b disease in China. Chin J Infect Dis, 2005, 23(6): 434. (in Chinese)
朱启箬, 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. 中华传染病杂志, 2005, 23(6): 434.
- [29] Hu HL, Hu YY, He LJ, et al. Study on *Haemophilus influenzae* type b: data from autopsy of community-acquired pneumonia among children. Chin J Epidemiol, 2005, 26(8): 604—607. (in Chinese)
胡惠丽, 胡翼云, 何乐健, 等. 儿童社区获得性肺炎死亡病例中 b 型流感嗜血杆菌的检测. 中华流行病学杂志, 2005, 26(8): 604—607.
- [30] Lagos R, Kotloff K, San Martin O, et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean children. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17: 294—304.
- [31] Data on file/E2103294/Open, randomised, comparative trial of the immunogenicity and safety of two. Immunization schedules (2, 3, 4 months and 2, 4, 6 months of age) using diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio (DTaP-IPV) vaccine mixed with *Haemophilus influenzae* type b (AcT-HIB®) vaccine.
- [32] Rose-Marie Carlsson, Bo A. Clesson, Eva Fagerlund, et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. PIDJ, 2002, 21(6): 535—541.
- [33] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Immunogenicity and Safety of a DTaP-IPV//PRP-T Combined Vaccine (Pentaxim®) at 2, 3, 4 months or 3, 4, 5 months versus separate vaccines (DTaP, PRP-T and IPV) in healthy Chinese infants. 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics, 2009; Ab. E2142.
- [34] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Antibody persistence at 18—20 months of age following primary vaccination of healthy infants with a Combined DTaP-IPV//PRP-T Vaccine (Pentaxim®) compared to separate vaccines (DTaP, PRP-T, and IPV) and immunogenicity and safety of booster vaccination in the Peoples' Republic of China 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Taipei, Taiwan. 2010.
- [35] Wendelboe AM, van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24 Suppl 5: S58—61.
- [36] Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3—component acellular pertussis vaccines administered in infancy: The Italian experience. Pediatrics, 2001, 108(5): 81.
- [37] Deeks S. DTaP based penta- and hexavalent vaccine approved for clinical use in Canada. Handbook, 2006.
- [38] Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus /H. influenzae type b combination vaccines in Germany. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(10): 944—950.
- [39] Data on file. A/094/TVB1/10.96/01.0 Sanofi Pasteur.
(收稿日期: 2011—01—04)
(本文编辑: 张林东)