

联合接种和联合疫苗研究进展

杨晓明

国家联合疫苗工程技术研究中心, 武汉 430207

通信作者: 杨晓明, Email: yangxiaoming@sinopharm.com

【摘要】 联合免疫包括使用联合疫苗(多联疫苗和多价疫苗)和用多种疫苗进行联合接种,其目的是通过减少前往接种点接种疫苗的次数,从而提高受种者的依从性和接种率,使更多人群受惠于疫苗的保护。本文梳理了目前国内外联合疫苗的使用现状和研发进展,对已完成和正在开展的若干项联合接种研究进行了归纳汇总,并依据我国现行免疫规划程序中接种疫苗的时间重叠情况,提出下一步开展联合接种研究的需求展望,为进一步优化免疫程序、研发新的联合疫苗提供新的思路。

【关键词】 联合疫苗; 免疫规划; 联合接种

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.022

A review of combined immunization: current research situation and its promising future

Yang Xiaoming

National Institute of Engineering Technology Research in Combination Vaccine, Wuhan 430207, China

Corresponding author: Yang Xiaoming, Email: yangxiaoming@sinopharm.com

【Abstract】 Combined immunization consists of combined vaccines (including polyvalent vaccines) and simultaneous administration of vaccines, aiming to reduce unnecessary inoculating times for children, and to broaden immunization coverage and a significant larger group of population would be benefit from the Expanded Program on Immunization. In this review, we have summarized a list of research papers focused on combined immunization. By scrutinizing the safety and effectiveness outcomes of combined immunization, we provide some suggestions about upgrading the current immunization program as well as research and development of new combined vaccines.

【Key words】 Combined vaccine; Expanded Program on Immunization; Simultaneous administration of vaccines

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.022

自世界各国实施儿童计划免疫以来,通过接种疫苗预防疾病已取得显著成就,然而各种新疫苗的相继问世,在预防更多种传染病的同时,也带来了接种次数过多的问题^[1]。按照当前我国儿童免疫规划疫苗接种程序表,儿童在3周岁之前需进行19次免疫规划疫苗接种,若选择所有的非免疫规划疫苗(第二类疫苗),还需增加17次接种。为了简化免疫程序并增加接种的及时性,给儿童提供更好的保护,降低扩大免疫规划的实施成本,开发并推广应用“一剂防多病”的联合疫苗势在必行^[2]。

一、联合疫苗的发展简史

联合疫苗是指含有二个或多个活的、灭活的微生物或者提纯的抗原,由生产者配制而成,用于预防多种疾病或由同一微生物的不同种或不同血清型引起的疾病。如果将载体疫苗和耦联疫苗的载体菌或耦联的载体成分所引起的疾病也作为其适应症时,则载体疫苗和耦联疫苗也属于联合疫苗。发展联合疫苗可以减少注射次数,减少婴儿的创伤,减轻接种工作量,从而获得更高的依从性和更好的免疫覆盖

率,同时降低管理、储存和运输成本,并为新疫苗纳入免疫规划留出更多空间,因此,WHO倡议各国研制及使用联合疫苗^[3]。

欧美等发达国家在20世纪30年代就开始了有关联合疫苗的研究。1945年11月,三价流感疫苗作为第一个联合疫苗在美国获批上市,随后的20年里6价肺炎球菌疫苗、白破二联及全细胞百白破疫苗和3价口服/灭活脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV/IPV)相继问世;20世纪70—80年代,麻腮风联合疫苗、四价脑膜炎球菌多糖疫苗、无细胞百白破疫苗(DTaP)和23价肺炎球菌多糖疫苗相继上市;90年代以后,随着欧美疫苗企业重组整合,联合疫苗的研发进入了快速通道,以组分百白破为基础,加入了IPV、b型流感嗜血杆菌(Hib)和乙型肝炎(HepB)等抗原的四联、五联、六联疫苗,四价流脑多糖结合疫苗,麻腮风水痘疫苗,五价轮状疫苗,13价肺炎多糖结合疫苗以及多价宫颈疫苗等陆续上市。目前欧美的联合疫苗领域已十分成熟,大量联合疫苗已经上市,相对来说处在研发阶段的联合疫苗较少。

二、国内外联合疫苗的市场情况

2018 年,全球疫苗市场规模超过 300 亿美元,其中,联合疫苗市场规模超过 190 亿美元,而且主要集中在默沙东(中国)有限公司(默沙东);葛兰素史克(中国)投资有限公司(葛兰素史克);赛诺菲巴斯德生物制品有限公司(赛诺菲)和辉瑞制药有限公司(辉瑞)四大疫苗生产巨头。辉瑞的肺炎疫苗 Prevnar13(沛儿 13)仍然是全球最畅销的疫苗产品,其销售额高达 58 亿美元^[4];默沙东的 HPV 疫苗 Gardasil®、麻腮风水痘系列疫苗(ProQuad®; Varivax®)、23 价肺炎多糖疫苗(Pneumovax 23®)和五价轮状疫苗(Rotateq®)的销售额分别为 31.51 亿、17.98 亿、9.07 亿和 7.28 亿美元^[5];赛诺菲的儿童用百白破及其联合疫苗系列(Pentacel®; Pentaxim®; Imovax®; Hexaxim®)、流感疫苗系列和四价脑膜炎结合疫苗 Menactra® 的销售额分别为 20.59 亿、19.13 亿和 6.82 亿美元^[6];葛兰素史克的儿童用百白破及其联合疫苗系列(Infanrix®; Pediarix®)、五价轮状疫苗(Rotarix®)、10 价肺炎结合疫苗(Synflorix®)、脑膜炎疫苗(Bexsro®; Menveo®)和流感疫苗(Fluarix®; FluLaval®)的销售额分别为 9.04 亿、6.93 亿、5.64 亿、10.60 亿和 6.96 亿美元^[7]。传统的 DTaP、麻腮风联合减毒活疫苗和 A 群 C 群流脑多糖疫苗等联合疫苗作为我国免疫规划疫苗已使用多年,虽然近年来国产 23 价肺炎多糖疫苗、DTaP/Hib 四联疫苗、AC-Hib 三联疫苗和四价流感病毒裂解疫苗等陆续上市,但 13 价肺炎多糖结合疫苗、DTaP-IPV/Hib 五联疫苗以及多价宫颈瘤疫苗等重磅疫苗产品还是需要进口,这些进口联合疫苗在 2018 年的批签发量占我国批签发的总量不到 3% (2.81%),但销售额却超过 85 亿元人民币,占国内疫苗市场规模的 29.7%,国内主要联合疫苗产品市场情况见表 1。

表 1 国内主要联合疫苗产品市场情况

排序	产品名称及厂家	2017 年	2018 年	同比增长 (%)
1	HPV 疫苗(默沙东/葛兰素史克)	9.23	46.60	404.88
2	13 价肺炎多糖结合疫苗(辉瑞)	5.03	26.86	434.00
3	23 价肺炎多糖疫苗(成都生物所、默沙东、沃森)	9.99	16.04	60.56
4	DTaP/Hib 四联苗(民海)	4.05	14.68	262.47
5	AC-Hib 三联苗(智飞)	9.87	13.52	36.98
9	DTaP-IPV/Hib 五联苗(赛诺菲)	12.70	12.16	-4.25

注:默沙东:默沙东(中国)有限公司;葛兰素史克:葛兰素史克(中国)投资有限公司;辉瑞:辉瑞制药有限公司;成都生物所:成都生物制品研究所有限责任公司;沃森:云南沃森生物技术股份有限公司;民海:北京民海生物科技有限公司;智飞:重庆智飞生物制品股份有限公司;赛诺菲:赛诺菲巴斯德生物制品有限公司

三、联合疫苗的研究思路

联合疫苗的研发不是由疫苗生产厂家将现有疫苗在工厂内简单混合,而是在考虑疫苗中各抗原组分间的相容性、安全性、有效性和稳定性的前提下,还要解决一些潜在的问题,如抗原间竞争、表达抑制、非活性成分对疫苗的影响以及接种后不良反应加重等。

1. 组分相容性研究:以往的研究表明单价疫苗在联合后会使疫苗的安全性和效力发生改变。有时联合疫苗中的某

种成分会对其他的一种或多种活性组分起到抑制或增强的作用,如全细胞百日咳疫苗与 IPV 联合后会使得百日咳的效力下降;另外,当用减毒活疫苗配制联合疫苗时,可产生病毒间或病毒亚型间的免疫干扰,其免疫应答比单病毒组分疫苗的免疫应答要低;由活疫苗配制的联合疫苗,也可能发生组分间的重组反应,可能导致减毒活疫苗毒力回复。因此,在临床试验前,应完成对联合疫苗中各组分间的相容性的验证。应采用适宜的理化、生化和生物学检测方法,对制品的特性和组分的完整性进行测定。为了进一步证明组分间的相容性,在临床前的研究中,应采用适当的动物模型,确定联合后对各组分的效力和免疫原性是否有影响、是否可能通过联合使毒力回复。因此,应当测定组分在单价时和联合时是否有变化的趋势。同时,还应重新评价制品的再悬浮、与容器的匹配程度。

2. 佐剂的选择:铝佐剂的选择主要包括种类的选择与剂量的选择。种类的选择需要结合抗原特点进行,如抗原分子所带电荷,抗原吸附率与效价的关系和抗原吸附后的稳定性等;剂量的选择原则上应按照能达到免疫效果的最低剂量进行选择。

此外,当佐剂与不同的疫苗抗原配制成联合疫苗时,还需要研究对抗原免疫原性的影响。如研究佐剂与其他组分间的相容性及对每一成分的吸附率。应考虑多个组分若同时吸附时的吸附效率和动力学以及对于未被吸附(游离)的组分在配制后吸附情况,例如未被吸附的组分是否会被吸附;已吸附的组分是否会被解离下来,研究存放时间对佐剂吸附抗原的影响等。对于以前未被吸附过的组分,应研究吸附后对检测方法和检测结果是否会产生影响。

3. 防腐剂和 非活性成分对联合疫苗的影响:防腐剂或稳定剂有可能改变疫苗的效力;应考虑防腐剂对组分毒性逆转的影响,还应考虑定量测定各成分或抗微生物物质的残余量,以及进行防腐剂对成品抗污染能力的研究。在配方的开发阶段,应当测定不同的缓冲液、盐类、稳定剂(如乳糖、明胶、山梨醇等)以及其他化学因素是否对疫苗的安全性、纯度或效力产生有害的相互作用。

4. 考察生产的一致性和稳定性:针对联合疫苗稳定性和有效期的研究中,应考核实际贮存时间内,联合疫苗制品中每个抗原的稳定性,以制定该制品的有效期。由于疫苗的有效期是由成品的效力试验开始计算的,所以还应考虑 3 个方面对疫苗有效期的影响:①生产过程中每一组分的保存时间;②配制前每一组分的保存时间;③效力试验开始前后联合疫苗的保存时间。

联合疫苗有效期的开始时间应当是测定联合疫苗中的第一个组分的最后一次有效的效力试验开始(或合格)之日。按有效期最短的组分确定联合疫苗的有效期,即应综合考虑各组分的有效期。所制定的成品有效期应当确保制品在其总有效期内(即有效期开始前的贮存期加上成品的有效期)各组分都是稳定和合格的。

四、我国联合疫苗的研究现状

与国外相比,我国联合疫苗发展的差距主要体现在以

DTaP 为基础的联合疫苗方面,其主要原因是较多的技术瓶颈未突破:①国外是以各组分单独纯化的无细胞百白破组分疫苗为基础开发多联疫苗,而我国已上市的 DTaP 均采用共纯化工艺生产,百日咳抗原组分间存在差异且含有的硫柳汞会破坏 IPV 抗原的免疫原性,以此为基础开发联合疫苗存在较大困难;②以 DTaP 为基础的联合疫苗的另一重要组分 IPV 未上市;③我国乙肝疫苗的免疫程序是 0、1、6 月龄,首针注射时间是新生儿 0 月龄。而 DTaP 联合疫苗免疫程序是 3、4、5、18 月龄,首针注射是 3 月龄,二者的免疫程序有不同,需要研究调整。近年来,我国联合疫苗产业发展取得了重大突破,北京生物制品研究所有限责任公司(北京生物所)、中国医学科学院医学生物学研究所研发的 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero 细胞)已经获批上市,武汉生物制品研究所有限责任公司(武汉生物所)、北京科兴生物制品有限公司(北京科兴)等企业也正在申报生产。吸附无细胞百白破联合疫苗(组分)(DTacP)的研发也取得重大进展,北京生物所和武汉生物所的 DTacP 已开展临床研究,武汉生物所、天津康希诺生物股份有限公司、北京民海生物科技有限公司(北京民海)和华兰生物工程有限公司(华兰生物)也都获得了临床批件。见表 2。

23 价肺炎多糖疫苗方面,继 2006 年成都生物制品研究所有限责任公司(成都生物所)作为国内首家获批上市后,近

几年(2017 和 2018 年)云南沃森生物技术股份有限公司(沃森生物)和北京民海的产品也先后上市;13 价肺炎多糖结合疫苗方面,沃森生物已完成临床研究,目前正处于申报生产阶段,北京民海也已完成临床研究,正准备提交上市申请,此外兰州生物制品研究所有限责任公司(兰州生物所)也已完成 II 期临床试验,即将启动 III 期临床。

多价 HPV 疫苗方面,厦门万泰沧海生物技术有限公司的 2 价 HPV 疫苗正在申报生产,上海泽润生物科技有限公司的 2 价 HPV 疫苗和成都生物所的 4 价 HPV 疫苗正在进行 III 期临床。此外还有部分公司的产品正在进行临床研究。

四价流感病毒裂解疫苗方面,继 2018 年华兰生物作为国内首家获批上市后,长春生物制品研究所有限责任公司、武汉生物所和北京科兴的产品也都处于申报生产阶段。

多价轮状病毒疫苗方面,兰州生物所的三价轮状病毒疫苗处于申报生产阶段,武汉生物所的六价轮状疫苗正在进行 III 期临床研究。

五、疫苗联合接种

1. 联合接种的定义和技术指导意见:疫苗联合接种(simultaneous administration)指的是在同一次接种时间,不同的解剖部位或以不同接种途径接种一种以上的疫苗,且不是在同一注射器中混合后接种^[8]。包括一种以上的单苗通过不同的免疫途径或注射部位进行联合接种、联合疫苗与单

表 2 国内主要联合疫苗研究现状

疫苗大类	厂家	进展
DTacP	北京生物制品研究所有限责任公司	正在 I 期临床
DTacP	武汉生物制品研究所有限责任公司	正在 I 期临床
DTacP	天津康希诺生物股份有限公司	已获得临床批件
DTacP	北京民海生物科技有限公司	已获得临床批件
DTacP	华兰生物工程有限公司	已获得临床批件
DTacP-sIPV	北京生物制品研究所有限责任公司	已获得临床批件
DTacP-sIPV	武汉生物制品研究所有限责任公司	已获得临床批件
23 价肺炎疫苗	成都生物制品研究所有限责任公司	2006 年上市
23 价肺炎疫苗	云南沃森生物技术股份有限公司	2017 年上市
23 价肺炎疫苗	北京民海生物科技有限公司	2018 年上市
13 价肺炎结合疫苗	云南沃森生物技术股份有限公司	2018 年提交上市申请,即将上市
13 价肺炎结合疫苗	北京民海生物科技有限公司	已完成临床研究,准备提交上市申请
13 价肺炎结合疫苗	兰州生物制品研究所有限责任公司	完成 II 期临床试验,即将启动 III 期临床
2 价 HPV	厦门万泰沧海生物技术有限公司	正在申报生产
3 价 HPV	北京康乐卫士生物技术股份有限公司	II 期临床
2 价 HPV	上海泽润生物科技有限公司	正在 III 期临床
4 价 HPV	成都生物制品研究所有限责任公司	正在 III 期临床
9 价 HPV	上海博唯生物科技有限公司	正在 I 期临床
11 价 HPV	成都生物制品研究所有限责任公司	已获临床批件
14 价 HPV	北京诺宁生物科技有限公司	已获临床批件
四价流感	华兰生物工程有限公司	2018 年上市
四价流感	长春生物制品研究所有限责任公司	申报生产
四价流感	武汉生物制品研究所有限责任公司	申报生产
四价流感	北京科兴生物制品有限公司	申报生产
三价轮状疫苗	兰州生物制品研究所有限责任公司	正在申报生产
六价轮状疫苗	武汉生物制品研究所有限责任公司	正在 III 期临床
麻腮风-水痘四价疫苗	上海生物制品研究所	上市申请
麻腮风-水痘四价疫苗	北京生物制品研究所有限责任公司	临床申请

注: DTaP: 无细胞百白破疫苗; sIPV: Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗

苗通过不同的免疫途径或注射部位进行联合接种,以及联合疫苗之间通过不同的免疫途径或注射部位进行联合接种^[9]。关于联合接种的技术指导意见,美国CDC意见指出:“对于没有特定禁忌症的儿童,建议同时接种所有符合年龄条件、适当剂量的疫苗(除外:水痘疫苗与天花疫苗,13价肺炎结合疫苗和23价肺炎多糖疫苗,ACWY135流脑疫苗与13价肺炎结合疫苗);减毒活疫苗可以同时接种,若不同时接种,需间隔28 d;灭活疫苗之间无时间间隔要求;同时接种减毒活疫苗和灭活疫苗产生的血清阳转率和不良反应发生率与疫苗单独接种时相似;对于近期准备出国旅行者,同时接种也是至关重要的;同时接种符合接种条件的所有种类的疫苗,增加了儿童、青少年或成年人在适当年龄完成免疫程序的可能性^[8]。”

2. 联合接种的流行病学国际研究进展:疫苗联合接种在国际上已有相当数量的流行病学观察结果。单苗与单苗之间的联合接种包括乙肝疫苗+黄热疫苗、麻疹疫苗+黄热疫苗以及乙脑灭活疫苗+麻疹活疫苗^[10-12]。麻腮风、百白破等联合疫苗的联合接种研究覆盖面更广,研究地点主要在美国,包括与水痘疫苗、Hib疫苗和脊灰疫苗等的联合接种^[13-20]。此外,多价流感疫苗^[21-25]和多价肺炎疫苗^[26-27]的联合接种也在北美和欧洲地区展开过临床研究。以上研究结果均证实了疫苗联合接种的安全性与有效性。

3. 联合接种临床国内研究进展:根据我国《预防接种工作规范》(2016版)的规定,国家免疫规划疫苗均可按照免疫程序或补种原则同时接种,≥2种注射类疫苗应在不同部位接种。如果第一类疫苗和第二类疫苗接种时间发生冲突时,应优先保证第一类疫苗的接种。对于一类疫苗和二类疫苗、或二类疫苗之间是否可以联合接种,国家未明确任何限制性政策。目前广东省率先在2019年印发的《广东省多种疫苗同时接种指导意见(2019版)》中指出,“符合条件的第一类疫苗、第二类疫苗可同时接种。”^[28]其余各省份尚无明确意见。实际工作中,有以下2个主要原因:一是一、二类苗联合接种后,或不同生产企业的二类疫苗联合接种后,异常反应的补偿主体无法达成一致。二是国内缺少部分疫苗联合接种后免疫效果与安全性的医学证据。广东省于2018年已将预防接种异常反应补偿纳入商业保险,因此联合接种后的异常反应将由保险公司承担补偿金额,比较妥善的解决了该类问题的后顾之忧。

与此同时,国内正在积极开展各类疫苗联合接种的临床研究。2001年杭州市CDC开展腮腺炎疫苗分别与甲肝、白破、风疹疫苗联合免疫的效果观察,未发现加重反应和相互干扰免疫应答,肯定了同时接种的安全性和免疫效果^[29]。武警吉林总队医院对肾综合征出血热(HFRS)灭活疫苗I型与甲肝(HAV)减毒活疫苗联合接种的研究显示,两者联合接种安全、有效,且免疫效果优于单独接种组^[30]。2004年复旦大学对新兵联合接种甲肝疫苗和乙肝疫苗的研究显示,同时接种甲肝和乙肝疫苗安全有效,若经济条件允许则可接种甲乙型肝炎联合疫苗^[31]。广西壮族自治区CDC进行过轮状疫苗

分别与百白破疫苗、OPV疫苗联合接种的观察,结果表明轮状疫苗具有良好的免疫原性和安全性,并且没有干扰其他常规儿童疫苗的免疫原性。2016年福州市CDC对戊肝疫苗和乙肝疫苗的联合接种的安全性研究显示,乙肝戊肝疫苗联合接种是安全的^[32]。中国CDC则对8月龄儿童联合接种麻疹疫苗和乙脑疫苗进行了安全性与免疫原性研究,结论显示麻疹与乙脑疫苗同时接种与8月龄婴儿具有良好的免疫原性和安全性。广东省CDC探讨了手足口病(EV71)疫苗与免疫规划内部分疫苗联合接种的安全性和免疫原性。结论表明,EV71疫苗与乙肝、A群流脑疫苗的联合接种不会对任何一种疫苗的安全性或免疫原性产生不利影响。2018年河北省CDC观察了肺炎球菌结合疫苗与其他儿童常规免疫疫苗同时接种对免疫原性和安全性影响,结论为均不会降低免疫原性,同时具有良好的安全性^[33]。

中国生物技术股份有限公司作为国内疫苗品种最多的疫苗生产企业,自20世纪90年代起开展了多项联合接种的临床研究,包括乙型肝炎疫苗与百白破联合制剂、脊髓灰质炎疫苗同时接种的免疫效果研究^[34],乙型肝炎疫苗与婴儿期常用疫苗(卡介苗、A群流脑)同时接种的免疫应答与反应观察^[35],水痘减毒活疫苗分别与甲肝减毒活疫苗、麻腮风疫苗、乙脑减毒活疫苗和百白破疫苗联合接种免疫原性与安全性的研究^[36-39],轮状病毒疫苗与麻腮风疫苗或麻疹疫苗联合接种的安全性及免疫原性研究^[40],23价肺炎多糖疫苗和流感裂解病毒疫苗联合接种的安全性及免疫原性研究,证明了以上联合接种的安全性和有效性,为联合接种的实际操作提供了可靠的医学证据和数据支持,有助于进一步优化免疫程序,提高疫苗的覆盖率和接种率,使更多人得益于疫苗的保护。

4. 联合接种的展望:联合接种的设计需要考虑免疫程序、免疫效果和安全性、工作效率、减少交通成本,增加免疫机会等多种情况,综合判断≥2种成品疫苗联合接种的可行性。通过技术层面支持数据的收集整理,使免疫程序更加规范、合理,以便其优化并在人群中推广使用。

考虑到目前疫苗免疫程序的时间重叠情况,如完成所有免疫程序疫苗需接种40次,其中2~6月龄和18月龄属于预防接种密集时间段。据此,建议需要进行的联合接种临床评价项目见表3,其中包括已完成、正在进行和尚未开展的研究项目。

六、面临的挑战

联合疫苗,尤其是多联疫苗的研制和临床试验应充分考虑各种组分的相互作用,及其对联合疫苗安全性和有效性的影响。由于不同国家规定的免疫接种程序不同,联合疫苗应有接种程序的可塑性。此外,随着新疫苗的不断引进,联合疫苗的潜在市场寿命可能相对较短,导致最终成本的升高^[41]。在我国,一类联合疫苗最多为百白破三联疫苗,与国际领先水平差距较大。因此多联多价疫苗的研发将是我国主攻研究方向之一^[42]。另一方面,为联合接种设计的临床研究方案应具备前瞻性,保证随机性和多试验中心。多种疫苗同时接种面临的问题之一是不不良反应发生率的上升^[43],适当的引入

表3 联合接种研究项目汇总

疫苗项目	月龄	联合接种的疫苗种类		
		已开展	正在进行	尚未开展
一类苗+一类苗	出生	卡介苗+乙肝		
	3/4月龄	bOPV+百白破		
	6月龄	乙肝+流脑(A)		
	8月龄	麻风+乙脑		
	18月龄	麻腮风+甲肝 甲肝+百白破 麻腮风+百白破		
一类苗+二类苗	2/4月龄			IPV+Hib
	3/4/18月龄		IPV+百白破	IPV+轮状+百白破
	6月龄		EV71+乙肝 EV71+流脑(A)	Hib+流脑(A)+乙肝+EV71+轮状
	8月龄	轮状+麻风 轮状+麻腮风	EV71+乙脑 EV71+麻风	轮状+乙脑+麻腮风+EV71
	18月龄	水痘+百白破 水痘+麻腮风 水痘+甲肝		IPV+麻腮风+百白破 IPV+甲肝
二类苗+二类苗	6月龄			Hib+EV71 Hib+流脑(A+C) EV71+流脑(A+C)
	8月龄		EV71+流感	EV71+流感+轮状
	18月龄			水痘+轮状
	2周岁	流感+肺炎		

注:bOPV:口服Ⅰ型Ⅲ型脊髓灰质炎减毒活疫苗; Hib:b型流感嗜血杆菌; EV71:手足口病疫苗

商业保险机制将有助于解决不良反应补偿的纠纷。今后随着不同种类联合疫苗的研制成功,以及不同疫苗联合接种的可行性增加,我们面临的问题也将愈加复杂和多样。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢胡业勤、陈海平、黄仕和、罗林云在本文撰写过程中提供的帮助

参 考 文 献

[1] Koslap-Petraco MB, Judelsohn RG. Societal impact of combination vaccines: experiences of physicians, nurses, and parents[J]. *J Pediatr Health Care*, 2007, 22(5): 300-309. DOI: 10.1016/j.pedhc.2007.09.004.

[2] 杨晓明. 当代疫苗学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2019. Yang XM. *Mordern vaccination* [M]. Beijing: Higher Education Press, 2019.

[3] 崔富强. 中国儿童用联合疫苗免疫策略的探讨[J] *中国病毒病杂志*, 2019, 9(3): 161-166. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0037. Cui FQ. Consideration on the vaccination strategy of combined vaccine for children in China [J]. *Chin J Vir Dis*, 2019, 9(3): 161-166. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0037.

[4] Pfizer. 2018 annual review [EB/OL]. [2019-11-15]. https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/investors/financial_reports/annual_reports/2018/assets/pdf/pfizer-2018-annual-review.pdf.

[5] Merck. 2018 MAR [EB/OL]. (2019) [2019-11-15]. [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2018/Q4/2018-Form-10-K-\(without-Exhibits\)_FINAL_022719.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2018/Q4/2018-Form-10-K-(without-Exhibits)_FINAL_022719.pdf).

[6] Sanofi. Sanofi Genzyme's 2018 financial report [EB/OL]. (2019) [2019-11-15]. https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/investors/Sanofi-20-F-2018-EN-PDF-e-accessible_01.pdf?la=en&hash=01DDD931FD5ED27B270AF443C65EA3D2C2768D8B.

[7] GlaxoSmithKline. 2018 Annual report [EB/OL]. (2019) [2019-11-15]. <https://www.gsk.com/media/5349/annual-report-2018.pdf>.

[8] Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, et al. General best practice guidelines for immunization [EB/OL]. (2019-01-10) [2019-11-15]. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

[9] 张延龄, 张晖. 疫苗学[M]. 北京: 科学出版社, 2006. Zhang YL, Zhang H. *Vaccinology* [M]. Beijing: China Science Publishing & Media Ltd, 2006.

[10] Yvonnnet B, Coursaget P, Deubel V, et al. Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines [J]. *J Med Virol*, 1986, 19(4): 307-311. DOI: 10.1002/jmv.1890190403.

[11] Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, et al. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine [J]. *Vaccine*, 1999, 17(9/10): 1042-1046. DOI: 10.1016/S0264-410X(98)00320-X.

[12] Rojanasuphot S, Nachiangmai P, Sriyagrawalong A, et al. Implementation of simultaneous Japanese encephalitis vaccine in the expanded program of immunization of infants [J]. *Mosquito-Borne Dis Bull*, 1992, 9: 86-92.

[13] USCDC. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children

- two months of age and older. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1991, 40(RR-1):1-7.
- [14] Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines [J]. *Pediatrics*, 1988, 81(2):237-246.
- [15] Dashefsky B, Wald E, Guerra N, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of concurrent administration of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis and oral poliovirus vaccines in 14- to 23-month-old infants [J]. *Pediatrics*, 1990, 85(4):682-689.
- [16] Sørup S, Benn CS, Poulsen A, et al. Simultaneous vaccination with MMR and DTaP-IPV-Hib and rate of hospital admissions with any infections: A nationwide register based cohort study [J]. *Vaccine*, 2016, 34(50):6172-6180. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.005.
- [17] Englund JA, Suarez CS, Kelly J, et al. Placebo-controlled trial of varicella vaccine given with or after measles-mumps-rubella vaccine [J]. *J Pediatr*, 1989, 114(1):37-44. DOI: 10.1016/S0022-3476(89)80598-0.
- [18] Black SB, Cimino CO, Hansen J, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(4):306-311. DOI: 10.1097/01.inf.0000207409.92198.6f.
- [19] Shinefield H, Black S, Thear M, et al. Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined *Haemophilus influenzae* type b conjugate/hepatitis B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(4):287-292. DOI: 10.1097/01.inf.0000207857.10947.1f.
- [20] Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy [J]. *Vaccine*, 1991, 9(10):747-750. DOI: 10.1016/0264-410X(91)90291-D.
- [21] Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(10):1499-1507. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01397.x.
- [22] Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(8):1296-1303. DOI: 10.1128/CVI.00176-12.
- [23] de Stefano F, Goodman RA, Noble GR, et al. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines [J]. *JAMA*, 1982, 247(18):2551-2554. DOI: 10.1001/jama.1982.03320430055032.
- [24] McNeil SA, Noya F, Dionne M, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of concomitant and sequential administration of an adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis (Tdap) vaccine and trivalent inactivated influenza vaccine in adults [J]. *Vaccine*, 2007, 25(17):3464-3474. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.12.047.
- [25] Nolan T, Bernstein DI, Block SL, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3):508-516. DOI: 10.1542/peds.2007-1064.
- [26] US Food and Drug Administration. Product approval information: package insert. Menactra [meningococcal (groups A, C, Y and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine]. Sanofi Pasteur [M]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2011.
- [27] US Food and Drug Administration. Product approval information — licensing information, package insert: Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine), Pfizer [M]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2010.
- [28] 广东省卫生健康委员会. 广东省多种疫苗同时接种指导意见 (2019年版) [EB/OL]. (2019-02-11) [2019-11-15]. http://zwgk.gd.gov.cn/006940132/201902/t20190211_798645.html. Health Commission of Guangdong Province. Guidance on simultaneous vaccination of multiple vaccines in Guangdong Province, 2019 [EB/OL]. (2019-02-11) [2019-11-15]. http://zwgk.gd.gov.cn/006940132/201902/t20190211_798645.html.
- [29] 徐福根, 陈康凯, 黄诚孝, 等. 腮腺炎疫苗分别与甲肝、白破、风疹疫苗联合免疫的效果观察 [J]. *现代预防医学*, 2001, 28(1):19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2001.01.009.
- Xu FG, Chen KK, Huang CX, et al. Immunologic effects of combined immunising of mumps and hepatitis A, DT, rubella vaccines respectively [J]. *Mod Prev Med*, 2001, 28(1):19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2001.01.009.
- [30] 徐丽, 吴世来, 刘积平, 等. HFRS、HAV 疫苗联合接种的反应性及免疫原性 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2001, 19(5):372-374. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2001.05.022.
- Xu L, Wu SL, Liu JP, et al. The reactivity and immunogenicity of HFRS and HAV combined vaccination [J]. *J Prev Med Chin PLA*, 2001, 19(5):372-374. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2001.05.022.
- [31] 袁跃彬, 王爱民, 王素玉, 等. 新兵甲肝和乙肝疫苗联合免疫效果及安全性的对照研究 [J]. *实用医药杂志*, 2004, 21(7):645-647. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4008.2004.07.058.
- Yuan YB, Wang AM, Wang SY, et al. The immunogenicity and safety study of concurrent hepatitis A and hepatitis B vaccination in recruits [J]. *Prac J Med Pharm*, 2004, 21(7):645-647. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4008.2004.07.058.

- [32] 陈剑惠,张宏,翁美榕. 戊型肝炎疫苗与乙型肝炎疫苗联合接种的安全性[J]. 解放军预防医学杂志,2016,34(3):447.
Chen JH, Zhang H, Weng MR. Safety of hepatitis E vaccine combined with hepatitis B vaccine [J]. J Prev Med Chin PLA, 2016, 34(3):447.
- [33] 孙印旗,何宝花. 肺炎球菌结合疫苗与其他儿童常规免疫疫苗同时接种对免疫原性和安全性影响[J]. 中国公共卫生,2018,34(11):1464-1467. DOI:10.11847/zgggws1120081.
Sun YQ, He BH. Impacts of simultaneous vaccination of pneumococcal conjugate vaccine and other routine vaccines on immunogenicity and safety of the vaccines [J]. Chin J Public Health, 2018, 34(11):1464-1467. DOI:10.11847/zgggws1120081.
- [34] 赵亚双,尹德铭,赵春霞,等. 乙型肝炎疫苗与百白破联合制剂、脊髓灰质炎疫苗同时接种的免疫效果研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,1992,26(1):59-62.
Zhao YS, Yin DM, Zhao CX, et al. Study on the immune effect of simultaneous inoculation of Hepatitis B with DTP and OPV [J]. J Harbin Med Univ, 1992, 26(1):59-62.
- [35] 袁承德,连文远,杨进业,等. 乙型肝炎疫苗与婴儿期常用疫苗同时接种的免疫应答与反应观察Ⅱ. 乙型肝炎疫苗与乙型脑炎、麻疹疫苗同时接种的免疫应答与反应观察[J]. 中华流行病学杂志,1990,10(4):210-214.
Yuan CD, Ze WY, Yang JY, et al. Observation on the immune response and reaction of hepatitis B vaccine and common vaccine in infancy [J]. Chin J Epidemiol, 1990, 10(4):210-214.
- [36] 徐瑾,沈红杰,李军,等. 儿童水痘减毒活疫苗和甲肝减毒活疫苗联合接种免疫原性及安全性的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(3):197-201. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.007.
Xu J, Shen HJ, Li J, et al. Immunogenicity and safety of co-immunization of children with live attenuated varicella-zoster virus vaccine and live attenuated hepatitis A virus vaccine [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2016, 36(3):197-201. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.007.
- [37] 孙晓冬,马相虎,李智,等. 水痘减毒活疫苗与麻疹流行性腮腺炎风疹联合疫苗同时接种的免疫效果和安全性观察[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(3):182-188. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.005.
Sun XD, Ma XH, Li Z, et al. Immunogenicity and safety of combined immunization of healthy children with varicella vaccine and measles, mumps and rubella vaccine [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2016, 36(3):182-188. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.005.
- [38] 苏家立,汤妍,沈红杰,等. 乙脑减毒活疫苗加强免疫与水痘减毒活疫苗联合接种的免疫效果及安全性研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(3):189-196. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.006.
Su JL, Tang Y, Shen HJ, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of Japanese encephalitis vaccine co-administered with live attenuated varicella vaccine [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2016, 36(3):189-196. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.006.
- [39] 唐学雯,马相虎,邓璇,等. 水痘减毒活疫苗与百白破疫苗联合免疫的安全性和免疫原性观察[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(3):202-206. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.008.
Tang XW, Ma XH, Deng X, et al. Safety and immunogenicity of co-immunization with varicella vaccine and the triple vaccine against diphtheria, pertussis and tetanus [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2016, 36(3):202-206. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.008.
- [40] 黄顺和,唐伟,王娟,等. 口服轮状病毒减毒活疫苗与麻疹-风疹-流行性腮腺炎联合减毒活疫苗联合接种的免疫原性和安全性研究[J]. 预防医学情报杂志,2016,32(5):472-475.
Huang SH, Tang W, Wang J, et al. Immunogenicity and safety of concomitant inoculation of oral live attenuated rotavirus vaccine and measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine [J]. J Prev Med Inf, 2016, 32(5):472-475.
- [41] 周祖木. 联合疫苗的发展策略[J]. 国外医学:预防、诊断、治疗用生物制品分册,2002,25(4):162-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2002.04.006.
Zhou ZM. Strategies for conjugate vaccines development [J]. Foreign Med Sci: Sec Biol Prod Prophylaxis, Diagn Ther, 2002, 25(4):162-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2002.04.006.
- [42] 于振行,罗红蓉,范红,等. 建国70年来我国疫苗技术与行业发展回顾与展望[J]. 中国医药,2019,14(7):961-965. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.07.001.
Yu ZH, Luo HR, Fan H, et al. Review and future perspectives of vaccine technology and industry development in China in the 70 years after the founding of the People's Republic of China [J]. Chin Med, 2019, 14(7):961-965. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.07.001.
- [43] 赵杨升,孙青,王琳琳,等. 我国联合疫苗产业发展现状、问题及对策[J]. 中国医药工业杂志,2018,49(9):1306-1312. DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2018.09.016.
Zhao YS, Sun Q, Wang LL, et al. Analysis on the development trend and problems of combined vaccine industry in China [J]. Chin J Pharm, 2018, 49(9):1306-1312. DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2018.09.016.

(收稿日期:2019-12-06)

(本文编辑:李银鸽)