

# 中国婴幼儿接种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)联合疫苗的安全性和免疫原性研究

李艳萍 李凤祥 侯启明 李长贵 李亚南 陈福生 胡学忠 苏文斌  
张庶民 方捍华 叶强 曾天德 刘陶宣 李秀必 黄运能 邓曼玲  
李荣成 张燕平 Esteban Ortiz

**【摘要】** 目的 比较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//PRP~T联合疫苗)与吸附无细胞百白破联合疫苗(DTaP)、b型流感嗜血杆菌结合疫苗(Hib结合疫苗)、注射用灭活脊髓灰质炎疫苗(IPV)的免疫原性和安全性。方法 受试者随机分为三组。试验组(A组和B组)分别于2、3、4月龄和3、4、5月龄接种DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗,对照组(C组)于3、4、5月龄分别同时接种DTaP、Hib结合疫苗和IPV;3个组均在18~20月龄时加强接种一次。检测每种抗原的抗体滴度,并分别对A、B组与C组的血清保护率/血清转换率进行非劣效性检验。记录每次接种后的安全性数据,并评价疫苗的安全性。结果 DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗采用2、3、4月龄或者3、4、5月龄接种程序相对于DTaP、Hib结合疫苗和IPV在基础免疫及18~20月龄的加强免疫,对每种抗原的血清保护率/血清转换率均为非劣效;接种DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗后安全性良好,并与对照疫苗相似。结论 DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗对中国婴幼儿具有很高的免疫原性和良好的安全性,并与对照疫苗具有可比性。

**【关键词】** 联合疫苗;免疫原性;安全性;基础免疫;加强免疫

**Immunogenicity and safety of DTaP-IPV//PRP-T combined vaccine in infants in China** LI Yan-ping<sup>1</sup>, LI Feng-xiang<sup>2</sup>, HOU Qi-ming<sup>2</sup>, LI Chang-gui<sup>2</sup>, LI Ya-nan<sup>2</sup>, CHEN Fu-sheng<sup>3</sup>, HU Xue-zhong<sup>4</sup>, SU Wen-bin<sup>5</sup>, ZHANG Shu-min<sup>2</sup>, FANG Han-hua<sup>2</sup>, YE Qiang<sup>2</sup>, ZENG Tian-de<sup>3</sup>, LIU Tao-xuan<sup>4</sup>, LI Xiu-bi<sup>5</sup>, HUANG Yun-neng<sup>6</sup>, DENG Man-ling<sup>6</sup>, LI Rong-cheng<sup>1</sup>, ZHANG Yan-ping<sup>7</sup>, Esteban Ortiz<sup>8</sup>. 1 Guangxi Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530023, China; 2 Chinese National Institute for Food and Drug Control(NIFDC); 3 Pingle County Center for Disease Control and Prevention, Guangxi; 4 Lipu County Center for Disease Control and Prevention, Guangxi; 5 Yangshuo County Center for Disease Control and Prevention, Guangxi; 6 Guilin City Center for Disease Control and Prevention, Guangxi; 7 Chinese Medical Affairs, Sanofi Pasteur; 8 Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur, Lyon, France

Corresponding author: LI Rong-cheng, Email: lrch2001@163.com

This work was supported by a grant from the Sanofi Pasteur Biological Products Co., Ltd. Lyon, France.

**【Abstract】 Objective** The aim of this study was to demonstrate the immunogenicity and safety of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) vaccine (adsorbed) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (DTaP-IPV//PRP-T) combined vaccine compared with commercially available DTaP (diphtheria, tetanus and pertussis), Haemophilus influenzae type b (Hib), tetanus conjugate and IPV monovalent vaccine. **Methods** Subjects were randomly divided into three groups, Group A and Group B were DTaP-IPV//PRP-T combined vaccine (PENTAXIM™) vaccinated at 2, 3, 4 months of age or 3, 4, 5 months of age respectively; Group C was commercially available DTaP, Hib tetanus conjugate (Act-HIB™) and IPV (IMOVAX Polio™)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.08.017

作者单位:530023 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心临床试验中心(李艳萍、李荣成);中国食品药品检定研究院(李凤祥、侯启明、李长贵、李亚南、张庶民、方捍华、叶强);广西壮族自治区平乐县疾病预防控制中心(陈福生、曾天德);荔浦县疾病预防控制中心(胡学忠、刘陶宣);阳朔县疾病预防控制中心(苏文斌、李秀必);桂林市疾病预防控制中心(黄运能、邓曼玲);赛诺菲巴斯德(中国)医学事务部(张燕平);赛诺菲巴斯德(法国里昂)全球医学事务部(Esteban Ortiz)

通信作者:李荣成, Email: lrch2001@163.com

vaccines vaccinated at 3, 4, 5 months of age. All groups received booster dose at 18 to 20 months of age, with antibody titers tested. Non-inferiority analysis was demonstrated in terms of seroprotection / seroconversion rates between Group A, Group B respectively and Group C. Safety information was collected after each vaccination to assess the safety of investigational vaccines. **Results** The non-inferiority of DTaP-IPV//PRP-T combined vaccine vaccinated at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age versus DTaP, Hib tetanus conjugate and IPV vaccine was demonstrated for all vaccine antigens in both primary and booster phases in terms of seroprotection/seroconversion rates. DTaP-IPV//PRP-T combined vaccine was well tolerated. The rate of solicited/unsolicited severe adverse reactions was very low and similar to the control vaccines. **Conclusion** DTaP-IPV//PRP-T combined vaccine was highly immunogenic with good safety profile in Chinese infants, which was comparable to the commercially available control vaccines.

**[Key words]** Combined vaccine; Immunogenicity; Safety; Primary; Booster

疫苗的常规免疫接种是一项低成本而效果显著的公共卫生措施,对于预防和控制感染性疾病,如破伤风、白喉、百日咳、脊髓灰质炎、b型流感嗜血杆菌感染等具有重要的意义<sup>[1-7]</sup>。随着用于儿童的疫苗数量大幅度增加,开发联合疫苗成为公共医疗卫生优先考虑和关注的问题。将多种单价疫苗抗原联合为多联疫苗是在免疫程序中加入新的抗原成分,可简化免疫程序,并提高接种疫苗的依从性和覆盖率<sup>[8,9]</sup>。为此本研究将赛诺菲巴斯德公司生产的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//PRP~T联合疫苗, PENTAXIM™)与吸附无细胞百白破联合疫苗(DTaP)、b型流感嗜血杆菌结合疫苗(Hib结合疫苗, Act-HIB®)和注射用灭活脊髓灰质炎疫苗(IPV, IMOVAX Polio™)比较,评价其在2、3、4月龄或3、4、5月龄婴儿中接种三剂作为基础免疫,随后在18~20月龄时进行一剂加强免疫的免疫原性和安全性,为DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗在我国婴幼儿中的应用提供基础数据。

### 对象与方法

1. 研究设计:本研究为一项开放、随机、对照的Ⅲ期临床试验。参加研究的婴儿被随机分为3个组。A组是在2、3、4月龄时接种DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗,18~20月龄加强接种一次;B组是在3、4、5月龄时接种DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗,18~20月龄同样加强接种一次;C组是在3、4、5月龄同时在不同注射部位接种DTaP、Hib结合疫苗和IPV,并在18~20月龄时以DTaP、Hib结合疫苗和IPV加强接种一次。本研究的目的是比较DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗与DTaP、Hib结合疫苗、IPV的免疫原性和安全性。

本研究设计符合药品临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、国际协调会议(International Conference on Harmonization, ICH)指

导原则,并遵守赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki)。研究方案及相关文件均通过国家食品药品监督管理局(SFDA)和广西壮族自治区伦理审查委员会(IRB/IEC)的审查和批准。所有受试者的父母/监护人均签署书面知情同意书。

2. 受试者选择:足月妊娠出生( $\geq 36$ 周)、出生体重 $\geq 2.5$  kg、入组当天满2月龄(60~74 d)的健康婴儿均可入选。主要排除标准:①入组前4周内参与另一项临床研究;②入组期间计划参加另一项临床研究;③有先天性或获得性免疫缺陷,接受免疫抑制剂治疗;④对疫苗的任何组分有全身性过敏反应;⑤患有可能干扰研究进行或完成的慢性疾病(如心脏病、肾病、自身免疫病、糖尿病、惊厥或脑病等);⑥在首次研究访视前4周内曾接种过任何疫苗,或者在接种研究疫苗后4周内再接种计划免疫疫苗(卡介苗、乙型肝炎疫苗除外,但不能在研究访视前后8 d内接种);⑦曾有白喉、破伤风、百日咳、脊髓灰质炎和b型流感嗜血杆菌感染病史;⑧既往接种过预防白喉、破伤风、百日咳、脊髓灰质炎和b型流感嗜血杆菌感染等疾病的任何疫苗。

3. 疫苗:DTaP-IPV//PRP~T联合疫苗(PENTAXIM™)由法国赛诺菲巴斯德公司生产(批号A2073-1用于基础免疫;B2208-1用于加强免疫),以注射用DTaP-IPV混悬液(0.5 ml)复溶PRP~T(与破伤风蛋白结合的b型流感嗜血杆菌荚膜多糖)注射用冻干粉。每0.5 ml复溶疫苗含 $\geq 30$  IU白喉类毒素(DT)、 $\geq 40$  IU破伤风类毒素(TT)、25  $\mu$ g百日咳类毒素(PT)、25  $\mu$ g丝状血凝素(FHA)、40单位(D抗原,DU)灭活的1型脊髓灰质炎病毒、8 DU灭活的2型脊髓灰质炎病毒、32 DU灭活的3型脊髓灰质炎病毒和10  $\mu$ g PRP~T。接种途径为右侧大腿前外侧肌内注射。

对照疫苗DTaP由中国武汉生物制品研究所生产(批号20060506-2用于基础免疫,20071127-1用于加强免疫),每0.5 ml剂量含DT $\geq 30$  IU、TT $\geq 40$

IU、PT $\geq$ 4.0 IU, 采用右侧上臂外侧三角肌内注射(按照生产厂商当前的说明书)。Hib 结合疫苗(Act-HIB<sup>TM</sup>)和 IPV(IMOVAX Polio<sup>TM</sup>)均由法国赛诺菲巴斯德公司生产。其中 Hib 结合疫苗(批号 Z1103-1 用于基础免疫, B0004-1 用于加强免疫)含 10  $\mu$ g PRP~T(注射前复溶于 0.5 ml 的注射用生理盐水), 采用左侧大腿前外侧肌内注射; IPV(批号 Z1062-2 用于基础免疫, B0283-2 用于加强免疫)每 0.5 ml 含有 40 DU 灭活的 1 型脊髓灰质炎病毒、8 DU 灭活的 2 型脊髓灰质炎病毒和 32 DU 灭活的 3 型脊髓灰质炎病毒, 采用右侧大腿前外侧肌内注射。

4. 免疫原性评价: 为评价研究疫苗和对照疫苗的免疫原性, 每个受试者均采集 4 次血样(BL), 采血时间分别为基础免疫阶段首剂接种前(BL01)和 3 剂接种后 1 个月(BL02), 加强免疫接种前(BL03)和加强免疫接种后 1 个月(BL04)。由中国食品药品检定研究院(NIFDC)进行免疫学检测。抗白喉抗体、抗破伤风抗体、抗-PRP、抗-PT 和抗-FHA 抗体滴度均以酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 抗 1、2、3 型脊髓灰质炎抗体滴度在细胞培养基上以微量中和法按照 WHO 标准化程序(WHO/EPI/GEN 93.9)检测。试验临界值设定为抗白喉抗体滴度 $\geq$ 0.01 IU/ml 和 $\geq$ 0.1 IU/ml, 抗破伤风抗体滴度 $\geq$ 0.01 IU/ml 和 $\geq$ 0.1 IU/ml, 抗 1、2、3 型脊髓灰质炎抗体滴度 $\geq$ 1:8, 抗-PRP 抗体滴度 $\geq$ 0.15  $\mu$ g/ml 和 $\geq$ 1.0  $\mu$ g/ml, 抗-PT 和抗-FHA 抗体滴度 $\geq$ 4 倍升高(EU/ml), 抗-PT 和抗-FHA 抗体滴度 $\geq$ 5 EU/ml。

5. 安全性评价: 每次接种后受试者在接种点观察 30 min, 以保证受试者安全并记录即刻出现的任何(即全部、无论与接种是否有关及何种严重程度)非主动监测的不良事件。本研究给受试者父母/监护人提供日记卡, 记录每次接种后到下次访视前的安全性信息。每次注射后的第 0~7 天内, 记录主动监测的注射部位(局部)反应(触痛、红斑、肿胀)和主动监测的全身反应(发热、呕吐、异常哭闹、嗜睡、食欲下降、易激惹)的发生时间、持续天数、严重程度(最大测量值或最高严重程度)。严重程度按照中国国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布的《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》(2005 年 10 月 14 日颁布)进行分级。每次疫苗接种后第 0 天至下次访视之间, 记录任何非主动监测的不良事件的名称、发生时间、持续时间、严重程度(最大测量值或最高严重程度)和与接种的关系(由研究者判断)。在整个研究过程中任何严重不良事件(SAE)

的名称、发生时间、持续时间、严重程度、转归及与接种的关系都要报告并记录。

6. 统计学分析: 本研究主要目的是在 2、3、4 月龄或者 3、4、5 月龄时作为基础免疫接种 3 剂 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗(PENTAXIM<sup>TM</sup>)的 1 个月, 其血清保护率(白喉、破伤风、1~3 型脊髓灰质炎、PRP)和血清转换率(百日咳 PT、FHA)的疫苗应答不低于 DTaP、Hib 结合疫苗和 IPV。分析各组每种抗原成分的血清保护率/血清转换率(SP/SC)和几何平均滴度(GMT)及其 95%CI。每种抗原如两组间 SP/SC 差异(A 或 B 组-C 组)的 95%CI 在临床可接受的非劣效性界限(-10%)(单侧等效性检验,  $\alpha=2.5\%$ )之上, 则表明研究疫苗的免疫原性不低于对照疫苗。

由于缺乏对照组疫苗(国产 DTaP), 故本研究采用相同 3 剂基础免疫程序的历史数据, 同时参考法国的一项研究<sup>[10]</sup>(该研究是在 2、3、4 月龄接种与 DTaP-IPV//PRP~T 含有相同抗原的疫苗), 因此对照组的预期值是根据该研究确定, 称为“历史性参照”。根据对照组的预期数值、临床可接受的非劣效性界限(-10%)和达到的总体把握度(>81.0%), 并预计 19.7%的退出率。采用 SAS<sup>®</sup>8.2 软件进行统计分析。

## 结 果

1. 研究人群: 本研究共入组 792 名受试者, 随机分至 A、B 和 C 组, 每组各 264 人。3 组受试者人口学特征相似(表 1), 43.9%~50.4% 为女性, 入组时平均年龄均为 2.2 月龄, 平均体重 5.5 kg。在基础免疫阶段, 共有 751 名受试者接种了至少一剂研究疫苗或对照疫苗(基础免疫阶段全分析集), 715 名受试者完成了 3 剂基础免疫接种且未出现违背方案的情况(基础免疫阶段符合方案分析集)。加强免疫阶段, 共 714 名受试者接受了加强免疫接种(加强免疫阶段全分析集), 7 名受试者由于违背方案未包含在加强免疫符合方案分析集中(表 2)。

表 1 三组受试者的人口学特征

人口学特征	A 组 (n=264)	B 组 (n=264)	C 组 (n=264)	合计 (n=792)
女性构成比(%)	43.9	50.4	48.1	47.5
入组时月龄( $\bar{x}\pm s$ )	2.2 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.1
入组时体重(kg, $\bar{x}\pm s$ )	5.5 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 0.6	5.5 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 0.7

注: A 组为 2、3、4 月龄接种 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗, 18~20 月龄时加强接种一次; B 组为 3、4、5 月龄接种 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗, 18~20 月龄时加强接种一次; C 组为 3、4、5 月龄接种 DTaP、Hib 结合疫苗和 IPV, 18~20 月龄时以 DTaP、Hib 结合疫苗和 IPV 加强接种一次

**表 2** 研究设计、受试者分组及研究人群分析集

项目	基础免疫阶段				加强免疫阶段			
	A组	B组	C组	合计	A组	B组	C组	合计
入组人数	264	264	264	792	-	-	-	-
完成人数	257	237	237	731	251	233	228	712
全分析集 <sup>a</sup>	264	243	244	751	252	233	229	714
安全性分析集 <sup>b</sup>	264	243	244	751	252	233	228	713
符合方案分析集 <sup>c</sup>	254	229	232	715	250	230	227	707

注：<sup>a</sup>包含所有入组的并接受至少一剂研究疫苗或对照疫苗的受试者，加强免疫阶段的全分析集包含所有入组并在加强免疫阶段接受加强疫苗接种的受试者；<sup>b</sup>包含接受至少一剂研究疫苗或对照疫苗，且有安全性数据的受试者；<sup>c</sup>在全分析集中未出现任何可能影响主要标准评估违背方案的受试者

**2. 免疫原性：**

(1)基础免疫阶段：完成基础免疫 1 个月后，各组对所有抗原均获得较高的 SP/SC，且在组间以及与历史性参照间比较均相似。DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗组(A 和 B 组)100%的受试者对白喉、破伤风、脊髓灰质炎(1、2 型)产生血清学保护浓度抗体，对脊髓灰质炎 3 型的血清保护率分别达到 100.0%和 99.6%(表 3)。抗-PRP 抗体滴度 ≥0.15 μg/ml 的受试者比例在 A、B 和 C 组中分别为 97.6%、99.1%和 100.0%。此外，统计还显示抗-PRP 抗体 ≥1.0 μg/ml 的受试者在 A、B 和 C 组分别为 92.1%、95.6%和

99.6%；抗-PT 抗体的血清转换率(抗体滴度较接种前基线水平升高 4 倍及以上)在 3 组间相似，分别为 100.0%、100.0%和 97.4%；而 A 和 B 组抗-FHA 抗体的血清转换率均明显高于 C 组，分别为 98.0%、99.6%和 89.1%[A 组与 C 组血清转换率的差异为 8.93(95%CI: 4.66 ~ 13.77)，B 组与 C 组血清转换率的差异为 10.48(95%CI: 6.52 ~ 15.19)]。非劣效性检验表明，应用 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗与分别应用 DTaP、Hib 结合疫苗和 IPV 进行基础免疫后，对白喉、破伤风、脊髓灰质炎(1、2、3 型)、PT、FHA、PRP 的 SP/SC 为非劣效性；对每种疫苗抗原，A 组与 C 组、B 组与 C 组在 SP/SC 上差异的双侧 95%CI 下限均大于预先定义的界限(-10%)。应用 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗对于每种抗原产生的免疫应答均非劣于历史性参照<sup>[10]</sup>，且在 A 和 B 组对 PT 和 FHA 的血清保护率均高于历史性参照。

在基础免疫前，各组每种抗原的抗体基线水平相似，且均在基础免疫完成 1 个月后有显著性升高。除抗破伤风抗体和抗 PRP 抗体外，A 和 B 组接种后每种抗原的抗体 GMT 水平均高于 C 组(表 4)。

(2)加强免疫阶段：基础免疫后 1 年，各组中所有受试者抗白喉抗体和抗破伤风抗体滴度仍可达到

**表 3** 联合疫苗 3 剂基础免疫完成后 1 个月时各种抗原的 SP/SC 及其 95%CI

抗 体	历史性参照 <sup>a</sup>	A 组	B 组	C 组	A 组与 C 组差异 <sup>b</sup>	B 组与 C 组差异 <sup>b</sup>
抗白喉抗体 ≥0.01 IU/ml	100.0(95.9 ~ 100.0)	100.0(98.6 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	0.00(-1.49 ~ 1.63)	0.00(-1.65 ~ 1.63)
抗破伤风抗体 ≥0.01 IU/ml	100.0(95.9 ~ 100.0)	100.0(98.6 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	0.00(-1.49 ~ 1.63)	0.00(-1.65 ~ 1.63)
抗脊髓灰质炎抗体 ≥1 : 8						
1 型	97.0(91.5 ~ 99.4)	100.0(98.6 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	0.00(-1.49 ~ 1.63)	0.00(-1.66 ~ 1.63)
2 型	100.0(96.4 ~ 100.0)	100.0(98.6 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	99.6(97.6 ~ 100.0)	0.43(-1.10 ~ 2.40)	0.43(-1.27 ~ 2.40)
3 型	99.0(94.6 ~ 100.0)	100.0(98.6 ~ 100.0)	99.6(97.6 ~ 100.0)	99.6(97.6 ~ 100.0)	0.43(-1.10 ~ 2.40)	-0.01(-2.05 ~ 1.99)
抗-PRP 抗体 ≥0.15 μg/ml	98.0(93.0 ~ 99.8)	97.6(94.9 ~ 99.1)	99.1(96.9 ~ 99.9)	100.0(98.4 ~ 100.0)	-2.36(-5.06 ~ -0.29)	-0.88(-3.14 ~ 0.87)
抗-PT 滴度 ≥4 倍升高(EU/ml)	89.6(81.7 ~ 94.9)	100.0(98.5 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	97.4(94.4 ~ 99.0)	2.62(0.56 ~ 5.60)	2.62(0.44 ~ 5.60)
抗-FHA 滴度 ≥4 倍升高(EU/ml)	89.5(81.5 ~ 94.8)	98.0(95.4 ~ 99.4)	99.6(97.6 ~ 100.0)	89.1(84.3 ~ 92.8)	8.93(4.66 ~ 13.77)	10.48(6.52 ~ 15.19)

注：<sup>a</sup>2、3、4 月龄接种 DTaP-IPV//PRP~T 疫苗(法国)<sup>[10]</sup>；<sup>b</sup>A 组或 B 组非劣于 C 组的非劣效性假设：若 A 组与 C 组或 B 组与 C 组 SP/SC 差异的 95%CI 下限大于临床可接受范围(-10%)，则拒绝无效假设，可认为 A 组或 B 组非劣于 C 组

**表 4** 联合疫苗 3 剂基础免疫完成后 1 个月时抗体 GMT 及其 95%CI

抗 体	A 组		B 组		C 组	
	首剂接种前	第三剂接种后	首剂接种前	第三剂接种后	首剂接种前	第三剂接种后
抗白喉抗体(IU/ml)	0.010(0.010 ~ 0.012)	0.431(0.405 ~ 0.459)	0.010(0.009 ~ 0.011)	0.516(0.489 ~ 0.544)	0.011(0.010 ~ 0.012)	0.410(0.390 ~ 0.430)
抗破伤风抗体(IU/ml)	0.02(0.02 ~ 0.02)	2.88(2.79 ~ 2.98)	0.02(0.02 ~ 0.02)	3.02(2.92 ~ 3.12)	0.02(0.02 ~ 0.02)	3.05(2.94 ~ 3.16)
抗脊髓灰质炎抗体(I:)						
1 型	7.7(6.7 ~ 8.8)	322.5(281.1 ~ 369.9)	8.1(7.0 ~ 9.5)	299.2(258.9 ~ 345.9)	6.9(6.1 ~ 7.8)	130.1(116.9 ~ 144.8)
2 型	6.1(5.5 ~ 6.7)	166.3(144.7 ~ 191.0)	6.6(5.8 ~ 7.6)	160.1(138.2 ~ 185.5)	5.7(5.3 ~ 6.2)	78.8(69.8 ~ 88.9)
3 型	4.9(4.5 ~ 5.3)	587.5(506.8 ~ 681.0)	5.1(4.7 ~ 5.5)	525.5(451.8 ~ 611.2)	4.5(4.2 ~ 4.7)	222.6(195.7 ~ 253.1)
抗-PRP(μg/ml)	0.06(0.05 ~ 0.07)	4.31(3.71 ~ 5.02)	0.05(0.05 ~ 0.06)	6.32(5.52 ~ 7.23)	0.06(0.05 ~ 0.07)	12.61(11.21 ~ 14.18)
抗-PT(EU/ml)	1.9(1.7 ~ 2.0)	98.4(93.7 ~ 103.4)	1.9(1.7 ~ 2.0)	101.5(96.3 ~ 107.0)	1.8(1.6 ~ 1.9)	37.4(34.9 ~ 40.1)
抗-FH(EU/ml)	3.7(3.4 ~ 4.1)	92.9(87.8 ~ 98.3)	4.0(3.6 ~ 4.3)	103.6(97.9 ~ 109.5)	3.8(3.5 ~ 4.1)	47.1(44.0 ~ 50.4)

血清保护性水平( $\geq 0.01$  IU/ml 和  $\geq 0.1$  IU/ml)。3 组抗脊髓灰质炎 1、3 型( $\geq 1:8$ )和抗-PRP 抗体( $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$  和  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ )的血清保护率均相似(表 5)。抗脊髓灰质炎 2 型抗体的血清保护率在 A 组(88.4%)和 B 组(89.5%)略低于 C 组(96.5%)。此外,结果还显示抗-PT、抗-FHA 抗体滴度  $\geq 5$  EU/ml 的受试者比例在 A 组(分别为 96.8% 和 86.0%)和 B 组(分别为 97.8% 和 90.9%)高于 C 组(分别为 87.2% 和 52.0%)。

加强免疫后 1 个月,3 组中针对每种疫苗抗原的免疫原性(如 SP/SC)均较高,且结果相似(表 5)。加强免疫后,3 组中的所有受试者均获得血清保护性抗白喉抗体( $\geq 0.01$  IU/ml 和  $\geq 0.1$  IU/ml)、抗破伤风抗体( $\geq 0.01$  IU/ml 和  $\geq 0.1$  IU/ml)、抗 1、2、3 型脊髓灰质炎抗体(抗体滴度  $\geq 1:8$ )和抗-PRP 抗体( $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$  和  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ )。在百日咳抗原血清转换率方面,A 组和 B 组抗-PT 抗体分别为 97.6% 和 95.2%,C 组为 80.4%;A、B 和 C 组抗-FHA 的血清转换率分别为 89.9%、85.5% 和 92.4%。加强免疫后 1 个月,各组所有抗原的抗体 GMT 均显著升高(表 6)。

3. 安全性:

(1) 基础免疫阶段:此阶段在任何一次接种疫苗

后主动监测的 8 d 内,各组注射部位反应和全身反应的发生率均很低(表 7、8)。由于 C 组在 3 个不同部位分别接种疫苗,因此对于该组分别统计发生在至少 1 个、至少 2 个或 3 个注射部位反应的发生率。大多数主动监测的不良反应均发生在注射后第 0 天至第 3 日间,持续不足 3 d,且多数为轻度,重度反应少见(发生率均在 0~1.1%)。接种联合疫苗后主动监测注射部位发生任何反应的总例数(A 和 B 组分别为 274 和 244 例)明显小于分别接种的单苗组(C 组为 634 例)。常见的局部反应为注射部位触痛和红斑,其中触痛的发生率在各组间相似(A 组为 26.4%, B 组 25.0%, C 组 30.9%),C 组有 25.9% 和 22.8% 分别出现至少 2 个或 3 个注射部位触痛。A、B 和 C 组注射部位红斑的发生率分别为 20.8%、19.8% 和 13.2%;C 组中有 7.2% 和 5.3% 分别出现至少 2 个或 3 个注射部位红斑。在任何一次疫苗注射后,3 组主动监测的全身反应发生率为 13%~32%,其中各组报告发热(28.7%~32.3%)、嗜睡(13.6%~14.8%)、食欲下降(15.1%~17.2%)和易激惹(16.3%~19.5%)的发生率相当。呕吐的发生率 A 组(23.8%)高于 B 组(16.8%)和 C 组(16.3%),而异常哭闹的发生率为 C 组(27.7%)高于 A 组(21.0%)和 B 组(21.2%)。

在疫苗接种后 30 d 内,非主动监测的不良事件

表 5 加强免疫前后 1 个月时各抗原的 SP/SC 及其 95%CI

抗 体	A 组		B 组		C 组	
	加强免疫前	加强免疫后	加强免疫前	加强免疫后	加强免疫前	加强免疫后
抗白喉抗体 $\geq 0.01$ IU/ml	100.0(98.5 ~ 100.0)	100.0(98.5 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)
抗破伤风抗体 $\geq 0.01$ IU/ml	100.0(98.5 ~ 100.0)	100.0(98.5 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)
抗脊髓灰质炎 $\geq 1:8$						
1 型	94.0(90.3 ~ 96.6)	100.0(98.5 ~ 100.0)	93.9(90.0 ~ 96.6)	100.0(98.4 ~ 100.0)	94.2(90.4 ~ 96.9)	100.0(98.4 ~ 100.0)
2 型	88.4(83.8 ~ 92.1)	100.0(98.5 ~ 100.0)	89.5(84.8 ~ 93.2)	100.0(98.4 ~ 100.0)	96.5(93.1 ~ 98.5)	100.0(98.4 ~ 100.0)
3 型	87.6(82.9 ~ 91.4)	100.0(98.5 ~ 100.0)	89.1(84.3 ~ 92.8)	100.0(98.4 ~ 100.0)	89.8(85.1 ~ 93.4)	100.0(98.4 ~ 100.0)
抗-PRP 抗体 $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$	99.6(97.8 ~ 100.0)	100.0(98.5 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)	100.0(98.4 ~ 100.0)
抗-PT 滴度 $\geq 4$ 倍升高(EU/ml)	-	97.6(93.8 ~ 98.6)	-	95.2(90.0 ~ 96.6)	-	80.4(73.4 ~ 84.4)
抗-FHA 滴度 $\geq 4$ 倍升高(EU/ml)	-	89.9(84.7 ~ 92.8)	-	85.5(79.0 ~ 88.8)	-	92.4(86.7 ~ 94.5)

注:-为不适用

表 6 加强免疫前后 1 个月时抗体 GMT 及其 95%CI

抗 体	A 组		B 组		C 组	
	加强免疫前	加强免疫后	加强免疫前	加强免疫后	加强免疫前	加强免疫后
抗白喉抗体(IU/ml)	0.122(0.115 ~ 0.129)	1.399(1.291 ~ 1.516)	0.137(0.128 ~ 0.147)	1.583(1.459 ~ 1.719)	0.106(0.100 ~ 0.112)	1.047(0.970 ~ 1.130)
抗破伤风抗体(IU/ml)	0.49(0.46 ~ 0.53)	6.19(5.82 ~ 6.57)	0.54(0.50 ~ 0.58)	6.13(5.79 ~ 6.49)	0.64(0.60 ~ 0.68)	5.63(5.35 ~ 5.92)
抗脊髓灰质炎(1:)						
1 型	53.2(45.2 ~ 62.7)	2405.7(2142.8 ~ 2701.0)	59.0(49.7 ~ 70.2)	2365.3(2114.5 ~ 2645.8)	55.6(47.5 ~ 65.1)	2241.3(1993.5 ~ 2519.9)
2 型	52.2(42.5 ~ 64.1)	1688.3(1498.6 ~ 1902.1)	62.2(49.2 ~ 78.5)	1566.0(1395.5 ~ 1757.3)	73.4(59.6 ~ 90.4)	1286.0(1151.7 ~ 1435.9)
3 型	68.3(55.2 ~ 84.4)	4223.4(3713.9 ~ 4802.8)	68.0(54.0 ~ 85.7)	4048.9(3539.1 ~ 4632.0)	62.2(50.1 ~ 77.2)	3970.8(3512.7 ~ 4488.7)
抗-PRP( $\mu\text{g/ml}$ )	2.18(1.86 ~ 2.55)	61.81(54.35 ~ 70.29)	2.65(2.26 ~ 3.11)	81.86(71.82 ~ 93.30)	3.76(3.18 ~ 4.44)	109.33(94.71 ~ 126.22)
抗-PT(EU/ml)	13.6(12.6 ~ 14.6)	194.4(182.8 ~ 206.8)	14.9(13.8 ~ 16.1)	198.1(185.4 ~ 211.6)	7.5(7.0 ~ 8.1)	51.9(47.8 ~ 56.2)
抗-FHA(EU/ml)	12.0(10.7 ~ 13.3)	131.5(124.0 ~ 139.5)	14.2(12.7 ~ 15.9)	137.9(130.0 ~ 146.3)	5.2(4.6 ~ 5.8)	68.7(64.1 ~ 73.6)

发生率为46.0%~57.4%，其中报告最多的有鼻咽炎、发热、腹泻、咳嗽和肠炎。其中，被研究者评估为与接种有关的非主动监测的事件(全身或注射部位)在A、B和C组分别为1.1%、5.0%和2.5%。肺炎和支气管肺炎是报告最多的SAE，共19名受试者报告22例次。其中B组一名受试者由于SAE(急性单核细胞性白血病)死亡，研究者判定该例与研究疫苗无关；另2例SAE(均为上呼吸道感染)由于发生时间相关系被判定为“可能有关”，但临床表现与伴发的感染更为相符，似为偶合。其他SAE经研究者判定均与疫苗无关。

(2)加强免疫阶段：各组在此阶段任何一次疫苗注射后的8 d内，其主动监测注射部位反应和全身反应的发生率均较低(表7、8)。加强接种DTaP-IPV//

PRP~T联合疫苗后，主动监测的任何注射部位反应发生总数(A组为120，B组为115)低于单苗组(192)。大多数主动监测的不良反应均发生在注射后第0~3天内，且多数为轻度。主动监测的重度注射部位反应的发生率非常低，重度触痛的发生率为0~0.9%，重度红斑的发生率为0.9%~8.7%，重度肿胀的发生率为0~6.7%。加强免疫接种的8 d内，除发热外，其他主动监测的全身事件发生率在各组间相似(表7、8)。

在加强接种后的30 d内，非主动监测报告发生不良事件的受试者在A、B和C组分别为39名(15.5%)、36名(15.5%)和29名(12.7%)。大多数非主动监测的不良事件为常见儿科疾病(如鼻咽炎、发热、腹泻和咳嗽等)。只有2例被评估为与接种有

表7 基础和加强免疫阶段接种疫苗后8 d内主动监测注射部位反应的疫苗注射剂次及百分比

注射部位反应	类型	基础免疫阶段									加强免疫阶段												
		A组		B组		C组 <sup>a</sup>					A组		B组		C组 <sup>a</sup>								
		n/z	%	n/z	%	≥1		≥2		3		n/z	%	n/z	%	≥1		≥2		3			
						n/z	%	n/z	%	n/z	%					n/z	%	n/z	%	n/z	%	n/z	%
任何症状	任何	274/777	35.3	244/721	33.8	634	252/718	35.1	206/718	28.7	176/718	24.5	120/252	47.6	115/233	49.4	192	76/228	33.3	61/228	26.8	55/228	24.1
重度		9/777	1.2	7/721	1.0	7	3/718	0.4	2/718	0.3	2/718	0.3	24/252	9.5	21/233	9.0	6	4/228	1.8	2/228	0.9	0/228	0.0
触痛	任何	205/777	26.4	180/721	25.0	572	222/718	30.9	186/718	25.9	164/718	22.8	85/252	33.7	92/233	39.5	175	66/228	28.9	57/228	25.0	52/228	22.8
重度		1/777	0.1	0/721	0.0	6	2/718	0.3	2/718	0.3	2/718	0.3	0/252	0.0	0/233	0.0	4	2/228	0.9	2/228	0.9	0/228	0.0
红斑	任何	162/777	20.8	143/721	19.8	185	95/718	13.2	52/718	7.2	38/718	5.3	93/252	36.9	86/233	36.9	82	37/228	16.2	25/228	11.0	20/228	8.8
重度		3/777	0.4	7/721	1.0	2	2/718	0.3	0/718	0.0	0/718	0.0	22/252	8.7	16/233	6.9	2	2/228	0.9	0/228	0.0	0/228	0.0
肿胀	任何	106/777	13.6	86/721	11.9	82	41/718	5.7	23/718	3.2	18/718	2.5	69/252	27.4	62/233	26.6	42	20/228	8.8	12/228	5.3	10/228	4.4
重度		7/777	0.9	1/721	0.1	1	1/718	0.1	0/718	0.0	0/718	0.0	17/252	6.7	14/233	6.0	0	0/228	0.0	0/228	0.0	0/228	0.0

注：所有主动监测的不良事件均视为反应(或者与接种有关)；任何：为任何类型包括是否与接种疫苗有关，无论严重程度如何，只要发生均需记录；触痛：轻度：当接触注射部位时有较小反应，中度：当接触注射部位时，啼哭并反抗，重度：当注射的手臂活动减少或移动时啼哭；红斑、肿胀：轻度<1.5 cm，中度≥1.5~3 cm，重度>3 cm；<sup>a</sup>≥1：发生在至少一个部位的反应，≥2：发生在至少2个部位的反应，3：发生在3个部位的反应；n：发生不良反应的接种剂次；z：接受基础免疫的注射总剂次；N：发生反应的总数

表8 基础和加强免疫接种后8 d内主动监测全身不良反应的疫苗注射剂次和百分比

全身不良反应	类型	基础免疫阶段						加强免疫阶段					
		A组		B组		C组		A组		B组		C组	
		n/z	%	n/z	%	n/z	%	n/z	%	n/z	%	n/z	%
发热	任何	223/777	28.7	233/721	32.3	222/718	30.9	82/252	32.5	88/233	37.8	49/228	21.5
重度		2/777	0.3	4/721	0.6	6/718	0.8	2/252	0.8	3/233	1.3	3/228	1.3
呕吐	任何	185/777	23.8	121/721	16.8	117/718	16.3	16/252	6.3	22/233	9.4	9/228	3.9
重度		0/777	0.0	0/721	0.0	0/718	0.0	0/252	0.0	0/233	0.0	0/228	0.0
异常哭闹	任何	163/777	21.0	153/721	21.2	199/718	27.7	38/252	15.1	43/233	18.5	36/228	15.8
重度		3/777	0.4	0/721	0.0	3/718	0.4	0/252	0.0	1/233	0.4	1/228	0.4
嗜睡	任何	115/777	14.8	98/721	13.6	99/718	13.8	17/252	6.7	26/233	11.2	11/228	4.8
重度		2/777	0.3	1/721	0.1	1/718	0.1	0/252	0.0	0/233	0.0	0/228	0.0
食欲下降	任何	117/777	15.1	124/721	17.2	114/718	15.9	49/252	19.4	57/233	24.5	34/228	14.9
重度		4/777	0.5	0/721	0.0	1/718	0.1	0/252	0.0	0/233	0.0	0/228	0.0
易激惹	任何	127/777	16.3	118/721	16.4	140/718	19.5	41/252	16.3	44/233	18.9	36/228	15.8
重度		4/777	0.5	1/721	0.1	8/718	1.1	1/252	0.4	0/233	0.0	2/228	0.9

注：同表7，发热：轻度≥37.1℃(腋窝)，中度≥37.6~39℃(腋窝)，重度>39℃(腋窝)；呕吐：轻度：1次/日，中度：2~5次/日，重度：≥6次/日或者需要胃肠外补液；异常哭闹：轻度<1 h，中度1~3 h，重度>3 h；嗜睡：轻度：睡眠较平时多或对周围环境的兴趣低，中度：对周围环境无兴趣或喂食/吃饭时不能被唤醒，重度：大多数时间都在睡觉或很难被唤醒；食欲下降：轻度：食量少于平时，中度：有1或2次拒喂食/吃饭，重度：拒绝≥3次喂食/吃饭或者拒绝大部分喂食/吃饭；易激惹：轻度：容易被安抚，中度：需要增加注意力，重度：无法安抚

关,其中 B 组 1 例是在接种后 4 d 出现注射部位瘀斑,持续 8 d 自行缓解;C 组 1 例是在接种后 4 d 出现中度气管炎,药物治疗 7 d 后缓解。基础免疫完成后至试验结束期间共发生 6 例 SAE,评估均与接种疫苗无关。

## 讨 论

本研究为随机、开放、多中心临床研究。在我国健康婴儿中进行 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗与 DTaP、Hib 结合疫苗和 IPV 单价疫苗以 2、3、4 月龄或 3、4、5 月龄基础免疫、18~20 月龄加强免疫为程序的免疫原性和安全性评价。

DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗对 1、2、3 型脊髓灰质炎病毒均诱导产生很高的血清保护率及抗体 GMT 水平。超过 99.6% 的受试者对 1、2、3 型脊髓灰质炎病毒均产生血清学保护浓度抗体 ( $\geq 1:8$ ),并具有很好的抗体持久性。瑞典一项在 5.5 岁儿童中开展的抗体持续性研究表明,在完成 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗基础免疫及加强免疫接种 4.5 年后,仍有 96%~99% 的儿童对 1、2、3 型脊髓灰质炎病毒维持血清学保护水平抗体<sup>[11]</sup>。3 剂基础免疫后,抗体 GMT 水平表现出极为显著的变化,如 A 组抗 1 型脊髓灰质炎抗体 GMT 由 7.7 升高至 322.5,抗 2 型抗体 GMT 由 6.1 增至 166.3,抗 3 型抗体 GMT 由 4.9 增至 587.5,加强免疫前后也表现出相同的趋势。本研究结果为 IPV 的免疫原性提供了进一步的数据,并与 IPV 单价疫苗的免疫原性评价研究<sup>[12]</sup>以及对含 IPV 组分疫苗研究的结论相似<sup>[11,13-18]</sup>。事实上,以往的许多试验将脊髓灰质炎血清学保护浓度抗体临界值定义为  $\geq 1:5$ <sup>[13,15-17]</sup>,而本试验采用  $\geq 1:8$  为更为严格的标准。

3 剂基础免疫后,A 组和 B 组的抗 1、2、3 型脊髓灰质炎抗体 GMT 水平均远高于 C 组,可能是由于联合疫苗中 IPV 与 DTaP 相加后,DTaP 中的佐剂氢氧化铝对 IPV 同样产生了加强免疫原性的效果<sup>[19]</sup>,而单独的 IPV 疫苗不含佐剂,从而使联合疫苗中相同剂量的 IPV 抗原比单独的 IPV 疫苗诱导产生更高水平的抗体。

有证据显示,我国 Hib 感染是引起细菌性脑膜炎或肺炎的主要原因之一<sup>[20-23]</sup>。接种 Hib 疫苗可以有效降低该菌的感染率和发病率,并达到长期保护<sup>[24]</sup>。应用 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗基础免疫后,抗-PRP 抗体  $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$  的受试者至少为 97.6%,而抗-PRP 抗体  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$  的受试者至少达到

92.1%,且具有良好的抗体持续性。虽然本研究联合疫苗组抗-PRP 抗体小于单独疫苗组,但仍大大高于长期保护定义中抗-PRP 抗体  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$  的临界值,因此本研究结果证实了与既往研究相同的结论<sup>[13,14]</sup>,即应用 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗无论以何种程序接种,在基础免疫和加强免疫后均可达到很好的免疫原性。DTP 和 PRP~T 的联合使用不会使 Hib 疫苗的免疫应答反应发生改变<sup>[25,26]</sup>。

加强免疫阶段抗-PT 和抗-FHA 抗体在 3 个组均未达到 100%,可能是由于这两个抗体的血清转化率计算标准是以滴度  $\geq 4$  倍升高为定义的,而加强免疫前抗体滴度已较高,因此加强免疫一剂后抗体滴度虽显著升高,但仍有个别受试者的抗体水平未达到 4 倍升高的临界值。

DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗表现出很好的安全性。联合疫苗组主动监测的注射部位任何反应发生的总数均小于单独疫苗组。在基础免疫阶段,A 组和 B 组除注射部位红斑和肿胀的发生率略高于 C 组外,其他主动监测的不良反应发生率均与 C 组相当,甚至更低。加强免疫阶段,虽然 A 组和 B 组各种主动监测不良反应的发生率均高于(或相似)C 组,但 SAE 发生率与 C 组相当。联合疫苗由于疫苗组分较多,反应原性一般高于单独疫苗,注射部位反应如红斑、肿胀等均为疫苗抗原所致,并可产生相应抗体。以往实验表明<sup>[27-30]</sup>,联合疫苗主动监测的不良反应高于单独接种各种抗原成分的疫苗,本研究同样验证了此结论。而联合疫苗最大的优势是注射一剂疫苗即可获得多重免疫,且注射部位不会出现大于一个以上的不良反应。

综上所述,在 2、3、4 月龄或 3、4、5 月龄进行 3 剂基础免疫,并在 18~20 月龄时加强一剂免疫后,DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗对所有抗原均可诱导产生很高的免疫原性,且与对照疫苗(DTaP、Hib 结合疫苗和 IPV)具有可比性。DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗在基础免疫及加强免疫阶段均表现出很好的安全性,主动监测的重度不良反应/非主动监测的重度不良事件发生率非常低,与对照疫苗相似。在我国常规免疫程序中引入 DTaP-IPV//PRP~T 联合疫苗,对于扩大 Hib 结合疫苗和 IPV 在婴儿中的免疫覆盖率以及提高免疫依从性具有重要意义。

[本项研究得到赛诺菲巴斯德生物制品有限公司(法国里昂)的资金支持]

## 参 考 文 献

- [1] International Bank for Reconstruction and Development. World development report 1993: investing in health. Washington, DC:

- International bank for Reconstruction and development, 1993. <http://files.dcp2.org/pdf/WorldDevelopmentReport1993.pdf>.
- [2] Edwards KM, Decker MD, Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines 5<sup>th</sup> Edition Saunders Co, Philadelphia PA, 2008, 21:467-517.
- [3] Wassilak SG, Roper MH, Kretsinger K, et al. Tetanus toxoid//Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines 5<sup>th</sup> Edition Saunders Co, Philadelphia PA, 2008, 31:805-839.
- [4] Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid//Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines 5<sup>th</sup> Edition Saunders Co, Philadelphia PA, 2008, 10:139-156.
- [5] Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev, 2000, 13:302-317.
- [6] Chandran A, Watt JP, Santosham M. *Haemophilus influenzae* vaccines//Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines 5<sup>th</sup> Edition Saunders Co, Philadelphia PA, 2008, 11:157-176.
- [7] Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine-inactivated//Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines 5<sup>th</sup> Edition Saunders Co, Philadelphia PA, 2008, 25:605-629.
- [8] Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines: hope and challenges. Pediatr Infect Dis J, 1994, 13:345-347.
- [9] Pichichero ME. New combination vaccines. Childhood Immun, 2000, 47:407-426.
- [10] Mallet E, Hoffenbach A, Salomon H, et al. Primary immunization with combined, acellular DTaP-IPV-Act-HIB vaccine given at 2-3-4 or 2-4-6 months of age. The 14<sup>th</sup> European Societies for Paediatric Infectious Diseases, 1996.
- [11] Carlsson RM, Claesson BA, Fagerlund UE, et al. Antibody persistence in five-year old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21:1535-1541.
- [12] Li CG, Ying ZF, Wang JF, et al. Effectiveness of inactivated poliomyelitis vaccine for primary vaccination. Chin J Prev Med, 2009, 43:501-503. (in Chinese)  
李长贵, 英志芳, 王剑锋, 等. 脊髓灰质炎灭活疫苗基础免疫效果观察. 中华预防医学杂志, 2009, 43:501-503.
- [13] Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, 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 infants. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17:294-304.
- [14] Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis-inactivated polio vaccine- *Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17:1026-1033.
- [15] Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19:1119-1127.
- [16] Kanra G, Selier T, Yurdakö K, et al. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used administered simultaneously with a hepatitis B vaccine at two, three and four months of life. Vaccine, 2000, 18:947-954.
- [17] Capeding RM, Cadorna-Carlos J, Book-Montellano M, et al. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP~T combination vaccine at 6, 10, 14 weeks of age (EPI schedule) and concomitant hepatitis B vaccination at birth, 6, 14 or 6, 10, 14 weeks of age. Bull WHO, 2008, 86:443-451.
- [18] Gylca R, Gylca V, Benes O, et al. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. Vaccine, 2001, 19:825-833.
- [19] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2010 ed). Part 3. Beijing: China Medical Science Press, 2010:67-70. (in Chinese)  
国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010年版). 北京: 中国医药科技出版社, 2010:67-70.
- [20] Levine OS, Liu G, Garman RL, et al. *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* as causes of pneumonia among children in Beijing, China. Emerg Infect Dis, 2000, 6:165-170.
- [21] Wang YJ, Vuori-Holopainen E, Yang Y, et al. Relative frequency of *Haemophilus influenzae* type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21:271-277.
- [22] Yang Y, Shen X, Jiang Z, et al. Study on *Haemophilus influenzae* type b diseases in China: the past, present and future. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17(9 Suppl):S159-165.
- [23] Peltola H. Need for *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Asia as evidenced by epidemiology of bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17(9 Suppl):S148-151.
- [24] Ze WY, Diao LD, Xu AQ, et al. Planned immunology. 2<sup>nd</sup> version. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Literature Publishing House, 2002. (in Chinese)  
阚文远, 刁连东, 徐爱强, 等. 计划免疫学. 2版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2002.
- [25] Gold R, Scheifele D, Barreto L, et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J, 1994, 13:348-355.
- [26] Lagos R, Horwitz I, Toro J, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15:216-222.
- [27] Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, et al. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. Vaccine, 2003, 21:3653-3662.
- [28] Pichichero M, Bernstein H, Blatter MM, et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. J Pediatr, 2007, 151:43-49.
- [29] Thisyakorn U, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, et al. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (PENTAXIM™) booster during the second year of life in Thai children primed with an acellular pertussis combined vaccine. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2009, 40(2):282-294.
- [30] Thisyakorn U, Chotpitayasonondh T, Pancharoen C, et al. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2, and 6 months of age in infants in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2010, 41:450-462.

(收稿日期:2011-04-28)

(本文编辑:张林东)