

# 世界卫生组织关于脑膜炎球菌疫苗的立场文件 (2011年11月)

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，并就如何在全世界范围内使用这些疫苗表明了世卫组织目前的立场。

这些文件经外部专家和世卫组织工作人员审阅，并由世卫组织的免疫战略咨询专家组（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en/>）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。对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗制造厂家、医学界、科学媒体和公众。

本文件反映了脑膜炎球菌疫苗领域的最新进展，为各国在国家免疫接种计划中引进和使用脑膜炎球菌疫苗提供了指导意见。本文件用于取代2002年10月《疫情周报》公布的关于脑膜炎球菌疫苗的立场文件。

SAGE在2011年4月召开会议，讨论了关于脑膜炎球菌疫苗使用的建议。该会议提出的证据可参见：<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。

本文件的脚注仅提供了部分核心参考文献。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分级表，利用这些分级表可以评估支持重要建议的科学证据的质量。

## 引言

### 流行病学

在大多数国家，脑膜炎奈瑟菌（*Neisseria meningitidis*，脑膜炎双球菌）都已被确认为导致脑膜炎和爆发性败血症的首要原因，并且已构成严重的公共卫生问题。然而，许多国家（尤其是亚洲国家）的监测数据不完整或缺乏，当前尚无关于本病的全球负担估计。

绝大多数侵袭性脑膜炎球菌感染由表达A、B、C、X、W135或Y群荚膜多糖的血清群引发。<sup>1</sup>上述血清群均可引发地方性流行和暴发，但其相关流行情况因时因地而异。在世界上脑膜炎球菌病发病率最高的非洲脑膜炎地带（见下文），A群一直是最重要病因，但C群和W135群引起的暴发也有发生，最近也有由X群引发的暴发。在欧洲，脑膜炎球菌病的发病率自十万分之0.2至14不等，其中大多数病例由B群所致，尤其是在那些已引进C群脑膜炎球菌结合疫苗的国家。澳大利亚和新西兰报告的疾病类型与之相似。在美洲，脑膜炎球菌病的发病率自十万分之0.3至4不等。在美国，绝大多数病例是由B群、C群和Y群所致，由W135群引发的脑膜炎球菌病非常罕见。在拉丁美洲，绝大多数脑膜炎球菌病是由B群和C群引发的。有限的资料提示，在亚洲，多数脑膜炎球菌病是由A群或C群引起的。<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Stephens D S. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl. 2):B71-77.

<sup>2</sup> Harrison L H. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl. 2):B51-63.

奈瑟球菌属一般寄居在正常人的鼻咽部，携带者通常无症状；该菌易于经呼吸道飞沫传播给密切接触者。据报道，4%~35%健康成人的鼻咽部携带有潜在致病的脑膜炎奈瑟菌。特别是在相对封闭的人群中（如大学生和入伍新兵），脑膜炎奈瑟菌的携带率较高。<sup>3</sup>

尽管脑膜炎球菌病的发病形式通常表现为散发、明显不存在关联的病例或小规模的暴发，但在部分区域，可呈现地方性流行与灾难性的、不可预测的疾病流行交替出现的局面。这在“非洲脑膜炎地带”表现得尤为明显。所谓的“非洲脑膜炎地带”位于撒哈拉沙漠以南，西起塞内加尔，东至埃塞俄比亚。<sup>4</sup>该地区生活着约3亿人口。在旱季（12月至6月），脑膜炎球菌病的发病率攀升至高峰，偶可高达10万分之1000（如在1996年和2000-2001年间发生的暴发性流行）。<sup>5</sup>在2006-2007的流行季节，15个非洲国家向世卫组织提交的报告显示，共发现脑膜炎球菌病疑似病例53438例，死亡3816例。<sup>6</sup>麦加朝圣后发生的多起脑膜炎球菌病暴发提示，脑膜炎奈瑟菌很容易在人群拥挤的情况下发生大面积传播。1987年麦加朝圣人群流脑暴发菌群为A群，2001年则为W135群。W135群进而被朝觐者携带回国，受影响的人群远及中国和拉丁美洲。<sup>5</sup>

地方性流行脑膜炎球菌病主要累及儿童和青少年，发病率以3~12月龄的婴儿最高；而一旦发生脑膜炎球菌病流行，大龄儿童和年轻成人的发病率可上升。空间拥挤是一个重要因素；此外，烟草烟雾、无脾、感染艾滋病毒（HIV）以及前往疫区旅行都可导致发生脑膜炎球菌病的风险升高。末端补体成分缺乏是导致宿主对脑膜炎球菌病易感的遗传性因素之一。<sup>3</sup>

在非洲脑膜炎地带，世卫组织制订的“脑膜炎球菌流行”的定义为：每年每10万人口发病超过100例。在脑膜炎球菌病呈地方性流行的国家，高度地方性流行、中度地方性流行和低度地方性流行分别定义为每年每10万人口>10例、2~10例和<2例。在脑膜炎地带之外的地区发生的暴发可定义为：在某一特定人群中侵袭性脑膜炎球菌病的发病率急剧升高，在流行的地理范围和时间方面超出预期。<sup>3</sup>

## 病原体

脑膜炎奈瑟菌是一种革兰阴性双球菌，仅在人类中引发疾病。基于多糖荚膜的结构，它可以分为A、B、C、29E、H、I、K、L、W135、X、Y、Z等12个血清群。此外，还可分别基于1类外膜蛋白（PorA）、2类或3类外膜蛋白（PorB）以及脂多糖/寡糖的结构进一步分类。<sup>1</sup>据报道，在部分地区，两种脑膜炎球菌血清群同时定殖于鼻咽部时，可通过体内重组出现荚膜转换；此外，脑膜炎球菌可通过导入其他共生病原体和噬菌体的DNA，形成进一步的进化和适应。<sup>3</sup>

尽管脑膜炎球菌定殖于鼻咽部时通常呈无害状态，但由于多种因素的存在，可由无症状携带状态转变为侵袭性病变。这些因素包括致病性和非致病性菌株在遗传组成和荚膜结构方面存在的差异。从携带者中分离出的菌株可有荚膜或无荚膜，而患者血液和脑脊液（CSF）的分离株无一例外都是有荚膜的。

---

<sup>3</sup> Background paper on meningococcal vaccines, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 ([http://www.who.int/immunization/sage/1\\_mening\\_background\\_document\\_v5\\_3\\_apr\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/1_mening_background_document_v5_3_apr_2011.pdf), 访问日期: 2011年11月).

<sup>4</sup> Molesworth A M et al. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:242-249.

<sup>5</sup> Al-Tawfiq J A et al. Meningococcal disease: the organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *Journal of travel medicine*, 2010, 17 (Suppl.): 3-8.

<sup>6</sup> SAGE meeting, 6-9 November 2007. Update on epidemiological situation and supply of meningococcal vaccine. Geneva, World Health Organization, 2007 ([http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_november2007/en/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2007/en/), 访问日期: 2011年11月).

## 发病机理

在脑膜炎球菌病的发病机理中，第一步是病菌利用表面菌毛与鼻咽部的纤毛柱状上皮细胞结合。随后，脑膜炎球菌在内皮细胞表面增殖，形成小菌落。病菌可进而突破黏膜表面，进入血流，形成全身性感染。一旦进入血流，脑膜炎球菌可迅速大量繁殖。该菌还可突破血-脑屏障，感染脑膜，从而引发脑膜炎。在血液中，脑膜炎球菌可激活补体和凝血级联过程，从而诱发强烈的炎症应答。脂寡糖(lipo-oligosaccharide, LOS)是细胞免疫应答的关键因素，在脑膜炎球菌病的发病过程中起着至关重要的作用。LOS可诱导多种细胞因子，如白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 以及炎症趋化因子、活性氧类和一氧化氮的分泌，导致内皮受损和毛细血管渗漏，并可能进一步造成外周组织坏死和多器官衰竭。LOS水平与脑膜炎球菌病患者的死亡率相关。编码上述途径中部分构件的基因所具备的多态性影响脑膜炎球菌病的易感性、严重程度和转归。<sup>3</sup>

## 临床特征

侵袭性脑膜炎球菌病 (IMD) 的症状通常可在感染后 1~4 天出现。除脑膜炎和菌血症外，脑膜炎球菌偶也可引发关节炎、心肌炎、心包炎和眼内炎。在婴幼儿中，IMD 的体征和症状包括发热、纳差、激惹、嗜睡、恶心、呕吐、腹泻、畏光和抽搐。脑膜炎球菌所致菌血症特有的临床特征是出血性(瘀点、紫癜)皮疹，压之不褪色。在大龄儿童和成人中，脑膜炎的体征包括颈强直、畏光和精神状态改变；在婴儿中，常见的非特异性临床表现包括发热、纳差及嗜睡。

脑膜炎球菌所致脑膜炎和/或菌血症如不予治疗，常可致死。即便给予适宜的治疗，病死率仍可高达 10%，其中多数患者在发病后 24~48 小时内死亡。在非洲脑膜炎地带，A 群病例的病死率约为 10%~15%，其中部分地区更高。<sup>7</sup>约 10%~20%的脑膜炎球菌性脑膜炎存活者有永久的后遗症，如精神发育迟滞、耳聋、癫痫或其他神经系统疾病。<sup>8</sup>

## 自然获得性免疫

作为对鼻咽部携带脑膜炎奈瑟菌的一种应答，人体可形成杀菌抗体；当脑膜炎奈瑟菌在鼻咽部定殖超过 10~14 天后，携带者基本上不太可能再发生脑膜炎球菌病。<sup>1</sup>对细菌携带的抗体应答不仅限于鼻咽部携带的菌株，还可进一步扩展至致病性脑膜炎球菌的异源性菌株 (A、B、C 群)，进而形成特异性的 IgG、IgM 和 IgA 抗体。<sup>9</sup>在鼻咽部携带的菌株降至可检测水平以下后，这种抗体应答仍可持续数月。然而，目前尚不清楚鼻咽部细菌携带是否可形成免疫记忆。此外，尽管特异性抗体一般来说具有保护作用，但这种免疫力并非绝对存在；在一些既往存在抗体且其滴度 (效价) 达保护水平的人员中，也可出现脑膜炎球菌病。<sup>10</sup>

在新生儿中，对全身性脑膜炎球菌感染的免疫力可自母体经胎盘获得 IgG 抗体被动免疫；在早产儿中，这种被动免疫的效果欠佳。在婴儿期，如血清杀菌抗体滴度较低，脑膜炎球菌病的发生率可达到峰值；在成人期，脑膜炎球菌病的发生率有所下降，这与杀菌抗体滴度的上升相关。<sup>9</sup>

---

<sup>7</sup> Greenwood B et al. Mortality from meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1987, 81: 536-538.

<sup>8</sup> Ramakrishnan M et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. BMC Medicine, 2009, 7:47.

<sup>9</sup> The immunological basis for immunization series: module 15 – meningococcal disease. Geneva, World Health Organization, 2010. (见 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599849\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599849_eng.pdf)).

<sup>10</sup> Greenwood B M et al. Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. The Journal of Infection, 1987, 14:167-184.

## 诊断

IMD 的诊断金标准是从正常情况下无菌的体液[主要是血液或脑脊液(CSF)]或紫癜性皮炎分离出脑膜炎奈瑟菌。鉴于脑膜炎球菌可以在鼻咽部正常携带，因此，即便从鼻咽部分离到脑膜炎球菌，也不意味着可确诊 IMD。一旦启动肠外抗生素治疗，血培养分离脑膜炎球菌的比例可自 50%降至 5%，培养或镜检示 CSF 阳性的几率也可迅速下降。基于快速聚合酶链反应 (PCR) 的方法较少受到既往抗生素治疗的干扰，因而可弥补常规实验室检查之不足；目前，此类方法得到了越来越广泛的应用。<sup>3</sup>

在将培养所获的脑膜炎奈瑟菌与相关的奈瑟菌属进行鉴别时，标准的检测程序包括氧化酶测定以及检测细菌对碳水化合物的发酵能力。如实验室设施较落后，且需快速做出诊断，可采用乳胶凝集试验。虽然乳胶凝集试验的灵敏度不如 PCR，但它具有较高的特异度，且对于有经验的实验室技术人员来说也相当易于操作。<sup>11</sup>在发生脑膜炎球菌病暴发和流行时，目前采用多位点序列分型来鉴定引发侵袭性感染的脑膜炎球菌谱系。<sup>12</sup>

## 治疗

确诊前应采用头孢噻肟或头孢曲松行经验性治疗。一旦确诊为脑膜炎球菌病，应改由静脉内注射青霉素；作为替代方案，也可全程使用头孢曲松，因其配药方便，且已有来自数个国家的报告显示脑膜炎球菌对青霉素的敏感度有所下降。撒哈拉以南的非洲国家也已在使用的单剂次的长效氯霉素或头孢曲松治疗流行性脑膜炎球菌性脑膜炎。<sup>3,13</sup>在一些青霉素耐药率较高的发展中国家（如越南），肌内注射氯霉素是脑膜炎奈瑟菌的标准治疗方案；不过，脑膜炎奈瑟菌对氯霉素的耐药现象也日益令人担忧。<sup>3</sup>

在处理脑膜炎球菌病时，脑膜炎所致败血性休克和颅内压升高尤其棘手。除抗生素治疗外，还需采取 ICU 治疗措施。世卫组织关于脑膜炎的诊疗标准已于近期发布。<sup>13</sup>

IMD 患者的密切接触者发生继发疾病的风险较高。抗生素可清除侵袭性菌株的携带状态，从而有效防止出现新发病例。多数继发感染发生于首发病例发病后 72 小时内；10 至 14 天后发生继发感染的风险可降至基线水平。密切接触者包括家庭其他成员、儿童监护人和与患者接触的学龄前儿童。如暴发仅见于有限的人群，也可向脑膜炎球菌病病例的直接、长时间接触者提供清除性治疗。在理想状态下，如存在适应证，治疗应在鉴别出首发病例后 24 小时内启动。在这方面有效的抗生素包括利福平、环丙沙星、头孢曲松或阿奇霉素。<sup>14</sup>

## 脑膜炎球菌疫苗

现有的脑膜炎球菌疫苗包括多糖疫苗和多糖-蛋白结合疫苗。尽管纯化荚膜多糖抗原可诱导保护性的抗体应答，但结合疫苗具备更强的免疫原性，并可诱导免疫记忆。目前针对 A、C、W135 和 Y 群均已开发出了多糖疫苗和结合疫苗。

B 群疫苗是基于从经遴选的暴发菌株中提取的蛋白质（外膜囊）研制的。菌株特异性 B 群疫苗已在一些国家应用并成功地限制了暴发，但并未推广使用。

尚未开发出预防 X 群脑膜炎球菌疾病的疫苗。

脑膜炎球菌疫苗应贮存于 2~8°C。建议对多数脑膜炎球菌多糖疫苗采取皮下注射的接种方式；结合疫苗则采取深部肌内注射的方式，最好接种于上臂三角肌（如系 12 月龄以下的婴

<sup>11</sup> Bronská E et al. Invasive meningococcal disease and latex agglutination test—is it still beneficial for diagnosis? *Folia Microbiologica* (Praha), 2005, 50:453–456.

<sup>12</sup> Jolley KA et al. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS microbiology reviews*, 2007, 3:89–96.

<sup>13</sup> Managing meningitis epidemics in Africa. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HSE/GAR/ERI/2010.4). (另见 [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_HSE\\_GAR\\_ERI\\_2010.4\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_eng.pdf)).

<sup>14</sup> Zelmanovici Trestioreanu A et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Systemic Review*, 2011, CD004785.

儿，可接种于大腿前部外侧肌肉）。脑膜炎球菌疫苗切忌静脉内注射，也不得与其他疫苗在同一注射器内混合。一般地，脑膜炎球菌疫苗可与其他疫苗同时接种，但应在不同部位接种。各疫苗产品的详细信息可参见制造厂商提供的包装说明书。

世界卫生组织已针对 A 群和 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗<sup>15</sup>和蛋白结合疫苗的生产 and 质控制订了一套质量规范。<sup>16,17</sup>

由于脑膜炎球菌病的发病率相对较低，在颁发许可证前开展临床效力研究可能并不可行。脑膜炎球菌多糖疫苗和蛋白质结合疫苗上市许可证的颁发主要基于受种者中获得的免疫应答方面的证据；其中，应用血清杀菌活性（serum bactericidal activity, SBA）作为衡量保护效应的免疫学指标。在美国陆军新兵中开展的一项前瞻性研究显示，C 群脑膜炎球菌（MenC）病的发生与抗-MenC hSBA 抗体滴度 $\leq 1:4$ （使用人类补体的 SBA 检验）存在强相关性。此外，在从未接种脑膜炎球菌疫苗的个体中采集的血清所开展的研究显示，hSBA 滴度可能与其对 A、B 或 C 群脑膜炎球菌病的临床保护效力具有相关性。<sup>18</sup>针对 C 群感染的免疫学研究显示，在 rSBA 检测（使用兔补体的 SBA 检测）中，如抗脑膜炎球菌抗体滴度 $\geq 1:8$ ，则可靠地预测其对 C 群脑膜炎球菌病具有保护作用。<sup>19</sup>hSBA 效价 $\geq 1:4$  或 rSBA $\geq 1:8$  已被广泛认同为对其他血清群的脑膜炎球菌也具有保护作用；例如，这些指标已被作为颁发疫苗上市许可证的标准。<sup>3</sup>然而，迄今为止，尚无临床试验充分研究过上述滴度与其对 A、W 或 Y 群脑膜炎球菌病的保护效力之间的相关性。

针对英国接种 MenC 结合疫苗后出现的疫苗失败现象，近期的研究显示，与再次暴露后产生加强反应相比，特异性抗体的持久性可能与远期保护效力之间具有更强的相关性。<sup>20</sup>

## 多糖疫苗

国际市场上供应的脑膜炎球菌多糖疫苗基于相应的脑膜炎球菌血清群提纯的耐热冻干荚膜多糖研制。这些疫苗的配方包括二价疫苗（A,C）、三价疫苗（A,C,W135）和四价疫苗（A,C,W135,Y）。疫苗所含的多糖成分均为 50 $\mu$ g。未添加佐剂。仅一家厂商生产以硫柳汞为防腐剂的多人份瓶装疫苗。脑膜炎球菌多糖疫苗接种于 $\geq 2$  岁的人员,仅需接种一剂；其中多数采取皮下接种的方式。

脑膜炎球菌多糖疫苗的不良反通常较轻微；最常见的不良反应是注射部位疼痛和红斑 1~2 天，发生率为 4%~46%不等。不到 5%的受种者（主要是婴儿）可出现一过性发热。全身性变态反应（如，荨麻疹、气喘、皮疹）的发生率约为每 10 万接种剂次不到 0.1 例；另据报告，过敏反应在每 10 万受种者中的发生次数不到 0.1 例。神经系统的不良反应（如，惊厥、感觉丧失和感觉异常）也有报告，但并不常见。<sup>9</sup>除非受种者既往对此类疫苗的任何成分发生过严重的过敏反应，否则，此类疫苗的使用无禁忌证，包括孕妇和免疫缺陷者。

<sup>15</sup> Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine (Amendment 1999).

In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fiftieth report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 904). (见

[http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/WHO\\_TRS\\_904\\_Amendment1999\\_meningA2.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/WHO_TRS_904_Amendment1999_meningA2.pdf).)

<sup>16</sup> Recommendations for the production and control of group C meningococcal conjugate vaccines (Addendum 2003). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-third report. Geneva, World Health Organization, 2004, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 926). (Available at

[http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/Annex%203%20\(90-94\)TRS926meningC2003.Pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/Annex%203%20(90-94)TRS926meningC2003.Pdf).)

<sup>17</sup> Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines (WHO/BS/06.2041). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/MenA%20Final%20BS204102.Nov.06.pdf>, 访问日期: 2011 年 11 月).

<sup>18</sup> Goldschneider I et al. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 1969, 129:1307–1326.

<sup>19</sup> Borrow R et al. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*, 2005, 23:2222–2227.

<sup>20</sup> Auckland C. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *The Journal of infectious diseases*, 2006, 194:1745–1752.

A 群和 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的免疫原性和临床效力已被充分证实。一项针对免疫原性的 Cochrane 综述显示，A 群多糖疫苗在≥2 岁的儿童和成人中有明确的短期保护效力，保护率可达 85%~100%。<sup>21</sup> 尽管 A 群多糖即便在 3 月龄的婴儿中也可诱导抗体应答，但直至 4~5 岁后才会达到与成年期相当的水平。C 群疫苗组分在年龄低于 18~24 月龄的受种者中免疫原性很低，且在婴儿和成人中复种 C 群多糖疫苗后有低免疫应答现象，尤其是在反复接种次数超过一次的情况下。W135 群和 Y 群多糖在成人和 2 岁以上儿童中应用是安全的，并具有较高的免疫原性。<sup>9</sup>

如不同血清群的脑膜炎球菌多糖以二价疫苗、三价疫苗或四价疫苗的形式同时接种，可诱导出独立的群特异性免疫应答。

多项研究已证实脑膜炎球菌多糖疫苗具备较高的保护效力。这些研究主要是在封闭但脑膜炎球菌病风险较高的人群（如患病个体的家庭密切接触者以及入伍新兵）中开展。<sup>22,23</sup> 这些疫苗也已成功地应用于暴发控制，<sup>24</sup> 但它们似乎对鼻咽部的携带没有明显影响。<sup>25,26</sup>

在 <4 岁的儿童中接种一剂次该疫苗后，特异性抗体水平及临床保护效力在前 2~3 年内急剧下降；而在学龄儿童和成人中，单剂次 A 群和 C 群多糖疫苗所提供的保护效力可持续 3 年以上。<sup>9</sup> 经过 3~5 年后，如相关人员仍有暴露于脑膜炎球菌的风险（包括医务工作者），可接种一次加强剂次。

一项试验探讨了在疫苗短缺的情况下降低疫苗剂量的可行性。<sup>6</sup> 该研究在乌干达开展，纳入了既往未接种过该疫苗的志愿者。其结果证实，就 A 群、W135 群和 Y 群而言，使用 1/5 的剂量与全剂量相比显示了非劣效性；不过，这一结论不适用 C 群。<sup>27</sup>

部分国家（如中国、沙特阿拉伯和叙利亚）已将脑膜炎球菌多糖疫苗纳入本国的常规免疫接种规划。不过，在其他国家，该疫苗一般用于控制暴发的突击接种、用于前往脑膜炎球菌病发病风险较高地区的旅行者（含麦加朝圣者）、以及为免疫缺陷者提供保护。

## 结合疫苗

目前获上市许可的脑膜炎球菌结合疫苗为单价疫苗（A 群或 C 群）或四价疫苗（A、C、W135 和 Y），此外还有基于 b 型流感嗜血杆菌/脑膜炎球菌 C 疫苗的联合疫苗（HibMenC）。

这些疫苗的载体蛋白结合物有白喉类毒素（或白喉毒素无毒突变体 CRM197）和破伤风类毒素。英国于 1999 年引进了 C 群结合疫苗。此后，四价疫苗（A, C, W135, Y）和单价 A 群结合疫苗也获得了上市许可。许多国家已在本国的常规免疫规划中引进了结合疫苗。

所有脑膜炎球菌结合疫苗均有良好的安全性。无论是在临床试验期间还是在上市后监测中，均未发现这些疫苗伴有任何严重的不良反应。注射部位可出现红斑、肿胀、疼痛。此种

---

<sup>21</sup> Patel M et al. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. Cochrane database of systematic reviews, 2005: CD001093.

<sup>22</sup> Greenwood BM et al. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. British medical journal, 1978, 1:1317-1319.

<sup>23</sup> Biselli R et al. Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. Vaccine, 1993, 11: 578-581.

<sup>24</sup> Rosenstein N et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. JAMA: + the journal of the American Medical Association, 1998, 279:435-439.

<sup>25</sup> Dellicour S, Greenwood BM. Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci. Tropical Medicine and International Health, 2007, 12:1409-1421.

<sup>26</sup> Grading of scientific evidence – Table I (effect of meningococcal vaccines on mucosal carriage). 见 [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal_grad_carriage.pdf).

<sup>27</sup> Guerin P et al. Immunogenicity of fractional doses of tetravalent a/C/Y/W135 meningococcal polysaccharide vaccine: results from a randomized non-inferiority controlled trial in Uganda. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2008, 2: e342.

反应通常可于接种后首日出现，持续 1~3 天。在罕见的情况下，儿童在接种后可在短期内出现发热或激惹。<sup>3,28</sup>

### 单价 C 群结合疫苗（MenC 结合疫苗）

这些疫苗含 10 μg 的 C 群寡聚糖，与 12.5~25.0 μg 载体（白喉类毒素、CRM-197 或破伤风类毒素）相结合；单剂包装不含防腐剂。MenC 结合疫苗已被批准用于 2 月龄以上儿童、青少年和成人。2~11 月龄的婴儿分 2 次接种（每次 0.5ml），每次间隔至少 2 个月，约一年后接种一次加强剂次。<sup>29</sup>1 岁以上的受种者是否有必要接种加强剂次尚无定论；一般这些人仅接种一剂。在健康成人和青少年中开展的免疫原性研究显示，受试者在接种 MenC 结合疫苗一个月后，抗体几何平均滴度显著上升；<sup>30</sup>此外，此类疫苗在婴幼儿中同样具有很高的免疫原性。<sup>31</sup>无论 MenC 结合疫苗是与常规婴儿疫苗同时接种，还是单独接种，都表现出类似的抗体应答。<sup>32</sup>

在英格兰，MenC 结合疫苗的短期效力在青少年中为 97%(95% CI 77–99)，在婴幼儿中为 92%（95% CI 65–98）。<sup>33</sup>不过，此类疫苗的远期效力仍有问题，因为在婴儿期已完成 3 剂次免疫接种的儿童中，仅 8%~12% 在 4 岁时其 rSBA 滴度大于 1:8。<sup>34</sup>在一项纳入了 250 名儿童的临床试验中，在完成 MenC 结合疫苗初种 6 年后检测 rSBA 效价；初种年龄自 2 月龄至 6 岁不等。结果发现，仅 25%（95% CI 20–30）的受试者抗体的保护性滴度≥1:8。不过，这些人加强接种后非常有效；在接种加强剂次 1 年后，99.6% 的受试者 rSBA 滴度≥1:8。<sup>35</sup>

在一些监测系统较为完善的国家，长达 10 年的经验表明，在引进 MenC 结合疫苗后，C 群脑膜炎球菌病的发病率大幅下降。在英格兰和威尔士，首先开展大规模的 MenC 结合疫苗接种活动，继以常规婴儿免疫接种，从而使 C 群脑膜炎球菌病获得了持续控制，即使在婴幼儿血清学保护效力（rSBA 效价≥1:8）并不能持续太久。<sup>36</sup>尽管抗体滴度会持续下降，但仍有助于降低脑膜炎球菌病的发病率，这部分得益于鼻咽部脑膜炎球菌携带下降所形成的群体保护效果。<sup>37</sup>在澳大利亚、加拿大和荷兰都观察到了类似的情况。不过，在西班牙的部分地区，由于当地的初始强化免疫未扩展至 5 岁以上人群，与群体保护相关的证据较少。<sup>38</sup>

---

<sup>28</sup> 见 No 30, 2011, pp 317–324.

<sup>29</sup> Borrow R et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infection and Immunity*, 2003, 71:5549–5555.

<sup>30</sup> Goldblatt D et al. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185: 397–400.

<sup>31</sup> Southern J et al. Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2009, 16:194–199.

<sup>32</sup> Halperin S A et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: A randomized double-blind study. *Clinical and Investigative Medicine*, 2002, 25:243–251.

<sup>33</sup> Ramsay M E et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, 2001, 357:195–196.

<sup>34</sup> Borrow R et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186: 1353–1357.

<sup>35</sup> Perrett K P et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999–2000 and response to a booster: A phase 4 clinical trial. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 50:1601–1610.

<sup>36</sup> Campbell H et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 17:840–847.

<sup>37</sup> Trotter CL et al. Meningococcal vaccines and herd immunity: Lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8:851–861.

<sup>38</sup> Larrauri A et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*, 2005, 23:4097–4100.

可利用本文件提供的相关脚注，对评估 MenC 结合疫苗效力和安全性的科学证据进行分级。<sup>39,40</sup>

### 单价 A 群结合疫苗（MenA 结合疫苗）

MenA 结合疫苗于 2010 年获得上市许可，主要在非洲脑膜炎地带使用。该冻干疫苗含 10 $\mu$ gA 群多糖，与 10~33  $\mu$ g 破伤风类毒素相结合，以铝为佐剂，硫柳汞为防腐剂。MenA 结合疫苗被批准用于 1~29 岁人群。推荐单剂次肌肉注射，可诱导产生 A 群脑膜炎球菌的保护滴度抗体；与相应的多糖疫苗相比，该疫苗诱导的抗体滴度显著较高、持续时间也较长。<sup>41,42</sup> 目前尚不明确在完成初次接种后是否需要加强接种。如受种者既往已接种过含 A 群脑膜炎球菌多糖成分的疫苗，仍可接种该结合疫苗。

MenA 结合疫苗已在布基纳法索、马里和尼日尔的大规模疫苗接种运动中使用，并已被其他非洲脑膜炎带国家逐步引进。可利用本文件提供的相关脚注，对评估 MenA 结合疫苗效力和安全性的科学证据进行分级。<sup>43,44</sup>

### 基于 b 型流感嗜血杆菌/C 群脑膜炎球菌结合疫苗的联合疫苗（HibMenC）

基于 b 型流感嗜血杆菌/C 群脑膜炎奈瑟菌抗原（与破伤风类毒素结合）的联合疫苗近期已获准上市。临床试验一致表明，该疫苗是安全的，并可在目标人群中诱导出高水平的免疫力。为保持免疫力，该疫苗的制造商建议基础免疫接种 3 剂（分别在 2、4 和 6 月龄接种），在 12~15 月龄时再接种一次加强剂次。<sup>45,46,47</sup>

### 四价脑膜炎球菌结合疫苗

2005 年，一种以白喉毒素为载体蛋白的四价（A,C,W135,Y）脑膜炎球菌结合疫苗（A,C,W135,Y-D）获得上市许可。该疫苗最初获准用于 2~55 岁人群，仅接种一剂。其后，该疫苗的二剂免疫程序又获准应用于 9~23 月龄人群。该 A,C,W135,Y-D 疫苗含有相关血清群多糖各 4 $\mu$ g；分别与载体相结合。2010 年，第二个四价疫苗（与 CRM-197 相结合，故称 A,C,W135,Y-CRM）获准上市。在部分国家，该疫苗用于 2~55 岁人群；在其他国家，该疫苗用于 11 岁以上人群，没有年龄上限。第二种疫苗含 A 群多糖 10  $\mu$ g，含 C 群、W135 群和 Y 群多糖各 5 $\mu$ g；分别与载体相结合。这两种疫苗均未添加佐剂或防腐剂（单剂配方）。

在加拿大和美国，这两种四价疫苗均被推荐应用于 11~18 岁人群的常规免疫接种，并建议有选择性地应用于年龄在 2~55 岁的特定高危人群（如，无脾、末端补体成分缺乏、HIV 感染终末期、可能接触脑膜炎奈瑟菌的实验室工作人员）。

---

<sup>39</sup> Grading of scientific evidence – Table II a & b (efficacy of MenC conjugate vaccines). 见 [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC\\_grad\\_efficiency.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC_grad_efficiency.pdf).

<sup>40</sup> Grading of scientific evidence – Table III a & b (safety of MenC conjugate vaccines) 见 [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC_grad_safety.pdf).

<sup>41</sup> Kshirsagar N et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*, 2007, 25 (Suppl. 1):A101–107.

<sup>42</sup> Sow S O et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal a conjugate vaccine in Africans. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2293–2304.

<sup>43</sup> Grading of scientific evidence – Table IV a & b (efficacy of MenA conjugate vaccine). 见 [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA\\_grad\\_efficiency.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA_grad_efficiency.pdf).

<sup>44</sup> Grading of scientific evidence – Table V a & b (safety of MenA conjugate vaccine). 见 [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA_grad_safety.pdf).

<sup>45</sup> Pace P et al. A new combination Haemophilus influenzae type B and Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine for primary immunization of infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 2007, 26:1057–1059.

<sup>46</sup> Pace D et al. A novel combined Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine as a booster dose for toddlers: a Phase 3 open randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*, 2008, 93:963–970.

<sup>47</sup> Khatami A et al. Persistence of immunity following a booster dose of Haemophilus influenzae type b-meningococcal serogroup C glycoconjugate vaccine: follow-up of a randomized controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal*, 2011, 30:197–202.



美国同时也建议，所有既往接种过脑膜炎球菌疫苗的青少年应在 16 岁时接种一次加强剂次的四价结合疫苗。

免疫缺陷者是否需要接种多剂四价结合疫苗以及具体的接种次数仍有待进一步研究。在美国，对于免疫功能受损或有较高暴露风险的 9~23 月儿童，建议其间隔 3 个月接种二剂 MenACW135,Y-D。对于此类儿童，建议 3 年后接种一次加强剂次的本疫苗（或与之相当的疫苗），然后每隔 5 年接种一次加强剂次。<sup>48</sup>

一项随机对照试验对脑膜炎球菌 A,C,W135,Y-D 疫苗和四价脑膜炎球菌多糖疫苗进行了比较。两组各纳入 423 名年龄为 11~18 岁的受试者。在接种 28 天后，两组中 rSBA 几何平均滴度 (GMTs)  $\geq 128$  者所占比例均  $\geq 97\%$ ，就所有四个血清群而言同样如此。另一项相应的研究也获得了类似的结果。该研究的受试者年龄为 19~55 岁，其中 A,C,W135,Y-D 组 1280 名，多糖疫苗组 1098 名。<sup>49</sup>

一项研究在 2~10 岁的儿童中比较了两种四价结合疫苗 (A,C,W135,Y-D 和 A,C,W135,Y-CRM) 的安全性和免疫原性。<sup>50</sup>结果显示，两种疫苗均具有良好的免疫原性和耐受性。就所有四种血清群而言，A,C,W135,Y-CRM 与 A,C,W135,Y-D 相比显示了显著的非劣效性；就 C 群、W135 群和 Y 群而言，A,C,W135,Y-CRM 显著优于 A,C,W135,Y-D。

同时接种 A,C,W135,Y-D 和伤寒疫苗或破伤风-白喉疫苗并不会干扰伤寒疫苗或破伤风-白喉疫苗的免疫原性。<sup>49</sup>类似地，A,C,W135,Y-CRM 与麻疹-腮腺炎-风疹-水痘联合疫苗、破伤风-减毒白喉-百日咳联合疫苗 (Tdap)、或人乳头状瘤病毒 (HPV) 疫苗同时接种均不会产生血清学干扰。<sup>51,52</sup>然而，研究发现，七价肺炎球菌疫苗与 A,C,W135,Y-D 同时接种后，其免疫原性有所下降（尽管未低于公认的保护水平）。<sup>52</sup>

近期对最先获得上市许可的四价疫苗的有效性进行了估算，结果发现，在接种后 3~4 年内，有效率为 80%~85%。<sup>53,54</sup>

## B 群疫苗 (MenB 疫苗)

在研发能有效对抗 B 群脑膜炎球菌病的过程中，遇到了诸多挑战，因为自然状态下的 B 群多糖含有可能与人体抗原产生交叉反应的表位，且其免疫原性较差；此外，B 群脑膜炎球菌的其他潜在抗原靶极其多样化。此前基于特异性（克隆的）暴发菌株的外膜囊 (OMV) 开发过 B 群疫苗，并曾用于控制在古巴、新西兰和挪威发生的 B 群脑膜炎球菌病。随后，这些

---

<sup>48</sup> Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 2011, 60: 1018–1019.

<sup>49</sup> Bilukha OO et al. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC Surveillance Summaries: MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 2005, 54:1–21.

<sup>50</sup> Halperin S et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. Vaccine, 2010, 28:7865–78–72.

<sup>51</sup> Arguedas A et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. Vaccine, 2010, 28:3171–3179.

<sup>52</sup> Johnson DR. Menactra®. Infant Indication. ACIP Presentation Slides: June 2011 Meeting. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun11.htm>

<sup>53</sup> Macneil J R. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. The Pediatric infectious disease journal, 2011, 30:451–455.

<sup>54</sup> Grading of scientific evidence – Table VI a & b (efficacy of quadrivalent meningococcal conjugate vaccines). 见 [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal_grad_efficacy.pdf)

疫苗在拉丁美洲各国广泛使用。基于挪威暴发菌株制成的 B 群疫苗也已用于控制一次暴发；引发该暴发的菌株在遗传学上与导致法国诺曼底脑膜炎球菌病暴发的一种菌株密切相关。<sup>55</sup>

OMV 疫苗具有一定的免疫原性，但需要接种多个剂次（尤其是在婴儿），并且似乎只能诱导相对较短的保护期。目前正在积极研发新的疫苗抗原来防控 B 群脑膜炎球菌病。迄今已发现了若干荚膜亚单位蛋白，如 H 因子结合蛋白（fHbp）、奈瑟菌属粘附素 A（NadA）和奈瑟菌属肝素结合抗原（NHBA）等。由于此类疫苗所使用的蛋白质也见于其他脑膜炎球菌血清群，因此，此类疫苗可能具备预防 B 群和其他血清群的潜力。部分针对一种或多种此类抗原的候选疫苗目前已进入临床试验阶段。虽然初步的数据令人振奋，但其在防控脑膜炎球菌病中的作用仍有待核实。<sup>3</sup>

### 针对旅行者的免疫接种

旅行者如系从脑膜炎球菌病呈低度地方性流行的区域前往高度地方性流行或流行的国家，应接种脑膜炎球菌疫苗。如旅行者欲前往非洲脑膜炎地带，发生获得性感染的风险在干季最大；与当地人群长期接触者发生感染的风险也较大。有研究表明，从工业化国家前往发展中国家的旅行者中，脑膜炎球菌病的月均发病率为每百万人口 0.4 例，而在麦加朝圣者中，相应的数字约为每百万人口 2000 例。<sup>56</sup>

应针对每年一度前往麦加参加朝圣（Hajj）和副朝（Umrah）的朝圣者开展进一步的研究，以确定四价（A,C,W135,Y）疫苗在预防脑膜炎球菌病方面的作用。<sup>57</sup>

### 血清群替代

有研究表明，脑膜炎奈瑟菌可转换其多糖荚膜。例如，在 B 群和 W135 群菌株中均已鉴定出 ST11/ET37 血清型。此外，在加拿大、捷克共和国和太平洋西北地区（Pacific Northwest）均已检测到具有相同血清型和电泳型的不同脑膜炎球菌血清群（B 群和 C 群）。由此也引发了一种猜测：地方性流行株和流行株之间存在基因交换，且其频率要高于先前设想的程度。<sup>3</sup>

尽管存在这种顾虑，但从现有的证据来看，在引进脑膜炎球菌疫苗后，并未出现明显的替代性疾病。英国在 1999 年引进了 MenC 疫苗；其后，大量针对细菌携带状况的研究以及在疫苗引进后的监测表明，自 1988 年至 2005 年并未出现荚膜替代的迹象。这一观察时期涵盖了疫苗接种前的时期至大规模接种 MenC 疫苗 5 年后的时期。<sup>58</sup>在其他国家（如西班牙和意大利）开展的研究也得到了类似的结果。在这些国家，不同血清群（但具有相同电泳亚型）的强毒力株在开展脑膜炎球菌疫苗接种后并未显著增多；或者，在未开展大规模免疫接种前即已存在。<sup>59</sup>西班牙的一项研究评估了两次大规模免疫接种活动（1997 年开展的 A/C 多糖疫苗接种；2000-2008 年开展的 MenC 结合疫苗接种）可能产生的影响；结果显示，在整个研究期间，脑膜炎球菌的群落多样性保持相对稳定（相应的测定指标包括：血清型和克隆型的出现频率、等位基因的数量、多态位点和相关性指数）。<sup>60</sup>

---

<sup>55</sup> Caron F et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:455–463.

<sup>56</sup> Koch S et al. Meningococcal disease in travelers: vaccination recommendations. *Journal of Travel Medicine*, 1994, 1:4–7.

<sup>57</sup> International travel and health. Chapter 6: vaccine-preventable diseases and vaccines. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/ith/chapters/ith2011chap6.pdf>, 访问日期: 2011 年 11 月).

<sup>58</sup> Trotter CL et al. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:616–617.

<sup>59</sup> Stefanelli P et al. First report of capsule replacement among electrophoretic type 37 *Neisseria meningitidis* strains in Italy. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41:5783–5786.

<sup>60</sup> Vicente D et al. Influence of 2 vaccination campaigns on genetic diversity of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Northern Spain (1997-2008). *PLoS One*, 2009, 4: e8501.

## 接种脑膜炎球菌疫苗的成本效益

澳大利亚、加拿大（魁北克省）、荷兰、葡萄牙、瑞士和英国等六个国家在引进脑膜炎球菌结合疫苗前开展了经济学评价。各项研究一致认为，在儿童出生后第2年接种1剂要比在婴儿期接种3剂的方案具有更高的成本效益。<sup>61</sup>动态传播模型显示，成本效益最高（每挽救一个生命年的费用为567英镑）的策略是：在12月龄时常规接种一剂，同时，在所有18岁以下的儿童和青少年中开展“初始强化免疫接种活动”（catch-up）。如果把群体免疫效应考虑在内，该疫苗的成本效益还可进一步提高。<sup>62</sup>

一项研究评估了美国在青少年、幼儿和婴儿中接种A,C,W135,Y-D的效果。该研究采用静态模型，<sup>63</sup>得出结论认为，常规接种该疫苗可在接种队列中降低脑膜炎球菌病的疾病负担，但成本相对较高：每预防一个病例所需费用为32.9万~129.9万美元（中位数：63.3万美元），每预防一个死亡病例所需成本为240万~1090万美元（中位数：500万美元），每挽回一个生命年所需成本为6.9万~24.9万美元（中位数：12.1万美元）。

在脑膜炎球菌病呈高度地方性流行的国家，开展初始强化免疫接种活动的成本效益是美国各地开展的初始强化免疫接种活动和常规免疫接种规划的3倍以上。<sup>64</sup>此外，据估算，在美国大学一年级住校生中常规接种脑膜炎球菌疫苗的成本效益要高于在全体一年级学生（无论其住宿形式）中全部接种的方式。<sup>65</sup>

迄今尚无来自发展中国家的关于脑膜炎球菌疫苗成本效益的研究。

## 世卫组织的立场/建议

世卫组织建议，在侵袭性脑膜炎球菌病呈高度（每年>10例/10万人口）或中度（每年2~10例/10万人口）地方性流行的国家，以及在频繁发生脑膜炎球菌病流行的国家，应引进适宜的大规模脑膜炎球菌疫苗接种规划。在上述国家，脑膜炎球菌疫苗可通过常规免疫接种规划、补充免疫接种活动（SIAs）（例如，在暴发期间）、私营免疫接种服务等方式接种。各国可根据本国的流行病学和社会经济资源，选择并实施最适宜的防控策略。

在脑膜炎球菌病呈低度（每年<2例/10万人口）地方性流行的国家，建议对特定的高危人群[例如，居住在封闭社区（如寄宿学校或军营）中的儿童和年轻人]接种脑膜炎球菌疫苗。有暴露于脑膜炎球菌风险的实验室工作人员也应接种脑膜炎球菌疫苗。前往脑膜炎球菌病呈高度地方性流行的地区的旅行者应根据当地流行的菌群接种相应的疫苗。此外，应向所有免疫缺陷者提供脑膜炎球菌疫苗接种；所谓的免疫缺陷状况包括无脾、末端补体成分缺乏、HIV感染晚期等。

就每个国家而言，疫苗的选择取决于当地流行的脑膜炎球菌血清群（如系B群，还应确定具体的血清亚型）。

结合疫苗要优越于多糖疫苗，因其具备潜在的群体保护效应和较高的免疫原性，尤其是在2岁以下的儿童。结合疫苗和多糖疫苗均可安全有效地在孕妇中使用。

在使用结合疫苗时，推荐使用如下方案：首先在年龄为9月龄至18岁的儿童和青少年中开展大规模免疫接种活动，然后再将该疫苗纳入常规免疫接种规划。其他年龄段可基于监测数据，确定是否纳入大规模免疫接种活动：在非洲脑膜炎地带，MenA结合疫苗的适种年龄

---

<sup>61</sup> Welte R et al. The role of economic evaluation in vaccine decision making: focus on meningococcal group C conjugate vaccine. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23:855–874.

<sup>62</sup> Trotter CL et al. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Medical decision making*, 2006, 26:38–47.

<sup>63</sup> Shepard C W et al. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*, 2005, 115:1220–1232.

<sup>64</sup> Ortega-Sanchez IR et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46:1–13.

<sup>65</sup> Scott R D et al. Vaccinating first-year college students living in dormitories for meningococcal disease: an economic analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 2005, 23:98–105.

放宽至 1~29 岁。另一备选策略为：基于持续监测的结果，先使用结合疫苗开展大规模免疫接种，然后每隔 3~5 年在高危年龄组开展补充免疫接种活动。

单价 MenA 结合疫苗应接种于 1~29 岁年龄段，采用单针次肌内注射。该疫苗是否需接种加强剂次尚无定论。

单价 MenC 结合疫苗建议接种于≥12 月龄的儿童、青少年和成人，采用单针次肌内注射。2~11 月龄的儿童需要接种 2 剂次，间隔至少 2 个月；随后间隔 1 年接种一次加强剂次。如初种程序中断，应及时补种，但无须重复既往已接种的剂次。

对 12 月龄或之后接受基础免疫的健康个体，是否需要接种加强剂次以获得长期免疫保护目前尚无定论。

四价结合疫苗（A,C,W135,Y-D 和 A,C,W135,Y-CRM）应接种于 2 岁以上者，采用单剂肌内注射。A,C,W135,Y-D 也已获准用于 9~23 月的儿童，按 2 剂次程序接种，每次间隔 3 个月，首次接种年龄不低于 9 月龄。如初种程序中断，应及时补种，但无须重复既往已接种的剂次。

在部分国家，因经济资源有限或疫苗供应不足，导致脑膜炎球菌结合疫苗使用受到很大限制。在这些国家，可采用多糖疫苗来控制暴发。如发生 A 群或 C 群暴发，建议使用 A、C 二价多糖疫苗用于大规模免疫接种活动。不过，由于多糖疫苗在 2 岁以下的儿童中效力有限，因此，一旦确认发生 C 群暴发，应使用 MenC 结合疫苗来保护 2~24 月龄的儿童。类似地，在 A 群暴发期间，最好能应用 MenA 结合疫苗来保护 12~24 月龄的儿童。

对于 W135 群或 Y 群引发的脑膜炎球菌病暴发，应使用三价（A,C,W135）或四价（A,C,W135,Y）多糖疫苗。

脑膜炎球菌多糖疫苗应接种于≥2 岁的人员，采用单剂次接种；大多数多糖疫苗须皮下接种。对于暴露风险持续较高的人员（如某些医务工作者），可考虑在初免 3~5 年后接种一次加强剂次。

应开展进一步的研究以确定免疫缺陷者接种脑膜炎球菌疫苗的次数。

各国应明确本国脑膜炎球菌病的疾病负担，从而更妥善地使用现有疫苗。拟使用脑膜炎球菌疫苗的国家应建立监测系统，藉以确定本国的脑膜炎球菌病流行病学特点，其中应包括：脑膜炎球菌病临床病例的标准定义、病例和暴发的现场调查、鉴定和确诊脑膜炎奈瑟菌的实验室能力。在对侵袭性脑膜炎球菌病开展持续监测时，应着重明确反复开展大规模免疫接种活动的需求和时间安排。

目前在非洲脑膜炎地带各国正在开展的 A 群脑膜炎球菌病防控工作应尽快完成。世卫组织强调指出，正在引进 A 群脑膜炎球菌结合疫苗的国家应开展高质量的监测，以明确其对侵袭性脑膜炎球菌病的效果及脑膜炎球菌携带率下降后所获得的间接效益。利用此项工作所获成果，也可进一步加强这些国家的常规扩大免疫规划（EPI）和药物警戒基础设施。

世卫组织强烈建议各国针对基于蛋白质的抗 B 群疫苗开展进一步的研发和测试。过去数年间已有数起由 X 群脑膜炎球菌引起的疾病暴发，但目前尚无 X 群脑膜炎球菌疫苗，因此这一情况颇令人担忧。

一般认为 SBA 滴度（hSBA≥1:4 或 rSBA≥1:8）与 A、Y 或 W135 群脑膜炎球菌病的保护效力之间存在正相关，但这种相关性尚未获得充分证实。因此，当前应开展严格的临床 IV 期有效性研究，以进一步明确这种相关性是否适用于除 C 群之外的其他脑膜炎球菌血清群。

（Weekly Epidemiological Record. No.47, 2011, 86, pp. 521-539）