

轮状病毒疫苗：更新报告¹

轮状病毒在全球范围内都是幼儿严重腹泻性疾病的最常见病因。据 WHO 在 2004 年的估测数据，每年有 52.7 万 5 岁以下儿童死于疫苗可预防的轮状病毒感染，其中多数儿童生活在低收入国家。¹ 目前已有两种口服轮状病毒减毒活疫苗上市供应：Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) 和 RotaTeq (Merck & Co. Inc., West Point, PA, USA)。这两种疫苗均可安全有效地预防轮状病毒引发的胃肠道疾病。在 2007 年公布的轮状病毒疫苗立场文件¹中，WHO 建议，在效力资料提示接种轮状病毒疫苗后可产生重大公共卫生影响的区域——即主要在美洲和欧洲，可将轮状病毒疫苗接种纳入国家免疫接种规划。不过，在疫苗的有效性和安全性尚未在所有区域（尤其是在亚洲和非洲）获得证实之前，WHO 并不打算建议将轮状病毒疫苗纳入所有国家的国家免疫接种规划。¹

轮状病毒疫苗的临床试验已在亚洲和非洲的部分国家开展，对这些国家按不同的儿童死亡率进行了分层。参与此类试验的还包括卫生条件较差的国家以及腹泻性疾病所致死亡率较高、产妇 HIV 携带率较高的国家。Rotarix 已在马拉维和南非接受过评估；RotaTeq 已在非洲的加纳、肯尼亚和马里以及亚洲的孟加拉国和越南进行过研究。

2009 年 4 月和 2009 年 10 月，WHO 免疫战略咨询专家组(SAGE)审核了从非洲和亚洲的试验中所获得的关于轮状病毒疫苗免疫原性和效力的新资料，并审核了从萨尔瓦多(Rotarix)、尼加拉瓜(RotaTeq)和美国(RotaTeq)的疫苗获批后监测资料。^{2,3}此外，WHO 疫苗安全全球顾问委员会(GACVS)也审议了这两种疫苗的安全性。^{4,5}

本次更新对 2007 年的立场文件¹作出修订，并应与该文件参照阅读。鉴于现有的新证据，WHO 建议全球婴儿均应接种轮状病毒疫苗。

效力和有效性

在马拉维（该国 5 岁以下儿童死亡率较高）和南非（该国 5 岁以下儿童死亡率居中等水平）开展的一项随机、安慰剂对照的大型试验已于 2008 年 7 月结束。在该研究中，轮状病毒疫苗与口服脊髓灰质炎疫苗（OPV）和其他属于扩大免疫规划（Expanded Programme on Immunization, EPI）的疫苗共同接种；并未排除 HIV 阳性的婴儿，也不限制母乳喂养。经过一年的随访，在受试人群中 Rotarix 预防轮状病毒所致严重胃肠炎的总效力为 61.2% (95% CI, 44%~73%)，在南非为 76.9% (95% CI, 56%~88%)，在马拉维为 49.5% (95% CI, 19%~68%)。尽管该疫苗在马拉维的效力较低，但通过接种疫苗而防止的严重胃肠炎的发生次数（3.9/100 受种者）却要比南非（2.5/100 受种者）多，这是因为轮状病毒所致严重胃肠炎的发生率在马拉维的低龄婴儿中要高得多。²

¹ 见 No. 32, 2007, pp 285–296.

² 见 No. 23, 2009, pp. 220–236.

³ 见 No. 50, 2009, pp. 517–532.

⁴ 见 No. 5, 2009, pp 37–40.

⁵ 见 No. 32, 2009, pp. 325–332.

在 5 岁以下儿童死亡率较低或为中等的亚洲国家/地区（中国内地、中国香港特别行政区、中国台湾省；新加坡）开展的临床试验中，Rotarix 防止轮状病毒所致严重胃肠炎的总的效力为 96.1%。⁶

一项针对 RotaTeq 的试验也已有了初步结果；该试验是在非洲和亚洲开展的一项双盲、随机、多中心、安慰剂对照的 III 期效力试验，于 2009 年 3 月完成。在该研究中，在婴儿 6 周龄、10 周龄和 14 周龄时分别接种一剂疫苗或安慰剂。在该研究的设计中，分别分析在 3 个非洲国家（加纳、肯尼亚和马里）的研究地点汇总的结果以及从 2 个亚洲国家（孟加拉国和越南）的研究地点所汇总的结果。RotaTeq 与包括 OPV 在内的 EPI 疫苗共同接种；并未排除 HIV 阳性的婴儿，也不限制母乳喂养。在随访的第一年，该 3 剂次疫苗对轮状病毒所致严重胃肠炎的效力在非洲是 64.2%（95% CI, 40%~79%），在亚洲为 51.0%（95% CI, 13%~73%）。⁷

从表 1 可见，对轮状病毒所致严重胃肠炎的最高的保护效力是在 5 岁以下儿童死亡率分层（根据 WHO 制订的死亡率分层定义）中最低的人群（亦即死亡率最低的国家）。⁸

表 1 轮状病毒疫苗的效力：死亡率四分位数和国别

WHO 死亡率分层	5 岁以下儿童死亡率四分位数	效力预测值	开展过研究的国家
高	最高的四分之一	50%~64%	加纳、肯尼亚、马拉维、马里
中度	中等偏高的四分之一	46%~72%	孟加拉国、南非
	中等偏低的四分之一	72%~85%	越南、美洲区部分国家
低	最低的四分之一	85%~100%	美洲区、欧洲区和西太平洋区的部分国家

来自美国的观察性资料表明，该疫苗能有效预防 85%~95% 的轮状病毒所致严重胃肠炎。哨点实验室的监测数据证实，自从 2006 年引进 RotaTeq 以来，美国的轮状病毒活跃程度在过去两个流行季节中有所下降。在 2007~2008 流行季节，轮状病毒流行时间要比 2000~2006 流行季节推迟了 11 周，阳性病例检出数则比接种前减少了 64%。虽然与 2007-2008 流行季节相比，2008-2009 流行季节的阳性病例检出数有所上升、轮状病毒流行时间有所延长，但轮状病毒活跃程度在这两个流行季节均显著低于 2000-2006 期间的水平。这种下降在未接种 RotaTeq 的年龄组中也有所体现，提示 RotaTeq 可能具备潜在的群体免疫效应。⁹

⁶ Ad-hoc group of experts on rotavirus vaccines. Detailed review paper on rotavirus vaccines. Geneva, World Health Organization, 2009 (见: http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf; accessed November 2009).

⁷ Okwo-Bele JM. Report to SAGE on achievement of previous recommendations and progress highlights. Geneva, World Health Organization, 2009 (见: http://www.who.int/immunization/sage/Dir_report_26_Oct_09.pdf; accessed November 2009).

⁸ World health statistics 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (见: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf; accessed November 2009).

⁹ Reduction in rotavirus after vaccine introduction – United States, 2000-2009. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2009, 58;1146–1149 (Editorial note).

在尼加拉瓜引进 RotaTeq 疫苗一年后，开展了一项病例对照研究，结果显示，在 2 岁以下儿童中接种 3 剂次后，对轮状病毒所致一般疾病（需要收治入院或静脉输液）的保护率可达 46%（95%CI: 18%~64%）；对于轮状病毒所致严重腹泻的保护率为 58%（95%CI: 30%~74%）；对于轮状病毒所致极严重腹泻的保护则达 77%（95%CI: 39%~92%）。¹⁰

在萨尔瓦多使用的是 Rotarix 疫苗。2007-2008 年度的一项病例-对照研究显示，该疫苗能有效预防 74% (95% CI, 51%~89%)的轮状病毒所致严重胃肠炎和 88%(95% CI, 47%~97%)的轮状病毒所致极严重胃肠炎。⁶

在部分国家，百白破（DTP）疫苗是按 2 月龄、4 月龄和 6 月龄的程序接种的。在这些国家，研究已证实在 2 月龄和 4 月龄接种 2 剂次 Rotarix 可有效预防严重的轮状病毒所致胃肠炎。不过，对于 6 周龄和 10 周龄接种 2 剂次 Rotarix 的效力和有效性目前尚无相关资料。在南非，与在 6 周龄、10 周龄和 14 周龄接种 3 剂次的方案相比，仅在 10 周龄和 14 周龄接种 2 剂次导致疫苗效力有所下降，但两者不具有统计学差异（表 2）。不过，类似的结果并没有在马拉维观察到。目前 RotaTeq 只采用 3 剂次的接种方案。

表 2 Rotarix 轮状病毒疫苗的效力：剂次方案（马拉维和南非）^a

剂次方案	国家		
	马拉维和南非	南非	马拉维
2 剂次（10 周龄和 14 周龄）	58.7 (36~74)	72.2 (40~88)	49.2 (11~71)
3 剂次（6 周龄、10 周龄和 14 周龄）	63.7 (42~77)	81.5 (55~94)	49.7 (11~72)

a 表内数值为效力（%）（95%可信区间）。

安全性

轮状病毒疫苗注册试验中，首剂 RotaTeq 的接种年龄范围为 6~12 周龄，而首剂 Rotarix 的接种年龄范围则为 6~14 周龄（在拉丁美洲）或 6~15 周龄（在欧洲）。接种最后一剂的最大年龄：RotaTeq: 32 周龄；Rotarix: 24 周 6 日。¹¹ ¹²RotaTeq 在美国的注册后资料提示，如果首剂轮状病毒疫苗是在推荐的年龄段（6-12 周龄）接种的，接种后发生肠套叠的风险并不会升高。

2008 年 12 月，GACVS 审核了从 Rotarix 和 RotaTeq 的 III 期效力研究中获得的有关安全性的资料，并审核了从澳大利亚、拉丁美洲和美国获得的上市后安全性资料。GACVS 得出结论认为，这两种疫苗是安全的；虽然一度上市、后又退市同类产品 RotaShield（一种四价重配轮状病毒疫苗；生产厂商：Wyeth Lederle, Philadelphia, PA, USA）曾被发现与肠套叠风险存在相关性，但现在已可以很有把握地说，Rotarix 和 RotaTeq 不存在此类风险。⁴2009 年 6 月，GACVS 宣称，并无

¹⁰ Patel M, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *Journal of the American Medical Association*, 2009, 301:2243–2251.

¹¹ Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

¹² Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.

资料直接支持下述假设：“如果轮状病毒疫苗首剂接种时间超出 6~15 周龄的年龄范围、第 2 剂接种时间超过 32 周龄，发生肠套叠的风险就会增加。”⁵

来自多个地区的观察显示，轮状病毒疫苗并不会明显干扰 OPV 或其他儿童期疫苗的免疫原性或安全性。然而，OPV 似可对首剂轮状病毒疫苗的免疫应答产生某种抑制效应；不过，在接种后续剂次后这种干扰效应基本消失。疫苗并未对已感染 HIV 的婴儿以及由 HIV 阳性产妇所产婴儿的临床状况造成影响。¹³

WHO 的建议

WHO 建议，所有国家均应在国家免疫规划中纳入供婴儿使用的轮状病毒疫苗。WHO 强烈建议腹泻性疾病所致死亡占 5 岁以下儿童死亡 10% 及以上的国家引进轮状病毒疫苗。³

WHO 建议，RotaTeq 或 Rotarix 的首剂接种时间应在 6~15 周龄之间。接种最后一剂的最大年龄建议为 32 周龄，这对 RotaTeq 或 Rotarix 均适用。

WHO 建议，2 剂次的 Rotarix 应与第一剂和第二剂 DTP 同时接种，而不要和第二剂和第三剂 DTP 同时接种。这样做有助于最大程度地提高轮状病毒疫苗接种率，并避免接种时间过晚错过最佳接种时机。这一接种程序将会根据未来获得的新资料重新予以审定。

WHO 重申，轮状病毒疫苗是减少轮状病毒所致严重腹泻、降低儿童死亡率的重要手段。轮状病毒疫苗的使用应纳入腹泻性疾病综合防控策略，其中包括改进环境卫生和卫生设施、补锌、基于社区的口服补液疗法、病例管理的全面改进等。¹⁴

(Weekly Epidemiological Record. No.51-52, 2009, pp. 533-537)

¹³ Steele AD et al. Co-administration study in South African infants of a live-attenuated oral human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines. Vaccine [Epub ahead of print], 8 September 2008 (doi: 10.1016/j.vaccine.2008.08.034; accessed December 2009).

¹⁴ Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Geneva, UNICEF and World Health Organization, 2009
(见: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241598415/en/index.html; accessed November 2009).