



## 风疹疫苗：世卫组织立场文件

依据为各会员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世卫组织（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，并就如何在全球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，并且自 2006 年起，由世卫组织免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可<sup>1</sup>。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。

本文件用于取代世卫组织于 2000 年 5 月在《疫情周报》上公布的关于风疹疫苗的首个立场文件<sup>2</sup>。本文件反映了风疹疫苗领域的最新进展，为各国在国家免疫接种程序中引进和使用含风疹成分的疫苗提供了最新的指导意见。

SAGE 在 2011 年 4 月召开的会议上也讨论了关于风疹疫苗使用的建议。该会议上提出的证据可参见：<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；更详尽的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还可获取分级表，利用这些分级表可以评估一些重要结论所用的科学证据的质量。

## 背景

### 流行病学

风疹是一种急性病毒感染，通常病情轻微，在全球范围内一般仅影响易感儿童和年轻成人。风疹的公共卫生重要性，主要在于其病毒可能致畸（见下文）。随着风疹疫苗免疫接种策略的实施，风疹发病率在许多国家均已显著下降；自 2009 年起，世卫组织美洲区域的风疹病毒流行已被阻断。

风疹的发生具有季节性，且每 5~9 年发生一次流行。然而，风疹流行的程度和周期性无论在发达国家还是在发展中国家，变化都很大。

如果风疹感染恰好发生在妊娠前或孕早期，则很可能导致流产、死产或先天性缺陷[即先天性风疹综合征（congenital rubella syndrome, CRS）]<sup>3,4</sup>。对风疹易感的育龄期妇女所占比例高的国家，先天性风疹综合征的发病风险最高。易感人群比率在国家间及国家内部差异很大，这主要反映了流行病学和社会经

<sup>1</sup> 详见 <http://www.who.int/immunization/sage/en/>。

<sup>2</sup> 见 No. 20, 2000, pp. 161–169。

<sup>3</sup> Miller E et al. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 1982, 2:781–784。

<sup>4</sup> Enders G et al. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet*, 1988, 1:1445–1447。

济学差异以及城乡差异。在引进风疹疫苗之前，风疹呈地方性流行时，发病率为 0.1~0.2/1000 活产儿，发生周期性流行时可达 0.8~4/1000 活产儿<sup>5,6,7,8</sup>。

大规模的流行可导致高发病率。美国 1964~1965 年发生风疹流行时，估计风疹发病 1,250 万例，引发脑炎 2,000 多例，胎儿死亡 11,250 多例，先天性风疹综合征 20,000 多例，耳聋 8,000 多例，另有 3,580 名儿童失明，1,800 名儿童精神发育迟滞<sup>9</sup>。

据估算，在 2008 年前尚未引进含风疹疫苗（rubella-containing vaccines, RCVs）的区域，先天性风疹综合征的疾病负担可能较高。例如，1996 年非洲区域发生先天性风疹综合征约 22,000 例[95%可信区间(CI): 6,127-51,472]，东南亚区域约 46,000 例（95%CI: 1,016-168,910），西太平洋区域为 12,634 例（95%CI: 1,545-21,396）。上述区域仅有为数不多的国家在 2008 年前引进了含风疹疫苗。因此，这些地区目前的先天性风疹综合征疾病负担可能与 1996 年的估算值很接近<sup>10</sup>。在 1996 年至 2008 年期间实现了较高风疹疫苗接种率的地区，其先天性风疹综合征的发病率已显著下降。在过去的十年间，许多发达国家和一些发展中国家通过大规模的风疹疫苗接种，已大幅度降低甚至几乎消除了风疹和先天性风疹综合征<sup>11</sup>。

## 病原体

风疹病毒是一种包膜病毒，属风疹病毒科，为单链 RNA 病毒，仅有一种血清型，与其他包膜病毒无交叉反应。人类是已知的唯一宿主。风疹病毒通过呼吸道传播，一开始在鼻咽部黏膜及局部淋巴结复制，潜伏期为 12~23 天，平均 18 天。患者在接触病毒后 5~7 天会出现病毒血症，病毒播散到不同器官。在出现皮疹的前一周和出现皮疹后两周，可在鼻咽分泌物中检出风疹病毒，出现皮疹后 1~5 天排毒量最高。孕妇体内病毒会感染胎盘和正在发育的胎儿。患有先天性风疹的婴儿出生后一年或更长的时间里可以通过咽部的分泌物和尿液排出病毒<sup>12</sup>。

2005 年，针对野生风疹病毒基因型采用了一种新的系统命名方法<sup>13</sup>。基因型按系统进化分成两组，即 1 型和 2 型，其核苷酸有 8%~10% 的差异。目前，在已

---

<sup>5</sup> Cutts FT et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Part 1: burden of disease from CRS. Bulletin of the World Health Organization, 1997, 75:55–68.

<sup>6</sup> Lawn JE et al. Unseen blindness, unheard deafness, and unrecorded death and disability: congenital rubella in Kumasi, Ghana. American Journal of Public Health, 2000, 90:1555–1561.

<sup>7</sup> Robertson SE et al. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. Revista panamericana de salud pública, 2003,14:306–315.

<sup>8</sup> Thant KZ et al. Active surveillance for congenital rubella syndrome in Yangon, Myanmar. Bulletin of the World Health Organization, 2006, 84:12–20.

<sup>9</sup> Plotkin S et al. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008:467–517.

<sup>10</sup> Cutts FT et al. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. International Journal of Epidemiology, 1999, 28:1176–1184.

<sup>11</sup> 见 No. 44, 2008, pp 393–400.

<sup>12</sup> Best JM. Rubella. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2007,12:182–192.

<sup>13</sup> Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. Geneva, World Health Organization, 2004 ([http://www.who.int/entity/immunization\\_monitoring/Rubella\\_nomenclature\\_report.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_monitoring/Rubella_nomenclature_report.pdf), 访问日期: 2011 年 6 月)。

明确的 13 个基因型中，有 3 个（1E、1G 和 2B）在全球各地广泛分布，而其他各型则呈散发或仅局限于部分地区。

## 疾病

除先天性感染外，风疹是一种轻微的自限性疾病，通常发生于儿童。患者在暴露于风疹病毒后的第 2 周可出现前驱症状，其中包括发热（ $<39.0^{\circ}\text{C}$ ）、不适和轻度结膜炎，这在成人中尤为常见。其特征表现为耳后、枕部和颈后淋巴结肿大，通常可在出疹前 5~10 天出现。50%~80% 的风疹感染者可出现斑丘疹、红斑疹和瘙痒性皮炎。皮疹通常可持续 1~3 天，最先见于面颈部，随后扩散至全身。血清学研究显示，20%~50% 的风疹感染可无皮疹，或仅为亚临床表现。关节症状（关节炎、关节痛）通常持续时间较短，可出现在 70% 的成年女性感染者中，但在成年男性和儿童感染者中较少见。风疹感染后脑炎的发生率约为 1/6000，但偶有报道称可高达 1/500 和 1/1600。风疹引发的出血性表现和格林-巴利综合征罕见<sup>9</sup>。

### 先天性风疹综合征

如恰好在孕前或孕后 8~10 周内感染风疹病毒，90% 可引发多种胎儿畸形，且可导致流产或死产<sup>3</sup>。此后风险呈下降趋势，16 孕周后感染风疹病毒很少会造成胎儿畸形，尽管 20 孕周内发生感染仍可导致胎儿感音神经性听力缺损<sup>14</sup>。先天性风疹综合征所致的缺陷有：眼（如白内障、小眼畸形、青光眼、色素性视网膜炎、脉络膜视网膜炎）；听觉（如感音神经性聋）；心脏（如周围肺动脉狭窄、动脉导管未闭或室间隔缺损）；颅面部（如小头畸形）。患有先天性风疹综合征的新生儿一出生就可能有一些临床表现，包括脑膜脑炎、肝脾大、肝炎、血小板减少和长骨的放射透亮影（一种先天性风疹综合征特有的放射线表现）。血小板减少的并发症可导致新生儿死亡。先天性风疹综合征患儿可出现间质性肺炎。先天性风疹综合征患儿度过新生儿期后可能会出现严重的发育障碍（如视力和听力受损），且发生发育迟滞的风险较高，包括孤独症、I 型糖尿病和甲状腺炎。有些先天性风疹综合征患者还会出现类似于亚急性硬化性全脑炎的进行性脑病<sup>9</sup>。

## 天然获得性免疫

感染风疹后 14~18 天可检测出抗体，此时大约同步出现斑丘疹。免疫球蛋白 M（IgM）和免疫球蛋白 G（IgG）抗体滴度初起均出现上升，随后 IgG 持续处于较高滴度，而 IgM 抗体滴度迅速降低，8 周后一般已检测不出。T 细胞介导的风疹特异性免疫应答可在体液应答产生 1 周后出现，且细胞介导的免疫力似可持续终生。不过，在一些罕见的病例也观察到了经血清学证实的风疹再感染，且妊娠期再感染导致先天性风疹综合征的情况也有报告<sup>15</sup>。

---

<sup>14</sup> Grillner L et al. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th–24th weeks of gestation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1983, 15:321–325.

<sup>15</sup> The immunological basis for immunization series. Module 11: rubella. Geneva, World Health Organization, 2008 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848_eng.pdf); 访问日期：2011 年 6 月)。

虽然不同国家对达到保护水平的 IgG 抗体浓度的界定有所差异，但一般认为当 IgG 抗体滴度达到 $\geq 10$  IU/ml 即具有保护力<sup>15,16</sup>。

## 实验室诊断

风疹的常规实验室诊断优先采用血清学检测方法。急性期血清检测出风疹 IgM 抗体，或比较急性期和恢复期血清样本，风疹 IgG 抗体滴度明显增高，提示正在患病期或近期感染过风疹。使用 IgM 抗体检测试剂盒（例如，酶联免疫吸附测定,ELISA）偶尔会出现假阳性结果。在风疹较罕见的地区，血清学检测假阳性结果相对更为常见，因此有必要开展进一步的检验予以证实<sup>12</sup>。如无明确的临床表现（如，妊娠期常规开展的检测），对血清中检出 IgM 抗体进行解释时应倍加审慎。先天性风疹感染一般是在出生后数月内通过检测血清或唾液内的风疹 IgM 获得诊断。此外，也可采用逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）和风疹病毒分离来诊断先天性风疹感染。

目前，ELISA 因其灵敏度高、适应性强、自动化程度高而成为风疹抗体筛查和诊断最常用的方法<sup>17</sup>。然而，大部分针对风疹疫苗的早期研究以及血清流行病学研究采用的都是红细胞凝集抑制试验。乳胶凝集试验、单扩散溶血试验、空斑中和试验也可应用，但主要用于确诊。RT-PCR 是一种敏感度和特异性均很高的诊断工具。病毒分离较费人力且昂贵，不是常规的诊断方法。

## 风疹疫苗

目前已获上市许可的风疹疫苗大多数基于风疹病毒 R27/3 减毒株，在人二倍体细胞中传代。其他风疹减毒活疫苗如 Takahashi、Matsuura 和 TO-336 主要在日本使用，BRD-2 株疫苗主要在中国使用。

已上市的风疹疫苗既有单价配方，也有与其他抗原配制而成的联合疫苗（RCVs）。常用的 RCVs 包括麻疹/风疹二联疫苗（简称 MR）、麻疹/流行性腮腺炎/风疹三联疫苗（简称 MMR）和麻疹/流行性腮腺炎/水痘/风疹四联疫苗（简称 MMRV）。每剂 RCV 含有规定数量的感染单位（ $\geq 1000$ PFU 或 CCID50）<sup>18</sup>。如在+4°C 贮存，多数 RCVs 的保质期为 2~3 年。单价风疹疫苗、MR 和 MMR 应于+2°C ~ +8°C 下避光贮存。供 RCVs 使用的稀释液对贮存温度的敏感度不如其对应的疫苗那么高。稀释液通常贮存于室温下，除非其与疫苗共同包装。在后面一种情况下，稀释液应在冷链中（+2°C ~ +8°C）贮存。装有稀释液的锡林瓶不得冷冻<sup>19</sup>。（有关 MMRV 疫苗及其稀释液的贮存说明以及复溶疫苗的使用方法，可参阅相关的产品说明书。）

---

<sup>16</sup> Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. American Journal of Clinical Pathology, 1996, 106:170-174.

<sup>17</sup> Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/IVB/07.01). (Also available from [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/LabManualFinal.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf).)

<sup>18</sup> Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). Geneva, World Health Organization, 1994 (Technical Report Series No. 840): Annex 3. (见 [www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rubella/en/](http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rubella/en/).)

<sup>19</sup> WHO-UNICEF effective vaccine store management initiative: modules 1-4. Geneva: World Health Organization, 2004 (WHO/IVB/04.16-20). (Available from [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_IVB\\_04.16-20.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_04.16-20.pdf).)

## 接种程序

由于风疹疫苗接种单剂后即可诱导出较高的免疫应答率 ( $\geq 95\%$ )，且其保护力将长期存在<sup>20</sup>。因此，无须常规接种第二剂。然而，由于含麻疹疫苗和含流行性腮腺炎疫苗都需要接种第二剂，因此，多数国家都会接种两剂 MR 或 MMR。

RCVs 通常为皮下注射（但也可肌内注射）；接种年龄以 12~15 月龄为宜，但也可在 9~11 月龄的婴儿或年龄更大的儿童、青少年和成人中接种<sup>21,22</sup>。在多数国家，风疹疫苗是以 MR 或 MMR 的形式提供的，接种年龄按照麻疹疫苗程序；首剂通常在 9 月龄或 12~15 月龄接种，第二剂在 15~18 月龄或 4~6 岁时接种<sup>23</sup>。

在麻疹暴发期，RCVs 也可在低至 6 月龄婴儿中接种。鉴于有血清阳转率较低的可能性，6 月龄时接种的剂次不应计作有效剂次，儿童仍应按正常的国家免疫接种程序接种 RCVs 后续剂次。

## 免疫原性

所有已获上市许可的风疹疫苗在接种单剂后即可诱导出 95% 甚至更高的血清阳转率。RA27/3 株疫苗所诱导的抗体滴度与自然感染所诱导的抗体滴度很接近。临床试验表明，12 月龄及以上的易感人群接种单剂 RA27/3 株疫苗后，有 95%~100% 的受种者可产生抗体。不过，需要指出的是，免疫应答的速度可能较慢，因此最好在接种 6~8 周后再评估血清阳转率。有 5% 的受种者血清抗体未能转阳；这可能是因为他们当时已感染风疹，或（在幼龄婴儿中）体内存在母传风疹抗体<sup>14</sup>。

联合疫苗（如 MR、MMR 或 MMRV）对风疹抗原的免疫应答并不受疫苗其他成分的影响<sup>24,25,26,27</sup>。此外，不同配方的 RA27/3 疫苗与其他活疫苗或灭活疫苗同时接种时，其诱导的血清阳转率也很相似<sup>28</sup>。

## 效力和有效性

国际范围内获得上市资格的风疹疫苗（无论是单价疫苗还是联合疫苗），都已被证实能在全世界各地（包括风疹呈高度地方性流行的国家）极其有效地预

---

<sup>20</sup> Kremer JR et al. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees – a longitudinal study. *Vaccine*, 2006, 24:2594–2601.

<sup>21</sup> Goh P et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*, 2007, 35:326–333.

<sup>22</sup> Schoub BD et al. Measles, mumps and rubella immunization at nine months in a developing country. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990, 9:263–267.

<sup>23</sup> 见 No. 35, 2009, pp 349–360.

<sup>24</sup> Crowari P et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined measles-mumps-rubella vaccine: results of a multicentre trial. The Cooperative Group for the Study of MMR vaccines. *Vaccine*, 2000, 18:2796–2803.

<sup>25</sup> Tischer A et al. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine*, 2000, 18:1382–1392.

<sup>26</sup> Lieberman JM et al. The safety and immunogenicity of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children: a study of manufacturing consistency and persistence of antibody. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:615–622.

<sup>27</sup> Kuter BJ et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Human Vaccines*, 2006, 2:205–214.

<sup>28</sup> Shinefield H 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. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:287–292.

防风疹和先天性风疹综合征。在发生风疹暴发时，不同风疹疫苗的有效性约为 90%~100%。迄今仅中国台湾省曾在一次风疹暴发时针对 RCVs 开展了一项随机对照效力试验；其结果显示，RA27/3 株疫苗的效力为 95%。在免疫接种后 2~3 周可形成保护力，受种者之后未再出现风疹病例<sup>29</sup>。

通过接种 RA27/3 株疫苗，西半球已消除了风疹和先天性风疹综合征；部分欧洲国家也已实现和保持了很高的 RA27/3 株疫苗的接种率；这些都证明了 RA27/3 株疫苗的有效性<sup>30,31,32,33</sup>。

## 疫苗诱导的免疫力的持续时间和再次感染的风险

疫苗诱导的免疫力一般被认为可维持终生，但是风疹病毒抗体可能会降至可检测水平以下。数项研究探讨了接种 1 剂 RA27/3 株疫苗 10~21 年后保护力的存在状况，结果均证实血清保护率  $\geq 95\%$ <sup>34,35</sup>。“再感染”定义为既往抗体阳性者出现中抗体浓度急剧升高的状态。再感染情况非常罕见<sup>36</sup>；此外，如果既往接种过风疹疫苗的孕妇在孕 12 周之前发生风疹再次感染，出现先天性感染的风险并不高<sup>37</sup>。

## 疫苗的安全性和不良反应

接种 RA27/3 株风疹疫苗（无论是单价疫苗还是联合疫苗）后出现的不良反应一般均较轻微，尤其是在儿童中。常见的不良反应包括疼痛及注射部位发红、硬结。低热、皮疹、激惹、淋巴结肿大、肌痛和感觉异常也较常见。

儿童（约 0%~3%）和男性很少出现关节症状，不过，在易感成年女性中报告的关节痛达 25%，普通关节炎则为 12%。这些不良反应通常在疫苗接种后 7~21 天出现，可持续数天至 2 周。不良反应似乎仅见于风疹易感女性，而该人群最需要接种风疹疫苗。

在世卫组织美洲区域，通过大规模免疫接种运动为超过 2.5 亿的青少年和成人接种 MR，是消除风疹和先天性风疹综合征的一项策略。在这些国家开展的疫苗安全性监测未发现任何与 RCV 相关的严重不良反应。大规模的流行病学研究并未发现风疹疫苗和慢性关节病之间存在关联<sup>9,38</sup>。因此，对风疹疫苗不良

---

<sup>29</sup> Beasley RP et al. Prevention of rubella during an epidemic on Taiwan. HPV-77 and RA 27-3 rubella vaccines administered subcutaneously and intranasally HPV-77 vaccine mixed with mumps and-or measles vaccines. *American journal of diseases of children*, 1969, 118:301-306.

<sup>30</sup> Castillo-Solorzano C et al. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *Journal of Infectious Diseases*, 2003,187(Suppl. 1):S146-S152.

<sup>31</sup> Reef SE et al. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(Suppl. 3):S126-S132.

<sup>32</sup> Peltola H et al. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:796-803.

<sup>33</sup> Grading of scientific evidence – Table I (Protection against rubella and CRS). 见

[http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_protection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_protection.pdf).

<sup>34</sup> O’Shea S et al. Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10–21 years. *Lancet*, 1988, 2:909.

<sup>35</sup> Grading of scientific evidence – Table II (Duration of protection). 见

[http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_duration.pdf).

<sup>36</sup> Cusi MG et al. Possibility of reinfection after immunisation with RA27/3 live attenuated rubella virus. *Archives of Virology*, 1993, 129:337-340.

<sup>37</sup> Bullens D et al. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 2000, 39:113-116.

<sup>38</sup> Ray P et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *Vaccine Safety Datalink Team. Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:551-556.

反应的担心是没有依据的，不应因此而停止为那些风疹免疫状态不明的女性接种风疹疫苗。

就含 MR 成分的疫苗而言，血小板减少症在受种者中的发生率为 1/30,000（相比之下，风疹野病毒感染者血小板减少症发生率为 1/3,000）。一份 Cochrane 综述<sup>39</sup>包括了 31 项关于 MMR 接种效果的对照试验，其结论认为：该疫苗可能与接种 2 周内出现的良性血小板减少性紫癜、腮腺炎、关节/肢体症状和热性惊厥存在因果关系。暴露于 MMR 不太可能与克隆氏病或溃疡性结肠炎之间存在因果联系。在罕见的情况下，无菌性脑膜炎可能与含流行性腮腺炎疫苗成分的 RCVs 存在关联（不包括培养自 Jeryl-Lynn 株的流行性腮腺炎疫苗成分）<sup>40</sup>。接种 RA27/3 疫苗后过敏反应罕见。没有证据支持自闭症和 MMR 存在因果关系<sup>41</sup>。

比较分别接种 MMRV 四联疫苗与 MMR+水痘疫苗的上市后研究表明：在接种首剂后 7~10 天以内，MMRV 组发生热性惊厥的风险比 MMR+水痘疫苗高 4.3/10,000 剂[95%可信区间：2.6 - 5.6]<sup>42,43</sup>。接种第二剂后，MMRV 组热性惊厥的发生率未见增高。

## 禁忌证和注意事项

曾有 1000 多名易感女性因不了解自己已经怀孕而在孕早期接种了 RCV，但未见先天性风疹综合征病例报道<sup>9,44</sup>。不过，鉴于理论上存在（虽然从未经临床证实）致畸风险，原则上应避免孕妇接种风疹疫苗。应建议打算怀孕的妇女将妊娠计划延至接种风疹疫苗 1 个月后。在为女性接种风疹疫苗前，应询问其是否处于孕早期；不过，并不要求通过筛检来加以排除。女性在不了解已经妊娠的情况下接种了风疹疫苗，也不需要进行流产。

对新霉素、明胶或疫苗中其他组分有过敏史者不应接种风疹疫苗。严重免疫缺陷者（包括 HIV 感染晚期和艾滋病、先天性免疫疾病、恶性肿瘤和强化免疫抑制疗法）不能接种风疹疫苗。一项系统综述分析了风疹疫苗在停用化疗药物 6 个月后的急性淋巴细胞性白血病患者中诱导的免疫力；结果显示，72%~92%的患儿产生了风疹抗体，而未产生抗体者在再次接种后也产生了抗体<sup>45</sup>。尚无证据表明麻疹疫苗或风疹疫苗会严重抑制免疫系统而激活潜伏性结核或加剧活动性结核病。但已知患有活动性结核病的患者应在治疗后再接种。

---

<sup>39</sup> Demicheli V et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, (4):CD004407.

<sup>40</sup> Miller E et al. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. American Journal of Epidemiology, 2007, 165:704-709.

<sup>41</sup> DeStefano F et al. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. Expert Review of Vaccines, 2004, 3:19-22.

<sup>42</sup> Klein NP et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. Pediatrics, 2010, 126:e1- e8 ( <http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e1.long>, 访问日期：2011 年 6 月).

<sup>43</sup> Grading of scientific evidence – Table III (Safety). 见 [http://www.who.int/entity/immunization/rubella\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rubella_grad_safety.pdf).

<sup>44</sup> da Silva e Sá GR et al. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. Revista panamericana de salud pública, 2006, 19:371-378.

<sup>45</sup> van Tilburg CM et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. Leukemia, 2006, 20:1717-1722.

即使受种者体内已对 MMR 或 MMRV 中的一种或多种疫苗成分具备了免疫力，仍可接种 MMR 或 MMRV，因为现有的抗体可中和相应的毒株。全血或免疫球蛋白制品中存在的风疹抗体可能会干扰风疹疫苗的免疫应答<sup>46</sup>。如将 RCVs 与含麻疹成分的疫苗（MCV）联用，应同时遵守 MCV 的使用注意事项。此时，使用免疫球蛋白或其他含抗体的血液制品可能中和麻疹疫苗成分的效力，时间可长达 3~11 个月，具体视麻疹抗体量而定。如使用单组分风疹疫苗，接受血液制品者应至少等待 3 个月方可接种；如有可能，接种后 2 周内应避免使用血液制品。

使用人抗 Rh（D）免疫球蛋白通常不会干扰风疹疫苗的免疫应答，并且也不是产后疫苗接种的禁忌证。

轻度的并发感染一般不视作接种风疹疫苗的禁忌证；不过，如患者出现发热（>38.5°C）或其他提示严重疾病的体征，应延迟接种风疹疫苗。

## 接种风疹疫苗的流行病学影响

在儿童中引进风疹疫苗接种后，风疹感染者的平均年龄会上升；不过，一旦达到较高的接种率，所有年龄组的年龄别发病率均会出现下降。如果疫苗接种率较低——如，采取的是欠理想的、仅面向儿童的免疫接种规划或风疹疫苗接种仅由私营部门提供的情况下——风疹病毒的传播可能会减少，以致通常会受风疹感染的儿童仍保持易感性，直至进入青春期或成年期。在这种情况下，可通过数学模型预测先天性风疹综合征病例的增加<sup>47</sup>。在哥斯达黎加和希腊，儿童风疹疫苗接种率较低的情况持续一段时期后，出现了聚集性先天性风疹综合征病例<sup>48,49</sup>。不过，目前尚不清楚这些聚集性病例反映的持续增加的先天性风疹综合征发病率，是否高于风疹疫苗引进前的水平。哥斯达黎加和希腊在加强免疫接种工作后，都有效防止了聚集性先天性风疹综合征病例的进一步出现。

另一方面，当免疫目标人群仅为青春期女孩或育龄期妇女时，风疹的流行病学特征以及风疹病毒的传播基本不受影响，这是因为大多数感染发生在接种前。在采取此种策略后，先天性风疹综合征的发病率随着接种率的升高而呈线性下降。然而，仅凭该策略不可能消除先天性风疹综合征，因为这需要每个易感妇女都得到有效免疫。

接种疫苗后，不会发生风疹疫苗病毒人际传播或环境中传播。

## 预防风疹的目标和策略

接种风疹疫苗的主要目标是预防先天性风疹感染（含先天性风疹综合征），目前通常有两种 CRVs 使用方案。一种方案完全着眼于减少先天性风疹综合征，主要是对青春期女孩和/或育龄期妇女进行接种。另一种方案更具综合

---

<sup>46</sup> Siber GR et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *Journal of Pediatrics*, 1993,122:204–211.

<sup>47</sup> Anderson RM et al. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *The Journal of Hygiene*, 1983, 90:259–325.

<sup>48</sup> Jimenez G et al. Estimating the burden of congenital rubella syndrome in Costa Rica, 1996–2001. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:382–386.

<sup>49</sup> Panagiotopoulos T et al. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994–2003. *European Surveillance*, 2004, 9:17–19.



性，主要着眼于阻断风疹病毒传播，从而消除风疹及先天性风疹综合征。在实施后一种方案时，需要在儿童常规免疫接种程序中引进 RCVs，同时对年龄较大的风疹易感人群接种 RCV。各国可根据本国的风疹疾病负担和资源，选择开展覆盖包括成人在内的多年龄组大规模风疹疫苗接种运动，从而加快实现消除风疹目标。

世界卫生组织美洲区域已设定了在2010年前消除风疹和先天性风疹综合征的目标。该区域除了通过实施麻疹消除战略，包括针对各年龄组儿童开展的一次性大规模免疫接种活动，即“初始强化免疫”接种运动（catch-up campaign）、“保持高常规免疫接种率”（keep-up vaccination）以及针对新出生队列定期开展的“后续强化免疫”接种运动（follow-up campaign），美洲国家还增加了针对成年男性和女性的大规模 MR “加速强化免疫”接种运动（speed-up campaigns），以期加快实现消除风疹的目标。截至2011年4月，美洲区域最后一批地方性风疹病例仍为2009年2月出现在阿根廷的病例，目前本区域各国正在核实风疹和先天性风疹综合征是否确已消除。<sup>30,31</sup>美洲区域消除风疹的成就表明，原则上，在全球范围内消除风疹（正如麻疹那样）是可能的<sup>50</sup>。

1996年，仅83个世界卫生组织会员国在本国的免疫接种程序中使用 RCVs。此后，引进风疹疫苗接种的国家的数目稳步增长，大多数国家采取的是给2岁儿童接种 MMR 的方式。不过，风疹疫苗引进程度在世卫组织各区域间存在较大差异：截至2009年12月，193个会员国中有130个在国家免疫接种规划中使用 RCVs，其中包括非洲区域46个会员国中的2个（4%）、美洲区域35个会员国（100%）、东地中海区域21个会员国中的15个（71%）、欧洲区域的53个会员国（100%）、东南亚区域11个会员国中的4个（36%）以及西太平洋区域27个会员国中的21个（78%）<sup>51</sup>。另外63个仍未引进 RCVs 的国家，通过常规免疫接种和补充免疫接种活动（SIAs）提供两剂次的麻疹疫苗，使之成为加快减少麻疹死亡或区域消除麻疹工作的一部分。

就各区域制订的消除风疹目标来看，美洲区定于2010年前、欧洲区定于2015年前实现该目标；西太平洋区已制订了“加速风疹和先天性风疹综合征预防”（<1/10万活产儿）的目标。东地中海区域制订了先天性风疹综合征预防目标，但对那些已在国家免疫接种规划中纳入风疹疫苗的国家并未设定截止日期。非洲区域和东南亚区域都尚未制订风疹防控或消除目标。据估算，先天性风疹综合征病例数在非洲区域和东南亚区域最高；这两个区域的疫苗接种率也是最低的。不过，在这两个区域的部分国家，由于人口出生率和/或风疹传播率高，平均感染年龄偏低，反而可能导致其先天性风疹综合征的发病率较低<sup>10</sup>。

表1总结了为降低先天性风疹综合征发病率或消除风疹和先天性风疹综合征所应采取的疫苗接种策略（按接种队列划分）以及为实现消除目标所需的时间。如免疫目标人群仅为青春期女孩或育龄期妇女，可使先天性风疹综合征减少，但其成效与接种率成正比。各项获得良好实施的儿童免疫接种策略，最终

---

<sup>50</sup> Reef SE. Rubella and congenital rubella syndrome. Bulletin of the World Health Organization, 1998,76(Suppl. 2):156-157.

<sup>51</sup> 见 No. 42, 2010, pp. 413-424.

都可实现阻断传播、消除风疹和先天性风疹综合征，但是所需时间的长短不同。风疹疫苗接种策略实施越广泛，消除风疹和先天性风疹综合征所需的时间就越短。所以，如仅在幼儿（如 1~4 岁儿童）中实现较高的风疹疫苗接种率（如：>85%~90%），消除风疹和先天性风疹综合征需要历时 20~30 年；如在幼儿和青少年（如，1~14 岁儿童）中实现较高的接种率，则消除风疹和先天性风疹综合征需历时 10~20 年；如在幼儿、青少年和成人（如，1~39 岁人群）中实现较高的接种率，则可望在 10 年内消除风疹和先天性风疹综合征。

要在不同的国家和地区确定最适宜的目标和策略，应评估以下几个问题：风疹和先天性风疹综合征的疾病负担；易感者的年龄分布；拟实施策略的成本效果；预防风疹和先天性风疹综合征是否属于卫生工作的优先重点；是否有持续的财政支持。开展此类评估将有助于对风疹控制工作与卫生部门的其他优先任务进行比较，同时使成本效果评价更为精准。对于每一个既定目标，应确定实现该目标的具体时间框架。

决定是否在常规儿童免疫接种规划中引进风疹疫苗时，应根据常规免疫接种规划的能力而定。相应的评价指标包括：麻疹疫苗常规接种率；儿童免疫接种和成人免疫接种规划所具备的基础设施和资源；是否能保障注射安全；以及竞争性疾病的优先重点。

**表 1. 降低先天性风疹综合征(CRS)发病率或消除风疹及 CRS 的疫苗接种策略  
(按接种队列和实现消除目标所需时间划分)**

目标				
待接种 队列	减少 CRS	消除风疹和 CRS		
		在 20-30 年内实现 消灭目标的策略	在 10-20 年内实现 消灭目标的策略	在 10 年内实现 消灭目标的策略
育龄期 女性	常规免疫 接种或 SIAs	常规免疫接种或 SIAs	为不是既往免疫接 种运动目标的女性 提供常规免疫接种 或 SIAs	加速强化免疫接 种运动 <sup>c</sup>
1~4 岁 儿童		1 剂常规接种和定期 后续强化免疫接 种运动 <sup>a</sup> 或通过常 规免疫接种给予 2 剂次免疫接种	1 剂常规接种和定期 后续强化免疫接 种运动 <sup>a</sup> 或在初始强化 免疫接种运动 <sup>c</sup> 后通 过常规免疫接种给 予 2 剂次免疫接种	1 剂常规接种和 定期后续强化免 疫接种运动 <sup>a</sup> 或 在加速强化免疫 接种运动后通过 常规免疫接种给 予 2 剂次免疫接 种
5~14 岁儿 童			初始强化免疫接种 运动 <sup>b</sup>	加速强化免疫接 种运动
15~39 岁 青少年和 成人				加速强化免疫接 种运动 <sup>c</sup>

SIAs, 补充免疫接种活动。

<sup>a</sup> 后续强化免疫接种运动是指定期开展的大规模免疫接种运动, 针对的目标人群通常是上次大规模免疫接种运动结束后出生的儿童, 通常每 2~4 年在全国开展一次, 目标人群为 9~59 个月龄儿童。

<sup>b</sup> 初始强化免疫接种运动是指一次性的大规模免疫接种运动, 目标人群为 9 月龄至 14 岁的所有儿童。

<sup>c</sup> 加速强化免疫接种运动是指一次性的大规模免疫接种运动, 目标人群是大龄儿童、青少年和成人 (待接种的男性和女性的年龄组取决于该国引进疫苗的年份、后续强化免疫接种运动覆盖面、流行病学情况和生育率。)

## 监测工作要求

在风疹防控的各个阶段 (包括尚未引进 RCVs 的国家), 风疹监测应与麻疹监测系统相结合。开展此种一体化监测, 应明确风疹监测特有的要求, 因风疹在妊娠期影响尤大。因此, 应调查孕妇中出现的所有热疹病例。在尚未建立先天性风疹综合征常规监测系统的国家, 应在风疹暴发期开展主动监测。评估先天性风疹综合征疾病负担的其他方法还有: 查阅医院记录、开展聋/盲调查并

确定其致残原因、以及临床医生病例报告。世界卫生组织于 1999 年公布了先天性风疹综合征监测指南<sup>52</sup>，于 2003 年发布了相关标准<sup>53</sup>。

由于风疹控制工作在向“消除风疹”的目标发展，应提高监测系统的灵敏度和特异度。有条件时可定期开展血清阳性率调查，以监测免疫接种规划的效果。此类调查可包括在产前门诊就诊的女性中采集标本。应监测不同年龄组、不同性别的血清阳性率变化，从中获得的数据可用以确定是否有必要调整免疫接种策略。

## 成本效果

在高收入国家和中等收入国家，照护先天性风疹综合征病例耗资巨大，因此接种风疹疫苗是一项经济有效的策略<sup>54,55</sup>。在拉丁美洲和加勒比海地区的发达国家和欠发达国家，风疹疫苗的接种率达到了 80%以上。对风疹疫苗接种的成本效益分析证明，效益超过成本，风疹疫苗接种从经济学的角度来看是完全合理的，尤其是当其与麻疹疫苗接种联合实施时。<sup>56</sup>但是，在非洲和亚洲的低收入国家尚未开展过此类研究。

## 世卫组织关于风疹疫苗的立场

鉴于先天性风疹综合征现有的全球性负担和 RCVs 已被证实的效力和安全性，世卫组织建议各国把握“加快麻疹控制和消除行动”所带来的机遇，引进 RCVs。麻疹疫苗的投放策略提供了协同开展风疹疫苗接种的机会和推进消除风疹和先天性风疹综合征工作的平台。

所有尚未引进风疹疫苗的国家或正在通过常规免疫接种或 SIAs 提供 2 剂次麻疹疫苗的国家，应考虑在本国的免疫接种规划中纳入 RCVs。

风疹疫苗有两种常用方案。一种方案完全着眼于减少先天性风疹综合征，主要是对青春期女孩和/或育龄期妇女进行接种，以期提供个体保护。另一种方案更具综合性，主要着眼于阻断风疹病毒传播，从而消除风疹和先天性风疹综合征。为确保这一方案取得成功，风疹疫苗接种应与麻疹疫苗投放策略相结合，主要是使用 MR 或 MMR 等联合疫苗。

拟引进 RCVs 的国家应审核本国的风疹流行病学情况（包括人群易感状况），评估先天性风疹综合征的疾病负担，并将风疹/先天性风疹综合征的防控纳入公共卫生优先计划。各国在实施风疹疫苗接种之前，没有必要都去开展成本效益研究。从类似社会人文状况国家开展的研究中所获得的结果可以提供这

---

<sup>52</sup> Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella: field test version, May 1999. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/V&B/99.22). (另见 <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9934.pdf>.)

<sup>53</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). (另见 [http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_VB\\_03.01/en/index.html](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_VB_03.01/en/index.html).)

<sup>54</sup> Lanzieri TM et al. Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome after a large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999–2000. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:1116–1122.

<sup>55</sup> Irons B et al. Strategies to eradicate rubella in the English-speaking Caribbean. *American Journal of Public Health*, 2000, 90:1545–1549.

<sup>56</sup> Hinman AR et al. Economic analyses of rubella and rubella vaccines: a global review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:264–270.

方面的信息和教益。各国应根据本国的先天性风疹综合征疾病负担和现有资源，确定实现先天性风疹综合征防控的目标和时间框架（表 1）。

在儿童免疫规划中引进风疹疫苗，意味着一项长期承诺：达到和保持足够高的风疹疫苗接种率，确保持续降低先天性风疹综合征的发病率，并最终消除风疹和先天性风疹综合征。在儿童免疫规划中引进风疹疫苗之前，应在消除风疹和先天性风疹综合征方面获得强有力的政治承诺，并确保疫苗接种和监测工作都具备可持续的筹资机制。

对于仅以减少先天性风疹综合征为目标的国家而言，应通过常规免疫接种或 SIAs 对青春期和成年妇女开展接种。这一备选方案可为育龄妇女直接提供保护；不过，这种策略所能产生的影响在很大程度上受疫苗覆盖率的制约，且其受益对象仅限于目标年龄组人群。如果免疫规划尚未纳入婴幼儿接种风疹疫苗，风疹将仍会在环境中循环，导致孕妇继续暴露于该病毒和患先天性风疹综合征的风险。

对于正在实施消除风疹和先天性风疹综合征计划的国家来说，最适宜的方案是：先通过覆盖多个年龄组的大规模疫苗接种运动接种 MR 或 MMR，随后立即在常规免疫规划中纳入 MR 或 MMR。首剂 RCV 可在 9 月龄或 12 月龄时接种，具体取决于麻疹病毒传播水平。所有之后的后续强化免疫接种运动应使用 MR 或 MMR。此外，各国应通过常规免疫接种或大规模的免疫接种运动，为青春期女孩和/或育龄期妇女提供风疹疫苗接种。

如果在婴幼儿中风疹疫苗接种率持续偏低（如，风疹疫苗仅在私营部门中使用），育龄期妇女的风疹易感性就会升高，进而使先天性风疹综合征风险反而高于风疹疫苗引进之前的水平（悖理效应）。不过，如果风疹疫苗接种率足够高，风疹传播会明显减少或阻断，从而消除孕妇暴露于风疹的风险。

为避免这种导致先天性风疹综合征风险升高的潜在效应，各国应通过常规免疫接种和/或定期开展的 SIAs，在目标人群中至少接种 1 剂次 RCV，从而使风疹疫苗接种率达到和保持在 80% 以上（含 80%）。

各国可根据本国的风疹疾病负担和资源，选择开展覆盖包括成人的多年龄组大规模风疹疫苗接种运动，从而加快实现消除风疹目标。具体目标人群的确定要根据本国的人群易感状况、文化可接受性及操作可行性决定。

发生于医疗机构的风疹暴发会感染医务工作者和患者，因此为易感的医务工作者接种风疹疫苗至关重要。如易感个体前往某些国家旅行时存在暴露于风疹病毒的可能性，也可在出发前接种风疹疫苗。

由于风疹的传染性弱于麻疹，且即便只在 9 月龄时接种 1 剂次 RCV 也可达到 ≥95% 的保护效力，因此，如果能实现较高的接种率，那么只需接种 1 剂次风疹疫苗即可实现消除风疹的目标。不过，如风疹疫苗系与麻疹疫苗联合接种，可较容易提供第二剂次 RCV 接种，并使用与第一剂次相同的 MR 或 MMR。

RCVs 可与灭活疫苗同时接种。一般来说，活疫苗应同时接种或至少间隔 4 周后才能接种另一种。口服脊髓灰质炎疫苗则是一个例外。该疫苗可在 RCVs 接种前后的任何时间接种，而不会对两者诱导的免疫应答产生干扰。不过，如果在幼儿中同时接种 MMR 和黄热病疫苗，可能会出现某种干扰效应。在 2011

年发表的一项研究<sup>57</sup>中，在 12 月龄婴儿中采取了两种接种方案：一种是黄热病疫苗和 MMR 同时接种；另一种是先接种 MMR，30 天后再接种黄热病疫苗。结果显示，血清阳转率在前一种方案中显著较低（风疹，90%对 97%；黄热病，70%对 87%；流行性腮腺炎，61%对 71%）。不过，两组中麻疹的血清阳转率都在 98%以上。此外，抽血时间点在 MMR 受种者中（30 天对 60 天）存在差异，而在黄热病疫苗受种者中无差异，这可能也会影响 MMR 的血清阳转率。因此，比较审慎的做法是：在常规免疫规划中，应避免在 2 岁以下儿童中同时接种黄热病疫苗和 MMR。

除疫苗成分过敏史、妊娠和严重免疫缺陷外，风疹疫苗接种不存在其他禁忌证。鉴于理论上存在（虽从未经临床证实）致畸风险，原则上应避免孕妇接种风疹疫苗。应建议打算怀孕的妇女在接种后 1 个月内避免妊娠。

在接种风疹疫苗前或接种后不久使用血液或血液制品，可能会干扰疫苗效力。如仅使用风疹疫苗，接受血液制品者应至少等待 3 个月方可接种；如有可能，接种后 2 周内应避免使用血制品。如使用的是 MCV，使用免疫球蛋白或其他含抗体的血液制品可能中和 MCV 的效力，时间可长达 3~11 个月，具体视血液制品中存在的麻疹抗体量而定。

针对不同年龄组的青少年和成人开展的大规模风疹疫苗接种行动可能会导致临床血液供应量减少，因为受种者在接种风疹疫苗后 1 个月内不符合献血条件。<sup>58</sup>应采取专门措施，鼓励非目标人群（如，40 岁以上的成人）在大规模接种疫苗之前和之后立即主动献血，以确保血液供应。

针对风疹开展的现场和实验室监测应与麻疹监测系统整合。此外，也应启动针对先天性风疹综合征的监测。为记录风疹疫苗接种的影响，有必要开展有实验室支持的风疹和先天性风疹综合征监测，以及分子流行病学调查，详见世卫组织监测指南<sup>32</sup>。

开展大规模风疹疫苗接种后，应分年龄和地区统计疫苗接种率。婴儿和幼儿接种率的测量可以通过常规工作系统进行，但还需要开展额外的工作，以常规评估成人接种率水平。这样做有利于全程监测免疫规划的效果，并指导以后的免疫规划工作。

风疹易感性或免疫力只能通过血清学检测予以确定。可通过血清抗体阳性率研究（采用有代表性的抽样方法和可靠的实验室检测程序），监测人群风疹易感性并确定开展 SIAs 的目标年龄组。在这方面，产前血清学筛查是一种非常实用的监测工具。但是，由于血清学监测费用昂贵，应作为免疫接种率监督和开展风疹/先天性风疹综合征监测以外的辅助工具使用。不建议在接种风疹疫苗前对目标人群的易感性进行血清学筛查。

(Weekly Epidemiological Record. No.29, 2011, 86, pp. 301-316)

---

<sup>57</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. Vaccine, 2 June 2011 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.019

<sup>58</sup> Morice A et al. Accelerated rubella control and congenital rubella syndrome prevention strengthen measles eradication: the Costa Rican experience. Journal of Infectious Diseases, 2003, 187 (Suppl. 1):S158-163.