

云南省两市区脊髓灰质炎灭活疫苗接种情况调查^{*}

蒋 曦¹, 朱文兵¹, 王 静², 詹会莲³, 李 慧¹, 宋 杰¹, 董少忠^{1**}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 医学生物学研究所 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 云南 昆明 650118; 2. 昆明市五华区疾病预防控制中心, 云南 昆明 650118; 3. 丽江市疾病预防控制中心, 云南 丽江 674100)

[摘 要] **目的:** 分析云南省昆明市五华区及丽江市脊髓灰质炎疫苗 (PV) 接种情况及脊髓灰质炎灭活疫苗 (IPV) 在每个剂次中所占的比率及普及情况。**方法:** 从两地疾病预防控制中心儿童免疫规划信息管理系统中收集 2016 年 5 月~2017 年 7 月儿童 PV 接种数据, 应用描述性流行病学方法进行分析。**结果:** 2016 年 5 月~2017 年 7 月, 五华区共接种 PV 65 349 剂, 每一剂接种率均为 99% 以上, 第 1、2、3 及 4 次剂 IPV 所占比率分别为 86.02%、33.62%、26.30% 及 20.33%; 丽江市共接种脊髓灰质炎疫苗 21 962 剂, 每一剂次接种率均为 99% 以上, 第 1、2、3 及 4 次剂 IPV 所占比率分别为 39.75%、7.55%、8.20% 及 0.07%, 使用 IPV 种类多为 Sabin-IPV、Salk-IPV、DTaP-IPV/Hib, DTaP-IPV/Hib 所占比率最高 (62.63%, $\chi^2 = 9\,597.6$, $P < 0.001$); 丽江市 IPV 相对单一, 95% 为免费 Sabin-IPV, 五华区 IPV 接种率明显高于丽江市 ($\chi^2 = 22\,614.9$, $P < 0.001$)。**结论:** 昆明市五华区 IPV 接种率明显高于丽江市。

[关键词] 脊髓灰质炎疫苗; 脊髓灰质炎灭活疫苗; 接种; 云南

[中图分类号] R186 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)03-0297-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.03.011

Inoculation Situation of Inactivated Polio Vaccine in Two Urban Areas in Yunnan Province

JIANG Xi¹, ZHU Wenbing¹, WANG Jing², ZHAN Huilian³, LI Hui¹, SONG Jie¹, DONG Shaozhong¹

(1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research and Development on Severe Infectious Diseases, Kunming 650118, Yunnan, China;

2. Wuhua District Center For Disease Control and Prevention, Kunming 650118, Yunnan, China;

3. Lijiang Center For Disease Control and Prevention, Lijiang, 674100, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate inoculation situation of the polio vaccine (PV) and the proportion of inactivated polio vaccine (IPV) in each dose in Wuhua District of Kunming City and Lijiang City, Yunnan Province. **Methods:** The PV and IPV vaccination data of children from May 2016 to July 2017 were collected from the information management system of the Children's Immunization Program of the two local disease prevention and control centers. The descriptive epidemiological methods were used for analyzing data. **Results:** There were 65 349 PV doses in Wuhua District, and the inoculation rate of each dose was over 99%, and the percentages of IPV in the first, second, third and fourth dose were 86.02%, 33.62%, 26.30% and 20.33%, respectively. In Lijiang City, there were 21 962 PV doses in total, and the inoculation rate of each dose reached 99% or more, but the percentage of IPV in the first, second, third and fourth dose were 39.75%, 7.55%, 8.20% and 0.07%. In Wuhua District, the most commonly used IPV types are Sabin-IPV, Salk-IPV and DTaP-IPV/Hib, among them, DTaP-IPV/Hib reached 62.63% ($\chi^2 = 9\,597.6$, $P < 0.001$). In Lijiang City, 95% of IPV is free Sabin-IPV. IPV vaccination rate in Wuhua District is significantly higher than that in Lijiang City

^{*}[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2016-I2M-1-019)

^{**} 通信作者 E-mail: dszimbcams@163.com

网络出版时间: 2019-03-23 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190323.1455.011.html>

($\chi^2 = 22\ 614.9$, $P < 0.001$). **Conclusion:** The IPV vaccination rate in Wuhua District of Kunming City is significantly higher than that in Lijiang City.

[**Key words**] poliomyelitis vaccine; inactivated poliovirus vaccine; vaccination; Yunan

脊髓灰质炎病毒(Poliovirus)是对人类健康危害最大的病毒之一,根据抗原性不同可分为 I、II 及 III 型,3 个型别间无交叉免疫反应。迄今尚无有效的抗病毒药物治疗脊髓灰质炎,接种脊髓灰质炎疫苗(Polio vaccine, PV)是最有效的预防脊髓灰质炎方式。自 1988 年以来,全球脊髓灰质炎野病毒感染所导致的病例下降了 99.9%^[1],2013 年第 66 届世界卫生大会“尾声战略”首次提出到 2018 年同时消灭脊髓灰质炎野病毒和疫苗衍生病毒^[2],并要求停止使用口服脊灰减毒活疫苗(oral poliomyelitis vaccine, OPV)以消除因疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎(vaccine associated paralytic poliomyelitis, VAPP)^[3]、循环性疫苗衍生脊髓灰质炎病毒(circulating vaccine-derived polioviruses, cVDPVs)感染^[4]和免疫缺陷相关疫苗衍生脊髓灰质炎病毒(immunodeficient related vaccine-derived poliovirus, iVDPV)所致脊髓灰质炎。2016 年 5 月 1 日开始,全国开始调整 PV 接种程序由 1 剂脊髓灰质炎灭活疫苗(IPV)二价口服脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV 1 + 3 型, bOPV)组成。本文通过分析自 2016 年 5 月 1 日起云南昆明五华区 and 丽江市 PV 接种情况,了解免疫策略改变后云南不同地区 IPV 的普及情况。

1 材料与方法

1.1 研究对象

云南昆明市五华区和丽江市以及丽江市玉龙县(随机抽取)2016 年 5 月~2017 年 7 月接种脊髓灰质炎疫苗的儿童。

1.2 方法

1.2.1 相关定义 OPV 接种为接种 bOPV, IPV 接种为接种 Sabin-IPV、Salk-IPV、DTaP-IPV/Hib, PV 接种为接种 OPV 及 IPV; IPV 接种率 = 各剂次 IPV 接种总量/各剂次 PV 接种总量, Sabin-IPV 接种量 = 各剂次 Sabin-IPV 接种量/各剂次 IPV 接种总量(Salk-IPV、DTaP-IPV/Hib 类推)。

1.2.2 资料来源 分别从昆明市五华区疾病预防控制中心、丽江市妇幼保健院及玉龙县疾病预防控制中心儿童免疫规划信息管理系统中导出 2016 年

5 月~2017 年 7 月昆明市五华区、丽江市城区和玉龙县接种 PV 儿童的变量建立数据库,主要包括 PV 免疫接种情况:PV 各剂次接种情况、PV 各剂次 IPV 接种情况等类别情况,2016 年两地区各类 PV 主要有 tOPV(北京天坛生物制品所,批次 201509046-2、201511054-7 及 201512055-2)、bOPV(北京天坛生物制品所,批次为 201601003、201603032、201605068 及 201606082)、IPV(昆明医学生物学研究所,批次为 20160102、20160404、20160712、20160919 及 20160919;巴斯德研究所,批次为 M2002-1、M2003-1、M2074-1、M2075-1、M2083-1、M2082-1、M2191-1、M2190-1、M2139-1、M2144-1、M2153-1 及 M2138-1), 2017 年各类 PV 主要有 bOPV(北京天坛生物制品所,批次为 201606082、20160134、201611142 201612154 及 201703045;北京生物制品研究所,批次为 201704071 及 201710149)及 IPV(昆明医学生物学研究所,批次 IPV20160921、20161130、20170103、20170204、20170516、20170618 及 201708029;巴斯德研究所,批次为 M2204-1、NOA881M、NOA871M、NOA841M、NOD221M、POA291M、NOC971M 及 POA461M)。

1.3 统计学分析

借助 SPSS 19 和 GraphPad 软件,运用描述性流行病学方法对接种情况进行描述性分析;计数资料采用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2016 年 5 月~2017 年 7 月,昆明市五华区接种人数 57 259 名,共接种 PV65 349 剂,每一剂接种率均为 99% 以上,第 1 剂次(PV1)、第 2 剂次(PV2)、第 3 剂次(PV3)及第 4 剂次(PV4)的接种率分别为 99.92%、99.89%、99.87% 及 99.90%;丽江市接种人数 21 962 名,共接种 PV21 962 剂, PV1、PV2、PV3 及 PV4 的接种率分别为 99.86%、99.89%、100% 及 99.87%。见表 1。

表 1 昆明市五华区及丽江市各剂次 PV 接种率分布
Tab. 1 Coverage Rates of Poliomyelitis Vaccine by
Dose from May 2016 to July 2017 in Lijiang
and Wuhua District Kunming City

剂次	接种 PV (n, %)		
	五华区	丽江市	合计
PV1	15 178(99. 92)	6 952 (99. 86)	22 130(99. 89)
PV2	15 975(99. 89)	6 664 (99. 89)	22 639(99. 89)
PV3	14 063(99. 87)	4 986(100. 00)	19 049(99. 94)
PV4	12 043(99. 90)	3 360 (99. 87)	15 403(99. 89)

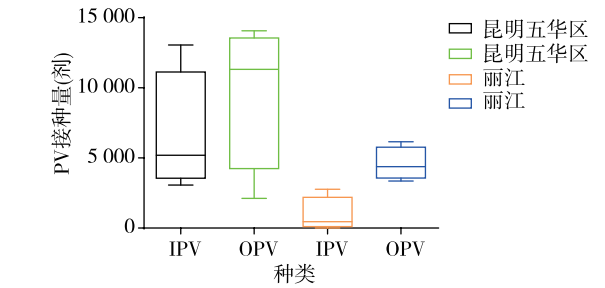


图 1 昆明市五华区及丽江市 PV 种类及剂次接种情况

Fig. 1 IPV types in two cities and dose numbers of each IPV type in four doses

表 2 丽江市和昆明市五华区 IPV 接种率剂次分布
Tab. 2 IPV inoculation rates in four doses

剂次	IPV 接种率 (n, %)	
	五华区	丽江市
PV1	13 056(86. 02)	2 764(39. 75)
PV2	5 370(33. 62)	503 (7. 55)
PV3	5 017(26. 30)	409 (8. 20)
PV4	3 073(20. 33)	2 (0. 07)

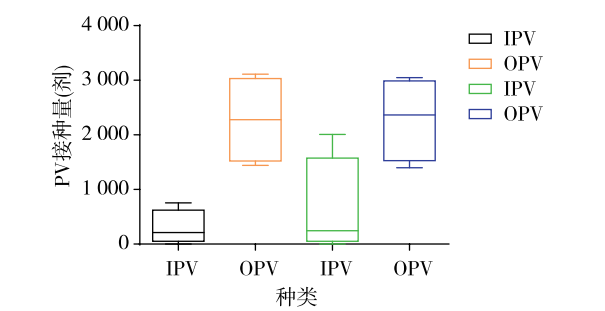


图 2 丽江市市区和郊县 PV 种类及剂次接种情况

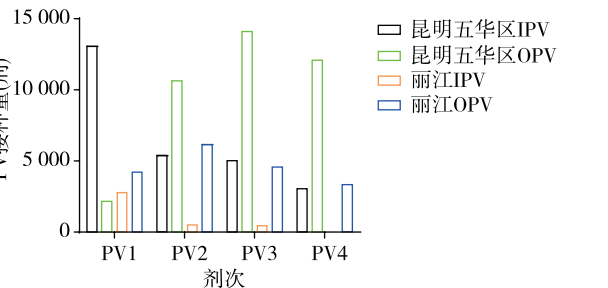
Fig. 2 IPV types and dose numbers of each IPV type in Linjiang city

2. 4 五华区 IPV 接种情况

2016 年 5 月 ~ 2017 年 7 月,昆明市五华区使用 IPV 中,Sabin-IPV、Salk-IPV、DTaP-IPV/Hib 所占比率分别为 33. 20%、4. 17%、62. 63%, Sabin-IPV

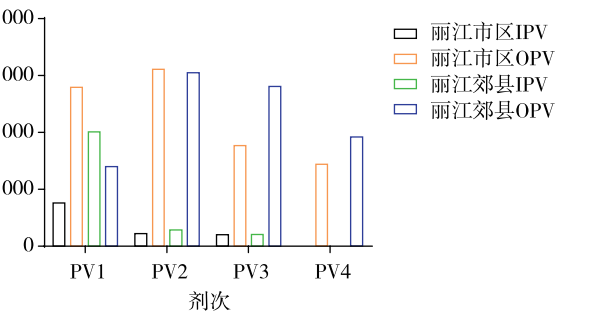
2. 2 IPV 接种情况

2016 年 5 月 ~ 2017 年 7 月,昆明市五华区 PV1、PV2、PV3、PV4 次剂接种脊髓灰质炎疫苗的 IPV 所占比率分别为 86. 02%、33. 62%、26. 30% 及 20. 33%;丽江市 PV1、PV2、PV3、PV4 次剂接种脊髓灰质炎疫苗的 IPV 所占比率分别为 39. 75%、7. 55%、8. 20% 及 0. 07%;丽江市 IPV 接种率低五华区,差异具有统计学意义($\chi^2 = 22\ 614. 9, P < 0. 001$)。见图 1、表 2。



2. 3 丽江市城区和郊县 IPV 接种情况

2016 年 5 月 ~ 2017 年 7 月丽江市接种脊髓灰质炎疫苗中,PV1 ~ PV4 使用 IPV 比率城区分别为 21. 31%、6. 62%、10. 30% 及 0. 14%, 郊县分别为 58. 95%、8. 47%、6. 83% 及 0%, IPV 接种率丽江市城区显著低于郊县,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4763. 9, P < 0. 001$)。见图 2。



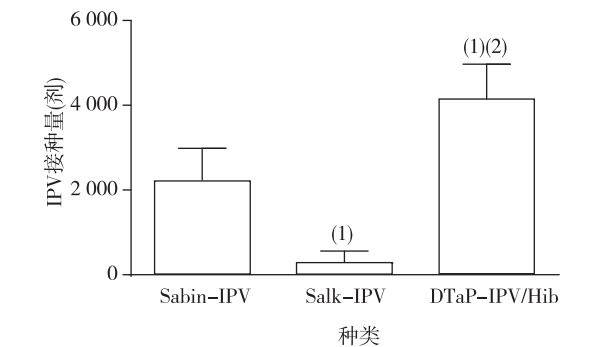
在 PV1 所占比率最高为 61. 88%, PV2 ~ PV 4 所占比率均 > 10%;DTaP-IPV/Hib 在 PV 各剂次比率分别为 35. 66%、88. 92%、88. 29% 及 89. 39%, PV2-PV 3 使用比率逐渐增加(表 3);Salk-IPV 接种

比比较低,均<10%(图3)。昆明市五华区所使用 IPV 种类比例比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 9597.6, P < 0.001$;丽江市所使用 IPV 基数较小,且大部分为 Sabin-IPV)。

表3 五华区 IPV 接种情况

Tab.3 The inoculation rate of each IPV type in four doses in Wuhua District of Kunming City

剂次	IPV 接种率(n,%)		
	Sabin-IPV	Salk-IPV	DTaP-IPV/Hib
PV1	8 079 (61.88)	321 (2.46)	4 656 (35.66)
PV2	306 (5.70)	289 (5.38)	4 775 (88.92)
PV3	329 (6.56)	259 (5.16)	4 429 (88.28)
PV4	90 (2.93)	236 (7.68)	2 747 (89.39)
合计	8 804 (33.20)	1 105 (4.17)	16 607 (62.63)



(¹)与 Sabin-IPV 比较, $P < 0.001$;(²)与 Salk-IPV 比较, $P < 0.001$

图3 昆明市五华区 IPV 接种情况

Fig.3 The numbers of IPV types in Wuhua District of Kunming City

3 讨论

OPV 的减毒株包括 Sabin I、II 及 III 型,于 1961 年经批准使用。OPV 长达 50 年的使用经验已证实它的安全性和有效性,并在很多国家推广使用,为控制全球范围内脊髓灰质炎病的发病和流行作出了不可磨灭的贡献。但是在 OPV 使用过程中所引发的 VAPP、cVDPVs、iVDPV 病例不断出现,2012 年,全球由 tOPV 中的 Sabin 病毒感染引起的麻痹性脊灰病例数首次超过野毒引起的病例数^[5]。只要脊灰野毒的衍生循环在自然界存在,任何一个国家都将面临因此类病毒感染而可能导致的麻痹性病例出现的风险^[6]。

Salk-IPV 自 1955 年在美国使用后,脊髓灰质炎的发病率从 1954 年的 13.9/100 000 下降到了 1961 年的 0.8/100 000^[7]。1987 年 Van Weael 等

^[8-9]改良病毒灭活工艺,推出了增强型 IPV (enhanced potency inactivated polio vaccine, eIPV), eIPV 展示了高效的血清阳转率,1 次接种后达到 90%,2 次接种后达到 100%^[10]。2015 年 1 月中国医学科学院医学生物学研究所自主研发的 Sabin-IPV 获得新药证书和药品批准文号,正式进入产业化生产^[11]。Sabin-IPV 是基于 Sabin 减毒株制备研发的新型脊髓灰质炎灭活疫苗,其安全性更高。

并且,在野毒株消灭后,仍有一些散在的小规模脊髓灰质炎爆发,致病病毒与疫苗株密切相关,保持高水平的脊灰疫苗接种率,能有效阻断脊灰病毒传播^[12]。1989 年丹麦、匈牙利、以色列、意大利改用先 IPV 后 OPV 免疫方案,并成功诱导了免疫应答和保护作用^[13]。英国的一项研究显示了混合免疫程序(仅使用 1 剂 IPV 后再加 2 剂 OPV)在免疫原性上具有优势^[13]。自 2016 年 5 月调整脊灰疫苗接种程序以来,中国处于由 OPV 免疫接种向 IPV 全程免疫接种过渡时期。杭州市 2010 - 2014 年出生儿童的全程 IPV 接种率达 97.52%,全程使用 IPV 的比例逐年增高^[14]。

本研究针对云南不同经济发展地区的脊髓灰质炎免疫儿童展开调查,主要选取了昆明市五华区 and 丽江市市区及郊县。昆明市为云南省会,经济发展在整个云南处于前列,五华区更是昆明市中心城区,经济发展水平较高。然而云南丽江地区地处中国边疆地区,卫生条件相对较落后。从本研究调查中可以明确看到昆明市五华区 IPV 接种比率显著高于丽江市。

国家免疫规划政策将疫苗接种区分一类苗、二类苗,一类苗由国家财政免费提供,要求完成接种率指标。二类苗“知情、自愿、自费”接种,受经济条件和群众意识水平影响大。昆明市 PV1 中 IPV 接种比率高达 85.89%:其中 Sabin-IPV 占 62%,DTaP-IPV/Hib 占 36%。PV2 和 PV3 中 DTaP-IPV/Hib 更是高达 89%。DTaP-IPV/Hib 为二类苗,说明昆明市五华区儿童接种 IPV 中有大部分是自费,这与家长对 DTaP-IPV/Hib 优越性的认知有关,且这也与昆明市经济条件好有显著关系。

然而整个丽江地区 IPV 接种比率均较低:PV1 中 IPV 比率为 38.9%,其余各剂均低于 10%;且大部分为 Sabin IPV。相反的是在第一剂次 IPV 接种比率上丽江郊县高于城区,可能原因为整个丽江地区 IPV 均供应不足,而且丽江市玉龙县疾控中心为丽江市 IPV 供应中心,故其 IPV 接种比率高于丽江

市区。Sabin IPV 为一类苗,接种率受供货影响大,由此可以推测若 IPV 供货充足,丽江等经济发展落后地区 IPV 接种比率将会提高。且据文献报道,I 型、II 型、III 型脊灰病毒的传播指数(RO)分别为 5.33、4.8 及 4,根据公式 $1 - 1/RO$ 可计算出阻断脊灰质炎病毒传播的脊髓灰质炎疫苗覆盖阈值分别为 81.23%、79.17% 及 75%^[15]。因此,IPV 的接种率低,理论上未接种 IPV 的儿童可能存在感染 II 型脊髓灰质炎病毒的风险,虽然自 1999 年以来,世界范围内未再检出 II 型脊髓灰质炎野毒株,但存在疫苗衍生株。另外,口服疫苗接种者排出的病毒也可能感染还未接受疫苗的儿童。

在 WHO 要求改变脊髓灰质炎疫苗免疫策略后,云南省昆明市和丽江市均停止使用 tOPV,改用 bOPV,并且都引入了 IPV。但是,由于两地经济水平差异较大,IPV 使用比率差异较为显著。云南省人均 GDP 约 28 800 元,大部分州市经济发展水平和丽江市差不多。本文可以为经济落后地区 IPV 接种率提供参考,经济落后地区应提高 IPV 供应量,使 IPV 接种率高于阻断脊灰质炎病毒传播的脊髓灰质炎疫苗覆盖阈值。

4 参考文献

[1] HENDERSON R H. The World Health Organization's plan of action for global eradication of poliomyelitis by the year 2000a[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 569(1):69-85.

[2] MANYA S, QAZI J. From pakistan a line of hope for 'The Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013 - 2018' [J]. *Infectious Diseases*, 2015, 48(2):1-2.

[3] GHENDON Y Z, SANAKOYEVA I I. Comparison of the resistance of the intestinal tract to poliomyelitis virus (sabin's strains) in persons after naturally and experimentally acquired immunity[J]. *Acta Virologica*, 1961, 22(3):234-239.

[4] PLATT L R, ESTÍVARIZ C F, SUTTER R W. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2014, 210 (suppl):380.

[5] WRINGE A. Implications of a Circulating Vaccine-Derived Poliovirus in Nigeria[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (25):2360-2369.

[6] MUNDEL T, ORENSTEIN W A. No country is safe without global eradication of poliomyelitis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(21):2045.

[7] STREBEL P M, SUTTER R W, COCHI S L, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease[J]. *Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1992, 14(2):568.

[8] VAN WEZEL A L, VAN S G, VAN D M P, et al. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments[J]. *Reviews of Infectious Diseases*, 1984, 6(S2):335-340.

[9] MONTAGNON B J, FANGET B, VINCENTFALQUET J C. Industrial-scale production of inactivated poliovirus vaccine prepared by culture of Vero cells on microcarrier [J]. *Reviews of Infectious Diseases*, 1984, 6 (S2):341-344.

[10] BERNIER R H. Improved inactivated poliovirus vaccine: an update [J]. *Pediatric Infectious Disease*, 1986, 5 (3):289-292.

[11] LIAO G, LI R, LI C, et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine made from sabin strains: a phase ii, randomized, positive-controlled trial [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2012, 205(2):237.

[12] LUO H M, ZHANG Y, WANG X Q, et al. Identification and control of a poliomyelitis outbreak in Xinjiang, China [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(21):1981-1990.

[13] 梁晓峰, 罗凤基, 封多佳, 等译. 疫苗学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:663-746.

[14] 刘艳, 许二萍, 王骏, 等. 浙江省杭州市 2010-2014 年出生儿童脊髓灰质炎疫苗接种分析[J]. 2016(4):410-413.

[15] DUINTJER TEBBENS R J, THOMPSON K M. Modeling the potential role of inactivated poliovirus vaccine to manage the risks of oral poliovirus vaccine cessation [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2014, 210 (S1):485-497.

(2018-12-25 收稿,2019-03-02 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳