

细菌性联合疫苗研究进展

徐颖华, 叶 强*

中国食品药品检定研究院 卫生部生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室, 北京 102629

摘要: 随着生物技术的发展, 在过去的几十年里越来越多细菌性联合疫苗被批准上市, 不仅提高了疫苗覆盖率和接种率, 而且减少疫苗管理上的各种成本, 同时也减少了由于多次免疫接种给接种者所带来的痛苦。就当前细菌性联合疫苗发展现状以及面临的挑战进行综述, 希望对国内细菌性联合疫苗的研发及免疫策略的优化提供一定参考。

关键词: 细菌性联合疫苗; 安全性; 有效性; 传染病

中图分类号: R978, R915 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 11-2276-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.031

Advances progress in bacterial combination vaccines

XU Yinghua, YE Qiang

Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Abstract: With the development of biotechnology, more and more bacterial combination vaccines have been licensed in the past few decades. These vaccines not only improve the coverage and immunization rates of vaccine, but also reduce various costs in vaccine management. Furthermore, the pain caused by multiple immunizations to subjects is also reduced. This article reviews the current status and challenges of bacterial combination vaccines, which will provide the reference for the development of domestic bacterial vaccines and optimization of immunization strategies.

Key words: bacterial combination vaccine; safety; efficacy; infectious disease

传染病流行是人类的噩梦, 即便在科技高度发达、医疗卫生条件极大改善的21世纪, 新发、突发传染病仍是世界各国面临的重大公共卫生问题, 例如2003年中国的SARS^[1], 2009年波及全球的甲流爆发^[2], 以及时常成为新闻头条的埃博拉疫情^[3]。纵观人类抗击传染病的历史, 接种疫苗是预防传染病最有效、最经济的手段。大量流行病学资料证实经过人群大规模的免疫接种, 人类已成功消灭了天花, 有效控制了白喉、破伤风、百日咳、脊髓灰质炎、麻疹、腮腺炎和风疹等多种传染性疾病^[4]。

随着生物技术的发展, 在过去的几十年里新疫苗不断涌现, 这些日益增多的疫苗品种给婴幼儿和儿童带来预防传染病的福音, 势必也将增加受试者

接种疫苗的次数。伴随接种疫苗针次的增多, 不仅增加了疫苗管理的困难和社会成本, 包括疫苗品种增多引起其冷链运输、储存和管理; 繁杂各异的疫苗免疫接种日程引起每剂接种成本增加, 可能使漏种率升高, 而且也将提高受试者发生疑似预防接种异常反应的风险^[5]。这些问题敦促研究人员不断尝试研制能同时预防多种疾病的联合疫苗。联合疫苗包括多联疫苗和多价疫苗, 是指将两种或两种以上抗原采用联合、结合等方式进行免疫接种, 从而达到1次接种预防多种或不同血清型病原体诱导的传染病目的^[5-6]。

早在1945年, 美国就批准上市了3价流感联合疫苗, 至今联合疫苗发展已走了七十多年的历程^[6]。

收稿日期: 2019-08-16

基金项目: 国家重大研发计划(2018YFC1603900); 国家自然科学基金项目(81401249)

第一作者: 徐颖华, 博士, 研究员, 研究方向为细菌性疫苗质量控制。E-mail: xuyh@nifdc.org.cn

*通信作者: 叶 强, 主任技师, 研究方向为细菌性疫苗质量控制。E-mail: qiangyee@nifdc.org.cn

尽管早在1943年就成功研制出全细胞百日咳、白喉和破伤风联合疫苗(DTwP),但在1948年才被正式批准上市后大范围使用;因此最早批准上市的细菌性联合疫苗为1947年的6价肺炎多糖疫苗^[6]。随后出现无细胞百日咳、白喉和破伤风联合疫苗(DTaP)、A+C脑膜炎球菌多糖以及结合疫苗等多种细菌联合疫苗,在维护人类健康方面发挥了重要作用^[6]。梳理当前上市和正在研发的细菌性联合疫苗,主要可以归类为两大类:百日咳、白喉和破伤风联合疫苗(简称百白破联合疫苗,DTP)及其为基础的联合疫苗和细菌多糖类联合疫苗。笔者参考相关文献,就细菌性联合疫苗发展现状,以及面临的问题与挑战进行综述,希望借鉴国内外的宝贵经验,对我国细菌性联合疫苗的研发及免疫策略的优化提供一定参考。

1 百白破疫苗及其为基础的联合疫苗

作为人类使用最广泛的细菌性联合疫苗,DTP疫苗经过半个世纪的发展,已由第1代全细胞百白破疫苗更新为DTaP,并以此为基础研发出了多种细菌联合疫苗。

1.1 百白破联合疫苗

DTP分为全细胞和无细胞百白破疫苗。全细胞百白破疫苗中包括百日咳全菌体疫苗,这类疫苗自上市以来在全世界很多国家控制和降低儿童百日咳、白喉和破伤风发病方面发挥了巨大作用,但由于其不良反应太高,导致在英国和日本等国家发生大规模疫苗接种抵制情况^[7]。由于接种率下降,导致百日咳流行出现反弹,鉴于此种情况,日本于20世纪80年代率先研制并使用了以百日咳毒素(PT)和丝状血凝素(FHA)为主要有效成分的全细胞百白破疫苗^[7]。并于20世纪90年代末在欧美法等国家完全替代的全细胞百白破疫苗,这类疫苗主要有效成分为PT、FHA、百日咳黏附素、菌毛蛋白2和3等,不同厂家生产的疫苗成份及各成份间的比例有所不同,但一般均含有PT^[8-9]。我国现在使用疫苗中的成分主要是PT和FHA,中国免疫规划中完全使用无细胞百白破疫苗^[10]。

1.2 以百白破疫苗为基础的联合疫苗

为了减少脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)的运输和贮存困难,消除活疫苗衍生病例,成功研制出灭活脊髓灰质炎疫苗(IPV),并不断完善^[11]。事实上,自IPV研制成功以来就着手开发DTP和IPV联合疫苗。大量临床试验结果表明尽管DTwP-IPV联合疫苗所含组分中百日咳和脊髓灰质炎组分诱导

的抗体反应略低于DTwP与IPV分别免疫使用,但其各组分抗体的阳转率和绝对抗体水平仍保持高水平^[11-12]。随着DTaP成功研制,DTaP-IPV联合疫苗也顺势而生,并经临床试验证实其有效性和安全性^[13-14]。

早在20世纪90年代初就开始对流感嗜血杆菌疫苗(Hib)与DTwP或DTaP联合疫苗或混合使用进行临床试验效果分析,结果证实DTwP/Hib、DTaP/Hib联合免疫中,刺激机体产生针对DTP疫苗各组分的抗体,与单独DTP免疫比较并无显著性差异,而针对Hib抗体尽管较与单独免疫后抗体水平低,但仍达到保护水平,且联合免疫接种的不良反应无显著性增加^[15-16]。

在DTP联合疫苗基础上,还成功研制出苗后DTwP/IPV/Hib^[17-18]、DTaP/IPV/Hib^[19-20]、DTaP/IPV/HepB(乙肝疫苗)^[21]和DTaP/IPV/Hib/HepB联合疫苗^[22-23]。DTaP/IPV/Hib疫苗采用的是在DTaP/IPV的基础上加上Hib疫苗冻干制剂,临用前混合使用,经大量临床试验证实了其安全性和有效性,已在中国、北美和欧洲等多个国家注册上市^[17-18]。而HepB联合DTP疫苗的历史悠久,大量的免疫接种数据也证实了联合免疫的有效性和安全性,并以此成功研制出DTaP/IPV/HepB和DTaP/IPV/Hib/HepB联合疫苗,也已被美国、以及德国和芬兰等欧盟国家批准上市^[22-23]。

当前在中国批准上市的有来自国内疫苗生产厂家的DTaP/Hib疫苗和国外企业的DTaP/IPV/Hib疫苗,同时随着国内IPV疫苗的成功研制,各种以DTaP为基础的联合疫苗也正在研制中。

2 细菌多糖类联合疫苗

细菌中存在多种糖类物质,在病原菌黏附、感染及防御等方面发挥重要作用,同时由于其具有良好的免疫原性,可将特异性的多糖纯化后制成疫苗,并以此研发出不同细菌不同血清型的多价多糖及其结合疫苗^[24]。

2.1 多价脑膜炎球菌多糖及其结合疫苗

流行性脑脊髓膜炎(简称流脑),是由脑膜炎奈瑟菌(Nm)感染引起的以脑脊髓膜炎和菌血症为主的呼吸道传染病^[24]。随着Nm多糖的抗原保护性被证实后,A群、C群以及A+C多糖流脑疫苗被相继研发成功^[25];然而流行病学研究发现多个国家W135群感染病例日益增多,促使研究人员进行4价A/C/Y/W135多糖流脑疫苗的发展^[26-27]。

但研究发现Nm荚膜多糖为非胸腺依赖抗原,

尤其是C群多糖抗原,在婴幼儿体内难以产生良好的免疫记忆反应,从而影响该类疫苗对婴幼儿免疫保护性^[26];鉴于此,将多糖类抗原结合至蛋白载体上,发现多糖结合疫苗能诱导产生高滴度的抗体,且具有持久性,并以此成功开发出C群多糖结合疫苗、A/C群多糖结合疫苗、Hib-MenC疫苗、Hib-MenC/Y疫苗以及4价A/C/Y/W135多糖结合疫苗^[25-26]。同时,多种蛋白载体被发展,例如破伤风和白喉类毒素、细菌外膜蛋白以及白喉无毒变异体(CRM197)等被不同厂家使用^[27-28]。

我国当前计划免疫程序所包含A群多糖疫苗和A+C群多糖疫苗在不同年龄段免疫接种,2008年批准上市了4价A/C/Y/W135多糖流脑疫苗,目前共有3家生产的4价疫苗可供接种者使用^[25]。多糖结合疫苗主要包括A+C群多糖结合疫苗和Hib-Men A/C疫苗,后者仅为中国所特有的细菌性联合疫苗,2011年临床试验结果显示在3~5、6~11和12~71月龄组分别免疫接种3、2和1针次Hib-Men A/C疫苗或对照疫苗(MenA/C多糖结合疫苗和Hib结合疫苗),3个年龄段试验组与对照组易感和非易感人群A、C群脑膜炎球菌抗体滴度差异均无统计学意义,具有良好的免疫原性^[29]。

2.2 多价肺炎球菌多糖及其结合疫苗

作为被批准上市的第一个多价肺炎疫苗由于当时新的抗生素的发展减少了人们对该类疫苗的使用兴趣,并最终退出市场^[6]。但几年后,发现尽管使用大量抗生素,肺炎球菌感染的发病率和致死率仍然居高不下,重新燃起人们对疫苗的渴望。分别于1977年和1983年相继研制成功含有各型肺炎多糖50 μg的14价疫苗与各型肺炎多糖25 μg的23价疫苗^[6,30]。

尽管涵盖主要侵袭性肺炎疾病菌株的多价多糖疫苗在健康成年人和老年人均有良好的免疫原性和安全性,但肺炎多糖抗原也为非依赖性抗原,在婴幼儿中免疫应答很弱^[6,30]。基于此,肺炎多糖结合疫苗在过去的20多年,得到快速的发展,2000年全球首个可用于<2岁儿童的7价肺炎球菌多糖结合疫苗(PCV7)在美国获批使用,其包括4、6B、9V、14、18C、19F和23F 7个血清型多糖,结合蛋白载体为CRM197,证实了在婴幼儿体内具有良好的保护性,在美国的研究显示接种PCV7 1年后,疫苗相关血清型脑膜炎的儿童发病率下降了59.2%;而在比利时接种4年后,其相关发病率下降达100%^[31-32]。为了进一步优化肺炎多糖结合疫苗保护范围,13价

肺炎多糖结合疫苗(PCV13)也被研发成功,并于2010年在美国获批上市^[33-34]。按照世界卫生组织(WHO)建议,在婴幼儿接种PCV13时,可采用3剂基础免疫方案或2剂基础免疫加1剂加强替代性免疫方案,并推荐在疾病负担较重的发展中国家建议应尽早开展疫苗接种,以最大程度上降低相关疾病的发病率和死亡率^[35]。

当前在中国上市的有国产23价肺炎多糖疫苗以及来自国外的23价肺炎多糖疫苗和PCV13,此外国产的PCV13也已完成所有临床试验,正处于最后审批阶段。

3 细菌性联合疫苗所面临的挑战

3.1 疫苗组分之间相容性

研制1个联合疫苗,首先考虑的是各疫苗抗原之间的相容性;因为有的疫苗抗原的免疫原性可能受到联合疫苗中其他组分或添加剂的干扰抑制,例如DTaP与Hib疫苗联合后对Hib组分诱导的免疫反应有一定干扰抑制作用^[12,36]。此外,疫苗所用佐剂与防腐剂也是联合疫苗疫苗组分考虑最重要的因素之一。单独疫苗组分所用的佐剂可能对联合疫苗的配制并不适合,例如在DTP与乙肝疫苗的联合疫苗就发现,乙肝疫苗的免疫原性与其吸附的佐剂具有很大相关性^[12,21]。因此联合疫苗最理想的抗原组分配制应保证其组成的疫苗成分免疫原性不下降,同时在确保疫苗发挥最大免疫保护作用的前提下,确定各组分的最低使用量。

3.2 临床试验的设计

所有联合疫苗被批准上市,均需要进行大量的人体临床试验,评价联合疫苗的安全性与免疫原性,并与多种单独疫苗比较具有非劣效性,即证实受试者接种联合疫苗安全有效。因此,当前联合疫苗的临床试验研究方案应该重点考虑以下4种因素^[6,12]:(1)代表性对照疫苗的选定;(2)试验联合疫苗拟定的免疫程序;(3)联合疫苗所设计免疫程序中可能同时接种其他疫苗,评估其潜在的相互作用;(4)合适的免疫原性评价指标。

3.3 免疫程序的挑战

随着越来越多联合疫苗被批准上市,不同的联合疫苗可能涉及不同的免疫接种程序,在不同国家使用不同免疫程序也势必冲击联合疫苗的使用。例如在中国,乙肝疫苗接种推荐程序为0、1和6月,明显与传统的DTP接种程序不同,导致含有DTP/HB的联合疫苗很难在中国使用^[37]。

此外,由于市场上有几个不同厂家被批准生产

联合疫苗,当前很多国家和地区采用招标竞价方式采购疫苗,不能保证每位使用者在每次接种都使用相同疫苗,这就存在不同厂家疫苗的互换性的问题。例如某婴儿前2针接种的为DTaP/IPV/Hib疫苗,而接种第3针时由于DTaP/IPV/Hib疫苗断货,只能接种不同厂家生产的含不同百日咳组分的DTaP疫苗,因此在涉及不同生产工艺的疫苗时,更应该考虑这种互换是否有潜在的安全影响。

4 结语

在过去几十年里联合疫苗的使用不仅提高了疫苗覆盖率和接种率,而且减少疫苗管理上的困难、降低接种和管理费用,同时也减少了由于多次注射给接种者所带来身体和心理的痛苦。尽管成功研制一种新的联合疫苗面临诸多挑战,包括合适的疫苗组分和佐剂的选择、不同组分之间相容性问题以及理想的临床方案等;此外,在立项时还应考虑到联合疫苗上市后如何与免疫程序相匹配使用的问题。

但随着生物技术的迅猛发展,近期也传来在15价肺炎结合疫苗等细菌性联合研发中取得重大突破的消息^[38];另一方面,近年来一些国内生物制品企业在开发细菌性联合疫苗方面迎头赶上,13价肺炎结合疫苗即将被批准上市,同时随着IPV疫苗的成功研制,DTaP/IPV/Hib等疫苗的研究也正在紧锣密鼓地进行中。借此契机,更多国内企业应立足于我国实际情况,并借鉴国外已有的宝贵经验,加大细菌联合疫苗前期基础研究的投入,解决当前细菌性联合疫苗面临的瓶颈问题。可以预期未来将有越来越多的“物美价廉”国产细菌性联合疫苗被批准上市,从而在保卫人类健康事业中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Peiris J S. Severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. J Clin Virol, 2003, 28(3): 245-247.
- [2] Peiris J S, Poon L L, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans [J]. J Clin Virol, 2009, 45(3): 169-173.
- [3] Clarke A, Bliidi N, Yokie J, et al. Strengthening immunization service delivery post Ebola virus disease (EVD) outbreak in Liberia 2015—2017 [J]. Pan Afr Med J, 2019, 33(Suppl 2): 5.
- [4] Xu M, Liang Z, Xu Y, Wang J. Chinese vaccine products go global: vaccine development and quality control [J]. Expert Rev Vaccines, 2015, 14(5): 763-773.
- [5] Kurosky S K, Davis K L, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States [J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(11): 2494-2502.
- [6] 罗凤基, 杨晓明, 王军志, 等. 疫苗学(第6版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [7] Watanabe M, Nagai M. Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future [J]. Expert Rev Vaccines, 2005, 4(2): 173-184.
- [8] Wang L, Lei D, Zhang S. Acellular pertussis vaccines in China [J]. Vaccine, 2012, 30(50): 7174-7178.
- [9] Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the study of pertussis vaccines [J]. Lancet, 1997, 350(9091): 1569-1577.
- [10] Eskola J, Olander R M, Hovi T, et al. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine [J]. Lancet, 1996, 348(9043): 1688-1692.
- [11] Quiambao B, Van D, Meeran O, et al. Randomized, dose-ranging assessment of the immunogenicity and safety of a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b (DTPw-HBV-IPV/Hib) vaccine vs. co-administration of DTPw-HBV/Hib and IPV vaccines in 12 to 24 months old Filipino toddlers [J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(3): 347-354.
- [12] 张延龄, 张晖. 疫苗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [13] Shimizu H, Seki K, Shiga K, et al. Safety and efficacy of DTaP-IPV vaccine use in healthcare workers for prevention of pertussis [J]. Vaccine, 2018, 36(40): 5935-5939.
- [14] Marlow R, Kuriyakose S, Mesaros N, et al. A phase III, open-label, randomised multicentre study to evaluate the immunogenicity and safety of a booster dose of two different reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis-polio vaccines, when co-administered with measles-mumps-rubella vaccine in 3 and 4-year-old healthy children in the UK [J]. Vaccine, 2018, 36(17): 2300-2306.
- [15] Li G, Zhang H, Zhou W, et al. Safety and immunogenicity of a diphtheria, tetanus, acellular pertussis and *Haemophilus influenzae* type b combination vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in Chinese infants and toddlers for primary and booster immunization [J]. Vaccine, 2010, 28(25): 4215-4223.

- [16] Southern J, Crowley-Luke A, Borrow R, et al. Immunogenicity of one, two or three doses of a meningococcal C conjugate vaccine conjugated to tetanus toxoid, given as a three-dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age with acellular pertussis-containing DTP/Hib vaccine [J]. *Vaccine*, 2006, 24(2): 215-219.
- [17] Hansen J, Timbol J, Lewis N, et al. Safety of DTaP-IPV/Hib vaccine administered routinely to infants and toddlers [J]. *Vaccine*, 2016, 34(35): 4172-4179.
- [18] Reynolds D L, Vidor E. Fully liquid DTaP-IPV-Hib pediatric combination vaccine (Pediace): a review of 18 years of clinical experience [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(8): 943-968.
- [19] Melo F I R, Morales J J R, De Los Santos A H M, et al. Immunogenicity and Safety of a booster injection of DTaP-IPV//Hib (pentaxim) administered concomitantly with tetravalent dengue vaccine in healthy toddlers 15-18 months of age in Mexico: A randomized trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(6): 602-608.
- [20] Lee A W, Jordanov E, Boisnard F, et al. DTaP5-IPV-Hib-HepB, a hexavalent vaccine for infants and toddlers [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(2): 85-92.
- [21] Partridge S, Yeh S H. Clinical evaluation of a DTaP-HepB-IPV combined vaccine [J]. *Am J Manag Care*, 2003, 9(1Suppl): S13-22.
- [22] Prymula R, Kieninger D, Feroldi E, et al. Immunogenicity and safety of primary and booster vaccinations of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine in healthy infants and toddlers in Germany and the Czech Republic [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(8): 823-830.
- [23] Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines [J]. *Vaccine*, 2018, 36(36): 5485-5494.
- [24] World Health Organization. WHO position paper, meningococcal a conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015 [J]. *Vaccine*, 2015, 33(24): 3421-3422.
- [25] 柴志凯, 李军, 邵祝军, 等. 流行性脑脊髓膜炎监测与免疫预防专家研讨会会议纪要 [J]. *中国预防医学杂志*, 2015, 16(12): 901-903.
- [26] Guerin P J, Naess L M, Fogg C, 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 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008, 2(12): e342.
- [27] El Bashir H, Heath P T, Papa T, et al. Antibody responses to meningococcal (groups A, C, Y and W135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in children who previously received meningococcal C conjugate vaccine [J]. *Vaccine*, 2006, 24(14): 2544-2549.
- [28] Nolan T, Booy R, Marshall H S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal acwy-tetanus toxoid conjugate vaccine 6 years after menac priming as toddlers [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(6): 643-650.
- [29] 李亚南, 梁丽, 李艳萍, 等. A\C群脑膜炎球菌-b型流感嗜血杆菌多糖结合疫苗免疫学效果观察 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25(9): 1190-1193.
- [30] Tanimoto T, Kusumi E, Hosoda K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(7): 692-693.
- [31] 裴迎新, 曾光. 7价肺炎球菌多糖结合疫苗对全球肺炎球菌疾病的影响 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(5): 465-470.
- [32] Tin T H M, Madhava H, Balmer P, et al. A review of the impact of pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (7-valent) on pneumococcal meningitis [J]. *Adv Ther*, 2013, 30(8): 748-762.
- [33] 李燕, 安志杰, 王华庆. 6周龄开始13价肺炎球菌结合疫苗基础免疫免疫原性、安全性及效果分析 [J]. *中国公共卫生*, 2018, 34(11): 1491-1495.
- [34] Tomczyk S, Bennett N M, Stoecker C, et al. Use of 3-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(37): 822-825.
- [35] World Health Organization. Estimates of disease burden and cost-effectiveness [EB/OL]. (2019-07-15) [2019-07-20]. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/.
- [36] Rennels M B, Englund J A, Bernstein D I, et al. Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(5): 417-423.
- [37] 崔富强. 中国儿童用联合疫苗免疫策略的探讨 [J]. *中国病毒病杂志*, 2019, 9(3): 161-165.
- [38] Lee C, Choi S K, Kim R K, et al. Development of a new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) and evaluation of its immunogenicity [J]. *Biologicals*, 2019, 61(9): 32-37.