

· 研究进展 ·

早产儿疫苗免疫接种研究进展

范行良, 陈天游, 李景云 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 疫苗的免疫程序和疫苗使用指导原则是保证疫苗免疫效果的重要环节, 也是《疫苗管理法》的重要内容之一。早产儿免疫系统发育不成熟, 对于各种疫苗免疫反应低于足月儿。本综述为制定早产儿免疫程序提供参考。方法: 本文对在早产儿中使用灭活脊髓灰质炎疫苗、百日咳-白喉-破伤风疫苗、乙型肝炎疫苗、肺炎链球菌疫苗、脑膜炎球菌结合疫苗和流感嗜血杆菌疫苗、轮状病毒疫苗、麻疹、腮腺炎、风疹和水痘疫苗等疫苗的免疫效果、安全性及耐受性研究进展进行了归纳整理。结果: 本文对早产儿在接种不同疫苗、采取不同免疫策略时体液免疫和细胞免疫效果的研究进行了归纳总结, 结果表明虽然早产儿的免疫功能相对较弱, 但参照足月新生儿免疫方案接种疫苗后, 大部分早产儿可以具有足够的免疫保护力。结论: 本文为疫苗免疫程序的制定提供更全面的理解, 为制定疫苗使用指导原则提供参考。

关键词: 疫苗; 早产儿; 免疫效果; 安全性; 耐受性

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)12-1473-07
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.023

The Research Progress of Vaccination for Preterm Infants

Fan Xingliang, Chen Tianyou, Li Jingyun (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: The immunization procedure and guidelines of vaccine are the important parts to ensure vaccine immunity effect, and they are also the important contents of the *Vaccine Administration Law of the People's Republic of China*. The immune system of preterm infants is immature and their immune response to various vaccines is lower than that of term children. This review provides a reference for developing immunization procedures for preterm infants. **Methods:** The studies and developments on the effects of immunogenicity, safety and toleration of inactivated polio vaccine, diphtheria, tetanus and pertussis combined vaccine, hepatitis B vaccine, pneumococcal conjugate vaccines, meningococcal vaccines and haemophilus influenzae B conjugate vaccine, rotavirus vaccine, measles, mumps, rubella and varicella vaccine in preterm infants were summarized and analyzed. **Results:** This paper summarizes the research on humoral immunity and cellular immunity effects of different vaccines and different immune strategies for preterm infants. The results show that although the immune function of preterm infants is relatively weak, the vaccination immunization program for term infants can also provide sufficient immune protection for preterm infants. **Conclusion:** This article presents a more comprehensive interpretation of the development of vaccine immunization procedures and will provide references for the development of guidelines for vaccine usage.

Keywords: vaccine, preterm infant, immune effect, safety, toleration

2019年6月29日,十三届全国人大常委会第十一次会议表决通过的《疫苗管理法》规定“国务院卫生健康主管部门应当制定、公布国家免疫规划疫苗的免疫程序和非免疫规划疫苗的使用指导原则”^[1]。对于不同人群的疫苗免疫应答情况进行深入研究,将为科学、合理地制定的各种疫苗免疫程序或使用指导原则提供依据。在临床试验和使用的过程中对正常足月儿体内的疫苗免疫效果经过了大量检测和分析,制定了较为合理的接种程序和使用指导原则,但对早产、低出生体重、有先天疾病等特殊婴儿的免疫效果还需要更进一步的研究。

早产儿免疫系统发育不完善,容易发生感染。在新生儿中,早产儿比正常足月儿的免疫机能更为低下。在抗感染治疗方面,临床医生通常会根据新生儿出生体重及出生胎龄制定抗感染治疗方案;但在感染预防性措施方面,基于早产儿主动免疫成熟的考虑,无论其出生体重或胎龄,一律参照足月儿免疫方案按时接种疫苗。因此,部分医护人员担忧,早产儿免疫系统发育相对低下,若参照足月儿接种疫苗,则有可能无法达到预期的免疫保护效果,并且,早产儿接种疫苗在安全性、耐受性等方面也值得深入探讨。因此,本文收集了近年来早产儿接种疫苗后的相关文献,对早产儿接种疫苗的安全性、免疫效果及耐受性进行了综述,以帮助医护人员决定早产儿在何时及用何种方式接种疫苗,以达到最好的保护效果,并为国家制定国家免疫规划疫苗的免疫程序和非免疫规划疫苗的使用指导原则、更好地落实《疫苗管理法》的要求提供参考^[1]。

1 早产儿免疫系统特点

早产儿的先天性和适应性免疫系统功能低下。早产儿体内以树突细胞(DC)为主导的抗原提呈细胞功能异常,不能正常的摄取、识别、加工处理抗原^[2]。其体内与出生胎龄呈正比的母传抗体浓度明显低于足月儿^[3]。在出生8周后,早产儿体内淋巴细胞总数、T细胞、B细胞和Th细胞数量、CD4/CD8细胞比率皆低于足月儿。出生7个月后,虽然早产儿B细胞数量和足月儿等同;但是,淋巴细胞总数、T细胞和Th细胞数量、CD4/CD8细胞比率仍低于足月儿^[4]。T细胞数量的减少直接导致T细胞抗原识别受体库多样性受到限制。因此,早产儿对T细胞依赖抗原免疫反应力显著低于足月

儿。在体液免疫方面,胎龄、出生体重等因素都会对早产儿抗体和补体水平产生影响。由于辅助性T细胞发育不完全,新生儿B细胞合成抗体功能不足,主要生成IgM抗体。无论是IgM抗体还是IgG和IgA抗体,早产儿均比足月儿显著低,其中以IgG抗体水平更低。此外,早产儿补体C3和C4也较足月儿低下^[5-6]。也有研究发现,早产儿相对低下的免疫反应可能在疫苗接种时具有有利效应,例如灭活脊髓灰质炎疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗和百日咳-白喉-破伤风疫苗接种后,高浓度母传抗体可能抑制疫苗激发的体液免疫反应^[7-9]。

2 早产儿对各种疫苗的免疫反应

2.1 灭活脊髓灰质炎疫苗

接种灭活脊髓灰质炎疫苗(IPV)后,体内中和抗体滴度达到1:4或1:8,被视为具有免疫保护效力。Slack和Kitchin等人^[10-11]分析了足月儿和早产儿(胎龄<30周)在出生第2、3、4个月接种IPV后免疫反应的差异。第3剂免疫后,97%以上的足月儿和早产儿体内产生了针对3种血清型的脊髓灰质炎病毒中和性抗体。Adenyi-Jones等^[12]人应用第2、4个月“基础免疫+第12个月加强免疫方案”为足月儿和早产儿(平均胎龄29.1周)接种IPV,第3剂后,97%以上的婴儿体内产生了针对3种血清型脊髓灰质炎病毒的中和性抗体,并且在43%~91%婴儿的鼻咽部发现了中和性IgA抗体,足月儿和早产儿血浆和鼻咽部的抗体几何平均滴度无显著性差异。Klein等^[13]检测了足月儿和早产儿在第2、4、6个月接种IPV后的T淋巴细胞反应,足月儿和早产儿体内针对脊髓灰质炎病毒特异性的CD4⁺CD45RO⁺D69⁺IFN- γ ⁺记忆性T淋巴细胞数目无差异,但是,早产儿单核淋巴细胞刺激后增殖能力明显低于足月儿(平均增殖指数分别是2.9和5.7)。综上所述,尽管免疫方案不同,但接种IPV后足月儿和早产儿体内皆可产生局部和系统性保护免疫反应。

2.2 百日咳-白喉-破伤风疫苗

大多数百日咳疫苗中含有百日咳毒素(PT)、丝状血凝素(FHA)和粘附素(PRN)3种抗原成分。含有3种抗原成分的百日咳疫苗与只含有1种或2种抗原百日咳疫苗相比,更能有效激发婴儿免疫保护反应。研究人员证实,百日咳疫苗可以同时激发体内产生特异性体液和细胞免疫反应抵

御病原体的侵袭^[14,15]。到目前为止,研究人员尚未明确多少水平的抗体能预防百日咳杆菌的感染。

Slack^[16]采用快速免疫程序,在第2、3、4个月为早产儿和足月儿连续接种3剂。第3剂后,足月儿体内PT、FHA和PRN IgG几何抗体滴度分别为 $33.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $59.8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $86.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,早产儿体内FHA和PRN几何抗体滴度分别为 $21.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $54.7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $82.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。这些结果表明,早产儿与足月儿相比,只有抗PT IgG抗体水平有明显降低,抗FHA和PRN IgG抗体水平没有明显差异。Vazquez^[15]利用第2、4、6个月免疫接种方案后,结果同样显示与FHA和PRN相比,初次免疫后PT引起的免疫反应相对较低。但无论是早产儿还是足月儿,在1岁时加强免疫百日咳疫苗后,3种抗原都可以刺激产生高水平的抗体保护率。上述结果说明,含有3种抗原成分的百日咳疫苗能诱导足月儿和早产儿体内产生特异性免疫记忆,从而维持长效的和快速反应的保护性免疫效力。Esposito等^[17]人证实在已接受第3、5个月基础免疫+第12个月加强免疫方案的5岁早产儿体内仍可检测到高浓度的百日咳特异性抗体存在。

接种百日咳-白喉-破伤风疫苗后,破伤风和白喉特异性抗体浓度 $\geq 0.1 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 则视为具有保护效力。按照第2、4、6个月方案接种含有破伤风和白喉的联合疫苗后,98%以上的早产儿在第3剂后抗体浓度即达到 $0.1 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,并且几何抗体滴度与足月儿无差异。按照第2、3、4个月快速方案接种含有破伤风和白喉的联合疫苗后,早产儿体内也可产生足够的免疫保护效力,但是破伤风抗体几何平均滴度显著低于足月新生儿^[16]。

以上研究表明,对于早产儿,可以考虑采取第2、3、4个月快速免疫+第12个月加强免疫的免疫方案接种百日咳疫苗。这样既能保证早产儿尽早产生免疫保护,也能保证免疫持久性;对白喉和破伤风疫苗可以采取与足月儿相同的免疫方案进行免疫。

2.3 乙型肝炎疫苗

接种乙型肝炎疫苗后,早产儿血清保护率和抗体几何平均滴度均低于足月新生儿^[18]。

Lau等的研究显示,早产儿出生体重与乙肝疫苗免疫效果具有相关性,非常低体重($<1500 \text{ g}$)和极低体重($<1000 \text{ g}$)婴儿接种乙肝疫苗后血清

阳转率较低^[19-20]。1994年,美国儿科学会建议体重 $<2000 \text{ g}$ 的婴儿,母亲如果为乙肝病毒表面抗原阴性,可以等到体重满 2000 g 或月龄2个月以上再接种乙肝疫苗^[21]。2010年,Omeñaca等^[22]人研究发现第2、4、6个月接种乙型肝炎疫苗后,免疫反应差异与早产儿胎龄也密切相关。完成上述接种方案6个月后,早产儿体内特异性乙型肝炎抗体浓度达到保护性水平。更多的研究显示,与出生体重和胎龄相比,早产儿本身往往就预示着抗乙肝病毒表面抗原抗体浓度低于足月儿水平。但在接种3剂乙肝疫苗后,几乎所有的早产儿在9~12月龄时,均能达到抗乙肝病毒保护性抗体水平^[23]。

对于乙肝病毒表面抗原阳性母亲、出生体重 $<2000 \text{ g}$ 的儿童,在出生时需要接种乙肝疫苗。但是这剂乙肝疫苗不属于初始免疫。建议让这些婴儿适时按照完整的免疫程序进行接种,并适时增加免疫剂量。

2.4 多糖结合疫苗

肺炎球菌疫苗(PCV)、脑膜炎球菌结合疫苗(Men)和流感嗜血杆菌疫苗(Hib)是目前市场上常见的多糖结合疫苗。此类疫苗都是将细菌荚膜多糖与不同载体蛋白共价连接,以提高此类疫苗的免疫原性。

7价肺炎球菌多糖疫苗(PCV-7)将最易感染儿童的7种肺炎链球菌血清型连接至CRM197载体蛋白。Esposito等^[24]人按照第3个月和第5个月进行基础免疫,第11~12个月加强免疫程序接种PCV-7后,早产儿(32~37周)和足月儿(37~42周)体内免疫力无显著差异。但是,极早早产儿对部分肺炎链球菌血清型的免疫反应力明显低于足月儿。第2剂免疫后,大多数极早早产儿体内针对7种肺炎链球菌血清型的抗体浓度 $<0.35 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。加强免疫以后,差异消失。Ruggeberg等^[25]人采用第2、3、4个月基础免疫+1岁加强的4剂免疫方案为早产儿(平均胎龄=30周)和足月儿接种PCV-7。基础免疫后,早产儿体内6种肺炎链球菌血清型抗体几何平均滴度均低于足月新生儿。加强免疫后,仍然有3种肺炎链球菌血清型抗体几何平均滴度低于足月儿。出生5个月后,大部分早产儿体内血清型4、6B和9V抗体水平低下。基础免疫完成后,部分早产儿血清型4、6B、18C、19F和23F特异性抗体水平未达到保护浓度。加强免疫1个月后,93%以

上早产儿体内针对7种血清型肺炎球菌的抗体浓度 $\geq 0.35 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

目前, PCV-13已经代替了PCV-7。与PCV-7相比, PCV-13增加了1、3、5、6A、7F和19A等6个血清型。PCV-13与PCV-7组间总体上各型抗体免疫反应相似, 但19F型PCV-13组比PCV-7有显著性增高^[26]。当采用第2、3、4个月和第12个月4剂免疫程序接种PCV-13时, 早产儿可以产生足够的免疫反应, 但早产儿和足月儿还是具有明显差异; 在11个亚型中的IgG抗体几何平均浓度, 早产儿至少在1个时间点上明显低于足月儿; 并且在所有检测时间点约50%的血清型中, 早产儿几何平均浓度也均低于足月儿^[27]。

PCV10疫苗包含10种肺炎链球菌血清型, 其载体蛋白为不可分型流感嗜血杆菌D蛋白、白喉类毒素或破伤风类毒素。Omeñaca等^[28]人研究证实, 第2、4、6个月基础免疫+16~18个月加强免疫接种完成后, 95%以上的足月儿、胎龄为27~30周早产儿和胎龄 >31 周早产儿体内针对10种肺炎链球菌血清型的保护性抗体水平皆 $>0.35 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

Esposito^[29]采用第3、5个月基础免疫+第11~12个月加强免疫方案为足月儿和早产儿(胎龄 ≥ 32 周)接种MenC疫苗(CRM197为蛋白载体), 研究者未发现两组之间免疫反应存在差异。Slack等^[30]人应用相同的疫苗, 但不同的免疫程序(第3、4、5个月免疫)接种后, 99%的早产儿(胎龄 <32 周)和98%的足月儿体内特异性抗体达到保护水平。Baxter等^[31]人对比了具有不同载体蛋白(CRM197或破伤风毒素蛋白TT)的MenC疫苗接种早产儿后免疫反应的差异, 两组中86.6%的早产儿体内产生高浓度特异性保护性抗体。

研究发现早产儿对Hib疫苗的免疫反应与疫苗接种程序、疫苗蛋白载体和早产儿胎龄因素密切相关。Munoz等人^[32]按照第2、4个月免疫方案为36名早产儿接种Hib疫苗(载体蛋白为外膜蛋白), 结果发现, 53%的早产儿体内Hib特异性抗体水平 $>1 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ (此浓度的抗体水平具有长效保护效力), 对照组中92%的足月新生儿体内抗体水平 $>1 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Kristensen^[33]采用第2、4个月基础免疫+第12个月加强免疫方案接种载体蛋白是TT的Hib疫苗后发现, 在接种第2剂后平均胎龄29.5周的早产儿体内体液免疫反应低于平均胎龄34.2周的早产

儿, 平均胎龄34.2周的早产儿体液免疫反应力与足月儿无显著差异。加强免疫后, 早产儿和足月新生儿体液免疫反应无差异。Omeñaca等^[34]人对94名24~36周早产儿采取第2、4、6个月免疫程序接种3剂DTPa-HBV-IPV/Hib疫苗, 初次免疫后早产儿中分别有92.5%产生保护力(抗PRP抗体 $\geq 0.15 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$), 76.3%产生持久保护力(抗PRP抗体 $\geq 1.0 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$), 而足月儿相应的比率分别为97.8%和86.5%, 并且早产儿抗PRP抗体的几何平均滴度也低于足月儿。3剂免疫完成后, 所有早产儿和足月儿均能产生血清保护性。

以上结果表明, 早产儿初免PCV后抗体水平较低。为此, 法国等国家推荐采取4剂免疫方案。早产儿与足月儿分别按照常规免疫方案接种MenC疫苗后保护力水平无显著性差异。早产儿按照与足月儿一样免疫程序免疫Hib疫苗, 虽然初免后抗体水平和抗体保护率相对较低, 但完成加强免疫后, 可以产生同样的保护效果。

2.5 轮状病毒疫苗

Omeñaca等^[35]对早产儿接种口服轮状病毒减毒活疫苗RIX4414(Rotarix)后的免疫反应进行了研究。1009名早产儿参照足月新生儿的免疫方案(2次接种, 30~83天间隔期)接种RIX4414疫苗。第2剂接种30~83天后, 早产儿IgA抗体阳转率为85.7%, 抗体几何平均浓度为 $202.2 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。然而, 极低胎龄早产儿IgA抗体阳转率为75.9%, 抗体几何平均浓度为 $102.2 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。27~30周组比31~36周组的血清阳转率和平均几何浓度低^[35]。Goveia等^[36]人对五价人牛重配轮状病毒疫苗(Rotateq)在2070名胎龄为25~36周的早产儿使用情况进行了研究, 结果表明Rotateq可以减少73.0%轮状病毒胃肠炎病例。进一步研究表明Rotateq可使3岁以下早产儿因轮状病毒住院的人数减少了2.6倍^[37]。因此, 早产儿可以采取与足月儿相同的免疫程序进行免疫。

2.6 麻疹、腮腺炎、风疹和水痘疫苗

2007年D'Angio等^[38]人将麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗(MMR)和水痘疫苗同时接种15个月的16名足月新生儿和16名早产儿(胎龄 <29 周)。接种之前3~6周检测发现, 早产儿体内麻疹和风疹抗体几何浓度低于足月新生儿。2组儿童麻疹, 腮腺炎, 风疹和水痘疫苗血清抗体为阴性。疫苗接种后

发现,两组儿童体内麻疹、腮腺炎、风疹和水痘几何抗体浓度无差异,麻疹血清抗体反应都呈阳性,大部分儿童腮腺炎、风疹和水痘疫苗血清抗体为阳性,抗体阳转率无差异。但两组中少数儿童麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗和水痘疫苗接种不敏感,可能需要加强免疫。由于麻疹的早期保护主要依赖于母传抗体,而早产儿母传抗体水平较低,因此一些学者^[39]建议提早接种麻疹抗体。Ichikawa等^[40]人的研究,在第6个月时对17名早产儿进行麻疹疫苗接种,结果表明可以诱导产生有效的血清学保护,中和抗体水平维持12个月没有出现下降。但是,目前仍不建议在没有流行的情况下,过早接种MMR疫苗。

3 早产儿疫苗安全性和耐受性

一项回顾性研究发现,在45例早产儿童疫苗不良反应病例中,有9例为严重不良反应^[41]。Hacking等^[42]人分析了具有27周胎龄和出生体重<1000 g的411名早产儿接种疫苗后发生副反应的情况。结果发现出生2个月后接种疫苗,22名早产儿需要在接种疫苗后72小时内接受间断无创正压通气治疗或持续气道正压通气治疗。Clifford等^[43]人发现7名出生2个月后接种疫苗,48小时内出现窒息的早产儿,在出生后4个月接种疫苗时会再次出现相同的呼吸系统副反应。由于回顾性研究本身存在争议,所以并不是所有的研究者认为早产儿接种疫苗会产生严重呼吸道系统副反应。

另一项前瞻性研究结果排除了疫苗接种是早产儿出现呼吸系统副反应的主要原因。Carbone等^[44]人评价了具有27周胎龄和出生体重<1000 g的93名接种无细胞百白破疫苗早产儿和未接种疫苗的98名具有相同胎龄和出生体重的早产儿窒息和心动过缓副反应的发生率。结果显示,接种疫苗组和未接种疫苗组中皆出现了窒息和心动过缓,但两组反应发生率无显著差异。Klein等^[45]人获得了上述相似的结果,并进一步发现,在疫苗接种前24小时以内出现类似呼吸系统症状的早产儿更易出现窒息症状。

综上所述,尽管早产儿存在不同程度的免疫系统发育不成熟或损伤,可能导致初始抗体反应低于足月儿,但是参照足月新生儿免疫方案接种疫苗后早产儿体内体液免疫产生的特异性抗体能确保大部分早产儿具有足够的免疫保护力。为了尽早对

早产儿进行保护,百日咳-白喉-破伤风疫苗可以考虑第2、3、4个月的快速免疫加1周岁加强免疫方案。此外,对乙肝病毒表面抗原阳性产妇分娩的<2000 g体重的婴儿需要在出生时,需要额外接种1剂乙肝疫苗。除此之外,现有疫苗在大部分早产儿体内表现出良好的安全性,并且早产儿疫苗对具有良好的耐受性。这说明现行的免疫程序和疫苗使用指导原则是合理有效^[46]。严格按照接种程序或使用说明书进行接种基本可以保证大多数疫苗对疫苗不良反应进行有效控制,将风险降到最低。同时,对于具有先天性呼吸系统或心血管系统疾病的早产儿应在其接种疫苗后至少严密观察24小时,一旦出现症状应及时对症治疗。这些研究为《疫苗管理法》的顺利实施提供了有利保障。

参考文献:

- [1] 全国人大常委会.中华人民共和国疫苗管理法[S]. 2019.
- [2] De Wit D, Orlislagers V, Goriely S, et al. Blood Plasmacytoid Dendritic Cell Responses to CpG Oligodeoxynucleotides Are Impaired in Human Newborns[J]. *Blood*, 2004, 103 (3): 1030-1032.
- [3] Siegrist CA, Córdova M, Brandt C, et al. Determinants of Infant Responses to Vaccines in Presence of Maternal Antibodies[J]. *Vaccine*, 1998, 16 (14-15): 1409-1414.
- [4] Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of Premature Infants[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91 (11): 929-935.
- [5] 韦秋芬, 李燕, 潘新年等. 晚期早产儿细胞免疫及体液免疫特点研究[J]. *中国新生儿科杂志*, 2014, 29 (4): 229-232.
- [6] Kaur, K; Chowdhury, S; Greenspan, NS; Schreiber, JR, et al. Decreased Expression of Tumor Necrosis Factor Family Receptors Involved in Humoral Immune Responses in Preterm Neonates. *Blood*, 2007, 110 (8): 2948-2954.
- [7] Pagano JS, Plotkin SA, Cornely D. The Response of Premature Infants to Infection with Type 3 Attenuated Poliovirus[J]. *J. Pediatr.*, 1964, 65: 165-175.
- [8] Bautista-López N, Ward BJ, Mills E, et al. Development and Durability of Measles Antigen-specific Lymphoproliferative Response after MMR Vaccination[J].

- Vaccine, 2000, 18 (14) : 1393-1401.
- [9] Siegrist CA. Neonatal and Early Life Vaccinology[J]. Vaccine, 2001, 19 (25-26) : 3331-3346.
- [10] Slack MH, Cade S, Schapira D, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC Vaccines: Preterm Infants' Response to Accelerated Immunisation[J]. Arch. Dis. Child., 2005, 90 (4) : 338-341.
- [11] Kitchin NR, Southern J, Morris R, et al. Evaluation of a Diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated Poliovirus-haemophilus Influenzae Type b Vaccine Given Concurrently with Meningococcal Group C Conjugate Vaccine at 2, 3 and 4 Months of Age[J]. Arch. Dis. Child., 2007, 92 (1) : 11-16.
- [12] Adenyi-Jones SC, Faden H, Ferdon MB, et al. Systemic and Local Immune Responses to Enhanced-potency Inactivated Poliovirus Vaccine in Premature and Term Infants[J]. J. Pediatr, 1992, 120 (5) : 686-689.
- [13] Klein NP, Gans HA, Sung P, et al. Preterm Infants' T Cell Responses to Inactivated Poliovirus Vaccine[J]. J. Infect. Dis., 2010, 201 (2) : 214-222.
- [14] D'Angio CT, Mascalco WM, Pichichero ME. Immunologic Response of Extremely Premature Infants to Tetanus, Haemophilus Influenzae, and Polio Immunizations[J]. Pediatrics, 1995, 96 (1 Pt 1) : 18-22.
- [15] Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine as Primary and Booster Vaccination in Low-birth Weight Premature Infants[J]. Acta Paediatr, 2008, 97 (9) : 1243-1249.
- [16] Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Acellular Pertussis Vaccine Given by Accelerated Schedule: Response of Preterm Infants[J]. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed., 2004, 89 (1) : F57-F60.
- [17] Esposito S, Faldella G, Giammanco A, et al. Long-term Pertussis-specific Immune Responses to a Combined Diphtheria, Tetanus, Tricomponent Acellular Pertussis and Hepatitis B Vaccine in Pre-term Infants[J]. Vaccine, 2002, 20 (23-24) : 2928-2932.
- [18] Bhavé S, Bhise S, Chavan SC, et al. Hepatitis B Vaccination in Premature and Low Birth Weight (LBW) Babies[J]. Indian Pediatr, 2002, 39 (7) : 625-631.
- [19] Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B Vaccination of Premature Infants: a Reassessment of Current Recommendations for Delayed Immunization[J]. Pediatrics, 1999, 103 (2) : E14.
- [20] Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of Preterm Infants to Hepatitis B Vaccine[J]. J. Pediatr, 1992; 121 : 962-965.
- [21] American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Update on Timing of Hepatitis B Vaccination for Premature Infants and for Children with Lapsed Immunization[J]. Pediatrics, 1994; 94: 403-404.
- [22] Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Hepatitis B Response of Premature Infants after Primary and Booster Immunisation with a Diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated Poliovirus/Haemophilus Influenzae Type B Vaccine[J]. Infect Dis Obstet Gynecol., 2010, doi: 10.1155/2010/802503.
- [23] CA American Academy of Pediatrics. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants[J]. Pediatrics, 2003, 112: 193-198.
- [24] Esposito S, Pagni L, Bosis S, et al. Immunogenicity, Safety and Tolerability of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered at 3, 5 and 11 Months Post-natally to Pre- and Full-term Infants[J]. Vaccine, 2005, 23 (14) : 1703-1708.
- [25] Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, et al. Immunogenicity and Induction of Immunological Memory of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine In Preterm UK Infants[J]. Vaccine, 2007, 25 (2) : 264-271.
- [26] Zhu F, Hu Y, Li J, et al. Immunogenicity and Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared with 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine among Healthy Infants in China[J]. Pediatr Infect Dis J., 2016, 35 (9) : 999-1010.
- [27] Federico Martín ó n-Torres, Hanna Czajka, Kimberly J. Center, et al. 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants[J]. Pediatrics, 2015, 135 (4) : e876-e886.
- [28] Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, et al. Immunization of Preterm Infants with 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine[J]. Pediatrics, 2011, 128 (2) : e290-e298.
- [29] Esposito S, Corbellini B, Bosis S, et al. Immunogenicity, Safety and Tolerability of Meningococcal C CRM197

- Conjugate Vaccine Administered 3, 5 and 11 Months Post-natally to Pre- and Full-term Infants[J]. *Vaccine*, 2007, 25 (26) : 4889-4894.
- [30] Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Immune Response of Premature Infants to Meningococcal Serogroup C and Combined Diphtheria - tetanus toxoids - acellular pertussis - haemophilus Influenzae Type B Conjugate Vaccines[J]. *J. Infect. Dis.*, 2001, 184 (12) : 1617-1620.
- [31] Baxter D, Ghebrehewet S, Welfare W, et al. Vaccinating Premature Infants in a Special Care Baby Unit in the UK Results of a Prospective, Non-inferiority Based, Pragmatic Case Series Study[J]. *Hum Vaccin.*, 2010, 6 (6) : 512-520.
- [32] Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, et al. Antibody Response of Low Birth Weight Infants to Haemophilus Influenzae Type B Polyribosylribitol Phosphate-outer Membrane Protein Conjugate Vaccine[J]. *Pediatrics*, 1995, 96 (2 Pt 1) : 216-219.
- [33] Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody Response to Haemophilus Influenzae Type B Capsular Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid in Preterm Infants[J]. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1996, 15 (6) : 525-529.
- [34] Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, et al. Response of Preterm Newborns to Immunization with a Hexavalent Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B Virus-inactivated Polio and Haemophilus Influenza Type B Vaccine: First Experiences and Solutions to a Serious and Sensitive Issue[J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (6) : 1292-1298.
- [35] Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. ROTA-054 Study Group. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the Human Rotavirus Vaccine in Preterm European Infants: a Randomized Phase IIIb Study[J]. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2012, 31 (5) : 487-493.
- [36] Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human-bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Premature Infants[J]. *PIDJ*, 2007, 26 (12) : 1099-1104.
- [37] Rou é JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of Rotavirus Vaccine on Premature Infants[J]. *ClinVaccine Immunol*, 2014, 21 (10) : 1404-9; 1404-1409.
- [38] D'Angio CT, Boohene PA, Mowrer A, et al. Measles-mumps-rubella and Varicella Vaccine Responses in Extremely Preterm Infants[J]. *Pediatrics*, 2007, 119 (3) : e574-e579.
- [39] Leuridan E, Hens N, Hutse V, et al. Early Waning of Maternal Measles Antibodies in Era of Measles Elimination: Longitudinal Study[J]. *BMJ*, 2010, 340: c1626.
- [40] Ichikawa T, Tsuji A, Fujino M, et al. Effect of Early Measles Vaccination(AIK-C strain) for Preterm Infants. *Pediatr Int*, 2013, 55 (2) : 163-168.
- [41] Sen S, Cloete Y, Hassan K, et al. Adverse Events Following Vaccination in Premature Infants[J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90 (8) : 916-920.
- [42] Hacking DF, Davis PG, Wong E, et al. Frequency of Respiratory Deterioration after Immunisation in Preterm Infants[J]. *J. Paediatr. Child Health*, 2010, 46 (12) : 742-748.
- [43] Clifford V, Crawford NW, Royle J, et al. Recurrent Apnoea Post Immunisation:Informing Re-immunisation Policy[J]. *Vaccine*, 2011, 29 (34) : 5681-5687.
- [44] Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an Increase in Cardiorespiratory Events after Diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in Preterm Infants: a Randomized, Multicenter Study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (5) : e1085-e1090.
- [45] Klein NP, Massolo ML, Greene J, et al. Vaccine Safety Datalink. Risk Factors for Developing Apnea after Immunization in the Neonatal Intensive Care Unit[J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (3) : 463-469.
- [46] Gagneur A, Piquier D, Quach C. Immunization of Preterm Infants[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11 (11) : 2556-63.

(收稿日期 2019年11月15日 编辑 范玉明)