

科学监管提高疫苗可及性

陈思伊^{1,2}, 张彩^{1,2}, 黄小芬^{1,3}, 王鑫^{1,3}, 赵勤俭^{1,3}

(1 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门大学分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 厦门 361102; 2 厦门大学生命科学学院, 厦门 361102; 3 厦门大学公共卫生学院, 厦门 361102)

[摘要] 疫苗储存运输要遵循冷链运输(cold chain, CC)的要求,这很大程度上限制了疫苗的接种和普及,尤其是在那些贫困偏远地区。为扩大疫苗可及性,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2012年首次提出了受控温度链(controlled temperature chain, CTC)法规,即在政府部门和WHO的监管下,在有充分热稳定性数据支持的前提下,若申报CTC的疫苗在不低于40℃下存放至少3d后仍能保证效力,则该疫苗在免疫供应链后期无需冷链运输。CTC法规已成功应用在包括MenAfriVac[®]在内的4个商品化疫苗上。本文介绍了CTC法规的内容和应用情况,通过科学监管提高疫苗可及性,减少不必要的浪费。

[关键词] 疫苗; 科学监管; 受控温度链; 可及性; 接种推广

[中图分类号] R392; R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2017)20-2369-07

Enhanced vaccine accessibility through innovative regulatory sciences

CHEN Si-yi^{1,2}, ZHANG Cai^{1,2}, HUANG Xiao-fen^{1,3}, WANG Xin^{1,3}, ZHAO Qin-jian^{1,3}

(1 National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Xiamen 361102, China; 2 School of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 3 School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

[Abstract] The need to keep vaccine in a traditional cold chain (CC) is a constraining factor for many immunization campaigns, particularly in the resource-limited countries. Increased flexibility with an approach newly introduced in 2012 was implemented with meningitis a vaccine, MenAfriVac[®], across sub-Saharan Africa, after thorough review of the scientific data by regulatory authorities and World Health Organization (WHO). This approach was termed “controlled temperature chain” (CTC) by allowing the vaccines to be exposed at temperatures of up to 40℃ for a minimum of three days prior to the administration of the vaccine. There are four vaccines were licensed for CTC, including MenAfriVac[®]. This article introduces the details and the applications of CTC. More efforts are underway to fully realize the potentials of the CTC strategy for increased vaccine accessibility and reduced wastage.

[Key words] vaccine; regulatory sciences; controlled temperature chain; accessibility; immunization campaign

疫苗接种已有200多年的历史,主要通过免疫

[作者简介] 陈思伊,女,硕士研究生,主要从事佐剂及抗原佐剂间的相互作用分析、疫苗质控体系研究。联系电话:18750227781, E-mail: lcwecat@163.com。

[通讯作者] 赵勤俭,男,教授,博士生导师,主要从事佐剂及抗原佐剂间的相互作用分析、疫苗质控体系研究。联系电话:(0592) 2180936, E-mail: qinjian_zhao@xmu.edu.cn。

原刺激人体自身免疫系统来抵御外界疾病感染。据估计,每年有200~300万人因接种疫苗而避免感染疾病,接种疫苗已成为最具成本效益的一种健康投资^[1-2]。但疫苗通常须在冷链下储存运输,这使得疫苗难以运送至那些冷链缺乏地区,导致当地一些疾病难以有效预防。在这样的背景下,WHO提出了CTC这一新的监管法规。本文就疫

苗储存运输背景以及 CTC 法规的提出和应用进行介绍。

1 疫苗冷链运输(cold chain, CC) 现状

疫苗是一种对温度非常敏感的生物制品,高温下的暴露会导致其中蛋白质结构被破坏,从而缩短其保质期或影响最终的免疫效果,此外,在运输过程中的意外冷冻也会对疫苗效能产生不可逆的影响。为了确保疫苗的安全性和有效性,疫苗储存运输须严格遵守冷链运输的要求,即免疫供应链的整个阶段都要维持在 2~8℃ 的条件下进行^[3-6]。

然而,冷链运输的要求对于偏远贫困地区的人们来说是极大的挑战^[7-9]。由于地理位置偏僻、冷藏条件匮乏、冷藏成本过高和经济能力不足等原因,这些地区的疫苗很难保证冷链运输,尤其是在免疫供应链末端,这很大程度上限制了疫苗的普及,而这些地区由于医疗条件落后,往往也是最需要接种疫苗的地方^[4-5,10-11]。为了维持冷链运输,非洲一些国家常需要支出很大一笔开销来购买冷藏设备和电力资源,有调查显示,在非洲一些地区,维持冷链的开销就占到了疫苗接种过程中总开销的 80%^[12]。世界贫富分布不均导致仍有数以亿计的人们生活在没有现代医疗保障的环境下,由于无法承担冷链昂贵的费用,对于那些贫困地区的人们来说接种疫苗成为了一种奢求^[6,12]。有研究表明,在某些非洲国家就有 16.6% 的疫苗无法达到冷链运输的要求的情况^[13],在撒哈拉沙漠以南地区,5 岁以下儿童的死亡率是发达地区的 15 倍,而这其中一半的死亡病例是可以接种疫苗预防或治疗的^[11,14]。

在中国,疫苗冷链运输方面的问题也同样严峻。2016 年 3 月,中国山东警方侦破一起疫苗未经严格冷链运输便销往全国 24 个省市的案件,这起案件引发了社会的高度关注。在这起事件中,不良商家为了降低疫苗运输成本,在疫苗出厂后未严格遵循冷链运输,致使疫苗部分暴露于较高或较低的环境温

度下,从而导致疫苗保护效果下降甚至失效^[15]。针对此次事件,尽管 WHO 表示不正确地储存运输不一定会引起疫苗的毒性反应,但人们对疫苗产品的质量问题的疑虑。冷链昂贵的成本致使这些不良商家铤而走险,是导致此次事件的原因之一。

冷链是疫苗发挥其免疫效果的重要保障,但缺点是其成本昂贵,在贫困偏远地区难以实现,且可能有不良商家为降低成本而将疫苗置于冷链之外。因此,疫苗储存运输需要更为科学的监管法规,从而扩大疫苗覆盖率,让更多人接种到安全合格的疫苗。

2 疫苗热标签(vaccine vial monitor, VVM) 的提出和应用

为监测疫苗热暴露时间、确保疫苗安全性和免疫效果,WHO 在 20 世纪 90 年代提出了 VVM,并建议各成员国在疫苗上粘贴该标签来指示疫苗在冷链外放置时间的长短以及热暴露后是否还能继续使用。VVM 是一种由热敏材料制成的标签,可贴在疫苗瓶身或瓶盖上从而直观地反映其热暴露程度(见图 1)。如图 2 所示,初始状态下中间方形热敏材料的颜色比四周对照圈颜色浅,随着热暴露时间的延长,方形热敏材料的颜色会逐渐加深,且该过程不可逆,当方形热敏材料颜色与四周对照圈颜色一致或方形热敏材料颜色更深时,则表示该疫苗热暴露时间过长,已无法使用,此时应将该疫苗丢弃^[16-18]。

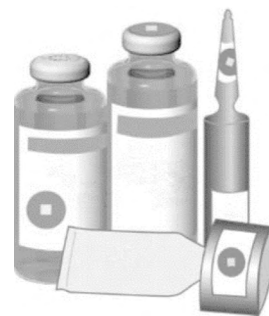


图 1 VVM 的粘贴方式

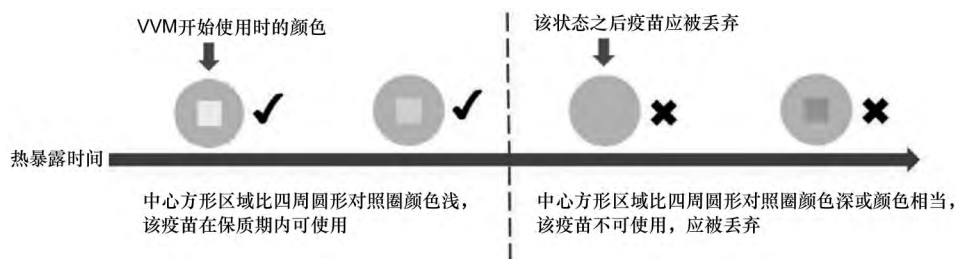


图 2 VVM 颜色变化的过程^[16]

VVM 有 4 种类型(见表 1),分别为 VVM30, VVM14, VVM7 和 VVM2,分别代表疫苗能够在 37 °C 下储存 30, 14, 7 和 2 d,不同疫苗可根据其热稳定性来选择合适的 VVM 监测其累计热暴露^[16,19]。1996 年由联合国儿童基金会(United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF)提供的口服脊髓灰质炎疫苗(oral poliomyelitis vaccine, OPV)率先使用了 VVM^[16]。

表 1 不同类型 VVM 在不同温度下的热稳定时间^[16]

种类	在 37 °C 下到达终点的天数/d	在 25 °C 下到达终点的天数/d	在 5 °C 下到达终点的终点的时间
VVM30	30	193	4 年
VVM14	14	90	3 年
VVM7	7	45	2 年
VVM2	2	NA ^a	225 d

a: 不适用

此后,卡介苗、黄热病疫苗、麻疹疫苗、麻风腮三联疫苗、乙肝疫苗以及破伤风疫苗等也开始使用

VVM^[16]。如今,越来越多的国家和政府要求采购贴有 VVM 的疫苗^[20]。VVM 热标签可直观地反应疫苗累积热暴露程度。充分利用疫苗产品的热稳定性,降低了疫苗储存运输成本,减少了不必要的疫苗浪费,从而进一步扩大疫苗在贫穷偏僻地区的覆盖率,这是对疫苗科学监管的一种体现。

3 受控温度链(controlled temperature chain, CTC)法规的提出

虽然疫苗须在 2~8 °C 下储存运输,但相当一部分疫苗有着良好的热稳定性,即在高于冷链的温度里也依然能保证安全性和免疫效果。但由于没有足够数据支持这些疫苗在冷链外的热稳定性,所以那些暴露在冷链外的疫苗往往被认为无法使用而被丢弃,这造成了资源的浪费和免疫成本的增加。

为摆脱 CC 的限制、扩大疫苗覆盖率、让疫苗惠及到更多地域的人,WHO 提出了 CTC 法规。该法规指出,若有充分数据支持某疫苗在高温(≥ 40 °C)下的热稳定性,则在免疫供应链的最后阶段,该疫苗可在不低于 40 °C 的温度下存放至少 3 d,这种短暂的热暴露不会影响疫苗的安全性和效力^[21](见图 3)。

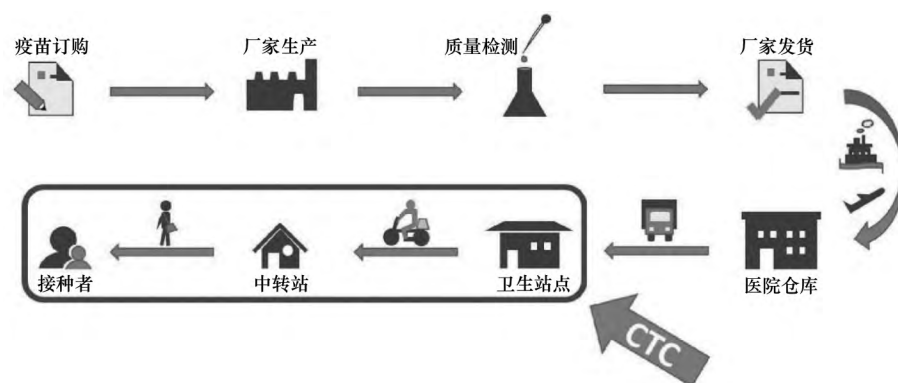


图 3 免疫供应链和 CTC

CTC 法规的提出旨在为那些贫困偏远地区的人们带来更好的医疗保障。免疫供应链前期疫苗仍在 2~8 °C 下储存运输,当疫苗运送至免疫供应链最后阶

段时,由于缺乏冷链,疫苗便可在常温下储存运输,这样疫苗便能运送至缺乏冷链的贫困地区,为当地居民提供免疫保护。冷链运输和受控温度链的比较见表 2。

表 2 冷链运输和受控温度链的比较

比较内容	冷链运输(CC)	受控温度链(CTC)
温度要求	整个储存运输过程要求保持在 2~8 °C	前期在 2~8 °C 下储存运输,后期可在不低于 40 °C 下储存运输
疫苗标识	可粘贴 VVM 来反映疫苗的热暴露时间	使用 VVM 和 PTTI 监测其安全性
储存运输	需要冰袋等维持低温	无需冰袋
培训监管	不需要额外的培训和监管	需要额外的培训和监管
免疫效果	正确接种后能达到安全高效的免疫保护	正确接种后能达到安全高效的免疫保护
成本开销	需购买冷链设备并负担劳务费	节约了冷链开销,减少了产品浪费

PTTI: 峰值温度阈值指示器(peak temperature threshold indicator)

4 疫苗如何获批在 CTC 条件下使用

不是所有疫苗都能在 CTC 条件下使用,疫苗若想获批在 CTC 条件下使用,至少要经过 4 层审核(见图 4)。^① 该疫苗须经过实验室热加速实验和热稳定性评估,确保有充分实验数据可支持该疫苗在不低于 40 °C 高温下的热稳定性,且要用统计学方法来进一步证实^[9, 21-22]。^② 该疫苗要经过相关监

管部门的分析评估,批准其可在 CTC 条件下使用,并确定该疫苗未来在 CTC 标签上需标明的使用条件(温度和时间)。^③ 所有申请在 CTC 条件下使用的疫苗都须经过 WHO 的资格审查,通过认证之后才能投入使用。^④ 当以上审核全部完成后,若该疫苗想在某个国家或地区投入使用还必须经过当地政府部门的批准^[9, 21, 23]。



图 4 疫苗申请在 CTC 条件下使用的流程

获批后的疫苗在其标签上除了要标明传统冷链运输状态下的保质期和使用条件外,还需附有 CTC 条件下的使用说明(见图 5),其中包括该疫苗在 CTC 条件下的许可温度、时间、有效期限以及能否重新放回冷链中储存等性质^[9, 21]。

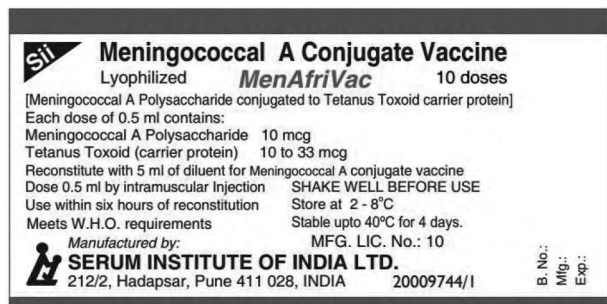


图 5 MenAfriVac[®]含有 CTC 使用条件的标签^[24]

5 CTC 法规的应用

随着 CTC 法规的普及和发展,目前世界上已有

4 个商品化疫苗通过了 WHO 的资格认证(见表 3),可在 CTC 条件下使用。2012 年, A 群脑膜炎球菌疫苗(MenAfriVac[®])通过 WHO 资格认证,成为世界上第一个可在 CTC 条件下使用的疫苗^[25-26],该疫苗在 40 °C 下放置 4 d 仍可保证其安全性和免疫效果^[27]。MenAfriVac[®]在撒哈拉以南的非洲地区得到了广泛使用,使该地区脑膜炎得到了良好地控制^[27]。2014 年,一种灭活的口服霍乱病毒疫苗(Shanchol[™])通过 WHO 资格认证,该疫苗可在 47 °C 下存放 14 d 而保证效力^[28]。2015 年,由美国辉瑞公司生产的肺炎球菌结合疫苗(Prevenar 13[™])也成功获批,该疫苗可在 40 °C 下存放 3 d^[29]。2016 年,由默克公司生产的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗——GARDASIL 4[®]成为第 4 个被 WHO 认证,可在 CTC 条件下使用的疫苗,GARDASIL 4[®]的获批将更好地帮助贫困偏远地区的女性避免宫颈癌的发生^[30]。

表 3 已获批在 CTC 条件下使用的疫苗

商品名	生产厂家	疫苗类型	CTC 下的使用条件	获批时间
MenAfriVac [®]	Serum Institute of India Pvt. Ltd	A 群脑膜炎球菌疫苗	40 °C 可放置 4 d	2012 年
Shanchol [™]	Shantha Biotechnics Limited	灭活的口服霍乱病毒疫苗	47 °C 可放置 14 d	2014 年
Prevenar 13 [™]	Pfizer 公司	肺炎球菌结合疫苗	40 °C 可放置 3 d	2015 年
GARDASIL 4 [®]	Merck 公司	宫颈癌疫苗	42 °C 可放置 3 d	2016 年

为了使更多疫苗获得在 CTC 条件下的使用资格,WHO 和世界各国的疫苗生产厂家付出了巨大的努力。未来,将会有包括乙肝和轮状病毒在内的越来越多的疫苗通过 WHO 资格认证,成为可在 CTC 条件下使用的疫苗,这将为冷链缺失地区的人们带

来更好的医疗帮助^[11, 27, 31-33]。

6 延伸受控温度链(extended controlled temperature conditions, ECTC) 法规的提出

为了使疫苗供应策略进一步多样化,在 CTC 法规的基础上 WHO 又提出了 ECTC 法规,为免疫供应

链中疫苗的储存运输方式提供了更多的选择。

与 CTC 提出的目的相同,ECTC 的提出也是为了扩大疫苗可及性,让更多人获得疫苗带来的免疫保护。但与 CTC 不同的是,疫苗在 ECTC 下的使用温度可以是任何高于冷链的温度。在选定的某个温度下对疫苗的热稳定性进行考察,若该温度下疫苗仍能保持良好的稳定性,则将这个温度视为该疫苗在 ECTC 条件下的许可温度^[22]。ECTC 法规的提出进一步增加了疫苗储存运输的灵活性,是科学监管的又一体现。

疫苗的储存运输方式在不断改进创新。从最初的传统冷链运输到开始粘贴 VVM 来反映其热暴露时间长短,再到 CTC 和 ECTC 法规的提出和应用,这是一个科学化的转变过程,并推动了疫苗的普及和发展。每种储存运输方式都有其独特的优势,针对不同疫苗可选择合适的储存运输方式来提高该疫苗的可及性。传统冷链运输可最大程度地保证疫苗的安全性和有效性,但由于始终要在 2~8℃ 下保存,所以限制了疫苗在冷链缺乏地区的普及;VVM 可直观地反映疫苗的热暴露时间,根据 VVM 颜色变化便可判断该疫苗是否可继续使用;CTC 法规和 ECTC 法规充分利用了疫苗自身热稳定性,让疫苗在免疫供应链后期能运送至冷链缺乏地域惠及当地居民(见图 6)。

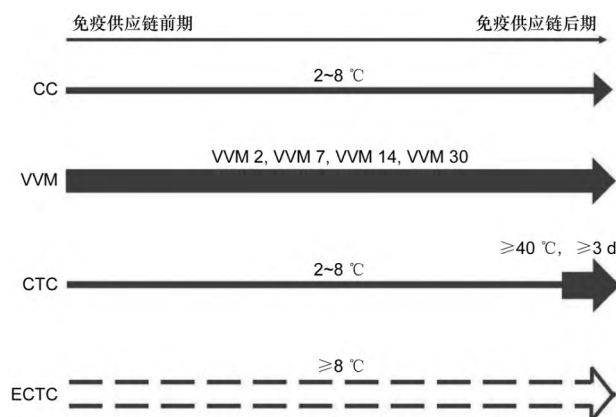


图 6 CC, VVM, CTC 和 ECTC 的使用条件比较

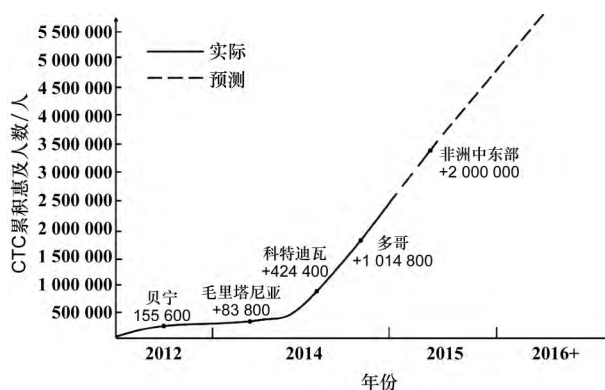
对疫苗进行科学监管不仅为疫苗的储存运输带来了极大便利,也让那些贫困偏远地区的居民有了接受更好医疗保障的机会,降低了疫苗储存运输过程中的成本,避免了不必要的疫苗浪费。

7 CTC 法规的优势和展望

CTC 的提出使一部分疫苗摆脱了冷链限制,扩

大了疫苗覆盖范围,使免疫策略更加多样化,节约了疫苗储存运输的成本,降低了疫苗在储存运输过程中被意外冷冻的风险,促进了免疫供应链的整合^[9,12,21-22,34]。从 MenAfriVac[®] 获批成为世界上第一个能在 CTC 条件下使用的疫苗以来,目前已有超过 400 万人在 CTC 条件下接种了该疫苗(截止 2016 年 7 月)^[35],使 A 群脑膜炎在撒哈拉以南地区得到了良好地控制。WHO 的研究人员使用数学模型预估了在大规模预防接种活动中,在 CTC 条件下使用 MenAfriVac[®] 的经济效益,结果表明与在传统冷链下使用相比,在 CTC 条件下使用的相关物流成本降低了 50%^[12,36]。

随着 CTC 法规进一步地推广和普及,越来越多的国家、居民及疫苗生产商从中受益(见图 7)。因此,有条件的疫苗生产商应对其生产的疫苗进行更多热稳定性试验,获得足够实验数据以支持相关疫苗通过 WHO 和国家监管机构的资格认证,从而获得在 CTC 条件下的使用资格。这样不仅可降低疫苗储存运输成本、减少不必要的浪费,还能进一步扩大疫苗覆盖范围,为更多人提供免疫保护。以贫困偏远山区的乙肝流行现状为例,由于该疾病传染性较强且相关疫苗很难运送至该地,这些地区的乙肝患者仍在不断增加,且新生儿无法获得疫苗接种在今后很有可能被感染,但如果乙肝疫苗能在 CTC 条件下使用,那该疫苗就能脱离冷链限制,运送至贫困偏远山区,只要在疫苗有效期限内为当地居民和新生儿接种便能达到免疫效果,从而降低当地居民患乙肝的风险。



+ : 当年增加的人数

图 7 CTC 累计惠及人数^[23]

综上所述,CTC 法规是科学监管的一种体现,它在充分利用现有疫苗热稳定性的前提下,允许疫苗

在常温下的短期储存和运输,扩大了疫苗可及性,降低了疫苗储存运输成本,减少了因热暴露而引起的不必要的疫苗浪费。且已有调查显示^[34],CTC法规的应用在疫苗接种者和受种者之间都得到了较高的认可。在这样的背景下,政府应鼓励疫苗生产商对其疫苗产品进行更多热稳定性的考察,为WHO和监管部门提供充足热稳定性数据,进而支持相关疫苗获得在CTC条件下的使用资格。深入科学监管创新,进一步提高疫苗可及性,让安全有效的疫苗惠及更多人口。

[参 考 文 献]

[1] ORGANIZATION WH. Immunization [EB/OL]. World Health Organization, 2016. <http://www.who.int/topics/immunization/en/>.

[2] 吴星,邵杰,张军楠,等. 疫苗诱导机体免疫应答机制研究[J]. 微生物学免疫学进展, 2013, 41(5): 47-50.

[3] RANI MD. Cold chain-vaccine stability [J]. *Int J Sci Res*, 2016, 5(6): 344-346.

[4] REN Q, XIONG H, LI Y, et al. Evaluation of an outside-the-cold-chain vaccine delivery strategy in remote regions of western China [J]. *Public Health Reports*, 2009, 124(5): 745-750.

[5] ATEUDJIEU J, KENFACK B, NKONTCHOU BW, et al. Program on immunization and cold chain monitoring: the status in eight health districts in Cameroon [J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6(1): 1-7.

[6] HILL AB, KILGORE C, MCGLYNN M, et al. Improving global vaccine accessibility [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 42: 67-73.

[7] ORGANIZATION WH. SAGE meeting of April 2012 [EB/OL]. World Health Organization, 2012. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/.

[8] COMMITTEE IPA. Final meeting report and recommendations [C]. World Health Organization, 2012.

[9] ORGANIZATION WH. WHO/paul-ehrlich-institut informal consultation on scientific and regulatory considerations on the stability evaluation of vaccines under controlled temperature chain (CTC) [C]. Langen, Germany: World Health Organization, 2013.

[10] ZIPURSKY S, BOUALAM L, CHEIKH DO, et al. Assessing the potency of oral polio vaccine kept outside of the cold chain during a national immunization campaign in Chad [J]. *Vaccine*, 2011, 29(34): 5652-5656.

[11] POPOVA O, IBARRA DE, PALACIOS P. Reaching more children with vaccines in developing countries: key challenges of innovation and delivery [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(1): 177-181.

[12] KARP CL, LANS D, ESPARZA J, et al. Evaluating the value

proposition for improving vaccine thermostability to increase vaccine impact in low and middle-income countries [J]. *Vaccine*, 2015, 33(30): 3471-3479.

[13] BURSTEIN R, DANSEREAU EA, CONNER RO, et al. Assessing vaccine cold chain storage quality: a cross-sectional study of health facilities in three African countries [J]. *Lancet*, 2013, 381(12): S25.

[14] ENGLISH AL. Children: reducing mortality [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2014, 89(38): 418-420.

[15] 吴婷,张军,赵勤俭,等. 预防接种 不应动摇 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(6): 782-784.

[16] WHO. Getting started with vaccine vial monitors [M]. Geneva: World Health Organization, 2002: 1-19.

[17] SAMANT Y, LANJEWAR H, BLOCK L, et al. Relationship between vaccine vial monitors and cold chain infrastructure in a rural district of India [J]. *Rural Remote Health*, 2007, 7(617): 1-14.

[18] ORGANIZATION WH. Vaccine vial monitor (VVM) [EB/OL]. World Health Organization, 2011. http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vvm_10years_index/en/.

[19] 舒俭德. 疫苗热标签 [J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 32(11): 1275-1276.

[20] 袁平,曹玲生,曹雷,等. 疫苗有效性监测卡的研发及国外使用概况 [J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 177(3): 270-274.

[21] SMITH D, FERGUSON M, KRAUSE P, et al. WHO/health Canada drafting group meeting on scientific and regulatory considerations on the stability evaluation of vaccines under controlled temperature chain [C]. Ottawa, Canada: World Health Organization, 2012.

[22] ORGANIZATION WH. WHO expert committee on biological Standardization, sixty-sixth report [C]. World Health Organization, 2016.

[23] ORGANIZATION WH. What is a controlled temperature chain (CTC) [EB/OL]. World Health Organization, 2016. http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/resources/WHO_CTC_Infographic.pdf?ua=1.

[24] JAMES VESPER TR. L-Pharmaceutical and vaccine quality illustrated [EB/OL]. 2016. <http://epela.net/illustrated/index2.php?bolum=11>.

[25] KRISTENSEN DD, LORENSON T, BARTHOLOMEW K, et al. Can thermostable vaccines help address cold-chain challenges? Results from stakeholder interviews in six low-and middle-income countries [J]. *Vaccine*, 2016, 34(7): 899-904.

[26] KOUASSI DP, AKA LBN, BÉNIÉ BVJ, et al. Practice of Controlled Temperature Chain (CTC) Technique during a Mass Vaccination Campaign in Côte d'Ivoire [J]. *World J Vaccines*, 2016, 6(1): 16-22.

[27] KRISTIANSEN PA, JORGENSEN HJ, CAUGANT DA. Sero-group a meningococcal conjugate vaccines in Africa [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2015, 14(11): 1441-1458.

[28] PORTA MI, LENGLET A, DE WEERDT S, et al. Feasibility of



- a preventive mass vaccination campaign with two doses of oral cholera vaccine during a humanitarian emergency in South Sudan [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2014, 108(12): 810-815.
- [29] ORGANIZATION WH. Global vaccine action plan [C]. World Health Organization, 2014.
- [30] ORGANIZATION WH. HPV Vaccine Introduction Guide [EB/OL]. World Health Organization, 2016. http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/HPV_vaccine_intro_guide_Draft_Sept2016.pdf?ua=.
- [31] ORGANIZATION WH. Immunization highlights: 2015 [EB/OL]. World Health Organization, 2016. http://www.who.int/immunization/highlights/2015/immunization_highlights_2015_full/en/index2.html.
- [32] ORGANIZATION WH. Controlled temperature chain (CTC) [EB/OL]. World Health Organization, 2016. http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/ctc/en/index1.html.
- [33] ORGANIZATION WH. First mass campaign using a vaccine outside the cold chain is successful [EB/OL]. World Health Organization, 2014. http://www.who.int/immunization/newsroom/press/19_02_2014_meningitis_vaccine_outside_cold_chain/en/.
- [34] ZIPURSKY S, DJINGAREY MH, LODJO JC, *et al.* Benefits of using vaccines out of the cold chain: delivering meningitis A vaccine in a controlled temperature chain during the mass immunization campaign in Benin [J]. *Vaccine*, 2014, 32(13): 1431-1435.
- [35] ORGANIZATION WH. Global vaccine action plan-monitoring, evaluation & accountability [C]. World Health Organization, 2016.
- [36] LYDON P, ZIPURSKY S, TEVI-BENISSAN C, *et al.* Economic benefits of keeping vaccines at ambient temperature during mass vaccination: the case of meningitis a vaccine in Chad [J]. *B World Health Organ*, 2014, 92(2): 86-92.

编辑:高竹青/接受日期:2017-05-20

