

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0074

· 综 述 ·

疫苗储运冷链温度监测手段的国内外研发和应用进展

于传宁¹, 刘建忠², 陈贤义², 徐双飞³

1. 深圳市龙华区慢性病防治中心/精神卫生中心, 广东 深圳 518110;

2. 中义(北京)健康研究院, 北京 100085; 3. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200030

摘要: 疫苗温度监测指示器是全程监测疫苗温度、保证疫苗冷链储运的有效手段。本文对理化疫苗小瓶监测标签等疫苗温度监测指示器的产生、分类及应用现状等进行了简要描述和分析, 为相关部门和企业选择适合的疫苗温度监测指示器提供科学参考。

关键词: 疫苗; 疫苗温度监测指示器; 疫苗冷链; 理化疫苗小瓶监测标签

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2019) 05-0394-04

Monitoring the vaccine cold chain: recent progress

YU Chuan-ning*, LIU Jian-zhong, CHEN Xian-yi, XU Shuang-fei

* Center for Chronic Disease Control and Mental Health of Longhua District,
Shenzhen, Guangdong 518110, China

Corresponding author: XU Shuang-fei, E-mail: 19111020007@fudan.edu.cn

Abstract: The vaccine temperature monitoring indicator is effective means that the whole process of the vaccine temperature meets the requirements of the vaccine cold chain. This article summarizes the temperature monitoring indicators, such as vaccine vial monitor, including the formation, classification and application status and research significance.

Key words: Vaccine; Vaccine temperature monitoring indicator; Vaccine cold chain; Vaccine vial monitor

疫苗是微生物、微生物的代谢产物经采用灭活、减毒或基因工程拼接、重组等方法制成的生物制剂, 通过刺激机体免疫系统, 产生特异性免疫, 从而起到预防、控制传染病发生、流行的作用^[1]。实践证明, 疫苗接种已成为世界上预防传染病最有效的手段之一。生物制剂, 特别是疫苗, 对温度敏感, 疫苗生产、储运或接种环节的环境温度如果偏离安全范围, 疫苗有可能失效。为保证疫苗从生产到使用的全过程都处在规定的环境温度范围内, 需配备必要的冷藏设备、设施, 这些保障疫苗处于适当温度范围的措施称为疫苗冷链^[2]。在现有技术条件下, 疫苗复杂的生产、储运、使用环节使得“实时监测”冷链温度非常困难, 疫苗冷链无法有效监管会对疫苗质量控制带来重大挑战。20 世纪 70 年代, 为保证疫苗全流程冷链有效, 避免损害个体免疫和群体免疫效果, 帕斯适宜卫生科技组织 (Program for Appropriate Technology in Health,

PATH) 和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 联合工作组提出, 疫苗应具有温度监测指示器。此后, 多种温度监测指示器应运而生, 如冷链监测设备 (cold chain monitor, CCM)、理化疫苗小瓶监测标签 (vaccine vial monitor, VVM) 和电子温度监测器 (eVVM) 等。全球范围内, 尤其是“一带一路”国家对疫苗需求的快速上升和近年来出现的多起疫苗安全事件, 都对疫苗温度监测指示器提出了更高的要求。为了优化疫苗冷链管理流程, 避免安全事件的发生, 本文系统地描述了国内外疫苗温度监测指示器的应用进展情况, 给相关部门和企业合理选择疫苗温度监测指示器提供科学的参考依据。

1 温度监测指示器的产生

1.1 疫苗冷链的产生 20 世纪中叶, 全球启动根除天花规划, 用了不到 20 年的时间就完成了目标——这是人类历史上最伟大的公共卫生成就之一^[3]。1974 年, WHO 吸取全球根除天花的成功经验, 提出了扩大免疫规划 (expanded program

作者简介: 于传宁, 博士, 副主任医师, 主要从事慢性病管理工作

通讯作者: 徐双飞, E-mail: 19111020007@fudan.edu.cn

on immunization, EPI), 对各成员国免疫接种的覆盖面和种类提出了建议, 以预防和控制更多传染病。EPI 的实施使疫苗种类、供应量、使用量和储运量迅速增加, 为保证疫苗效力和安全, 建立一个能保证疫苗全流程均在温度控制下的体系的需求也逐渐增加, 这一疫苗温度控制体系即称为疫苗冷链^[4]。2006 年 WHO 推荐了疫苗冷链标准, 并开始对各成员国建立疫苗冷链体系进行指导^[5]。

1.2 疫苗温度监测指示器的产生 2006 年 WHO 提出了乙肝疫苗、脊髓灰质炎疫苗等常规疫苗的储运温度建议, 以保证疫苗的稳定性^[5]。然而, 由于疫苗储运条件的限制和有些地区冷链设备的缺乏, 疫苗会不可避免地脱离冷链。温度监测指示器能起到及时发现失效疫苗从而保证疫苗接种效果的作用^[6]。

20 世纪 70 年代末, PATH 和 WHO 一直在寻找一种能记录每支疫苗高温暴露时长的方法, 从而让医务工作者能及时发现暴露于“冷链断链”的单支疫苗。20 世纪 80 年代, 柏林格等公司开发了基于视觉“轨迹”的蓝色蜡吸收的 CCM, 并被用于疫苗生产、运送、储存的各个环节。20 世纪 80 年代中后期, PATH 和 WHO 审评了 20 个公司的相关技术, 最终认为 Life Lines 公司(现更名为 TEMPTIME 公司)的技术能适用于大部分疫苗, 之后 TEMPTIME 公司就开发并大规模生产 VVM。VVM 是一种黏贴在单支疫苗上的小贴纸, 超温将不可逆地改变其颜色, 不同颜色表示不同时间的热暴露情况, 医务人员很容易从贴纸的变色来判断单支疫苗是否受到热损伤, 继而采取相应的措施^[7]。VVM 面世之后, 美国 3M 和 Lifelines Technology 公司、瑞典 Vitsab 公司等也开发了其他种类的疫苗温度监测指示器^[7-9]。

VVM 解决了缺乏温度监测设备的问题, 但是疫苗冷链温度监测还有诸多问题有待解决: 如温度偏差发生在何时何地; 造成温度偏差的原因; 是设备故障还是操作不当; 以及如何让医务人员知晓疫苗是否受到冷冻暴露的损害等。因此, 随着互联网的发展, 21 世纪瑞士公司开发了 30 天电子温度记录仪 (electronic 30-day temperature recorder, 30DTR)^[4]。30DTR 可以作为温度单独的记录设备和远程记录设备, 提供基于互联网报告的警报和数据传输。美国索沃公司的 Shockwatch (索沃) 温度条、Timestrip Plus 温度感应标签、广州市方卡电子技术有限公司的不干胶电子标签、中义(北京)健康研究院的 eVVM 等疫苗电子监测设备也

应运而生。

2 疫苗温度监测指示器的分类及优缺点

从 20 世纪 80 年代初的 CCM 和应用较广泛的 VVM, 到近年来的 eVVM 等电子疫苗温度监测指示器, 经过近 40 年的发展, 疫苗温度监测指示器主要分为两大类: 电子型和非电子型。

2.1 非电子型疫苗温度监测指示器 非电子型疫苗温度监测指示器根据所用指示剂反应原理可分为聚合型、扩散型、微生物型和酶型 4 种。VVM 是以丁二炔为指示剂的聚合型温度监测指示器, 是非电子型监测指示器的典型代表, 实际应用也最为广泛^[10]。

非电子型疫苗温度监测指示器稳定性好、成本低、价格低, 可监控单支疫苗的温度, 也能监测冷链设备的性能和运行状况^[11]。但非电子型疫苗温度监测指示器也存在局限性: 前期研发成本较大; 不能做到实时监测, 仅能监测疫苗累积的超温暴露结果, 不能确定热暴露的时间和地点等具体信息; 运输途中发生冷链断裂不能报警, 不能及时发现运输途中的疫苗损害; 不能及时监测到疫苗因冰冻而失效的情况^[12]。

2.2 电子型疫苗温度监测指示器 电子化疫苗温度监测指示器具有以下优点: (1) 能够监管疫苗冷链库、车、箱、包全过程, 从而实现端到端的全过程实时监测; (2) 能够监测到疫苗超温的热损伤, 也能监测到疫苗低温冷冻等冷损伤; (3) 能够精确、定量监测温度, 追溯整个疫苗流通过程中出现的薄弱环节; (4) 能够设定疫苗冷链监测温度数据异常阈值并及时报警, 从而减少疫苗损失; (5) 能够实时采集疫苗温度和所在位置, 也可连接手机等通讯设备, 实时监控疫苗的温度和流向, 为疫苗冷链效果评估提供数据证据链。但电子型疫苗温度监测指示器通常成本较高, 而且有些电子型疫苗温度监测指示器仅适用于较大包装的冷链运输商品温度的监测和管理。

3 疫苗温度监测指示器的应用现状

3.1 疫苗温度监测指示器的国外应用现状 作为联合国儿童基金会 (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) 采购的必要条件之一, 1996 年, VVM 首次被用于口服减毒脊髓灰质炎活疫苗。同年, 巴斯德、葛兰素史克和诺华疫苗等厂家就有 6 000 万支口服脊髓灰质炎减毒活疫苗使用了 VVM^[12]。1999 年后, WHO 和

UNICEF 将 VVM 使用的疫苗类型从口服脊髓灰质炎减毒活疫苗扩大到了其他疫苗, 进一步推广了 VVM 的应用^[13]。

目前, WHO 要求通过 UNICEF 购买的所有疫苗均需使用 VVM。作为常规手段, UNICEF 和全球疫苗与免疫联盟 (The Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI) 也已经在所有疫苗上应用 VVM。从 1996 年的 6 200 万枚到 2008 年的 3 亿多枚, 印度、尼泊尔等国家在疫苗管理相关文件中也要求使用 VVM 监测疫苗温度^[14]。2007 年印度采购 1.5 亿支口服脊髓灰质炎减毒活疫苗、乙肝疫苗和乙型肝炎疫苗, 这些疫苗均黏贴有 VVM。2008 年印度 50% 的破伤风疫苗、50% 的白喉-破伤风联合疫苗和 60% 的百白破联合疫苗也使用了 VVM^[14]。尼泊尔采购 EPI 疫苗仅面向黏贴有 VVM 的符合 WHO 标准的企业。除流行性乙型肝炎疫苗外, 2005—2007 年尼泊尔采购的多数 EPI 范围内的疫苗均黏贴有 VVM。仅 2007 年尼泊尔就有约 3 500 万支疫苗使用了 VVM^[14]。虽然孟加拉国还未出台使用带有 VVM 疫苗的相关政策, 但孟加拉国疫苗采购经费主要是 UNICEF 支持的世行贷款, 所以 2007 年孟加拉国 80% 以上的疫苗使用了 VVM, 数量大约 1 亿支^[14]。

有研究发现, 虽然受 GAVI 资助的国家可以免费选择带有 VVM 标签的疫苗, 但其中仍有部分国家未选择带有 VVM 标签的疫苗。非洲纳入常规疫苗程序的疫苗中有 84% 使用了 VVM^[15]。东地中海区域疫苗 VVM 的使用率较高 (82%), 而亚洲东南部 (56%) 和西太平洋 (30%) 地区 VVM 使用率比较低^[15]。Milstein 等^[16]的团队研究发现疫苗自我采购率越高, VVM 的使用率就越低, 而出台疫苗使用 VVM 的相关政策能够有效提升 VVM 使用率。北美洲和南美洲疫苗使用 VVM 较少, 只有加拿大、美国等发达国家的部分疫苗使用了 VVM。拉丁美洲的疫苗使用 VVM 率较低, 主要是因为泛美卫生组织对用基金采购的疫苗没有强制要求使用 VVM^[16-17]。

3.2 疫苗温度监测指示器在中国应用的现状 近年来, 为了提高疫苗温度监测水平, 北京、上海、江苏等地均开发建设了基于物联网、云计算等技术的疫苗冷链温度监测系统, 监测效果和能力远高于以往的人工监测, 保证了疫苗安全, 提高了冷链管理水平^[18-20]。但任学弟等^[20]认为, 目前我国冷链信息系统在生产企业中尚未得到升级, 温度监控难以覆盖全流程, 信息共享实现较少。所以, 如何实

现生产、储运、接种点各环节的多个疫苗监测系统及时有效对接, 如何实现全流程温度的不间断监测, 已成为相关部门、企业和公众关注的焦点。2000 年兰州生物制品研究所也评价过在中国实施 VVM 的可行性, 将使用 VVM 的 2 万支 b 型流感嗜血杆菌疫苗运送至广东省疾病预防控制中心接种点, 结果发现, 从出厂、到疾病预防控制中心、再至最后的使用单位, 实施 VVM 均具备可行性。2007 年 WHO 在中国边远地区开展了 VVM 的可行性研究, 研究发现在中国偏远农村地区, 疫苗使用 VVM 可以显著提高婴儿出生当天乙肝疫苗接种的比例^[12]。但目前 VVM 在国内使用还是比较有限的, 仅北京、上海和浙江等省市的二类疫苗使用 VVM, 用以发现和管理疫苗冷链体系中的薄弱环节^[14, 21]。2012 年开始, 北京科兴公司和成都生物研究所先后在供上海的甲型肝炎疫苗和老年肺炎疫苗的最小包装瓶上使用 VVM。2016 年发生疫苗事件后, 美国默沙东公司和博尔纳公司在供中国的宫颈癌四价疫苗和成人乙肝疫苗上也使用了 VVM。

VVM 在中国已经有了一定程度的应用, 但目前尚未被国家药监机构正式认可, 各省市对于 VVM 没有一致规范, 各厂家使用的 VVM 也不尽相同。另外, 我国目前无国产的非电子型疫苗监测指示器, 仅有进口的、国外生产的 VVM。VVM 需在低温环境黏贴, 操作困难, 无法监测低温对疫苗的伤害, 发生超温现象无法追溯。

4 总 结

为了全程监测疫苗冷链的温度, 疫苗温度监测指示器应运而生。目前, 疫苗温度监测指示器主要分电子型和非电子型两类。以 VVM 为代表的非电子型疫苗温度监测指示器具有稳定性好、价格低、易识别等优点, 应用较为广泛。30DTR 等电子型疫苗温度监测指示器也迅速发展, 不仅可以全程监测疫苗冷链温度, 还可以监测到超温、超冷环节和具体温度, 但目前应用仍较少。在 WHO 的号召下, 印度、尼泊尔等国家和巴斯德、葛兰素史克等厂家的大多数疫苗都已经使用了 VVM, 全程监测疫苗冷链温度; 而我国北京、上海等地区是北京科兴公司、成都生物研究所等厂家也开始使用 VVM。随着对疫苗安全性的关注, 越来越多的国家、地区和厂家将会选择合适的疫苗温度监测指示器来监测全程疫苗冷链, 保证疫苗的安全和效力, 建立个体和群体免疫屏障, 预防更多的传染病, 保障人群的健康。

参考文献

- [1] Hu YL. Improving vaccine supply and regulatory system in China [J]. *Zhongguo Yaowu Pingjia*, 2014, 31 (3): 175-179. (in Chinese)
胡颖廉. 我国疫苗供应和监管体系现状及完善对策[J]. *中国药物评价*, 2014, 31 (3): 175-179.
- [2] Wang J, Zhou PF, Qiu XR. The design and implementation of medicine and vaccine cold chain logistics monitoring system [J]. *Keji Zixun*, 2016, 5 (5): 5-6. (in Chinese)
王进, 周鹏飞, 邱晓荣. 医药疫苗冷链物流监控系统的设计与实现[J]. *科技资讯*, 2016, 5 (5): 5-6.
- [3] Lloyd JS. Improving the cold chain for vaccines [J]. *WHO Chron*, 1977, 31 (1): 13-18.
- [4] Lloyd J, Cheyne J. The origins of the vaccine cold chain and a glimpse of the future [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (17): 2115-2120.
- [5] WHO. Temperature sensitivity of vaccines [EB/OL]. [2019-04-01]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69387>.
- [6] Lloyd J, McCarney S, Ouhichi R, *et al*. Optimizing energy for a 'green' vaccine supply chain [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (7): 908-913.
- [7] Jia ZQ, Lu LX. Research and application on commercial time-temperature indicator [J]. *Shipin Yu Jixie*, 2012, 28 (1): 250-252. (in Chinese)
贾增芹, 卢立新. 商业化时间-温度指示器的研究进展及应用[J]. *食品与机械*, 2012, 28 (1): 250-252.
- [8] Cai HW, Ren FZ. Research and application of time-temperature indicator [J]. *Roulei Yanjiu*, 2006, 9 (2): 49-52. (in Chinese)
蔡华伟, 任发政. “时间-温度指示卡”的研究与应用[J]. *肉类研究*, 2006, 9 (2): 49-52.
- [9] Lü CX, Sun BX, Feng XQ. Application of time-temperature indicators as quality monitors in food packaging [J]. *Shipin Yu Yingyang Kexue*, 2012, 1 (2): 5-9. (in Chinese)
吕长鑫, 孙炳新, 冯叙桥. 时间温度指示器 (TTIs) 在食品包装中的应用研究现状[J]. *食品与营养科学*, 2012, 1 (2): 5-9.
- [10] Chahattuche W, Vipa H, Panuwat S. Development and characterization of a prototype of a lactic acid-based time-temperature indicator for monitoring food product quality [J]. *J Food Engin*, 2010, 100 (3): 427-434.
- [11] Wu D, Hou SJ, Chen JC, *et al*. Development and characterization of an enzymatic time-temperature indicator (TTI) based on *Aspergillus niger* lipase [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2015, 60 (2): 1100-1104.
- [12] Shu JD. Vaccine vial monitors [J]. *Zhongguo Shengwu Zhipinxue Zazhi*, 2010, 23 (11): 1275-1276. (in Chinese)
舒俭德. 疫苗热标签[J]. *中国生物制品学杂志*, 2010, 23 (11): 1275-1276.
- [13] WHO. WHO-UNICEF policy statement on the use of vaccine vial monitors in immunization services [EB/OL]. [2019-04-01]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67808>.
- [14] Yuan P, Cao LS, Cao L, *et al*. The general situation of the development and abroad using vaccine efficacy monitoring card [J]. *Zhongguo Yimiao He Mianyi*, 2011, 17 (3): 270-274. (in Chinese)
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, 17 (3): 270-274.
- [15] Eriksson P, Gessner BD, Jaillard P, *et al*. Vaccine vial monitor availability and use in low-and middle-income countries: a systematic review [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (17): 2155-2161.
- [16] World Health Organization. Vaccine vial monitor (VVM) availability and use in the African, Eastern Mediterranean, Southeast Asia, and Western Pacific regions [EB/OL]. [2019-04-01]. https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vvm_useavailability_7sep10.pdf.
- [17] Shen AK, Fields R, McQuestion M. The future of routine immunization in the developing world: challenges and opportunities [J]. *Glob Health Sci Pract*, 2014, 2 (4): 381-394.
- [18] Li JQ, Zhou ZY. Analysis on the operation state of temperature monitoring system of vaccine cold chain in primary vaccination stations, Changshu city, 2014-2016 [J]. *Yufang Yixue Luntan*, 2017, 23 (7): 507-509. (in Chinese)
李建清, 周正元. 2014-2016 年常熟市基层预防接种单位疫苗冷链温度监测系统运行情况分析[J]. *预防医学论坛*, 2017, 23 (7): 507-509.
- [19] Wang SF, Li CQ, Li CL. Comparison between the effect of vaccine cold chain network real-time monitoring system and manual monitoring system [J]. *Xiandai Yufang Yixue*, 2015, 42 (19): 3590-3592. (in Chinese)
王双凤, 李长青, 李春龙. 疫苗冷链网络实时监测系统与人工监测效果比较[J]. *现代预防医学*, 2015, 42 (19): 3590-3592.
- [20] Ren XD, Chen Y, Cui TY, *et al*. Research on the technology of Internet+ vaccine cold chain monitoring and cloud metering platform [J]. *Shanghai Jiliang Ceshi*, 2018, 45 (5): 27-30, 33. (in Chinese)
任学弟, 陈勇, 崔体运, 等. 基于互联网+疫苗冷链监测与云计量平台的技术[J]. *上海计量测试*, 2018, 45 (5): 27-30, 33.
- [21] Wang YY, Xu W, Huang Y, *et al*. Application of vaccine vial monitor in the storage and transportation of vaccine cold chain [J]. *Shengwu Chanye Jishu*, 2018, 4 (7): 90-93. (in Chinese)
王瑶瑶, 徐文, 黄昀, 等. 疫苗温度控制标签在疫苗冷链储运中的应用[J]. *生物产业技术*, 2018, 4 (7): 90-93.

收稿日期:2019-05-08 修回日期:2019-07-22 责任编辑:刘磊