

· 指南与共识 ·

中国肾脏移植等待者及受者疫苗接种指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范中国肾脏移植等待者及受者疫苗接种，中华医学会器官移植学分会组织肾脏移植专业专家和传染病专业专家，在《实体器官移植等待者和接受者的疫苗接种：美国移植学会传染性疾病预防团体指南》的基础上，结合我国器官移植后传染性疾病和疫苗接种的临床现状，并参考近年国内外相关推荐，从流行病学、疫苗种类、接种原则、接种对象、特定疫苗接种等方面，制定《中国肾脏移植等待者及受者疫苗接种指南》，为中国肾脏移植领域医务工作者在肾脏移植等待者及受者疫苗接种方面提供理论借鉴和参考，以期更好地指导肾脏移植等待者及受者进行疫苗接种，降低术后感染风险，改善生存结局。

【关键词】 肾脏移植；免疫抑制；传染性疾病；疫苗接种；流感疫苗；肺炎球菌疫苗；乙型肝炎疫苗；狂犬病疫苗

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0001-14

Guidelines for vaccination of kidney transplant candidates and recipients in China *Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. *Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China*

Corresponding authors: Lin Jun, Email: bfhlinjun@hotmail.com

Xue Wujun, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 In order to further standardize the vaccination of kidney transplant candidates and recipients in China, the Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association has organized experts in kidney transplantation and infectious diseases. Based on the "Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice", and in combination with the clinical reality of infectious diseases and vaccination after organ transplantation in China, as well as referring to relevant recommendations from home and abroad in recent years, these guidelines are formulated from aspects such as epidemiology, types of vaccines, vaccination principles, target population, and specific vaccine administration. The "Guidelines for Vaccination of Kidney Transplant Candidates and Recipients in China" aims to provide theoretical reference for medical workers in the field of kidney transplantation in China, regarding the vaccination of kidney transplant candidates and recipients. It is expected to better guide the vaccination of kidney transplant candidates and recipients, reduce the risk of postoperative infection, and improve survival outcomes.

【Key words】 Kidney Transplantation; Immunosuppression; Infectious disease; Vaccination; Influenza vaccine; Pneumococcal vaccine; Hepatitis B vaccine; Rabies vaccine

肾脏移植受者由于长期处于免疫抑制状态，相较于一般人群更容易罹患传染性疾病，这也是导致受者死亡的重要原因^[1]。目前，疫苗接种是公认的预防传

染性疾病的有效方式。对于肾脏移植等待者及受者，疫苗接种对疫苗可预防传染病（vaccine-preventable infection, VPI）的防控具有重大意义，可能降低感

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025046

基金项目：国家自然科学基金（82000717、82170766、82370802）；陕西省卫生健康肾脏移植科研创新平台（2023PT-06）；北京市自然科学基金（7194250）；北京市医院管理中心“青苗计划”计划项目（QML20190106）

执笔作者单位：100050 北京，首都医科大学附属北京友谊医院（张健、林俊）；华中科技大学同济医学院附属同济医院（张伟杰）；西安交通大学第一附属医院（丁小明）；首都医科大学附属北京朝阳医院（胡小鹏）

通信作者：林俊，Email: bfhlinjun@hotmail.com；薛武军，Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

染风险,从而提高移植肾及受者存活率。然而,由于肾脏移植受者接种疫苗的免疫应答率降低、移植前免疫不足、对接种疫苗的犹豫以及医疗保险覆盖范围不足^[2-5],可能导致受者的疫苗接种覆盖率欠佳、效力减低。因此,肾脏移植受者可能面临着更高的感染 VPI 的风险。为此,中华医学会器官移植学分会在《实体器官移植等待者和接受者的疫苗接种:美国移植学会传染性疾病实践团体指南》(AST IDCOP 指南)的基础上^[6],结合我国器官移植后传染性疾病和疫苗接种的临床现状,并参考近年国内外相关推荐,从流行病学、疫苗种类、接种原则、接种对象、特定疫苗接种等方面,编写《中国肾脏移植等待者及受者疫苗接种指南》,为中国肾脏移植领域医务工作者在肾脏移植等待者及受者疫苗接种方面提供理论借鉴和参考,以期更好地指导肾脏移植等待者及受者进行疫苗接种,降低术后感染风险,从而提高移植肾及受者存活。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for TransPAREncy, PREPARE)上以中英双语注册(注册号:PREPARE-2024CN569)。

指南问题的遴选及确定:工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对,针对既往指南中没有涉及和有研究进展的内容及临床医师重点关注的内容,初步形成 20 个临床问题。经过问卷调查和专家组会议讨论,最终形成本指南覆盖的 18 个临床问题,主要涉及肾脏移植等待者及受者疫苗接种原则、接种对象和特定疫苗接种等方面。

证据检索与筛选:证据评价组按照人群、干预、对照、结局(population, intervention, comparison, outcome, PICO)的原则对纳入的临床问题进行解构和检索,检索 Medline、PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、万方数据知识服务平台和中国知网(CNKI),纳入指南、共识、规范、系统评价和 meta 分析,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据;检索词包括“肾脏移植”“免疫抑制”“传染性疾病”“疫苗可预防传染病”“预防”“疫苗”“不良事件”“抗体滴度”等;检索时间为 1993 年 1 月至 2023 年 12 月,主要为近 10 年文献,发表语言限定为中文或英文。完成证据检索后,每个临床问题均由指南工作组成员按照题目、摘要和全文

的顺序逐级独立筛选相关文献。待符合具体临床问题的文献确定纳入并完成筛选后进行双人核对;如存在分歧,则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级:本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级(表 1)。

表 1 证据等级与推荐强度分级
Table 1 Level of evidence and recommended strength grades

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(包括低质量的 RCT,如失访率 >20%者)
	2c	基于患者结局的研究
C	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
D	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

推荐意见的形成:综合考虑证据以及我国肾脏移植现状、疫苗接种的成本、疫苗接种的效果和风险等因素后,本指南工作组提出了符合我国肾脏移植等待者及受者疫苗接种的 51 条推荐意见。推荐意见达成共识后,工作组完成初稿的撰写,经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论,根据其反馈意见对初稿进行修改,最终形成指南终稿。

2 流行病学

VPI 是导致肾脏移植受者发病和死亡的重要原因^[7]。研究显示,15% 的实体器官移植(solid organ transplant, SOT)受者在术后 5 年内发生过 VPI^[8]。一项来自澳洲的队列研究显示,SOT 术后 VPI 的 10 年累积发生率达 12%,其中,流行性感冒(流感)是移植术后最常见的传染病,在术后 3 个月内发生率最高;与一般人群相比,SOT 受者流感和侵袭性肺炎球菌病(invasive pneumococcal disease, IPD)的发生率显著升高^[9]。而另一项来自瑞士的队列研究

显示, SOT 受者 VPI 总发生率是一般人群的 27 倍, 这主要归因于该人群中流感、IPD 和侵袭性流感嗜血杆菌感染发生率较高; 其中, 流感和水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 感染是最常见的 VPI, 且 VPI 与移植物功能丧失及受者死亡风险增加有关^[10]。脑膜炎球菌病虽然在 SOT 受者中较为罕见, 但在接受补体抑制剂依库珠单抗的受者中发生风险显著增加^[11]。此外, 随着移植后寿命的延长以及生活质量的提高, 部分受者可能会去热带地区旅游, 其暴露于 VPI 的风险也更高^[12]。

值得注意的是, 尽管免疫抑制药的使用会影响疫苗的效力, 导致 SOT 受者接种后血清抗体阳转率和抗体滴度低于一般人群, 但研究显示疫苗接种仍可有效预防 SOT 受者 VPI 和感染相关并发症的发生^[2,6,13]。

3 疫苗的种类

疫苗可分为 6 类: 减毒活疫苗、灭活疫苗、类毒素疫苗、亚单位疫苗与多肽疫苗、载体疫苗及核酸疫苗。其中, 灭活疫苗和类毒素疫苗主要是通过诱导体液免疫发挥作用, 并不能诱导细胞免疫, 因此免疫效果存在一定的局限性, 但同时移植受者的免疫状态也影响较小。而减毒活疫苗既能诱导体液免疫, 又能诱导细胞免疫, 还可刺激黏膜产生局部免疫, 因此能使机体获得较广泛的免疫保护, 但在传代过程中可能会有毒株毒力恢复的风险, 故不适合 SOT 受者使用。亚单位疫苗和核酸疫苗针对的是特异性人类白细胞抗原表位和基因编码, 诱导特异性免疫, 安全性较高^[6]。

4 疫苗接种原则

4.1 疫苗选择

临床问题 1: 肾脏移植受者应当如何选择疫苗?

推荐意见 1: 推荐肾脏移植受者选择接种灭活疫苗、亚单位疫苗或核酸疫苗 (推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见 2: 减毒活疫苗仅可用于肾脏移植受者术前接种, 不建议术后使用减毒活疫苗或重组病毒载体类疫苗 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

鉴于灭活疫苗在一般人群和 SOT 受者中的有效性和安全性^[14-18], 国外相关指南及推荐意见均建议其用于移植前或移植后接种^[6,19-20]。此外, 研究显示亚单位带状疱疹疫苗在肾脏移植受者中应用安全有效^[21-22]。近年来, 随着基因工程技术的发展, 核酸疫

苗逐渐投入使用。目前已有多项研究显示, 在 SOT 受者中, 核酸疫苗具有很好的免疫原性和安全性^[23-26]。

由于肾脏移植受者在低免疫状态下存在病毒持续复制的风险, 因此通常不建议在移植后接种麻腮风三联 (measles, mumps and rubella vaccine, MMR)、水痘、带状疱疹和黄热病等活疫苗。目前针对于儿童在移植前未充分接种疫苗而移植后接种 MMR 或水痘疫苗的经验较少, 仅有少量研究显示出其有效性和安全性, 并且需要注意的是, 这些研究均存在不同的局限性, 包括样本量小、免疫抑制强度或移植后时间的异质性等^[27-28]。因此, 本指南仍然不推荐术后使用减毒活疫苗。同样, 重组病毒载体类疫苗也不推荐术后使用。

4.2 接种时机

临床问题 2: 如果肾脏移植等待者及受者需要接种疫苗, 应在何时接种?

推荐意见 3: 建议肾脏移植等待者至少在术前 4 周完成减毒活疫苗接种 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 4: 建议肾脏移植等待者至少在术前 2 周完成灭活疫苗接种 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 5: 肾脏移植受者疫苗接种时间应根据疫苗种类而定, 术后 1 个月内不建议接种任何疫苗, 最早于术后 1 个月可接种流感疫苗, 术后 3~6 个月可接种其它灭活疫苗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

移植前未接种或未完全接种疫苗的患者, 建议咨询传染病专家。根据 AST IDCOP 指南推荐, 减毒活疫苗应在移植前至少 4 周完成接种, 以确保疫苗导致的病毒复制已消除, 而灭活疫苗应在移植前至少 2 周完成接种, 以获得充足的免疫应答^[6]。

尽管目前尚无充分的证据评估移植术后疫苗接种的最佳时机, 但大多数中心在术后约 3~6 个月开始接种疫苗, 此时免疫抑制达到基线水平。然而, 对于流感疫苗, 数据显示最早可于术后 1 个月接种^[29-30]。

4.3 特殊情况

临床问题 3: 如何处理肾脏移植受者在移植前开始接种灭活疫苗但未完成完整周期接种的情况?

推荐意见 6: 如果肾脏移植受者在移植前开始接种灭活疫苗但未完成完整周期的接种, 建议在移植后的阶段继续接种 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

根据 AST IDCOP 指南推荐^[6], 如果在移植前开始接种疫苗但尚未完成完整周期接种, 则可以在移植后继续接种。目前尚无充分的证据评估移植后恢复疫

苗接种的最佳时机,但大多数中心在移植后 3~6 个月重启疫苗接种,此时免疫抑制达到基线水平。

临床问题 4: 接受强化抗排斥反应治疗的受者何时接种疫苗?

推荐意见 7: 建议在强化抗排斥反应治疗的过程中应避免接种疫苗(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 8: 建议在强化抗排斥反应治疗 3~6 个月后可进行疫苗接种(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见说明:

一项关于 SOT 术后疫苗接种免疫应答的系统评价和 meta 分析结果显示,接受抗 CD20 单克隆抗体的患者免疫应答率下降^[31]。而应用包括抗胸腺细胞球蛋白和阿仑单抗等强效免疫抑制药时,问题变得更加复杂^[32]。因此,在应用上述免疫抑制药进行强化抗排斥反应治疗的过程中,预期免疫应答率降低,应避免接种疫苗。待治疗后 3~6 个月免疫抑制恢复基线水平后,可以进行疫苗接种。

5 疫苗接种对象

临床问题 5: 推荐哪些肾脏移植相关人群进行疫苗接种?

推荐意见 9: 建议疫苗接种对象包括肾脏移植等待者、肾脏移植受者、医务人员及移植受者密切接触人员(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见说明:

各阶段慢性肾病患者,包括肾脏移植等待者,应根据其年龄组和相关危险因素接受所有常规推荐疫苗的接种^[9]。医务人员以及肾脏移植受者密切接触人员(如家庭成员)均应定期接种疫苗,尤其是流感疫苗,建议每年定期接种^[6]。一般来说,家庭成员接种疫苗应优先考虑灭活疫苗。但值得注意的是,由于流感疫苗接种十分重要,若减毒活疫苗是唯一选择,则可在接种后 2 周内进行感染的预防。除了牛痘疫苗和口服脊髓灰质炎疫苗外,家庭成员或移植受者密切接触人员接种活疫苗对肾脏移植受者的风险很小或几乎无风险。实际上,家庭成员和移植受者密切接触人员推荐接种麻疹、腮腺炎、风疹和水痘疫苗,以降低受者接触野生型病毒的风险。此外,宠物也应接种疫苗。宠物接种活疫苗后,传播风险很小或几乎无风险。

6 特定疫苗(非新型冠状病毒疫苗)的接种

根据《中华人民共和国疫苗管理法》的相关规

定,我国适龄儿童应按要求接种免疫规划疫苗,因此部分儿童受者已完成相关疫苗接种。除此之外,肾脏移植受者的疫苗接种主要包括流感疫苗、肺炎球菌疫苗、乙型肝炎(乙肝)疫苗、甲型肝炎(甲肝)疫苗、狂犬病疫苗、破伤风疫苗和人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗等。肾脏移植等待者常见接种的疫苗可部分参考慢性肾病人群疫苗接种指南^[19]。

6.1 流感疫苗

临床问题 6: 肾脏移植等待者和受者是否推荐接种流感疫苗?

推荐意见 10: 推荐所有肾脏移植等待者(推荐强度 B,证据等级 2a)和受者(推荐强度 A,证据等级 1b)均接种流感疫苗。

推荐意见说明:

流感是肾脏移植术后常见的病毒感染,相较于一般人群,移植受者具有更高的发生率和病死率^[33]。研究显示,流感可能增加肾脏移植术后急性排斥反应的发生风险^[34]。尽管在低免疫状态下,肾脏移植受者接种流感疫苗后的血清学转换率和免疫应答率均低于一般人群,接种疫苗仍是安全有效的预防措施^[18,30,33-35]。此外,移植后 6 个月或 1 年内接种疫苗并不增加急性排斥反应的风险^[30,34]。因此,推荐所有肾脏移植受者接种流感疫苗。而对于肾脏移植等待者,也建议定期接种流感疫苗,以保证在移植手术前获得充足的免疫应答。并且研究显示,终末期肾病患者接种流感疫苗可以降低住院和全因死亡风险^[36]。

临床问题 7: 肾脏移植受者如何接种流感疫苗?

推荐意见 11: 推荐肾脏移植受者每年定期接种流感疫苗(推荐强度 A,证据等级 1b)。

推荐意见 12: 推荐肾脏移植等待者接种流感灭活疫苗(inactivated influenza vaccine, IIV)或减毒活疫苗,肾脏移植受者接种 IIV(推荐强度 A,证据等级 1b)。

推荐意见 13: 若肾脏移植等待者拟接种流感减毒活疫苗,建议在移植前至少 4 周进行接种(推荐强度 D,证据等级 5)。

推荐意见 14: 建议肾脏移植受者术后至少 1 个月后方可接种流感疫苗(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见 15: 推荐肾脏移植受者使用强化策略或者高剂量 IIV,以获得更强的免疫反应性(推荐强度 A,证据等级 1b)。

推荐意见 16: 肾脏移植受者若意外接种流感减

毒活疫苗, 建议在抗病毒治疗后重新接种 IIV (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

由于推荐肾脏移植受者每年接种流感疫苗, 选择流感疫苗的种类、剂量和接种时机十分重要。目前可选择的流感疫苗剂型包括标准剂量 (每株 15 μg)、高剂量 (每株 60 μg)、MF59 佐剂和减毒活疫苗^[37]。IIV 为首选疫苗, 并且在移植前后均可接种。现有的疗效与安全性研究数据多基于标准剂量三价疫苗, 其免疫应答率差异很大 (15%~90%), 但一般都低于健康对照。既往研究显示, SOT 后接种高剂量 IIV 比标准剂量 IIV 具有更强的免疫应答率, 故高剂量可能优于标准剂量^[38]。一项 RCT 研究结果显示, 在肾脏移植受者中, 接种加强剂量三价 IIV 能获得相较于标准剂量更强的免疫原性^[18]。另一项关于 SOT 受者中流感疫苗免疫原性的 RCT 结果显示, 使用 MF59 佐剂或高剂量流感疫苗不仅安全, 而且能获得更高的免疫应答率^[39]。因此, 在 SOT 受者中, 高剂量或加强剂量可能是比标准剂量更好的选择。根据 AST IDCOP 指南推荐, 建议移植受者尽可能使用强化策略或者高剂量 IIV, 以获得更强的免疫反应性^[6]。流感减毒活疫苗适应低温环境, 一般在正常体温下应该不会复制, 但理论上仍存在较小的复制风险, 因此不建议移植后接种^[37]。如果受者不慎接种流感减毒活疫苗, 可在抗病毒治疗后重新接种 IIV。肾脏移植等待者可以接种流感减毒活疫苗, 然而应在移植前至少 4 周进行接种, 以确保移植前疫苗导致的病毒复制已消除。

一项多中心前瞻性队列研究显示, SOT 术后无论是 6 个月内还是 6 个月以上接种流感疫苗, 所产生的抗体滴度差异无统计学意义, 故接种流感疫苗的时间点并不影响疫苗的免疫效果。值得注意的是, 在移植后前 6 个月内接种疫苗的受者中, 未观察到排斥反应或严重不良事件发生。因此, 可以认为移植后前 6 个月接种流感疫苗与在此之后接种, 同样具有安全性和有效性, 流感疫苗推荐在移植后 1 个月接种^[30]。此外, AST IDCOP 指南以及改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 发布的指南均建议移植后 1~2 个月尽早接种疫苗, 以更早地保护受者免于感染^[6,29]。

临床问题 8: 医务人员和肾脏移植受者密切接触人员如何接种流感疫苗?

推荐意见 17: 建议医务人员和肾脏移植受者密切接触人员接种 IIV, 若流感减毒活疫苗是唯一选

择, 则可以在接种疫苗后 2 周内, 施行感染预防措施 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

参考 AST IDCOP 指南的推荐意见, 建议医务人员和肾脏移植受者密切接触人员 (如家庭成员) 每年定期接种流感疫苗^[6]。一般来说, 建议优先考虑灭活疫苗, 对移植受者无传播风险。但是若流感减毒活疫苗是唯一选择, 则可以在接种疫苗后 2 周内, 施行感染预防措施, 以防止传染受者。

6.2 乙肝疫苗

临床问题 9: 肾脏移植等待者及受者如何选择和接种乙肝疫苗?

推荐意见 18: 建议乙型肝炎表面抗体 (hepatitis B surface antibody, 抗-HBs) 滴度 <10 mIU/mL 的肾脏移植等待者尽早接种乙肝疫苗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 19: 建议乙肝疫苗在肾脏移植前完成 3 剂方案的接种, 如未完成可在移植后接种 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 20: 在抗-HBs 滴度 <10 mIU/mL 时, 肾脏移植术后 3~6 个月即可接受 3 剂乙肝疫苗接种方案, 并对抗-HBs 滴度进行常规监测 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 21: 对于抗-HBs 滴度 <10 mIU/mL 的肾脏移植受者, 应及时进行疫苗复种 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 22: 建议肾脏移植受者接种高剂量乙肝疫苗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 23: 推荐肾脏移植受者在接种结束 4 周后检测抗-HBs 滴度, 对于无免疫应答或者免疫力减弱者, 建议增加疫苗接种剂量和次数 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 24: 如果肾脏移植受者持续存在乙型肝炎暴露风险或拟前往高风险地区, 建议定期连续评估抗-HBs 滴度 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者由于免疫抑制状态可出现乙型肝炎病毒再激活^[40], 而通过乙肝疫苗接种产生足够的保护性抗体则可以有效预防乙肝。乙肝疫苗属于亚单位疫苗, 根据表面抗原数量的不同分为多种剂型。此外, 一种含佐剂的乙肝疫苗 (HepB-CpG) 最近也适用于年龄 18 岁及以上人群^[41]。但目前尚缺乏在肾脏移植受者中应用的相关研究。

接种乙肝疫苗后可以诱导机体产生抗-HBs,其滴度 >10 mIU/mL才具有预防效应。研究显示,肾脏移植前接种疫苗产生的抗-HBs滴度达到保护水平的占比明显高于移植后接种人群^[42]。结合我国乙肝疫苗接种现状,并参考《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》和AST IDCOP指南,建议抗-HBs滴度 <10 mIU/mL的肾脏移植等待者尽早完成3剂疫苗接种(0、1、6个月程序),如未完成可在移植后接种^[6,43]。加速接种程序(0、1、2个月程序)也可以考虑,但是可能导致免疫原性较差^[44-45]。高剂量乙肝疫苗(40 μ g)被推荐用于终末期肾病患者^[46-48]。而尽管免疫应答率可能较低,但是移植受者也可能从高剂量疫苗接种中获益^[49]。接种最后1剂疫苗后约4周应检测抗-HBs滴度,以记录保护性抗体滴度。如果受者的乙型肝炎暴露风险持续存在,或拟前往高风险地区,应定期连续评估抗-HBs滴度^[50]。对于无免疫应答或者免疫力减弱者(抗-HBs滴度 <10 mIU/mL),国内外指南的推荐存在差异^[6,43],建议增加疫苗接种剂量和次数,可以再次接种3剂完整周期的高剂量疫苗(如40 μ g),或者接种1剂高剂量疫苗(如60 μ g)后4周检测抗-HBs滴度,若仍无免疫应答,可再接种1剂高剂量疫苗(如60 μ g)。需要注意的是,以上推荐剂量均针对成人肾脏移植等待者或受者。

近期关于乙肝疫苗在儿童肾脏移植受者中作用持久性的研究显示,在移植前接种乙肝疫苗并获得免疫保护的受者中,仅62%能够在移植后5年内维持免疫状态,这表明接种乙肝疫苗产生的特异性免疫在肾脏移植术后存在衰减现象^[51]。另一项回顾性研究结果显示,在肾脏移植术后1年时,25%的受者抗-HBs滴度低于保护水平,强调了定期监测抗-HBs滴度的必要性^[52]。指南建议对于抗-HBs滴度 <10 mIU/mL的受者,应及时进行疫苗复种^[6]。

6.3 甲肝疫苗

临床问题 10: 肾脏移植受者如何接种甲肝疫苗?

推荐意见 25: 有特殊需要且在保护性抗体过低的情况下,肾脏移植受者可以接种2剂的甲肝灭活疫苗,间隔时间为6~10个月(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

甲肝疫苗主要包括减毒活疫苗和灭活疫苗。在我国,减毒活疫苗的使用时间最久,其免疫效果显著,接种后能够为个体提供长达4年以上的持续保护。但是,肾脏移植受者不建议接种减毒活疫苗,鉴于其低

免疫状态,灭活疫苗是更合适的选择。研究显示,肾脏移植受者接种2剂的甲肝疫苗耐受性良好,虽然免疫应答低于健康对照,但仍有一定效果^[53]。与乙肝疫苗类似,接种甲肝疫苗后产生的保护性抗体也存在随时间衰减的现象,特别是在肾脏移植受者中衰减更快^[54]。故推荐肾脏移植受者如有特殊需要,可检测甲型肝炎病毒IgG抗体,若IgG抗体水平过低,可选择接种2剂的甲肝灭活疫苗,间隔时间为6~10个月。

6.4 狂犬病疫苗

临床问题 11: 肾脏移植受者如何接种狂犬病疫苗?

推荐意见 26: 推荐肾脏移植受者在被犬、猫、蝙蝠等动物咬伤或抓伤后,立即开始“5针法”的狂犬病疫苗接种方案以及其他暴露后预防措施(推荐强度A,证据等级1b)。

推荐意见 27: 如需接种其他疫苗,推荐在狂犬病疫苗全程接种完成至少2周后方可进行(推荐强度A,证据等级1b)。

推荐意见说明:

狂犬病是致死率达100%的烈性传染病,及时、全程接种疫苗是最重要的预防措施之一。目前我国上市的狂犬病疫苗种类包括Vero细胞疫苗、纯化疫苗、人二倍体细胞疫苗、原代地鼠肾细胞纯化疫苗和原代鸡胚细胞纯化疫苗,均属于灭活疫苗。参考我国《狂犬病预防控制技术指南(2016版)》^[55],建议SOT受者在被犬、猫、蝙蝠等动物咬伤或抓伤后,应立即开始“5针法”的狂犬病疫苗接种方案以及其他暴露后预防措施。其他疫苗的接种应在狂犬病疫苗全程接种完成至少2周后进行。另外,该指南中指出免疫缺陷者不建议进行暴露前免疫,如处在狂犬病高暴露风险中,亦可进行暴露前免疫,但完成免疫接种程序后需进行中和抗体检测。

6.5 破伤风疫苗

临床问题 12: 肾脏移植受者如何接种破伤风疫苗?

推荐意见 28: 肾脏移植受者术后1年以上可以安全接种破伤风疫苗(推荐强度C,证据等级4)。

推荐意见 29: 监测破伤风抗体水平的同时,建议将加强免疫的时间间隔缩短至5年(推荐强度D,证据等级5)。

推荐意见说明:

破伤风疫苗属于类毒素疫苗,肾脏移植受者术后1年以上可以安全使用^[6,56-57]。但由于肾脏移植受者接种疫苗后所产生的抗体滴度衰减速度快于正常人群,故在监测破伤风抗体水平的同时,可将加强免疫

的时间间隔缩短至 5 年^[56,58]。若患者确诊破伤风, 应寻找感染部位进行彻底清创处理, 同时需进行免疫处置, 包括使用被动免疫制剂和完成破伤风疫苗主动免疫, 具体可参照《外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南》^[56]。

6.6 肺炎球菌疫苗

临床问题 13: 肾脏移植受者是否推荐接种肺炎球菌疫苗? 如何接种?

推荐意见 30: 推荐所有肾脏移植等待者和受者均接种肺炎球菌疫苗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 31: 对于从未接种过肺炎球菌疫苗的成人肾脏移植受者, 建议在移植术后 3~6 个月接种单剂 13 价肺炎球菌结合疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine 13, PCV 13), 间隔 8 周后再接种第 1 剂 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (pneumococcal polysaccharide vaccine 23, PPSV 23), 5 年后可重复接种第 2 剂 PPSV 23 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

在 SOT 受者中, IPD 的发生率是一般人群的 45 倍, 且病死率相对更高^[59]。为预防 SOT 术后 IPD 的发生, 指南建议 SOT 受者接种肺炎球菌疫苗^[6,60]。目前有两种主要的肺炎球菌疫苗制剂, 一种是 PPSV 23, 另一种是 PCV 13, 两者均属于亚单位疫苗。由于两种疫苗的抗原表位存在差异, 其在诱发免疫反应时展现出不同的特点。PCV 13 可通过诱导 T 细胞依赖性反应产生具有更高亲和力的抗体, 并导致记忆 B 细胞形成, 而 PPSV 23 则主要引发 T 细胞非依赖性反应。因此, PCV 13 被推荐用于常规的儿童免疫接种计划, 包括儿童移植受者。

目前, 关于肾脏移植术后肺炎球菌疫苗的接种方案存在较大分歧。在一项纳入肾脏移植受者的研究中, 相较于 PPSV 23, 7 价肺炎球菌结合疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine 7, PCV 7) 显示出更高的血清型特异性抗体产生趋势^[61]。但在一项纳入肝移植受者的 RCT 研究中, 使用 PCV 7 进行初始加

强免疫 8 周, 之后接种 PPSV 23, 结果显示, 与单一接种 PPSV 23 相比, PCV 7 初始加强免疫并没有增加免疫原性^[62]。而在儿童 SOT 受者的研究中, 关于 PCV 7 初始加强免疫后接种 PPSV 23 方案有效性的报道也存在矛盾^[63-64]。尽管如此, 多糖疫苗确实涵盖了结合疫苗中未包含的另外 10 种肺炎球菌血清型。

参考 AST IDCOP 指南的推荐意见^[6], 对于免疫缺陷的成人, 仍建议首先接种单剂 PCV 13, 8 周后再接种 PPSV 23, 并在第 1 剂接种后 5 年重复接种第 2 剂 PPSV 23; 对于 5 岁以上的儿童, 建议接种 PPSV 23; 对于小于 2 岁的儿童, 建议根据国家指南接受 PCV 13; 2~6 岁的儿童按表 2 所述接种肺炎球菌疫苗。需要注意的是, 当 PCV 13 和 MenACWY-D (Menactra) 均需接种时, 两种疫苗的接种应至少间隔 4 周, 这是因为同时接种可能会降低肺炎球菌的抗体滴度, 从而影响免疫效果。

6.7 脑膜炎球菌疫苗

临床问题 14: 肾脏移植受者是否推荐接种脑膜炎球菌疫苗?

推荐意见 32: 如条件允许, 建议应用依库珠单抗前至少 2 周接种 ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗 (MenACYW) 和 B 群脑膜炎球菌疫苗 (MenB), 以产生充分的免疫反应 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 33: 对于高风险受者, 建议每 5 年接种强化疫苗 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

脑膜炎球菌疫苗主要针对的是 B 或 A、C、Y 和 W 血清群的脑膜炎球菌感染。对于存在高危因素的成人肾脏移植受者, 无论是移植前还是移植后, 均建议接种 MenACYW 和 MenB^[6]。值得注意的是, 肾脏移植受者使用依库珠单抗会明显增加脑膜炎球菌感染风险^[65]。因此, AST IDCOP 指南建议在使用依库珠单抗前, 应至少提前 2 周接种 MenACYW 和 MenB, 以确保能够产生充分的免疫反应^[6,65]。对于高风险受者, 建议每 5 年接种强化疫苗^[66]。然而, 也有研究发

表 2 SOT 受者肺炎球菌疫苗接种建议^{*[6]}

Table 2 Recommendations for pneumococcal vaccination in SOT recipients

先前剂量	建议	注意事项
从未接种或不完全接种 (<3剂)	2剂PCV 13	第1剂距最近1剂接种≥8周; 第2剂距第1剂≥8周
任何未按时完成的3剂接种	1剂PCV 13	距最近1剂接种≥8周
4剂PCV 7接种或其他适龄的完整PCV 7接种	1剂PCV 13	距最近1剂接种≥8周

注: *一旦PCV 13接种完成后, 应在最后1剂PCV 13接种后8周开始接种PPSV 23, 5年后应再次接种PPSV 23。

现, SOT 受者接种 MenACYW 后的免疫应答率不理想^[67]。因此, 对于使用依库珠单抗的高风险受者, 除了接种疫苗, 还应针对脑膜炎球菌进行抗生素预防。目前尚缺乏关于受者接种 MenB 效果的研究。

6.8 人乳头瘤病毒疫苗

临床问题 15: 肾脏移植受者是否推荐接种 HPV 疫苗?

推荐意见 34: 建议 45 岁以下适合接种的女性肾脏移植受者在移植前或移植后 3~6 个月开始接种 3 剂 HPV 疫苗方案, 如果移植前未能完成完整接种, 可在移植后 3~6 个月恢复接种 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

肾脏移植受者由于低免疫状态, 发生 HPV 感染及相关恶性肿瘤的风险明显增加^[68-70]。临床上的 HPV 疫苗有两种, 分别是四价疫苗和九价疫苗, 后者应用更为广泛^[71]。然而, 对于移植受者接种 HPV 九价疫苗的安全性和有效性的相关研究较少。目前认为移植术前接种 HPV 四价疫苗可发挥疫苗的最佳免疫效应。Nelson 等^[72]研究发现, HPV 四价疫苗在 9~21 岁女性肾脏移植受者中的抗体反应低于同龄慢性肾病和透析患者。Nailescu 等^[73]在一项前瞻性队列研究中发现, 肾脏移植受者在接种 HPV 四价疫苗 4 周后的抗体滴度和血清阳性率较接种前有明显提高, 但低于一般人群, 并且术前接种组的上述指标均高于术后接种组。Kumar 等^[74]探究了 HPV 四价疫苗在 18~35 岁成年移植受者中的免疫原性, 发现接种 3 剂 HPV 四价疫苗后, 超过 70% 的受者至少对一种 HPV 类型有反应, 反应取决于移植时间和移植类型。

参考 AST IDCOP 指南^[6], 推荐 45 岁以下适合接种的女性肾脏移植受者在移植前或移植后 3~6 个月开始接种 3 剂 HPV 疫苗方案, 如果移植前未能完成完整接种, 剩余剂量可在移植后 3~6 个月恢复接种。

6.9 麻腮风三联疫苗

临床问题 16: 肾脏移植受者是否推荐接种 MMR 疫苗?

推荐意见 35: 建议儿童肾脏移植等待者最早于出生后 8 个月接种 MMR 疫苗 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 36: 若等待者满 1 岁时仍未进行移植且 4 周内无移植计划, 建议重复 MMR 疫苗接种 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 37: 两次 MMR 疫苗接种之间至少间

隔 4 周 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 38: 建议所有 4~18 岁儿童肾脏移植等待者在移植前完成 2 剂的 MMR 疫苗接种 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 39: 建议成人肾脏移植等待者进行麻腮风血清学检测, 血清学阴性者接种单剂 MMR 疫苗后复测, 仍为阴性者若时间允许可重复接种 1 次 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 40: 肾脏移植术后建议尽量避免接种 MMR 疫苗 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 41: 未接种过 MMR 疫苗的肾脏移植受者家庭成员或密切接触人员建议接种 MMR 疫苗, 以防止受者接触野生型病毒 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

MMR 疫苗是减毒活疫苗, 目前除了一部分小样本研究^[75], 尚缺乏充分的证据支持其在 SOT 受者中的应用。因此, MMR 疫苗通常还是被列为移植后禁忌。为避免移植后接种, 移植前应检查 MMR 血清学并对移植等待者进行免疫。血液制品可能会干扰对 MMR 疫苗的反应, 因此输注血液制品和 MMR 疫苗接种之间应间隔足够时间。如果需要接种两种活疫苗, 应同时接种或间隔 4 周接种。年幼婴儿中的母源抗体会干扰活疫苗的反应。因此, MMR 疫苗最有效的接种时间是在 1 岁后, 此时母源抗体已经衰退。但对于可能需要移植的儿童等待者, AST IDCOP 指南建议 MMR 疫苗可在出生后 6 个月接种^[6], 由于我国将 MMR 疫苗初次接种年龄定为 8 月龄, 因此本指南建议儿童肾脏移植等待者最早于出生后 8 个月接种 MMR 疫苗。如果在婴儿满 1 岁时仍未进行移植, 并且预计 4 周内不会进行移植, 则应重复 MMR 疫苗接种。第 2 剂 MMR 疫苗可在第 1 剂 MMR 疫苗接种后 4 周进行接种。如果可能, 所有 4~18 岁儿童均应在移植前完成 2 剂的 MMR 疫苗接种, 两剂之间至少间隔 4 周。血清学阴性的成人应接受单剂 MMR 疫苗接种并在接种后进行血清学检测。如果没有发生血清学转换, 可在时间允许的情况下重复接种 1 次。尽管移植后禁忌接种 MMR 疫苗, 但是在疾病暴发地区, 一些高危移植受者也可选择接种, 但需要适当教育以及严密随访^[76]。

6.10 水痘疫苗

临床问题 17: 肾脏移植受者是否推荐接种水痘疫苗?

推荐意见 42: 建议儿童肾脏移植等待者最早于出生后 9 个月接种水痘疫苗 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 43: 2 次水痘疫苗接种之间至少间隔 4 周 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 44: 建议成人肾脏移植等待者进行血清学检测, 血清学阴性者接种单剂水痘疫苗后复测, 仍为阴性者若时间允许可重复接种 1 次 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 45: 肾脏移植术后应尽量避免接种水痘疫苗 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 46: 肾脏移植受者家庭成员或密切接触人员建议检测 VZV-IgG 抗体, 并根据抗体水平必要时接种水痘疫苗, 以防止受者接触野生型病毒 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

移植后并发水痘会导致严重并发症^[6,75]。目前接种水痘疫苗是有效的预防方式。水痘疫苗与血液制品以及两种活疫苗接种的间隔时间可参考 MMR 疫苗接种。母源抗体可能会干扰对水痘疫苗的反应, 因此水痘疫苗最有效的接种时间是在 1 岁后。但对于需要移植的儿童等待者, 水痘疫苗可在出生后 9 个月接种。AST IDCOP 指南建议对血清学阴性的成人移植等待者进行单剂水痘疫苗接种并在接种后进行血清学检测, 仍为阴性者, 时间允许可以重复接种 1 次, 2 剂间隔至少 4 周^[6]。如果已进行移植, 术后血清学仍为阴性者可采取暴露后预防。但是需要注意, SOT 术后接种活疫苗可导致播散性水痘的发生。然而, 也有研究显示了移植后接种水痘疫苗的安全性, 但仅限于特定人群, 且相关研究样本量较小, 有待进一步大样本研究确证^[77]。由于缺乏充分的安全性及有效性相关数据, 指南建议除一些满足特殊条件的高危移植受者以外, SOT 受者不接种水痘疫苗^[6,60]。由于水痘传染率高, 肾脏移植受者家庭成员或密切接触人员建议检测 VZV-IgG 抗体, 并根据抗体水平必要时接种水痘疫苗, 以防止受者接触野生型病毒。

6.11 带状疱疹疫苗

临床问题 18: 肾脏移植受者是否推荐接种带状疱疹疫苗?

推荐意见 47: 推荐 50 岁及以上的肾脏移植等待者接种带状疱疹疫苗 (推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见 48: 建议肾脏移植等待者优先选择重组亚型带状疱疹疫苗 (recombinant zoster vaccine,

RZV) 以避免手术推迟 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 49: 建议 50 岁及以上的肾脏移植受者可以选择 RZV 接种 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 50: 建议 50 岁以下的肾脏移植等待者及受者也可以考虑接种带状疱疹疫苗 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 51: 肾脏移植术后应避免接种带状疱疹减毒活疫苗 (live zoster vaccine, LZV) (推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见说明:

在一项包括 26 个国家进行的 130 项研究的系统回顾中, 北美、欧洲和亚太地区的带状疱疹发病率为 3%~5%, 其中 50 岁以上发病率显著上升, 80 岁时达到 8%~12%^[78]。老年人和免疫功能低下者易感染 VZV, 特别是 SOT 受者, VZV 感染率明显升高^[6]。目前, 预防 VZV 感染的疫苗有两种剂型, 分别是 LZV 和 RZV。多项研究显示, 两种疫苗均能有效预防 50 岁及以上成人带状疱疹及疱疹后神经痛。而鉴于 RZV 在该年龄组显示出极好的效果, 目前 RZV 优于 LZV 被推荐用于预防带状疱疹^[79]。

移植前后应用 LZV 或 RZV 的数据有限。一项纳入 26 例年龄在 26~72 岁的肾脏移植等待者的研究显示, LZV 具有免疫原性和安全性^[80]。目前尚缺乏 RZV 在移植前接种的研究。然而, 在指定年龄组, 移植前使用 RZV 疫苗可以避免移植前 4 周的等待期。一般来说, 无论移植受者 VZV 血清学是否阳性, LZV 应避免在移植后使用。这是由于针对病毒的细胞免疫较差, 可能会发生播散性感染。一项关于 2 剂的 RZV 在 18 岁及以上成人肾脏移植受者中应用的安全性和有效性的 RCT 研究显示, 与安慰剂组相比, 疫苗组中抗糖蛋白 E 滴度显著升高, 且排斥反应发生率与安慰剂组差异无统计学意义^[22]。2019 年 AST IDCOP 指南推荐^[6], 50 岁及以上的移植等待者应接种带状疱疹疫苗, 可以优先选择 RZV 以避免手术推迟。50 岁及以上的移植受者也可以选择 RZV 接种。同时, 指南还建议 50 岁以下的移植等待者和受者也可以考虑接种带状疱疹疫苗, 但这一策略的长期益处尚不明确。

7 小结

疫苗接种是肾脏移植受者预防感染的有效手段, 可能降低感染风险, 从而提高移植物及受者存活率。由于肾脏移植受者持续处于低免疫状态, 其疫苗接种

原则、接种方案选择和免疫应答等均有别于一般人群，临床中需要根据实际情况制定个体化接种计划。本指南是基于现有研究证据和临床经验总结而来，存在一定局限性。随着临床经验的不断积累、临床研究的不断深入，将对指南进行不断地补充、完善和更新。一些证据级别不高或缺乏基于肾脏移植人群数据的临床问题将成为未来研究的方向，比如在肾脏移植人群中不同疫苗接种方案的有效性和安全性、肾脏移植受者对疫苗的免疫应答、新疫苗在肾脏移植人群中的应用等。

执笔作者：

张 健 首都医科大学附属北京友谊医院
林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院
张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
丁小明 西安交通大学第一附属医院
胡小鹏 首都医科大学附属北京朝阳医院

通信作者：

林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院
薛武军 西安交通大学第一附属医院

参编作者：

朱一辰 首都医科大学附属北京友谊医院
杨 洋 首都医科大学附属北京友谊医院
王志鹏 首都医科大学附属北京友谊医院
丁光璞 首都医科大学附属北京友谊医院
杜春恺 首都医科大学附属北京友谊医院

主审专家：

薛武军 西安交通大学第一附属医院
田 野 首都医科大学附属北京友谊医院

审稿专家（按姓氏笔画排序）：

门同义 内蒙古医科大学附属医院
王 毅 海南医学院第二附属医院
王长希 中山大学附属第一医院
王建宁 山东第一医科大学第一附属医院
王 钢 吉林大学白求恩第一医院
王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院
丰贵文 郑州大学第一附属医院
李 宁 山西省第二人民医院
戎瑞明 复旦大学附属中山医院
寿张飞 树兰（杭州）医院
李新长 江西省人民医院
李 杨 西安交通大学第一附属医院
陈劲松 东部战区总医院
苗 芸 南方医科大学南方医院

林 涛 四川大学华西医院
周 华 山西省第二人民医院
周江桥 武汉大学人民医院
周洪澜 吉林大学第一医院
黄洪锋 浙江大学医学院附属第一医院
蒋荣猛 首都医科大学附属北京地坛医院
谢续标 中南大学湘雅二医院

利益冲突：所有作者声明无利益冲突。

参考文献：

- [1] VAN DELDEN C, STAMPF S, HIRSCH H H, et al. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss transplant cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(7): e159-e169. DOI: 10.1093/cid/ciz1113.
- [2] CHONG P P, AVERY R K. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Clin Ther, 2017, 39(8): 1581-1598. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.07.005.
- [3] FELDMAN A G, ATKINSON K, WILSON K, et al. Underimmunization of the solid organ transplant population: an urgent problem with potential digital health solutions[J]. Am J Transplant, 2020, 20(1): 34-39. DOI: 10.1111/ajt.15605.
- [4] EDER M, OMC H, GORGES J, et al. Influenza vaccination uptake and factors influencing vaccination decision among patients with chronic kidney or liver disease[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249785. DOI: 10.1371/journal.pone.0249785.
- [5] CROSSON F J. Medicare coverage of vaccines—a work in progress[J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(6): 585-586. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0624.
- [6] DANZIGER-ISAKOV L, KUMAR D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13563. DOI: 10.1111/ctr.13563.
- [7] KARUTHU S, BLUMBERG E A. Common infections in kidney transplant recipients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(12): 2058-2070. DOI: 10.2215/CJN.04410512.
- [8] FELDMAN A G, BEATY B L, CURTIS D, et al. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(3): 260-268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4954.
- [9] WALLER K M J, DE LA MATA N L, WYBURN K R, et al. Notifiable infectious diseases among organ transplant recipients: a data-linked cohort study, 2000-

- 2015[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(8): ofac337. DOI: 10.1093/ofid/ofac337.
- [10] WALTJ L N, MUGGLIN C, MOMBELLI M, et al. Vaccine-preventable infections among solid organ transplant recipients in Switzerland[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(4): e2310687. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.10687.
- [11] STRUIJK G H, BOUTS A H M, RIJKERS G T, et al. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(3): 819-820. DOI: 10.1111/ajt.12032.
- [12] BOGGILD A K, SANO M, HUMAR A, et al. Travel patterns and risk behavior in solid organ transplant recipients[J]. *J Travel Med*, 2004, 11(1): 37-43. DOI: 10.2310/7060.2004.13633.
- [13] DANZIGER-ISAKOV L, CHERKASSKY L, SIEGEL H, et al. Effects of influenza immunization on humoral and cellular alloreactivity in humans[J]. *Transplantation*, 2010, 89(7): 838-844. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ca56f8.
- [14] YU L, GAO J X, LEI M, et al. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(10): 3652-3661. DOI: 10.1080/21645515.2021.1932218.
- [15] WEI X, TAN X, GUAN Q, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6 to 35 months: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2): 2256510. DOI: 10.1080/21645515.2023.2256510.
- [16] CORDERO E, ROCA-OPORTO C, BULNES-RAMOS A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(7): 829-838. DOI: 10.1093/cid/ciw855.
- [17] GIAQUINTA S, MICHAELS M G, MCCULLERS J A, et al. Randomized, double-blind comparison of standard-dose vs. high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in pediatric solid organ transplant patients[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(2): 219-228. DOI: 10.1111/ptr.12419.
- [18] ODONGO F C A, BRAGA P E, PALACIOS R, et al. An open-label randomized controlled parallel-group pilot study comparing the immunogenicity of a standard-, double-, and booster-dose regimens of the 2014 seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2022, 106(1): 210-220. DOI: 10.1097/TP.0000000000003702.
- [19] KRUEGER K M, ISON M G, GHOSSEIN C. Practical guide to vaccination in all stages of CKD, including patients treated by dialysis or kidney transplantation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(3): 417-425. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.06.014.
- [20] VIGANÒ M, BERETTA M, LEPORE M, et al. Vaccination recommendations in solid organ transplant adult candidates and recipients[J]. *Vaccines*, 2023, 11(10): 1611. DOI: 10.3390/vaccines11101611.
- [21] KWON D E, LEE H S, LEE K H, et al. Incidence of herpes zoster in adult solid organ transplant recipients: a meta-analysis and comprehensive review[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13674. DOI: 10.1111/tid.13674.
- [22] VINK P, RAMON TORRELL J M, SANCHEZ FRUCTUOSO A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(2): 181-190. DOI: 10.1093/cid/ciz177.
- [23] BAILEY A J M, MAGANTI H B, CHENG W, et al. Humoral and cellular response of transplant recipients to a third dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2023, 107(1): 204-215. DOI: 10.1097/TP.0000000000004386.
- [24] DRENKO P, KACER M, KIELBERGER L, et al. Safety and efficacy of one and two booster doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in kidney transplant recipients: a randomized clinical trial[J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(5): e14150. DOI: 10.1111/tid.14150.
- [25] HALL V G, FERREIRA V H, KU T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(13): 1244-1246. DOI: 10.1056/NEJMc2111462.
- [26] MEHRABI NEJAD M M, SHOBEIRI P, DEGHANBANADAKI H, et al. Seroconversion following the first, second, and third dose of SARS-CoV-2 vaccines in immunocompromised population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Virology*, 2022, 19(1): 132. DOI: 10.1186/s12985-022-01858-3.
- [27] FELDMAN A G, BEATY B L, FERROLINO J A, et al. Safety and immunogenicity of live viral vaccines in a multicenter cohort of pediatric transplant recipients[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(10): e2337602. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37602.
- [28] CROCE E, HATZ C, JONKER E F, et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports[J]. *Vaccine*, 2017, 35(9): 1216-1226. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.048.

- [29] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3): S1-155. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [30] PÉREZ-ROMERO P, BULNES-RAMOS A, TORRE-CISNEROS J, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(11): 1040.e11-1040.e18. DOI:10.1016/j.cmi.2015.07.014.
- [31] ECKERLE I, ROSENBERGER K D, ZWAHLEN M, et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56974. DOI: 10.1371/journal.pone.0056974.
- [32] ARORA S, KIPP G, BHANOT N, et al. Vaccinations in kidney transplant recipients: clearing the muddy waters[J]. *World J Transplant*, 2019, 9(1): 1-13. DOI: 10.5500/wjt.v9.i1.1.
- [33] KUNISAKI K M, JANOFF E N. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(8): 493-504. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70175-6.
- [34] HURST F P, LEE J J, JINDAL R M, et al. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5): 1192-1197. DOI: 10.2215/CJN.05430610.
- [35] BALUCH A, HUMAR A, EURICH D, et al. Randomized controlled trial of high-dose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(4): 1026-1033. DOI: 10.1111/ajt.12149.
- [36] REMSCHMIDT C, WICHMANN O, HARDER T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety[J]. *BMC Med*, 2014, 12: 244. DOI: 10.1186/s12916-014-0244-9.
- [37] KUMAR D, BLUMBERG E A, DANZIGER-ISAKOV L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(10): 2020-2030. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03753.x.
- [38] NATORI Y, SHIOTSUKA M, SLOMOVIC J, et al. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(11): 1698-1704. DOI: 10.1093/cid/cix1082.
- [39] MOMBELLI M, NEOFYTOS D, HUYNH-DO U, et al. Immunogenicity of high-dose versus MF59-adjuvanted versus standard influenza vaccine in solid organ transplant recipients: the Swiss/Spanish trial in solid organ transplantation on prevention of influenza (STOP-FLU trial)[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(1): 48-56. DOI: 10.1093/cid/ciad477.
- [40] KANAAN N, KABAMBA B, MARÉCHAL C, et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection[J]. *J Clin Virol*, 2012, 55(3): 233-238. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.07.015.
- [41] SCHILLIE S, HARRIS A, LINK-GELLES R, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(15): 455-458. DOI: 10.15585/mmwr.mm6715a5.
- [42] WATKINS S L, ALEXANDER S R, BREWER E D, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2): 365-372. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34521.
- [43] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12): 1309-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607. Branch of Hepatology of Chinese Medical Association, Branch of Infectious Diseases of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(12): 1309-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
- [44] ARSLAN M, WIESNER R H, SIEVERS C, et al. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(4): 314-320. DOI: 10.1053/jlts.2001.23069.
- [45] ENGLER S H, SAUER P W, GOLLING M, et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(4): 363-367. DOI: 10.1097/00042737-200104000-00010.
- [46] MAST E E, MARGOLIS H S, FIORE A E, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54(RR-16): 1-31.
- [47] MAST E E, WEINBAUM C M, FIORE A E, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of

- adults[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-16): 1-33.
- [48] STEVENS C E, ALTER H J, TAYLOR P E, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(8): 496-501. DOI: 10.1056/NEJM198408233110803.
- [49] CAREY W, PIMENTEL R, WESTVEER M K, et al. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(12): 1590-1592.
- [50] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?[J]. *Lancet*, 2000, 355(9203): 561-565. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07239-6.
- [51] MILLER-HANDLEY H, PAULSEN G, HOOPER D K, et al. Durability of the hepatitis B vaccination in pediatric renal transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(5): e13247. DOI: 10.1111/ctr.13247.
- [52] MOAL V, MOTTE A, VACHER-COPONAT H, et al. Considerable decrease in antibodies against hepatitis B surface antigen following kidney transplantation[J]. *J Clin Virol*, 2015, 68: 32-36. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.04.011.
- [53] STARK K, GÜNTHER M, NEUHAUS R, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients[J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(6): 2014-2017. DOI: 10.1086/315125.
- [54] GÜNTHER M, STARK K, NEUHAUS R, et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2001, 71(3): 477-479. DOI: 10.1097/00007890-200102150-00023.
- [55] 中国疾病预防控制中心. 狂犬病预防控制技术指南 (2016 版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2016, 6(3): 161-188. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2016.03.001. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical guidelines for human rabies prevention and control (2016 edition)[J]. *Chin J Viral Dis*, 2016, 6(3): 161-188. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2016.03.001.
- [56] 王传林, 刘斯, 邵祝军, 等. 外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(1): 111-115,127. DOI: 10.19914/j.cjvi.2020.01.023. WANG C L, LIU S, SHAO Z J, et al. Guidelines for post-traumatic use of tetanus vaccines and passive immune preparations[J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2020, 26(1): 111-115,127. DOI: 10.19914/j.cjvi.2020.01.023.
- [57] ENKE B U, BÖKENKAMP A, OFFNER G, et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1997, 64(2): 237-241. DOI: 10.1097/00007890-199707270-00010.
- [58] PEDRAZZI C, GHIO L, BALLONI A, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients[J]. *Pediatr Transplant*, 1999, 3(2): 109-114. DOI: 10.1034/j.1399-3046.1999.00013.x.
- [59] SHIGAYEVA A, RUDNICK W, GREEN K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(2): 139-147. DOI: 10.1093/cid/civ803.
- [60] RUBIN L G, LEVIN M J, LJUNGMAN P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3): e44-100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
- [61] KUMAR D, ROTSTEIN C, MIYATA G, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients[J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(10): 1639-1645. DOI: 10.1086/374784.
- [62] KUMAR D, CHEN M H, WONG G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in adult liver transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(7): 885-892. DOI: 10.1086/591537.
- [63] BARTON M, WASFY S, DIPCHAND A I, et al. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric solid organ transplant recipients: a prospective study of safety and immunogenicity[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(8): 688-692. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819d97be.
- [64] LIN P L, MICHAELS M G, GREEN M, et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics —recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(1): 160-167. DOI: 10.1542/peds.2004-2312.
- [65] MCNAMARA L A, TOPAZ N, WANG X, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(27): 734-737. DOI: 10.15585/mmwr.mm6627e1.
- [66] Committee on Infectious Diseases. Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(6): 1213-1218. DOI: 10.1542/peds.2011-2380.
- [67] WYPLOSZ B, DERRADJI O, HONG E, et al. Low immunogenicity of quadrivalent meningococcal vaccines in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(2): 322-327. DOI: 10.1111/tid.12359.
- [68] MEEUWIS K A P, MELCHERS W J G, BOUTEN H, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center[J]. *Transplantation*, 2012, 93(9): 914-922. DOI: 10.1097/TP.0b013e318249b13d.

- [69] PATEL H S, SILVER A R, LEVINE T, et al. Human papillomavirus infection and anal dysplasia in renal transplant recipients[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(11): 1716-1721. DOI: 10.1002/bjs.7218.
- [70] LARSEN H K, THOMSEN L T, HAEDERSDAL M, et al. Risk of genital warts in renal transplant recipients—a registry-based, prospective cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(1): 156-165. DOI: 10.1111/ajt.15056.
- [71] MEITES E, KEMPE A, MARKOWITZ L E. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination - updated recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(49): 1405-1408. DOI: 10.15585/mmwr.mm6549a5.
- [72] NELSON D R, NEU A M, ABRAHAM A, et al. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(5): 776-784. DOI: 10.2215/CJN.09690915.
- [73] NAILESCU C, NELSON R D, VERGHESE P S, et al. Human papillomavirus vaccination in male and female adolescents before and after kidney transplantation: a pediatric nephrology research consortium study[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 46. DOI: 10.3389/fped.2020.00046.
- [74] KUMAR D, UNGER E R, PANICKER G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(9): 2411-2417. DOI: 10.1111/ajt.12329.
- [75] DANERSEAU A M, ROBINSON J L. Efficacy and safety of measles, mumps, rubella and varicella live viral vaccines in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs[J]. *World J Pediatr*, 2008, 4(4): 254-258. DOI: 10.1007/s12519-008-0047-1.
- [76] PITTET L F, VEROLET C M, MCLIN V A, et al. Multimodal safety assessment of measles-mumps-rubella vaccination after pediatric liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(3): 844-854. DOI: 10.1111/ajt.15101.
- [77] KAWANO Y, SUZUKI M, KAWADA J I, et al. Effectiveness and safety of immunization with live-attenuated and inactivated vaccines for pediatric liver transplantation recipients[J]. *Vaccine*, 2015, 33(12): 1440-1445. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.075.
- [78] KAWAI K, GEBREMESKEL B G, ACOSTA C J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e004833. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004833.
- [79] LAL H, CUNNINGHAM A L, GODEAUX O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2087-2096. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184.
- [80] MILLER G, SCHAEFER H, YODER S, et al. A randomized, placebo-controlled phase I trial of live, attenuated herpes zoster vaccine in subjects with end-stage renal disease immunized prior to renal transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(3): e12874. DOI: 10.1111/tid.12874.

(收稿日期: 2024-12-30)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)