

中国防治麻疹的历史和现状

吴霆

【作者简介】 吴霆,男,1935年11月生。浙江省卫生防疫站主任医师《浙江预防医学》、《中国计划免疫》编委。曾任卫生部计划免疫技术咨询委员会委员等职。享受国务院颁发的政府特殊津贴。从事流行病学实践与研究40余年,在麻疹流行病学与控制及计划免疫方面有较深研究。协作或主持完成的有关麻疹研究获浙江省科技成果(进步)二等奖、三等奖,医学二等奖,卫生部科技成果二等奖、一等奖,国家科技成果三等奖。发表论文60余篇,其中“麻疹疫苗免疫人群隐性感染的观察研究”等5篇获第6~10届浙江省自然科学优秀论文奖。参编著作主要有《计划免疫学》、《流行病学》、《实用流行病学手册》、《中国医院预防保健实用技术大全》及《现代传染病管理》等。

我国早在晋永嘉年代(约公元307年),僧人支法存已发现麻疹是一种传染性很强的疾病,而国外到9世纪才有所认识。但在特异性免疫预防问世前,除新生儿短时期受母传抗体保护外,人人易感,病后免疫较持久,因此,麻疹在世界各国无例外地均呈典型周期性流行;且由于易感者初次暴露几乎均表现为显性感染,发病率特别高,几乎与出生率相当。人类与麻疹的斗争一直处在被动地位,新中国成立初期,对麻疹防治也只能提出“推迟发病年龄,降低病死率”的战略方针^[1]。我国防治麻疹从被动预防转入主动控制是从新中国成立不久,麻疹疫苗(MV)研究成功开始的。我国在MV的研制、生产和麻疹的免疫预防等

方面均一直处于世界先进行列。我国研制的沪₁₉₁株MV反应适中,免疫性良好,绝不逊于美国的Schwarz株,比前苏联的L₁₆株明显优越^[2-4],MV的接种率全国已相继实现以省、以县和以乡为单位达到85%的目标;麻疹的报告发病率已从疫苗前时代的766/10万降至目前的10/10万左右(内部资料)。我国防治麻疹工作已取得十分显著的成绩,积累了丰富的经验。

一、麻疹疫苗研制

1. 病毒分离:1954年Enders首次成功地分离出麻疹病毒。1957年汤飞凡、吴绍源等从患者分离出我国第1株麻疹病毒“麻₉”。张箐于1960年冬从上海典型麻疹患儿血液标本分离1株“沪₁₉₁”。浙江医科大学传染病研究所于1962年从患儿咽拭标本分离1株“杭M₁₃”。在此前后,其他研究单位也相继分离出多株麻疹病毒,为MV研制创造了物质基础。

2. 疫苗研制:1958年张箐用麻疹患儿的血液接种小猪,然后取猪肺制成疫苗。1959年黄祯祥、余鼎新分别将麻疹病毒经组织培养传递有限代数之后,接种易感儿童;1961年、1962年他们又分别报告用胎盘球蛋白与减毒活疫苗于不同部位为易感儿接种,能减轻临床反应;黄氏同时将减毒病毒给3~6.5月龄的婴儿做皮下接种或皮内接种,临床反应更轻,但均因操作繁琐、病毒剂量难以掌握等原因未能推广应用。1964年,卫生部上海、长春、北京生物制品研究所分别筛选出减毒麻疹病毒株沪₁₉₁、长₄₇和京₅₅,1965年同时通过国家检定,成为我国正式的疫苗株。长₄₇、京₅₅母株病毒均为列宁格勒₄病毒(L₄)。自80年代中期,除长春外,卫生部上海、武汉、兰州、成都、北京生物制品研究所均以沪₁₉₁株生产MV,年产量在1亿人份以上,供全国80%以上人口的地区使用,沪₁₉₁

MV已成为世界上产量最大的疫苗株之一。此外,杭M₁₃株MV也于1964年研制成功。

3. 沪₁₉₁株麻疹病毒的减毒、疫苗生产与剂型改进:沪₁₉₁株麻疹病毒自人胚肾细胞分离后,连续传递33代,适应于人羊膜细胞,传39代再适应于鸡胚细胞,将鸡胚细胞5代病毒在(31±1)℃中培养,再传5代即获得沪₁₉₁鸡胚细胞减毒株。自1969年开始改用大瓶培养法生产,并将原来放-25℃冰箱收冻改为放4℃释放,于1971年始稳定剂全部改用球蛋白。1975年开始研制冻干疫苗,1985年起全部改为冻干剂型。1987年改用胎盘白蛋白或人血白蛋白作稳定剂。1991年始MV全部按WHO要求实现病毒滴度双通过。卫生部上海生物制品研究所自1991年逐步使用无特定致病因子(SPF)鸡胚,自1993年已全部使用SPF鸡胚生产疫苗。目前,生产工艺正向转瓶多次收液或微载体发酵罐培养发展。此外,卫生部上海生物制品研究所于1976年建立了人二倍体细胞SL7株,1980年将沪₁₉₁株适应于SL7细胞制成疫苗,接种大量人群,同年还试制成功麻疹和腮腺炎二联活疫苗。

4. 沪₁₉₁MV的临床反应、免疫原性与免疫持久性:根据诸暨点观察资料,剂量0.5ml时,沪₁₉₁MV发热率、高热率和皮疹率分别为59.5%、6.3%和10.6%;Schwarz株分别为54.3%、7.8%和15.5%;L₁₆株为24.0%、0.8%和3.1%。免后1个月的抗体阳转率及GMT,沪₁₉₁为98.6%和76;Schwarz株为83.5%和96;L₁₆为96.9%和71。初免后的抗体动态见表1。综上所述可以看出,沪₁₉₁确实是1株反应适中、免疫性良好的疫苗株,绝不逊于美国的Schwarz株。比前苏联的L₁₆株明显优越。

本文为我刊庆祝建国50周年特邀系列综述第20篇

作者单位:310009 杭州 浙江省卫生防疫站

表1 3株麻疹疫苗初免持久性比较

疫苗株	HI GMT/累积阴转率(%)			
	1月	2年	4年	14年
沪 ₁₉₁	75/0.0	19.1/0.0	6.6/1.5	6.4/9.8
Schwarz	95/0.0	14.9/0.0	9.9/4.0	7.5/11.9
L ₄₆	71/0.0	10.1/1.7	5.7/4.2	5.9/16.7

二、控制麻疹实践⁵¹

控制麻疹在我国已取得十分显著的成绩,麻疹报告发病率已从疫苗前时代(1956~1965年)的年平均766/10万降至目前(1987~1998年)的10/10万左右,下降98%^[6]。控制麻疹的关键是给适龄儿童接种MV。在我国,MV是与卡介苗(BCG)、白百破混合疫苗(DPT)和口服脊髓灰质炎疫苗(OPV)接种联合行动的,即通常所称“四苗防六病”,1978年始称计划免疫。

1. 保持高接种率:WV接种开始仅限于铁路、公路沿线,一年中仅在自然温度较低的冬春季安排1次突击接种。冷链建设逐步完善后才得以在全国各地全年安排接种。1983年全国第1次抽样调查,12~24月龄儿童MV接种率为77.52%;1989、1991和1996年全国计划免疫审评结果,12月龄内儿童MV接种率已分别高达95.41%、97.70%和98.70%。高接种率的基础是:①政府重视、全社会参与:1985年,我国政府正式宣布分两步实现普及儿童免疫目标,并列入国民经济和社会发展“七五”计划,后又将第三个85%列为10年计划和“八五”计划目标之一。各级地方政府也将计划免疫各阶段目标纳入当地发展计划,并制订免疫法规,国家对儿童实行预防接种证制度。卫生部在每年“全国儿童预防接种日”和“全国强化免疫活动日”期间,邀请国家领导人参加计划免疫活动,在中央电视台“新闻联播”、“焦点访谈”、“广而告之”等节目,中央人民广播电台“农村节目”、“少儿节目”和“科技栏目”及多种报刊中,报道、宣传计划免疫知识。全国各地声势浩大,计划免疫在我国已家喻户晓、老幼皆知。②制订分阶段目标,全国统一行动:众所周知,国家不断提出以省、以县、以乡为单位实现接种率达85%目标的方案,并组织全国统一审评。③建立组织和专业队伍:从中央到基层逐步形成了一个完整的管

理、实施和服务网络体系,中央有由9个部、委、局和群众团体领导组成的全国计划免疫协调小组,卫生部有计划免疫处(现为免疫规划管理处)和计划免疫专家咨询委员会,中国预防医学科学院设有全国计划免疫技术指导中心。各大区有计划免疫协作委员会,不少省、地也有相应组织。省级卫生防疫站均设有计划免疫科,99%的地级和86%的县级卫生防疫站设有计划免疫科或组。乡、村级也有专兼职人员从事计划免疫工作。④缩短免疫服务周期:1995年,全国已有占总人口97%以上地区的儿童1年能获得6次以上的免疫服务(表2)。

表2 历年免疫服务周期变动情况

年份	免疫服务次数及其所占人口百分比(%)			
	>12次*	12次	6次	<6次**
1988	11.42	33.28	37.38	17.92
1990	18.50	33.46	39.87	8.17
1995	15.80	41.60	39.90	2.70

* 包括按日、按周、按旬接种

** 包括按季、按半年和1年1次突击接种

2. 保持高免疫成功率:目前MV的免疫成功率多能达90%左右。我国为保持高免疫成功率所采取的主要措施有:①提高疫苗质量,优胜劣汰,继续努力对现有疫苗株的剂型、基质、生产工艺等方面不断改进外,还要投入研究力量探索疫苗反应适中而抗体持久性良好的疫苗株。问题在于目前发现麻疹病毒抗原性漂移,50~60年代的麻疹病毒与当前分离到的麻疹病毒的抗原基因比较有差异。现用的麻疹疫苗能否完全保护人群,尚待麻疹病毒流行株基因型分析、从流行病学角度密切注视和研究。发展新一代麻疹疫苗势在必行,理想疫苗应具有以下特点:热稳定、廉价、安全、有效,终身免疫不需再接种,出生时或出生后早期即可接种,可与其他抗原联合免疫。无痛接种。②完善冷链建设:1982年我国政府与联合国儿童基金会合作,首先在广西等5省(区)8000万人口地区进行冷链试点;1985年扩大到14个省(区)1.8亿人口的地区;1986年进一步扩展到全国。1989年底统计,已有9.3亿人口的地区装备了基本的冷链设备,并投入运转。至今冷链已覆盖全国总人

口的99%的地区。③提高专业队伍技术素质:卫生部一直把培训专业技术人员、提高业务素质作为保证计划免疫质量的重要措施之一,据1985~1989年统计,全国举办县以上培训班2.3万多个,培训学员98万多人次。第3次全国审评显示,全国已根据卫生部要求累计培训师资7000余人,对100多万名乡、村级计划免疫人员进行了一轮培训,占总数的80%以上。④推行规范化接种:规范化接种是在以乡集中接种的基础上不断完善的,1988年以乡集中接种占37.07%,至1995年进一步升至47.59%。据江苏省统计,1997年97%以上的乡已开展规范化接种。⑤推行计划免疫赔偿制:这是从我国实际情况出发,群众集资办计划免疫的一项创举,1984年开始推行,至1990年已有73.7%的县推行,城镇有77.88%、农村有69.11%的儿童参加。江苏省资料显示,1997年99.7%的村开展了计划免疫赔偿,0~7岁儿童投保率达88.45%。

三、疫苗时代麻疹流行病学研究⁵¹

1. 易感者研究:疫苗前时代,凡8月龄以上未患麻疹者即为麻疹易感者;疫苗时代则复杂多了,研究结果归纳如表3。

2. 隐性感染研究:1964年徐特璋提出并证明麻疹隐性感染的存在。1979年徐志一报告典型麻疹病例与轻型、隐性感染之比为1:2:3。1989年笔者进一步的研究,阐明此种比例取决于暴露人群的免疫状况,当暴露人群麻疹HI抗体在1:2~1:4范围时,几乎都表现为隐性感染;暴露人群麻疹HI抗体 $\geq 1:32$ 时,即使密切接触也表现为不感染;麻疹的隐性感染率,一般情况下高峰在抗体滴度为1:2和/或1:4水平。众多研究证明,疫苗时代麻疹隐性感染普遍存在,并具有重要的流行病学意义,它客观上起着巩固MV免疫人群免疫水平的积极作用。因此,有人提出在暂不能消灭麻疹情况下,只要把麻疹发病率控制在一个较低水平即可达到事半功倍的效果。

3. 流行强度、流行周期、发病季节、患者年龄与免疫史构成等多方面,均有较多研究,进展迅速。

表3 不同时代麻疹易感者判断^[4]

非 易 感 者	易 感 者
疫苗前时代 (1) 8 月龄以下婴儿 ▲(2) 8 月龄以上已患麻疹	8 月龄以上未患麻疹者
疫苗时代	(1) 8 月龄以上未患麻疹, 又未接种疫苗 ●(2) 8 月龄以上已接种疫苗, 但免疫未成功(原发性免疫失败), 主要原因有: ①疫苗免疫原性的原因(达不到 100% 免疫成功) ②冷链条件差, 导致疫苗在使用时已失效 ③接种技术不规范, 导致无效接种 ④母传抗体干扰, 导致免疫失败 ⑤其他病毒干扰, 导致免疫失败
(1) 8 月龄以下婴儿	●(3) 由于母亲未患麻疹, 母传麻疹抗体提前消失
●(2) 8 月龄以上 MV 免疫成功者	●(4) 由于缺乏隐性感染机会, 达不到终身免疫(继发性免疫失败)
(3) 8 月龄以上已患麻疹者	●(5) 由于缺乏隐性感染机会, 病后免疫不能维持终身

注: ▲ 疫苗前时代, 由于经常有麻疹暴发或流行, 反复多次的隐性感染, 使患者病后始终维持着较高免疫水平, 因此, 很少有人患第二次麻疹, 给人以终身免疫的印象

● 需经血清学检测才能作出判断

四、控制麻疹策略研究

1. 免疫程序: 基于 6 月龄前存在母传抗体、患麻疹者少等原因, 开始初免定在 6 月龄。发现免疫后发病的多系在 8 月龄前接种者, 遂于 1982 年将初免月龄定为 8 足月, 何时再免因缺乏统一认识, 当时只提出在适当时候再免。近年虽常见 8 月龄前患麻疹者, 但从全国看, 所占比例仅 1.74%, 因此, 多数学者认为初免月龄仍以 8 足月为宜。在诸暨的研究提示, 现行 MV 再免疫对增加免疫持久性作用不大, 但考虑到给初免漏种者、初免失败者提供一次弥补机会, 1985 年在修改免疫程序时, 明确规定在 7 岁时再接种 1 次; 上海市于 1986 年将此次接种

提前到 4 岁进行, 取得理想效果。广西学者提出, 如将 MV 初免年龄提前至 5 月龄, 15~23 月龄再复种 1 剂, 可望进一步降低婴幼儿麻疹发病率。

2. 阶段划分: 实现彻底控制麻疹需要经过一段较长的渐进过程, 我国幅员辽阔, 各地自然、社会经济条件、卫生状况存在较大差距, 计划免疫工作进展也不平衡, 因此, 必须根据各地具体情况和所处控制麻疹阶段, 采取针对性策略和措施。笔者根据多年研究提出划分为 3 个阶段, 见表^[7]。

3. 关于强化免疫: 由于美洲区采取强化免疫取得控制麻疹较好效果, 近年国内学者也多关注此事, 广东学者认为

在高危地区特别是发病率较高地区, 局部或大范围分期开展强化免疫, 能抑制甚至阻断麻疹病毒的传播; 安徽省从 1997 年 11 月开始, 每年分 2 次或 3 次, 对 7 岁以下儿童实施麻疹初始强化免疫。笔者则认为: MV 强化免疫与后续强化免疫的效果不容置疑, 但对于我们这样一个正处在控制麻疹第 2 阶段, 拥有 12 亿人口, 又并不富裕的国家, 现阶段暂不宜普遍提倡。但一旦进入第 3 阶段, 就要集中优势力量, 做好包括 MV 强化免疫在内的各项控制措施和工作, 争取在尽可能短的时期内, 各省市陆续迅速实现消除麻疹。

新中国成立以来, 在 MV 研制、控

表4 控制麻疹若干阶段的划分^[1]

概 念	特 点	指 标	主要策略
第一阶段 积极推行麻疹疫苗免疫接种, 麻疹发病率大幅度下降, 控制麻疹流行	接种率不断提高, 发病率明显下降, 麻疹流行得到基本控制	①接种率 ≥ 85% ②发病率较免疫预防前下降 90%	常规免疫
第二阶段 提高并保持麻疹疫苗的高接种率、高免疫成功率, 加强疫情监测, 控制麻疹暴发, 限制麻疹病毒的传播	接种率与免疫成功率进一步提高, 发病率极低, 暴发点 ^a 很少, 患者以继发性免疫失败者为主	①接种率与免疫成功率均 ≥ 95% ②麻疹患者中 ≤ 6 岁者 < 10%, ≤ 6 岁患者中已免疫者 ≥ 90% ③ ≥ 80% 的报告病例经流行病学调查和实验室诊断	常规免疫 疫情监测
第三阶段 在相当大的地理范围(一般指 1 个或仅相连的几个国家或地区)内阻断麻疹传播, 但仍存在病毒再传人的可能性	仅有少数输入病例 ^b , 不出现本土病例 ^c , 仍需进行麻疹疫苗的预防接种	①接种率与免疫成功率接近或达到 100% ②监测系统健全、灵敏, 能通过流行病学和实验室证实无本土病例发生	疫情监测 常规免疫 强化免疫 后续强化免疫

a 麻疹暴发点: 1 个基层单位, 在 1 个麻疹潜伏期(一般为 12 d)内发病 3 例或以上

b 输入病例: 发病前在本地居住未满足 1 个麻疹潜伏期或病原学证实为外源性麻疹病毒所致的病例

c 本土病例: 发病时已在当地连续居住 1 个麻疹潜伏期(一般为 12 d)以上(包括本地户口居民和外来人员), 或病原学证实为当地麻疹病毒所致的病例

制麻疹实践、麻疹流行病学研究和控制麻疹策略研究诸方面均已取得巨大成绩,麻疹发病率、死亡率大幅度下降,有力地保障了人民健康,显著提高了平均寿命。控制麻疹工作也存在一些问题,主要是发展不平衡、冷链在局部地区存在断裂危险和监测工作明显滞后(根据监测点资料,1990~1994年麻疹的漏报率分别为35%、30%、30%、58%和24%)等(内部资料)。需进一步提高对控制麻疹的认识,立刻加强监测工作,同时加强新疫苗株和控制麻疹策略的研究。目前各省市应根据各自的实际情况,创造条件,加速控制麻疹步伐,争取

尽快实现第二阶段各项指标和任务,在此基础上,适时跨入第三阶段,并最终与世界各国齐步实现消灭麻疹的目的。

(本文蒙陈志慧研究员审阅,徐特璋教授提出修改意见,特此致谢)

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部,中华医学会.全国急性传染病学术会议资料选编.中册.北京:人民卫生出版社,1959.1-173.
- 2 余鼎新,张箐,陈宗舜,等.由我国麻疹病毒株(S₁₉₁)制备的高度减毒活疫苗临床应用初步报告,中华医学杂志,1965,51:203-211.
- 3 诸暨麻疹疫苗免疫持久性研究协作组,四

株麻疹活疫苗的临床反应性及免疫性观察.中华医学杂志,1980,60:4-9.

- 4 Dai Bin, Chen Zhihui, Liu Qichang, et al. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 year of observation in Zhejiang Province, China. Bull WHO, 1991, 69:415-423.
- 5 吴霆.麻疹的免疫预防.见:连文远,主编.计划免疫学,第1版.上海:上海科学技术文献出版社,1997.290-310.
- 6 杨志伟,张兴录,张建,等.我国麻疹流行现状分析.中国计划免疫,1998,4:14-18.
- 7 吴霆,王绍良,凌罗娅.控制麻疹的策略.中国计划免疫,1998,4:56-59.

(收稿日期:1999-05-26)