

· 述评 ·

制定中国甲型肝炎疫苗免疫策略刻不容缓

张文宏 庄辉

“2007 年 3 月 5 日温家宝总理在第十届全国人民代表大会第五次会议上指出,将甲型肝炎(甲肝)、流行性脑脊髓膜炎等 15 种可以通过接种疫苗有效预防的传染病全部纳入国家计划免疫。为贯彻温总理的指示精神,中国肝炎防治基金会于 2007 年 3 月 16 日在昆明市召开了中国甲肝免疫策略研讨会,来自全国公共卫生领域和生物制品质量检定领域的专家就当前的我国甲肝流行现状及免疫策略进行了深入讨论,一致认为应尽快制订我国甲型肝炎免疫策略。”

1. 当前我国甲肝流行概况和面临的挑战:我国属甲肝高流行地区,但各地的流行强度不同。在广大城市地区,10 岁儿童的抗甲肝病毒抗体(抗-HAV)流行率在 40% 以下,属中流行地区;但在农村地区,10 岁儿童的抗-HAV 流行率多在 50% 以上,属高流行地区。近年来,我国广大农村和城市的甲肝发病率呈现下降趋势,正在从高流行区逐渐向中流行区域过渡。当前甲肝发病率下降主要有两个原因:一是甲肝疫苗包括甲肝减毒活疫苗和灭活疫苗的广泛接种;二是卫生设施的改善,与 10 年前相比,我国广大农村和城市的居住条件和卫生设施等有很大改善。

尽管如此,目前我国甲肝疫情仍面临着威胁,并存在诸多隐患,如食品卫生隐患;城市的流动人口多;城乡居民卫生意识差;农村卫生设施不完善;饮用水源的卫生问题等。这些隐患的存在提示我国的甲肝疫情仍不容忽视,今后的工作重点将是通过甲肝疫苗接种,以提高人群的免疫力;加强食品卫生监管;提高居民卫生意识;开展农村改厕改水等卫生措施。

2. 甲肝疫苗免疫接种面临的难点:尽管卫生政策的改善可降低甲肝发病率,但从全球范围来看,甲肝疫苗接种是降低甲肝发病率的关键措施。近年来,美国和以色列等国所采取的甲肝疫苗常规接种计划证实,广泛开展甲肝疫苗接种是降低甲肝发病率的关键措施。但要扩大甲肝免疫接种,特别是实施甲肝疫苗的常规免疫计划仍存在诸多问题:第一,目前我国的甲肝疫苗产量尚不能满足常规疫苗免疫的需求。以我国每年有 1600 万新生儿计算,再加上高危人群接

种等,每年至少需要 2000 万人份的甲肝疫苗。第二,我国当前仍无成熟的甲肝疫苗计划免疫策略,亟待制定适合我国当前甲肝流行病学特点的免疫策略。目前国家卫生部正在研究制定甲肝免疫策略,各地可根据各自甲肝流行病学特点进行补充。第三,在疫苗供应量获得保证后,还需要有适合我国的甲肝免疫策略以及经济和政策上的保证。第四,甲肝疫苗接种的培训,特别是扩大甲肝免疫接种计划后,必须进行免疫接种培训,无论是技术人员还是普通大众都需要进行培训。主要是技术上的培训,即使是安全性很强的疫苗,也需要进行技术培训。同时要加强广大民众对疫苗接种的认知水平,降低漏种率。

3. 当前甲肝疫苗的评价和选择:目前国内外使用的甲肝疫苗有甲肝灭活疫苗和甲肝减毒活疫苗两类。目前只有我国应用甲肝减毒活疫苗,其他国家均使用甲肝灭活疫苗。

我国甲肝疫苗的研制始于“七五”期间,1988 年上海的甲肝大流行推动了疫苗的研究。我国甲肝液体减毒活疫苗分别于 1991 和 1992 年开始中试生产,1991-1994 年进行了大量临床研究,通过对不同厂家、不同滴度的甲肝疫苗随机双盲和稳定性试验研究,先后于 1994 和 1995 年转为正式生产,并被中国生物制品规程(2000 年版)收载。我国甲肝冻干减毒活疫苗分别于 2003 和 2006 年研制成功,并取得生产文号。该疫苗已在我国人群中广泛应用,未见不良反应。

国外甲肝灭活疫苗系 1996 年以来相继进入我国市场。我国自行研制的甲肝灭活疫苗在“九五”期间启动并完成了临床试验,2002 年取得试生产文号。甲肝灭活疫苗在国内外人群中广泛使用,无不良反应,并有良好的预防效果,接种后可产生较高的抗-HAV 水平,根据数学模型推算至少可持续 20 年。甲肝减毒活疫苗和灭活疫苗优缺点见表 1。甲肝灭活疫苗的保存时间较长,接种后不会在体内复制,无返祖的可能性,但价格相对较高,可根据各地的经济状况分别应用甲肝灭活疫苗或甲肝减毒活疫苗。

无论是何种疫苗,目前我国对疫苗实施国家一级管理,对生产企业实施 GMP 认证、定期检查和飞行检查等。此外,自 2006 年 1 月起,对所有疫苗实

表1 甲肝减毒活疫苗与灭活疫苗的优缺点比较

项目	减毒活疫苗	灭活疫苗
优点	注射一次即可 接种后类似自然感染 产生体液和细胞免疫 价格相对较便宜	抗原性较稳定 经灭活处理后不会有其他病毒污染 含有佐剂,可增强免疫效果,产生抗体水平较高
缺点	抗原不稳定,灭活后即失效 易被外源因子污染 储存和运输条件要求较严格	一般需接种 2 次 要求抗原量大,成本较高 一般以产生体液免疫为主

行批签发,即国家质控当局对疫苗每批出厂前或进口时,实行强制性资料审查,并在实验室检验后决定是否签发上市,甲肝液体减毒活疫苗由于保存时间短,不能适应批签发制度,因此,甲肝液体减毒活疫苗已于 2006 年退出市场,由甲肝冻干减毒活疫苗来取代。

甲肝疫苗是预防甲肝的有效手段,目前在我国上市的甲肝疫苗质量可靠并安全有效。至今已有几亿人接种过甲肝疫苗,耐受性良好,未发现在统计学上与甲肝疫苗接种有关的严重副反应。至于我国各地区具体选用何种疫苗,原则上只要国家批准的疫苗均可选用。但在疫苗招标过程中要考虑到疫苗的质量,不能只根据疫苗价格决定取舍。

4. 甲肝疫苗的复种和加强免疫问题:甲肝灭活疫苗接种程序为 2 针,第 1 针和第 2 针均属于初次接种,第 2 针并非为加强免疫。甲肝灭活疫苗只需要接种 1 针。接种第 2 针即为加强免疫。当前对于甲肝疫苗是否需要加强免疫的问题尚无定论。根据甲肝灭活疫苗临床试验和数学模型推算,其保护期至少为 20 年,但目前该疫苗全球上市使用的时间尚不足 20 年,随着应用时间的延长,将有更多的循证医学证据来解答甲肝疫苗的加强免疫问题。

5. 甲肝疫情暴发的处理:甲肝暴发时,是否应用甲肝疫苗免疫或者注射甲肝免疫球蛋白,应视疫区的流行病学情况及能否及时实施甲肝疫苗免疫而定。根据在意大利所做的暴露后接种甲肝灭活疫苗的前瞻性临床试验,发现于接种甲肝灭活疫苗后,暴露后人群可迅速产生抗-HAV,并可降低甲肝发病率。因此,在疫情暴发的早期,迅速接种甲肝灭活疫苗,并保证各年龄组均能达到高的疫苗覆盖率,则十分有效。针对学校等封闭机构的甲肝疫情,要根据不同的暴露情况决定预防策略:①对于密切接触者,在经济条件允许的情况下,应使用免疫球蛋白;②在其他部门、班级或单位可以接种疫苗;③加强健康教育;④改善卫生设施并进行消毒,切断传播途径。因此,在疫情暴发后,要采取综合性防治措施,而不只是采取一种措施。

6. 甲肝疫苗免疫策略的调整:当前根据美国和以色列等国家的经验,即使是在低和中流行地区,已由只给高危人群接种甲肝疫苗,改为高危人群和儿童常规计划免疫,并已取得很大成效,整个人群的甲肝发病率明显下降。根据母传抗体的消退速度和甲肝的发病年龄,美国等国家已由 18 月龄或 2 岁时接种甲肝疫苗,改为 1 岁以上儿童免疫。因此,全球甲肝疫苗免疫策略的趋势是:除对高危人群接种甲肝疫苗外,还应对 1 岁以上儿童进行甲肝疫苗的计划免疫^[1]。

我国至今尚无统一的甲肝疫苗免疫策略,不同省(直辖市、自治区)根据各自的甲肝流行病学特点和经济承受能力,制定了相应的甲肝疫苗免疫策略。如北京市,为进一步控制甲肝发病,除进一步加强食品卫生的管理和强化食品从业人员体检外,还实施对特殊人群的疾病监测和甲肝疫苗接种。例如采取对我国举办 2008 年奥运会服务的相关人员进行疾病监测,积极动员奥运会服务人员如餐饮人员、饭店服务人员、志愿者等进行甲肝疫苗接种,最大可能地消除甲肝发病及其传播。但各地可根据当地的社会经济条件,在国家免疫计划的背景下,制定合适的甲肝疫苗免疫策略。关于我国儿童从何月龄开始接种甲肝疫苗为宜,应根据当地甲肝的流行病学特点、母传抗体对婴儿接种甲肝疫苗的影响,以及与其他疫苗同时接种后的相互影响进行综合考虑^[2]。有学者对甲肝高流行区的儿童体内母传抗体消长规律进行了研究,认为儿童适宜的甲肝疫苗免疫时机应为 12~24 月龄。

总之,全球甲肝疫苗的免疫策略已向更积极的免疫策略方向转换,我国政府在“十一五”期间,也将在疫苗可预防疾病方面作出更大的投入。因此,制定适合我国国情的甲肝疫苗免疫策略迫在眉睫。但是,我国幅员广阔,各地的甲肝流行病学特点和社会、卫生、经济发展水平差异较大,城市地区属甲肝中流行地区,而广大农村地区,特别是西部农村地区,属高或很高流行地区。因此,不同地区的甲肝疫苗免疫策略可能不完全相同,将有待于对疾病负担、疫苗经济学、当地的社会经济条件等多因素进行综合评估后才能得出结论。

参 考 文 献

[1] CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2006, 55(RR-7): 1-23.
 [2] 庄辉. 甲型肝炎疫苗及其免疫策略. 中华流行病学杂志, 2007, 28(1): 1-4.

(收稿日期:2007-04-27)
 (本文编辑:张林东)