

· 国家重点课题总结 ·

中国肾综合征出血热疫苗大规模应用研究

项目名称 流行性出血热疫苗免疫效果评价和免疫策略研究；

流行性出血热疫苗效果免疫(感染)增强和免疫策略研究

项目来源 国家“八五”科技攻关项目(95-916-02-02)；国家“九五”科技攻关项目(96-906-03-13)

项目负责人 陈化新(102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所)

起止时间 :1991~2001 年

肾综合征出血热(HFRS)严重危害我国人民身体健康和生命安全,是我国重点防治的法定报告传染病之一。多年来,对 HFRS 采取以灭鼠为主的综合性防制对策和措施后,仍控制不住 HFRS 爆发和流行,亟待研究解决特异性预防控制手段。鉴于 1978 年韩国^[1]和 1980 年我国相继分离到 HFRS 病原(汉坦病毒 Hantavirus, HV)后,1981 年我国又发生家鼠型 HFRS 流行。1983 年在全国开展了 HFRS 地理流行病学研究^[2]和 1984 年在全国又开展了 HFRS 监测研究^[3],在掌握了 HFRS 在我国的地理分布、流行特征、流行规律、主要传染源和疫区类型的基础上,根据国家科技攻关专题的要求,1994 年我们选用了我国首次生产的 HFRS 沙鼠肾细胞 I 型(Hantavirus, HTNV, 汉滩型)灭活疫苗(简称:沙鼠苗)、乳鼠脑纯化 I 型灭活疫苗(简称:鼠脑苗)、地鼠肾细胞 II 型(seoul virus, SEOV, 汉城型)灭活疫苗(简称:地鼠苗)和沙鼠肾细胞双价(I、II 型)灭活疫苗(简称:双价苗),在 9 个省(陕西、浙江、安徽、江西、山东、辽宁、江苏、湖南和黑龙江省)25 个高发病区研究现场的高危人群中开展了 4 种 HFRS 疫苗的安全性、血清学、预防效果和免疫策略研究。最终对疫苗做出综合评价和提出免疫策略建议。

本研究采取现场观察和实验室检测抗体相结合的方法。用整群随机分组方法,将观察的每种疫苗试验人群分为接种组和空白对照组。病人血清学诊断用特异性 IgM 酶联免疫吸附试验捕捉法,病人血清学分型用血凝抑制试验,疫苗接种后中和抗体和特异性 IgG 荧光抗体测定分别用微量细胞病变中和试验和间接免疫荧光法。免疫程序规定:沙鼠苗为 0、7、28、360 天,鼠脑苗为 0、14、28、360 天,地鼠苗为 0、28、42、360 天,0、14、180 天,双价苗 0、14、180 天。疫苗预防效果计算方法采用以下公式计算保护率。

$$\text{保护率}(\%) = \frac{\text{对照组发病率} - \text{接种组发病率}}{\text{对照组发病率}} \times 100$$

观察免疫(感染)增强反应方法以接种组和对照组病人临床分型比较轻重,流行高峰前和流行高峰后对同一名疫苗接种者采取双份血清,检测特异性 IgG 荧光抗体滴度。

免疫策略研究方法以姬鼠型、混合型疫区的高危人群接种 II 型疫苗和混合型疫区的高危人群接种 I 型疫苗进行观察,计算保护率。用上述研究方法,保证了结果的可靠性。

现将研究结果报告如下。

一、疫苗安全性

1. 疫苗接种副反应观察:基础免疫 3 针的天元沙鼠苗中强副反应率为 0.03%,上海沙鼠苗为 0.22%,地鼠苗为 1.43%,鼠脑苗为 3.40%,基础免疫 2 针的双价苗中强副反应率为 0%,地鼠苗为 1.23%。

2. 免疫(感染)增强研究:

(1) 66 016 人接种 HFRS 疫苗后,6 年内均未出现免疫(感染)增强反应的病例。

(2) HFRS 病人 HV 感染型别:疫苗接种组病人 19 例分型, I 型 84.21%, II 型 15.79%, 对照组病人 640 例分型, I 型 79.69%, II 型 20.31%。

(3) HFRS 病人临床类型:疫苗接种组病人 21 例(轻型 52.38%、中型 38.10%、重型 4.76%、危重型 4.76%), 对照组病人 640 例(轻型 43.17%、中型 33.38%、重型 17.74%、危重型 5.72%) 比较,临床类型差异无显著性 ($P > 0.1$)。

(4) 疫苗接种者发病高峰前和发病高峰后双份血清特异性 IgG 抗体滴度测定结果发现,136 人在发病高峰后血清特异性 IgG 抗体滴度呈 4 倍升高或特异性 IgG 抗体由阴转阳,且均未出现临床症状。

(5) 隐性感染者疫苗接种副反应观察,均未发现严重的异常副反应。

3. 疫苗血清学效果:

(1) 沙鼠苗血清学效果:上海 I 型沙鼠苗基础免疫 3 针后 14 天、1 年加强前、加强后 14 天、基础免疫后第 2 年、第 3 年、第 4 年、第 5 年、第 6 年,其中和抗体阳性率平均分别为 60.87%、15.46%、66.44%、25.89%、20.75%、16.81%、18.42%、3.45%; 荧光抗体阳性率分别为 89.39%、24.54%、76.00%、29.82%、32.91%、28.45%、39.47%、10.34%。天元 I 型沙鼠苗基础免疫 3 针后 14 天、1 年加强前、加强后 14 天、基础免疫后第 2 年、第 3 年,其中和抗体阳性率分别为 70.00%、50.00%、91.18%、58.97%、38.89%; 荧光抗体阳性率分别为 83.33%、12.90%、64.52%、41.03% 和 13.89%。

(2) 鼠脑苗血清学效果: I 型鼠脑苗基础免疫 3 针后 14 天、1 年加强前、加强后 14 天、基础免疫后第 2 年、第 3 年、第 4 年、第 5 年、第 6 年,其中和抗体阳性率平均分别为

53.09%、9.80%、61.76%、41.10%、25.00%、25.53%、7.41%、0% ; 荧光抗体阳性率分别为 91.11%、20.13%、64.17%、67.80%、23.94%、12.77%、11.11%、0%。

(3) 地鼠苗血清学效果 : II 型地鼠苗基础免疫 3 针后 14 天、1 年加强前、加强后 14 天、基础免疫后第 2 年、第 3 年、第 4 年、第 5 年、第 6 年, 其中和抗体阳性率平均分别为 80.92%、10.16%、80.47%、44.90%、43.96%、34.78%、23.78%、9.68% ; 荧光抗体阳性率分别为 64.88%、35.62%、87.60%、48.98%、51.19%、40.58%、23.08%、9.68%。

(4) 基础免疫 2 针双价苗和地鼠苗血清学效果 : 沙鼠肾细胞双价灭活疫苗、地鼠苗, 分别于基础免疫 2 针后 14 天、180 天加强前、加强后 14 天, 其中和抗体、荧光抗体阳性率见表 1、2。

表1 双价沙鼠苗莒南试验区接种人群血清抗体检测结果

检测时间	中和抗体阳性率(%)		免疫荧光抗体阳性率(%)
	I 型	II 型	
基础免疫后 14 天	100.00(19/19)	84.21(16/19)	94.74(18/19)
加强免疫前	63.16(12/19)	63.16(12/19)	52.63(10/19)
加强免疫后 14 天	94.74(18/19)	94.74(18/19)	100.00(19/19)

表2 地鼠苗黑龙江试验区接种人群血清抗体检测结果

检测时间	中和抗体阳性率(%)	免疫荧光抗体阳性率(%)
基础免疫后 14 天	53.33(16/30)	60.24(100/166)
加强免疫前	23.33(7/30)	29.37(37/126)
加强免疫后 14 天	63.33(19/30)	89.16(74/83)

4. 疫苗预防效果 (1) I 型沙鼠苗预防效果 : 上海沙鼠苗基础免疫 6 年内逐年保护率分别为 95.55%、94.28%、93.93%、93.42%、93.36%、93.42%。(2) I 型鼠脑苗预防效果 : 鼠脑苗基础免疫后 6 年内逐年保护率分别为 89.72%、91.98%、92.33%、92.12%、92.24%、92.41%。(3) II 型地鼠苗预防效果 : 基础免疫后 6 年内逐年保护率分别为 98.15%、97.97%、97.77%、97.64%、97.57%、97.44%。(4) 参考现场疫苗预防效果 : 天元 I 型沙鼠苗基础免疫 6 年内逐年保护率分别为 88.48%、93.81%、100.00%、100.00%、100.00%、100.00% 6 年总保护率为 97.43%。(5) 基础免疫 2 针双价苗和地鼠苗预防效果 : 于 2000 年 5 月至 2001 年 5 月用双价沙鼠肾细胞灭活疫苗在山东莒南试验区进行预防接种后, 全程接种组(发病率以/10 万计)为 0.00(0/10 787); 全程对照组为 77.43(9/11 625); 保护率为 100%。2000 年至 2001 年年用 II 型地鼠肾细胞灭活疫苗在黑龙江试验区进行预防接种后, 全程接种组(发病率以/10 万计)为 0.00(0/7 637); 全程对照组 226.08(19/8 404); 保护率为 100%。

二、免疫策略研究

1. 抗 II 型 HV 地鼠苗在 I 型(姬鼠型)疫区的预防效果 : 在黑龙江省红兴隆农场选接种组和对照组各 15 101 人, 观察 6 年, 接种组未发生病人, 对照组有 48 人发病, 保护率 100%。显示接种人群在 6 年内, 经 2 次加强免疫, 取得了很好的预

防效果。

2. 抗 II 型 HV 地鼠苗在混合型疫区的预防效果 (1) 在姬鼠型为主混合型疫区的江西省奉新和江苏省灌云, 选接种组 12 570 人, 免疫后 4 年内有 3 人发病, 对照组 13 239 人, 发病 76 例。保护率 95.87%。(2) 在家鼠型为主混合型疫区的山东省莒南、辽宁省葫芦岛和江苏省赣榆, 选接种组 20 337 人, 免疫后 4 年内有 1 人发病, 对照组 26 709 人, 发病 117 例。保护率 98.88%。

3. 抗 I 型 HV 沙鼠苗在姬鼠型为主混合型疫区预防效果 : 在浙江省建德选接种组和对照组各 7 866 人, 免疫后 6 年内接种组无病人, 对照组发病 18 例, 保护率 100%。

4. 基础免疫高覆盖率对降低当年发病率的影响 : 在黑龙江省嫩江县姬鼠型 HFRS 高发病率(206.98/10 万, 1998 年)疫区的长福乡高发人群(16~60 岁)中, 1999 年 9 月用 I 型沙鼠苗, 基础免疫 3 针(0、7、28 天), 接种覆盖率 75.38%, 当年(到 2000 年 9 月)降低发病率 70.47%。

5. 数年累计免疫覆盖率对降低人群发病的影响 : 在 HFRS 高发的黑龙江农垦 290 农场、857 农场和嘉荫农场, 自 1996 年起, 到 2000 年止, 出血热疫苗免疫覆盖率分别达到 56%、65% 和 72% ; 3 个农场 1998~2000 年 HFRS 发病率, 各自分别比 1995~1997 年的发病率下降 60.06%、78.60% 和 86.33%。

三、免疫策略建议

1. 免疫程序问题 : 鉴于原疫苗生产单位自定的免疫程序, 有的拖延时间过长(42 天), 有的第 1 针和第 2 针间隔较短(7 天), 不利于全程免疫和实际工作中的操作。建议 3 种单价疫苗均采用 0、14、28 天 3 针基础免疫程序, 1 年时再用同型有效期内的疫苗加强免疫 1 针; 双价沙鼠苗和 II 型地鼠苗, 建议改为 0、14、180 天的免疫程序。

2. 重点免疫人群问题 : 试点中规定的接种人群 16~60 岁, 是根据流行病学监测结果确定的, 该年龄段既是主要的高危人群, 又是为了控制样本量过大, 以节省人财物。在预防实践中, 高危人群虽然主要指的是疫区青壮年劳动力, 但接种人群可根据当地发病情况适当扩展到 10~70 岁。

3. 免疫覆盖率问题 : 由于本地区分布具有不平衡性的特点, 在防制工作中应着重对高发区乡、镇(发病率 \geq 100/10 万)的高发人群, 有组织、有计划、成片地进行预防接种, 以体现经济效益和社会效益的统一和最大效益的发挥。高发区乡疫苗接种覆盖率应达到 70% 以上, 以利大幅度降低发病率。

4. 免疫时间问题 : 根据观察结果, 基础免疫后 6 年内, 对人群保护率仍在 92% 以上的情况, 提示一年中的任何时间接种疫苗都可以。但为了预防当年 HFRS 的流行和避免偶合病例的发生, 通常情况下, 最好在流行高峰季节开始一个月之前完成基础免疫。

5. 生产工艺和接种注意事项问题 : 3 种单价和 1 种双价 HFRS 疫苗安全性虽然较好, 但还存在着一些一过性局部副反

应,直接影响全程接种的落实和顺利推广,因此建议,进一步完善和改进生产工艺,疫苗和注射器配套供应,加强培训,提高接种技术,有禁忌症者严禁接种疫苗,严禁注射过期疫苗。

6. 疫苗供应问题:疫苗应实行由省级疾病预防控制中心统一负责订购、分发,并严格按照冷链要求运送和保藏。

7. 防制对策问题:预防和控制 HFRS,多年来采取以灭鼠为主的综合性防制措施,尤其是在家鼠型 HFRS 疫区取得了较好的防病效果,但其耗费多,难度大,且效果难以持久,现虽已有高效疫苗,但还没有广泛应用。建议目前对 HFRS 采取“环境治理、灭鼠防鼠、预防接种、个人防护”综合性防制对策,对高发疫区和其他疫区高发人群应大力推行疫苗接种。

8. 选用疫苗问题:选用疫苗型别一般应与疫区性质一致。在我国混合型疫区和疫区性质尚未明确的地方可以选用双价苗或地鼠苗。

9. 疫苗预防接种成本效益问题:通过本专题组成员对 HFRS 疫区研究现场预防接种成本效益和效果分析结果提示,在发病率高于 50/10 万(浙江现场)和 60/10 万(山东现场)的疫区青壮年中进行疫苗预防接种,符合卫生经济学观点。

协作组主要单位(人名):

原中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所出血

热二部(陈化新);安徽省卫生防疫站自然疫源科(罗兆庄);陕西省卫生防疫站病毒室(张家驹);山东省卫生防疫站病毒室(张遵宝);江西省卫生防疫站病毒室(胡美娇);浙江省疾病预防控制中心出血热重点实验室(翁景清);复旦大学公共卫生学院流行病学教研室(赵守军);江苏省卫生防疫站流行病科(朱凤才);辽宁省卫生防疫站病毒室(赵铁镗);中国药品生物制品检定所(刘文雪);黑龙江省农垦总局卫生防疫站(王福兴);湖南省卫生防疫站病毒室(龙清忠);黑龙江省卫生防疫站病毒所(刘彦成);原中国预防医学科学院病毒学研究所出血热室(宋干)

(陈化新 整理)

参 考 文 献

- 1 Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Inf Dis, 1978, 137:298-308.
- 2 王钊, 罗兆庄, 刘光中, 主编. 中国流行性出血热地理流行病学研究. 合肥:安徽省新闻出版局, 1990. 1-300.
- 3 陈化新, 王昭, 汤双振, 主编. 中国流行性出血热监测研究. 北京:北京科学技术出版社, 1992. 1-381.

(收稿日期 2001-11-10)

(本文编辑:尹廉)

· 短篇报道 ·

登革病毒感染致登革出血热一例

薛耀华 潘建华 吴楠 汪凡军 胡朝晖 朱庆义

登革病毒感染引起人的登革热、登革出血热及登革休克综合征,是热带、亚热带地区的一个严重公共卫生问题^[1]。2001 年 5 月以来,泰国爆发登革热流行,国内目前尚未见病例报告,我院确诊一病例,患者男,19 岁,工人,无外出史,主因恶心、呕吐 5 d,发热 2 d,于 2001 年 10 月 12 日到广州市东山区人民医院就诊,体温达 39.5℃,伴头痛、眼眶痛,4 d 后热退,而后四肢皮下出血。血常规检查:血小板 $48 \times 10^9/L$,诊断为过敏性紫癜,给予地塞米松等治疗,效果不明显。遂于 2001 年 10 月 17 日到广州市第十二人民医院就诊。查体:体温 37.5℃,四肢皮肤出血点密集成片,背部、腋下见较稀疏出血点,跟巩膜可见出血点,初步诊断为血小板减少性紫癜,收住院。血常规检查:血小板 $98 \times 10^9/L$,血小板压积 0.12%。尿常规检查:蛋白质(+),酮体(+),尿胆原(++)。出血检查:凝血酶时间 19.2 s。血清学检测:抗链“O”(—),肾综合征出血热病毒 IgM 抗体(—), IgG 抗体(—)。在我检验中心查

登革病毒 IgG 抗体(+),广州市卫生防疫站采用斑点法查登革病毒 IgG 抗体(+),病人的症状、体征及血清学检查结果均符合登革出血热^[2]。给予病毒唑、强的松等治疗,病人病情缓解出院。

急性期病人体内病毒存在,通过蚊虫叮咬传播,可引起疫情的扩散^[1]。因此,对登革出血热病人要尽量做到早诊断、早隔离,同时紧急灭蚊是最有效的预防措施。此外,加强个人防护,防止蚊虫叮咬也是一项重要的预防措施。登革出血热易误诊,应注意与肾综合征出血热、猩红热、爆发型流行性脑脊髓膜炎等相鉴别。登革病毒 IgG 抗体的测定对登革病毒感染的确诊和回顾性调查具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 杨佩英, 秦鄂德, 主编. 登革热和登革出血热. 北京:人民军医出版社, 1998. 46-53.
- 2 姚海军, 段隰琴. 斑点免疫金试验检测血清中抗登革病毒 IgG 抗体的研究. 陕西医学检验杂志, 1997, 12:18-19.

(收稿日期 2001-11-15)

(本文编辑:杨莲芬)

作者单位 510182 广州医学院医学检验中心免疫室(薛耀华、潘建华、汪凡军、胡朝晖、朱庆义);广州市第十二人民医院血液科(吴楠)