

关注我国儿童 b 型流感嗜血杆菌疾病及其疫苗的使用

杨永弘 胡惠丽

b 型流感嗜血杆菌(Hib)是全世界儿童发病和死亡的主要原因之一,引起儿童严重感染(脑膜炎、败血症和肺炎)。据估计,全球每年有 38 万~50 万儿童死于 Hib 感染的疾病,并导致儿童死亡与残疾。Hib 结合疫苗的问世,大大减少了发达国家的 Hib 疾病的发病率,1990 年前后美国、芬兰和瑞典等国使用这种疫苗,Hib 发病率降低 95% 以上。这种疫苗安全可靠,副反应小,免疫效果好,并能降低 Hib 带菌率和防止疾病传播。据世界卫生组织(WHO)统计,至 2004 年 12 月,全球有 94 个国家(包括美洲、欧洲大部和澳洲)将这种疫苗纳入国家计划免疫中,另有 15 个国家在全球疫苗和免疫联盟(GAVI)资助下使用这种疫苗,占全球所有国家和地区的一半左右。但是,人口占世界 1/2 的亚洲,至 2004 年底,只有马来西亚和蒙古(GAVI 资助)两个国家将 Hib 疫苗纳入计划免疫中^[1]。

由亚洲太平洋儿科学会(APPA)组织,2004 年 12 月初在吉隆坡召开了第二次“Hib 在亚洲”的专题研讨会。早在 1996 年,WHO 就在印度尼西亚组织了第一次这一专题的研讨会。8 年过去了,亚洲 Hib 疾病研究与疫苗的推广情况进展不大。这次会议上,亚洲各国和地区代表交流了经验,并请美国、芬兰、澳大利亚专家和 GAVI 的代表作了重点发言。与会专家认为,阻碍 Hib 疫苗在亚洲使用的主要原因是疾病负担不清和疫苗的价格。认为现有资料表明目前亚洲 Hib 感染的情况要低于其他地区,原因并不十分明确,这可能是因为现行的方法学对真实的发病情况做出了过低的估计^[1]。

Hib 是小儿细菌性脑膜炎的三种主要病原菌之一,我们的研究表明占 1/3 至 1/2^[2]。在 1996 年亚洲 Hib 会议上,我们报告了 1990-1992 年在我国合肥

市做的关于 Hib 脑膜炎前瞻性研究,<5 岁儿童发病率是 10.4/10 万。香港地区回顾性研究(1986-1990 年)为 2.7/10 万(其中在港越南难民高达 42.7/10 万)^[3]。此后报道的其他研究结果为:日本(1984-1993 年)为 2.5/10 万,斐济(1990 年)为 25.0/10 万,菲律宾(1994-1996 年)为 95.0/10 万,差异很大。最近国际疫苗研究所(IVI)在我国广西及韩国、越南的研究结果<5 岁儿童发病率也均<10/10 万^[1]。

下呼吸道感染(尤其是肺炎)是儿童的第一杀手和最常见疾病,尤其是发展中国家。我国资料表明也是如此,特别在农村贫穷地区。文献认为,发展中国家 Hib 占 20% 的肺炎病原。我们的资料表明^[4],20% 以上住院肺炎患儿有 Hib 特异抗原阳性,8%~13% 患儿血中找到 Hib 特异抗体升高^[5,6],肺炎患儿鼻咽部 Hib 带菌率(7.3%~9.4%)远远高于健康对照组(1.9%)^[7]。这些都充分证明 Hib 是我国儿童肺炎的重要病原。最近我们用分子生物学方法,从以往存留的死于肺炎患儿的肺组织标本上,发现 18% 患儿存在 Hib 特异基因片段,证明 Hib 是我国儿童肺炎的重要死亡原因^[8]。

亚洲儿童 Hib 感染疾病的发病率是否确实低?我们的意见是否定的。笔者同意国外专家的观点,亚洲 Hib 发病率是低估了。有人认为亚洲发病率低是入种与欧美不同。我们不同意这种结论,因为虽然香港中国居民 Hib 脑膜炎较少,但越南难民发病率与欧美相近;菲律宾、印度尼西亚和孟加拉国的资料都证明 Hib 脑膜炎发病率与欧美相仿,这些国家与中国、日本、韩国等其他国家并无人种上的很大差别。

文献中关于亚洲 Hib 脑膜炎的发病率资料中多数是回顾性的,基于细菌培养的研究。从流行病学角度考虑,是否有失访病例,是否有院外死亡病例?亚洲地区普遍存在的问题是不少家长拒绝做脑脊液

作者单位:100045 北京,首都医科大学附属北京儿童医院微生物免疫学实验室

(CSF)穿刺,医生不做 CSF 培养,无疑减少了病例数。由于标本转送(细菌不易存活)和培养技术方面(需要在培养基中加 X、V 因子)的原因,更重要的是由于抗生素的滥用,培养的阳性率在亚洲地区很低。比如我们临床诊断的脑膜炎,CSF 培养阳性率不足 20%,其他亚洲国家和地区也不足 50%。查不出病原的细菌性脑膜炎中不少也是 Hib 引起。因此,真正的发病数应该是基于 CSF 细菌培养阳性数计算结果的 2~5 倍。抗生素的滥用起到化学预防作用,我们认为呈一种“假性发病率”。以北京儿童医院为例,20 世纪 50-70 年代每年住院细菌性脑膜炎患儿数高达 300~500 例(注意:当时的北京人口远远低于现在),最高的 1967 年(流行性脑脊髓膜炎流行年)达 1800 多例,而现在每年只能收到 50~80 例;死亡数也从几十例到几例。这种住院患儿数的减少与严重程度的减轻,其原因是多方面的,抗生素的预防作用不容忽视。但抗生素的预防不能代替疫苗预防,因为它一方面只能产生暂时的“化学屏障”,而不能产生“免疫屏障”;另一方面,随着细菌对抗生素耐药率的增高,这种屏障将会减弱甚至消失。

小儿肺炎中 Hib 的地位更为重要,因为亚洲地区小儿肺炎的发病率与病死率都远较脑膜炎高。但一致公认,肺炎的病原学诊断十分困难。对细菌病原而言,血培养和肺穿刺培养是金标准。在发展中国家进行的肺穿刺培养结果表明,一半左右可查出细菌,其中 Hib 占 20% 以上,但在我国不可能进行这种操作;小儿细菌性肺炎不少有一过性菌血症,国外有 5%~10% 的血培养可查到细菌,但在我国(和亚洲其他地区)由于广泛使用抗生素,血培养几乎 100% 阴性。吉隆坡会议中认为 Hib 肺炎是 Hib 脑膜炎的 5 倍左右,我们认为可能还要多。即使以 5 倍计算,按在合肥市的流行病学研究结果,我国 < 5 岁儿童 Hib 肺炎发病率至少应是 50/10 万。仅 Hib 引起的肺炎与脑膜炎发病率已达 60/10 万,与发达国家基本一致。

阻碍推广 Hib 疫苗的另一原因是疫苗的价格太高。一些国外公司已经在我国注册并出售 Hib 疫苗。在我国国内市场上的零售价近 20 美元/剂,大

大超出我国一般家庭的承受能力。WHO 和国外专家建议该疫苗批发价应降至 2~2.5 美元/剂,甚至 1 美元/剂左右。这样,亚洲多数国家才能接受。国外学者认为,发展中国家,如果要某一种疫苗纳入计划免疫,最好走国产化的道路。一些发展中国家(巴西、印度和印度尼西亚)已有研制 Hib 疫苗的信息。可喜的是我国卫生部兰州生物制品研究所已经注册并可大量生产这种疫苗,为在我国广泛使用 Hib 疫苗并纳入计划免疫创造更有利的条件。

Hib 疫苗的重要性已经不言而喻。我国研究 Hib 疾病负担的单位和人不多。要加强这一研究,以进一步了解我国儿童 Hib 疾病的确切发病率,提供政府和专家咨询委员会等机构做出决策,应早日将 Hib 疫苗纳入计划免疫。吉隆坡会议也建议 GAVI 资助我国进行这方面研究,我们要抓住这最佳的时机。

参 考 文 献

- 1 Santosham MM. Abstract book of APPA symposium, In: Vaccinology 2004: focus on Hib in Asia, Kuala Lumpur-Malaysia, 2004. 6.
- 2 Yang YH, Shen XZ, Jiang ZF, et al. Study on *Haemophilus influenzae* type b diseases in China, the past, present and future. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17: 159-165.
- 3 Lau YL, Yung R, Low L, et al. *Haemophilus influenzae* type b infections in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17: 165-169.
- 4 杨永弘, 江毅芳, 王雪莲, 等. 对流免疫电泳检测流感嗜血杆菌抗原辅助肺炎病因学诊断. *中华儿科杂志*, 1991, 29: 97-98.
- 5 Wang YJ, Vuori-Holopainen E, Yang YH, et al. Relative frequency of *Haemophilus influenzae* type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21: 271-277.
- 6 Yang YH, Shen XZ, Vuori-Holopainen E, et al. Serocytology of acute lower respiratory infectious among hospitalized children in Beijing. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20: 52-58.
- 7 Levine OS, Liu G, Garman RL, et al. *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* as causes of pneumonia among children in Beijing, China. *Emerg Infect Dis*, 2000, 6: 165-170.
- 8 胡惠丽, 胡翼云, 何乐健, 等. 儿童社区获得性肺炎死亡病例中 b 型流感嗜血杆菌的检测. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 604-607.

(收稿日期: 2005-03-08)

(本文编辑: 张林东)