

天津市甲型肝炎免疫预防控制措施效果评价

张之伦 朱向军 丁亚兴 解晓华 高志刚 李永成 张颖 夏卫东 刘勇

【摘要】 目的 评价天津市实施甲型肝炎(甲肝)免疫策略后控制甲肝的效果。方法 分析天津 1990-2006 年甲肝疫情资料,评价疫情报告系统,估算甲肝疫苗目标人群接种率,对比 1999 年和 2005 年 15 岁以下健康人群甲肝抗体水平。结果 天津市甲肝发病率从 1990 年的 25.26/10 万降到 2006 年的 0.82/10 万,甲肝在病毒性肝炎中的比例从 1990 年的 30.43% 降到 2006 年的 1.05%;估算全市目标人群甲肝疫苗接种率平均为 72.7%;2005 年 15 岁以下人群甲肝抗体阳性率达到了 61.84%,明显高于 1999 年的 29.90%。结论 天津市 5 年甲肝疫苗免疫策略的实践成功控制了甲肝流行。

【关键词】 甲型肝炎疫苗;免疫预防;效果评价

Evaluation on the role of hepatitis A vaccine in the prevention and control of hepatitis A in Tianjin city
ZHANG Zhi-lun, ZHU Xiang-jun, DING Ya-xing, XIE Xiao-hua, GAO Zhi-gang, LI Yong-cheng, ZHANG Ying, XIA Wei-dong, LIU Yong. Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effects of prevention and control strategies on hepatitis A. **Methods** Surveillance data on hepatitis A from 1990 to 2006 in Tianjin was analyzed, and the coverage rate of hepatitis A vaccine among targeted population was estimated, to compare the anti-HAV IgG level of children younger than 15 years old in 1999 and in 2005. **Results** Results showed that a) the morbidity of hepatitis A decreased from 25.26/10⁵ in 1990 to 0.82/10⁵ in 2006; b) the ratio of hepatitis A in viral hepatitis decreased from 30.43% in 1990 to 1.05% in 2006; c) the estimated coverage rate was 72.7%; d) the positive rate of anti-HAV among children younger than 15 years old in 2005 was distinctly higher than that in 1999. **Conclusion** Positive results showed that it was successful to use hepatitis A vaccine as the strategy to prevent and control hepatitis A in the past five years in Tianjin.

【Key words】 Hepatitis A vaccine; Immune prevention; Evaluation of effectiveness

天津市 1995 年前甲型病毒性肝炎(甲肝)基本处于自然流行状态。1995 年开始应用甲肝疫苗,1999 年后在全市实施了以免疫措施为主的消除甲肝策略。2 年后将策略进一步具体化,并提出 2003 年和 2005 年甲肝的控制目标。2005 年甲肝发病率已经控制到 0.85/10 万,2006 年较 1996 年下降了 92.5%。以下仅就实施免疫策略后的控制效果进行评价。

材料与方 法

1. 疫情资料来源:

(1)疫情资料为天津市法定传染病年报,报告病例均经辖区疾病预防控制中心(CDC)参照 GB 17010-1997《甲型病毒性肝炎诊断标准及处理原则》进行复核,人口资料来源于天津市统计局《天津

市统计年鉴》。

(2)疫情报告系统评价:按照《传染病报告信息管理工作规范》和《全国法定传染病漏报调查方案》有关规定,天津市区(县)CDC 定期评估辖区内医疗机构传染病报告情况,市 CDC 每年抽取 1/3 以上区(县)进行疫情漏报率调查。每 3 年进行一次居民疫情漏报率调查。①居民疫情漏报率调查:2001 年在 9 个区(县)实施,依行政区划分层抽取 52 679 名调查对象开展逐户调查;2004 年在 6 个区(县)调查了 42 206 人。②医疗机构疫情漏报调查:检查病历档案、病历日志,检查门诊、急诊及住院登记,查出的传染病病例与该院传染病报告登记簿同区 CDC 的疑似或确诊病例疫情报告卡核对。对无门诊病历日志的医疗单位,核对候诊病例(内、儿和传染科)病历卡或处方笺、核查化验室结果登记,判定传染病漏报情况。

2. 甲肝疫苗免疫策略:2001 年开始实施消除甲

肝规划,主要免疫策略是在 1 岁、小学一年级和初一年级学生,以及高危人群进行免疫。使用的疫苗为甲肝减毒活疫苗和甲肝灭活疫苗,前者接种 1 剂,后者间隔半年接种 2 剂。接种率报告与评价通过天津市 CDC 疫苗发放情况和常规免疫报告系统完成。

3. 血清学监测:采用不等比例分层整群抽样法抽取全市 18 个区(县)的 1~60 岁人群,定性检测 HA-IgG 抗体。每个检测对象采集静脉血 3 ml,分离血清 -20℃ 冻存,由天津市 CDC 统一采用 ELISA 竞争抑制法检测,试剂购自意大利 DiaSorin 公司,以酶标仪读板判断结果,样本吸光度(A)值小于 COV 值为阳性。

4. 统计学分析:采用 Excel 2003 软件进行数据录入,SAS 9.0 软件进行数据分析,运用分层 χ^2 检验对地区和年龄组人群甲肝抗体阳性率进行检验^[1]。

结 果

1. 病毒性肝炎发病情况:天津市 1990 年开始实行病毒性肝炎分型报告。当时甲肝发病率为 25.26/10 万,峰值出现在 1993 年,为 27.03/10 万。其后呈下降之势,至 2006 年已降至 0.82/10 万(表 1)。需注意的是戊肝从 1997 年的 0.87/10 万上升到 2005 年的 4.00/10 万,2006 年仍达 3.52/10 万。

表1 天津市 1996-2006 年甲肝报告发病情况

年份	发病率 (/10 万)	甲肝所占比例 (%)	病毒性肝炎分型率 (%)
1996	10.49	22.60	60.63
1997	6.63	15.04	62.92
1998	6.26	15.13	66.04
1999	7.71	18.53	72.12
2000	2.89	8.02	71.82
2001	1.71	4.39	76.59
2002	2.14	5.18	76.80
2003	1.96	5.39	78.20
2004	1.30	2.05	79.61
2005	0.85	1.26	86.53
2006	0.82	1.05	90.33

血清学调查也证实,1990 年前病毒性肝炎中主要为甲肝,1988 年对和平区的 377 例肝炎病例的检测显示,甲肝患者占 84.08%。1989 年对全市 364 例肝炎患者进行特异性 IgM 测定,甲肝阳性率为 82.70%,其原因在于流行频发。1990 年甲肝在病毒性肝炎中的比例出现下降趋势,已从 1990 年的 30.43% 降到 2006 年的 1.05%。

2. 甲肝流行特征:

(1) 发病人群分布:1992 年始有甲肝患者年龄记载,实施免疫策略前的 1992-1999 年 15 岁以下人群发病率较高,其中 5~10 岁高达 45.82/10 万。实施免疫策略后,甲肝发病率从 2000 年的 2.89/10 万降至 2006 年 0.82/10 万,年龄发病高峰也已消失,发病率相对较高的在 20~30 岁人群,为 2.86/10 万。统计 2001 年以来甲肝性别发病率,男性平均在 2.00/10 万,女性为 1.00/10 万,男性发病率明显高于女性($\chi^2 = 97.7959, P < 0.0001$)。从患者的职业分布看,1990-1999 年学生(36%)、学龄前儿童(19%)和工人(14%)占据前三位;2000-2006 年首位是农民(31%),其后是学生(21%)和工人(16%)。

(2) 发病时间分布:实施免疫策略前甲肝发病时间呈现出春、秋季两个小高峰,分别在 3 月和 8 月,2000 年后该特征消失,形成全年散在发病(图 1)。

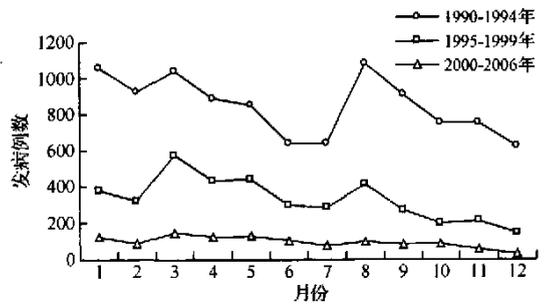


图1 天津市 1990-2006 年甲肝病例月分布

(3) 发病地区分布:根据地理位置,天津划分为市内 6 个区、近郊 4 个区、滨海 3 个区和远郊 5 个区(县)。1990-1999 年天津甲肝发病率以远郊 5 个区(县)为高(24.93/10 万),其后是滨海 3 个区(14.53/10 万)、市内 6 个区(11.60/10 万)、近郊 4 个区(9.36/10 万)。2000-2006 年各区年平均发病率大幅下降,远郊 5 个区(县)为 1.16/10 万、市内 6 个区 0.79/10 万、滨海 3 个区 0.69/10 万、近郊 4 个区 0.61/10 万。

3. 甲肝疫情分析:居民疫情漏报调查发现,2001 年乙类传染病漏诊和漏报率分别达 15.07% 和 75.81%,其中发现甲肝患者 1 例;2004 年乙类传染病漏报率为 28.80%,未发现甲肝患者,亦无漏诊者。2004 年全国实行疫情网络直报,2004-2006 年医疗机构乙类传染病漏报率分别为 23.58%、12.78% 和 13.44%,其中病毒性肝炎漏报率分别在 34.50%、

34.80%和23.30%,仅在2004年查出1例已规范报告的甲肝患者。

4. 甲肝疫苗免疫策略实施情况:天津市1995年始用甲肝疫苗。1996年在重点人群接种,接种者约11万,1999年<15岁人群的接种率达38.25%。2000年提出甲肝疫苗免疫策略,并在局部地区建立试点,翌年开始全市接种。估算全市目标人群接种率平均为72.70%(表2)。

表2 天津市2000-2006年甲肝免疫策略目标人群估算接种率

地区	估算接种率(%)						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
市区	55	98	89	96	98	92	94
滨海	50	96	83	66	84	50	67
近郊	65	98	68	98	98	72	95
远郊	30	88	63	71	43	10	22
平均	50	90	76	83	81	56	70

5. 甲肝抗体水平监测:分别于1999年和2005年进行两次检测。1999年抽取了市内河北区、近郊东丽区、远郊宝坻区和滨海塘沽区的681名≤50岁人群,结果HA-IgG阳性率为63.73%,抗体阳性率随年龄的增长而增高,<15岁人群阳性率为29.90%。

2005年在全市18个区(县)调查了2350人,HA-IgG阳性率为72.30%,用2005年天津市人口数进行标化,标化阳性率为81.90%,其中1~5岁组为61.37%,6~10岁组61.42%,11~20岁组65.91%,21~30岁组76.84%,31~40岁组80.28%,41~50岁组94.82%,51~60岁组95.88%。分别对市区、近郊、滨海和远郊区各年龄组人群进行分层 χ^2 检验和趋势检验显示,各年龄组随年龄的增加阳性率逐渐增加($\chi^2 = 161.01, P < 0.0001$),各年龄组抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 200.80, P < 0.0001$)。

比较2005年和1999年<15岁人群的甲肝抗体水平,2005年各区(县)均明显高于1999年,排除

年龄组因素后统计处理 $\chi^2 = 133.48, P < 0.0001$ (表3)。

讨 论

近年,我国每年报告的病毒性肝炎约100万例,其中50%为甲肝。如按美国的漏报率推算,即实际发病数为报告数的10.4倍,中国每年实际新发甲肝病例520万例^[2,3]。从全国突发公共卫生事件网络直报系统反映,2004-2006年66.30%的甲肝暴发疫情发生在学校。因此,有效控制甲肝的发生和流行极为重要。

天津市2000年提出甲肝疫苗免疫策略,实施控制乃至消除甲肝。2001-2006年接种甲肝疫苗近88.3万人份,免疫策略中确定的1岁、小学一年级和初一年级学生以及高危人群接种率为56%~90%,人群HA-IgG阳性率从1999年的63.73%上升到2005年的81.90%(标化),其中15岁以下人群也从29.90%升至61.84%。发病率从2000年的2.89/10万下降到2005年的0.85/10万和2006年的0.82/10万。2006年全国甲肝发病率为5.25/10万,人口结构相似的上海和北京市的发病率分别为2.39/10万和2.12/10万,天津市已成为全国发病率最低的省市。

疫情报告系统的评价结果证实,甲肝的报告敏感性很高。甲肝的高免疫、低发病状况,也难以显现固有的流行病学特点,季节性和周期性的发病高峰消失,发病率相对较高的人群转为20~30岁青年,好发年龄由23.8岁升至38.6岁。由于农村地区发病率相对较高,病例职业也从学生和儿童(55%)转为农民(31%)。

1998年全球疾病消除和消灭公共卫生策略大会认为,除脊髓灰质炎很快被消灭外,还有甲肝、麻疹和风疹这三种病毒性疾病需要考虑^[4]。甲肝是由

表3 天津市1999与2005年15岁以下人群甲肝抗体阳性率(%)比较

年龄(岁)	市区		近郊区		滨海区		远郊区		合计	
	1999	2005	1999	2005	1999	2005	1999	2005	1999	2005
1	21.43	72.84	18.75	100.00	0.00	100.00	9.09	43.75	11.86	69.61
2	42.11	74.29	36.36	58.82	0.00	26.67	37.50	52.94	26.76	56.78
3	41.18	68.18	47.37	55.56	4.55	46.67	17.65	47.22	26.67	53.66
4	28.57	66.67	50.00	87.50	26.32	70.00	5.26	53.33	27.14	66.67
5~	32.26	66.48	46.34	72.97	19.51	47.22	36.59	56.38	33.77	62.08
10~14	17.65	63.16	62.50	55.38	20.69	62.50	81.25	63.01	43.02	61.62
合计	31.25	67.58	45.00	65.34	13.25	50.98	32.14	57.20	29.85	61.84

甲肝病毒(HAV)引起的, HAV 有 7 个基因型, 但是血清型单一, 中和抗体可中和不同基因型的 HAV。甲肝病后无慢性病毒携带, 在人群和一般动物中也无携带者, 控制的关键应放在人群^[5,6]。

社会经济的发展, 人们生活环境和卫生条件有了明显改善, 加之健康教育的干预, 对于减少甲肝的传播具有很大意义。但是天津的监测结果提示, 同样是粪-口传播途径为主的戊型肝炎, 同期发病率已从 1997 年的 0.87/10 万逐渐升至 2005 年的 4.00/10 万, 而且感染性腹泻的发病水平也在上升。可见, 控制甲肝更需要特异性干预措施。

免疫球蛋白曾用于甲肝暴露前和暴露后的预防, 用于暴露前预防, 注射 0.06 ml/kg 剂量可获得 3-5 个月的免疫保护。暴露于 HAV 2 周内注射 0.02 ml/kg, 预防甲肝的效果为 80%~90%^[3]。而甲肝疫苗不仅可以用于甲肝暴露前和暴露后的预防, 而且保护期可以长达 15-25 年^[5,7-9]。因此甲肝疫苗免疫是理想的选择。

美国 1996 年推荐国际旅行、男同性恋、静脉药瘾者等高危人群和高发病州社区中的儿童接种甲肝疫苗。1999 年免疫工作咨询委员会(ACIP)要求, 除对高危人群继续接种外, 在 1987-1997 年平均发病率 $\geq 20/10$ 万的 11 个州实施儿童常规免疫, 在 1987-1997 年平均发病率 10/10 万~<20/10 万的 6 个州建议儿童接种。1996 年后, 全国甲肝发病率持续下降, 2005 年报告病例 4488 例(1.5/10 万), 报告发病率比 1995 年下降了 88%, 特别是 1999 年实施儿童常规免疫的西部地区发病率下降更为明显($P < 0.001$)^[10]。

浙江省嵊泗县、台州市椒江区连续 10 年在 1~15 岁儿童普种甲肝减毒活疫苗(H2 株)。随访 10 年证实其保护率达 100%, 疫苗接种率与甲肝发病率呈明显负相关, 两地 1~15 岁儿童甲肝发病率分别下降了 96.9% 和 97.9%, 全人群发病率分别下降

了 94.5% 和 90.3%, 嵊泗县自 2000 年已无甲肝病例发生^[11]。

2006 年全球已有 18 个国家将甲肝疫苗纳入国家免疫规划^[12], 我国也在出台统一的免疫策略。天津市 5 年甲肝疫苗免疫策略的实践, 为大规模控制乃至消除甲肝提供了依据。

参 考 文 献

- [1] 谭红专. 现代流行病学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 351.
- [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.
- [3] CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the ACIP. MMWR, 2006, 55 (RR 07): 1-23.
- [4] Knobler S, Lederberg J, Pray LA. Considerations for viral disease eradication. Washington, DC: National academy press, 2002: 30.
- [5] 庄昉成, 杜晋彪, 毛江森. 预防甲型肝炎疫苗及其比较. 中国计划免疫, 2007, 13(1): 79-83.
- [6] Myers RP, Ratzu V, Benhamou Y, et al. Infectious with multiple Hepatotropic viruses//Brogden KA, Guthmiller JM. Polymicrobial diseases. Washington, DC: American society for microbiology press, 2002: 51-73.
- [7] Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet, 1999, 353: 1136-1139.
- [8] 徐建荣, 叶众, 杨存军, 等. 应用甲型肝炎灭活疫苗控制甲型肝炎暴发的研究. 中国计划免疫, 2007, 13(1): 66-68.
- [9] Van Herk K, Beutels P, Van Damme P, et al. Mathematical models for assessment of longterm persistence of antibodies after vaccination with tow inactivated hepatitis A vaccines. J Med Virol, 2000, 60(1): 1-7.
- [10] CDC. Surveillance for acute viral hepatitis-United States. MMWR, 2007, 56(ss-3): 1-20.
- [11] 庄昉成, 毛江森. 中国控制甲型肝炎疫苗之前景. 中国计划免疫, 2004, 10(3): 171-173.
- [12] 殷大鹏, 王华庆, 曹玲生, 等. 2006 年各国纳入免疫规划疫苗概况. 中国计划免疫, 2007, 13(3): 280-282.

(收稿日期: 2007-05-24)

(本文编辑: 尹廉)