

北京市小学生水痘疫苗应急接种效果及影响因素评价

马蕊 孙美平 孙木 侯文俊 蒋贵英 彭兴慧 吴疆

【摘要】 目的 评价北京市小学生水痘疫苗应急接种效果及其影响因素。方法 对 2007 年 5—7 月北京市 4 个区(县)49 起小学水痘疫情应急接种进行前瞻性观察,将应急接种前发生水痘病例的班级和同楼层或同排平房无病例班级的全体 7882 名学生作为观察对象;收集水痘病史、疫苗接种史、病例个案等资料,采用描述流行病学方法评价水痘疫苗应急接种保护效果。结果 水痘疫苗应急接种总体保护率为 85.26%。首例水痘病例既往有疫苗接种史、疫情发现及时、病例数少、距首例病例发病时间短的水痘疫苗应急接种保护效果较好;分别对水痘疫苗应急接种前已发生病例班级和同楼层或同排平房无病例班级的应急接种效果进行分析,疫苗保护率分别为 84.26% 和 87.06%。首例病例既往有水痘疫苗接种史的应急接种保护率分别为 92.09% 和 93.06%,均高于首例病例既往无疫苗接种史的学校。应急接种前仅发生 1 例病例的疫苗接种保护率分别为 83.09% 和 93.02%,均高于应急接种前已发生 2~3 例病例的学校。首例病例发病后 <5 d 完成消毒、隔离和应急接种等综合措施的疫苗保护率分别为 86.60% 和 92.73%,均高于首例病例发病后 <5 d 完成消毒、隔离、但 ≥5 d 完成应急接种的学校。此外,学校教室为平房、无校车或食堂、无住宿、学生间无搭伴包车或就餐的学校应急接种后疫苗保护率较高。结论 北京市小学生水痘疫苗应急接种具有较高的保护率,有利于控制水痘疫情。

【关键词】 水痘疫苗; 应急接种; 影响因素

Effectiveness on post-exposure vaccination of varicella and its influencing factors in elementary schools in Beijing MA Rui¹, SUN Mei-ping, SUN Mu, HOU Wen-jun, JIANG Gui-ying, PENG Xing-hui, WU Jiang. *Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China*

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effectiveness of post-exposure varicella vaccination in elementary schools in Beijing and to explore its influencing factors. **Methods** From May to July 2007, varicella cases from 49 elementary schools in 4 districts in Beijing were observed prospectively. The study included 7882 children who were from the same classrooms, same floor or same bungalow areas with the varicella cases. Vaccination status, history on varicella and onset of rashes were collected to calculate the secondary attack rate among those children under observation and then the effectiveness of vaccine was calculated. **Results** The protection rate on post-exposure vaccination among children under observation was 85.26%. The rates were higher when the 1st case had received varicella vaccine before the onset, vaccines were administered soon after the exposure or there were less varicella cases occurred in the schools. For children in the same class, same floor or bungalow with varicella cases before post-exposure vaccination, the average rates of protection by vaccination were 84.26% and 87.06%, respectively. When the 1st case had received varicella vaccine prior to the onset, the post-exposure protection rates reached 92.09% and 93.06%, respectively, higher than that of the case when the 1st case had received no vaccination. When the administration of vaccine right after the occurrence of first varicella case, the rates of the effectiveness of vaccine were 83.09% and 93.02%, both of which were higher than that of vaccine administered after the occurrence of 2 or 3 cases. When the vaccine administration of vaccination combined with the isolation of the already infected cases or within 5 days after the onset of the 1st case, the vaccine effectiveness could reach 86.60% and 92.73%, both were higher than otherwise. However, in those schools that bungalows were used as classrooms but without bus, canteen from school or student lodgings, it seemed that post exposure vaccination was more effective in preventing varicella from occurring. **Conclusion** Varicella vaccination after exposure in elementary schools in Beijing was effective in prevention and control of the disease. Immediate administration together with the isolation of cases could maximize the effectiveness of the vaccine.

【Key words】 Varicella vaccine; Post-exposure vaccination; Influencing factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.06.006

作者单位: 100013 北京市疾病预防控制中心(马蕊、孙美平、吴疆); 西城区疾病预防控制中心(孙木); 大兴区疾病预防控制中心(侯文俊); 怀柔区疾病预防控制中心(蒋贵英); 密云县疾病预防控制中心(彭兴慧)

水痘是由水痘-带状疱疹病毒引起的传染病,易在托幼园所、学校等集体单位流行。美国免疫接种顾问委员会(ACIP)建议,与水痘病例密切接触的易感人群接种疫苗有利于控制水痘疫情^[1];而<13岁的易感人群密切接触水痘病例后3 d内接种疫苗可显著降低发病率^[2],缩短疫情持续时间。2006年6月起,北京市开始对出现水痘病例的托幼园所和中小学校<15岁儿童实施免费疫苗应急接种政策。为评价疫苗应急接种效果,本研究对北京市4个区(县)2007年5—7月的49起水痘疫情进行了前瞻性观察。

对象与方法

1. 观察地区与对象:为了使观察地区具有代表性,选择北京市城区的西城区、近郊的大兴区、远郊的怀柔区和密云县。根据病毒传播的难易程度和易感者感染机会的大小,以应急接种水痘疫苗前发生病例的班级和同楼层或同排平房无病例班级的全部学生为观察对象。观察期限自学校出现首例水痘病例至最后一例发病后21 d止。收集观察对象的既往水痘病史、疫苗接种史和应急接种情况;病例个案的临床症状、流行病学史和水痘疫苗接种史。

2. 疫情处理与病例诊断:学校发现水痘病例后,由所在地的医院预防保健科立即进行现场指导实施消毒、开窗通风、隔离病例和搜索可疑病例等措施;核实病例数,发放水痘疫苗应急接种知情同意书,准备应急接种工作。对水痘易感者每人接种1剂0.5 ml长春生物制品研究所生产的“冻干水痘减毒活疫苗”。参照2000年“传染病学(5版)”标准诊断水痘病例。

3. 病例分类:首发病例是以学校为单位发病时间最早的病例(即首例病例);距首例病例发病时间0~11 d内发病的病例也为该起疫情的首发病例。续发病例:若全部首发病例均在疱疹结痂前被隔离,首例病例发病后12 d至所有首发病例中最晚被隔离病例的隔离时间后21 d内发病的病例为该起疫情的续发病例;若首发病例隔离时疱疹已结痂,则首例病例发病后12 d至所有首发病例中疱疹最晚结痂病例的结痂时间后21 d内发病的病例为该起疫情的续发病例。

4. 资料收集:疫苗接种史参照优先顺序依次为接种证、接种卡、学校保存的接种记录、家长回忆。因北京市1997年引进水痘疫苗,无接种凭证且年龄>10岁的本市户籍儿童视为无疫苗接种史。病

史以家长回忆为准。易感者:既往无水痘疫苗接种史和病史;既往水痘病史不详且无疫苗接种史;既往水痘疫苗接种史不详且无病史;既往水痘病史和疫苗接种史均不详。

5. 指标及定义:续发率(%)=续发病例数/易感人数×100;应急接种保护率(%)=[(未应急接种的易感人群续发率-应急接种的易感人群续发率)/未应急接种的易感人群续发率]×100^[2];应急接种率(%)=应急接种人数/易感人数×100。

6. 质量控制:学校所在的区(县)疾病预防控制中心负责疫情处理和资料收集的督导,并于每起疫情观察结束后,核实资料的准确性和完整性,将资料的电子版上传至市疾病预防控制中心。

7. 统计学分析:率的比较采用χ²检验,不满足χ²检验的条件时使用精确概率法。利用SPSS 11.5软件进行数据分析,以P<0.05作为显著性水平。

结 果

1. 基本情况:49所学校中,10所学校提供校内住宿,25所学校班车或食堂,36所学校的教学楼为楼房,12所学校的学生私下搭伴包车上学或外出就餐。

(1)免疫史:共观察7882名学生,应急接种前,21.53%有水痘病史,40.84%有水痘疫苗接种史。有水痘疫苗接种史学生的接种判定依据分布为:接种证占45.12%,接种卡占28.45%,学校接种记录占15.56%,家长回忆占10.87%;无水痘疫苗接种史学生的接种判定依据分布为:接种证占43.12%,接种卡占30.45%,学校接种记录占16.03%,家长回忆占10.40%;9.41%的学生水痘疫苗接种史不详;8.40%的学生水痘病史不详。将病史和接种史合并后显示,西城区、大兴区、怀柔区、密云县的被观察学生中,对水痘有免疫力的学生比例依次为83.76%、59.30%、35.92%和21.39%(表1)。

表1 北京市4个区(县)应急接种水痘疫苗前被观察学生的免疫情况

区(县)	已发病例所在班级			同楼层或同排平房的 其他无病例班级		
	有病史	有接种史 且无病史	合计	有病史	有接种史 且无病史	合计
西城	112(25.87)	252(58.20)	364(84.06)	459(21.25)	1349(62.45)	1808(83.70)
大兴	202(21.93)	278(30.18)	480(52.12)	681(22.35)	1192(39.12)	1873(61.47)
怀柔	39(17.03)	48(20.96)	87(37.99)	122(23.60)	59(11.41)	181(35.01)
密云	10(6.85)	10(6.85)	20(13.70)	72(16.78)	31(7.23)	103(24.01)
合计	363(20.99)	588(34.01)	951(55.00)	1334(21.68)	2631(42.76)	3965(64.44)

注:括号外数据为人数,括号内数据为百分比(%)

(2)疫情处理情况:首例病例发病后 ≤ 5 d时,46起疫情采取了消毒、隔离病例措施,36起同时完成了应急接种,另外10起于首例病例发病后 > 5 d完成应急接种;其他3起疫情的发现较晚,均于首例病例发病后 > 5 d才完成各项处理措施。

(3)病例情况:应急接种开始时,49起疫情共发生64例病例(其中1起8例,6起2~3例,42起1例),均无水痘病史,其中11例为续发病例(4例有疫苗接种史)。应急接种后,仅10起疫情出现新发病例,例数为41例,均无水痘病史,其中9起疫情的26例新发病例分布在已发生病例的班级,5起疫情的15例新发病例分布在同楼层或同排平房无病例的其他班级。41例新发病例中除1例为首例病例发病2 d后发病而属于首发病例外,其他均属续发病例。

2. 有疫苗接种史的学生水痘续发率:49起疫情中,有疫苗接种史且无病史的学生共2678名,发生水痘13例,发病率为0.49%。13例病例中,9例为首发病例,4例为续发病例。因此首发病例发病后,有疫苗接种史且无病史的学生续发率为0.15%。

3. 应急接种效果:49起疫情中,剔除观察学生中有水痘病史、既往有水痘疫苗接种史和既往无水痘疫苗接种史的应急接种前已发生的病例后,已发生病例的班级、同楼层或同排平房的易感学生共2915名,其中接种禁忌271名,应急接种2542名,接种率为96.14%。应急接种的2542名学生中,接种后发病21例,其中20例为续发病例,续发率为0.79%;未应急接种的373名易感学生中,发病20例,均为续发病例,续发率为5.36%,两率相比差异有统计学意义($\chi^2=50.308, P<0.001$),水痘疫苗应急接种总体保护率为85.26%。应急接种组发病距首例病例发病的时间分布:2天1例,13天3例,14天5例,15天4例,16天6例,18天1例,20天1例。此外,已发生病例的班级应急接种保护效果略低于同楼层或同排平房无病例班级($\chi^2=15.914, P<0.001$)。见表2。

4. 应急接种效果影响因素:对已发生水痘病例的班级应急接种水痘疫苗效果分析,西城、大兴区

应急接种效果不明显,怀柔区应急接种保护率高于密云县;无校车、学生间无搭伴包车或就餐、无住宿、首例病例既往有疫苗接种史、应急接种时仅1例病例、实施消毒、隔离和应急接种等综合措施距首例病例发病时间 ≤ 5 d的学校应急接种保护率较高。

对已发生水痘病例的同楼层或同排平房的无病例班级应急接种效果分析,教学环境为平房、学生间无搭伴包车或就餐、无住宿、首例病例既往有疫苗接种史、应急接种时仅发生1例病例、应急接种距首例病例发病时间 ≤ 5 d的学校应急接种保护率较高(表3)。

讨 论

本次观察的49起水痘疫情于应急接种前后共发病105例,51例为续发病例。续发病例中,仅4例(7.84%)有疫苗接种史,提示疫苗接种率低可能为水痘疫情扩散的主要原因。既往接种过疫苗且无病史的学生水痘发病率为0.49%,提示水痘疫苗对接种人群有较好的保护效果,该结论与国内部分研究相同^[3]。值得注意的是首发病例发生后,既往接种过疫苗且无病史的学生续发率仅为0.15%,与易感学生应急接种后水痘续发率0.79%相比,差异有统计学意义,其原因可能为既往接种过疫苗者通过接触自然感染的水痘病例获得了加强免疫保护效果^[4]。因此,常规接种疫苗仍是预防控制水痘疫情的最有效措施。

本次研究结果证明,水痘疫情发生后,对易感学生应急接种疫苗能有效预防水痘发生,防止疫情蔓延;该结论与国外研究相同^[2,5]。Asano等^[6]认为,自然感染水痘病毒侵入人体后,在呼吸道局部进行5~7 d复制后侵入血液,引发各种临床症状,若此时接种疫苗,疫苗株能在更短时间内使机体产生足够的体液和细胞免疫,预防水痘发生。根据该结论,本次研究中应急接种组的21例新发病例中,属于首发病例的1例为首例病例发病后2 d内发病,属应急接种来不及保护的病例,其余20例病例则为疫苗接种阳性率引起。本研究显示,首例病例既往有疫苗接

表2 北京市4个区(县)应急接种水痘疫苗保护效果分析

接种	已发病例所在班级						同楼层或同排平房的其他无病例班级					
	易感人数	续发		χ^2 值	P值	保护率(%)	易感人数	续发		χ^2 值	P值	保护率(%)
		病例	率(%)					病例	率(%)			
应急	641	13	2.03	25.984	<0.001*	84.26	1901	7	0.37	18.64	<0.001*	87.06
未应急	93	12	12.90				280	8	2.86			
合计	734	25	3.41	-	-	-	2181	15	0.69	-	-	-

注:*为连续校正 χ^2 检验所得P值

表 3 北京市 4 个区(县)应急接种水痘疫苗保护效果影响因素分析

因素	已发病例所在班级						同楼层或同排平房的其他无病例班级					
	接种组	未接种组	χ^2 值	P值	保护率		接种组	未接种组	χ^2 值	P值	保护率	
					%	χ^2 值 P值					%	χ^2 值 P值
区(县)	26.755 <0.001						0.047 0.867					
西城	2(3.57)	1(12.50)		0.335*	-		0	0		-	-	-
大兴	5(1.38)	2(3.77)		0.221*	-		7(0.68)	2(1.44)	0.249*	0.617*	-	-
怀柔	3(2.31)	4(50.00)		<0.001*	95.38		0	3(5.45)		0.004*	100.00	
密云	3(3.33)	5(20.83)	6.726*	0.010*	84.01		0	3(5.77)		0.004*	100.00	
教学环境	1.000*						5.024 0.025					
楼房	11(2.92)	8(3.79)	11.748*	0.001*	22.96		6(0.42)	5(2.48)	8.208*	0.004*	83.64	
平房	2(0.76)	4(1.43)		0.002*	46.85		1(0.21)	3(3.85)		0.009*	94.55	
校车或食堂	3.982 0.046						3.819 0.051					
有	6(1.81)	7(11.29)	11.903*	0.001*	83.97		6(0.50)	5(3.79)	11.979*	0.001*	97.89	
无	7(2.27)	5(16.13)	12.093*	0.001*	85.93		1(0.14)	3(2.03)		0.018*	93.10	
结伴包车或就餐	25.460 <0.001						20.883 <0.001					
有	11(5.07)	7(25.00)	11.692*	0.001*	79.72		1(0.17)	4(5.06)		0.001*	96.64	
无	2(0.47)	5(7.69)		0.001*	93.89		6(0.46)	4(1.99)	4.070*	0.044*	76.88	
住宿	11.264 0.001						-					
有	6(4.11)	6(20.69)	7.979*	0.005*	80.14		0	0		-	-	-
无	7(1.41)	6(9.38)	12.501*	<0.001*	84.97		7(0.55)	8(3.54)	14.304*	<0.001*	84.47	
首例病例既往疫苗接种史	32.903 <0.001						5.142 0.023					
有	1(0.46)	4(6.56)	10.125*	<0.001*	92.99		1(0.15)	4(2.16)	6.637*	0.010*	93.06	
无	12(2.84)	8(25.00)	29.612*	<0.001*	88.64		6(0.48)	4(4.21)		0.003*	88.60	
应急接种病例数	-						126.559 <0.001					
1	6(1.04)	4(6.15)	6.944*	0.008*	83.09		1(0.06)	2(0.86)		0.046*	93.02	
2~3	2(3.85)	1(6.67)		0.539*	-		6(1.79)	6(12.50)	12.532*	<0.001*	85.68	
8	5(50.00)	7(53.85)	0.000*	1.000*	-		-	-	-	-	-	
发现疫情及处理及时性	110.096 <0.001						33.464 <0.001					
发病时间≤5 d ^a	3(0.67)	3(5.00)		0.024*	86.60		1(0.08)	2(1.10)		0.040*	92.73	
发病时间>5 d ^b	5(3.42)	2(10.00)		0.200*	-		6(1.44)	6(6.74)	6.738*	0.009*	78.64	
发病时间>5 d ^c	5(10.42)	7(53.85)	9.616*	0.002*	80.65		-	-	-	-	-	

注: *为连续校正 χ^2 检验所得P值; ^a距首例病例发病时间≤5 d 应急接种距首例病例发病时间≤5 d, 在首例病例发病后≤5 d 完成消毒、隔离等措施; ^b应急接种距首例病例发病时间>5 d; ^c距首例病例发病时间>5 d, 在首例病例发病后>5 d 完成消毒、隔离、应急接种等措施; ^d为精确概率法计算所得P值; 括号外数据为续发病例数, 括号内数据为发生率(%)

种史的应急接种效果较好, 疫苗保护率均达到 92% 以上; 可能与既往有疫苗接种史病例的病毒传播性较小有关^[7]。研究结果还显示, 应急接种距首例病例发病时间越短, 接种后人群续发率越低, 疫苗保护效果越好: 首例病例发病后≤5 d 发现并采取消毒、隔离措施的疫情中, ≤5 d 完成应急接种的人群续发率仅约为>5 d 完成应急接种的 1/5, 且疫苗保护率也较高; 与应急接种时病例数达 8 例疫情相比, 病例数≤3 例时的应急接种可多保护 80% 以上的易感人群。此外, 由于我国尚未将水痘纳入法定报告传染病范畴, 也未将水痘疫苗纳入国家免疫规划, 各级疾病预防控制中心难以在首例病例发病后 3 d 内发现病例并采取防控措施, 此时的应急接种效果在国外研究中报告较少。本研究发现, 首例病例发病后>5 d 进行疫苗应急接种仍能起到较好的保护效果, 与

不进行应急接种相比, 81.11% 的应急接种前已发病例班级的易感学生和 78.64% 的同楼层或同排平房无病例班级的易感学生可免于发病。

需要注意的是, 已发生病例的班级(精确概率 $P=0.335$) 和已发生病例同楼层/平房(精确概率 $P=0.215$) 的无病例班级应急接种组人群的续发率无地区差异, 提示观察人群的既往免疫水平对疫苗应急接种人群的续发率无影响。同时西城、大兴区的应急接种组人群续发率与未接种组无差异, 显示学生既往免疫水平较高, 疫苗应急接种的效果不明显, 因此对学生既往免疫水平较高的集体单位, 应采取学生入学前疫苗的查漏补种, 提高疫苗接种率, 主动防制水痘疫情。学生既往免疫水平较低的集体单位, 可通过疫苗应急接种防制水痘疫情。尽管应急接种在一定程度上能够保护易感学生, 但无校车或食堂、

学生间无结伴包车或就餐、无住宿的学校应急接种保护率较高,因此切断传播途径、隔离传染源等其他防控措施可显著提高疫苗应急接种的保护效果。

国外有文献报道^[8],部分儿童接种水痘疫苗 2~4 周后可出现疫苗株引起的疱疹,由于未对病例进行病毒分离,仅根据临床症状进行诊断,因此本研究很可能将疫苗相关病例作为病毒野毒株引起的续发病例计算应急接种人群的续发率,而低估疫苗应急接种保护效果。由于将水痘既往接种史和病史不详的人也作为易感者,若其在接种组和非接种组的分布不同,将影响评价效果。但全部观察对象中既往疫苗接种史和病史不详的比例较少,均未达到 10%,所以不会对最终结论产生实质性影响。而水痘疫情发生后,一些发病学生家长怕耽误孩子的学业隐瞒病情,坚持上课^[9];因此本研究可能低估了观察人群的水痘续发率。同时,若隐瞒病情的学生家长比例在应急接种和未应急接种组一致,则两组的水痘续发率低估程度也相等,疫苗应急接种的保护率保持不变。由于本次观察均采用统一的疫苗,且接种剂量始终保持一致,所以避免了由疫苗应急接种的品种和剂量差异导致的结论偏倚。以小学生为观察对象,既往疫苗接种记录保存较完整,家长对水痘病史的回忆较准确,根据疫苗接种史和病史判定易感性的可靠性也较高^[10],因此研究中的信息偏倚对结果影响有限。鉴于本次观察的多数疫情处理较及时,将病例同楼层或同排平房的全部学生作为整体进行观察,可能夸大了暴露人群,高估疫苗应急接种的保护效果,因而本研究分别计算了应急接种前已发生病例的班级、同楼层或同排平房其他无病例班级的应急接种保护率,结果显示,前者普遍低于后者。需要说明的是,应急接种后的 5 起疫情波及了应急接种前已发病例同楼层或同排平房的其他无病例班级,其中 3 起疫情的应急接种时间距离首例发病时间 ≤ 5 d,因此即使疫情发现较及时,但为了更好的防止疫情蔓延,应急接种的暴露人群范畴也应适当扩大。

为了便于实施,本研究未收集每个未发病学生的就餐、住宿等基本情况,因此不能利用多元统计分

析方法排除可能的混杂因素,进一步探索应急接种人群续发率影响因素;但本研究初步肯定了疫苗应急接种的效果以及可能的影响因素,为后续相关研究奠定了基础。同时,由于评价消毒、开窗通风、隔离病例等措施实施力度的指标体系较复杂,本研究仅根据统一的实施方案,由学校所在的区(县)疾病预防控制中心督导疫情处理措施,因此研究中假设各起疫情的消毒、开窗通风、隔离病例等综合措施均落实到位,达到了控制疫情的要求,可用疫情发现并开始处理的时间代替上述措施的实施效果,评价其对应急接种效果的影响,此为本研究的另一不足。

参 考 文 献

- [1] CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2007, 56(RR04):1-40.
- [2] Watson B, Seward J, Yang A, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*, 2000, 105(1 Pt 1):84-88.
- [3] 吴寰宇,张爱香,任宏,等.上海市部分地区儿童水痘疫苗免疫后流行病学效果观察. *上海预防医学杂志*, 2006, 18(9):437-439.
- [4] 沈宜清,徐闻青.美国实施水痘疫苗接种十年后的成就与存在问题. *国际生物制品学杂志*, 2007, 30(3):103-106.
- [5] Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17(3):256-257.
- [6] Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with varicella vaccine. *Pediatrics*, 1977, 59(1):3-7.
- [7] Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases. *JAMA*, 2004, 292(6):704-708.
- [8] Breuer J, Schmid DS. Vaccine Oka variants and sequence variability in vaccine-related lesions. *J Infect Dis*, 2008, 197 Suppl 2: S54-57.
- [9] 秦先章,彭宁,秦秀燕.一起水痘暴发疫情的调查与控制措施. *中国学校卫生*, 2005, 26(2):142.
- [10] Lieu TA, Black SB, Takahashi H, et al. Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of chickenpox. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17(2):120-125.

(收稿日期:2008-10-06)

(本文编辑:尹廉)