

ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗应用指南

中华预防医学会

【关键词】 流行性脑脊髓膜炎; ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗; 指南

Application guideline for group ACYW135 meningococcal polysaccharide vaccine in China
ZHENG Jing-shan¹ and Chinese Prevention Medicine Association. 1 Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China
Corresponding author: LIANG Xiao-feng, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China. Email: liangxf@hotmail.com

【Key words】 Epidemic cerebro-spinal meningitis; Group ACYW135 meningococcal polysaccharide vaccine; Guideline

流行性脑脊髓膜炎(流脑)是脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)感染引起以脑膜炎和败血症为主要临床表现的呼吸道传染病。全球每年流脑发病人数约为50万,死亡5万,病死率和致残率较高,是大多数国家的重要公共卫生问题。Nm已发现12个血清群,几乎所有侵袭性脑膜炎球菌都是由A、B、C、Y和W135群感染引起。自20世纪以来,不同国家和地区均存在流行菌群变迁现象^[1]。我国目前流脑发病控制在较低流行水平,发病以A群和C群为主,2006年以后出现W135群散发病例报告^[2,3]。我国部分地区Nm带菌调查显示,健康人群Y、W135血清杀菌抗体水平较低,提示存在发生相关菌群流行的风险^[4-6]。

预防接种是控制流脑最经济、有效的措施。我国从1980年代开始广泛使用A群流脑多糖疫苗,2007年将A群和A+C群流脑多糖疫苗纳入扩大国家免疫规划,2008年ACYW135群流脑多糖疫苗作为第二类疫苗在我国批准使用。为进一步预防控制流脑,指导ACYW135群流脑多糖疫苗的使用,中华预防医学会组织国内有关专家,在综合考虑流脑疾病负担、流行特征、疫苗应用效果、我国的儿童免疫程序、WHO和其他国家关于流脑疫苗接种建议的基础上,根据循证医学原则,制订了《ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗应用指南》(简称《指南》),旨在为疾病预防控制专业人员和基层接种人员应用流脑疫苗提供参考及指导。今后将根据我国流脑流行特征、疫苗的应用评价等,适时对《指南》进行修订。

一、脑膜炎球菌病原体及感染临床特征

Nm为需氧性革兰阴性双球菌,有荚膜,一般成对(双球菌)出现,细菌细胞壁的脂多糖成分(LOS)和荚膜是重要的毒力因子。Nm依据荚膜多糖结构,至少可分为A、B、C、29E、H、I、K、L、W135、X、Y、Z 12个血清群,其中致病性最强的为A、B、C、W135和Y群^[7]。

流脑是急性呼吸道传染病,人是Nm的惟一自然宿主。Nm经呼吸道飞沫传播,首先侵入鼻咽腔,形成带菌状态或产生上呼吸道感染症状。携带者通常无症状,当人体抵抗力较弱或细菌毒力较强时,病原体可从鼻咽部黏膜侵入血液,也可侵犯脑和脊髓膜,形成化脓性脑脊髓膜病变。流脑主要临床表现为突起发热、头痛、呕吐、皮肤瘀斑、瘀点及颈项强直等脑膜刺激征。Nm感染也可表现为败血症,其中暴发型病例病情进展迅速,出现暴发性紫癜、休克等,若不治疗多数病例发生死亡,其中多数出现在发病后24~48 h内;即便给予适宜的治疗,病死率仍可高达10%^[8]。流脑存活患者中约10%~15%遗留明显的神经系统后遗症,包括精神异常、耳聋、瘫痪和惊厥^[8]。也可出现大而积组织坏死,需施行切除手术^[9]。流脑的发病、死亡、致残等疾病负担较重,暴发和流行会造成较大的社会影响。

二、Nm流行菌群的变迁

(一)全球Nm流行菌群的变迁

流脑流行的地域分布极广,几乎遍及各大洲。在撒哈拉以南的“非洲脑膜炎地带”(从塞内加尔直到埃塞俄比亚的广大地区)发病率最高,剧烈流行时报告发病率曾高达1000/10万(或1%人口)^[10],主要是A群流脑引起,但也有C群、W135群和X群流脑

暴发的报告。2001年在麦加朝圣人群及其接触者中发生W135群流脑暴发,随后W135群由朝觐者传入多个国家,波及到中国 and 拉丁美洲^[7,10,11]。W135群流脑疫情引起WHO和多个国家的关注,并在流行国家间强化了卫生检疫和疫苗接种措施。

20世纪上半叶美国流脑主要流行菌群为A群,第二次世界大战期间发病率曾高达310/10万。战后A群Nm已基本从美国本土消失^[1],1960年代美国流脑转为B群为主,1967年后以C群为主。1990年代中期美国Y群流脑急剧增加^[10,12],Y群引起的病例比例从1989—1991年的2%上升至1997—2002年的37%^[12]。目前美国流脑病例基本是B、C、Y群各占三分之一,但W135群呈增加趋势,2007年W135群病例占11%^[7]。

欧洲与美国相似,第二次世界大战后A群流脑基本消失^[1]。日前欧洲流脑发病率为0.2/10万至14/10万,大多数病例由B群所致,特别是在已将C群流脑结合疫苗纳入免疫规划的国家^[7,10]。1990年代英国C群流脑发病率和病死率升高,并于1999年成为第一个将C群流脑结合疫苗纳入免疫规划的国家^[13,14]。2000年以来,W135群成为法国和英国的第三大流脑流行菌群^[13]。2000—2001年,英国W135群病例增加了25%,主要是在从麦加返回的朝圣者中暴发及传播^[11]。英国于2001年正式建议朝圣者接种ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗,并于2002年将此列为强制性的签证要求^[11]。

(二)我国Nm流行菌群的变迁

我国历史上流脑的暴发或流行以A群为主,建国后曾发生过4次较大的A群流脑流行,其中1967年流脑发病率达403/10万。自1982年开始在儿童中普遍接种A群流脑疫苗,流脑发病率大幅度下降,2000年后降至1/10万以下。

2003年开始,安徽省连续发生多起C群流脑暴发,到2006年全国流脑监测网络报告多个省份分离出C群流脑菌株,部分地区出现局部暴发。目前已从26个省份检出C群流脑菌株,其中20个省份报告C群流脑病例。C群流脑菌株已成为我国主要的致病菌群之一,并已逐渐成为流行优势菌群^[15]。国际旅行的增加和大规模人口流动,可导致不同流脑致病菌群在国家之间和国家内传播,加速流行菌群的变迁。近年来我国出入境人数以年均10%左右的速度增长,如2005年为3.01亿人次,2006年达3.18亿人次,旅行者来源地及目的地的数日均在增加^[16]。国家质检总局在全球流脑暴发期间曾多次发布公

告,要求各地出入境检验检疫部门采取相关措施,注意预防流脑传入中国^[17]。2007年我国将A群、A+C群流脑多糖疫苗纳入儿童免疫规划,最近5年我国流脑报告发病率低于0.1/10万,控制在全球较低水平。随着我国流脑疫苗的广泛应用,可能会加速流脑流行优势血清群的变迁^[15]。

2006/2007年度广东省首次检出W135群菌株,2006年福建省首次发现W135群流脑病例^[18],2007年以后,广东^[12]、湖南^[18]、安徽^[19]等省相继报告W135群流脑病例。至2011年,我国广西、上海、江苏、北京、河北等13个省份分离到W135流脑菌株,其中11个省从健康人群中分离出W135流脑菌株^[20]。研究提示,我国健康人群W135、Y群平均抗体滴度和自然阳性率较低^[4,5,21]。因此,不能忽视该菌群流脑流行的可能风险^[2]。

三、ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗

Nm是全球细菌性脑膜炎最常见的致病菌之一,是唯一能够引起脑膜炎大流行的细菌,接种安全有效的疫苗则是控制流脑惟一理想的措施。在1960年代后期开始应用A群脑膜炎球菌多糖疫苗,此后出现A+C群多糖疫苗。ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗于1978年研制成功,1981年在美国注册上市,我国于2008年由国家食品药品监督管理局批准使用。日前全球超过60个国家将C群流脑结合疫苗、A+C群流脑多糖或结合疫苗、ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗纳入国家免疫规划,为10岁儿童或高危人群提供常规免疫或应急免疫,其中20多个国家在免疫规划中使用ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗。ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗在我国属于第二类疫苗,目前年使用超过200万剂。

ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗是由A、C、Y及W135群Nm培养液,经提取获得的荚膜多糖抗原,纯化后加入稳定剂冻干而成。每剂含A、C、Y、W135群脑膜炎球菌多糖各50 μg,可对A、C、W135和Y群脑膜炎球菌产生保护性免疫应答,适用于预防A、C、Y和W135群Nm引起的感染。

疫苗临床研究证明,接种ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗可获得相互独立的群特异性免疫应答,接种后10~14 d可出现保护性抗体。以往开展的多项对2岁以上人群随机盲法对照Ⅲ期临床试验均显示^[22],接种ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗后,各年龄组(2~6岁、7~15岁、16~30岁)A、C、Y、W135群杀菌抗体阳转(或4倍增长)率均超过95%;A、C、Y、W135群免疫后杀菌抗体几何平均滴度

(GMT)较术前均有明显的增加(100~300倍),达到较高水平。多项临床研究结果表明,接种疫苗后各年龄组人群全身和局部反应均较低,常见不良反应为注射部位红肿疼痛,一般持续1~2d,少数出现发热反应,罕见严重的全身反应和局部反应。

WHO认为,已经证明ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗对成年人和2岁以上儿童有良好的安全性和满意的免疫原性,并建议使用ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗进行应急接种以控制流脑暴发,或用于已知具有高风险的人群。

四、ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗应用建议

(一)疫苗的应用

ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗作为第二类疫苗,接种单位应遵照国家免疫规划和相关免疫策略,在疾病预防控制机构的指导下,按照“知情同意、自费自愿”的原则,提供预防接种服务。

1. 接种对象:ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗适用于2周岁以上儿童和成人,尤其推荐高危人群接种。高危人群包括:①旅游或居住在高危地区者,如非洲撒哈拉地区,或前往中东国家的朝圣者;②从事实验室、医疗卫生或疫苗生产工作,可从空气中接触到A、C、Y、W135群脑膜炎球菌;③根据流行病学调查,由国家卫生部和疾病控制中心预测有Y及W135群脑膜炎球菌感染爆发地区的高危人群。

2. 免疫程序:

(1)对于2岁以上儿童,如已按照免疫程序接种过2剂A群流脑多糖疫苗(或A+C群结合疫苗),尚未接种A+C群流脑多糖疫苗,可在3、6周岁时各选择接种1剂ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗。

(2)对于2岁以上儿童,如已按照免疫程序接种过2剂A群流脑多糖疫苗(或A+C群结合疫苗)和1剂A+C群流脑多糖疫苗,可与上一剂A+C群流脑多糖疫苗间隔≥3年,选择接种1剂ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗。

(3)对于2岁以上儿童,如既往未接种过任何A群流脑多糖、A+C群流脑多糖或结合疫苗,可选择接种1剂ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗;间隔≥3年后,可选择接种第2剂ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗。

(4)成人,尤其是高危人群,建议接种1剂ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗。如果接种1剂疫苗2~3年后抗体水平快速下降,并持续存在暴露的风险,则应考虑初次免疫3~5年内再次接种。

(5)出现Y群和W135群脑膜炎球菌疫情时,建

议给易感高危人群应急接种1剂ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗。应急接种时应努力覆盖所有高危人群,以控制疫情的扩散。应急接种的具体目标人群可通过分析流脑的流行特征来确定。

3. 接种方法:每次1人用剂量为0.5 ml,于上臂外侧三角肌附着处皮下注射。

4. 接种禁忌:①对疫苗的成分过敏者;②癫痫、脑部疾患及有过敏史者;③肾脏病、心脏病、活动性结核患者及HIV感染者;④急性传染病及发热者;⑤妊娠期妇女;⑥具体疫苗接种禁忌参考产品说明书。

5. 与其他疫苗的相互作用:由于存在内毒素量叠加的风险,ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗不得与百日咳菌体疫苗和伤寒菌体疫苗同时注射。

(二)接种监测和评估

接种ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗后,接种单位应按照《预防接种工作规范》的要求,记入预防接种卡/簿、接种证,或录入儿童预防接种信息管理系统。

接种单位应每月将ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗接种情况汇总到“第二类疫苗接种情况报表”进行接种剂次数报告。如为替代A+C群流脑疫苗常规接种,还应在“国家免疫规划疫苗常规接种”相应疫苗和剂次栏目进行接种率监测报告。接种ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗后,应按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的要求,开展疑似预防接种异常反应的监测报告、调查诊断和处置等工作。

有条件的疾控机构可组织开展ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗上市应用后的安全性、流行病学效果和疫苗应用的成本效果评价,指导ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗的科学使用。

[本文由郑景山执笔;参与讨论的专家(排名不分先后,依姓氏拼音排序):梁国栋、鹿星火、邵晓军、沈永刚、孙连英、王华庆、王军志、许二萍、袁政安、张济、郑慧贞、朱会英、朱启睿;特邀专家(排名不分先后,依姓氏拼音排序):高峻、梁晓峰]

参 考 文 献

- [1] Zey WY. Vaccines and immunization. 2ed. Shanghai: Science and Technology Literature Publishing House, 2001. (in Chinese)
汪文远. 计划免疫学. 2版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001.
- [2] Liang J, Peng GW, Zhou H, et al. Epidemiological analysis on serogroup W135 Neisseria meningitidis firstly isolated from patient in Guangdong province. Chin J Epidemiol, 2008, 29(9): 948. (in Chinese)
梁剑, 彭国文, 周海, 等. 广东省首例W135群流行性脑脊髓膜炎

- 炎病例流行病学调查. 中华流行病学杂志, 2008, 29(9): 948.
- [3] Yuan L, Zhan LF, Lin ZY. Retrospective study of the first case of epidemic cerebrospinal meningitis W135 in Fujian province. *Dis Surv*, 2010(3): 195-196, 207. (in Chinese)
原灵, 詹彦峰, 林震宇. 福建省首例W135群流行性脑脊膜炎病例的回顾性研究. 疾病监测, 2010(3): 195-196, 207.
- [4] Huang HY, Wang XP, Zhang XP, et al. Antibody levels to *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y and W135 in healthy population in Hefei. *Dis Surv*, 2012, 27(2): 107-109. (in Chinese)
黄泓艳, 王晓萍, 张小鹏, 等. 合肥市健康人群A, C, Y, W135群流行性脑脊膜炎抗体浓度水平研究. 疾病监测, 2012, 27(2): 107-109.
- [5] Wu XH, Lin M, Quan Y, et al. Study on healthy carrier and antibody level for meningococcal meningitis in Guangxi, 2008. *Appl Prev Med*, 2009, 15(6): 331-333. (in Chinese)
吴兴华, 林玫, 权怡, 等. 2008年广西健康人群流脑菌和A, C, Y, W135群抗体水平分析. 应用预防医学, 2009, 15(6): 331-333.
- [6] Wu CH, Yuan WJ, Hang JH, et al. Serum epidemiological analysis on healthy carrier of serogroup W135 and Y. *Jiangsu Health Care*, 2007, 9(5): 20. (in Chinese)
伍传宏, 袁卫建, 杭纪红, 等. 健康人群W135群、Y群流脑血清流行病学调查. 江苏卫生保健, 2007, 9(5): 20.
- [7] WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011, 86(47): 521-539.
- [8] Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhardt LC, et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Med*, 2009, 7: 47.
- [9] WHO. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2002, 77(40): 331-339.
- [10] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009, 27 Suppl 2: B51-63.
- [11] Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2010, 9(3): 285-298.
- [12] Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis*, 1999, 180: 1894-1901.
- [13] Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, et al. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol*, 2006, 55(Pt 7): 887-896.
- [14] Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*, 2001, 20 Suppl 1: S58-67.
- [15] Shao ZJ, Xu L, Gao Y, et al. Epidemiologic trend of serogroup switching of *Neisseria meningitidis* strains in China. *Chin J Vaccines Immunol*, 2007, 13(6): 541-544. (in Chinese)
邵祖军, 徐丽, 高源, 等. 中国流行性脑脊膜炎流行菌群变化趋势分析. 中国计划免疫, 2007, 13(6): 541-544.
- [16] World Health Organization (WHO). Initiative for vaccine research, 2009.
- [17] General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Notice from State Administration for Entry & Exit Inspection and Quarantine. No. 5 (March 27, 2001). 2001. http://bgtaqsiq.gov.cn/jlgs/zjgg/zjgg2001/200610/20061027_11200.htm. (in Chinese)
国家质量监督检验检疫总局. 国家出入境检验检疫局公告, 第5号(2001年3月27日). 2001. http://bgtaqsiq.gov.cn/jlgs/zjgg/zjgg2001/200610/20061027_11200.htm.
- [18] Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention. Notice on prevention and control work in epidemic cerebrospinal meningitis. [2012 45. (in Chinese)
安徽省疾病预防控制中心. 关于进一步加强流脑防控工作的通知. [2012]45号.
- [19] Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention. Serogroup W135 *Neisseria meningitidis* was first detected in Hunan province. <http://www.hnccdc.com/Article/ShowArticle.asp?ArticleID=3772>. (in Chinese)
湖南省疾病预防控制中心. 我省首次检出W135群脑膜炎奈瑟氏菌. <http://www.hnccdc.com/Article/ShowArticle.asp?ArticleID=3772>.
- [20] Chinese Center for Disease Control and Prevention. Department of National Immunization Program, Institute for Communicable Disease Control and Prevention. Progress of work on epidemic cerebrospinal meningitis prevention and control in China (Unpublished). (in Chinese)
中国疾病预防控制中心. 免疫规划中心, 传染病预防控制所. 中国流行性脑脊膜炎预防控制工作进展. (未发表)
- [21] Ju CY, Wen QW, Duan YX, et al. Antibody levels to *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y and W135 in healthy population in Shenzhen, 2005-2006. *South China J Pre Med*, 2008, 34(3): 29-30, 32. (in Chinese)
鞠长燕, 温群文, 段永翔, 等. 深圳市健康人群2005-2006年A, C, Y和W135群流脑抗体水平的测定. 华南预防医学, 2008, 34(3): 29-30, 32.
- [22] Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2011 National Immunization Conference. 2011: 150-162. (Unpublished). (in Chinese)
中国疾病预防控制中心. 2011年度全国免疫规划工作会议. 2011: 150-162. (未发表)
- [23] III clinical trial reports about group ACYW135 meningococcal polysaccharide vaccine. Clinical Research Approval Document No. 2005L01986 (Unpublished). (in Chinese)
ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗III期临床试验报告. 临床研究批件: 2005L01986. (未发表)

(收稿日期: 2012-07-23)

(本文编辑: 张林东)