

# 世界卫生组织腹泻病控制规划技术顾问组第十次会议报告

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 肖东楼

## 概 况

1989年3月13~17日在日内瓦世界卫生组织(WHO)总部召开了腹泻病控制规划《CDD规划》技术顾问组第十次会议。本次会议重点回顾和总结了1988年全球腹泻病控制规划的执行情况及研究进展,并就《规划》实施中存在的问题提出具体的解决办法和必须采取的措施,同时对下年度的腹泻病控制规划项目、研究内容、专业人员培训及经费预算等做了认真的审查,提出了许多建议和意见。本文就此次会议讨论的主要议题概述如下。

## 卫生服务现状与综合评价

近年来,腹泻病控制规划是世界卫生组织优先考虑项目之一,其主要宗旨是控制和降低婴幼儿腹泻病的发病率和死亡率。《规划》自1980年开始实施以来,目前已与全球110多个国家合作,取得了较大的成绩。

### 一、培训方面:

1. 管理人员培训: 1988年共举办11期《规划》管理人员培训班,60多个国家的350名项目管理人员接受培训,比1987年增加36%。1989年继续扩大对国家级和省级管理人员的培训,提高他们的管理工作水平。

2. 监督技能培训: 根据前几年在一些国家办班提出的建议和经验体会,对培训教材做了进一步修改。全年在40多个国家举办80次学习班,比1987年增加21%。本套教材新增加了“与母亲谈腹泻”和“计划生育”两本书,专家们认为各国可根据本国的实际情况选用。据估计截止1988年底,约有14%的国家级腹泻病监督技术人员受到培训,而1987年为7%,预计到1990年底达20%。

3. 临床培训: 重点是正确诊治病人,包括推广口服补液疗法,腹泻期间和恢复期的合理饮食与喂养,静脉补液和抗生素的正确使用。截止1987年底已在发展中国家的102个医疗卫生机构中建立了腹泻病培训中心。据调查这些中心的机构设施、教员素质、培训

水平及教学方法等差异较大,影响了培训班的水平和质量,正着手进一步讨论,努力克服和解决某些实际困难,改善教学条件和提高培训水平。1988年在35个国家共举办84期正式临床培训班,但据了解有不少非临床人员参加。总之,与上年相比未见明显增加,仍保持在8%左右。技术顾问组认为,鉴于目前负责临床腹泻病治疗的医务人员工作调动较频繁,为此希望各医疗机构应保持专业人员的相对稳定,凡受过培训人员,通常不能随便调离原岗位。同时在需训人员较多情况下,可采用多种途径和方式、方法,如分级分层培训,边远地区可采用自学教材,再派专人定期定点辅导,逐步普及正确诊治腹泻病的知识,避免不必要的损失和浪费,以挽救更多腹泻患儿的生命,使腹泻病的病死率降到最低水平。

二、口服补液的推广使用情况: 专家们一致认为,自WHO提倡和推广口服补液疗法以来,大大降低了婴幼儿腹泻病的病死率,收到明显的社会效益和经济效益。逐年增加口服补液盐(ORS)的生产是《规划》中一项很重要的指标。《规划》要求到1990年底,发展中国家人口的80%能按WHO规定的定义获得ORS,至少60个国家能独立生产ORS。根据统计数字表明,1988年底共有58个国家生产ORS,1987年全球共生产3.5亿袋ORS,其中75%在发展中国家生产,比1985年的50%增加25%。截止1988年底,全球477个ORS生产厂家中,83%在发展中国家,比1987年增加8%。

1. ORS可获得率: 尽管1987年WHO四个大区中ORS的可获得性有所增加,但就全球总体看,未见明显增加,接近60%,其原因是印度有30万村卫生人员得不到ORS的供应。要增加全球ORS的可获得率,需要进一步加强宣传,更广泛的培训基层卫生工作者和其他卫生保健人员,建立完善的分配供应系统。

2. ORS和ORT的应用率: 1987年与1986年相比,全球ORS应用率由14%增加19%,ORT应用率由23%增加到30%,据67个国家(55%)提供的资料

表明，各大区ORT应用率均有所增加，其中西太区增加5%。

### 科学研究进展

1988年《规划》中优先资助的研究项目仍然是生物医学和流行病学研究，尤其是应用科学研究项目，如腹泻病危险因子的调查和降低腹泻发病率干预措施的研究等。经3个科学工作组即免疫学、微生物学和菌(疫)苗生产组、临床治疗组、流行病学和预防医学组的两次认真讨论，最后批准资助32个研究项目，在18个国家中执行。据统计从1980~1988年间，科学工作组共批准资助349个科学研究项目，其中239项(68%)已按期完成。

一、临床病例治疗研究：正确诊治腹泻病人、合理用药、改善治疗方法是科学工作组1988年重点考虑项目，特别是改良ORS配方，急性和持续性腹泻的合理饮食疗法，抗腹泻药物和抗生素在治疗急性腹泻、持续性腹泻及痢疾的实际效果研究，探讨经济效益好和行之有效的治疗方法。

1. ORS+米粉配方：用干米粉代替ORS中的葡萄糖，浓度为50克/升。该配方在印尼成人霍乱病人，智利和秘鲁5岁以下腹泻儿童的临床效果观察表明，与标准ORS相比，能使病人的大便量、腹泻持续时间和ORS的使用量减少25%。1989年进一步在6月龄以内的婴儿中观察该配方的安全性和有效性。关于稳定性的初步试验表明，在米粉熟制过程中先加氯化钠，再用铝箔(Aluminium Foil)包装，50℃以下贮存，半年以后加水溶解非常稳定，提示该配方稳定性较好。

2. ORS+轻度水解的麦芽糊精(Maltodextrin)：麦芽糊精为另一种淀粉样物质，从水解玉米淀粉中提取。其特点是来源广泛，制作简单，经济，溶解性好，较稳定。用50克/升的麦芽糊精取代ORS中的葡萄糖，在孟加拉、埃及和菲律宾的3个国家临床试用效果观察，疗效不显著，基本上与标准ORS相同。原因可能是麦芽糊精中不含有米粉中的蛋白质和部分氨基酸，需进一步改进此配方。

3. ORS+L-丙氨酸+葡萄糖：在ORS基础成分中加葡萄糖16克和L-丙氨酸8克/升。此配方在孟加拉成人霍乱患者中进行了临床效果观察，结果表明疗效显著超过标准ORS，在最初24小时内，能减少大便量39~44%，鉴于初步效果较理想，准备进一步在印度

和菲律宾的婴幼儿腹泻中进行临床效果观察。

4. 改善持续性腹泻儿童的饮食结构——中链脂肪酸：根据中链脂肪酸(分子中含8~12碳)比长碳链更容易被吸收的原理，试图在患持续性腹泻病人的饮食中加入一定量的中碳链脂肪酸—甘油三酯(Triglycerides)，以利于脂肪的吸收，相应地减少由于持续性腹泻造成脂肪酸和能量的丧失，该项研究正在孟加拉和秘鲁进行临床效果观察。

5. 胆甾酪胺(Colestyramine)治疗急性腹泻：分别在埃及2岁以下腹泻儿童和孟加拉6月龄~10岁急性腹泻儿童进行临床效果观察，结果表明，对治疗一般急性腹泻效果不显著。但在孟加拉的临床试验中，对治疗霍乱病人的效果有统计学意义，最初24小时内能减少大便量15%，结论认为此药不能推荐为治疗急性腹泻的药物。

6. 强力霉素与四环素治疗霍乱比较：在孟加拉，用双盲法研究单剂量强力霉素(200或300毫克)治疗成人霍乱(15岁以上)。结果表明，当用300毫克一次口服时，对减少大便量和缩短腹泻时间类似于常规四环素治疗(500毫克，每6小时一次，连服2天)。但当用200毫克强力霉素一次口服时，其效果略差，而且大便中霍乱弧菌持续阳性时间较长，这在流行病学上有着十分重要的意义。值得指出的是若用四环素治疗儿童霍乱病人，要特别注意色素沉着于儿童的牙齿。

7. 锌制剂治疗腹泻：许多研究提出，腹泻可导致锌的丧失，尤其是慢性持续性腹泻更为严重，而锌的缺少可损伤肠道吸收功能，延长腹泻时间。在印度的一项研究初步表明，给以腹泻儿童一定剂量的锌制剂，能明显缩短腹泻持续时间，特别对锌缺乏的儿童更为显著，目前正在印度进行大规模临床试用。

### 二、有效免疫制剂研究及现场效果观察：

#### 1. 轮状病毒疫苗：

①罗猴(Rhesus)和罗猴-人轮状病毒疫苗：现场试验表明，单程剂量免疫婴儿能对同种血清3型轮状病毒产生明显的免疫保护作用，但对其他3个血清型免疫保护作用较差。由于轮状病毒型特异性较强，因此，目前已研制出四价疫苗，包含1、2、3、4种血清型，疫苗中各型量的比例基本相同，总含量约为 $4 \times 10^4$ PFU。安全性和免疫原型试验证实，ELISA检查IgA抗体的阳性率为79%，但对各血清型间的中和抗体阳性率仍不高，约在32~47%间。鉴于此结果是

单程剂量免疫, 专家们认为需进行双程剂量免疫试验, 进一步观察该疫苗的免疫保护效果。

②WC<sub>3</sub>牛轮状病毒疫苗: 在美国费城的试验表明, 单程剂量免疫3~12月龄婴儿, 对抵抗血清1型轮状病毒的保护率达76%, 对其重度腹泻的保护率达100%。该疫苗无任何副作用。由于此疫苗为牛轮状病毒, 因此不具有人轮状病毒的VP<sub>7</sub>表面抗原, 而该抗原负责诱导产生血清型特异性中和抗体。关于该疫苗的免疫保护机理仍不清楚, 有待进一步深入研究。此外, 关于该疫苗的双程免疫剂量的保护效果将在中国1~3月龄婴儿中观察。三程剂量的免疫原性和效力研究将在巴西儿童中观察。

### 2. 口服霍乱菌苗效果观察与评价:

①死菌体+B亚单位菌苗: 在孟加拉国际腹泻病研究中心对两种菌苗进行了为期三年追踪观察研究, 一种菌苗为WCV/B, 即死菌+1毫克霍乱毒素B亚单位; 另一种菌苗为WCV, 即死菌苗( $1 \times 10^{11}$ 死菌, 其中古典型3株, 埃尔托型1株)。免疫对象为2~15岁儿童和15岁以上的妇女, 接受三次口服免疫, 共观察63 000人。结果表明在最初6个月里, 死菌+B亚单位的免疫保护率为85%, 死菌苗为58%。专家们认为该菌苗虽有一定效果, 但仍不很理想, 半年后保护率迅速下降。专家们建议, 一种改进的办法是增加埃尔托弧菌在菌苗中的比例, 另一种方法是改变病原体的培养生长条件, 使与粘膜粘附有关的毒素调节菌毛抗原能得到充分表达, 提高肠道局部免疫功能, 增强免疫持久性。

②CVD-103-HgR减毒口服霍乱活菌苗: 该菌苗由美国研制, 为霍乱毒素A亚单位编码基因缺失株。在北美和泰国的志愿者试验表明, 一次口服免疫后, 血清阳转率达75~92%, 其副作用是有3%的免疫者发生轻度的腹泻。免疫后用强毒霍乱弧菌攻击, 免疫攻击保护率为94%, 进一步的观察仍在泰国志愿者中进行。

### 3. 伤寒菌苗研究与免疫效果观察:

①减毒伤寒Ty21a口服活菌苗: 一种新型液体和肠包被胶囊减毒伤寒Ty21a口服活菌苗分别在智利和印度尼西亚进行现场效果观察。液体菌苗由冻干的伤寒菌加缓冲盐组成, 用前加水溶解。该菌苗在印度尼西亚的Plaju地区的3~44岁人群中应用, 有22 000人口服此菌苗, 每周一次, 连服三周。免疫后二年总效率为: 液体菌苗55%, 胶囊菌苗41%。结果提示,

对儿童的免疫保护作用略低于成人。尤其表现在胶囊菌苗组中, 儿童为36%, 成人为60%, 原因可能是儿童不适宜胶囊菌苗所致。

②Vi多糖菌苗: 该菌苗在尼泊尔和南非的研究结果表明, 5~44岁组一次注射免疫后, 保护率可达70%以上。此菌苗对热非常稳定, 成本低, 无明显副作用, 但对5岁以下儿童的免疫持续时间和保护力程度有待进一步研究阐明。同时, 根据技术顾问组专家们的建议, 将在印度尼西亚的婴幼儿中进行安全性和免疫原性研究。

4. 志贺氏菌苗(SF-1124菌苗)研制: 瑞典研究者们已研制出减毒福氏志贺氏菌苗候选株, 命名为SF 1124, 是AroD基因缺失株, 具有侵袭力, 但不在组织中繁殖。猴中安全性试验未见明显的反应原性。受WHO资助, 其安全性和免疫原性的进一步研究正在北美志愿者中进行观察, 如果结果较理想, 下一步将进行攻击试验, 研究其免疫效果和免疫保护持续时间。

5. 肠毒素型大肠杆菌(ETEC)菌苗的研制: 近年来, 瑞典和英国的研究者们经过共同协作, 从ETEC菌株中分离制备出定居因子抗原(CFAs)菌苗, 对动物口服免疫后, 能产生较好的免疫保护作用。另一种菌苗是STa-蛋白化学抗原, 将无毒的STa肽片段镶嵌进合适的蛋白载体, 此菌苗目前正在墨西哥和英国有关实验室研制生产, 预计1990年将用于志愿者试验。

三、诊断方法研究: WHO的人轮状病毒研究合作中心经过6年研制的ELISA试剂盒和丹麦Dakopatts公司生产的商品化的ELISA试剂盒分别在缅甸、智利、印度、墨西哥、巴基斯坦和南斯拉夫的6个腹泻研究中心试用。结果表明, 二者的特异性和敏感性相似, 经专家们充分的讨论和认真的论证, 考虑到经济性、实用性和可行性等问题, 最后推荐丹麦Dakopatts公司ELISA试剂盒为WHO认可的诊断轮状病毒的标准试剂。

最后技术顾问组专家们建议, 今后应继续加强腹泻病预防干预措施研究, 包括喂养习惯、断奶期饮食卫生、腹泻患者的合理饮食、维生素A与腹泻发生的关系、急性腹泻正确的家庭护理、全母乳喂养与部分母乳喂养与腹泻病的关系以及正确诊治腹泻病人等。在菌(疫)苗研制方面, 继续加强对轮状病毒腹泻、霍乱、志贺氏菌病、ETEC和伤寒免疫制剂的研究, 以生产出更有效, 免疫保护力持久的菌(疫)苗。