

· 实验研究 ·

# 肠毒素大肠埃希菌载体活菌疫苗的安全性和免疫性研究

王志斌 曾年华 姜普林 李淑琴 张兆山

**【摘要】** 目的 研究肠毒素大肠埃希菌活菌载体疫苗 FE3、FE16 的安全性和免疫原性。方法 通过肠毒素大肠埃希菌毒素毒力试验、新西兰大白兔免疫试验、小鼠口服和鼻饲途径免疫试验,检测载体疫苗的毒性、免疫原性和免疫效果。结果 毒力试验中所有检测均为阴性;免疫 4 次后大白兔血清对福氏 2a 型菌的凝集效价均不低于 1:640,对肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原的凝集效价均不低于 1:1280;通过口服和鼻饲方式免疫小鼠后,血清中 IgG 显著升高,同时能够在粪便中检测到分泌型 IgA,而灭活苗免疫未能检测到分泌型 IgA。结论 活菌载体疫苗株 FE3 和 FE16 具有良好的安全性和免疫原性,同时能够刺激机体产生体液免疫和黏膜免疫反应。

**【关键词】** 肠毒素大肠埃希菌;疫苗;免疫性

**Study on the safety and immunogenicity of enterotoxigenic *Escherichia coli* recombinant active vaccine**  
WANG Zhi-bin\*, ZENG Nian-hua, JIANG Pu-lin, LI Shu-qin, ZHANG Zhao-shan. \*Guangzhou Institute of Military Medicine, Guangzhou 510507, China

Corresponding author: ZHANG Zhao-shan, Beijing Institute of Biotechnology, Beijing 100071, China

**【Abstract】 Objective** To study the safety, immunogenicity on the enterotoxigenic *Escherichia coli* (*E. coli*) recombinant active vaccine FE3 and FE16. **Methods** Toxicity and immunogenicity of the vaccine were determined by experiments on enterotoxigenic *E. coli* toxicity and immunological experiments on rabbits and mice. **Results** The results of a toxicological experiments were negative. The agglutination titer of antibodies against the *S. flexneri* 2a and enterotoxigenic *E. coli* plamid antigen were all higher than 1:640 and 1:1280 in the sera of rabbits. IgG in the serum went up remarkably, while sIgA against CFA/I was also detected in the dejecta of mice immunized with active bacteria either orogastrically or intranasally. Simultaneously, sIgA was not detected in the dejecta of mice immunized with inactive bacteria either orogastrically or intranasally. **Conclusion** The enterotoxigenic *E. coli* recombinant active vaccine showed good safety and immunogenicity, inducing both humoral and mucosal immunity in mice.

**【Key words】** Enterotoxigenic *Escherichia coli*; Vaccine; Immunogenicity

肠毒素大肠埃希菌是引起细菌性腹泻的最主要致病菌,常因污染食品或水源导致爆发或流行,特别是在自然灾害时更不易避免和控制,所以研制有效的疫苗加强免疫预防是迫切需要解决的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。以往研制的灭活苗菌和纤毛抗原都不能有效地激发机体的免疫反应,而针对菌体的活疫苗可以有效地诱导机体产生体液和黏膜免疫<sup>[2]</sup>。本研究利用基因重组技术构建了两个肠毒素大肠埃希菌活菌载体疫苗株 FE3 和 FE16,这两个疫苗株包含肠

毒素大肠埃希菌的主要流行血清型菌毛抗原 CFA/I、CS6 和 CS3 以及其共有的肠毒素抗原。为了验证 FE3、FE16 作为疫苗的可行性,我们对其免疫原性进行了研究,并检测其安全性和免疫效果。

## 材料与与方法

### 1. 材料:

(1) 实验菌株:大肠埃希菌 E44815 (CS3)、E100<sup>+</sup> (CFA/I)、痢疾杆菌 FWL01 均由军事医学科学院生物工程研究所提供。

(2) 实验动物: BALB/c 乳鼠(3 天)和小鼠(6-8 周)、新西兰大白兔(雌性, 2~2.5 kg)和纯白化豚鼠(300~350 g)均由中山医科大学实验动物中心提供。

基金项目:国家高技术研究发展计划“863 计划”资助项目(2004AA215212)

作者单位:510507 广州军区军事医学研究所(王志斌、曾年华、姜普林);北京生物工程研究所(李淑琴、张兆山)

通讯作者:张兆山与王志斌同为第一作者

(3) 辣根过氧化物酶标记抗体: HRP-羊抗鼠 IgG、IgA 和 HRP-羊抗兔 IgG, 购自美国 Zymed 公司。

(4) 化学试剂: 试验中所有化学试剂均为分析纯。

(5) 培养基: CFA 培养基: 水解酪蛋白 10 g/L, 酵母粉 1.5 g/L,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.05 g/L,  $MnCl_2$  0.005 g/L, 调节 pH 至 7.4, 固体培养基添加琼脂 15 g/L。产毒培养基: 水解酪蛋白 20 g/L, 酵母粉 10 g/L, NaCl 10 g/L,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.02 g/L,  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  0.001 g/L,  $FeCl_3$  0.002 g/L, 葡萄糖 5 g/L, 用时添加林可霉素 90 mg/L。

2. 方法:

(1) 载体疫苗的构建:

① 表达肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原 CFA/I 和 CS6 基因的重组质粒 pZCF16 的构建<sup>[3]</sup>: 用限制酶 Pvu I 消化含有 CFA/I 操纵子的基因片段质粒 pZHL88, 回收所需基因片段; 用 BamH I 对 pASD21 进行酶切, 回收 1700 碱基对的含天冬氨酸半醛脱氢酶基因的片段。用 T4 DNA 聚合酶分别将回收片段补平后, 用 T4 DNA 连接酶连接, 获得表达 CFA/I 的重组质粒 pZHY21。用限制酶 Ban II 和 EcoT141 消化重组质粒 pZHY21, 回收大片段, 与带有相应酶切位点的 CS6 基因的 PCR 产物用 T4 DNA 连接酶连接, 最终获得能表达 CFA/I 和 CS6 的重组质粒 pZCF16, 其大小约 18 000 碱基对。

② 表达肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原 CS3 以及不耐热肠毒素 B 亚基和耐热肠毒素突变体融合基因的重组质粒 pZHY22 的构建参照参考文献[3]的方法。

③ 载体疫苗的构建: 将重组质粒 pZCF16 和 pZHY22 分别转入疫苗株载体痢疾福氏志贺菌 2a 菌株 FWL01 中, 构建成表达肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原 CFA/I 和 CS6 的 FWL01(pZCF16) 和表达肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原 CS3 以及不耐热肠毒素 B 亚基和耐热肠毒素突变体融合蛋白的 FWL01(pZHY22)。为方便起见, 将疫苗株 FWL01(pZCF16) 命名为 FE16, 将 FWL01(pZHY22) 命名为 FE3。

(2) 肠毒素大肠埃希菌肠毒素毒力试验:

① 耐热肠毒素试验: 新生 3 天左右的 BALB/c 小鼠, 随机分组, 每组 3 只, 并作均衡性检验, 各组间方差齐性, 组间差异无统计学意义 ( $P = 0.144$ )。将

疫苗株 FE3、FE16 用产毒液体培养基 37℃ 培养 18 h, 取 0.5 ml, 4000 r/min 离心 10 min, 在上清液中加入 2% 的伊文斯蓝。每只小鼠用 1 ml 注射器灌喂 0.1 ml, 20~25℃ 静置 3 h 后, 在放有沾湿氯仿棉花的平皿中将小鼠处死, 打开腹壁, 观察色素是否进入腹腔内并小心切断膀胱背部的直肠和胃及小肠之间的肠道, 取出置容器中称重, 肠重除以肠外体重计算液体积聚比, 其平均比值  $< 0.083$  为阴性。

② 热敏肠毒素毒力试验: 将疫苗株 FE3、FE16、大肠埃希菌 E44815(阳性对照) 和痢疾杆菌 FWL01(阴性对照) 在产毒培养基中 37℃ 培养 18 h, 每份样本取 3 ml, 加 25 mg/ml 多粘菌素 B 30  $\mu$ l 至终浓度 0.25 mg/ml, 37℃ 静止裂解 30 min, 9000 r/min 离心 10 min, 取上清并用滤器除菌过滤, 放 4℃ 备用。选用雌性新西兰大白兔 6 只, 2~2.5 kg, 随机分组, 每组 3 只, 试验前禁食 2 天后, 去腹毛, 消毒并用乙醚麻醉, 从第三乳头高点的腹中线剖至第四乳头, 切开掏出小肠, 从盲肠开始 4~8 cm 结扎成一段, 共结扎 6 段, 间隔 2 cm。将 1 ml 阳性对照、阴性对照和疫苗株的过滤除菌的裂解液分别注射至相应肠段, 每份样品注射两个肠段。无菌缝合, 静养(喂葡萄糖水) 18 h 后解剖, 观察肠道有无积水, 有积水为阳性, 无积水为阴性。

③ 豚鼠角结膜毒力试验: 纯白化豚鼠 8 只, 体重 300~350 g, 随机分组, 每组 2 只, 并作均衡性检验, 各组间方差齐性, 组间差异无统计学意义 ( $P = 0.916$ )。将疫苗株 FE3、FE16、大肠埃希菌 E44815(阳性对照) 和痢疾杆菌 FWL01(阴性对照) 在产毒固体培养基中 37℃ 培养 18 h。用经烧灼无菌的针头在每只豚鼠的角结膜上轻划 7~8 下, 然后取一接种环菌(直径 3 mm, 含活菌数为  $5 \times 10^{10}$  个) 涂入豚鼠角结膜内, 连续观察 7 天有无炎症反应。

3. 免疫原性试验: 新西兰大白兔 6 只, 2~2.5 kg, 随机分组, 每组 3 只, 并作均衡性检验, 各组间方差齐性, 组间差异无统计学意义 ( $P = 0.810$ )。将疫苗株 FE3、FE16 分别接种于 CFA 液体培养基, 37℃ 培养 18 h, 离心收菌, 用灭菌 PBS 洗一次并稀释到一定浓度, 经耳静脉免疫大白兔, 每次 0.5 ml, 免疫 4 次, 4 次注射的剂量分别是  $2.5 \times 10^8$ 、 $5 \times 10^8$ 、 $1 \times 10^9$ 、 $2 \times 10^9$  个菌, 于末次注射后 14 天采血作玻片凝聚试验, 分别测血清对福氏 2a 型菌和肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原的抗体效价, 以免疫前血清作为阴性对照。

4. 小鼠免疫试验:将疫苗株 FE3、FE16 分别接种于 CFA 固体培养基,37℃ 培养 18 h,每个平皿用 2 ml PBS 洗下菌苔,配制成 $2 \times 10^{10}$  的菌密度,加甲醛至终浓度为 0.5%,置 4℃ 放置 48 h,作灭菌实验,直至无菌生长,用 PBS 透析,计算好灭活菌浓度。选用 6~8 周雌性 BALB/c 小鼠 48 只,每组 6 只,随机分成 8 组,分别是口服免疫 4 组和鼻饲免疫 4 组,并作均衡性检验,各组间方差齐性,组间差异无统计学意义( $P=0.987$ )。口服免疫分成活苗 2 组(FE3 组、FE16 组)和灭活苗 2 组(FE3 组、FE16 组),免疫前先对小鼠禁食 2 h,然后用钝针头灌胃 200  $\mu$ l 饱和碳酸氢钠,30 min 后再以口服方式进行免疫,活苗组和灭活苗组每只小鼠均灌胃 200  $\mu$ l( $2 \times 10^9$  CFU 和 10  $\mu$ g CTB)。鼻饲免疫同样分成活苗 2 组和灭活苗 2 组(FE3 组、FE16 组),免疫前先用乙醚麻醉,每只小鼠鼻饲 20  $\mu$ l 相应菌( $2 \times 10^8$  CFU 和 5  $\mu$ g CTB)。隔周免疫,共免疫 4 次,同步进行。

血清和粪便收集:在免疫前和每次免疫后 2 周采血和收集粪便。血清从眼眶取血,血块在 4℃ 放置过夜,1000 r/min 离心 10 min,获得血清存放在 -20℃。取免疫前后的新鲜粪便,每克悬浮于 4 ml 含有 0.05 mol/L EDTA 的 PBS 溶液中,室温放置 15 min,且不时振荡,4℃ 8000 r/min 离心 5 min,取上清液,于 -20℃ 保存。用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中 IgG 和粪便中的 IgA,参照文献[5,6]的方法进行。以免疫前血清和粪便作为阴性对照。

5. 统计学方法:所获得的数据采用 SPSS 10.0 统计软件进行处理。

结 果

1. 疫苗的安全性:耐热肠毒素试验用乳鼠检测疫苗组其平均比值均 $<0.083$ ,均为阴性;用兔肠结扎试验检测热敏肠毒素毒力,疫苗组肠段内无积水,均为阴性;豚鼠角结膜毒力试验中的疫苗组观察没有出现任何炎症反应。三种毒素毒力试验结果表明 FE3、FE16 两个疫苗株是安全的。

2. 免疫原性检测:大白兔经耳静脉免疫试验中,免疫前血清中检测不到相应抗体,免疫 4 次后,FE3 和 FE16 两组血清对福氏 2a 型菌的凝集效价均不低于 1:640,其效价范围分别是 1:1280~1:2560 和 1:640~1:1280,其平均效价分别为 1:1613( $3.208 \pm 0.174$ )和 1:806( $2.906 \pm 0.174$ );FE3 和 FE16 两组

血清对肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原的抗体效价不低于 1:1280,其效价范围分别是 1:2560~1:5120 和 1:1280~1:5120,其平均效价分别为 1:3225( $3.508 \pm 0.174$ )和 1:2560( $3.408 \pm 0.301$ );以上数据显示 FE3 和 FE16 疫苗株具有很强的免疫原性(表 1、图 1)。

表 1 FE3、FE16 疫苗免疫血清对福氏 2a 型菌和肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原的凝集效价

菌毛抗原	FE3 凝集效价(1:)			FE16 凝集效价(1:)		
	1 组	2 组	3 组	1 组	2 组	3 组
福氏 2a 型菌	1280	1280	2560	640	640	1280
肠毒素大肠埃希菌	2560	2560	5120	1280	2560	5120

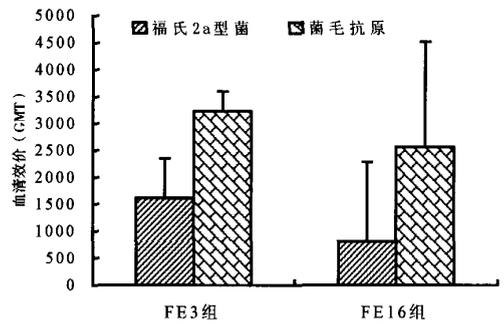


图 1 FE3、FE16 疫苗免疫血清对福氏 2a 型菌和肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原凝集平均滴度

3. 动物免疫效果检测:大白兔经耳静脉免疫试验中,用 ELISA 法检测兔血清中 IgG,FE3 组和 FE16 组在免疫前检测不到抗体,免疫后 1 周,抗体效价分别高达 1:25 600 和 1:51 200,其后持续上升,至第 4 周达到最高,FE3 组和 FE16 组的第 4 周血清效价分别为 1:102 400~1:1 638 400 和 1:102 400~1:204 800,其平均效价分别为 1:648 533( $5.512 \pm 0.626$ )和 1:170 667( $5.211 \pm 0.174$ );再持续观察 1 个月,抗体效价仍稳定在 1:204 800 和 1:102 400。由此初步可见,在观察的 2 个月期间,FE3 和 FE16 疫苗株产生的抗体一直维持较高的水平。FE3 和 FE16 疫苗株在各观察期间抗体效价相比差异无统计学意义( $t=0.21, P>0.05$ )(图 2)。

小鼠经口服和鼻饲免疫数周后,经 ELISA 检测发现,免疫之前小鼠血清中无特异性抗体 IgG 产生,经过 4 次加强免疫后,血清抗体效价显著上升,用活苗免疫变化特别显著(图 3)。第 8 周血清抗体效价 FE3 口服活苗组达 1:4267( $3.609 \pm 0.155$ ),FE3 鼻饲活苗组达 1:3413( $3.508 \pm 0.155$ ),FE16 口

服活苗组达1:4480(3.609 ± 0.246),FE16 鼻饲活苗组达1:4693(3.659 ± 0.123)。各活苗免疫组抗体效价比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),各活苗免疫组与相应的灭活苗免疫组比较差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ),但都比相应灭活苗效价高。检测免疫小鼠粪便中 IgA,活苗口服组和鼻饲组都能产生明显的特异性分泌型 IgA,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而灭活苗口服组和鼻饲组却未能产生。

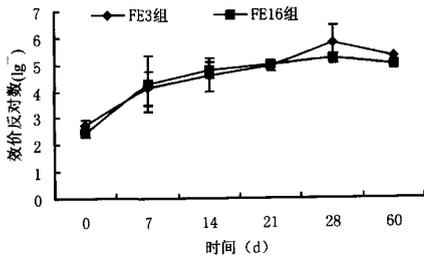


图2 FE3 和 FE16 疫苗株免疫大白兔血清抗体效价动态变化

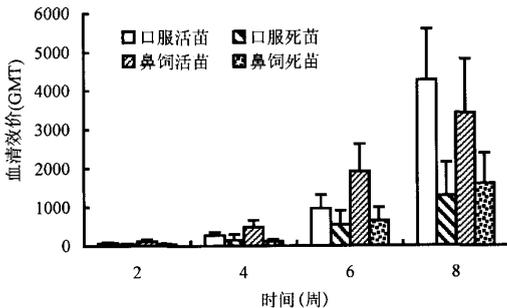


图3 FE3 疫苗以口服和鼻饲方式刺激小鼠血清抗体变化情况

### 讨论

目前研究认为,大肠埃希菌定居因子与小肠黏膜粘附和肠毒素致毒是大肠埃希菌腹泻不可或缺的两个必要条件,当病原菌感染宿主后,大肠埃希菌首先通过 CFAs 粘附到小肠黏膜上,然后释放出一种或两种肠毒素,与小肠细胞膜上的特异受体结合,产生水样、脱水性腹泻。鉴于定居因子在大肠埃希菌致病中的关键作用,用定居因子作为该菌疫苗抗原已引起科研人员的极大关注。现人类大肠埃希菌的 20 种 CFAs 中特征最鲜明且研究最多的是定居因子抗原 I (CFA/I) 和菌毛表面抗原 1~6 (CS1~CS6)<sup>[7]</sup>,动物及志愿者实验表明,CFAs 对表达同源 CFAs 的大肠埃希菌感染具有高效保护性,CFAs 还

可以协同 ETEC 毒素抗原对 ETEC 表达的毒素及同源 CFAs 提供保护。因此如果选择包括 CFA/I 和 CS1~CS6 中的一种或几种作抗原,再结合一定的类毒素,在理论上这样的疫苗株可以对世界范围内 80% 以上大肠埃希菌株提供保护<sup>[8]</sup>。以定居因子为抗原的大肠埃希菌的灭活疫苗已经在进行临床试验,初步试验结果表明该疫苗虽然有一定的免疫保护效果,但是免疫保护并不理想,特别是对主要的目标人群儿童的效果更差。在宿主防御胃肠道致病微生物对机体的定居和侵入方面,黏膜免疫防御的重要性越来越受到人们的重视<sup>[9]</sup>,未来高效的大肠埃希菌疫苗应能同时诱导体液免疫和黏膜免疫,载体活菌疫苗是研制理想 ETEC 疫苗的发展方向<sup>[10]</sup>。

本研究采用基因重组技术,将重组质粒 pZCF16 和 pZHY22 分别转入疫苗株载体痢疾福氏志贺菌 2a 菌株 FWL01 中,构建成表达肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原 CS3 以及不耐热肠毒素 B 亚基和耐热肠毒素突变体融合蛋白的 FE3 疫苗株以及表达肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原 CFA/I 和 CS6 的 FE16 疫苗株。FE3 和 FE16 疫苗株通过毒性试验证明是安全的;免疫新西兰大白兔,血清对福氏 2a 型菌的凝集效价均不低于 1:640,对肠毒素大肠埃希菌菌毛抗原的抗体效价不低于 1:1280,表明 CFA/I、CS6 和 CS3 抗原在痢疾福氏志贺菌中得到了很好的表达,其免疫原性得到了很好的保持;通过口服和鼻饲两种方式免疫小鼠,表明肠毒素大肠埃希菌活菌载体疫苗 FE3、FE16 以口服和鼻饲途径免疫小鼠均能刺激机体产生特异抗体 IgG,保持了良好的免疫原性,同时能够产生特异性分泌型 IgA,有效地刺激机体的体液免疫和黏膜免疫,而灭活疫苗却未能检测到分泌型 IgA,说明它未能诱导机体产生黏膜免疫。口服和鼻饲方式免疫动物,抗体效价比较差异无统计学意义,但是由于鼻饲方式免疫剂量比口服方式小,因此认为鼻饲免疫方式效果应优于口服免疫方式。比较活苗和灭活苗的免疫效价,活苗的免疫效果明显优于灭活苗。比较 FE3 和 FE16 的免疫效果,差异无统计学意义,说明 FE3 和 FE16 疫苗株在免疫效果上是相同的。由此可见,肠毒素大肠埃希菌活菌载体疫苗株 FE3 和 FE16 具有良好的安全性和免疫原性,并能够刺激机体产生体液免疫和黏膜免疫,可以作为预防感染性腹泻的候选疫苗株,具有很好的应用前景。

参 考 文 献

1 Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea. Rev Infect Dis, 1990,12 suppl 1:s73-s79.

2 Wenneras C, Qadri F, Bardhan PK, et al. Intestinal immune responses in patient sinfected with enterotoxigenic *Escherichia coli* and in vaccinees. Infect Immun, 1999,67:6234-6241.

3 刘陶陶,李淑琴,张兆山,等. 肠毒素大肠杆菌 CS3 定居因子抗原和融合肠毒素基因在减毒痢疾杆菌中的共表达. 生物化学和生物物理学报,2003,35:49-54.

4 郑继平,王令春,王芃,等. 肠毒素大肠杆菌定居因子 CFA/1 和 CS6 在减毒福氏志贺氏菌中的共表达. 生物化学和生物物理学报,2003,35:1005-1010.

5 Li S Q, Zhang ZS, Chen T M, et al. Detection of colonization factor antigen I of enterotoxigenic *Escherichia coli* through ELISA. Med J Chin PLA, 1998,13:271-273.

6 Ahren C, Wenneras C, Holmgren J, et al. Intestinal antibody

response after oral immunisation with a prototype cholera B subunit-colonization factor antigen enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine. Vaccine, 1993,11:929-934.

7 Gaastra W, Svennerholm AM. Colonization factors of human Enterotoxigenic *Escherichia coli*. Trends Microbiol, 1996,4:444-453.

8 Cardenas L, Clements JD. Stability, immunogenicity and expression of foreign antigens in bacterial vaccine vectors. Vaccine, 1993,11:126-135.

9 李明峰,刘新海,凌贞,等. 幽门螺杆菌 HspA-CtxB 口服疫苗的研制及免疫原性研究. 中华微生物学和免疫学杂志,2002,22:398-402.

10 Autenrieth IB, Schmidt MA. Bacterial interplay at intestinal mucosal surfaces; implications for vaccine development. Trends Microbiol, 2000,8:457-466.

(收稿日期:2004-09-16)

(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

山东省蓬莱市传染病发病模式分析

迟立宗 罗昌生 孙爱民

为探讨蓬莱市传染病发病模式的演变特征及其有关影响因素,现将该市1950-2000年传染病资料分析如下。

1. 传染病模式的演变特征:①传染病总发病率、死亡率呈逐年下降趋势。1950-2000年全市传染病平均发病率521.65/10万,死亡率4.93/10万,发病率最高年为3165.74/10万(1959年),最低为105.58/10万(1996年),从70年代起,每10年平均下降41.01%以上,至2000年发病率降至179.18/10万,死亡率为0.21/10万。②计划免疫相关疾病下降明显。50、60年代麻疹、百日咳居传染病前2位。自开展计划免疫规划以来,该类传染病发病率大幅度下降,控制到历史最低水平,例如麻疹50年代发病率1552.49/10万,至2000年已基本控制。③血源及性传播疾病上升,主要是乙型肝炎、淋病及艾滋病。1990-2000年共报告乙型肝炎1377例,发病率28.70/10万,占甲、乙类传染病的11.33%;报告淋病898例,发病率18.70/10万,占甲、乙类传染病的7.36%;同时报告艾滋病2例,艾滋病病毒携带者4例,梅毒37例。④肠道传染病发病率不稳定,构成比上升,其中甲型肝炎逐年上升。⑤传染病模式的转变是迅速的。病毒性肝炎、痢疾、结核、淋病、肾综合征出血热已构成前五位传染病,而50、60年代发病率较高的呼吸道传染病已控制在较低水平。

2. 当前重点传染病及流行特征:①肠道传染病为常见

病,1990-2000年报告发病率125.75/10万,占甲、乙类传染病的70.04%,但漏报率较高。②肺结核是目前主要危害居民生命与健康的传染病。1997-2000年报告发病率9.72/10万,痰菌涂阳率70.36%。③乙型肝炎是主要血源性传染病,1990-2000年报告发病率28.70/10万,占甲、乙类传染病的11.33%,占分类型病毒性肝炎的37.15%。据调查全市健康人群HBsAg总感染率为51.34%。④性传播疾病,主要是淋病,近几年来发病率在急剧上升,1990-2000年报告发病率为18.70/10万,但鉴于多种原因其漏报率相当高。

建国以来,蓬莱市与全国一样大力进行了卫生事业建设,根本改变了卫生状况,使传染病发病率及死亡率大大降低,这是传染病模式迅速改变的重要原因。当前由于流动人口的增加等原因,造成某些传染病发生和流行的环境、条件广泛存在,使传染病的发生有很大波动性,存在旧病死灰复燃和反复流行的危险,而且还可能出现新的传染病。传染病的实际发病率仍然相当高,仍是危害人民健康和影响社会主义经济建设的主要疾病。根据蓬莱市1950-2000年疫情资料整理分析,目前蓬莱市传染病发病顺位为:病毒性肝炎、痢疾、肺结核、淋病、肾综合征出血热,是构成前五位传染病的发病模式。

(收稿日期:2005-02-05)

(本文编辑:张林东)