

· 学者论坛 ·

甲型肝炎疫苗及其免疫策略

庄辉

甲型肝炎(甲肝)呈世界性分布,按其流行强度,全世界可分为 5 类流行地区^[1](表 1)。据 1992—1995 年全国病毒性肝炎流行病学调查结果表明,我国广大城市地区 10 岁儿童的抗甲肝病毒抗体(抗-HAV)流行率在 40% 以下,属中或低地方性流行地区;但农村地区 10 岁儿童的抗-HAV 流行率多在 50% 以上^[2],属高地方性流行地区。

表 1 全球 HAV 感染的地区分布

地方性流行	流行地区	病例平均年龄(岁)	最可能的传播方式
很高	非洲、南美洲部分地区、中东、东南亚	< 5	人传人、污染的食物和水
高	巴西、亚马逊盆地、中、拉丁美洲	5~14	人传人、暴发/污染的食物或水
中	北欧和东欧、中东的某些地区	5~24	人传人、暴发/污染的食物或水
低	澳大利亚、美国、西欧	5~40	共同来源暴发
很低	北欧、日本	> 20	到高地方性流行地区旅游暴露、非共同来源

甲肝在全球是一个严重的公共卫生问题,世界不同地区抗-HAV 流行率为 15%~100%,估计每年发生临床型甲肝约 150 万例^[3]。我国每年报告的急性病毒性肝炎约 100 万例,其中 50% 为甲肝,约 50 万例^[4]。如按美国甲肝的漏报率推算(即实际发病数为报告病例数的 4 倍)^[5],则我国每年实际新发的甲肝病例数为 200 万例;如临床型与亚临床型甲肝的比例按 1:1 推算^[6],则我国每年甲肝新感染例数为 400 万例。因此,甲肝流行给个人和社会均造成极大的经济负担。据美国报道,成人患甲肝后,未住院治疗的患者平均损失工作日为 15.5 d,住院患者为 33.2 d,每年因甲肝直接和间接经济损失估计为 3 亿~5 亿美元^[5]。我国尚缺乏这方面的调查数据,但根据发病率推算,甲肝对我国造成的经济损失将远远超过此数。因此,无论是国外或国内,预防和控制甲肝十分重要。

虽然随着社会经济的发展,特别是通过改善卫生条件和健康教育可减少甲肝传播,但有些地区社会经济发展缓慢,短期内难以达到。此外,目前尚无抗-HAV 的治疗药物;除甲肝疫苗和免疫球蛋白外,也无其他可预防甲肝的药物。免疫球蛋白虽可用于甲肝暴露前和暴露后预防,但只能提供短时期保护(3~5 个月),与甲肝疫苗的长期保护效果比较,费用相对较高。现已有几种高度有效的甲肝疫苗可供 1 岁以上儿童和成人使用。因此,甲肝疫苗免疫是控制甲肝成本效益比值高的关键措施^[3]。

1. 甲肝疫苗种类及其保护效果:目前国内外使用的甲肝疫苗有甲肝灭活疫苗和甲肝减毒活疫苗两类。甲肝灭活疫苗包括葛兰素史克有限公司生产的贺福立适(HAVRIX,甲肝单价)、双福立适(甲乙肝联合);默沙东有限公司生产的维抗特(VAQTA);赛诺菲巴斯德有限公司生产的巴维信(AVAXIM);瑞士血清疫苗研究所生产的艾帕克所百纳(EPAXAL BE[®]NA);北京科兴生物制品有限公司生产的孩儿来福(甲肝单价)和倍儿来福(甲乙肝联合)以及中国医学科学院医学生物学研究所生产的维赛瑞安。甲肝减毒活疫苗分别由我国长春生物制品研究所(LA1 减毒株)、浙江医学科学院和中国医学科学院医学生物学研究所(均为 H2 减毒株)生产。目前只有我国应用甲肝减毒活疫苗,其他国家均使用甲肝灭活疫苗^[7-10]。

甲肝减毒活疫苗已在我国人群中广泛应用,未见不良反应。其特点是:接种后抗-HAV 阳转率为 84.1%~100%,但抗体水平较低,免疫 3 年后抗体阳性率降至 75%~80%;现场观察表明有预防甲肝效果;人体接种该疫苗后,在粪便中偶可检测到甲肝病毒;必须冷链条件下运输和保存;价格相对较便宜。甲肝灭活疫苗在国内外人群中广泛使用,无不良反应;现场研究表明,有良好的预防效果;接种后可产生较高的抗-HAV 水平,根据数学模型推算至少可持续 20 年;其保存时间较长;接种后不会在体内复制,无“返祖”的可能性;价格相对较贵^[11-15]。可根据各地的经济状况分别应用甲肝灭活疫苗或甲肝减

基金项目:国家“十五”科技攻关资助项目(2004BA718B02);国家“973”高科技计划资助项目(2005CB523104)

作者单位:100083 北京大学医学部病原生物学系

毒活疫苗。

关于甲肝灭活疫苗对临床型甲肝的保护效果,曾进行 2 次大的临床试验。其中一次是在泰国进行的,约 4 万名泰国 1~16 岁儿童接种 2 针甲肝疫苗(间隔 1 个月),其保护率为 94% (95% CI: 82~99)。另一次是在美国甲肝高地方性流行的社区进行,约 1000 名 2~16 岁儿童参加了该次试验,接种 1 针甲肝灭活疫苗的保护率为 100% (95% CI: 87~100)。对接种 2 针或 2 针以上甲肝灭活疫苗保护力的持续期限研究表明,疫苗免疫 8 年后,99%~100% 接种者仍具有保护水平的抗体。抗体衰退的动态模型提示,保护的持续期限至少可达 20 年,甚至可能是终生的^[3]。

关于我国甲肝减毒活疫苗的长期保护效果,曾在甲肝高地方性流行区浙江省嵊泗县和椒江区进行了 10 年的随访研究。该两个地区的 1~15 岁儿童普遍接种甲肝减毒活疫苗,其保护率为 100%; 疫苗接种率与甲肝发病率呈明显的负相关; 全人口的甲肝发病率分别下降 94.5% 和 90.3%; 1~15 岁儿童组甲肝发病率分别下降了 96.9% 和 97.9%; 10 年内未发生过甲肝流行^[16]。

目前已有几亿人接种过甲肝疫苗。现行甲肝疫苗的耐受性良好,未发现在统计学上与甲肝疫苗接种有关的严重副反应。其禁忌证是对任何疫苗成分有过敏者。甲肝疫苗可与包括计划免疫在内的所有其他疫苗同时接种。与免疫球蛋白同时接种也并不明显影响甲肝保护性抗体的产生^[3]。

2. 美国和以色列的甲肝疫苗免疫策略: 1995 年美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准甲肝灭活疫苗。1996 年美国免疫实践咨询委员会(ACIP)提出对高危人群和发病率最高的社区儿童接种甲肝疫苗^[17]。虽然此种免疫策略可降低高危人群和发病率最高社区的甲肝发病率,但对全国甲肝发病率的影响有限,因大部分甲肝患者不是发生在这些人群,而是发生在其他社区。因此,1999 年美国 ACIP 提出甲肝疫苗新的免疫策略,除继续对高危人群接种甲肝疫苗外,建议对甲肝发病率高于全国平均发病率 2 倍及以上的 11 个州儿童常规接种甲肝疫苗,而对发病率高于全国平均水平但不到 2 倍的 6 个州儿童考虑接种甲肝疫苗^[5]。实施这一免疫策略后,美国全国的甲肝发病率明显下降,2004 年美国全国报告的甲肝总病例数为 5683 例(1.9/10 万),如将漏报计算在内,估计为 24 000 例急性临床型甲肝,较发

病率最低的 1992 年降低 79%。由于实施上述免疫策略,美国甲肝的流行病学特征也发生了如下变迁: ①20 世纪 90 年代时儿童甲肝发病率明显高于成人,实施儿童甲肝疫苗常规免疫后,各年龄组的甲肝发病率相似。②在接种甲肝疫苗地区,民族/种族甲肝发病率差异减少,例如在印地安人和阿拉斯加本土人的甲肝发病率较接种疫苗前下降 99%,与其他民族/种族几乎相同或更低。在这一时期西班牙人的甲肝发病率也下降 87%,由 1990-1997 年的 20.6/10 万降至 2004 年的 2.7/10 万。③既往的甲肝发病率地区差异消失,自 2001 年以来接种甲肝疫苗州的甲肝发病率与美国其他州几乎相同。历史上甲肝发病率高的地区由于接种甲肝疫苗,其发病率明显下降;自 1999 年后,大部分甲肝病例发生在历史上发病率较低但未实施儿童甲肝疫苗免疫的州。如 2004 年 5683 例甲肝病例中,2/3 来自未实施儿童甲肝疫苗免疫的州^[5,18]。

因此,2005 年美国 ACIP 提出如下建议^[19]: ①所有儿童应于 1 岁时(即 12~23 月龄)接种甲肝疫苗;②甲肝疫苗免疫应按照正式批准的程序进行,并纳入儿童和青少年的常规免疫,如儿童在 2 岁时尚未接种,应在下一次随访时接种;③对 2~18 岁儿童已有甲肝疫苗免疫计划的州、县和社区应继续保持原来的免疫计划,并加强对 1 岁儿童甲肝疫苗的常规免疫,不是取代而是扩大对儿童的免疫范围;④在无甲肝疫苗免疫的地区,应对未接种甲肝疫苗的 2~18 岁儿童进行补种,对甲肝发病率升高和儿童或青少年中发生甲肝暴发的地区应特别予以重视;⑤应继续保持对高危人群的甲肝疫苗免疫。

以色列自 1999 年起对 18~24 月龄儿童普种 2 针甲肝疫苗。2001-2002 年以色列甲肝疫苗第一针总的覆盖率为 90%,第二针为 85%。1993-1998 年以色列甲肝平均年发病率为 50/10 万。在 1999 年以前,即在以色列实施儿童甲肝疫苗免疫前,犹太人的甲肝发病率已开始下降,而非犹太人未见下降。但在 18~24 月龄儿童中实施甲肝疫苗常规免疫后,该两种人群的甲肝发病率均明显下降。2002-2004 年期间,以色列全国报告的有甲肝疫苗接种记录可查的 433 例甲肝患者中,424 例(97.9%)为未接种或未接种 2 针甲肝疫苗者;此期间的甲肝年发病率为 2.2/10 万~2.5/10 万,与 1993-1998 年平均发病率比较,下降 95% 或以上;1~4 岁儿童的甲肝发病率较接种疫苗前下降 98.2%;其他年龄组的甲肝发

病率也有显著下降,1岁组为84.3%,5~9岁组为96.5%,10~14岁组为95.2%,15~44岁组为91.3%,45~64岁组为90.6%,65岁以上组为77.3%,提示以色列对儿童实施甲肝疫苗免疫不仅对接种者明显有效,而且可产生群体保护,减少甲肝在未接种者中传播^[20]。在美国和欧洲的一些国家,也观察到类似现象^[21,22]。

3. 世界卫生组织(WHO)关于甲肝疫苗免疫策略的建议:WHO认为,在甲肝高地方性流行的国家,10岁以前已普遍感染HAV,在这样的国家,临床型甲肝的公共卫生问题一般较小,不需要进行大规模的甲肝疫苗免疫。但在低地方性流行的发达国家,一些特殊高危人群(如滥用毒品者、同性恋男性、到高危地区旅行者和某些种族或宗教人群)的甲肝发病率较高,对这些人群可建议接种甲肝疫苗。但只对特殊高危人群接种甲肝疫苗的计划对全国甲肝发病率的影响较小,因此,还应对1岁以上儿童进行甲肝疫苗的常规免疫。对中度地方性流行地区,在一般人群中主要是人传人传播(常发生周期性暴发),在这些地区可通过甲肝疫苗常规免疫来控制甲肝。甲肝暴发时是否应用甲肝疫苗免疫,应视社区的流行病学情况及能否及时实施甲肝疫苗免疫计划而定。应用甲肝疫苗控制甲肝在社区的暴发,对小的、相对封闭的社区,如能在暴发的早期迅速接种甲肝疫苗,且各年龄组均能达到高的疫苗覆盖率,则十分有效。但在接种甲肝疫苗同时,应加强健康教育和改善卫生条件^[20]。

4. 甲肝疫苗免疫策略的调整:自90年代初甲肝疫苗被正式批准后,各国先后用其预防甲肝的传播。为了提高其预防甲肝的效果,在甲肝疫苗的免疫策略上作了如下调整:①由只给高危人群接种改为高危人群和儿童常规计划免疫。前已述及,1996年美国ACIP只建议给高危人群和发病率最高的社区儿童接种甲肝疫苗,虽然该两个人群的甲肝发病率有明显下降,但对美国全国的甲肝发病率影响不大,因大多数甲肝患者发生在其他社区人群。因此,自1999年后改为对高危人群和儿童的常规免疫。②由只给2岁以上儿童常规甲肝免疫改为1岁以上儿童计划免疫。由于1995年美国的FDA批准甲肝疫苗只用于2~18岁儿童,因此,在2005年以前,美国只对2~8岁儿童进行甲肝疫苗常规免疫。1999年以色列对18~24月龄儿童普种2针甲肝疫苗,结果发现甲肝疫苗免疫不仅对接种者有很好的保护效

果,而且对其他未接种甲肝疫苗的人群也有群体保护作用,提示对低龄儿童接种甲肝疫苗的重要意义^[20,23]。2005年美国和澳大利亚在1000名健康儿童中进行了一项甲肝灭活疫苗的前瞻性、开放、对照多中心临床试验,结果发现12~23月龄儿童对甲肝灭活疫苗的安全性和免疫原性与2岁左右儿童相同,且100%儿童均产生对甲肝有保护水平的抗体,单独接种甲肝灭活疫苗的不同年龄组儿童的局部及全身反应发生率无差异^[24]。因此,2005年美国FDA批准甲肝灭活疫苗的免疫程序可从12月龄开始。同时,美国ACIP建议:所有儿童于1岁时(即12~23月龄)应接种甲肝疫苗^[19,24]。对2岁以下儿童进行甲肝疫苗免疫不仅有助于保护这部分易感人群,而且也可保护与其密切接触的其他儿童和家庭成员,因这部分儿童感染HAV时,症状常不明显,易传染他人^[23]。

5. 我国甲肝疫苗免疫策略探讨:至今我国尚无统一的甲肝疫苗免疫策略,不同省(市、自治区)根据各自的甲肝流行病学特点及经济承受能力制定了相应的甲肝疫苗免疫策略。有必要对这些甲肝疫苗免疫策略的预防效果进行科学评价。过去对我国儿童是否需要接种甲肝疫苗曾有过争议,有人认为:“我国南方城市卫生经济条件优越,为低发区,人群易感性高;在一定条件下,可发生暴发流行;免疫对象应以青壮年、成人为主”^[24]。现美国和以色列的经验已经证明,即使是在低和中地方性流行地区,除对高危人群接种甲肝疫苗外,还应对1岁以上儿童进行甲肝疫苗的计划免疫^[3,5,6,19,20,23]。

关于我国儿童从何月龄开始接种甲肝疫苗为宜,应根据当地甲肝的流行病学特点、母传抗体对婴儿接种甲肝疫苗的影响,以及与其他同时接种的疫苗相互影响进行综合考虑。对儿童及早接种甲肝疫苗,可保护其不被HAV感染;同时还可提供人群免疫屏障,降低整个人群的甲肝发病率。但如果婴儿接种甲肝疫苗时间过早,其体内的母传被动抗体可能中和疫苗中的HAV抗原,从而降低甲肝疫苗的保护效果^[25];如果过晚,则甲肝发病率可能上升^[26,27]。有人对甲肝高地方性流行区的儿童体内母传抗体消长规律进行了研究,认为儿童适宜的甲肝疫苗免疫时机应为12~24月龄^[28,29]。

我国幅员广阔,各地的甲肝流行病学特点和社会、卫生、经济发展水平差异较大,广大城市地区属甲肝中或低地方性流行地区,而广大农村地区,特别

是西部农村地区,属高地方性流行地区。因此,不同地区的甲肝疫苗免疫策略可能不完全相同,例如西部农村地区,目前是否有必要将甲肝疫苗纳入计划免疫,有待于对疾病负担、疫苗经济学、当地的社会经济条件等多因素进行综合评估才能得出结论。

参 考 文 献

- [1] WHO. Hepatitis A. Accessed July 2000 at <http://www.who.int/entity/csr/disease/hepatitis/en/>.
- [2] 戴志澄, 祁国明. 中国病毒性肝炎血清流行病学调查(下卷). 北京: 科学技术文献出版社, 1999.
- [3] WHO. Hepatitis A vaccines. WER, 2000, 75(5): 37-44.
- [4] 庄辉. 病毒性肝炎的流行病学. 中国计划免疫, 2004, 10(3): 180-181.
- [5] CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2006, 55(RR-7): 1-23.
- [6] CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1999, 48(RR-12): 1-23, 37.
- [7] Andre F, Van Damme P, Safary A, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: Immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. Expert Rev Vaccines, 2002, 1(1): 9-23.
- [8] Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-activated hepatitis A vaccine in healthy children. N Engl J Med, 1992, 327(7): 453-457.
- [9] Vidor E, Dumas R, Porteret V, et al. Aventis Pasteur vaccines containing inactivated hepatitis A virus: a compilation of immunogenicity data. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004, 23(4): 300-309.
- [10] Loutan L, Bovier P, Althaus B, et al. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. Lancet, 1994, 343(8893): 322-334.
- [11] Mao JS, Chai SA, Xie RY, et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. Vaccine, 1997, 15(9): 944-947.
- [12] Black S, Shinefield H, Hansen J, et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. Vaccine, 2004, 22(5-6): 766-772.
- [13] Bell BP, Feinstone SM. Hepatitis A vaccine/Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co., 2004: 269-297.
- [14] Huang DB, Wu JJ, Tying SK. A review of licensed viral vaccines, some of their safety concerns, and the advances in the development of investigational viral vaccines. J Infect, 2004, 49(3): 179-209.
- [15] Van Damme P, Banatvala J, Fay O, et al. Hepatitis A booster vaccination: Is there a need? Lancet, 2003, 362(9389): 1065-1071.
- [16] 庄昉成, 姜器, 龚岳平, 等. 甲型肝炎减毒活疫苗(H₂株)10年流行病学效果观察. 中华流行病学杂志, 2001, 22(3): 188-190.
- [17] CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996, 45(RR-15): 1-30.
- [18] Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA, 2005, 294(2): 194-201.
- [19] Chraton F. US panel recommends young children receive hepatitis A vaccination. BMJ, 2005, 331(7525): 1102.
- [20] Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. JAMA, 2005, 294(2): 202-210.
- [21] Dominguez A, Salleras L, Carmona G, et al. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. Vaccine, 2003, 21(7-8): 698-701.
- [22] Damme PV, Herek KV. Effect of hepatitis A vaccination programs. JAMA, 2005, 294(2): 246-248.
- [23] CDC. Recommended childhood and adolescent immunization schedule — United States, 2006. MMWR, 2006, 54(52): Q1-Q4.
- [24] 徐志一, 赵守军, 欧阳培英, 等. 甲型肝炎疫苗预防效果与应用策略. 中华预防医学杂志, 1996, 30 增刊: 3-5.
- [25] Balayan MS, Alejnic MD, Savinskaja SS, et al. The spread of hepatitis A virus in connection with hepatitis case in children's communities. Bull WHO, 1982, 60(2): 243-251.
- [26] Ginrich GA, Hadler SC, Elder HA, et al. Serologic vestigation of an outbreak of hepatitis A in a rural day-care center. Am J Pub Heal, 1983, 73(10): 1190-1193.
- [27] CDC. Protection against viral hepatitis: recommendation of the immunization Practice Advisory Committee. MMWR, 1990, 39(RR-22): 2.
- [28] Marcello P, Assad S, Angela V, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. Vaccine, 1999, 17(4): 585-588.
- [29] Xu ZY, Zhang Y, Ouyang PY, et al. Interference of maternal antibody with live, attenuated hepatitis A vaccine. Chin Med Sci J, 1999, 14 Suppl: S5-7.

(收稿日期: 2006-10-11)

(本文编辑: 尹廉)