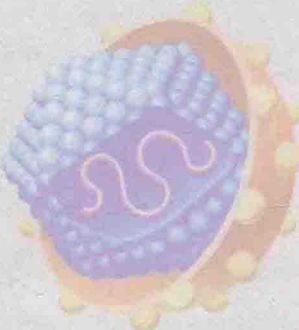




主编 刁连东 徐爱强

甲型病毒性肝炎免疫预防 文献荟萃



上海科学技术出版社

JIAXING BINGDUXING GANYAN MIANYI YUFANG
WENXIANHUICUI

甲型病毒性肝炎免疫预防 文献荟萃

主编 刁连东 徐爱强

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

甲型病毒性肝炎免疫预防文献荟萃/刁连东,徐爱强主编. —上海:上海科学技术出版社,2011.1
ISBN 978-7-5478-0486-5

I. ①甲... II. ①刁... ②徐... III. ①甲型肝炎—预防(卫生) IV. ①R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 153183 号

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张:23 插页:4

字数:529 千字

2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-0486-5/R·156

定价:60.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

甲型病毒性肝炎(甲肝)是一种全球常见的传染病,我国曾是甲肝的高流行区,随着甲肝疫苗的广泛应用和卫生条件的改善,目前我国甲肝的发病率已降至较低水平,但在一些地区仍不时出现暴发。在人类与甲肝斗争过程中,国内外均积累了许多宝贵经验,发表了大量论文,但这些文献都分散在各种期刊中,检索非常不便。为总结甲肝防治的经验,进一步降低甲肝的发病率,并为其他传染病的预防、控制提供借鉴,编者不吝将多年搜集的有关甲肝文献汇编成书。该文集基本上收录了在国内外杂志上发表的有代表性的文献,既有甲肝免疫预防的历史回顾,更有侧重于近年来的最新进展;既有国外使用甲肝疫苗的经验,更有侧重于我国的具体做法,是目前国内唯一的有关甲肝免疫预防的综合性文集,对了解甲肝免疫预防的过去、现在和将来会有很大裨益,是从事甲肝临床、预防、研究人员值得一读的参考书。

本书可供广大医务人员、公共卫生人员、科研人员、疫苗研发人员,以及医学院校卫生专业师生阅读和参考。



序

Preface

甲型病毒性肝炎(甲肝)在全球是一个严重的公共卫生问题。据美国报道,每年因甲型肝炎直接和间接经济损失估计为3亿~5亿美元。1988年我国上海曾发生甲肝暴发,约30余万人发病,直接和间接经济损失约1.2亿元人民币。

自1990年以来,我国甲肝发病率明显下降:1991年为56/10万,2004~2007年分别为7.2/10万、5.6/10万、5.4/10万和5.9/10万,下降约10倍。这主要是与1990年后在儿童中开展甲肝疫苗免疫有关。

近年来,虽然我国甲肝发病率明显下降,但甲肝暴发仍时有发生,特别是在西部地区更为常见。2004~2007年我国共发生154次甲肝暴发,共计发病9197例,其中77.8%发生在高和中发病率地区,且主要发生在中小学校,这与这些地区甲肝疫苗接种率低有关。

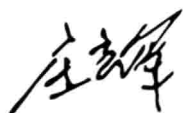
甲肝疫苗免疫是控制本病的成本效益最高预防措施。2007年3月5日温家宝总理在第十届全国人民代表大会第五次会议上提出,将甲型病毒性肝炎、流行性脑脊髓膜炎等15种可以通过接种疫苗有效预防的传染病全部纳入国家计划免疫,从而开创了我国甲肝疫苗免疫的新纪元。

为了深入了解甲肝流行病学、病原学、实验室检测、疫苗生产与应用,以及疫苗的副作用等,刁连东和徐爱强主任编辑了《甲型病毒性肝炎免疫预防文献荟萃》一书,由上海科学技术出版社出版。两位主编

长期从事传染病防控工作,具有深厚的基础理论和丰富的实践经验。他们收集了国内外有关甲型病毒性肝炎免疫预防的最新文献,其中包括甲型病毒性肝炎的流行病学、病原与检测、免疫策略、疫苗研制、疫苗应用、不同类型甲肝疫苗比较、应急接种、不良反应、经济效益、特殊人群免疫、甲乙型肝炎联合疫苗等,内容新颖、系统、全面。本书具有较高的学术水平和实用价值,不仅对从事疾病防控工作的专业医师,而且对从事临床工作的感染科医师,以及高等院校本科生和研究生均有很高的参考价值。

我衷心祝贺本书的及时面世。我相信,本书的出版将极大地推动我国甲肝疫苗的免疫工作。

北京大学医学部



2010年8月



刁连东

江苏省疾病预防控制中心主任医师

社会职位：

卫生部免疫规划专家咨询委员会委员

主要职责：

从事免疫预防工作 30 余年，多次参与卫生部有关预防接种文件和技术方案起草工作。

组织编著或参与编著《计划免疫》、《预防接种异常反应与处理》、《计划免疫与冷链》、《计划免疫学》、《计划免疫中高级培训教材》、《麻疹》、《免疫接种的反应与处理》、《免疫接种知识问答》、《免疫接种与预防疾病》、《预防接种的

实践与管理》等 10 余部专业书籍。

编者按

病毒性肝炎在我国发病率高,流行广泛,给家庭、社会造成沉重的负担,是我国现阶段最为突出的公共卫生问题之一。根据卫生部发布的统计资料,在法定报告传染病中,病毒性肝炎的发病率和死亡率均占首位,年平均发病率为100/10万左右。20世纪80年代和90年代初,在病毒性肝炎中,甲型病毒性肝炎(甲肝)占90%以上。1992~1995年进行的历时3年的全国病毒性肝炎血清流行病学调查标化结果表明,我国甲型病毒性肝炎流行率为80.5%,约有9.7亿人已感染过甲型肝炎病毒。1988年,上海甲肝大流行,持续近1年,波及人数达31万,发病率高达4 082.6/10万,为常年12倍;其中8 647人入院接受治疗,47人病死,其发病人数之多、影响之深、经济损失之大,震惊世界。随着我国经济发展、人民生活水平提高和卫生条件的改善,尤其是20世纪90年代初期和中期先后使用甲肝减毒活疫苗和甲肝灭活疫苗后,我国甲肝发病率大幅度下降,目前全国甲肝发病率在10/10万左右。

在控制甲肝的过程中,各地使用甲肝疫苗积累了很多宝贵经验,发表了大量论文。但是目前仍有许多问题有待进一步研究探索,如甲肝疫苗大规模使用后甲肝流行特征的变化;甲肝减毒活疫苗与灭活疫苗远期免疫效果的比较;甲肝减毒活疫苗与灭活疫苗应急接种的效果比较;甲肝减毒活疫苗与灭活疫苗的成本-效果比较;甲肝疫苗与其他疫苗联合免疫的研究;甲肝减毒活疫苗加强免疫的时机与剂量;甲肝

减毒活疫苗免疫后隐性感染者远期转归的研究等,这些问题都需要在实践中研究解决。编者不吝将多年搜集的有关甲肝文献汇编成《甲型病毒性肝炎免疫预防文献荟萃》一书,其目的在于系统地回顾我国使用甲肝疫苗的研究成果,为进一步完善我国甲肝疫苗的免疫策略提供借鉴,并期望对其他疫苗的使用有所裨益。

甲肝减毒活疫苗与灭活疫苗各有特点,在编选过程中,力求将各自有代表性的文献选录,能够反映甲肝减毒活疫苗与灭活疫苗的研究成果;既有甲肝免疫预防的历史回顾,更有侧重于近年来的最新进展;既有国外使用甲肝疫苗的经验,更有侧重于我国的具体做法,是目前国内唯一的有关甲肝免疫预防的综合性文集,对广大卫生工作者和医学院校师生、科研人员了解甲肝免疫预防的过去、现在和将来颇有裨益。但甲肝免疫预防文献较多,由于篇幅限制,很多有价值的文献不得不忍痛割爱,同时编者水平有限,难免挂一漏万,诚望批评指正。

卫生部免疫规划专家咨询委员会委员 刁连东

2010年8月



徐爱强

山东省疾病预防控制中心副主任、
主任医师

山东大学教授、硕士研究生导师
享受国务院政府特殊津贴专家
山东省有突出贡献中青年专家

社会职位：

卫生部免疫规划专家咨询委员会委员
卫生部证实消灭脊髓灰质炎准备工作委员会委员
中国肝炎防治基金会理事/专家委员会委员
华东地区免疫预防协作委员会副主任委员
中华预防医学会第四届理事会理事
山东预防医学会常务理事兼副秘书长
山东省计划免疫专科学会主任委员
卫生部和山东省突发公共卫生事件国家级应急专家等

另外兼任 8 种国内核心期刊的编委等

主要职责：

参与了多项全国免疫规划政策、方案的制订和培训教材的编写工作。

承担消灭脊灰、麻疹控制、急性脑炎脑膜炎监测等国际技术合作项目 4 项，先后 5 次作为 WHO 临时顾问赴国外短期工作。

承担科研项目 10 余项等。

编者按

提起甲型病毒性肝炎(简称甲肝),国人禁不住就会联想到 1988 年春天上海市甲肝疫情的暴发。短短 2 个月,由于进食被甲肝病毒污染的毛蚶,导致 30 万人罹患甲肝,发病率之高,历史罕见,后果之重,令人震惊,至今对很多人来说仍然记忆犹新,心有余悸。尽管近些年我国甲肝发病总体呈下降趋势,但局部地区流行仍然存在,特别是随着甲肝流行特征的变化,许多专家认为我国仍然存在“甲肝隐患”的挑战,实际上这种担忧并非杞人忧天。

大家知道,甲肝是由甲肝病毒(HAV)引起的一种急性肠道传染病,主要经粪-口传播,也可通过日常生活中的密切接触进行传播。HAV 有排毒在先、发病在后的特点,患者在症状出现之前即可传播病毒。感染 HAV 后,以亚临床型的患者比例最高,约 1/3 为隐性感染,是重要的传染源。显性临床病例又分无黄疸型与黄疸型两种类型,多数患者可在 2 个月内完全康复,且不会产生肝脏长期损坏,但近年发现急性甲肝有迁延不愈者,1988 年上海甲肝流行后期,有 1.5%~18.5% 患者呈慢性病程。甲肝的肝外并发症较多,9.7% 出现皮疹,33% 有蛋白尿,38.6% 可有关节酸痛,可能与 HAV 感染后患者血清中形成的免疫复合物有关,也有一些患者可伴有肝性脑病、再生障碍性贫血、病毒性心肌炎、格林巴利综合征等。此外,甲肝临床表现随年龄增大加重。5 岁以下儿童,绝大多数感染者无明显症状,而成年人多在感染后即出现明显的临床表现;5~14 岁儿童急性甲肝的病死率

仅为 0.4/10 万,但 50 岁以上人群可高达 270/10 万,尤其在某些特殊情况下(如患者同时患有肝硬化、慢性乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎等慢性肝病),HAV 感染可使肝脏严重受损而导致患者死亡。

甲肝是世界性流行的传染病,在甲肝疫苗问世之前,其发病率长期居甲、乙类传染病发病之首,发病数居高不下,全球年均报告新发病例约 150 万例,专家估计实际病例数可能超过报告数的 10 倍。根据 HAV 感染情况,全球分为高、中和低流行区,低流行区在大多数发达国家,中流行区在发展中国家和发达国家的部分地区,高流行区包括非洲、亚洲、中南美洲的部分地区。在高流行区,甲肝的发病以婴幼儿为主,但在低流行区,甲肝的发病成人所占比例较儿童高,即发病年龄有后移现象。目前我国甲肝发病年龄分布仍以儿童为主,但有向大年龄组转移的趋势。近年来随着经济状况改善、生活水准提高,越来越多的年轻人体内不再具有 HAV 抗体,高发区人群也可能伴随人群流动,将病毒带到大城市和发达地区,因此我国潜在着甲肝暴发流行的可能,且这种危险将在较长时期存在。

与其他疫苗针对传染病一样,接种甲肝疫苗是预防和最终控制、消灭该病最有效的手段。我国自 2007 年开始逐步将甲肝疫苗纳入到国家扩大免疫规划,采取以提高儿童甲肝疫苗接种率为主导的防控措施,同时专家还建议其他年龄的易感人群包括成人也应接种甲肝疫苗,以提高抵抗甲肝病毒感染的免疫水平。为了帮助广大疾病预防控制工作人员系统了解甲肝研究和预防控制工作的进展,更加准确、科学、合理地制订当地的防控措施,我们从近些年国内外已公开发表的浩瀚文献中,选取了 100 余篇论著、综述、报告等最新研究成果,既包含甲肝流行病学、病原及其诊断、疫苗免疫策略与应用经验和疫苗经济学等专题内容,也包括甲肝减毒活疫苗和灭活疫苗、甲乙肝联合疫苗等最新进展。相信这本论文集的出版,必将受到广大公共卫生工作者和医务人员的欢迎,对于提高大家的理论和工作水平有所帮助,为推动我国免疫规划工作的发展作出贡献。

值《甲型病毒性肝炎免疫预防文献荟萃》一书出版之际,谨向论文的原作者表示感谢!在本书编辑出版过程中,承蒙各方有识之士鼎力支持,特别是葛兰素史克(中国)投资有限公司提供资助和技术资料,在此一并感谢!

卫生部免疫规划专家咨询委员会委员 徐爱强

2010 年 8 月

目录

Contents

一、病原与检测

(一) 病毒结构

- 甲型肝炎病毒的分子生物学研究进展 / 3
- 中国部分地区甲型肝炎病毒基因型分析 / 8
- 甲肝病毒的核苷酸变异研究 / 15
- 甲型肝炎病毒(L-A-1株)基因型分析 / 19

(二) 检测方法

- 检测抗 HAV 抗体的敏感 ELISA / 25
- 检测 HAV 和抗 HAV 中和抗体的微量细胞病变法 / 26
- 用酶免疫法测定甲型肝炎疫苗接种后的抗体应答 / 27

(三) 免疫机制

- 分泌性抗体免疫力对甲型肝炎病毒感染的作用 / 29
- 甲型肝炎灭活疫苗诱导的细胞免疫和体液免疫应答 / 30

二、流行病学

- 甲型病毒性肝炎的流行现状及预防策略 / 32
- 中国 1990~2006 年甲型病毒性肝炎流行病学特征分析 / 38

- 中国 2004~2006 年甲型病毒性肝炎疫情分析 / 43
- 甲型肝炎的流行病学及免疫策略 / 47
- 中国的甲型肝炎流行及控制 / 52
- 甲型病毒性肝炎爆发文献的系统评价 / 55
- 甲型病毒性肝炎预警指标的探讨 / 59
- 现阶段山东省甲型和乙型病毒性肝炎的免疫策略与实践 / 62
- 山东省 1990~2006 年甲型病毒性肝炎在人群中发病趋势的动态分析 / 65

三、疫 苗

(一) 疫苗研发

▶▶ 灭活疫苗的研发

- 甲肝疫苗制备方法: 灭活疫苗的开发和生产 / 74
- 纯化的甲型肝炎灭活疫苗的纯度评价 / 76
- 甲型肝炎灭活疫苗有效剂量的评价 / 77

▶▶ 减毒活疫苗

- 冻干甲型肝炎减毒活疫苗的研制 / 82
- 冻干甲型肝炎减毒活疫苗稳定性研究 / 87
- 甲型肝炎减毒活疫苗(H₂ 株)的开发研究 / 91

(二) 临床应用

▶▶ 灭活疫苗

- 进口甲肝灭活疫苗免疫原性 / 99
- 灭活甲肝疫苗的保护作用 / 99
- 幼儿普种甲肝疫苗后以色列的甲肝发病率 / 100
- 通过接种 Havrix 预防甲肝: 综述 / 102
- 初次接种后≥24 个月时的灭活甲肝疫苗加强接种 / 105
- 少年儿童甲肝疫苗普种计划的保护效力 / 106
- 旅行者预防甲肝的快速保护作用和疫苗接种 / 107
- 1~2 岁幼儿中的甲肝疫苗免疫接种 / 109
- 两种灭活甲型肝炎疫苗对儿童替换接种免疫效果的初步观察 / 110
- 婴儿接种甲型肝炎疫苗的安全性及免疫原性 / 112
- 甲型肝炎灭活疫苗两种免疫程序的免疫原性比较 / 113
- 贺福立适甲型肝炎灭活疫苗的使用情况及保护效果 / 114

“贺福立适”甲型肝炎灭活疫苗在儿童中应用的免疫效果 / 119

进口甲肝灭活疫苗抗体持久性 / 121

健康儿童中灭活甲肝疫苗免疫原性的随访: 5 年后的结果 / 121

接种福尔马林灭活甲肝疫苗后的甲肝病毒特异性体液和细胞免疫应答 / 122

灭活甲肝疫苗诱导的抗体: 随访和对长期持久性的评估 / 123

甲肝疫苗: 初免后 12 年免疫记忆的间接证据 / 124

一种灭活甲肝疫苗的长期免疫原性和安全性 / 126

国产甲肝灭活疫苗免疫原性 / 129

国产甲型肝炎灭活疫苗的安全性和免疫原性研究 / 129

国产甲型肝炎灭活疫苗在低龄儿童中应用的安全性和免疫原性研究 / 133

甲肝灭活疫苗孩尔来福免疫接种安全性、免疫效果观察 / 137

国产甲肝灭活疫苗抗体持久性 / 141

孩尔来福甲肝灭活疫苗接种幼龄儿童后 3 年抗体追踪观察 / 141

►► 减毒活疫苗

免疫原性 / 146

冻干甲型肝炎减毒活疫苗的副反应和免疫原性观察 / 146

接种甲型肝炎 H₂ 株活疫苗后一年内血清抗 HAV IgG 观察 / 150

冻干甲型肝炎减毒活疫苗 H₂ 株的安全性和免疫原性研究 / 152

冻干甲型肝炎减毒活疫苗的安全性及免疫后血清学效果观察 / 157

免疫持久性 / 161

甲型肝炎减毒活疫苗保护效果与应用策略研究 / 161

不同剂量甲型肝炎减毒活疫苗免疫原性与免疫持久性观察 / 167

接种 3 剂甲肝减毒活疫苗 8 年的免疫学效果 / 172

H₂ 株甲肝减毒活疫苗接种 6 年后血清抗-HAV 调查 / 176

(三) 不良反应

►► 灭活疫苗

甲型肝炎疫苗的安全性: 来自疫苗不良反应报告系统的资料 / 180

中小學生接种孩尔来福甲型肝炎灭活疫苗安全性观察 / 181

►► 减毒活疫苗

日照市中小學生接种甲型肝炎疫苗后不良反应分析 / 184

不同种类甲肝疫苗的副反应及免疫效果评价 / 186

甲型肝炎减毒活疫苗(H₂ 株)的残余毒力及其返祖可能性的研究 / 192

接种甲型肝炎减毒活疫苗引起无症状肝功异常反应 1 例 / 194

接种甲肝疫苗致过敏性休克一例 / 195

(四) 不同类别甲肝疫苗的比较

- 接种甲肝减毒活疫苗和灭活疫苗的儿童中的抗-HAV 免疫应答 / 197
- 甲型肝炎减毒活疫苗与灭活疫苗免疫效果的比较 / 198
- 甲型肝炎减毒活疫苗与灭活疫苗不同免疫程序免疫后 7 年血清学效果观察 / 203
- 甲型肝炎减毒活疫苗和灭活疫苗不同免疫程序效果对比研究 / 207
- 国产甲肝减毒活疫苗(LA-1 株)与进口甲肝灭活疫苗的 2 年免疫效果比较 / 212
- 甲型肝炎灭活疫苗与减毒活疫苗的免疫效果观察 / 217
- 甲型肝炎减毒活疫苗与灭活疫苗免疫后血清学效果观察 / 219

(五) 甲、乙肝联合疫苗

- 甲、乙肝联合疫苗的效力、免疫原性和耐受性综述 / 223
- 甲、乙肝疫苗(Twinrix)在成人中产生的抗体持续 10 年 / 224
- 甲、乙型肝炎联合疫苗的应用研究进展 / 226
- 我国甲型肝炎与乙型肝炎疫苗研究进展 / 231
- 甲乙肝联合疫苗的研究进展 / 236
- 两剂甲、乙型肝炎联合疫苗程序在健康青少年中的免疫原性和安全性 / 242
- 美国甲型肝炎疫苗和乙型肝炎疫苗应用方案 / 243

(六) 疫苗经济学

- 美国儿童常规接种甲肝疫苗的成本效益 / 247
- 阿根廷儿童普种甲肝疫苗的成本效益: 一项动态健康-经济分析的结果 / 248
- 甲型肝炎疫苗免疫的成本效益分析 / 249
- 甲型肝炎疫苗接种流行病学效果和经济效益分析 / 254
- 西安地区甲肝疫苗接种模式与费用效益评价 / 259
- 医院员工接种甲肝疫苗的益处 / 263

四、免 疫 策 略

(一) 一般人群免疫策略

- 主动和被动免疫预防甲型肝炎 / 267
- 甲型肝炎: 制定适合的预防策略 / 286
- 甲肝病毒感染控制指南 / 289
- 建立群体免疫屏障控制甲型肝炎流行的效果研究 / 291
- 美国免疫实施咨询委员会关于甲型肝炎病毒暴露后和国际旅行者预防甲型肝炎的最新建议 / 296
- 美国免疫规划实施咨询委员会推荐在甲型肝炎高发州对儿童进行甲型肝炎疫苗接种 / 298

- WHO 关于甲型肝炎疫苗的意见书 / 300
- 美国 FDA 批准 1 岁以上儿童使用甲型肝炎疫苗 / 303
- 延迟的甲型肝炎疫苗免疫程序在婴儿、儿童和成人中的免疫原性 / 304
- 是否有必要进行甲型肝炎疫苗的加强接种 / 305

(二) 特殊人群免疫策略

- 甲肝疫苗在慢性肝病患者中的安全性和免疫原性 / 310
- 注射吸毒和社会经济学因素对年轻海洛因使用者甲型肝炎病毒感染的影响:
制定免疫政策的依据 / 311
- 慢性 HBV 携带者的甲型肝炎疫苗接种 / 312
- 甲型肝炎疫苗在失代偿性肝硬化患者中的免疫原性 / 313

(三) 减毒活疫苗的免疫程序

- 甲型肝炎减毒活疫苗的免疫效果与免疫策略 / 315
- 甲型肝炎减毒活疫苗(H₂株)不同加强程序的免疫效果 / 320
- 甲型肝炎减毒活疫苗不同免疫程序的长期免疫原性比较 / 324
- 甲型肝炎减毒活疫苗免疫程序的探讨 / 329
- 甲肝减毒活疫苗(LA-1株)两针法的免疫应答 / 331

(四) 应急接种

- 甲肝疫苗预防继发性甲肝感染的效力: 一项随机试验 / 334
- 应用灭活甲型肝炎疫苗控制阿拉斯加地区甲型肝炎暴发的项目 / 336
- 应用甲型肝炎疫苗控制社区内的甲型肝炎暴发 / 337
- 健康成人对甲型肝炎疫苗的抗体应答 / 338
- 甲型肝炎减毒活疫苗在甲型肝炎暴发中的保护效果 / 339
- 甲型肝炎减毒活疫苗暴露后预防效果的观察 / 344