

疫苗使用指南

YIMIAO SHIYONG ZHINAN

主编：肖奇友 主审：陈裕旭 简学武

 湖南科学技术出版社

疫苗使用指南

编写单位：湖南省疾病预防控制中心

主 编：肖奇友

编写人员：(按姓氏笔画为序)

王世清 龙智刚 成赐福

李万军 李放军 宋海晖

张 红 罗述斌 夏 伟

主 审：陈裕旭 简学武

湖南科学技术出版社

疫苗使用指南

主 编：肖奇友

主 审：陈裕旭 简学武

责任编辑：石 洪

文字编辑：刘奇琰

出版发行：湖南科学技术出版社

社 址：长沙市湘雅路 280 号

<http://www.hnstp.com>

邮购联系：本社直销科 0731-4375808

印 刷：长沙鸿发印务实业有限公司

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址：长沙县高桥镇

邮 编：410145

出版日期：2003 年 7 月第 1 版第 1 次

开 本：787mm×1092mm 1/32

印 张：4.875

字 数：105000

书 号：ISBN 7-5357-3730-7/R·834

定 价：10.00 元

(版权所有·翻印必究)

前 言

疫苗是利用病原微生物及其代谢产物,经过人工减毒、灭活或基因工程等方法制成,用于预防传染病的自动免疫制剂。通过对易感者进行疫苗注射,不但保护了个体免受传染病的感染,而且形成的免疫屏障在群体中也限制了病原微生物的传播。接种疫苗是预防、控制、消灭传染病的主要措施。但是,疫苗的使用有科学而又严格的要求,尤其在当前,随着我国“非典”防治工作的深入开展,国家对传染病防治工作日趋重视,群众对传染病的预防更加了解,卫生防疫专业人员更迫切需要了解疫苗使用常识。

《疫苗使用指南》一书对疫苗的发展研究进程、制备原则和程序以及与疫苗有关的微生物学、免疫学进行了通俗易懂的介绍,重点对我国当前使用的二十几种疫苗的接种对象、使用方法、注意事项、禁忌证及其产生的副作用和处理原则等进行了科学的概述,为基层卫生人员尤其是具体从事疫苗接种、管理的专业人员提供了既有一定理论基础,又有疫苗使用操作规程的实用读本。该书的出版发行对疾病预防控制工作有着重要的现实意义。

陈小春

2003年6月

目 录

第一章 疫苗的发展进程.....	1
第一节 疫苗的发展史.....	1
第二节 疫苗的定义和分类.....	4
第三节 联合疫苗的发展与展望.....	6
第二章 微生物学基础	10
第一节 微生物学的发展历程	11
第二节 细菌的形态与生理	14
第三节 病毒学	22
第三章 免疫学基础	28
第一节 免疫系统	29
第二节 抗原和抗体	32
第三节 抗感染免疫	36
第四节 免疫预防	40
第四章 疫苗的制备原则和程序	42
第一节 疫苗的制备原则	42
第二节 疫苗的制备程序	43
第三节 灭活疫苗的制备	44
第四节 减毒活疫苗的制备	46
第五章 计划免疫实施与管理	50
第一节 计划免疫工作实施	50

第二节	计划免疫工作管理	58
第六章	预防接种副反应与处理原则	66
第一节	副反应发生的原因	66
第二节	副反应的类型	71
第三节	常用疫苗所致的变态(超敏)反应	78
第四节	预防接种与免疫缺陷	79
第七章	常用疫苗介绍	81
第一节	卡介苗(BCG)	81
第二节	麻疹减毒活疫苗(MV)	84
第三节	口服脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)	87
第四节	吸附百白破疫苗及相关类毒素制剂	89
第五节	乙型肝炎疫苗	97
第六节	甲型肝炎疫苗	100
第七节	狂犬疫苗	103
第八节	乙型脑炎疫苗	108
第九节	A群脑膜炎球菌多糖疫苗	111
第十节	流行性出血热疫苗	113
第十一节	风疹疫苗	119
第十二节	流感疫苗	121
第十三节	流行性腮腺炎疫苗	123
第十四节	伤寒 Vi 疫苗	124
第十五节	炭疽菌苗	125
第八章	新疫苗介绍	128
第一节	口服轮状病毒活疫苗	128
第二节	口服福氏菌、宋内菌痢疾双价活疫苗(胶囊)	129
第三节	水痘减毒活疫苗	131

第四节	23 价肺炎球菌多糖疫苗	133
第五节	b 型流感嗜血杆菌疫苗	136
第六节	麻疹、腮腺炎、风疹三联活疫苗(M-M-R) ...	138
第七节	A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗	141
第八节	吸附无细胞百日咳、白喉、破伤风 联合疫苗	143

第一章 疫苗的发展进程

随着全球扩大免疫规划(EPI)的成功实施,使其针对传染病的发病率和死亡率大幅度下降,每年减少数百万儿童死亡。通过预防接种来预防、控制、消灭传染病是 20 世纪最伟大的成就之一。预防接种不但保护了个体免受传染病的侵袭,而且在群体中也限制了病原微生物的传播。目前,预防接种正不断扩大其原有的接种对象,即从儿童扩大到人一生中的各个年龄阶段。预防接种也正在深刻改变着其原有的预防本质,即从预防扩大到治疗,以及从对传染病预防扩大到非传染病预防的转变。与昂贵的治疗费用相比,免疫接种是少数能给社会带来经济效益的公共卫生手段之一。同时,人们期待改进现有疫苗的质量或研制更多新型疫苗用于儿童免疫预防,以进一步减少儿童的发病和死亡。由于生物化学、分子生物学、生物工程学等学科理论和实践的迅速发展,为改进和发展疫苗提供了广阔前景。

第一节 疫苗的发展史

世界上最早的生物制品研制始于 1796 年英国的 Edward Jener,从他研制出牛痘苗预防天花至今已有 200 多年的历史,随后疫苗的研制有了飞跃的发展(表 1-1)。疫苗学也从作坊式

的实验室学科发展成了今天的集免疫学、微生物学、生物化学、分子生物学、生物工程学、流行病学、临床医学和卫生经济学等于一体,采用尖端技术及其最新研究成果的综合性学科。改进现有疫苗、研制新型疫苗和开发联合疫苗是当今世界疫苗领域的主攻方向。

表 1-1 人用疫苗的发展历程

时 期	减毒活疫苗	灭活疫苗 (病毒疫苗)	纯化蛋白或 多糖疫苗	基因工程疫苗
18 世纪	天花			
19 世纪	狂犬病	伤寒、霍 乱、鼠疫		
20 世纪前	卡介苗 黄热病	百日咳 (全细胞)、 白喉、破伤 风、流感、立 克次体		
第二次世界 大战后	脊髓灰质 炎(口服)、 麻疹、流行 性腮腺炎、 风疹、腺病 毒、伤寒 (TY21a)、水 痘、轮状病 毒(重配)	脊髓灰质 炎(注射)、 狂 犬 病 (新)、脑膜 炎球菌、流 行性乙型脑 炎、甲型肝 炎、森林脑 炎	肺炎球 菌、脑膜炎 球菌、b 型流 感嗜血杆菌 (HibPRP)、 乙 型 肝 炎 (血源)、伤 寒(Vi)、无 细胞百日咳	乙型肝炎 (重组酵母 或中国仓鼠 细胞)、百日 咳类毒素

我国从 1919 年开始生物制品的研究、生产和使用,发展到现在,已经形成比较完备的生产体系和流通网络,能生产各类生

物制品数百种,其中用于预防传染病的疫苗有 20 余种,每年可为社会提供约 9 亿人份的预防制品。特别是建国以后,我国生物制品事业逐步走上轨道,不断研制出人民急需的疫苗(表 1-2)。20 世纪 80 年代血源性乙型肝炎疫苗问世后,20 世纪 90 年代初又研制出基因工程乙型肝炎疫苗。甲型肝炎减毒活疫苗、伤寒(Vi)纯化疫苗、流行性出血热疫苗、风疹疫苗、无细胞百白破疫苗、轮状病毒疫苗、痢疾疫苗、A+C 群流脑疫苗、麻腮风三联活疫苗等也相继研究成功。b 型流感嗜血杆菌多糖疫苗、新型的霍乱疫苗、爱滋病疫苗以及百白破混合制剂+基因工程乙型肝炎疫苗等联合疫苗,包括 Sars 疫苗等都在加紧研究当中。

表 1-2 建国以来我国疫苗的发展概况

年 代	新 疫 苗
20 世纪 50 年代	卡介苗、鼠疫活疫苗、布氏活疫苗、炭疽活疫苗、钩端螺旋体疫苗、黄热疫苗、斑疹伤寒疫苗、乙型脑炎疫苗、森林脑炎疫苗
20 世纪 60 年代	脊髓灰质炎活疫苗、麻疹减毒活疫苗、组织培养痘苗、乙型脑炎活疫苗、哮喘疫苗
20 世纪 70 年代	脑膜炎球菌多糖疫苗、厌气小杆菌疫苗、狂犬病细胞培养疫苗、流行性腮腺炎活疫苗、I 型单纯疱疹灭活疫苗
20 世纪 80 年代	血源性乙型肝炎疫苗
20 世纪 90 年代	甲型肝炎减毒活疫苗、基因工程乙型肝炎疫苗、无细胞百日咳疫苗、伤寒(Vi)纯化疫苗

第二节 疫苗的定义和分类

一、定义

疫苗是生物制品的一个类别。生物制品是指用微生物(细菌、立克次体、病毒等)及其代谢产物、人或动物的血液等,通过生物或化学方法加工制成,用于预防、治疗、诊断特定传染病及其他疾病的免疫制剂。而疫苗则是利用病原微生物及其代谢产物,经过人工减毒、灭活或基因工程等方法制成,用于预防传染病的自动免疫制剂。过去曾习惯把用细菌菌体本身制备的称菌苗;把用病毒或立克次体制备的称疫苗;把用细菌外毒素经甲醛脱毒制备的称类毒素。近年来,由于科学技术的发展,已开始应用提纯抗原和人工合成有效抗原的方法制造免疫预防制剂。因此,如果仍沿用以往的名称,就很难准确地、完整地概括各种形式的免疫预防制剂的本质,且国际用语中无疫苗、菌苗之别,加之世界卫生组织(WHO)扩大免疫规划(EPI)培训教材中,都把计划免疫所使用的生物制品称为“疫苗(vaccine)”。为避免名词和概念上的混乱,各种免疫预防制剂统称为“疫苗”。

二、分类

疫苗分类的方法很多,大体上可以分为以下几类(表 1-3)。其中最基本的分类方法,是按性质分为灭活疫苗和活疫苗两类。

灭活疫苗是用免疫原性强的病原微生物或其代谢产物,经培养繁殖,或接种于动物、鸡胚、组织、细胞生长繁殖后,采取物理的、化学的方法使病原微生物失去致病能力,但仍保留其免疫原性;或应用提纯抗原和人工合成有效抗原的方法而制成的疫苗。灭活疫苗通常用于皮下接种,它进入人体后可直接引起免

疫应答,但不能生长繁殖,相对比较安全、稳定;但常需多次注射,才能产生比较牢固的免疫力,如百白破混合制剂(DPT)、流行性乙型脑炎疫苗等。

表 1-3 疫苗的分类

分类的方法	名 称
按性质划分	分灭活疫苗(流行性乙型脑炎疫苗等)、活疫苗[卡介苗(BCG)]、重组基因工程疫苗(重组酵母基因工程乙型肝炎疫苗等)
按剂型划分	液体疫苗[百白破混合制剂(DPT)等]、冻干疫苗(冻干 BCG 等)
按成分划分	全菌体(病毒)疫苗(伤寒疫苗)、亚单位疫苗[A 群脑膜炎球菌多糖疫苗、无细胞百日咳等]
按品种划分	单价疫苗[麻疹疫苗(MV)]、多价疫苗(DPT)
按含吸附剂划分	吸附疫苗(吸附 DPT)、非吸附疫苗(MV)
按使用方法划分	注射用、划痕用、口服用、喷雾用

活疫苗是用弱毒、但免疫原性强的病原微生物及代谢产物,经培养繁殖,或接种于动物、鸡胚、组织、细胞生长繁殖后制成的疫苗,也称为“减毒活疫苗”。它接种于人体后,在适当的组织系统中产生一定的或短暂的增殖,类似一次轻型的人工自然感染过程,从而引起与疾病相类似的免疫应答,但不会发病。它在体内作用时间长,往往只需接种 1 次,即可产生较牢固的免疫,如卡介苗(BCG)、麻疹疫苗(MV)、口服脊髓灰质炎疫苗(OPV)。灭活疫苗与活疫苗的优缺点如表 1-4。

活疫苗与灭活疫苗各有所长,在选择使用时应权衡利弊,慎重取舍。如 20 世纪 50 年代中期,脊髓灰质炎灭活疫苗(IPV)和减毒活疫苗(OPV)相继问世后,至目前为止,究竟是使用活

疫苗,还是使用灭活疫苗,一直是长期争论不休的问题。

表 1-4 活疫苗与灭活疫苗的比较

	活 疫 苗	灭 活 疫 苗
优 点	1. 只需 1 次免疫,类似自然感染过程 2. 在体内停留一个时期,增殖产生大量抗原,从而产生广谱免疫 3. 免疫效果较牢固,可形成局部和全身免疫 4. 可采取自然感染的途径进行免疫	1. 制造简单,直接用人工繁殖获得病原微生物,经灭活后作为抗原 2. 能杀灭任何可能污染的生物性因子 3. 可制成多价制品 4. 较稳定,易于保存运输
缺 点	1. 在体内有毒力返祖的潜在危险性 2. 可能形成潜在感染或传播 3. 疫苗中有可能污染不利的因子 4. 不稳定,不易保存和运输 5. 病毒可能干扰免疫	1. 在灭活过程中可能损害或改变有效的抗原决定簇 2. 产生免疫效果维持时间短,不产生局部抗体 3. 可能产生毒性或潜在的对机体不利的免疫反应 4. 需多次注射,需抗原量大,成本高

第三节 联合疫苗的发展与展望

当代疫苗的发展趋势是简化免疫接种,增强免疫效果,提高预防接种效益。生物技术的快速发展使基因工程疫苗不断出现;蛋白质提纯技术的进步,纯化的亚单位疫苗为联合免疫提供了有利条件,还可将不同抗原偶联制成结合疫苗;应用基因工程

技术可构建多价活疫苗等。同时,研制和开发联合疫苗、基因工程疫苗、亚单位疫苗、合成疫苗、免疫球蛋白载体疫苗、核酸疫苗将是今后疫苗发展的方向。

从 20 世纪 70 年代中期实施 EPI 以来,每年至少可以挽救 320 万儿童的生命,如使用新疫苗还可再使 500 万~600 万儿童免于死亡。为此,1990 年在召开世界儿童问题首脑会议期间,从事疫苗学的专家们在纽约聚会,讨论了由 UNICEF、联合国开发计划署(UNDP)、洛氏基金会、世界银行和 WHO 5 个国际组织联合提出的发展儿童疫苗的国际行动草案,发表了全球儿童疫苗计划(CVI)的《纽约宣言》。对此,世界儿童问题首脑会议号召全世界加速应用现代科学技术,发展新的更好的儿童疫苗,为推动 CVI 活动,成立了组织机构,明确了理想的儿童疫苗要求,提出了实施计划的目标和采取的技术路线和方法。

CVI 提出研究开发的儿童疫苗,即在出生后接种 1 剂疫苗可预防多种疾病。对未来理想疫苗的要求是:采用新技术使多种抗原成分联合,可在出生早期接种,只需接种 1~2 次,能有效地预防严重危害儿童生命的多种疾病;能口服,可在热带温度下运输贮存;价廉,技术可转让,在发展中国家能进行生产;安全有效,接种方便,有效率接近 100%。

CVI 的其他近期目标还有,应用现代技术改进 EPI 疫苗;评估目前已有疫苗加入 EPI 的可行性;鼓励发展新疫苗,以预防发病率和死亡率高的儿童疾病;促进新的和改进的疫苗用于常规免疫。

随着疫苗品种和接种次数的增多,增加了疫苗管理的困难,给儿童、家长及医护人员带来许多不便。因此,研制联合疫苗,用较少的接种次数来预防更多的疾病已成为目前研制的方向。联合疫苗已有 50 多年历史,最早使用的联合疫苗有伤寒、副伤

寒甲乙联合疫苗和伤寒、副伤寒甲乙和破伤风类毒素联合疫苗及伤寒、副伤寒甲乙、霍乱、破伤风类毒素联合疫苗。这些联合疫苗在世界各国军队中推广使用,获得了满意的防病效果。在儿童免疫方面,自 20 世纪 40 年代起即开发使用联合疫苗,如表 1-5 所示。

表 1-5 儿童联合疫苗发展简表

年 代	联 合 疫 苗
20 世纪 40 年代	白喉、百日咳、破伤风混合制剂(DTP),三价流行性感冒疫苗,八价肺炎球菌疫苗
20 世纪 50 年代	脊髓灰质炎 I、II、III 型三价活疫苗(OPV)
20 世纪 70 年代	麻疹、流行性腮腺炎、风疹联合疫苗,四价脑膜炎球菌疫苗
20 世纪 80 年代	百白破-脊髓灰质炎 I、II、III 型灭活疫苗(DTP-IPV)
20 世纪 90 年代	百白破-b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(DTP-Hib),b 型流感嗜血杆菌(Hib)、无细胞百日咳疫苗(cP)、乙型肝炎(HB)联合疫苗

为进一步减少免疫接种次数,国内外开展了几种联合疫苗同时接种的研究观察。如在注射 DPT 的同时接种 OPV;在受种者不同部位同时注射麻风腮三联活疫苗(MMR)和 DTP-IPV;在不同部位注射 DPT 和 MMR 的同时接种 OPV。以上研究观察未见接种反应的增强或免疫反应的干扰,说明受种者同时接受多种抗原刺激均有良好的免疫应答,提示研制含有多种抗原的新型联合疫苗有良好前景。

目前现有的联合疫苗(DPT-Hib、DPT-IPV、DTP-HB 疫苗以及 DPT-Hib-IPV)都是以 DPT 为核心,加上其他抗原而组成

的。近 10 年来,由于成功研制了联合乙型肝炎(DPT-HB)和结合 Hib(DPT-Hib)疫苗,联合疫苗的开发正朝着“全包括”联合疫苗的方向发展,如 DPT-Hib-IPV-HB 疫苗。另外,新开发的抗原也被用来代替“传统”联合疫苗中的抗原,如在 DPT 中用无细胞百日咳代替全细胞百日咳。将现有疫苗组成联合疫苗,同时保持原有单种疫苗组分的安全性和有效性,实为一种艺术,当然更多的是挑战。现有联合疫苗可分为两大类:一类是多疾病联合疫苗,它包含多种单个疫苗来预防多种疾病。组成这种联合疫苗的单个疫苗通常是分别开发在先,联合在后(无细胞百日咳除外)。另一类是多价(Multivalent)联合疫苗,包含了同一种细菌或病毒的不同亚型或血清型。这些血清型在疫苗开发时就联合在一起,未曾分开。

第二章 微生物学基础

微生物是存在于自然界的一大群体形微小、结构简单、肉眼直接看不见,必须借助光学显微镜或电子显微镜放大数百倍、数千倍,甚至数万倍才能观察到的微小生物。微生物的种类繁多,在数十万种以上。按其大小、结构、组成等,可分为三大类。

1. 非细胞型微生物:这是最小的一类微生物,无典型的细胞结构,无产生能量的酶系统,只能在活细胞内生长增殖。核酸类型为 DNA 或 RNA,两者不同时存在。病毒属此类。

2. 原核细胞型微生物:这类微生物的原始核呈环状裸 DNA 团块结构,无核膜、核仁。细胞器很不完善,只有核糖体。DNA 和 RNA 同时存在。这类微生物众多,有细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体和放线菌。后五类的结构和组成与细菌接近,故从分类学观点,将它们列入广义的细菌范畴。

3. 真核细胞型微生物:细胞核分化程度高,有核膜和核仁,细胞器完整。真菌属此类。

微生物在自然界的分布极为广泛,在人类、动物和植物的体表,以及与外界相通的人类和动物的呼吸道、消化道等腔道中,亦有大量的微生物存在。正常情况下,这些微生物绝大多数对人类和动物、植物是有益的,而且有些是必需的。例如,定植在肠道中的大肠埃希菌等还能向宿主提供必需的维生素 B₁、维生素 B₂、烟酸、维生素 B₁₂、维生素 K 和多种氨基酸等营养物质。