

IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASE

感染性疾病的

免疫预防



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

PREVENTION AND CONTROL OF INFECTIOUS DISEASE

感染性疾病的

病原预防

中国疾病预防控制中心

感染性疾病的免疫预防

IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASE

编 著 连文远 陈海平 宋继萍

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

感染性疾病的免疫预防/连文远等编著. —北京: 人民卫生出版社, 2010. 3

ISBN 978-7-117-12461-4

I. 感… II. 连… III. ①感染—疾病—预防 (卫生)
②性病—预防 (卫生) IV. R4 R759.01

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 220343 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

感染性疾病的免疫预防

编 著: 连文远 陈海平 宋继萍

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 9.5 插页: 4

字 数: 255 千字

版 次: 2010 年 3 月第 1 版 2010 年 4 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12461-4/R·12462

定 价: 29.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序

疫苗接种作为传染病预防的一种手段已被广大公众所认可。中国实施免疫规划已有 30 余年,各类传统疫苗质量不断改进,新型疫苗不断研发成功并投入使用,使得疫苗可控疾病的发病率不断下降。2008 年国家又进一步扩大免疫规划的范围,为我国实现无脊髓灰质炎状态、逐步消除麻疹以及降低乙型肝炎发病率等起到了至关重要的作用。

随着免疫规划的扩大以及疫苗使用种类的不断增加,疫苗应用中存在的各种安全隐患和应用效果等问题日益受到关注。如何深入探索疫苗免疫接种的理论,科学正确地应用疫苗,深刻分析疫苗发生不良反应的原因,尽量减少由疫苗引发的不良事件就显得格外重要。

本书作者连文远教授是我国著名的流行病学、疫苗学专家,是卫生部免疫专家咨询委员会历届委员,他和他的助手们将多年研究、分析和从实践中汇总的流行病学调查和生物制品临床不良反应观察的宝贵经验编撰成书。本书详尽地回顾了我国免疫预防工作的历程和取得的成就,系统地介绍了我国免疫预防的策略。同时,通过对脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、风疹疫苗和腮腺炎疫苗等主要制品的介绍,对疫苗临床研究方法及存在问题的剖析,阐述了免疫接种的基础程序及接种中存在的问题,分

析了疫苗产生不良反应的因素以及疫苗的安全性及不良反应监测的指导思想和方式方法。本书内容丰富,信息广泛,实用性强。

相信本书会使疫苗研发、生产和使用者从中受益,对疫苗的安全和有效使用起到积极的作用。

封多佳

中国生物集团公司副总经理

天坛生物制品股份有限公司董事长、研究员

2009年夏于北京

前言

用人工免疫的方法预防传染病已为人们所公认,并为实践所证明。20 世纪 80 年代,世界卫生组织(WHO)倡导的扩大免疫规划(expanded program on immunization, EPI)使全世界儿童享受到免疫服务,我国政府也积极响应,使我国免疫预防工作得到了进一步发展。国家把实施儿童免疫规划作为“九五”、“十五”、“十一五”国民经济发展计划的组成部分。

中国的计划免疫工作取得了举世瞩目的成就,如期完成了国家向国际社会承诺的免疫规划目标,儿童免疫接种率普遍提高,疫苗可预防的疾病发病率大幅度下降。继 20 世纪 60 年代初期,成功地消灭烈性传染病天花后,消除脊髓灰质炎的目标亦如期实现。现今又向着消除麻疹的目标而努力。这些目标的实现,无一不是在我国各级政府的关怀,卫生战线全体同志的辛勤劳动以及有关国际组织的合作和支持下所取得的。

进入新世纪,生命科学的发展,为“疫苗学”提供了丰厚的理论基础,促进了疫苗的快速发展。生物学新技术的应用,创新了多种新疫苗,同时也改造了既往使用多年的老疫苗,致使疫苗的安全性和免疫效果也有所提高。目前,免疫预防工作的发展方向是:不断增加可用疫苗种类,不断扩大免疫预防服务的对象,改善和加强安全、有效接种。为了实现上述目标,更好地指导免疫预防工作实

践,我们参阅了国、内外近期文献以及认为最为实用的内容,编撰成《感染性疾病的免疫预防》一书。全书共 24 章,前 5 章为免疫预防的一般性概述,后 19 章为常用疫苗应用有关问题及相关疾病的病原学及流行病学概要。

本书承蒙原北京生物制品研究所前所长章以浩教授、张永福教授审阅、斧正,并提供了许多宝贵的建议和希望。由于我们水平所限,谬误之处难免,衷心祈望同行们批评指正。

编 者

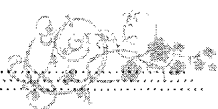
2009 年 8 月

目 录

第一章	中国感染性疾病免疫预防工作成就	1
第二章	疫苗接种的免疫学基础	7
第三章	疫苗免疫预防实施	29
第四章	疫苗的临床研究与效果评价	44
第五章	疫苗的安全性与不良反应监测	55
第六章	脊髓灰质炎的免疫预防	75
第七章	麻疹的免疫预防	91
第八章	乙型肝炎及其免疫预防	104
第九章	甲型病毒性肝炎的免疫预防	133
第十章	流行性乙型脑炎的免疫预防	144
第十一章	风疹的免疫预防	158
第十二章	流行性腮腺炎及疫苗	168
第十三章	水痘与水痘疫苗	182
第十四章	流行性感冒疫苗	196
第十五章	狂犬病及狂犬病的免疫预防	204
第十六章	肾综合征出血热的免疫预防	214
第十七章	黄热病与黄热病疫苗	219
第十八章	天花的预防与消灭	224
第十九章	联合疫苗	235

第二十章 卡介苗与结核病	243
第二十一章 流行性脑脊髓膜炎的免疫预防	254
第二十二章 肺炎球菌疫苗	266
第二十三章 伤寒及伤寒疫苗	272
第二十四章 b型流感嗜血杆菌感染及疫苗	278
主要参考文献	286
附录 常用的被动免疫预防/治疗生物制剂	289

中国感染性疾病免疫 预防工作成就



第一节 中国预防接种 工作的历史回顾

在新中国成立之前,由于经济凋敝,科学、文化落后,生活贫困,给人们的生命健康造成很大的危害。当时的预防接种工作几乎是空白。北洋政府 1919 年 3 月建立中央防疫处,中国至此才有了第一个疫苗生产机构的雏形。到 1948 年,只有 4 个疫苗生产机构和几家私营“血清厂”制造生物制品,但规模都很小,设备简陋,技术力量薄弱,生产方法落后,没有统一的质量标准及质量监督机构,能够生产的疫苗品种和数量也很有限,广大劳动人民根本不可能享受免疫服务,致使天花流行猖獗,其他烈性传染病也得不到有效控制。

新中国成立后,我国政府十分关心人民的健康,预防接种工作也得到迅速普及和发展。

新中国成立初期,党和政府在领导全国人民恢复国民经济的同时,把关心人民疾苦摆在十分重要的位置,并把解决对群众危害最大、发病最多、死亡率最高的传染病确定为当时卫生工作的主要任务。

1950 年后开展了声势浩大的群众性普种天花疫苗运动,1954 年消除了城市天花。同时积极推行卡介苗的预防接种,在重点地区还开展了霍乱疫苗、鼠疫疫苗、斑疹伤寒疫苗、伤寒疫苗和百日

咳疫苗的预防接种工作。使得对人民健康危害最大的天花、鼠疫、霍乱等急性传染病得到有效控制,并于 20 世纪 60 年代初期消灭了天花。天花的消灭,是我国预防接种工作最为辉煌的成就。随着用于儿童预防接种的疫苗品种日益增多,各地逐步将预防接种工作纳入计划管理的轨道。

20 世纪 70 年代中期,据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,在发展中国家(不包括中国),每年约出生 8000 万名儿童,能够享受免疫接种服务的儿童不到 10%。因此,每年有 500 万名儿童死于脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、新生儿破伤风等疫苗可预防的传染病,还有 500 万名儿童因此失明、跛行或导致其他终身残疾。

在全球消灭天花和发达国家成功地控制儿童传染病的经验启示下,1974 年第 27 届世界卫生大会要求各成员国“发展和坚持免疫方法与流行病监督规划,防治天花、白喉、百日咳、脊髓灰质炎、破伤风、结核病等传染病”,开始正式提出扩大免疫规划(Expanded Program on Immunization, EPI)。

在我国,麻疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗、流脑疫苗等新疫苗及一些已应用而未普及使用的百白破等疫苗开始推广使用,新生儿接受疫苗的种类增多,儿童的预防接种需要有一个合理的时间安排。因此,基层卫生防疫人员提出了对疫苗要有计划的进行免疫接种。在 1978 年,卫生部根据群众提出的计划免疫的要求,发文全国,要求 3 年内在全国实施“计划免疫”。

在国际 EPI 活动的推动下,我国于 1982 年制定了《计划免疫工作规划》、《计划免疫工作条例》和《计划免疫工作考核办法》三个文件,同时制定了《儿童免疫程序》。同年,我国正式参与国际 EPI 活动,开展了国际合作。卫生行政主管部门统管所有疫苗可预防疾病和所有的疫苗生产、储运、供应及使用的有关方针、政策、策略、规划的制定和实施。此时,WHO 倡导的 EPI 和联合国儿童基金会(United Nations International Children Emergency Fund, UNICEF)提出的普及儿童免疫(United Children Immunization,

UCD)与我国提出的“计划免疫”其内容和实质大致相同,在一段时间内,三者作为同义语统称为计划免疫。

第二节 我国计划免疫纳入法制轨道

1989年2月21日第七届全国人民代表大会常务委员会第六次会议通过,2004年8月28日第十届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议修订的《中华人民共和国传染病防治法》第十五条规定:国家实行有计划的预防接种制度。国务院卫生行政部门和省(自治区、直辖市)人民政府卫生行政部门,根据传染病预防、控制的需要,制定了传染病预防接种规划并组织实施。规定用于预防接种的疫苗必须符合国家质量标准。

国家对儿童实行预防接种证制度,预防接种实行免费接种。医疗机构,疾病控制机构与儿童监护人应互相配合,保证儿童及时接受预防接种,具体办法由国务院制定。

这是我国首次以法律的形式规范预防接种工作。法律明确规定了预防接种是各级政府的工作,这无疑极大地推动了我国预防接种工作的发展。

根据《中华人民共和国传染病防治法》和《中华人民共和国药品管理法》,2005年3月16日国务院第八十三次常务会议通过了《疫苗流通和预防接种管理条例》,以中华人民共和国国务院令的形式颁布,要求自2005年6月1日起施行。

《疫苗流通和预防接种管理条例》将预防用疫苗分为两类:第一类疫苗是指政府免费向公民提供,公民应当依照政府的规定受种的疫苗,包括国家免疫规划疫苗,省(自治区、直辖市)人民政府在执行国家免疫规划时增加的疫苗,以及县级以上人民政府或者其卫生行政部门组织的应急接种或者群体性预防接种所使用的疫苗;第二类疫苗是指由公民自费并且自愿受种的其他疫苗。

《疫苗流通和预防接种管理条例》规范了预防性疫苗的流通和经营资质。依照本条例规定,药品批发企业经批准后可以经营疫

苗,药品零售企业不得从事疫苗经营活动。

省级疾病预防机构应当根据国家免疫规划和本地区预防、控制传染病的发生、流行的需要,制定本地区第一类疫苗的使用计划,并依照国家有关规定负责采购第一类疫苗,同时报同级人民政府卫生主管部门备案。依照国家有关规定采购第一类疫苗。

疫苗生产企业可以向疾病预防控制机构、接种单位、疫苗批发企业销售本企业生产的第二类疫苗。疫苗批发企业可以向疾病预防控制机构、接种单位、其他疫苗批发企业销售第二类疫苗。县级疾病预防控制机构可以向接种单位供应第二类疫苗;设区的市级以上疾病控制机构不得直接向接种单位供应第二类疫苗。

《疫苗流通和预防接种管理条例》对预防接种单位、接种人员的资质、接种规范作了明确规定,对预防接种异常反应作了界定,并规定对异常反应所造成的免疫损伤进行补偿。

第三节 中国计划免疫 工作的主要成就

一、国家所规定的儿童应接种疫苗覆盖率达到高水平

为加强对计划免疫工作的领导,动员全社会对计划免疫工作的支持,经国务院批准,由多部委组成计划免疫工作协调小组,并确定每年4月25日为全国计划免疫宣传日。

1985年我国政府正式承诺:分两步实现普及儿童免疫的目标,即到1988年以省为单位,1990年以县为单位儿童四种疫苗(BCG、OPV、DTP、MV)免疫覆盖率达到85%,并将此目标列为我国国民经济和社会发展的第7个五年计划。

1989年3月,卫生部、UNICEF、WHO联合对中国的计划免疫第1个85%目标进行了审评。按分层组群抽样法,在全国抽取了230个县(区)进行了接种率的调查。全国共调查了48 346人,全程免疫覆盖率为94.05%(88.02%~99.37%)。

1989年8月,全国以县级为单位,在2829个县中随机抽取了284个单位,走访了745 192家住户,调查了59 443名12~24月龄儿童四种疫苗接种率,分别为:BCG 99.12%(97.62%~100.00%)、OPV 97.80%(91.23%~100.00%)、DTP 96.56%(93.33%~100.00%)、MV 97.70%(90.28%~100.00%),四苗全程覆盖率为94.59%(83.46%~100.00%)。

1988年以省为单位、1990年以县为单位、1995年以乡为单位相继实现儿童接种率达85%目标以来,计划免疫针对疾病得到有效控制。2002年完成了无脊髓灰质炎证实,并将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫,计划免疫工作取得很大进展。

二、计划免疫疫苗针对疾病大幅下降

(一) 麻疹

普及儿童免疫的目标实现后,疫苗针对疾病均得到有效控制。麻疹的发病率已下降到10/10万以下,比实施计划免疫前下降了99.9%。近10年来,全国发病率波动在5.0/10万左右,每年报告病例数8万左右,其中大部分集中在经济发展滞后和经济发达地区的流动人群中。发病年龄构成以婴幼儿和小学儿童为主,小于15岁儿童占全部病例数的80%左右。

从1999~2003年各省报告病例数来看,有6个省发病率 $\leq 2.0/10$ 万,12个省在 $2.0/10$ 万~ $5.0/10$ 万,9个省在 $5.0/10$ 万~ $15/10$ 万,4个省 $>15/10$ 万,且均为西部省、自治区。

(二) 乙型肝炎

1985年我国研制成功血源乙型肝炎(乙肝)疫苗,并在全国主要城市推广使用。1992年卫生部颁布了《乙型肝炎疫苗接种实施方案》并要求乙肝疫苗接种向农村推广,1995年卫生部要求新生儿乙肝疫苗城市接种率达到90%,农村达到80%。

20世纪90年代初,我国引进两条酵母基因工程乙肝疫苗生产线并投入批量生产,又研制成功CHO(仓鼠卵巢细胞)基因工程乙肝疫苗,其产量完全满足了国内预防乙肝的需求。卫生部决定

1999 年停止使用血源乙肝疫苗。2001~2005 年我国控制乙肝的规划进入了一个新阶段,卫生部决定消灭脊髓灰质炎后,把乙肝的控制作为免疫规划的重点,争取政府投入资金及国际疫苗和免疫全球联盟项目的支持,为全国所有新生儿提供免费乙肝免疫服务。

20 世纪 90 年代后,乙肝疫苗在国内已广为应用并在婴幼儿中初显预防效果。以疫苗应用较好的北京市和上海市为例,在接种疫苗的小于 10 岁的儿童中 HBsAg(乙型肝炎表面抗原)阳性率由 10%左右下降到 1%以下。据卫生部 2004 年组织的全国免疫规划预防接种率调查,2001~2003 年乙肝疫苗 3 剂接种率分别达到 82.38%、84.19%、89.40%。24 小时内首针及时接种率分别达到 64.8%、66.38%、71.38%,除西部少数 5 个省、自治区外,其他省、自治区、直辖市乙肝疫苗接种率都能达到 80%以上。从最近血清学调查结果显示,接受乙肝疫苗免疫的 1~12 岁人群中 HBsAg 携带率显著低于未免疫人群。

(三) 脊髓灰质炎

我国成功地消除了由脊髓灰质炎野毒株所致的麻痹型脊髓灰质炎病例。

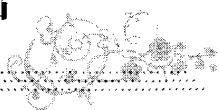
第四节 中国免疫预防

工作的主要任务

为了与国际接轨,我国把“计划免疫”这个词统称为“免疫规划”。今后工作的总目标:逐步推广、使用安全有效的疫苗,不断扩大免疫服务内容,加强对新疫苗免疫策略的研究,建立健全适合我国经济发展和人民健康的免疫服务体系,积极改善免疫服务措施和途径,增加特殊人群和重点人群接受免疫服务的机会,进一步降低疫苗可预防疾病的发病率和死亡率,最大限度地保护人民的健康。具体目标是:巩固和提高儿童免疫接种率,推广、使用安全和有效的疫苗,预防和消除麻疹暴发,到 2012 年将年均发病率控制在 1/100 万以下。

第二章

疫苗接种的免疫学基础



第一节 概 述

在 20 世纪中叶后创立的疫苗学(vaccinology)的内涵是以抗感染免疫为主要目标,达到控制、消除、消灭疫苗可预防的疾病(vaccine preventable disease),并将抗感染免疫扩展到非感染性疾病的预防和治疗。它从免疫学的角度来研究疫苗预防疾病的原理和机制以创新新一代疫苗。

免疫学既是一门古老的学科,也是一门新兴边缘学科。20 世纪初,免疫学属于微生物学的一个部分,现今已发展为多分支的边缘学科。已知高等动物机体内存在实现免疫功能的免疫系统,从器官和结构上可分为“中枢”(初级)和“周围”(次级)器官。中枢器官包括骨髓和胸腺,是淋巴细胞发育成熟的场所。周围器官包括淋巴结、脾脏、肠道相关的固有性免疫和适应性免疫的淋巴组织。

免疫防御、自身稳定和免疫监视是机体免疫系统的三大功能。这些功能的作用形式称为“免疫应答”(immune response)。