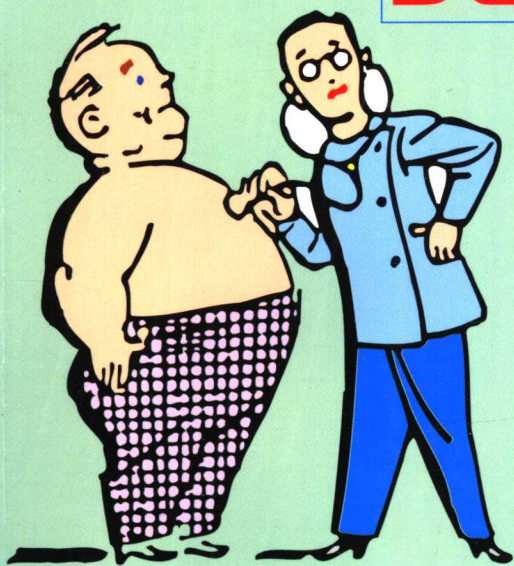




实用

免疫预防

主编 许国章 张学军



复旦大学出版社

实用免疫预防

主编 许国章 张学军

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

实用免疫预防/许国章,张学军主编. —上海:复旦大学出版社,2006.2

ISBN 7-309-04829-6

I. 实… II. ①许…②张… III. 卫生防疫-基本知识
IV. R185

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 139518 号

实用免疫预防

主编 许国章 张学军

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65642857(门市零售)

86-21-65118853(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 贺琦

总编辑 高若海

出品人 贺圣遂

印刷 江苏常熟市华顺印刷有限公司

开本 850 × 1168 1/32

印张 7

字数 175 千

版次 2006 年 2 月第一版第一次印刷

印数 1—3 500

书号 ISBN 7-309-04829-6/R · 927

定价 15.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

主 编 许国章 张学军

副主编 施南峰 项张华 徐来荣 何蓉蓉

编者名单(按章节先后排序)

许国章 陈 玲 盛维萍 曹品元 朱利利

何蓉蓉 项张华 陈 奕 施南峰 边国林

翁阿宝 董红军 倪红霞 张学军 徐来荣

秘 书 陈 奕

序

免疫接种是预防和控制传染病最经济、最有效的手段。1978年我国开始实施儿童计划免疫,在积极参与全球扩大免疫规划活动的同时,建立了完整的预防接种管理体系,先后实现了以省、县、乡为单位的儿童免疫接种率达到85%的目标,使疫苗针对性疾病的发病率大幅下降,取得了世人瞩目的成绩。随着免疫预防工作的不断深入,在提高免疫接种率、扩大免疫服务范围的基础上,规范预防接种行为,提高免疫服务质量,实现安全、有效接种是近年来免疫工作的重点。本书正是在这样的背景下编著并奉献给广大读者的。

本书由多年从事疾病预防控制的专家联合编写。他们将多年的工作实践与理论相结合,收集了国内外免疫预防的进展和策略方面的许多资料,重点介绍了免疫预防实际工作中具体操作规范和常用疫苗的使用要求。各章节重点突出,通俗易懂,实用性强,可作为从事免疫预防工作人员的工作手册,值得各级疾病预防控制中心、基层预防保健人员参考和学习。相信本书的出版会受到广大免疫预防工作者的欢迎,对提高专业人员的业务素质,推动免疫预防工作的规范化管理起到积极的作用。

卫生部免疫规划专家咨询委员会

刁连东教授

2006年1月

前 言

用人工免疫方法预防和控制传染病是人类在同传染病作斗争的实践中取得的最突出的成就,也是预防与控制相关疾病最经济、最有效的手段。随着科学技术的发展和医学的进步,在用于预防疾病的疫苗种类不断增加、接种服务对象不断扩大的同时,对疫苗的安全、有效接种提出了更高的要求。为了进一步提高基层免疫预防技术人员的业务素质、管理能力和工作水平,规范实际操作,我们组织了长期工作在防病第一线的专家,编写了《实用免疫预防》一书。本书共分9章,前两章为基础知识。第三章至第七章重点介绍了免疫预防工作的管理、组织实施、监测与评价、免疫接种的不良反应分类与处理以及各种统计报表,包括在预防接种工作中总结出的经验。第八章介绍了疫苗针对性疾病的暴发与调查处理原则、步骤和方法。第九章收集了19种常用疫苗,并对其作用、使用范围、使用方法与注意事项进行了详细阐述。本书的编写主要突出实际应用,在纳入了目前免疫预防工作全部内容的基础上,又吸收了该领域中新的进展,适用于各级疾病预防控制机构和基层预防保健工作人员学习和参考。

由于知识水平有限,难免有错漏、不足之处,恳请各位读者提出宝贵意见。

许国章 张学军
2006年1月

目 录

第一章 计划免疫概述.....	1
第一节 计划免疫的概念.....	1
第二节 免疫接种的进展及展望.....	5
第二章 免疫学基础理论	10
第三章 免疫预防工作管理	22
第一节 疫苗管理	22
第二节 冷链管理	27
第三节 资料管理	29
第四章 免疫预防工作的组织与实施	36
第一节 接种门诊的建设	36
第二节 接种实施与安全注射	39
第三节 免疫预防的健康教育	51
第五章 免疫预防的监测与评价	57
第一节 接种率的监测与评价	57
第二节 现场样品的采集与运输要求	64
第三节 免疫水平监测与评价	68
第四节 免疫预防针对疾病的监测	69
第六章 免疫接种不良反应分类与处理	80
第一节 免疫接种不良反应分类	81
第二节 免疫接种不良反应的调查与处理	86
第三节 免疫接种不良反应的控制	90

第七章 免疫预防统计报表的填写要求	94
第一节 卫生部统一规定的统计报表	94
第二节 《计划免疫技术管理规程》规定的年报表	112
第三节 其他类报表	116
第八章 疫苗针对疾病的暴发与调查处理	124
第一节 暴发调查处理技术	124
第二节 传染病暴发疫情的调查处理方法	127
第九章 常用疫苗的作用及使用要求	131
第一节 卡介苗	131
第二节 脊髓灰质炎疫苗	140
第三节 百白破疫苗	143
第四节 麻疹疫苗	147
第五节 甲肝疫苗	150
第六节 乙肝疫苗	157
第七节 流脑疫苗	162
第八节 乙脑疫苗	166
第九节 风疹疫苗	172
第十节 腮腺炎疫苗	176
第十一节 狂犬疫苗	178
第十二节 23 价肺炎链球菌疫苗	185
第十三节 水痘疫苗	188
第十四节 流感疫苗	191
第十五节 伤寒 Vi 疫苗	198
第十六节 轮状病毒疫苗	200
第十七节 流行性出血热疫苗	203
第十八节 B 型流感嗜血杆菌疫苗	205
第十九节 痢疾杆菌疫苗	208

第一章

计划免疫概述

第一节 计划免疫的概念

一、概念

预防接种是利用人工制备的抗原或抗体,通过适当的途径进入机体,使机体获得对某种传染病的特异免疫力,以提高个体或群体的免疫水平,从而预防和控制针对传染病的发生和流行。

计划免疫是根据疫情监测和人群免疫状况分析,按照规定的免疫程序,有计划地利用疫苗进行预防接种,以提高人群免疫水平,达到控制乃至最终消灭针对传染病的目的。

计划免疫的基本要素如下。

1. 目的性强 即以控制乃至消灭针对传染病为目的。要达到这个目的,必须具有免疫效果理想的疫苗和高水平的免疫接种率,以及有效的组织实施系统和严密的技术措施来保证接种质量。

2. 有科学的免疫规划和免疫策略 计划免疫的核心是“计划”,因此必须开展调查研究,根据疫情监测和人群免疫状况分析,针对特定的目标人群,制定出最科学、最经济、最有效的免疫规划和免疫策略,确定理想的免疫程序,实施免疫接种。

3. 建立有效的监测、评价和传染病控制系统 为了对计划免疫工作效果进行评价,就必须建立健全疫情报告制度,进行传染病暴发、流行的调查和控制,开展接种率考核、免疫监测、冷链监测、经济效益评价等。

只有具备了这3个基本要素,才能将某种传染病的免疫预防纳入计划免疫的范围。目前我国纳入儿童计划免疫的疫苗有卡介苗(BCG)、脊髓灰质炎疫苗(OPV)、百白破三联混合疫苗(DPT)、麻疹疫苗(MV)和乙肝疫苗(HBV),以预防和控制结核病、脊髓灰质炎、百日咳、白喉、破伤风、麻疹和乙型肝炎等针对传染病。浙江省目前已经把乙脑疫苗、流脑疫苗、麻腮风疫苗(MMR)、甲肝疫苗等纳入了儿童计划免疫管理。

预防接种和计划免疫是免疫预防的两个发展阶段,虽然两者都是通过人工免疫手段来预防和控制所针对的传染病,但计划免疫的范畴远远超过预防接种。长期的实践表明,即使疫苗免疫效果十分肯定,如仅靠免疫,还不能达到消灭传染病的目的。若要消灭某种传染病,必须制定切实可行的免疫规划和免疫策略,提高接种质量,加强传染病的监测和控制传染病暴发、流行的措施。因此,计划免疫所包含的内容更广泛、更明确。预防接种是计划免疫工作的初级阶段和一个重要组成部分,而计划免疫则是预防接种的发展和完善。同时,计划免疫与预防接种比较,还具有接种对象明确、科学性和计划性强、节省疫苗、管理要求高等特点,是比预防接种投资少、效益更高的一项工作。

二、计划免疫工作的重要性

随着社会进步和生物医学技术的发展,人类与疾病斗争的方针、策略和手段更为明确,效果也更为明显。就我国预防和控制传染病而言,与20世纪50年代初期相比,无论是传染病总发病率还是疫苗可预防疾病的发病率均有大幅度下降,并且传染病在总死

亡率死因中的序位也由第1位降至第6位以下,对期望寿命的提高起到了关键性作用。这一成就的取得,计划免疫作为主导措施之一功不可没。现阶段,发展中国家在预防和控制疾病的手段中,特别是疫苗可预防的疾病中,计划免疫是最经济、最方便、最有效的。其重要性表现如下。

- (1) 在控制和消灭疫苗可预防性疾病中发挥了巨大的作用。
- (2) 建立了人群免疫屏障。
- (3) 促进了预防保健网络建设工作的开展。
- (4) 使卫生资源得到了合理、有效的使用等。

三、计划免疫工作的特点

1. 免疫规划的指令性和法规性 “预防为主”是我国卫生工作的方针之一。计划免疫作为控制针对传染病最经济、最方便、最有效的主导措施,一直得到各级政府的重视和支持,并作为政府部门的职能和指令性工作,列入国民经济和社会发展规划。中央和各级地方政府还先后制定法规,使计划免疫工作有了法律保证,计划免疫工作得以依法开展。

2. 性质的福利性、公益性和经营性 我国的社会主义性质决定了计划免疫工作具有福利性、公益性和经营性的特点。计划免疫体现了党和政府对人民的关怀,体现了公民的权利和社会的公平。其福利性表现在国家对计划免疫工作的投资,由计划免疫服务机构转化为多种形态的机构,以无偿服务或不等价服务的形式再分配给需要进行预防接种的人群,从而体现计划免疫是一种社会福利工作;其公益性表现在计划免疫工作是社会保障体系的组成部分,其作用效果可以使公众共享;其经营性表现在社会主义市场经济的大环境中,卫生部门提供服务的使用价值构成了人们必需的生活资料的一个有机组成部分,社会成员在消费这种服务时,一般要采取商品交换的方式,从而体现卫生服务的价值。

3. 影响的国际性和荣誉性 普及儿童免疫、消灭脊髓灰质炎是全球的目标,也是各国政府的一致行动,这使计划免疫工作具备了国际性的特点。我国政府向国际社会承诺了计划免疫工作的目标,实现这些目标关系到我国的国际声誉。

4. 接种对象的公众性和社会性 计划免疫工作服务的对象是社会人群,凡是有儿童的地方都需要提供免疫服务,它的工作范围涉及千家万户。因此,需要动员公众参与,并在有关部门的支持和配合下,才能完成计划免疫工作的各项任务。

5. 组织的严密性和系统性 计划免疫是一项计划性强、实施步骤严密的工作,它是由各级卫生行政部门和疾病预防控制机构共同完成的。每个层次的计划免疫组织都受本单位及同级卫生行政部门的领导,同时又接受上一级计划免疫组织的业务技术指导,从而形成一个计划免疫网络及计划免疫组织实施系统。

6. 管理的科学性和技术性 计划免疫是一门综合性科学,它不仅涉及免疫学、微生物学、流行病学、医学生物制品学、传染病学等自然科学的理论,涉及实验室检测、预防接种、冷链设备维修等技术操作,同时还涉及卫生经济、社区卫生服务、健康教育等社会科学,而这一切都离不开管理。

7. 任务的长期性和艰巨性 实施计划免疫,控制或消灭针对传染病,本身就是一项复杂、艰巨的任务。同时,随着科学的发展,又将会有更多的疫苗用于人类。因此,计划免疫是一项长期、艰巨的任务。

8. 时间的经常性和连续性 计划免疫服务的主要对象是婴幼儿,每天都有新生儿出生,都有新的易感儿出现。因此,必须保证计划免疫工作时间上的连续性和持久性,进行经常的预防接种工作,才能提高和维持人群的免疫水平。

9. 技术的连贯性和特殊性 计划免疫具有多环节性,一环扣一环,互相影响,互相制约,如果其中任何一个环节出现问题,都将

影响计划免疫的全局。因此,要加强对每个环节的管理,保证技术上的连续性,同时要充分考虑到某些问题的特殊性,进行有效的监督和监测,及时反馈,修正计划,以最小的投资去获取最佳的效益。

(许国章)

第二节 免疫接种的进展及展望

世界卫生组织(WHO)在20世纪70年代初就参加和支持免疫接种(主要是疫苗)的研究工作,20世纪80年代曾经成立过疫苗发展规划的组织,其目的是改善病毒和细菌领域的研究状况,致力于研制有关病毒与细菌疾病的疫苗。20世纪90年代初联合国儿童基金会、联合国开发计划署、洛克菲勒基金会、世界银行及WHO共同发起创立了全球儿童疫苗计划(CVI),其目的是提高、协调、促进、开发及引入、改进现有疫苗及研制新疫苗,加强全球儿童免遭各种传染病的侵袭,拯救更多儿童的生命。

一、改进疫苗的质量

1. 增强疫苗的热稳定性 研制耐热疫苗,对疫苗的发送要求可以降低,相对地也提高疫苗的质量。国内对麻疹疫苗、腮腺炎疫苗等已按新规程提高了检定要求,疫苗放置 37°C 7 d,其滴度前后不可低于 $4.0 \text{ Log TCID}_{50}/\text{ml}$,且下降滴度不得超过 $1 \text{ Log TCID}_{50}/\text{ml}$ 。脊髓灰质炎疫苗的热稳定性较差,在冷链条件不好的情况下影响预防效果。研究人员通过改进疫苗保护剂和采取冻干技术来提高疫苗的热稳定性,但均未获得满意的结果。后来采用重水配制疫苗溶液,才得以奏效,使疫苗在 37°C 保存7 d后滴度不见下降。这对全球消灭脊髓灰质炎无疑是令人鼓舞的。另外,这一经验可望对其他疫苗的热稳定性提高有所帮助。

2. 研制出生后即可免疫的疫苗 由于母体抗体的干扰,世界各国均规定婴儿在 8 个月龄或 1 岁接受麻疹疫苗的接种,这对消除和控制全球麻疹的发病有很大困难。为解决这一难题,曾采用过高滴度的 Edmonston-Zagheb 株疫苗给小月龄儿童免疫,但可能因增加了接种的反应性而停止使用。国外在 20 世纪 70 年代初期研制出 b 型流感嗜血杆菌(Hib)疫苗,对 2 岁以下儿童免疫效果不佳,后来改成与蛋白质耦联的结合疫苗,效果明显提高。

3. 提高疫苗效力 有些疫苗的免疫效果不够理想,常需要增加接种次数才能达到免疫效果。目前 1 岁以内的儿童接受 3 次百白破混合制剂的接种;预防新生儿破伤风,育龄妇女也要接受 3 剂以上破伤风类毒素(TT)的接种。为减少接种次数,开发一次性单剂 TT 是目标之一。

为了提高疫苗效力,减轻不良反应,国内外均致力于疫苗的提纯研究,如伤寒 Vi 多糖疫苗的研制,国内外观察 18~24 个月的结果,1 针免疫其保护力可达 70% 左右。目前国内已正式生产供应市场需要。无细胞百日咳疫苗也是一种提纯疫苗,其优点较全菌体疫苗安全,减少不良反应,并和全菌体疫苗同样有效。目前国内已处于推广应用阶段。

4. 增加疫苗抗原型别 1977 年一种 14 个亚型或亚系的肺炎链球菌多糖疫苗问世,但受型别交叉免疫力所限,效果尚不够理想。1983 年一种 23 型疫苗研制成功,取代了 14 型疫苗。目前该疫苗已经进入我国市场。

二、新疫苗的开发和发展前景

近期免疫学的进展,导致新疫苗开发空前迅速。目前国外至少有 10 余种疫苗的开发取得相当进展。大量有希望的新疫苗用现代化技术进行研制开发,这些技术还应用于改进已有疫苗。虽然发展的困难不少,但前景光明。

1. 联合疫苗 联合疫苗与疫苗联合使用的区别在于前者是把多种疫苗同时制备于一个针剂里。现有联合疫苗可分为两类：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。

1943年首次完成了DPT的研制,并于1948年正式上市。这一成功为以后的联合疫苗开发打下了基础。事实上,现有的四联疫苗和五联疫苗都是以DPT为核心,加上其他抗原而组成的。50年来,尤其是近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”联合疫苗发展,如DPT/HIB/IPV/HB。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。

联合数种疫苗抗原的主要目的是在减少注射次数的同时预防更多的疾病。联合疫苗能提供更多的便利,减少运输费用,扩大接种范围,以及具有更好的顺应性。然而,选择联合疫苗抗原不是没有挑战,它必须考虑各个抗原组分的可溶性、物理兼容性和抗原稳定性。另外,联合疫苗必须避免一些潜在的问题,如抗原竞争、表达抑制、不良反应不能加重等。

2. 挑战与发展前景 首先要解决的是联合疫苗终产品的稳定性,要达到2年以上的保存期。联合疫苗中各组分间的化学和物理作用可影响疫苗的免疫应答,其他成分如佐剂、缓冲剂、贮存剂和赋型剂等通常需要重新配伍。多价联合疫苗中这些问题稍微容易解决,因疫苗中含有相同性质的成分,如多糖或同属灭活病毒,其中一个组分的稳定配方通常适用于其他组分,但也需要对每一个组分做专门的试验,以保证成品的理化配伍性和稳定性。活

病毒间可相互干扰,如一个病毒可因激活免疫应答而产生干扰素从而抑制另一个病毒。

临床评价的最终目的是要证实联合疫苗与单种疫苗同样安全,并且联合疫苗的免疫原性在临床上无显著下降。对于多价联合疫苗,通常无单价疫苗作参考对照,其临床考核往往建立在该联合疫苗对所有血清型的总体保护上。这种情况更适合于那些在研究人群中有高发病率的疾病,如轮状病毒。对那些在联合疫苗中各组分发病率不一致的疾病,如小儿肺炎,可用最常见的血清型来评估保护率。对于多疾病联合疫苗,临床研究方案应具备前瞻性、随机性和多试验中心。这一类做几百人至几千人的观察就可以评估出常见不良反应的发生情况,但难以发现罕见的不良反应,因后者的发生率一般在 $1/10\,000$,需要做 3 万名被接种者的观察。

由于现有单种疫苗显著降低了相关疾病的发生率,通常很难评估多疾病联合疫苗的临床有效性,故只能用免疫原性来代替。一些抗原已建立起抗体水平和临床保护性之间的关系,故只需比较联合疫苗和单种疫苗的抗体 GMT 和阳转率。另一些抗原尚未建立起这种关系,需要用不同的血清学试验来比较其抗体应答水平。当观察到联合疫苗组分间有相互干扰(应答增加或下降)时,抗体应答的下降不能在临床保护上有显著意义,也就是不能留下一个过多比例的高危人群。多疾病联合疫苗必须明确标明其组分疫苗的特性,与其他疫苗同时使用的配伍性和接种程序的可塑性。这些问题对以 DPT 为核心的联合疫苗尤为重要,因在一些国家同时存在着含有重叠成分的四联、五联和六联疫苗。另外,联合疫苗根据市场的不同需求也可有不同的包装,如同一联合疫苗可分包装在预填针筒、单剂量瓶和多剂量瓶中。最后,不同的国家免疫接种程序不同,故联合疫苗应有接种程序的可塑性。WHO 推荐在乙肝高发国家 HB 的接种程序是 0、1、6(出生时、1 个月、6 个月)。这与传统的 DPT 接种程序不一致,给 DPT/HB 在这些国家的使用

带来困难。未来联合疫苗的发展将基于区域性流行病学调查,但联合疫苗的使用在发展中国家有不同的成本效益比。市场导向的疫苗开发者应增强与国家免疫计划的顺应性,以便使更多的人群受益于联合疫苗。

(许国章)