

WHO 关于轮状病毒疫苗的意见书 (2013 年 1 月)

龚震宇(摘译), 杨小平(审校)

关键词: 轮状病毒; 疫苗; 腹泻

中图分类号: R512.5

文献标志码: A

文章编号: 1003-9961(2013)07-0606-03

1 流行病学

3~5 岁儿童几乎都会感染轮状病毒。轮状病毒是导致全球年龄 <5 岁儿童发生脱水性腹泻的主要严重原因。低收入国家轮状病毒感染者主要是 6~9 月龄婴儿(80% 是年龄 <1 岁的婴儿), 高收入国家感染者年龄可推迟到 2~5 岁儿童, 但多数仍然发生在婴儿期(65% 是年龄 <1 岁的婴儿)。

亚洲和非洲一些最低收入国家一年四季都有轮状病毒传播, 但是其中 1 个时期或多个时期病毒传播猛烈, 而在一些温带气候的高收入国家, 轮状病毒在冬季呈地区性流行。除了卫生保健系统服务和幼年感染发病的差异外, 这种差异还体现了低、高收入国家的轮状病毒感染的疾病负担不平衡。

2008 年, WHO 估计全球约有 453 000 例(420 000~494 000 例) 轮状病毒胃肠炎(RVGE) 患病儿童死亡, 占所有儿童死亡数的 5%。年龄 <5 岁儿童原因死亡专率为 86/10 万。90% 的轮状病毒感染相关死亡发生在非洲和亚洲低收入国家和卫生保健条件差的地区。国家原因死亡专率范围从 474/10 万(阿富汗) 到 1/10 万(63 个国家)。4 个国家(阿富汗、布隆迪、乍得和索马里) 报告死亡率 >300/10 万。

1986-2000 年轮状病毒疫苗接种前全球每年 >200 万儿童因轮状病毒感染住院。最近 1 份来自 6 个 WHO 地区 and 不同经济水平的 35 个国家有代表性的哨点医院监测报告表明年龄 <5 岁儿童中因轮状病毒感染腹泻入院者平均为 40% (范围 34%~45%)。

2 病原体、疾病和实验室诊断

病原体: 轮状病毒是一类家庭呼肠病毒(Reoviridae)。三层病毒颗粒围绕一个病毒基因组, 该

病毒基因组由 11 个节段的双股 RNA 组成, 由 6 种结构病毒蛋白(VPs) 和 5 或 6 种非结构蛋白(NSPs) 构成遗传密码。在共同感染的宿主细胞内病毒复制可获得 11 个基因节段的重组。基因重组可出现自然界中轮状病毒变异株。已经发现动物和人类基因重组变异株。最外层病毒含有病毒蛋白 VP7 和 VP4, 可诱导宿主产生中和抗体, 是保护性免疫的重要来源。人类轮状病毒至少有 12 种不同的 VP7 抗原(G-型) 和 15 种不同的 VP4 抗原(P-型)。G-和 P-型可自主联合, 需要一种双名法来鉴别病毒株。当前有 5 种 GP 联合体[G1P(8), G2P(4), G3P(8), G4P(8), G9P(8)] 约占全球所有人类轮状病毒感染的 90%, G1P(8) 是最常见的流行株。亚洲和非洲各国数据表明可能有更多的轮状病毒株流行。一个季度到下一个季度, 病毒流行株就可能发生变化, 即使在同一地理区域也如此。不同型号的轮状病毒株通常与疾病严重性不相关。目前, 还不知道轮状病毒毒力的实验室特征。

首次感染轮状病毒后, 数天内在大便和呕吐物中排出的病毒浓度很高($>10^{12}$ /g)。主要通过粪-口途径直接在人与人传播, 或经污染的物体间接传播。

疾病: 轮状病毒感染主要侵袭小肠绒毛末端的成熟肠细胞, 破坏这些细胞, 降低绒毛的吸收能力, 导致腹泻。

轮状病毒感染疾病的临床表现是多样的, 从短暂的稀松粪便到严重腹泻, 伴呕吐引起的脱水、电解质紊乱、休克、死亡等。典型病例, 潜伏期 1~3 d, 突然发热、呕吐、暴发性水样腹泻。如果没有适当补充液体, 就可发生脱水。胃肠道症状通常在 3~7 天后消失, 也可持续 2~3 周。虽然大多数病例可完全康复, 但亦可发生轮状病毒胃肠炎(RVGE) 而导致死亡, 主要是年龄 ≤ 1 岁儿童。

轮状病毒感染目前没有特异性治疗手段, 与其他幼年期腹泻一样, 基础治疗是补液预防脱水, 补锌治疗减少严重性和腹泻期。低渗口服补液盐(ORS) 补液比以往的 ORS 更有效。腹泻期间补充治疗措施包括持续进食, 如果无法获得 ORS, 则可在家中适当进食液体。

作者单位: 浙江省疾病预防控制中心 浙江 杭州 310051

作者简介: 龚震宇 男, 浙江省杭州市人, 主要从事传染病和病媒生物防制工作

通信作者: 龚震宇, Tel: 0571-87115173, Email: zygong0@sohu.com

收稿日期: 2013-05-11

实验室诊断: 轮状病毒胃肠炎的病原诊断需要实验室证实。在大便样本直接检测抗原通常广泛采用酶免疫测试, 但因为敏感性低, 可采用快速简单的乳胶凝集试验。反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测粪便样本敏感性高, 是鉴定病毒株和分型的好方法。

3 保护免疫性

轮状病毒保护性免疫既有体液免疫也有细胞免疫。首次感染后的血清学反应主要是直接抗特异性病毒型的同型反应, 重复感染的后继感染可诱导更广泛的异性抗体反应。

通过每周家访和收集粪便对 200 名墨西哥婴儿到 2 岁幼儿进行了一个监测研究。该研究检测粪便排泄病毒或血清学反应, 结果发现 316 例发生轮状病毒感染, 其中 52% 是首次感染, 48% 为重复感染。曾感染 1、2 和 3 次的儿童与从未感染过的儿童相比, 感染轮状病毒的危险性低(调整 RR 值分别为 0.62、0.40 和 0.34), 发生腹泻的危险也低(调整 RR 值分别为 0.23、0.17 和 0.08)。持续感染者比首次感染者的严重程度低($P=0.02$), 而且第二次感染很可能是别的病毒株型号($P=0.05$)。但是, 印度的一项研究报告却认为重复感染后仍然有产生严重疾病的可能性。

4 轮状病毒疫苗

目前可获得的轮状病毒疫苗是可在人类肠道内繁殖的口服减毒活疫苗。国际市场销售的 2 种口服轮状病毒疫苗是: 单价(RV1) Rotarix 和五价(RV5) RotaTeq。还有 2 种疫苗: 中国兰州生物制品研究所制造的兰州小羊轮状病毒疫苗和越南 Polyvac 制造的 Rotavin-M1 疫苗, 因为国际上还无法获得, 所以这里不讨论。

WHO 的指导方针是确保获得质量好、安全和有效的轮状病毒减毒活疫苗。

4.1 单价人类轮状病毒疫苗(冻干和液体) RV1 是一种起源于 G1P(8) 的口服活疫苗, 是从一个婴儿胃肠炎患者中分离的。该病毒株经过多次组织培养才变成减毒疫苗株, R1X4414 是在 Vero 细胞中繁殖而成的。首先制作为冻干疫苗, 然后用含有相同 R1X4414 株制造液体配方, 形成 2 种: 口服药物敷抹器和可压迫的管子。疫苗应在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 避光保存, 不可冰冻。有效期 3 年。每剂量含至少 $10^{6.0}$ 减毒人类 G1P(8) 型活病毒颗粒悬浮物细胞培养感染剂量中位数。冻干疫苗为 1 ml 配方, 液体疫苗为 1.5 ml 配方。疫苗复原或开启后应立即使用, 如果未立即使用, 可在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存或温度 $< 25^{\circ}\text{C}$ 环境中暂存, 并在 24 h 内用完。

至少间隔 4 周接种 2 剂次疫苗。疫苗制造商认为, 接种首次剂量的婴儿年龄应 ≥ 6 周, 在 24 周前给第 2

剂次。

4.2 五价人牛重组轮状病毒疫苗 RV5 是一种口服疫苗, 含有人牛(WC3)重组轮状病毒株。每剂量(2 ml)疫苗含至少 $2.0 \times 10^6 \sim 2.8 \times 10^6$ 感染单位, 合计剂量不可超过 116×10^6 感染单位。疫苗应在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 避光, 不可冰冻。从冰箱中取出后应立即使用。

制造商推荐接种程序为年龄 2、4、6 个月婴儿分别给 3 剂量。首次剂量因在年龄 6~12 周之间接种, 间隔 4~10 周再给下一剂量。制造商建议所有 3 剂次应在 32 周内接种完毕。

5 轮状病毒疫苗的效力和有效性

新近回顾研究表明, RV1 和 RV5 虽然在儿童高死亡率和成人高或很高死亡率地区显示有效, 但是在儿童和成人死亡率很低或低的地区对预防严重的轮状病毒胃肠炎(RVGE)效果最好。根据 RV1 的 11 次随机对照试验(RCT)和 RV5 的 6 次 RCT 研究回顾表明, 随访 1 或 2 年后, 轮状病毒疫苗在特定人群中预防轮状病毒胃肠炎的效果为 80%~90%。

据多数来自高收入和中等收入国家的观察性研究的描述性回顾和来自工业化国家的系统回顾分析表明, 接种疫苗后发病数显著减少, 并在未接种的年龄较大儿童和成人中形成了部分群体免疫。数据分析也表明在一些高收入国家接种轮状病毒疫苗可推迟季节性发病时间和减少发病数量。

墨西哥和巴西采用 RV1 后观察性研究表明婴幼儿腹泻相关死亡数减少了。墨西哥估计腹泻相关的死亡率下降, 年龄组 < 11 月的婴儿死亡率下降最大, 为 41% (95% CI: 36%~47%)。年龄组 12~23 个月的儿童腹泻死亡率下降 29% (95% CI: 17%~39%)。年龄组 24~59 个月的儿童腹泻死亡率只下降 7% (95% CI: 14%~26%)。巴西一项研究表明, 与疫苗接种前的死亡率预期相比, 疫苗接种后的腹泻相关死亡率下降 22% (95% CI: 6%~44%)。接种率最高的年龄组 < 2 岁的儿童死亡率下降最大, 为 22%~28%。研究期间不符合接种年龄的 2~4 岁年龄组儿童死亡率下降最小, 为 4% (95% CI: 30%~29%)。

6 防护的持续时间

完成的随机对照试验还无法评估 RV1 和 RV5 的有效持续时间。11 个国家对 RV5 的随机对照试验认为在第一流行季度有效率为 98% (95% CI: 88%~100%), 在第二流行季度有效率为 88% (95% CI: 49%~99%)。该研究同时表明疫苗接种后 3 年轮状病毒感染的住院率持续下降。随机对照试验表明, 第二季度随访期间 RV1 对严重疾病的保护效力略微下降, 拉丁美洲从 83%

(95% CI: 67% ~ 92%) 下降到 79% (95% CI: 66% ~ 87%) 欧洲从 96% (95% CI: 90% ~ 99%) 下降到 86% (95% CI: 76% ~ 92%)。亚洲 3 个高收入地区 RV1 随机对照试验表明疫苗对严重疾病的保护率在第 3 年仍然保持 100% (95% CI: 67.5% ~ 100%)。

然而,非洲亚撒哈拉 3 个国家 RV5 研究表明疫苗对轮状病毒胃肠炎严重疾病的保护率为 39.3% (95% CI: 19.1% ~ 54.7%)。接种后第 1 年估计为 64.2% (95% CI: 40.2% ~ 79.4%) 第 2 年为 19.6% (95% CI: 15.7% ~ 44.4%)。

7 疫苗安全和预防措施

最近一项 186 263 人参与的 41 项疫苗有效性和安全性试验的回顾分析表明,疫苗接种组和安慰组没有观察到疫苗接种的不良反应。在南非开展的 100 名 6 ~ 10 周 HIV 阳性婴儿的 RV1 随机对照试验结果发现,3 剂次耐受性良好,可诱导产生令人满意的免疫反应,不会对免疫学和 HIV 病情造成影响。在肯尼亚对 88 名 6、10 和 14 周 HIV 阳性婴儿接种 RV5,对 89 名 HIV 阳性婴儿接种安慰剂的随机对照研究,表明严重和非严重不良反应差异无统计学意义。

在婴儿免疫计划中 RV1 或 RV5 可与其他疫苗同时接种,包括白喉、破伤风类毒素和无细胞百日咳菌苗、脊灰灭活疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗、乙肝疫苗和肺炎球菌结合疫苗等,对各个疫苗的防护免疫反应或安全性方面都没有显著干扰。虽然脊灰减毒活疫苗(OPV)对轮状病毒疫苗的第 1 剂次免疫反应可能有抑制作用,但对轮状病毒疫苗以后的接种剂次不会有持续影响。

8 肠套叠的危险性

批准许可证后监测表明以往市场销售的轮状病毒疫苗可发生肠套叠的危险性,发生率约为 1/万。肠套叠临床表现为间歇性严重腹部疼痛、血便、肠部触摸到团块物以及呕吐等。这种严重和潜在致命的疾病与口服 3 剂次疫苗的第 1 剂次有关,并且在年龄 > 3 月龄的婴儿危险性最大。轮状病毒疫苗接种后导致肠套叠的致病机理,现在仍然缺乏合理解释。

WHO 建议:轮状病毒疫苗应纳入所有国家的免疫计划并优先考虑,特别是在一些轮状病毒胃肠炎相关死亡率高的国家,例如亚洲南部和东南亚、非洲亚撒哈拉等。

轮状病毒疫苗接种应纳入腹泻病预防、治疗的综合性战略。WHO/UNICEF 建议所有儿童应使用低渗容量 ORS 以预防和控制腹泻导致的脱水。儿童使用 ORS 的同时应进行母乳喂养。除了补液外,腹泻儿童生病期间

还要精心喂养。摄取食物可使液体从小肠吸收进入血液可预防脱水,保持营养才能抗感染。儿童还应同时进行锌治疗,可减少腹泻量、病程和严重性。轮状病毒疫苗的引进计划应考虑患病年龄、接种覆盖率、实际接种年龄、估计公共卫生影响和潜在危险性的评价等流行病学问题。还要考虑成本效果评估、是否买得起疫苗、免疫发放系统、具体操作等问题。接种轮状病毒疫苗应确保高接种覆盖率和及时率。

WHO 建议轮状病毒疫苗接种的首次剂量应给 6 周龄的婴儿,然后与百白破疫苗一起接种,确保在自然界感染轮状病毒前对婴儿具有保护作用。

不论是接种时间还是免疫项目,让儿童与百白破疫苗一起接种轮状病毒疫苗有助于时令儿童得到轮状病毒疫苗的有效保护,因为考虑到轮状病毒胃肠炎病例的最适年龄分布,年龄 > 24 月龄的儿童是不推荐接种轮状病毒疫苗的。

在 2 剂次程序中与百白破疫苗同时接种时, RV1 应口服,而且 2 剂量之间应间隔至少 4 周;在 3 剂次程序中与百白破疫苗同时接种时, RV5 也应口服,各剂量之间间隔至少 4 周。早产婴儿应按照免疫程序在实足年龄时同时接种疫苗。

轮状病毒疫苗可与婴儿免疫计划中的其他疫苗同时接种。

除了肠套叠的低危险性外(1 ~ 2 例/10 万),轮状病毒疫苗是安全的,可接受的。

接种轮状病毒疫苗前,应对工作人员培训和教育。虽然轮状病毒疫苗接种的好处超过不良反应,但是仍然潜在肠套叠的风险。各国应确保在护理或照顾老弱病残时,识别脱水或肠套叠的危险征兆,一旦发生,及时诊治。

肠套叠有自然发生的本底率,加上国家免疫计划包括了大量儿童,接种轮状病毒疫苗后有可能发生肠套叠。需要建立哨点对肠套叠基础发病率开展流行病学研究,进一步评估轮状病毒疫苗的安全性。

以前接种疫苗后曾发生严重变态反应、有严重免疫缺陷者是轮状病毒疫苗接种的禁忌证。如果有肠套叠或肠畸形以及急性严重疾病病史,应警惕慎重。正在发生急性胃肠炎的病例或伴有中等以上疾病的发热者,应推迟接种。

应监测轮状病毒疫苗接种的流行病学影响。应选择部分特定国家和特定人群,包括死亡率高的儿童中开展高质量的监测。但是,缺乏人口基础的监测不应阻碍轮状病毒疫苗的引进。

[浙江省疾病预防控制中心 龚震宇 摘译自 WER 2013, 88(5): 49-64 龚训良初校]