

# 传染病与疫苗

## 1. 绪论

### 什么是传染病

- **传染病的定义与历史演变**
  - 宋以前疫病归于广义伤寒范畴，宋以后至明末疫病概念逐渐明确（传染性强），独立于伤寒之外。**传染病是由病原生物引起，具有传染性的疾病**，而感染性疾病是由病原体引起，在入侵处或其它部位生长繁殖。
- **传染病与人类文明的交织**
  - 传染病与战争、饥荒被称为人类历史悲剧的“三剑客”，给人类带来无数悲剧，如玛雅文明、印加文明的消亡，古埃及、古巴比伦、古印度和古罗马帝国的覆灭等。

### 人类对传染病的认识过程

- **传染病对人类的危害**
  - 天花曾是人类恐怖的噩梦，黑死病在 1347 - 1353 年夺走了 2500 万欧洲人的性命，占当时欧洲总人口的 1/3.当时人们尝试了多种方法治疗黑死病，但效果不佳，且欧洲中世纪宗教统治文化使人们将瘟疫原因归结为人类罪孽。
- **发现认识病原体的艰难历程**
  - 1676 年，Leeuwenhoek 首次观察到微生物
  - 1857 年，Louis Pasteur 验证微生物引起酿酒发酵和变质，创立“巴氏消毒法”，并于 1863 年提出人类传染病可能由微生物引起，1877 年开始寻找病原微生物，1879 年发现炭疽病的病原微生物。
  - 1873 年，Robert Koch 发明固体平板分区划线法，首次分离到炭疽杆菌，1884 年提出 Koch 氏法则，证实炭疽杆菌是炭疽病的病原体.此后，众多致病微生物陆续被发现。
  - 1892 年，伊万诺夫斯基发现比细菌小的病原体，1898 年贝杰林克命名为“病毒”。

时间	细菌名称	疾病名称	发现或纯化者
1850 年	炭疽杆菌	炭疽病	雷耶尔；科赫 (1973)
1875 年	麻风杆菌	麻风病	汉森
1878 年	家禽霍乱弧菌	家禽霍乱	佩罗西托；巴斯德 (1879)
1881 年	伤寒杆菌	伤寒	克勒布斯
1882 年	结核杆菌	结核	科赫
1882 年	金黄色葡萄球菌	葡萄球菌感染	奥格斯顿
1883 年	霍乱弧菌	亚洲霍乱	科赫与加夫卡

时间	细菌名称	疾病名称	发现或纯化者
1883 年	白喉杆菌	白喉	克勒布斯与勒夫勒
1884 年	破伤风杆菌	破伤风	尼古拉耶尔
1894 年	鼠疫杆菌	淋巴腺鼠疫	北里柴三郎；耶尔森
1898 年	痢疾杆菌	细菌性痢疾	志贺洁
1956 年	沙眼衣原体	沙眼	汤飞凡

### • 研制疫苗（从经验到科学）

- 人类对免疫和疫苗的经验性认知可追溯至中国东晋医家葛洪所著《肘后备急方》中用狗脑敷贴伤口预防狂犬病的方法，以及唐朝的“人痘苗”预防天花.
- 1796 年，英国医生 Jenner 发明牛痘苗预防天花，1798 年发表相关研究并命名疫苗接种.
- 1889 年，贝林和北里柴三郎合作研究破伤风和白喉治疗方法，1890 年提取抗白喉血清，1891 年用于治疗白喉患儿，开创免疫治疗传染病先河.
- 后来科学家提出“体液免疫”和“细胞免疫”学说，1965 年 Burnet 提出“克隆选择学说”.
- 现代免疫学阐明了疫苗防治疾病的科学原理.

### • 不断出现新的传染病

- 2013 年人感染 H7N9 禽流感、2012 年中东呼吸综合征、2003 年传染性非典型肺炎、2019 年新冠肺炎、2014 年埃博拉出血热、1981 年艾滋病等.新发感染病病原体种类复杂，人畜共患，人群缺乏免疫力，传播途径多样，受社会因素和人类行为影响，具有不确定性.

## 本章重点

1. 掌握传染病的概念.
2. 了解传染病的危害.
3. 了解人类认识传染病的过程及著名人物的贡献.
4. 了解人类认识传染病的过程及著名人物在其中的贡献.
5. 掌握抗体产生的一般规律（解释许多疫苗需要多次接种的原理）.

## 2. 感染与免疫

### 感染的概念

#### • 感染相关定义

- 感染是病原体和人体相互作用、相互斗争的过程
- 传染是病原体从一个宿主个体到另一个宿主个体的感染

- 感染性疾病包括传染病和非传染性感染性疾病，传染病是由病原微生物和寄生虫感染人体后产生的有传染性、可流行的疾病
- 人体初次被感染为首感染，还有重叠感染、重复感染、混合感染等情况。
- **构成传染和感染过程的因素**
  - 包括**病原体、人体和所处环境**
  - **病原体是能引起疾病或传播疾病的媒介，包括细菌、病毒等**，人体免疫功能正常与否影响感染结果。

## 感染过程中病原体的作用

- **病原体致病的相关因素**
  - 病原体能否致病取决于其致病能力和机体免疫功能
  - 致病能力包括侵袭力、毒力、数量和变异性，侵袭力和毒力越强、数量越多、变异性越大，越易致病
  - 病原体传染性、变异性和宿主致死率存在**平衡三角关系**，如天花致死率高但传染性相对低，流感传染性高但致死率低，埃博拉病毒致死率高且传染性低。

## 感染过程中免疫应答的作用

- **免疫应答在感染中的作用**
  - 免疫应答可破坏、清除病原体，抵抗入侵，提供保护性，但也可能导致组织损害，促进发病，产生变态反应
  - 人体对抗传染病有三道防线
    - 第一道是非特异性免疫的体表屏障，包括皮肤和黏膜屏障，有物理和化学防御作用
    - 第二道是非特异性免疫系统，包括白细胞、血浆蛋白等，如巨噬细胞、树突状细胞等，它们有清除病原体、吞噬和递呈抗原等功能
    - 第三道是特异性免疫系统，包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞，分别参与细胞免疫和体液免疫，具有特异性和记忆性。
- **淋巴细胞识别抗原与抗原受体产生**
  - 淋巴细胞通过基因随机重新组合产生不同抗原受体，以识别特定病原体
    - T 细胞表面有 T 细胞受体，具有多样性，遵循克隆选择原则
    - B 细胞表面有 B 细胞受体，一个 B 细胞只识别一种抗原，人体有多种不同 B 细胞产生不同抗体。
- **细胞免疫和体液免疫应答**
  - 细胞免疫中，T 淋巴细胞分为细胞毒 T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞，对抗细胞性抗原如病原体感染细胞、癌细胞等。
  - 体液免疫中，效应 B 细胞合成和分泌抗体，对抗细胞外病原体和毒素，但对进入寄主细胞内的目标作用有限。
  - 抗体有 IgM、IgG、IgA、IgE、IgD 五类
    - IgM 用于感染早期诊断
    - IgG 半衰期长、血清含量高且能通过胎盘。

- 抗原进入机体后刺激 B 细胞增殖分化为浆细胞分泌抗体，初次免疫应答先产生 IgM 后产生 IgG，抗体总量低、亲和力低、维持时间短；再次免疫应答产生的特异性抗体主要是 IgG，潜伏期短、滴度高、持续时间长，因此免疫接种可多次接种加强免疫。
- **感染的一般过程**
  - 一般病毒感染时，白细胞、巨噬细胞先发挥作用，人体唤醒 T 细胞和 B 细胞需 5 - 7 天，树突状细胞递呈抗原，辅助 T 细胞激活巨噬细胞，B 细胞找到认知病毒的 B 细胞后复制并制造抗体，约 3 天后抗体遍布全身扑灭病毒，战斗结束后作战细胞自杀，部分 T 和 B 细胞留存用于下次免疫。

## 感染过程的表现

### 病原体感染谱

#### 一、隐性感染

##### 1. 定义

- 隐性感染又称亚临床感染，是指病原体侵入人体后，仅引起机体产生特异性的免疫应答，不引起或只引起轻微的组织损伤，因而在临床上不显出任何症状、体征，甚至生化改变，只能通过免疫学检查才能发现。

##### 2. 举例

- 例如脊髓灰质炎病毒感染，大多数人感染后不出现明显症状，但可获得对该病毒的免疫力。

#### 二、显性感染

##### 1. 定义

- 显性感染是指病原体侵入人体后，不但引起机体发生免疫应答，而且通过病原体本身的作用或机体的变态反应，导致组织损伤，引起病理改变和临床表现。

##### 2. 举例

- 例如，感染流感病毒后，患者会出现发热、咳嗽、流涕等典型的临床症状。显性感染根据病情缓急可分为急性感染（如急性细菌性痢疾）和慢性感染（如慢性乙肝）。

#### 三、病原携带状态

##### 1. 定义

- 病原携带状态是指病原体侵入人体后，可以停留在入侵部位或侵入较远的脏器继续生长、繁殖，而人体不出现任何的疾病状态，但能携带并排出病原体，成为传染病流行的传染源。

##### 2. 举例

- 例如乙肝病毒携带者，他们没有明显的肝炎症状，但可以在血液、唾液等体液中检测到乙肝病毒，并可能将病毒传播给他人。

## 四、潜伏性感染

### 1. 定义

- 潜伏性感染是指病原体感染人体后，寄生在机体中某些部位，由于机体免疫功能足以将病原体局限化而不引起显性感染，但又不足以将病原体清除时，病原体便可长期潜伏下来，待机体免疫功能下降时，则可引起显性感染。

### 2. 举例

- 例如单纯疱疹病毒感染人体后，可潜伏在三叉神经节或骶神经节内，当机体抵抗力下降时，病毒可被激活，引起口唇疱疹或生殖器疱疹等症状。

感染病谱存在**冰山现象**，即典型患者占比少，大部分为隐性感染等

## 本章重点

1. 掌握感染的概念及构成因素.
2. 掌握感染过程的表现：病原体的概念；病原体感染谱；冰山现象.
3. 掌握感染过程中病原体的作用：病原体引起疾病的两个因素；侵袭力、毒力和变异性；传染性、变异性和致死率之间的关系.
4. 掌握人体对抗传染病的三道防线；了解天然免疫和获得性细胞应答的细胞和各自的特点.
5. 掌握抗体产生的一般规律（解释许多疫苗需要多次接种的原理）.

## 3. 传染病概述

### 传染病的发病机制

- **传染病的发生与发展**
  - 涉及病原体入侵、定植和排出等过程.
- **组织损伤的发生机制**
  - 内毒素为革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖，菌体死亡崩解后释放
  - 外毒素是革兰氏阳性菌及少数革兰氏阴性菌生长代谢过程中释放至菌体外的蛋白质
  - 毒素作用、酶的作用、免疫机制异常及变态反应等均可导致组织损伤，如肝衰竭的“三重打击”机制.
- **重要的病理生理变化**
  - 发热由外源性致热原进入人体后引发一系列反应导致体温调节中枢改变，使恒温点升高.急性期机体还会出现蛋白、糖、水和电解质代谢及内分泌改变等，如急性期蛋白代谢变化，肝脏合成 C 反应蛋白增加，红细胞沉降率加快等.

### 传染病的流行过程及影响因素

- **流行过程的基本条件**

- **传染源**包括患者、隐性感染者、病原携带者和受感染动物，其能将体内病原体排出体外
- **传播途径**有呼吸道、消化道、接触、虫媒、血液和体液、医源性、土壤、母婴传播等
- **易感人群**是对某种传染病缺乏特异性免疫力的人，其数量决定传染病流行规模
- **影响流行过程的因素**
  - 自然因素如地理、气象和生态条件，社会因素如社会制度、经济生活条件和文化水平，以及个人行为因素均对传染病流行过程产生影响。

## 传染病的特征

- **传染病的基本特征**
  - 具有特定病原体，有传染性，具有流行病学特征如散发、流行、大流行、暴发流行等，还有地方性及外来性，且感染后免疫情况不同，如麻疹有持续免疫力，细菌性痢疾免疫力短暂，蛔虫症不产生免疫力。
- **临床表现**
  - **病程发展的阶段性**：包括潜伏期、前驱期、症状明显期和恢复期，部分患者可能出现再燃或复发，如伤寒、疟疾、菌痢等疾病可能有此情况。
  - **常见症状与体征**：发热、皮疹、毒血症状、消化道和神经系统症状等，重症传染病可出现脉搏、呼吸、血压异常。
  - **临床类型**：分为急性、亚急性、慢性，依据临床病程长短、轻重及特点分为轻型、中型、重型、暴发型，还有典型和非典型类型，不同类型在诊断、治疗、流行病学表现和防治措施上意义不同。

## 传染病的诊断

- **流行病学资料**
  - 包括地区、人群和时间分布，如肠道感染病夏秋季好发，呼吸道感染病冬春季好发，虫媒传染病夏季好发，以及好发人群的分布、传染病史和预防接种史等，对诊断有重要意义。
- **临床资料**
  - 通过详细询问病史（如潜伏期、起病缓急、热型、伴随症状、皮疹情况等）和全面体格检查（特别是特有体征，如麻疹的科氏斑、破伤风的牙关紧闭等）获取，具有确诊或高度怀疑某种传染病的价值。
- **实验室及其他检查资料**
  - 一般实验室检查如血常规、血生化、尿常规、脑脊液检查等；病原学检查包括直接检查、病原体培养和分离、特异性抗原和抗体检测、免疫标记技术、分子生物学检查等；还有特殊检查如影像学检查、内窥镜检查、病理活检等，免疫学检查特异性强、灵敏性高。

## 传染病的治疗

- **治疗原则**

- “两个并重”，即治疗与护理、隔离与消毒并重，一般治疗、对症治疗与病原治疗并重。
- **治疗方法**
  - 包括一般治疗及支持治疗（如隔离、消毒、护理、心理治疗）、病原治疗或特异性免疫治疗、对症治疗、康复治疗和中医治疗，治疗目的是促进患者康复并防止病原体传播。

## 传染病的预防

- **管理传染源**
  - 法定传染病分为甲、乙、丙三类共 40 种，实行分类管理
    - 甲类为强制管理烈性传染病（鼠疫、霍乱）
    - 乙类为严格管理传染病（如传染性非典型肺炎、肺炭疽等按甲类时间报告）
    - 丙类为监测管理传染病（如流感、腮腺炎等），同时涉及传染病报告制度、病原携带者处理、接触者检疫措施和动物传染源处理等。
- **切断传播途径**
  - 隔离包括多种类型（如严密隔离、呼吸道隔离等），消毒有用化学、物理、生物方法杀灭或消除致病性微生物的措施，分为预防性消毒和疫源地消毒。
- **保护易感人群**
  - 免疫预防通过接种疫苗（抗原）使机体产生免疫力，1 - 4 周后产生，持续数月或数年；被动免疫采用含特异性抗体的血清或细胞因子，免疫力迅速出现，维持 1 - 2 个月，此外还包括药物预防和个人防护。

## 新发感染病概述

- **基本概念**
  - 新发感染病由新种或新型病原微生物引起，或导致地区性或国际性公共卫生问题，如艾滋病、埃博拉出血热等
  - （再发感染病是曾被控制但又重新流行的感染病，如结核病、疟疾等）
- **流行病学特点**
  - 病原体种类复杂、变异性大，宿主种类多样（约 75% 为人畜共患病），传播速度快、流行范围广（如 SARS 半年内传播至多个国家和地区），传染性强、传播方式复杂（如埃博拉病毒），具有不确定性。
- **流行因素**
  - 生物学因素如病原体变异
  - 自然因素包括气候、生态环境和自然灾害
  - 社会因素如城市化、环境污染、人类生活方式改变、国际旅行与贸易全球化、战争、生物恐怖主义和医源性因素等。
- **防治对策**
  - 完善监督体系、强化疾病管理，加强队伍建设、开展学术研究，促进国际交流、拓展研究领域，合理使用抗生素、积极研发新疗法。

## 本章重点

1. 传染病的一般病理机制.
2. 传染病流行的三个基本条件.
3. 传染病的基本特征.
4. 传染病的临床特征, 尤其是病程发展的阶段性和临床表现.
5. 传染病诊断从哪几方面入手, 常见的实验室和病原学检查手段.
6. 传染病的预防手段, 如何管理传染源, 如何保护易感人群?
7. 新发传染病的流行病学特点有哪些以及流行的因素?

## 4. 疫苗概述

### 疫苗概述

#### • 疫苗的概念

- 疫苗是用病原体及其代谢产物经减毒、灭活或转基因等方法制成, 可诱导机体产生特定免疫力的生物制品统称. 疫苗接种是将疫苗制剂接种人体, 使机体产生特异性抗体和细胞免疫应答, 获得免疫记忆能力, 从而抵抗病原微生物侵袭.

#### • 疫苗作用原理

- 疫苗接种后引发免疫反应, 产生记忆 T 细胞和记忆 B 细胞. 当再次接触同种抗原时, 这两种细胞迅速增殖分化产生效应 T 细胞和效应 B 细胞, 效应 B 细胞产生抗体与抗原结合清除抗原, 效应 T 细胞使靶细胞裂解死亡, 达到清除病毒的作用.

#### • 疫苗保护的两个重要特征

- **免疫记忆**: 疫苗主要通过 B 细胞和 T 细胞依赖产生抗体的机制提供直接保护, 接种疫苗后再次接触病原体时, 免疫系统能更快、更强地产生保护性免疫反应.
- **群体免疫**: 是一种间接保护形式, 当大部分人口通过感染或接种疫苗获得免疫力时, 可为无免疫力人群提供保护, 还可消灭某些疾病. 群体免疫阈值与基本传染数 ( $R_0$ ) 有关 ( $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ ),  $R_0$  越大, 控制流行病越难, 达到群体免疫所需免疫人口比例越高. 不同传染病的  $R_0$  值和群体免疫阈值不同, 如麻疹  $R_0$  为 12 - 18, 群体免疫阈值为 92 - 94%; 新冠病毒  $R_0$  为 1.4 - 3.9, 群体免疫阈值为 29 - 74%.

#### • 疫苗有效免疫反应的基本要素

- 包括疫苗的性质 (免疫原性和免疫记忆性)、免疫剂量、途径、次数及间隔、宿主因素 (年龄、性别、状态、遗传因素) 以及佐剂的应用.

#### • 疫苗的安全性和副作用

- 现有数据表明疫苗是安全的, 但临床试验可能无法发现罕见副作用. 许多国家建立了上市后监测系统, 确保及时发现副作用. 对于免疫缺陷个体, 使用减毒活疫苗受到严格限制.

#### • 疫苗接种面临的挑战

- 欠发达地区基础设施落后, 冷链运输条件无法满足, 财政资源缺乏阻碍疫苗接种



- 发达地区“反疫苗运动”影响疫苗覆盖率
- 某些疾病患病群体少或局部发生，商业发展动力不足，阻碍疫苗研究
- 病原体易突变增加疫苗研发难度.

## 疫苗的发展史

- **古典疫苗**
  - 人痘苗和牛痘苗是古典疫苗，天花病毒稳定，人类是其唯一宿主，牛痘苗高效，接种一次终生免疫，且天花鉴别感染较明确.
- **第一代疫苗**
  - 减毒活疫苗如巴斯德的狂犬病疫苗，通过多种方法降低病原毒性，卡介苗是减毒活疫苗的代表
  - 灭活疫苗如哈夫金研发的霍乱疫苗和鼠疫疫苗，采用灭活处理病原体的方式制备.
- **第二代疫苗**
  - 微生物亚单位疫苗通过物理化学方法提取病原体有效抗原部分制备，包括类毒素疫苗、多糖疫苗、蛋白疫苗和结合疫苗等
  - 基因重组亚单位疫苗利用基因工程技术将编码特定蛋白质的基因与载体重组，在受体细胞中表达制备，如乙肝疫苗、HPV 疫苗.
- **第三代疫苗**
  - 重组病毒载体疫苗将病原体抗原基因插入病毒载体，导入人体细胞表达抗原，刺激免疫应答，如重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）
  - 核酸疫苗包括 DNA 疫苗和 mRNA 疫苗，将外源基因导入体细胞，表达抗原蛋白诱导免疫应答，mRNA 疫苗研发获诺贝尔生理学或医学奖，新冠疫苗是其首次获批上市的应用.

## 疫苗的分类

- **减毒活疫苗**
  - 经过人工减毒处理，保留免疫原性，能模拟自然感染过程，刺激机体产生全面免疫反应，包括体液免疫和细胞免疫，提供长期免疫保护，免疫原性好，但存在安全性问题，对储存和运输要求高，研发周期长.
- **灭活疫苗**
  - 通过物理或化学手段使病原体失去致病性和复制能力，保留免疫原性，安全性高，生产工艺成熟，储存和运输方便，但免疫期较短，免疫剂量大，免疫原性相对较弱.
- **微生物亚单位疫苗**
  - 去除病原体无效或潜在毒性物质，提取纯化有效抗原部分制备，安全性高，免疫效果好，能减少不良反应，但生产技术要求高，成本较高，免疫原性可能较低.包括类毒素疫苗、多糖疫苗、蛋白疫苗和结合疫苗等，如白喉类毒素、破伤风类毒素、流感病毒血凝素和神经氨酸酶、13 价肺炎球菌结合疫苗等.
- **基因重组亚单位疫苗**
  - 通过基因工程技术将编码特定蛋白质的基因与载体重组，在受体细胞中表达制备，具有高度特异性和安全性，生产效率高，能减少不良反应，灵活性强，但生产成本

高，免疫原性可能不足，需要冷链储存和运输。

● **重组病毒载体疫苗**

- 利用基因工程技术将病原体抗原基因插入病毒载体，导入人体细胞表达抗原，刺激免疫应答，高效且能产生长期免疫记忆，适应性强，但存在安全性问题和预存免疫问题，储存和运输要求较高。

● **核酸疫苗（DNA、mRNA）**

- 将编码抗原蛋白的外源基因导入体细胞，表达抗原蛋白诱导免疫应答
- DNA 疫苗生产成本低、安全性高、适应性强、易于储存和运输，但技术挑战和法规监管问题待解决，公众接受度有待提高
- mRNA 疫苗研发和制造快速、高度特异性、安全性高、适应性强，但储存和运输要求高，法规和监管问题需关注。新冠疫苗是 mRNA 技术首次获批上市的应用，mRNA 疫苗在流感、肿瘤等领域也有应用研究。

疫苗类型	原理	优点	缺点
减毒活疫苗	经过人工减毒处理，保留免疫原性，能模拟自然感染过程，刺激机体产生全面免疫反应，包括体液免疫和细胞免疫，提供长期免疫保护	免疫原性好	存在安全性问题，对储存和运输要求高，研发周期长
灭活疫苗	通过物理或化学手段使病原体失去致病性和复制能力，保留免疫原性	安全性高，生产工艺成熟，储存和运输方便	但免疫期较短，免疫剂量大，免疫原性相对较弱
微生物亚单位疫苗	去除病原体无效或潜在毒性物质，提取纯化有效抗原部分制备	安全性高，免疫效果好，能减少不良反应	但生产技术要求高，成本较高，免疫原性可能较低
基因重组亚单位疫苗	通过基因工程技术将编码特定蛋白质的基因与载体重组，在受体细胞中表达制备	具有高度特异性和安全性，生产效率高，能减少不良反应，灵活性强	生产成本低，免疫原性可能不足，需要冷链储存和运输
重组病毒载体疫苗	利用基因工程技术将病原体抗原基因插入病毒载体，导入人体细胞表达抗原，刺激免疫应答	高效且能产生长期免疫记忆，适应性强	存在安全性问题和预存免疫问题，储存和运输要求较高
核酸疫苗（DNA）	将编码抗原蛋白的外源基因导入体细胞，表达抗原蛋白诱导免疫应答	生产成本低、安全性高、适应性强、易于储存和运输	技术挑战和法规监管问题待解决，公众接受度有待提高
核酸疫苗（RNA）	将编码抗原蛋白的外源基因导入体细胞，表达抗原蛋白诱导免疫应答	疫苗研发和制造快速、高度特异性、安全性高、适应性强	储存和运输要求高，法规和监管问题需关注

**疫苗的助攻剂 —— 佐剂**

- **佐剂的定义**
  - 佐剂是本身不具免疫原性，但可增强抗原免疫原性或改变免疫应答类型的物质，如“拉蒙调和物”是最早的疫苗佐剂，多用于灭活疫苗、亚单位疫苗。
- **佐剂发展史**
  - 从 20 世纪 40 年代起，多种佐剂被研发和应用，如 Freund's adjuvant、MF59、AS03 等，不同佐剂在不同时间获批用于人类疫苗。
- **佐剂成分性质分类及机理**
  - 主要分为递送系统类（如铝佐剂、乳液、微粒）和免疫激活类（如 TLR 激动剂）
    - 递送系统类佐剂通过缓释、APC 靶向、淋巴结靶向、抗原交叉递呈等机制发挥作用
    - 免疫激活类佐剂通过 TLRs、cGAS - STING、CLRs 等靶向机制增强免疫反应。
- **佐剂的益处**
  - 包括缓解疫苗供应有限、快速启动免疫反应、扩大和加强抗体反应、加强 T 细胞反应、开发新疫苗、提高安全性等。
- **免疫佐剂的使用原则**
  - 需考虑免疫促进作用、不良反应和安全性以及经济因素。

## 疫苗的研制程序

- **疫苗的设计**
  - 基于抗原组分进行设计与开发，包括减毒活疫苗、灭活疫苗、裂解 / 亚单位 / 多糖 / 类毒素疫苗、合成肽疫苗、基因重组疫苗、核酸疫苗、载体疫苗等多种类型。
- **疫苗的体外检定**
  - 包括理化性质检测（如蛋白质、核酸测定等）、微生物学检测（检测细菌、病毒污染等）、免疫学检测（体外鉴定如凝集试验等，体内鉴定即动物实验）以及疫苗原的标准化。
- **疫苗的效果评定 - 临床前**
  - 建立试验和检测方法评价疫苗免疫原性或生物效价，可采用动物模型或体外实验。体液免疫评价需选择动物品系、建立检测试剂并验证，细胞免疫评价需建立检测方法，必要时建立评价抗体质量的方法。
- **疫苗的效果评定 - 临床**
  - 临床试验分三期
    - 一期评估疫苗安全性、免疫反应和确定剂量
    - 二期进一步评估安全性和免疫效能
    - 三期确定疫苗有效性和安全性。
      - 疫苗效力指在理想条件下疫苗的作用
      - 疫苗有效性指在更广泛人群中的保护效果。

## 疫苗的未来

- **疫苗学中的普遍挑战**

- 包括提高疫苗持久性、增强细胞毒性 T 细胞、编程组织驻留免疫、快速开发疫苗、确定高预测的机制生物标志物以及调整监管策略等，这些挑战适用于传染病、癌症和其他非传染性疫苗研究，需跨学科合作、投资和国际协作解决。
- **疫苗行业现状与发展趋势**
  - 疫苗行业规模扩张，国际新冠疫情使其受关注，全球疫苗市场规模预计增长，流感疫苗接种率在不同国家和地区有差异，研发管线多样化，在研疫苗预防疾病以病毒引起的传染病为主，如新冠、流感、HIV 等。

## 本章重点

1. 掌握疫苗的概念.
2. 掌握疫苗的作用原理.
3. 掌握疫苗保护的两个重要特征.
4. 掌握群体免疫的概念和意义.
5. 掌握疫苗六大种类及优缺点.
6. 掌握佐剂的概念、益处和作用机制.

## 5. 病毒性传染病与疫苗

### 病毒性肝炎及其疫苗

- **概述**
  - 我国是病毒性肝炎负担最重的国家，乙肝表面抗原阳性人数众多，但诊断率和抗病毒治疗率较低，不过乙肝疫苗接种已取得成效，丙型肝炎可治愈。病毒性肝炎是由多种肝炎病毒引起的全身性传染病，以肝脏损害为主，主要有甲、乙、丙、丁、戊五种类型。
- **病原学**
  - 甲型肝炎病毒为单股正链 RNA 病毒，无包膜，有一个血清型，抗 HAV - IgM 是近期感染标志，抗 HAV - IgG 是既往感染或免疫接种标志
  - 乙型肝炎病毒属嗜肝 DNA 病毒科，有多种形态，基因组为不完全双链 DNA，含多个开放读码区，有多种抗原抗体系统，HBsAg 是乙肝病毒感染的重要标志，抗 - HBs 是保护性抗体，HBeAg 是病毒复制和传染性标志，抗 - HBe 提示病毒传染性减弱，HBcAg 免疫原性最强，抗 - HBc IgM 是急性感染及慢性感染活动期标志，HBV DNA 是病毒复制和传染性的直接标志
  - 丙型肝炎病毒为单股正链 RNA 病毒，抗原抗体系统中抗 - HCV 为非保护性抗体，HCV RNA 是感染和复制的直接标志
  - 丁型肝炎病毒为单股负链 RNA 病毒，是缺陷病毒，需 HBV 辅助复制，HDAg 是感染标志，HDV RNA 是感染最直接依据
  - 戊型肝炎病毒为无包膜单股正链 RNA 病毒，抗 - HEV IgM 是近期感染标志，抗 - HEV IgG 与感染后可长期存在。

- **流行病学**

- 甲型肝炎传染源为急性期患者和隐性感染者，主要经粪—口途径传播，人群普遍易感，感染后可获持久免疫力，秋冬季和早春发病率高
- 乙型肝炎传染源为急慢性患者和携带者，传播途径包括血液、母婴、密切接触和性接触，抗-HBs 阴性人群易感，婴幼儿高发，常见家庭聚集现象
- 丙型肝炎传染源为急慢性患者，传播途径多样，人群普遍易感，高危人群包括经常使用血制品者等，全球和我国慢性感染者数量众多
- 丁型肝炎传染源为患者和携带者，传播途径与乙型肝炎相似，HBsAg 阳性者易感，与乙型肝炎地方性流行一致
- 戊型肝炎传染源为患者及隐性感染者，经粪—口途径传播，人群普遍易感，感染后有一定免疫力，呈世界性分布。

- **发病机制**

- 病毒引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要机制，免疫病理损伤包括 CTL 细胞毒损伤、自身免疫损伤和细胞因子作用，病毒因素如基因变异等也有影响。乙肝发病机制取决于机体免疫应答，不同免疫反应导致不同临床表现，感染时年龄影响慢性化。

- **治疗**

- 治疗原则为休息、营养、辅以药物、避免损害肝脏的行为。急性肝炎多可自愈，以支持治疗为主；慢性乙型肝炎病毒携带者需定期检查；慢性肝炎需综合治疗；重型肝炎需综合治疗，必要时肝移植。

- **预防 - 乙肝**

- 管理传染源包括对乙肝患者和携带者的管理，切断传播途径如推广安全注射、消毒器具、避免母婴传播等，保护易感者主要通过接种乙肝疫苗，不同人群接种方式和剂量有所不同。

- **乙肝疫苗**

- 乙肝疫苗经历了血苗、基因重组疫苗等发展阶段，目前常用的重组酵母乙肝疫苗安全有效。其开发包括意外暴露后的预防措施，预防性疫苗旨在诱导产生中和抗体，治疗性疫苗重点在引发 T 细胞免疫反应，多种治疗性疫苗处于临床试验阶段。

## 艾滋病及其疫苗

- **概述**

- 艾滋病由 HIV 引起，是一种慢性、进行性、致死性传染病，病毒侵犯  $CD4^+T$  淋巴细胞，导致免疫系统崩溃，临床上分急性期、无症状期和艾滋病期，病死率高。

- **病原学**

- HIV 属逆转录病毒科慢病毒属，为单链 RNA 病毒，有 HIV-1 和 -2 两个型，HIV-1 是主要毒株。病毒颗粒呈圆形或椭圆形，有包膜，主要感染  $CD4^+T$  淋巴细胞。

- **流行病学**

- 传染源为艾滋病患者和无症状感染者，传播途径包括性接触、血液传播、母婴传播，人群普遍易感，15-49 岁发病者居多，高危人群包括不安全性行为者、共用注射器者等。我国艾滋病流行经历传入期、扩散期和增长期，流行特点包括低流行但部分地区严重、新增感染人数稳定、性传播为主、特定人群感染率增加等。

- **发病机制**

- HIV 复制过程复杂，通过与 CD4 分子和辅助受体结合进入细胞，反转录成 DNA 后整合到宿主基因组，可导致  $CD4^+T$  淋巴细胞受损，包括直接损伤、间接损伤和骨髓干细胞受损，还可影响其他细胞，HIV 的高突变率和对免疫细胞的靶向作用使其能逃避监视并破坏免疫系统。

- **临床表现**

- 艾滋病分期包括急性期（有发热等轻微症状，持续 1 - 3 周后缓解）、无症状期（免疫细胞缓慢减少，可持续 4 - 10 年）和艾滋病期（ $CD4^+T$  淋巴细胞计数  $< 200$  个 / $\mu$ l 或出现机会性感染等症状），常见机会性感染和肿瘤涉及多个器官系统。

- **预防**

- 预防措施包括隔离治疗患者、随访无症状感染者、加强国境检疫、切断传播途径（如远离毒品、注意个人卫生、筛查血液及制品、控制医源性传播、预防母婴传播等），目前尚无有效疫苗，疫苗研发面临诸多挑战，如病毒变异性、免疫逃逸等，但仍有多种疫苗处于研究阶段，暴露后预防可使用阻断药。

## 登革热及其疫苗

- **概述**

- 登革热是由登革病毒引起的急性蚊媒传染病，主要由埃及伊蚊或白纹伊蚊叮咬传播，俗称“断骨热”等，首次记录于 1779 年，我国于 1917 年首次报道。

- **病原学**

- 登革病毒属黄病毒科黄病毒属，为单股正链 RNA 病毒，有包膜，呈球形，有 4 种血清型，耐寒冷、耐碱。

- **流行病学**

- 传染源为患者、隐性感染者和带病毒动物，传播途径主要是伊蚊叮咬，人群普遍易感，感染后对同型病毒有持久免疫，流行于热带及亚热带地区，我国南方省份有本地病例暴发风险，输入病例常年存在，夏秋季高发。

- **症状与发病机制**

- 潜伏期 1 - 14 天，典型症状有高热、“三红”、“三痛”和皮疹，发病机制与病毒在单核 - 吞噬细胞系统增殖后进入血液循环有关，二次感染可能因 ADE 效应导致病情加重，ADE 效应是病毒感染后产生的抗体增强病毒感染的作用，疫苗研发需克服此效应。

- **防控**

- 预防主要是清除积水、防蚊驱蚊，我国目前无特效药物和疫苗，现有疫苗因 ADE 效应存在争议，如 Dengvaxia 疫苗效力有限且对未感染过登革热的人可能增加重症风险。

## 流感及其疫苗

- **概述**

- 流感由流感病毒引起，是急性呼吸道传染病，潜伏期短、传染性强，感染者全身中毒症状明显，有多次全球性大流行，如 1918 年西班牙流感等，每年导致大量发病

和死亡。

- **病原学**

- 流感病毒属正黏病毒科 RNA 病毒，根据核蛋白分为甲、乙、丙三型，甲型流感病毒表面有 HA 和 NA 抗原，有多种亚型，且易于发生变异，包括抗原漂移（亚型内小变异）和抗原转换（产生新强毒株，可引起大流行），这导致疫苗需每年接种。

- **流行病学与发病机制**

- 传染源为流感患者和隐性感染者，主要通过呼吸道传播，人群普遍易感，发病率高，四季均可发病，以秋冬季为主。病毒通过 HA 和 NA 侵入呼吸道，在细胞内复制，可引起局部炎症和全身中毒症状，侵犯肺泡可致肺炎。

- **临床表现与治疗**

- 临床表现多样，起病急，单纯型流感常见，预后良好，少数有肺炎型、胃肠型等特殊类型。实验室检查包括一般检查、病原学检查、血清学检查和影像学检查。治疗以休息、对症治疗为主，发病 48h 内抗病毒治疗效果良好，儿童避免用阿司匹林，出现继发性细菌感染时可用抗菌药物。

- **预防**

- 预防措施包括疫情监测、管理传染源、切断传播途径和保护易感人群。流感疫苗有灭活疫苗、减毒活疫苗和重组疫苗等类型，不同疫苗适用人群和接种方式不同，需每年接种，广谱流感疫苗研发是未来方向，同时要应对变异株挑战，及时更新疫苗成分，加强监测和研究。

## 人感染高致病性禽流感

- **概述**

- 人感染高致病性禽流感由禽甲型流感病毒某些亚型毒株引起，如 H7、H5、H9、H10 亚型等。

- **病原学**

- 禽流感病毒根据致病性分为高、低、非致病性，高致病性主要为 H5 和 H7 亚型部分毒株，H5N1 病毒结构与甲型流感病毒相同，是人畜共患病。

- **流行病学**

- 传染源为患禽流感或携带病毒的禽类，传播途径以呼吸道传播为主，密切接触感染禽类人员为高危人群，人群普遍易感，通常呈散发，冬春季多发。

- **发病机制与临床表现**

- 禽流感病毒突破受体屏障机制不明，高致病性毒株能在多种组织细胞复制，引起“细胞因子风暴”。H5N1 亚型患者多急性起病，症状严重，病死率高；H7 亚型症状较轻，预后良好。

- **实验室检查与诊断治疗**

- 实验室检查包括一般检查、病原学检查、血清学检查和影像学检查。诊断主要依据流行病学史和病原学检查，治疗以对症治疗为主，发病 48h 内用抗病毒药物，可防治继发感染，中医药也可用于治疗。

## COVID - 19 及其疫苗

- **概述**
  - 新型冠状病毒肺炎英文名 COVID - 19, 病毒名为新型冠状病毒 (SARS - Cov - 2), 属于  $\beta$  属冠状病毒, 对热敏感, 多种消毒剂可灭活, 病毒有多种形态和结构蛋白, 可分为 L 型和 S 型, 其意义有待研究.
- **流行病学特点**
  - 传染源主要为患者和无症状感染者, 传播途径主要为呼吸道飞沫和接触传播, 密闭场所可能存在气溶胶传播, 人群普遍易感, 潜伏期 1 - 14 天, 多为 3 - 7 天.
- **侵入机制与临床分型**
  - ACE2 是病毒关键进入受体, 病毒在呼吸道组织有效复制有助于传播. 临床分型包括轻型、普通型 (最常见)、重型 (成人和儿童有不同标准)、危重型. 重型和危重型有相应临床预警指标.
- **实验室检查与治疗**
  - 实验室检查包括一般检查 (白细胞、淋巴细胞、炎症因子等变化)、病原学检查 (RT - PCR 或 NGS 检测病毒核酸) 和血清学检查 (IgM 和 IgG 抗体变化). 治疗以一般治疗 (休息、支持、监测等)、抗病毒治疗 (多种药物试用, 早期使用, 注意不良反应)、抗菌药物治疗 (避免盲目使用) 为主.
- **疫苗**
  - 疫情爆发后多种疫苗迅速研发, 技术路线包括灭活疫苗、腺病毒载体疫苗、mRNA 疫苗等. 面对病毒变异株, 需更新疫苗成分, 加强监测和研究, 研发广谱疫苗, 以应对挑战.

## 本章重点

- 病毒性肝炎部分需了解概况、分类特点, 重点掌握乙肝相关内容及预防措施.
- 艾滋病部分要掌握病原学、传染源、感染分期、预防方法, 了解疫苗研发情况.
- 登革热部分需掌握其定义、传播途径、症状、ADE 效应及防控要点.
- 流感部分要掌握流行性感 冒和人感染高致病性禽流感的相关知识, 包括病原学、发病机制、临床表现、治疗和预防, 理解流感疫苗接种策略.
- COVID - 19 部分需掌握病原学、流行病学、侵入机制、临床分型、实验室检查、治疗及疫苗相关内容, 包括变异株应对策略.

## 6. 细菌性传染病与寄生虫病(未划重点, 了解即可)

### 细菌性传染病

#### 结核病

- **概述**
  - 结核病由结核分枝杆菌引起, 可累及多脏器, 肺结核最常见, 痰中排菌者具传染性, 多呈潜伏或慢性发病, 防治面临挑战.



- **病原学**
  - 病原菌为结核分枝杆菌复合群，属放线菌科，包括人结核分枝杆菌等，具有抗酸、耐冷等特性，不产内、外毒素，致病性与炎症、菌体成分及免疫损伤有关。
- **致病机制**
  - 主要为 T 细胞介导的细胞免疫和迟发性变态反应，对发病、演变及转归有决定性影响，也是宿主免疫应答标志。
- **流行病学**
  - 全球约 1/3 人口感染结核菌，我国是结核病高负担国家之一，学生高发。传染源为排菌肺结核病人，传播途径主要是飞沫传播，易感人群包括密切接触者、特定环境和高危人群。
- **症状**
  - 全身症状有长期低热、盗汗，呼吸系统症状包括咳嗽、咳痰、咯血、胸痛等。
- **防治原则**
  - 预防包括管理传染源、切断传播途径和保护易感者（如接种卡介苗），治疗药物有第一线药物（利福平、异烟肼等），治疗原则为早期、联合、适量、规律、全程，耐药变种危害大。

## 伤寒与副伤寒

- **概述**
  - 由伤寒杆菌和副伤寒杆菌引起的急性肠道传染病，属乙类，临床特征为持续发热等，并发症主要有肠出血、肠穿孔，两者流行病学等方面基本相同。
- **病原学**
  - 伤寒杆菌属沙门菌属 D 群，革兰氏阴性，有鞭毛，释放内毒素致病，抗原可用于诊断，耐低温，对热和消毒剂敏感。
- **流行病学**
  - 传染源为患者和带菌者，传播途径为粪 - 口传播，人群普遍易感，病后免疫力持久，无交叉免疫，儿童及青壮年发病多，有地域性和季节性。
- **发病机制与病理**
  - 伤寒杆菌经小肠繁殖入侵，引起菌血症、毒血症，致肠道等病变，内毒素是致病因素，病理为全身单核 - 吞噬细胞系统增生，回肠下段病变显著。
- **临床表现**
  - 潜伏期波动大，典型临床经过分四期，病程中有菌血症、毒血症表现，肠道病变与临床表现相关，副伤寒潜伏期短，起病急，症状有差异。
- **并发症**
  - 主要有肠出血、肠穿孔、中毒性肝炎、中毒性心肌炎、溶血性尿毒综合征等。
- **治疗**
  - 包括一般治疗、病原治疗（氟喹诺酮类药物）、并发症治疗、带菌者治疗，伤寒病死率因治疗而下降。
- **预防**

- 管理传染源（隔离患者、治疗带菌者），切断传播途径（“三管一灭”），保护易感人群（疫苗接种），现有伤寒 Vi 多糖菌苗等，不同疫苗接种方法和适用人群有差异。

## 流行性脑脊髓膜炎

- **概述**
  - 由脑膜炎奈瑟菌引起的急性化脓性脑膜炎，主要表现为发热、头痛等，重症可致呼吸衰竭。
- **流行病学**
  - 传染源为带菌者及患者，经呼吸道传播，人群普遍易感，儿童发病率高。
- **临床表现**
  - 分普通型、轻型、暴发型、慢性败血症型，普通型占多数，病程分三期，轻型症状轻，暴发型凶险，慢性败血症型罕见。
- **诊断依据及标准**
  - 依据流行病学史、临床表现及实验室检查（脑脊液、细菌学、免疫学、影像学等检查）确诊。
- **治疗**
  - 包括支持治疗、抗菌治疗（使用敏感抗生素）、对症治疗。
- **预防控制措施**
  - 管理传染源（隔离患者、报告疫情），切断传播途径（注意个人和环境卫生），保护易感人群（接种疫苗，如流脑多糖疫苗、结合疫苗等），高危人群需加强预防。

## 霍乱

- **概述**
  - 由 O1 群或 O139 群霍乱弧菌引起的烈性肠道传染病，是甲类传染病，主要由霍乱肠毒素致分泌性腹泻，表现为剧烈腹泻等。
- **流行病学**
  - 传染源为患者和带菌者，传播途径为粪 - 口传播和生物媒介传播，普遍易感，有地区性和季节性，我国近年疫情得到控制。
- **临床表现**
  - 分轻型、中重型、中毒型，症状各异，中重型可出现脱水、休克。
- **发病机制**
  - 霍乱弧菌经口入肠，产生肠毒素，刺激肠黏膜分泌，引起腹泻。
- **防治**
  - 管理传染源（隔离治疗患者、检疫接触者、封锁疫点），切断传播途径（“三管一灭”），保护易感人群（口服霍乱疫苗，分应急性、预防性接种等情况）。

## 鼠疫

- **概述**

- 由鼠疫耶尔森菌引起的自然疫源性传染病，曾多次大流行，发病急、病死率高，列为甲类传染病。
- **病原学**
  - 鼠疫耶尔森菌引起鼠疫，对紫外线等敏感。
- **自然疫源性疾病概念**
  - 以感染动物为主，在一定条件下可感染人，有特定特点。
- **流行病学**
  - 传染源包括染疫动物（如啮齿类等）和鼠疫病人，传播途径有鼠蚤叮咬、空气传播、接触传播，普遍易感，高危人群包括疫源地居住者等。
- **临床分型**
  - 包括腺型、肺型、败血型、其他类型鼠疫（如肠鼠疫等），各型表现不同。
- **防治**
  - 治疗原则为早期联合抗菌治疗及对症支持，预防采取灭鼠等综合措施，新型亚单位疫苗在研发中。

## 知识重点

- 结核病需掌握病原学、致病机制、流行病学、防治原则等，了解症状。
- 伤寒与副伤寒要掌握病原学、流行病学、防治措施，了解发病机制等。
- 流行性脑脊髓膜炎需掌握病原学、流行病学、诊断与防治，了解临床表现。
- 霍乱要掌握病原学、流行病学、防治措施，了解发病机制与临床表现。
- 鼠疫需掌握病原学、自然疫源性疾病概念、流行病学、防治措施，了解临床分型。

## 寄生虫病

### 人体寄生虫的分类

人体寄生虫主要分为蠕虫（吸虫纲、绦虫纲、线虫纲）、原虫（如疟疾、黑热病、弓形虫、阿米巴原虫）和节肢动物（昆虫纲、蛛形纲）。

### 寄生虫病的特点和病因

- **寄生关系**
  - 两种生物共生，一方获利（寄生虫），另一方受害（宿主）。寄生虫寄生于宿主获取营养并造成损害，宿主包括人或动物。
- **感染途径与寄生方式**
  - 感染途径多样，如经口、皮肤、昆虫、接触、输血或胎盘等。寄生方式有体内与体外、永久与暂时、专性与兼性、机会性致病等。宿主分类包括中间宿主、终宿主、保虫宿主、转续宿主。
- **宿主免疫作用**
  - 宿主免疫可使虫被杀灭、形成带虫状态或致病。
- **生活史**

- 寄生虫完成一代生长、发育、繁殖的全过程.

## 寄生虫病的防治

- **预防**
  - 采取综合措施, 包括消灭传染源 (治疗病人、干扰寄生虫生活史)、切断传播途径 (养成良好生活习惯)、保护易感人群 (教育、宣传、药物预防) .
- **治疗**
  - 药物治疗选用有效驱虫药, 根据虫种、病情等选择; 支持疗法用于寄主衰弱时; 有外科并发症时及时外科处理.

## 我国寄生虫病概况

- **常见寄生虫病**
  - 疟疾由疟原虫引起, 经按蚊传播, 寄生于肝细胞; 血吸虫病由血吸虫引起, 经钉螺传播, 寄生于肝门静脉和肠系膜静脉; 黑热病由杜氏利什曼原虫引起, 经白蛉子传播, 寄生于巨噬细胞; 丝虫病由丝虫引起, 经蚊子传播, 寄生于淋巴系统等; 钩虫病由钩虫引起, 寄生于小肠.
- **防控成效与现状**
  - 我国多次开展全国重要人体寄生虫病现状调查, 防控成效显著, 淋巴丝虫病已消除, 疟疾达消除标准, 部分地区血吸虫病防治达相应标准, 但钩虫病等感染人数仍较多, 食源性寄生虫病有反复.

edited by ZHJ\_explorer

This document is distributed under the [MIT License](#)