

流感疫苗

WHO立场文件¹

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注的是疫苗在大规模免疫规划中的使用。范围有限的免疫接种（多为私营部门开展）对国家免疫规划来说是一个很好的补充，但不是这些政策文件的重点。WHO的立场文件归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了WHO目前的立场。这些文件在发布前经过WHO内部和外部众多专家的审阅，主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界和科学媒体。

本立场文件主要内容是关于季节性（流行性）流感和每年一度的流感疫苗接种对公共卫生所产生的影响²。

概要和结论

A型和B型流感病毒都是引起急性呼吸道疾病的常见原因，而引起大规模流行和全球性大流行的主要是A型。流感病毒最容易在儿童中传播，呈现出5至9岁儿童的感染率和发病率最高的特点。然而，严重发病和死亡在老年人和特定的高危人群中更为常见。尽管全世界的发病率、死亡率和易感人群的特点均相似，但在发展中国家由流感带来的疾病负担和社会经济影响基本还是个未知数。

流感病毒的表面抗原经常发生变化。一种流感病毒感染后产生的免疫力不能够完全保护机体免遭同亚型（各A型病毒）或同型（各B型病毒）的其他抗原性或基因型变异株侵袭。因此，每年都有流感暴发发生。每年都必须设计新的流感疫苗，从而使之与正在传播并预期可能引起下一次流行的病毒相匹配。

对大多数国家而言，安全有效的灭活疫苗一直是预防流感的基础。除非特殊申明，本文件中提到的资料都仅指灭活的三价疫苗。

在工业化国家，如果流感疫苗的抗原和正在流行的流感病毒匹配良好，就能够保护70%~90%的健康成人免于出现临床疾病。对于没有居住在养老、护理机构的老年人，在流感流行季节，接种流感疫苗不仅能够减少25%~39%的住院人数，还可以使总死亡率降低39%~75%。

工业化国家在卫生领域的优先问题不尽相同，且卫生预算有限，这都限制了

¹ 替换本刊2002年7月12日发表的立场文件（见 No. 28, 2002, pp. 230-239）。

² 关于全球性大流行的权威信息见网址：<http://www.who.int/influenza> 或 WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; 网址：http://www.who.int/csr/resources/publications/influenzaWHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/）。

流感疫苗在高危人群中的普遍应用。然而，即使在那些国家，大部分有严重发病风险的人群并没有接种流感疫苗。为了降低严重发病和早死的发生率，基于工业化国家的资料，下列人群可以作为预防接种的目标对象（按接种的优先顺序排列）。

1. 在养老、护理机构居住的老年人和残疾人。
2. 没有居住在养老、护理机构但患有慢性心肺疾病、代谢或肾脏疾病、或免疫缺陷的老年人。
3. 有前述任何一种疾病的成人和 6 月龄以上的儿童。
4. 超过上述国家年龄限制的所有老年人，无论其是否有其他危险因素。
5. 根据国家资料和能力确定的其他人群，例如高危人群的接触者、孕妇、医务工作者以及社会中其他的重要职能人员和 6~23 月龄的幼儿。

WHO 鼓励采取行动来提高医务人员和公众对流感和流感疫苗接种的意识，包括确定国家免疫规划拟达到的目标。2003 年，世界卫生大会敦促各会员国通过流感疫苗接种政策来提高高危人群的接种率，目标设定为：老年人流感疫苗接种率在 2006 年至少达到 50%，在 2010 年达到 75%。

尽管目前流感疫苗的生产能力足以满足每年的常规需求，但考虑到可能发生的新的流感大流行，疫苗生产能力依旧是一个严峻的问题。

要获得更好的关于 A 型和 B 型流感的流行病学信息，应该扩大 WHO 的全球流感监测工作网络的覆盖范围。此外，还应该积极鼓励开展研究，来描述各种危险因素以及流感给资源稀缺国家带来的影响。建议开展评估各种人群中疫苗使用效果的研究。

减毒活疫苗安全有效，它基于基因重组技术，为喷雾制剂、经鼻给药。这种疫苗体现了重要的技术进展，对于将来可能开展的大规模人群接种活动尤其重要。

背景

A 型和 B 型流感病毒都是重要的呼吸道病原体，但 A 型是引起高病死率的大规模流行的主要原因。世界各地均有流感发生，每年全球的罹患率大约是成人 5%~10%、儿童 20%~30%。在气候温和的地区，流感暴发主要在冬季；而在热带地区，流感的发生较难预测。据 18 世纪中期以来的记录，A 型流感病毒的新亚型引起了多次重大的全球流感暴发，且流行间期不可预测。在这些大流行中，1918 年发生的“西班牙流感”最为严重，导致了全球约 2 千万~4 千万甚至更多人死亡。其他两次严重性相对较低的大流行分别发生于 1957 年和 1968 年。

关于流感发病率和死亡率的准确数据主要来自工业化国家。通常用于衡量流感流行相对严重程度的标准是流感发病率和死亡率季节性增高超过预期的基线水平。在美国，发现小于 6 月龄的婴儿的与流感相关的平均超额住院率达到 1000/100,000。而该平均率，在小于 4 岁的既往健康的儿童中为 100/100,000；在

5~15 岁的儿童为 40/100,000。有高度严重感染风险的儿童，每年该率高出既往健康儿童 5 倍。

5~9 岁年龄段的儿童感染率最高，但发病严重的和因流感死亡的儿童常常小于 2 岁，此外还有老年人和有高危身体状况的人群，后者如患有心肺疾病、包括糖尿病在内的代谢疾病、肾功能不全以及处于各种类型免疫抑制状态的病人。在美国，65 岁以上老人的流感相关死亡率为 30-150/100,000。由于流感可能与其它呼吸道感染混淆，而且流感最常见的并发症是肺炎，故常常用肺炎导致的超额死亡数来体现流感的死亡率。90%以上的老人和其他高危人群的死亡归因于肺炎和流感。现已观察到，长期居住在护理机构的人以及 6 月龄以下的儿童的流感病死率非常高。对孕妇的研究显示，在孕期最初三个月后患病，疾病的严重程度增加。

热带和亚热带地区的流感发病率和死亡率很可能被大大低估了。在 1998 年和 1999 年，中国香港特别行政区（Hong Kong SAR）归因于流感的婴儿超额住院率分别为 2785/100,000 和 2882/100,000。而在 10~15 岁年龄组，该超额住院率分别降至 164/100,000 和 81/100,000。2002 年在马达加斯加的流感暴发病死率为 3%，大多数死亡病例为低年龄儿童。同年刚果民主共和国也发生了类似的情况，在该国发生的流感暴发，小于 5 岁的儿童病死率高达 3.5%。

至少对于工业化国家而言，流感会带来相当大的经济负担，包括卫生保健花费、误工或误学天数以及整个社会的破坏。最近来自法国、德国和美国的估计数字提示，每年流感暴发导致的每 10 万人口的花费在 100 万美元到 600 万美元之间不等。这就说明，一次中等规模的新型流感大流行将增加住院人数、病死率和经济损失，而这些损失将是一次普通季节性流行的 5~10 倍。

病原体 and 疾病

流感病毒属于正粘病毒科，其特点是单股节段 RNA 基因组。根据流感病毒的核蛋白，将其分为 A、B、C 三型，而 A 型流感病毒亚型则依据其膜糖蛋白的血凝素（HA）活性或神经氨酸酶（NA）活性来确定。病毒的高突变率和频繁的基因重组促进了 HA 和 NA 抗原发生各种各样的变化。少量的点突变会导致微小的变化（“抗原漂移”），这种情况经常会发生。抗原漂移使病毒可以避免免疫系统的识别，从而造成大流行间期反复发生的流感暴发。HA 抗原的重大变化（“抗原转变”）是由不同 A 亚型的基因重配引起的。导致新的大流行株产生的抗原转变是很少发生的事件，这种重配发生在动物和人的亚型之间，例如猪病毒的混合感染。B 型流感病毒并不出现抗原转变，也不存在亚型。

A 型流感病毒可以感染多种哺乳动物（例如猪、马）和鸟类，而 B 型和 C 型主要局限于人间感染。仅 A 型和 B 型能够致人患病。所有目前确认的 A 型流感病毒的 16 种 HA 和 9 种 NA 亚型都存在于野生的水鸟群落中。感染人类的流感病毒亚型通常是 H1、H2 或 H3 以及 N1 或 N2。感染动物的流感病毒亚型如果没有提前适应哺乳动物宿主或者与人类流感病毒重配，它们通常是不能非常有效地感染人类的。动物亚型偶可直接导致人类患病，其病死率可能较高。例如，1997 年香港暴发的 H5N1 型禽流感引起了 18 例确诊病例，其中死亡了 6 例。后来 H5N1

型病毒，又经历了一些抗原和基因的变化，近几年来高致病性 H5N1 型病毒株已经导致许多亚洲国家发生了大规模的家禽疫情暴发。此外，其他鸟类亚型，例如 H9N2、H7N7、H7N3 和 H10N7 最近也已经在世界不同地区的鸟类中引起流感暴发，同时偶尔也有人类病例发生。一旦发生人鸟病毒重配或突变，例如高致病性 H5N1 型病毒株获得了在人与人之间有效传播的能力，则可能出现灾难性的后果。

流感病毒主要通过感染者呼吸道分泌物的大颗粒飞沫和小微粒气溶胶传播。潜伏期从1天至5天不等，通常是2天。婴儿和低龄儿童排毒时间可持续到发病后第二周。儿童日托机构和学校是社区内流感传播的主要场所。继发细菌性肺炎是常见的流感并发症，在老年人和患有特定慢性疾病的人尤其常见，通常由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌或金黄色葡萄球菌引起。

在流感急性期，可以通过鼻咽分泌物标本培养或者直接通过快速试验获得流感病毒。血清学的诊断需要有间隔时间合适的双份血清标本。

抗病毒M2抑制剂（金刚烷胺和金刚乙胺）只针对A型流感病毒，而NA抑制剂（扎那米韦和奥塞米韦）能同时对抗A型和B型。上述两种药物均为有效的化疗药物，但是已经有耐药性的病毒变异发生。这些药物的每日剂量、花费、偶见的副反应以及在重大暴发期间很可能出现的药物供应受限，都突显了疫苗接种作为对抗流感的首要预防措施的重要性³。

保护性免疫应答

对抗临床疾病的保护作用主要通过血清抗体，但粘膜的IgA抗体也有助于抵抗感染。HA是中和抗体针对的主要靶抗原。血清的HA抑制（HAI）抗体水平与保护机体免遭感染和疾病有关。流感特异性细胞毒性T淋巴细胞和产生抗体依赖细胞介导的细胞毒作用的细胞均可以限制感染。尽管在一些高危人群中观察到在接种疫苗后数月流感抗体水平有所下降，但抗体水平也可维持数月或者数年。

在特定的流感病毒亚型内，某病毒株诱导的保护性作用可能因发生抗原漂移而减弱或消失。

流感病毒疫苗

当前有两种流感疫苗可供使用，分别是灭活疫苗和减毒活疫苗。根据目前（2005年）WHO的建议，现有的通过国际认证的疫苗含有2种A亚型病毒（H3N2和H1N1）和1种B亚型病毒。

三价灭活流感疫苗

有3种灭活流感疫苗，分别为全病毒疫苗、裂解病毒疫苗和亚单位疫苗。在世界上大多数国家，全病毒疫苗已经被反应性较弱的裂解病毒疫苗和亚单位疫苗所代替。裂解病毒疫苗中的病毒已经被去垢剂裂解。亚单位疫苗中的HA和NA

³ WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/).

已经通过去除病毒的其他成分而被进一步纯化。为了增强免疫原性，目前一些三价灭活流感疫苗（TIVs）的配方构成中加入了佐剂，如免疫刺激复合物、MF59 佐剂或病毒颗粒。大多数多人份装的 TIV 中含防腐剂硫柳汞。单剂装无硫柳汞 TIV 已开始限量供应，但费用相对较高。

TIVs 的注射部位是三角肌（受接种者年龄大于 1 岁）或大腿前外侧（受接种者年龄在 6 至 12 月龄之间）。不应给小于 6 月龄的儿童接种该疫苗；6 至 36 月龄的儿童注射剂量应该是成年人的一半。对之前未接种过的 9 岁以下的儿童应该注射两次，间隔至少 1 个月。对 9 岁以上的学龄儿童和成人接种一次即可。灭活流感疫苗不会对同时注射的百白破疫苗（DTP）或其他儿童用疫苗造成干扰。

现有关于 TIVs 效果的资料几乎无一例外地来自工业化国家。由于抗原匹配的准确性、受接种者年龄和健康状态、临床观察终点的选择标准以及诊断的准确性等方面不同，这些资料差异明显。然而，普遍认为各种 TIVs 的保护性效果类似，而且如果抗原匹配良好的话，他们将可预防约 70%~90%的健康成人免于成为实验室确证病例。

对于没有居住在护理机构的老年人，接种疫苗可以在流感流行季节减少 25%~39%的住院人数和 39%~75%的总死亡率。对于住在护理机构的人群，流感疫苗接种能够减少大约 50%的住院人数（所有原因引起的）、降低 60%的肺炎发病风险以及减少 68%的死亡（所有原因引起的）风险。给 6 岁以上的儿童接种 TIVs 保护效果显著，而对 2 岁以下的儿童 TIVs 的保护性较差。一些对 TIV 的研究已经显示，它对年幼儿的流感相关急性中耳炎有高达 30%的保护性效果。据估计，TIVs 的平均保护期为 4~6 个月。数项分析已经显示在成人和儿童中使用灭活流感疫苗均符合成本效益原则。

总的来说 TIVs 的安全性很好，但是反应性各异。因此，使用全病毒疫苗的受接种者中有 15%~20%的人会有持续 1~2 天的局部反应发生，而这种情况最常见于年幼儿童。少数受接种者在接种后 6-12 小时内会出现一过性全身反应，例如发热、不适和肌痛。与全病毒疫苗制剂相比较，裂解病毒疫苗和亚单位疫苗引起的儿童和成人的全身反应较弱。

在一些流感流行季节，TIVs 与老年人发生格林巴利综合征风险的轻微增加有关，约在每百万受接种者中发生 20 例的基线发生率的基础上增加 1 例。一种经鼻给药的颗粒病毒 TIV 剂型已经从市场上撤回，因其与面瘫的发生率升高有关。有报道说在接种 TIV 以后发生了一种散发的、自限性的眼呼吸道综合征，这尤其与加拿大某个特定疫苗产品的使用有关。而这种超额危险已经通过改变生产过程得到解决。除了对鸡蛋或疫苗的其他成分过敏的人不能接种流感疫苗外，对大于 6 月龄者使用流感疫苗没有禁忌证。

流感减毒活疫苗

经鼻给药的流感减毒活疫苗已经在俄罗斯成功使用多年。目前俄罗斯的活疫苗是基于 H2N2 的冷适应株，它是对流行的 H1N1 和 H3N2 株进行重组、并与 B 型流感病毒的冷适应重组株结合而成。这种对温度敏感的疫苗病毒能在相对较冷

的鼻咽部小环境里进行很好的复制，但在下呼吸道复制不佳。据报道，该疫苗使用安全，成人和大于 3 岁的儿童使用一剂次后能够发挥较好的保护效果。

2003 年，一种类似的基于基因重组技术的流感活疫苗在美国注册上市。该冷适应性疫苗 (CAIV-T) 含有 3 种 WHO 推荐毒株的 HA 和 NA 基因和来自冷适应性主要毒株的基因。该疫苗不含硫柳汞。从保护性效果来看，流感活疫苗与 TIVs 相当。然而，CAIV-T 仅被许可用于 5~49 岁的健康人群，因为有报道发现它会使 5 岁以下的受接种者发生反应性呼吸道疾病的机率增加，同时对老年人保护效果的文献不够充分。已有报道称在流感流行季节接种该疫苗，受接种者发生流感相关的伴发热症状的中耳炎和呼吸道并发症减少。此外，对在校儿童实施社区接种降低了成年人因流感就医的危险。遗憾的是，尚未在血清学方面确定 CAIV-T 的保护性作用。

在经鼻给药以后，儿童会排出 CAIV-T 毒株，排毒时间从 1 天到 21 天不等，平均排毒期为 7~8 天。疫苗病毒株传播给未免疫的暴露人群的情况非常少见。但是，即使疫苗作为一项预防措施，也不应该给有严重免疫抑制的人或其密切接触者接种。CAIV-T 目前只在美国上市。使用它的禁忌证包括对鸡蛋过敏者、有格林巴利综合征病史者、年龄小于 18 岁的长期使用阿司匹林治疗的病人、孕早期三个月内的孕妇以及各种处于免疫抑制状态的人。

WHO 对疫苗的总的立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应：符合现行的 WHO 质量要求⁴；安全，在所有目标人群中使用后能显著影响疾病的传播；如拟在婴儿或低龄儿童中使用，应能较方便地适应国家儿童免疫计划所规定的免疫程序和时间；如与其他疫苗同时使用，应不会显著干扰这些疫苗诱导的免疫应答；配制的疫苗适合普通的技术限制要求，如冷藏和贮存能力；针对不同的市场制订合理的价格。

WHO 关于流感疫苗的立场

除非特殊声明，以下内容仅指灭活流感疫苗。

季节性流感疫苗接种的主要目的是避免发生严重的流感及其并发症。概括而言，大约有 50 个国家对本国定义的高危人群提供流感疫苗接种，这些国家主要是工业化国家和一些经济发展迅速的国家，高危人群包括老年人和有心血管疾病、代谢疾病、肾脏疾病或免疫抑制的个体。

工业化国家在卫生领域的优先问题不尽相同，且卫生预算有限，这都限制了流感疫苗在高危人群中的普遍应用。然而，即使在这些国家，大部分有严重发病风险的人群并没有接种流感疫苗。为了降低严重发病和早死的发生率，基于工业化国家的资料，下列人群可以作为预防接种的目标对象（按接种的优先顺序排列）。

⁴ Statement on vaccine quality. Global Programme for Vaccines and Immunization policy statement. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 REV.1; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

1. 长期在养老、护理机构居住的老年人和残疾人。
2. 没有居住在养老、护理机构的患有各种慢性疾病的老年人，例如心肺疾病、包括糖尿病和肾功能不全在内的代谢疾病、包括 AIDS 和器官移植在内的各种类型的免疫抑制。
3. 患有前述任何一种疾病的成人和 6 月龄以上的儿童。
4. 超过上述国家年龄限制的所有老年人，无论其是否有其他危险因素。尽管在生活条件较差的国家，普遍接种的合适年龄可能低得多，但大多数国家都将接种年龄定为 ≥ 65 岁。
5. 根据本国资料和能力确定的其他人群，例如高危人群的接触者、孕妇、医务工作者以及社会中其他的重要职能人员和 6-23 月龄的幼儿。

通常认为，对孕妇进行流感疫苗接种是安全的，而且建议在流感流行季节对所有孕妇接种流感疫苗。该建议不仅是为了避免在孕期可能发生的严重流感，也是为了保护婴儿在其生命最初几个月的最脆弱的时期内免遭流感侵袭。

在许多发展中国家，流感导致的医学和社会经济后果在很大程度上是未知的。考虑到经常存在着一些易感因素，例如营养不良和居住条件差，故在贫穷的社会里，流感这个公共卫生问题的严重性可能远远超过目前认识到的程度。WHO 非常鼓励开展流行病学监测、疾病负担评估，并在有合适的基础设施可供利用的情况下开展示范项目，以便估计在贫穷国家进行流感疫苗接种的效果。

尽管流感疫苗接种在全世界范围内不断增加，尤其是在拉丁美洲和中东的许多中等收入国家，但没有一个国家完全执行了自己的疫苗使用建议。即使在富裕的工业化国家，有发生流感并发症危险的人群中大部分人没有接种疫苗。WHO 尤其强调提高公众意识的重要性，这些意识包括对流感及其并发症和流感疫苗接种的有益效果方面的了解。

人们开始越来越意识到：在校儿童中的流感发病率相当高，而且在最年幼的儿童身上发生的流感常常病情严重。儿童同时也在流感的传播过程中扮演着关键角色。此外，日本、俄罗斯和美国都已经观察到了对儿童接种流感疫苗以后，在未免疫人群中可产生显著的群体免疫效果。因此，有必要对流感预防接种纳入国家免疫规划的安全性和成本效益进行深入的探讨。

WHO 的全球流感监测工作网络覆盖了 85 个国家，有 114 个合作实验室和 4 个 WHO 协作中心参加。根据来自该网络的信息，WHO 全球流感项目会对下一个流行季节流感疫苗的成分提出建议。但是，许多国家并没有纳入该工作网络，而且对于一些大国来说，仅有 1 个合作单位是不够的。农村地区的监测尤为重要，在那里，人类和潜在的动物宿主生活在一起、接触密切，新的病毒重组也很可能就发生在这些地区。

在大多数国家，安全有效的 TIVs 依旧是流感疫苗接种的基础。最近在俄罗斯和美国注册上市的流感减毒活疫苗显示出安全有效的特点，它们可能诱导产生比灭活疫苗更广泛、更持久的保护。经鼻给药在操作方面有明显的优势，尤其是

在幼儿中开展大规模接种更是如此。流感疫苗领域的其他重要进展包括基于细胞培养技术的流感疫苗、改良佐剂、皮内接种节约疫苗用量以及反向遗传学技术。

尽管流感疫苗的生产厂商较少,但流感疫苗的产量却以每年 5%的速度增加,而且目前认为产量足以满足季节性市场需求。但是,曾经发生过这样的先例,即由于一家或多家主要生产点出现了暂时性的问题不能得到迅速弥补,导致疫苗出现短缺。此外,从新的流感大流行的角度考虑,疫苗生产能力依旧是一个需要认真关注的问题。

(Weekly Epidemiological Record. No.33, 2005, pp. 279-287)