

百日咳疫苗

WHO 立场文件

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。

结论

根据百日咳疫苗领域的最新进展，WHO 对 1999 年发布的百日咳疫苗立场文件进行了审核¹。虽然 1999 年的主要结论仍然有效，但对正文进行了一些修改，修改内容详见本文。

几十年来，在全世界范围内使用质量合格的百日咳疫苗对婴幼儿实施免疫规划来预防百日咳，是非常成功的。

对婴幼儿实施至少 90% 覆盖率的 3 针百白破疫苗（DTP）免疫仍然是世界范围内优先考虑的重要免疫程序，尤其在那些百日咳仍对婴幼儿健康存在严重危害的地方更应如此。第一针 DTP 接种可早在 6 周龄时进行。

很多国家由于免疫规划的成功实施而使百日咳发病率显著降低，在这些国家应保证在基础免疫程序后 1~6 年，进行一针加强免疫。加强免疫的最佳免疫时间以及是否需要再进行加强免疫，应根据流行状况决定，并应通过各国的国家规划进行评估。

全细胞百日咳疫苗（wP）和无细胞百日咳疫苗（aP）均有相似的高效性。用 wP 进行基础免疫和一针加强免疫后保护力的持续时间估计为 6~12 年，与自然感染后的免疫保护力相似。一些数据表明 aP 免疫接种后保护力的持续时间与 wP 在同一时间范围内。

就严重不良反应的发生情况而言，虽然 aP 和 wP 疫苗具有同样高水平的安全性，但 wP 疫苗通常更多与轻度至中度不良反应相关；对青少年和成人来说，不推荐使用 wP 疫苗。

¹ 见本刊 1999, 18: 137-143.

wP 疫苗比 aP 疫苗便宜得多，在经济能力有限，且当地人群可以接受的情况下，wP 疫苗仍是优先选择。但如果在某些国家，因 wP 疫苗的高反应原性而影响了免疫接种的高覆盖率，可用 aP 疫苗替代，至少用 aP 疫苗进行加强免疫。

世界范围内，鼓励进行细致的百日咳流行病学监测以监控疾病负担及免疫接种效果。对采用不同疫苗进行加强免疫的国家，特别应对百日咳分年龄组的发病率进行对比调查。

背景

公共卫生问题

世界上，百日咳是引起婴幼儿死亡的一个重要原因，即使在疫苗接种覆盖率较高的国家，百日咳仍是一个较受关注的公共卫生问题。据 WHO 最新估计，2003 年全世界约有 1760 万百日咳病例，其中 90% 发生在发展中国家，约 27.9 万人因此死亡。还估计，2003 年全球预防百日咳的疫苗免疫接种避免了约 3830 万感染病例和 60.7 万死亡病例的发生。

在卡他初期，百日咳传染性很强，在未免疫的家庭接触者中续发感染率高达 90%。虽然卡他期后，该病的传染性迅速降低，但未治疗的患者出现典型的咳嗽症状之后传染性可持续 3 周或更长。无症状的、长期携带百日咳鲍特菌的带菌者较罕见。百日咳的临床结果取决于多种因素，如年龄和疫苗接种情况。虽然大部分在临床上可辨别的百日咳病例发生在年龄在 1~5 岁的儿童，但报道的严重和死亡病例主要是未免疫的、年龄非常小的婴儿。在大龄儿童、青少年和成人中，由于其常见的不典型病程，通常不能辨识为百日咳。然而，大龄患者是易感婴幼儿的重要传染源。

在大规模使用疫苗以前，百日咳是最常见的儿童期疾病之一。在发达国家，平均年发病率为 150~200/10 万。在 20 世纪 50 年代至 60 年代间实施大规模百日咳疫苗接种后，发达国家的百日咳发病率和死亡率显著下降(>90%)。自 1974 年开始，百日咳疫苗（联合白喉和破伤风类毒素）成为 WHO 扩大免疫规划的一部分。自 20 世纪 80 年代末开始，全世界已有约 80% 的婴幼儿接种了百日咳疫苗。

尽管百日咳疫苗能有效预防临床疾病，但即使在免疫接种覆盖率高的国家，疫苗对百日咳杆菌传播的影响也不是绝对的。未接种儿童和免疫力减弱的大龄人群可能因感染并偶然将病原菌传播给未接种的婴幼儿而成为传染源。此外，易感青少年和成人的大量存在仍可能会引起百日咳的流行，但高接种率可能延长疾病流行的间隔。在英格兰和威尔士这样的大城市，20 世纪 50 年代，百日咳的流行间隔为 2~2.5 年，20 世纪 60 年代和 70 年代实施大规模百日咳疫苗接种后，其流行间隔变为 4 年。

20 世纪 90 年代期间，在很多发达国家出现一个重要的流行病学变化，在曾接种过 wP 或 aP 疫苗的学龄儿童、青少年和成人中，百日咳发病率升高。例如，

国家免疫接种覆盖率达到 98% 的芬兰，在 1995-1999 年间，10~16 岁人群的百日咳发病率从 30/10 万升至 60/10 万，同期婴幼儿百日咳发病率由 30/10 万升至 150/10 万，这种现象可能是由较大年龄患病人群引起疾病传播造成的。欧洲国家、澳大利亚、加拿大、日本和美国均报道了相似的结果。尽管很多国家流行病学的变迁是明确的，但另一方面，实验室诊断技术的提高导致青少年和成人中百日咳检出率增加、及更完善的监测和报告系统也是这种变化产生的部分原因。

病原体和疾病

百日咳鲍特氏杆菌是百日咳的病原，它是一种小的、营养需求复杂的革兰氏阴性球杆菌，能专门附着在人呼吸道的粘膜层。有时，其他传染源，尤其是副百日咳杆菌，也可引起百日咳样疾病。因此，对临床疑似病例的实验室确诊很重要，尤其是对指示病例的诊断。鲍特氏菌属可以因环境条件改变而发生表型变化，毒力因子的表达水平也不同。这些因子包括百日咳毒素 (PT)、丝状血凝素 (FHA)、百日咳粘着素 (PRN)、菌毛、腺苷酸环化酶-溶血素 (AC-Hly)、气管细胞毒素 (TCT) 和百日咳杆菌内毒素。粘附因子如 FHA、PRN 和菌毛帮助细菌粘附在宿主细胞上，PT、TCT 和 AC-Hly 可破坏上皮层，躲避宿主的免疫系统。但目前对百日咳发病机理的认识还不完全清楚。随时间推移，细菌的 PRN 和 PT 的基因序列也有一定改变。由于抗原漂移和对疫苗株敏感性较小的流行株的持续选择而可能导致目前百日咳疫苗效力逐渐丧失的问题，对此迄今尚未得到证实。而且，百日咳对抗菌药物的耐药性增加似乎也非常缓慢。

最初的抗体介导免疫应答虽然限制了细菌定殖的范围，并减少了对上皮和免疫细胞的毒性破坏，但抗体的类型和水平与免疫力无很好关联。母源抗体也不能保护新生儿避免发生严重百日咳。在婴幼儿中，细胞免疫是由 Th1 细胞优先介导的，而大龄儿童和青少年中 Th1 和 Th2 细胞均参与介导。

百日咳杆菌通过飞沫从感染者传播给易感个体。经 7~10 天的潜伏期，患者出现卡他症状、包括咳嗽。1~2 周内，出现阵发性痉挛性咳嗽，并带有典型的鸡鸣样尾声。典型病例在夜间咳嗽特别严重，咳后常伴有呕吐。对婴幼儿，百日咳可只引起呼吸暂停和发绀，而对青少年和成人，不典型的、持续性咳嗽可能是疾病的唯一表现。疾病的卡他期、阵发期和恢复期可持续 1 至数月。有 5~6% 百日咳患者会出现并发症，多发生在 <6 个月的婴幼儿。支气管肺炎 (5.2%) 是最突出的问题，死亡率相对高。百日咳相关脑病的发生率是 0.9/10 万。在发达国家，百日咳的致死率非常低 (<1/1000)，而在发展中国家，婴幼儿的平均致死率估计为 3.9%，1~4 岁儿童为 1%。

在潜伏期或卡他早期服用大环内酯类抗生素，如红霉素，可预防百日咳的发生或减轻症状。在疾病的阵发期，使用抗菌药不会改变临床病程，但可清除鼻咽部的细菌，减少传播。

在卡他期和发作早期获得的鼻咽部标本中检出百日咳杆菌即可做出病原学诊断。WHO 认为细菌培养是实验室确诊的“金标准”。细菌培养非常特异，但不很敏感 (<60%)，且需要选择性培养基。聚合酶链反应方法较灵敏，可采用与细菌培养相同的生物标本。但它需要昂贵的仪器，并主要在专门实验室进行。较

理想的血清学诊断应以感染者的前后双份血清中特异性抗体水平的显著增加为基础。应分别在卡他初期（急性期）和大约一个月后（恢复期）采集血清。未免疫个体血清抗体水平高表明存在近期感染。接种疫苗后的第二年，单次血清抗体检测不能用于诊断，因为无法区分是自然感染产生的抗体还是免疫接种产生的抗体。

百日咳疫苗

百日咳疫苗的免疫接种主要是为减少幼儿期的严重百日咳。

在国家儿童免疫规划中，接种的百日咳疫苗通常为全细胞百白破联合疫苗（DTwP）或无细胞百白破联合疫苗（DTaP），这些联合疫苗还经常包括另外一些疫苗，例如 b 型流感嗜血杆菌（Hib），乙型肝炎病毒（Hep B）和脊髓灰质炎疫苗（IPV）。尽管目前还未确定最理想的免疫方案和免疫接种次数，但在多数国家，婴儿出生后的 2~6 月内应完成三针基础免疫接种，接种间隔时间至少一个月，通常在 1~6 年后再进行一次加强免疫。WHO 推荐婴儿的百日咳疫苗初免时间为 6，10 和 14 周，但每个国家的免疫方案各有差异。在英国，婴儿在出生后 2、3、4 个月进行三针全细胞百日咳疫苗（wP）的初免（从 2001 年起），在 3 岁半至 5 岁之间再进行一针无细胞百日咳疫苗（aP）的加强免疫。其他国家，如法国和德国，也进行类似的三针初免接种，在婴儿为 12~18 月龄时加强免疫一次，以及在青少年 9~17 岁时再进行一次加强免疫。意大利和一些北欧国家，在婴儿 6 月龄之内就进行了两次免疫接种，10~18 月龄时再进行加强免疫。免疫接种程序被打乱的儿童应继续进行免疫接种，而不必重复以前的接种剂量。在一些国家，对医务工作者和年轻父母也进行一次额外的百日咳疫苗免疫接种。但只有无细胞百日咳疫苗（aP）用于年龄稍大的儿童和成人的免疫接种。

尽管在疫苗的组成成分、制备工艺和效果方面，全细胞和无细胞百日咳疫苗有较大不同，但大量的临床试验证实，这两类疫苗的多数有效疫苗能保护 85% 受接种者免受百日咳感染。无论是全细胞百日咳疫苗，还是无细胞百日咳疫苗，婴儿在进行初免接种 3 针和至少 1 年以后进行加强免疫后，疫苗的免疫保护力时间都能持续 6~12 年，这与自然感染产生免疫保护力持续的时间相似，或稍短一些。一些研究认为百日咳疫苗能影响百日咳杆菌在咽部的定殖，从而减少细菌在人群的传播。

所有婴儿，包括 HIV 阳性的婴儿，都应进行百日咳疫苗的免疫接种。除非在以前疫苗接种中出现了过敏反应，百日咳疫苗接种无严格的禁忌症。没有资料表明，曾患有脑炎为百日咳疫苗免疫接种的禁忌症。

疫苗的标准剂量为 0.5ml，肌肉注射，婴儿注射部位为大腿前外侧肌肉，年长人群的注射部位为三角肌。全细胞或无细胞百日咳疫苗以固定的剂量与其他抗原配制成联合疫苗一起使用，同时可与其他疫苗在不同的注射部位同时进行免疫接种。当无细胞百日咳疫苗与 Hib 配成联合疫苗、或同时在不同注射位点接种 C 型脑膜炎球菌或肺炎球菌抗原结合疫苗时，发现其他抗原成分产生的抗体滴度有所降低。英国的实践经验表明，当不采用在 2 岁进行加强免疫的免疫程序时，DTaP-Hib 联合疫苗的低免疫原性可能是临床相关的。

全细胞百日咳疫苗 (wP)

全细胞百日咳疫苗为灭活的百日咳杆菌菌体混悬液，细菌灭活剂通常为甲醛溶液。疫苗的制备工艺因生产厂家而各有不同，因此每种 wP 疫苗的成份相对不同。每批疫苗必须进行效力评价（小鼠保护试验）、毒性试验（小鼠体重增加试验）、无菌试验以及防止菌数过多的浊度试验。多数 wP 与白喉和破伤风类毒素配制成联合疫苗使用。所有 wP（或 DTwP）都采用铝盐作为佐剂，多数情况下，采用硫柳汞为防腐剂。wP 不能冰冻，需在 2~8℃ 保存。wP 的有效期为 24—36 个月。

免疫接种 wP 疫苗经常（2~10 次注射中有一次）出现一些轻微副反应，如局部红肿、发热和烦躁，长时间哭叫和惊厥较少见（<1/100），低张力低反应发作罕见（1/1000~1/2000）。有怀疑称接种百日咳疫苗在罕见的情况下能导致脑病，但深入、彻底的调查研究未证实此种怀疑。局部反应发生率随着年龄和接种次数具有增加的趋势，因此，不推荐青少年和成人免疫接种用 wP。

很多厂家都生产这种疫苗，其中多在发展中国家。DTwP 也是其他疫苗的一部分，可与 IPV、Hib 和 HepB 联合配制成联合疫苗。

无细胞百日咳疫苗 (aP)

无细胞百日咳疫苗仅含灭活百日咳毒素、或者还含有其他百日咳杆菌成分，如 FHA、菌毛抗原和 PRN。由于菌种、抗原组分数量和含量、纯化和脱毒的工艺、佐剂、赋形剂和防腐剂如硫柳汞的不同，导致目前使用的 aP 也不尽相同。

最好的 aP 与最好的 wP 具有相似的保护效果（≥85%）。单价或双价疫苗（仅含灭活百日咳毒素或联合有 FHA）是否与多价（3~5 组分）的无细胞百日咳疫苗具有相同的效果还存有争议。然而，只要婴幼儿免疫接种覆盖率 >90%，生产的无细胞百日咳疫苗均能有效控制百日咳。原则上，在初免全过程中应接种同型 aP 疫苗，但如不知道以前接种疫苗的类型，可以接种任何类型的疫苗。不考虑疫苗抗原组分数量的多少，疫苗接种引起副反应的频率与安慰剂组和仅接种 D T 类毒素组是相同的。但在初免完成后，随着每次 DTaP 接种，局部反应的发生率和严重性倾向于增加。有报道称，在进行第 4 次和第 5 次 DTaP 免疫接种后，受接种者中出现短暂、无痛性肢体肿胀反应的高达 2.7%，尽管多数研究认为这种并发症似乎很少见（小于 1%），DTaP 疫苗的不同组分在引起肿胀反应中的作用还不清楚。为减少加强免疫时疫苗的反应原性，已制备生产出抗原浓度减少的 DTaP 疫苗，用于青少年和成人的免疫接种。

一般情况下，aP 疫苗与下列部分或全部疫苗配制成联合疫苗出售：白喉类毒素、破伤风类毒素、Hib、Hep B 和 IPV。

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²；
- 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 关于百日咳疫苗的立场

虽然在发达国家进行了大量的 aP 有效性和效果研究，但新的无细胞百日咳疫苗应该在全球各地使用都有效。然而，由于研发和生产费用较高导致每剂 aP 的价格远高于 wP。因此，目前在多数发展中国家不大可能提供 aP 疫苗。事实上，在 87 个发展中国家中仅有 2 个国家在其国家免疫规划中使用了 aP，而 50 个不发达国家中则没有一个在使用（表 1）。

**表 1 国家计划免疫中 aP、wP 联合使用与国家经济状况的关系
(2003 年资料，来自 UNICEF/WHO 联合报告)**

经济发展状况	疫苗		合计
	aP	aP 和 wP	
最不发达国家	0	0	50
发展中国家	2	1	87
经济转型国家	2	5	28
经济发达国家	15	7	27

因此，在一些经济资源有限、且人们能很好接受 wP 疫苗的国家，wP 还应作为首选疫苗。但是，在一些由于担心严重副反应已将 wP 从百白破联合疫苗中排除出去或因 wP 固有的反应原性阻碍其大规模使用的国家和地区，aP 疫苗应逐渐成为人们进行百日咳疫苗接种的首选。此种情况下，应在其国家免疫规划中，用 aP 疫苗取代 wP 疫苗作为加强免疫或全程免疫使用。

百日咳疫苗接种的基本目标是减少百日咳在低龄儿童中的发病率和疾病的严重性。人们希望只要维持百日咳疫苗接种的高覆盖率，疫苗接种将战胜百日咳这个公共卫生问题。近年来，至少在发达国家已经证实，百日咳疫苗接种产生的保护力在 6~12 年后逐渐减弱。结果，大龄儿童、青少年及成人中的典型和非典型百日咳病例日益增多，这种情况甚至还出现在免疫接种高覆盖区域。据来自美国的血清学数据证实，持续咳嗽（>2 周）的成人中有 12~21% 感染了百日咳。血清流行病学研究证实成人百日咳在欧洲也相对较为普遍。在许多发达国家，百日咳从年长感染者传给年幼者及未免疫的婴儿，导致婴儿的百日咳发病率也增

² 未发表文件，WHO/VSQ/GEN/96.02，可按下址获取 V&B Documentation Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

高。这种现象在主要使用 wP 疫苗的英格兰、威尔士和法国及普遍使用 aP 疫苗的美国均有发生，表明该现象与国家免疫规划采用的疫苗类型无关。流行病学报道的向年长人群的漂移或许反映了真实重要的百日咳发展动向，但在某些情况下，由于不同时期百日咳监控和报道的有效性有差异，对某些百日咳的发病率数据需谨慎解释。

迄今为止，在发展中国家或免疫接种覆盖率不高的发达国家，并无青少年和成人百日咳日益增多的报道。即使在这种情况下，也应仔细监测以发现与年龄相关的发病率和病死率的早期改变，并为采取应对措施提供合理依据。对爆发流行的详细研究也能提供有用的信息，应给予鼓励。

在由于百日咳疫苗的成功接种而使百日咳发病率大大降低的一些国家，应保证在完成初免接种后 1 至 6 年期间进行一针加强免疫。根据流行情况和各自国家儿童免疫程序的评估，决定是否需要进行另一针 DTP 加强免疫。对母亲进行百日咳疫苗接种，或在婴儿出生时就开始接种疫苗也可能是降低婴儿百日咳发病率和病死率的方法。

多数国家应加强其本国的百日咳监控以用于评价疾病负担和百日咳疫苗接种的有效性。然而，如前所述，控制百日咳的最优策略应是使基础免疫的 3 针 DTP 接种覆盖率至少达到 90%，特别是在那些百日咳仍然严重影响婴幼儿健康的地区。

(Weekly Epidemiological Record. No.4, 2005, pp. 31-39)