

轮状病毒疫苗

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。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，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，并且自2006年4月以来，得到了WHO免疫战略咨询专家组（SAGE）的审核和批准。这些文件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、科学媒体和公众。

概要和结论

轮状病毒是全球婴幼儿严重腹泻病最常见的病因。2004年，估计轮状病毒感染在全球导致约52.7万婴幼儿死亡（47.5万–58.0万），这些死亡主要发生在发展中国家。尽管轮状病毒毒株在各地有很大差异，但人类的轮状病毒疾病主要是由5种血清型引起的。轮状病毒主要经粪口途径传播，全球绝大多数儿童在3岁以前都已感染过轮状病毒，而多数发展中国家儿童则在1岁以前大多已经感染。1999年，一种高效的轮状病毒疫苗RotaShield™在美国上市，但不到一年就由于与肠套叠的发生有关联而退出市场。两种新的口服减毒活疫苗于2006年获准上市：单价人轮状病毒疫苗（Rotarix™）和五价人-牛重配疫苗（RotaTeq™）。西方工业化国家和拉丁美洲开展的大规模临床试验证明两种疫苗都是安全、有效的，认真监测也未发现肠套叠的发生风险增高。目前，一些工业化国家和发展中国家已经将新的轮状病毒疫苗纳入常规接种。

这两种轮状病毒疫苗被认为具有同样的安全性和有效性，但抗原组分和免疫程序有所不同。轮状病毒疫苗效力因研究人群、免疫程序不同而有所差异，总的来说疫苗针对严重轮状病毒腹泻病的保护作用为90–100%，针对所有轮状病毒腹泻病的保护作用为74–85%。两种疫苗对严重轮状病毒感染的保护力均可持续到第二年。

迄今为止，轮状病毒疫苗的效力主要是在美国、欧洲和拉丁美洲得到证实。对于疫苗效力资料表明使用该疫苗有显著公共卫生效果、具备适宜的基础设施条件和筹资机制的国家，WHO强烈建议将轮状病毒疫苗纳入其国家免疫规划。但在所有区域（特别是非洲和亚洲）都确认目前使用的轮状病毒疫苗的效果之前，WHO不准备在全球范围内推荐将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划²。

¹ Replaces the WHO position paper on rotavirus vaccines published by the Weekly Epidemiological Record in 1999 (see No. 5, 1999, 33–38) and the update on rotavirus vaccines published in 2003 (see No. 1, 2003, pp. 2–3).

² Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). WER 2006, January 13 (No.1, 2006, pp. 2–11).

轮状病毒疾病监测对于评估是否需要开展疫苗接种和接种疫苗对降低疾病负担的效果是必不可少的，且这种监测最好是通过建立监测哨点来实现。需要对新上市的轮状病毒疫苗开展广泛的上市后安全性监测，监测有关人群中发生可能与接种疫苗有关的肠套叠的情况。

发展中国家在进行有关引进轮状病毒疫苗的决策时，不仅要考虑成本效益，也要考虑经济可负担性、对免疫服务系统在经济方面和实施方面的影响，以及目前免疫接种工作的实际，特别是疫苗接种的年龄。

无论是否实施轮状病毒疫苗接种，协调一致的儿童腹泻病预防和治疗战略应包括WHO所推荐的改善个人和环境卫生水平、提高对口服补液治疗的认识与可获得性、补充锌、以及实施其他有效治疗措施。

Rotarix™疫苗应在婴儿大约2月龄和4月龄时口服接种2次，第一次接种可以在6周龄时进行，但不应晚于12周龄，两次接种间隔至少4周。接种程序要在16周龄前完成，最晚不超过24周龄。

RotaTeq™疫苗的推荐免疫程序为口服接种3次，分别在2、4、6月龄接种。首次接种应在6-12周龄，其后每次接种要间隔4-10周。对大于12周龄的婴儿，不应再开始接种。所有3次接种要在32周龄前完成。

12周龄后进行首剂接种有可能会增加发生肠套叠的风险，因此目前的轮状病毒疫苗不应用于初始强化免疫活动，因为在开展初始强化免疫时很难确定儿童的实际年龄。

背景

流行病学

轮状病毒是全球5岁以下儿童严重的脱水性腹泻的主要致病原因，估计每年因轮状病毒感染导致的门诊病例有2500多万人，住院病例200多万人。发展中国家四分之三的儿童在12周龄前就会发生首次轮状病毒感染，发达国家儿童则多迟至2-5岁时才发生首次感染。严重的轮状病毒胃肠炎多限于6-24月龄儿童。2004年估计轮状病毒致死人数达52.7万（47.5万-58.0万），主要发生在低收入国家。轮状病毒再次感染十分常见，尽管通常初次感染的临床表现最为显著。在温带地区，轮状病毒胃肠炎发病呈典型的冬季高峰，而在热带地区全年均有发病，且由于基线发病率高，季节性分布的特点可能被掩盖。

感染后粪便、呕吐物中轮状病毒浓度很高（ $>10^{12}$ 个病毒颗粒/克），排毒时间可长达数天。传播途径主要为粪-口途径，可以通过人-人直接传播也可经污染的物品间接传播。由于轮状病毒感染发生范围广，清洁的水供应和良好的卫生条件都不大可能显著影响轮状病毒的传播。

病原体

轮状病毒系呼肠病毒科的一个属，病毒颗粒分为三层，内含11个双股RNA片断组成的病毒基因组，编码6个结构蛋白（VPs）和6个非结构蛋白（NSPs）。病毒在共同感染宿主细胞时，在病毒的增殖过程中，11个基因片段可能会发生重配。病毒重配是导致自然界中有大量不同病毒株的部分原因，甚至在动物和人的毒株之间也有重配发生。

病毒外层含有结构蛋白VP7和VP4，可诱导产生中和抗体，对机体免疫力有重要作用。人类病毒至少有11种不同的VP7抗原（G血清型）和11种VP4抗原（P血清型）。由于G血清型与P血清型的组合两者可以是独立的，因此G和P双命名系统可用于确定毒株类型。

目前5种G—P组合血清型在全球大多数地区占人类轮状病毒感染的90%左右，它们是G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]和G9P[8]，其中以G1P[8]最常见。不同的毒株可以同时自然界中循环，特别是在发展中国家。而且即便在同一地理区域，相邻的两个流行季节，优势毒株也可能有很大不同。毒株血清型通常与严重程度无关。

实验室诊断

轮状病毒胃肠炎的确诊需要实验室检测支持。虽然有不同的诊断检测手段可以使用，但直接检测粪便标本中轮状病毒抗原的酶免疫试验(EIAs)是最敏感的方法。可以使用更先进的实验室方法进行毒株的进一步分型。自然感染或接种疫苗后产生的抗体，都可通过血清学方法进行检测。

疾病及发病机理

轮状病毒感染主要影响小肠绒毛顶端的成熟肠道细胞，细胞被破坏后，会影响营养物质的消化吸收，引起分泌性腹泻，使体液和电解质进入肠道而丢失。

轮状病毒感染后临床表现多样，可以是一过性的轻微腹泻，也可以是严重的胃肠炎，可引起脱水、电解质失衡、休克甚至死亡。3月龄以上的婴儿首次感染后一般会表现为胃肠炎，但再次感染后多为无症状感染，或仅有轻微的临床症状。典型病例的潜伏期为1-3天，突然发病，发热，呕吐，然后出现大量水样腹泻。已经开发了详细的打分系统，用于帮助比较疾病的临床严重程度，特别是在疫苗临床试验中使用较多。胃肠症状通常会在3-7天后消失，但也可以持续2-3周，一般会完全痊愈。没有特异性抗病毒治疗手段。[请注意：本句在2007年8月22日修改]。

保护性免疫

尚不完全清楚病毒感染与免疫保护之间的关系，但一般认为针对VP4和VP7蛋白的免疫反应对免疫力有重要作用。到目前为止，轮状病毒血清IgA抗体应答被作为所有口服减毒活疫苗免疫原性的评价指标，也应当用于新研发疫苗免疫原性的评价。细胞介导的免疫反应很可能与保护力和疾病恢复有关。首次感染后，血清反应

主要针对感染的血清型（即同型反应），随后的一种或多种轮状病毒感染则可诱导更广的异型血清型抗体反应。

对于免疫功能低下的人群，病毒感染一般不会引起疾病严重程度的增加或引发全身疾病，但排毒时间可能较长。但是，由于先天性免疫缺陷、骨髓移植、或实体器官移植而引起的免疫功能低下，有时会引起严重、持续甚至致命的胃肠炎。

轮状病毒疫苗

疫苗研发的重点一直是使用人或动物来源的病毒毒株，制成可在肠道进行复制的减毒活疫苗。免疫反应与所给剂量及各种机体因素有关，包括母传抗体、细菌或病毒的干扰，可能还有营养不良。

早期对轮状病毒疫苗的研究发现，使用含不同的人源或非人源的G和P型抗原的单价毒株疫苗效力差异很大，因此现在研发出了利用多种人轮状病毒VP7和VP4抗原的重配株疫苗。

其中有一种疫苗是人-恒河猴轮状病毒四价重配疫苗（RotaShield®，Wyeth-Lederle公司），1998年在美国上市，随后推荐用于婴儿常规接种。上市前进行的大量评估表明疫苗安全有效，但是不到一年，厂家就将疫苗撤出了市场，原因是有报道与基线发病率相比，疫苗接种后2周内出现超额数量的肠套叠（即肠道互相套入，导致梗阻³）病例。这种意外的不良事件主要与三剂口服疫苗中的第一剂有关，主要见于3月龄以上婴儿。虽然很难明确这种不良事件的实际发生率，但国际专家组一致认为，接种婴儿的归因危险度为1/万。疫苗接种后发生肠套叠的致病机理还不是很清楚。

目前上市的轮状病毒疫苗

单价人轮状病毒疫苗（Rotarix™）

Rotarix™为减毒口服活疫苗，毒株源于从一个婴儿胃肠炎病例分离到的G1P[8]株。经过组织培养多次传代，成为减毒株RIX4414，在Vero细胞中增殖，随后在拉丁美洲和欧洲进行了大量的安全性和效力临床试验，试验采用随机设计，并有安慰剂对照。Rotarix™疫苗目前已在全球许多国家获得注册。

获得注册前，在11个拉丁美洲国家和芬兰进行了大规模的随机、双盲的III期临床试验，评估RIX4414（Rotarix™）的安全性和效力，试验涉及63 225名婴儿。试验对象在约2月龄和4月龄时口服接种2次疫苗或安慰剂，结果发现疫苗是安全的，特别是未见发生肠套叠的风险增加。在9-10个月的观察期内，预防严重轮状病毒腹泻和住院的效力分别为85%（95%可信区间即95%CI：72-92）和85%（95%CI：70-94）。预防极严重的轮状病毒胃肠炎的效力达到100%（根据预先设定的严重性评级标准）。

³ *Acute intussusception in infants and young children*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/V&B/.02.19; available at <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF06/www640.pdf>).

因各种原因所致腹泻的住院率下降了42%（95%CI：29–53）。疫苗预防严重轮状病毒腹泻的效力高（87%；95%CI：63–97），不仅是针对疫苗所用G1P[8]株引起的，而且对预防G3P[8]、G4P[8]和G9P[8]株所致的也是这样。预防G2P[4]株的效力为45%（95%CI：81–86），表明Rotarix™对不同VP4或VP7抗原的毒株有一定的交叉保护作用。随后对II期和III期临床试验进行的meta分析表明，疫苗预防G2P[4]株的总效力为81%（95%CI：32–96）。

一项在欧洲6个国家进行的III期临床试验共涉及3874名儿童，对Rotarix™与国家免疫规划疫苗同时接种时的效力和免疫原性进行了评估。结果发现疫苗预防所有轮状病毒胃肠炎的效力为87%（95%CI：80–92），预防严重轮状病毒胃肠炎的效力为96%（95%CI：90–99）。预防G1、G3、G4和G9引起的严重胃肠炎的效力为96–100%，而对于G2引起的预防效力为75%（95%CI：39–100）。另外，疫苗预防因轮状病毒而致住院的效力为100%（95%CI：82–100），预防所有原因所致胃肠炎而住院的效力为75%（95%CI：46–89）。该项试验显示，在6个月的随访期内，与对照组相比，同时给予轮状病毒疫苗没有减弱其他免疫规划疫苗的免疫应答。

接种首剂Rotarix™后，在大约50%的受接种者中，用EIA法可检测到粪便中有疫苗株（RIX4414），排毒高峰时间约为接种后第七天。第二次接种后相应的检出率大约为4%。EIA阳性标本中，大约只有17%可检测到活的RIX4414病毒。

冻干疫苗应避光并在2–8°C储存。Rotarix™不能冷冻，疫苗有效期为3年。每剂（~1.2ml）疫苗的病毒含量不少于1000万CCID50（50%培养细胞感染剂量）。疫苗不含有硫柳汞。

稀释用碳酸钙缓冲液为单人份包装，预充于口服给药器，Rotarix™稀释后应立即服用。疫苗程序为口服2次，第一剂于6-12周龄服用（不能晚于12周龄），第二剂与前次间隔至少4周。接种程序应在16周龄前完成，最迟不得晚于24周龄。

五价人-牛重配疫苗（RotaTeq™）

RotaTeq™包含五个来自人和牛（WC3）的轮状病毒重配株，4个WC3为基础的重配株表达人毒株VP7蛋白的G1、G2、G3或G4之一，以及牛毒株VP4蛋白的P7[5]，第5个重配毒株表达人毒株的VP4蛋白P1A[8]和牛毒株的G6蛋白。利用标准细胞培养技术，在Vero细胞中增殖重配毒株病毒。

RotaTeq™的安全性和效力已经在工业化国家和拉丁美洲的部分发展中国家得到证实，该疫苗现已在全球许多国家批准上市。

在涉及7万多健康婴儿的一项III期临床试验中，给予三剂疫苗，其中在6-12周龄时给予首剂疫苗或安慰剂，预防所有轮状病毒胃肠炎的效力为74%（95%CI：67–79），预防严重轮状病毒胃肠炎的效力为98%（95%CI：90–100）。效力研究针对G1–G4和G9型，但该试验报告的非G1型病例相对较少。

对参与RotaTeq™III期临床试验研究的婴儿进行了仔细的随访，未发现疫苗相关的严重不良事件，包括肠套叠。首次服苗后有8.9%的人排毒，第二次和第三次服苗后排毒比例分别为0%和0.3%。

美国、拉丁美洲和欧洲一些国家进行的大规模研究表明，接种RotaTeq™，使2岁以内幼儿的腹泻就诊率减少86%（95%CI：74–93）、腹泻急诊率减少94%（95%CI：89–97）、因轮状病毒胃肠炎住院率减少96%（95%CI：91–98）。疫苗可降低所有原因所致胃肠炎住院率59%（95%CI：56–65），接种后第二个流行季节Rotateq™预防所有轮状病毒胃肠炎的效力为63%（95%CI：44–75），预防严重轮状病毒胃肠炎的效力为88%（95%CI：49–99）。

RotaTeq™以可挤压的塑料管包装，使用时直接给婴儿口服。每剂2ml，每剂最低病毒含量为 1.2×10^{12} 的感染单位。5个重配毒株悬浮于缓冲液和稳定剂中，储存温度2–8°C，有效期可达24个月，不含防腐剂和硫柳汞。疫苗从冷藏处取出后，应立即使用。

美国和其他一些国家推荐的接种程序为3剂次，分别在2、4、6月龄接种。首剂在6–12周龄接种，其后剂次各间隔4–10周。大于12周龄尚未接种的婴儿，不应再开始接种。全部免疫程序的3次接种要在32周龄前完成。有关接种该疫苗次数不足3次的疫苗效力的资料有限，据美国的资料估计，对2岁以内的儿童，接种1次和2次疫苗预防住院和急诊就诊的效力分别为83%和81%，而接种满3次的效力为95%。

Rotarix™与RotaTeq™的安全性问题、禁忌症和免疫干扰

2005年，全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）给出的结论意见是，现有疫苗申请上市前的安全性文件是可靠的。2007年6月GACVS声明，迄今为止，上市后的仔细监测显示，并未发生与使用这些疫苗相关的肠套叠或其它严重不良反应的风险增加。罕见情况下，胃肠道或呼吸道出现轻微的、一过性症状可能与轮状病毒疫苗接种有关。

对于包括HIV感染者在内的免疫功能低下的婴儿，以及已经患有慢性胃肠道疾病的婴儿，在获得更多有关他们使用这些疫苗的安全性和有效性的资料之前，医生应对使用轮状病毒疫苗免疫的潜在风险和利益进行个体化的评估。

疫苗使用禁忌症为对疫苗的任何成分过敏和有肠套叠病史，或患有肠道畸形有可能引发肠套叠者。患急性胃肠炎或严重发热性疾病者应推迟接种。

由于在12周龄以后的婴儿中才开始接种轮状病毒疫苗的安全性尚未得到确定，因此Rotarix™和RotaTeq™的首剂接种都应在6–12周龄进行。关于完成免疫接种程序的年龄问题，目前规定的条文是根据疫苗生产厂家的不同，遵循欧洲或美国药品监督管理机构的推荐意见。

同时接种轮状病毒疫苗和其它儿童免疫规划疫苗，包括口服脊髓灰质炎疫苗，在完成各自的疫苗免疫程序后，未发现互相对保护性免疫应答有显著的干扰。母乳喂养和早产（妊娠不足37周）对接种轮状病毒疫苗后的免疫应答也无显著影响。

虽然接种疫苗后获得保护的持久性尚不清楚，但两种疫苗都证明保护严重轮状病毒感染的效力都可持续到第二年。不推荐在各自基础免疫结束以后再给予加强免疫。

目前还没有关于这两种轮状病毒疫苗剂次交替使用的安全性和有效性的研究，因此不清楚这两种疫苗是否能互换使用。

WHO 对疫苗的总立场

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；应该是安全的，在所有目标人群中使用后能显著影响疾病的发生；如拟在婴儿或低龄儿童中使用，应能方便地适应国家儿童免疫规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的免疫应答；生产的疫苗应能适应普通的技术限制要求，如冷藏和贮存能力；应针对不同的市场制订合理的价格。

WHO 对轮状病毒疫苗的立场

接种轮状病毒疫苗的目的主要是预防轮状病毒所致的死亡和严重疾病。大规模的临床试验证明，目前上市的两种轮状病毒疫苗是安全有效的。工业化国家对婴儿常规接种轮状病毒疫苗可能会大幅度降低轮状病毒相关的急诊和住院，从而显著降低婴幼儿急性轮状病毒疾病的直接和间接花费。

另外，在发展中国家引进这些轮状病毒疫苗，可以降低严重轮状病毒腹泻的疾病负担，预防轮状病毒疾病所致的大量死亡（估计每年该病所致婴幼儿死亡人数达52.7万），从而为全球降低5岁以下儿童死亡率（千年发展目标的第4个目标）做出贡献。

对于疫苗效力资料表明使用疫苗有显著公共卫生效果、具备持续使用疫苗的适宜的基础设施条件和筹资机制的区域和国家，WHO强烈建议将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划。

迄今为止，轮状病毒疫苗的临床效力主要是在美国、欧洲和拉丁美洲得到了证明。其它几种口服疫苗的经验表明，就疫苗的安全性和效力而言，可能存在显著的区域性差异。在全球所有区域都完全确认目前使用的轮状病毒疫苗的效果之前，WHO不准备推荐在全球范围内将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划。目前非洲和亚洲正在进行临床试验，这些地区轮状病毒疾病负担极高，也特别迫切地需要获得更多的有关轮状病毒疫苗效力的资料。

⁴ *GPV policy statement on vaccine quality*. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev.1; available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

尽管轮状病毒疫苗可对严重轮状病毒疾病产生近乎完全的保护，但不能预防其他病原体引起的腹泻病。因此，为防止人们误解为轮状病毒疫苗可预防所有的儿童腹泻，WHO建议引进轮状病毒疫苗的国家，要实施明确清晰的信息沟通战略。

无论是否实施轮状病毒疫苗接种，协调一致的儿童腹泻病防治战略应包括WHO推荐的改善个人和环境卫生水平、提高对口服补液治疗的认识与可获得性、补充锌、以及实施其他有效治疗措施。

轮状病毒疾病监测对于评估疾病负担和是否需要开展疫苗接种是必不可少的。WHO建议在大规模引进轮状病毒疫苗之前，设立足够、适当的国家或区域监测哨点，以提供有代表性的严重轮状病毒腹泻发病的资料。目前在世界各地的40多个低收入国家正在开展这样的疾病监测项目。

考虑到肠套叠有一定的基线发病水平，而且国家免疫规划所涉及的儿童数量巨大，因此在接种轮状病毒疫苗后，单因偶合就可能出现肠套叠病例。但自然的肠套叠一般很少发生在12周龄以内婴儿，所以建议在12周龄以内接种首剂轮状病毒疫苗。目前轮状病毒疫苗接种后未见发生肠套叠的风险增高，这可能只限于推荐接种的年龄组⁵。目前的轮状病毒疫苗不应用于初始强化免疫活动，因为开展初始强化免疫时很难确定儿童的实际年龄，因而有给12周龄以上的儿童误种首剂轮状病毒疫苗的危险。

WHO建议引进轮状病毒疫苗的同时，对其开展上市后监测。在经过仔细选择的地点对新轮状病毒疫苗开展精心计划的上市后安全性研究至关重要，可以评估有关年龄组中轮状病毒疫苗与肠套叠之间是否存在潜在的关联性。此外，应开展上市后监测以测量这些国家中轮状病毒疫苗接种的效果。区域参比实验室应组织开展毒株监测工作，监测正在循环的轮状病毒的毒株差异以及在引进常规轮状病毒疫苗接种后可能发生的毒株替代现象。

最近美国的经验提示，工业化国家将轮状病毒疫苗纳入常规免疫接种在目前不大可能节省成本，但仍然可以视为是一项具有成本效益的干预措施。低收入发展中国家接种轮状病毒疫苗也可以是一项具有成本效益的干预措施，但是发展中国家在进行有关引进轮状病毒疫苗的决策时，不仅要考虑成本效益，还要考虑疫苗的经济可负担性、对免疫服务系统在经济方面和实施方面的影响，以及仔细检查目前免疫接种工作的实际，特别是疫苗接种的年龄。

轮状病毒疫苗的特性是首剂不能在12周龄以后接种，完成全部免疫程序不得超过24周龄（Rotarix™）或32周龄（RotaTeq™）。重要的是免疫规划管理者要熟知轮状病毒疫苗的这些限制，并且疫苗接种工作人员应接受培训以遵守首剂和末剂的年龄上限要求。对于因年龄因素未完成2剂免疫程序的儿童应将此情况记录于他们的免

⁵ Global Advisory Committee on Vaccine Safety Report. WER 2006, January 13 (No.2, 2006, pp. 15-19.)

疫苗接种卡内。

2007年4月，免疫战略咨询专家组（SAGE）检查了发展中国家疫苗接种的及时性，结果发现在许多国家有相当大比例的婴儿首剂接种是在12周龄以后。如果轮状病毒疫苗能与DTP/OPV疫苗同时接种，在那些大部分婴儿在12周龄之前接受免疫接种的国家，将能达到更高的免疫覆盖率。目前的轮状病毒疫苗免疫程序为提高常规免疫的及时性提供了契机。

（Weekly Epidemiological Record. No.40, 2007, pp. 285-295）