

甲型肝炎疫苗

WHO立场文件

世界卫生组织（WHO）已经通过其疫苗和生物制品司¹对扩大免疫规划（EPI）疫苗提供信息和建议。依照其全球职责，该司在免疫规划领域内起着促进标准化的作用，并正在就预防其他具有国际公共卫生影响的疾病的疫苗和联合疫苗问题，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，以个体保护为目的的数量有限的免疫接种，多在私营部门开展，对国家免疫规划来说是很有价值的补充，但不是这些政策文件的重点。这些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。这些文件已经过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。

概要和结论

甲型肝炎是由甲型肝炎病毒（HAV）引起的肝脏急性、通常为自限性的疾病。HAV在人与人之间传播，主要通过粪一口途径。甲型肝炎发病率与社会经济发展水平密切相关，血清流行病学研究表明，不同地区人群抗HAV抗体阳性率不同，可从15%到接近100%。估计每年有150万甲型肝炎临床病例发生。幼儿感染后通常无症状，而成人则多表现为有症状的疾病。HAV感染后可诱导产生终生免疫。在低度流行区，甲型肝炎通常会在高危人群中以单个病例形式出现，或呈小规模爆发。在高度流行区，多数人在儿童期已经获得隐性感染，临床甲型肝炎病例少见。在中度、低度流行的国家，成人病例更为常见，甲型肝炎可能是一个主要的医疗卫生和经济负担。

目前国际市场上有四种甲型肝炎灭活疫苗，所有四种疫苗都是安全有效的，且保护力持久。但这四种疫苗都没有被批准用于1岁以内的儿童。

公共卫生方面

甲型肝炎是由HAV引起的肝脏的急性、通常为自限性的疾病。该病毒分布于全球，每年约有150万临床病例发生。人是HAV的唯一宿主。甲型肝炎主要通过粪一口途径传播，与卫生条件差有密切关系。最常见的传播方式包括与感染者密切接触，以及摄入了被污染的食物和水。病毒存在于无症状或有症状感染者的粪便中。在适当条件下，HAV可在环境中存活数月。HAV也可经血传播，但很少见。

潜伏期为15-50天，平均28天。约在感染10-12天后，血液和粪便中可检出病毒。一般来说，出现症状前14-21天到出现症状后1周传染性最强。

感染后出现抗HAV抗体，且血清抗体阳性率可作为社区人群中病毒传播的标志。北欧血清抗体阳性率最低（约15%），在欧洲其它地区、澳大利亚、日本和美

¹ 前疫苗与免疫规划司（GPV）。

国，40%-70%的成人血清抗体阳性。发展中国家所有成人几乎都有既往感染的血清学证据。

感染后是否出现临床症状与年龄直接有关。6岁以内的儿童，感染后一般无症状，只有10%出现黄疸。大龄儿童和成人感染后一般会发生临床甲型肝炎，70%以上出现黄疸。因此，高度流行区以儿童无症状感染为其特征，仅偶尔发生临床甲型肝炎病例。

为实用起见，全球各国可分为低度、中度和高度流行区，尽管在同一国家内，不同地区流程度也会有差异。在低度流行区，病例主要见于高危人群（如男同性恋和注射吸毒者）中的青少年和成人，去中、高度流行区旅行的人和某些特定的人群（如封闭的宗教团体）。这些人群中有些也会出现甲型肝炎周期性爆发。在低度流行区，偶尔也会出现食源性或水源性甲型肝炎爆发。

在制定关于甲型肝炎疫苗接种的国家政策时，必须认真考虑相应的流行病学和成本效益研究结果。作为决策过程的一部分，应权衡甲型肝炎与其它疫苗可预防疾病如乙型肝炎、b型流感嗜血杆菌、风疹和黄热病的公共卫生影响。

在高度流行区，几乎所有人在儿童期已经隐性感染过HAV，因而有效地预防了青少年和成人中临床型甲型肝炎病例的发生。在这些国家不建议实行大规模的甲型肝炎免疫接种规划。

在中度流行区，相对有较多的成人对HAV易感，甲型肝炎是其重要的公共卫生负担，可考虑对儿童开展大规模的免疫接种，作为对健康教育和改进卫生条件的补充。

在低度流行区，对感染风险增高的人员应接种甲型肝炎疫苗，例如去中、高度流行区的旅行者。

在中度流行区，甲型肝炎主要在整个社区中通过人与人之间传播，而且经常会发生周期性爆发。这些国家有很多人在儿童期未感染甲型肝炎，但在长大以后会暴露于HAV，而此时发生临床型甲型肝炎更为常见。在这些地区，大多数病例为大龄儿童和年轻成人。

在高度流行区，一生中感染的风险大于90%，多数感染发生于儿童期，多是无症状的。这些国家临床显性甲型肝炎病例罕见。

在处于“发展中”向“发达”过渡的经济转型期的国家，流行地区类型也会从高度流行区逐步变为中度流行区，甲型肝炎很可能成为当地越来越严重的问题。

尽管甲型肝炎多为自限性的，很少致命，但可造成巨大的经济负担，特别是在中度、低度流行的国家。美国为流行强度较低的地区，根据1989年以来的监测资料，

每年甲型肝炎引起的医疗损失和工作损失约达2亿美元。

病原体与疾病

HAV为微小核糖核酸病毒科，该科病毒包括人类肠道病毒和鼻病毒。甲型肝炎病毒属于嗜肝病毒属，且是该属中的唯一成员。HAV没有包膜，直径27-28nm，形态学上不能与其它微小核糖核酸病毒区分。有4个结构蛋白包绕着RNA，抗HAV抗体的中和位点主要存在于其中的2个蛋白上。尽管HAV有6个基因型，但血清检测未见他们在中和位点方面的差异。在低pH和适当温度下，病毒相对稳定，通过高温（85°C/185°F下即刻灭活）、氯和福尔马林可灭活病毒。

HAV本身不引起细胞病变，肝细胞损害是由细胞介导的免疫反应所致。

急性甲型肝炎的临床经过与其他类型的急性病毒性肝炎难以区分，典型症状包括：发热、不适、厌食、呕吐和腹部不适，随后出现尿色加深和黄疸。在大年龄组人群，疾病严重程度增加、死亡率增高。甲型肝炎恢复过程缓慢，以倦怠、恶心和无食欲为其特征。甲型肝炎的并发症有复发性肝炎、胆汁淤积性肝炎和暴发性肝炎。约0.01%的临床病例会出现暴发性肝炎，肝功能迅速恶化，病死率很高。HAV不会引起慢性感染。目前无特异性抗病毒治疗方法。

病原学诊断方法为检测血清抗HAV IgM抗体（IgM anti-HAV）。对于常规诊断，检测粪便中病毒或病毒抗原价值有限。

保护性免疫应答

感染后可产生保护性抗体，并持续终生。用血清免疫球蛋白被动免疫可预防甲型肝炎，证明抗HAV抗体具有保护作用。目前还不知道HAV感染中粘膜免疫的作用。

应用疫苗控制的理由

虽然本病通常为自限性，无严重后遗症，病死率低，但人一旦患病则相当痛苦。另外，患病后的直接和间接医疗损失包括采取相关感染控制措施的花费，也对社会造成了巨大的经济负担。美国进行的成本效益分析表明，在某些社区开展大规模的免疫接种可以节省费用。但是不同国家由于疾病花费和免疫接种费用（疫苗和接种服务）的不同，成本效益分析的结果也会有很大的差异。

从长远来看，随着社会经济的发展，特别是通过卫生条件的改善和健康教育，甲型肝炎的传播会减少。但不幸的是，有些地区社会经济发展缓慢。当前尚无对抗甲型肝炎病毒的药物，抗病毒治疗也不太可能替代疫苗。免疫球蛋白可以用于暴露前或暴露后的预防，如在要进入流行区前或可能暴露于HAV后使用。但是以免疫球蛋白进行被动免疫的保护时间短（3-5月），且与接种疫苗产生的长期免疫力相比，费用相对较高。

目前有多种甲型肝炎疫苗可用，对成人和1-2岁以上儿童都有很高的保护效力和长期保护作用。在临床型甲型肝炎为重要卫生问题的国家，接种疫苗可能是控制该

病经济有效的公共卫生手段。

甲型肝炎疫苗

通过HAV细胞培养技术可以增殖足够量的病毒以供制备疫苗。已经研发了几种灭活疫苗和减毒活疫苗，但目前国际市场上只有四种灭活疫苗可用。四种疫苗的效力和副作用相似，疫苗接种方法为注射，需要接种2针，间隔6-18个月。不同厂家疫苗的剂量、免疫程序、适用年龄以及是否有儿童和成人剂型各不相同。目前还没有批准用于1岁以下儿童的甲型肝炎疫苗。

有三种疫苗采用人成纤维细胞培养病毒，细胞培养物纯化后，用福尔马林灭活，并吸附于氢氧化铝佐剂。其中一种疫苗无防腐剂，另外两种使用2-苯氧基乙醇做防腐剂。

第四种疫苗采用人二倍体细胞培养甲型肝炎病毒，纯化后用福尔马林灭活。疫苗吸附于可生物降解的150nm的插有流感病毒血凝素和神经酰胺酶的磷脂囊泡。这些病毒颗粒以流感病毒致敏的抗体生成细胞和巨噬细胞为靶细胞，因而在大多数受接种者可刺激疫苗诱导B细胞和T细胞的迅速增殖。

1996年，一种含有灭活甲肝病毒和重组乙肝的联合疫苗获准上市，并在一些国家使用，目标人群为1岁以上儿童。联合疫苗需要接种3针，程序为0、1、6月龄。

甲型肝炎疫苗免疫原性都很理想。接种1针后1个月时几乎100%的成人都会产生保护性抗体。在发展中国家和发达国家的儿童和青少年都观察到了类似的结果。两项大规模的试验结果确认了疫苗预防临床发病的保护效力。在泰国，有近40000名1-16岁儿童参加了试验，接种2针疫苗，间隔1个月，保护效力为94%（95%可信区间：82%-99%）。另一项研究对居住在美国高度流行社区的约1000名2-16岁儿童进行了观察，接种1针疫苗的效力为100%（95%可信区间：87%-100%）。

虽然接种1针至少可以产生短期保护，但疫苗厂家都建议接种2针，以保证长期保护效果。对接种2针或2针以上甲型肝炎疫苗开展的保护持续时间研究发现，接种后5-8年，99-100%的接种对象仍保持有效的保护性抗体水平。抗体衰减的动力学模型研究提示，保护期可能至少达20年，甚至可能是终生。

需要开展上市后监测以观察疫苗的长期保护效果，并决定是否需要加强免疫接种。这在无法通过自然感染来“进行”加强免疫的低度流行区来说更是如此。

目前已经有数百万人接种了甲型肝炎疫苗。目前使用的疫苗耐受性好，未见有统计学意义的与使用疫苗相关的严重不良事件。禁忌症包括已知的对疫苗任何成分的过敏。甲型肝炎疫苗可与扩大免疫规划中的任何其他疫苗以及旅行者常用的各种疫苗同时接种。同时使用血清免疫球蛋白好象也不会显著影响保护性抗体的产生。

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：

- 符合目前WHO有关政策所规定的疫苗质量要求²；
- 安全并能对所有目标人群中的疾病有显著影响；
- 如果拟在婴儿或幼儿中使用，应当能较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 对甲型肝炎疫苗的立场

目前市场上的甲型肝炎疫苗质量都很好，符合WHO的上述要求。但是这些疫苗没有被批准用于1岁以内的儿童。由于受被动获得的母传抗体的干扰，1岁以内儿童接种后的疫苗效力变异很大。虽然目前的疫苗接种2针、间隔6-18个月可产生持久保护，但接种1针即可产生高滴度抗体。鼓励开展接种1针后保护作用持续时间的研究。

要计划开展大规模甲型肝炎疫苗免疫规划来预防甲型肝炎时，应仔细分析不同甲型肝炎预防策略的成本效益和可持续性，以及评估在不同接种率水平下疫苗免疫可能产生的远期流行病学影响。

在甲型肝炎高度流行国家，10岁以前就几乎已经普遍暴露于甲型肝炎病毒。在这些国家，临床型的甲肝通常不是重要的公共卫生问题，不应该采用大规模的甲型肝炎疫苗接种来预防甲型肝炎。

在甲型肝炎呈低度流行的发达国家，一些特定高风险人群发病率很高，建议可对这些人接种甲型肝炎疫苗。高风险人群包括静脉吸毒者、男同性恋、去高危地区旅行者以及某些民族或宗教团体。但是应该指出，这些针对特定人群的免疫策略可能对全国总的发病水平没有什么影响。

在中度流行区，病毒主要在普通社区人群中通过人与人之间传播（经常出现周期性爆发），这些地方可以通过大规模的免疫接种规划来控制甲型肝炎。

出现甲型肝炎爆发时是否建议接种甲型肝炎疫苗取决于当地甲型肝炎的流行病学特征，以及迅速实施大规模免疫接种的可行性。使用甲型肝炎疫苗来控制社区人群爆发在小的、独立的社区多数是成功的，但要在爆发初期即开展接种，并保证各年龄组达到高水平的接种率。开展免疫接种的同时，应将开展健康教育和改善卫生条件作为补充措施。

虽然在许多国家甲型肝炎疾病负担很重，但在决定是否将甲型肝炎疫苗纳入儿

² 文件 WHO/VSQ/GEN/96.02 可从以下部门获取：VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

童常规免疫规划时，应将其与所有可能的免疫接种干预措施结合全面考虑：包括乙型肝炎、b型流感嗜血杆菌、风疹和黄热病，以及不久将有的肺炎疫苗，所有这些疫苗都可能会产生更深远的公共卫生影响。

Weekly Epidemiological Record. No.5, 2000, 38-44