

腮腺炎疫苗

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，得到了全球免疫战略咨询专家小组(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、医学界和科学媒体。

概要和结论

腮腺炎（又称流行性腮腺炎）为病毒性传染病，主要累及唾液腺。虽然腮腺炎症状较轻，5-9岁发病率最高，但腮腺炎病毒也可累及成人，成人感染后发生脑膜炎和睾丸炎等并发症相对较为常见。脑炎和永久性神经系统后遗症为罕见并发症。全球大多数地区，若未开展疫苗接种，腮腺炎发病率为100/10万–1000/10万，每2-5年出现一次流行高峰。自然感染可获得终生保护。

自20世纪六十年代起，以减毒活病毒为基础的安全有效的腮腺炎疫苗即已上市。大多数工业化国家和许多经济转型期国家已将腮腺炎疫苗纳入其国家免疫规划，一般都使用麻疹-腮腺炎-风疹（MMR）联合疫苗。在已经开展大规模免疫接种的国家，腮腺炎发病率已经明显下降。

建议在那些建立了有效的儿童免疫规划、能够维持高水平麻疹和风疹疫苗接种率（即覆盖率>80%）并且把降低腮腺炎发病作为卫生工作重点的国家，开展腮腺炎疫苗的常规接种。根据死亡率和疾病负担资料，WHO认为控制麻疹和预防先天性风疹综合症比控制腮腺炎更重要。建议决定开展腮腺炎疫苗接种的国家，使用麻疹-腮腺炎-风疹联合疫苗。腮腺炎的控制策略应与控制或消除麻疹、风疹的既有目标密切结合在一起，特别是在普遍使用MMR联合疫苗的地区。与风疹一样，若儿童免疫接种率不够高，则可引起流行病学特征的改变，与大规模接种前相比，会导致发病人群转向较大年龄组，可能引起严重疾病和并发症发生率的增高。因此，若将腮腺炎疫苗纳入国家免疫规划，须制定高水平的疾病控制目标。

全球积累的经验表明，要达到对腮腺炎的长期免疫保护需要接种2针疫苗。第一针（单价或MMR）应在12–18月龄接种。出于程序上的考虑以使接种率达到最高，第二针的接种年龄可以选择在出生后第二年到入学年龄（大约6岁）之间。第一针和

¹ 替换以前在《疫情周报》（Weekly Epidemiological Record. No. 45, 2001, pp.346–355）刊登的 WHO 关于腮腺炎病毒疫苗的立场文件

第二针接种最短间隔为1个月。第二针也可以通过开展补充免疫活动的形式提供，但不太常用。鼓励目前实行单剂次接种的国家在免疫程序中增加第二针，以确保获得长期的免疫保护。

若腮腺炎疫苗已经纳入国家免疫规划，WHO建议将腮腺炎作为法定报告传染病。

背景

流行病学

通常情况下，腮腺炎是儿童期一种症状较轻的疾病。二十世纪六十年代前，腮腺炎疫苗尚未上市时，腮腺炎是常见的全球性传染病，年发病率在100/10万-1000/10万之间。热带地区，腮腺炎可全年发病，但温带地区则冬春季节高发。许多国家每2-5年会出现一次流行高峰。人是已知的腮腺炎病毒的唯一自然宿主，病毒经直接接触或经感染者上呼吸道排出的空气飞沫传播。潜伏期一般在2-4周，平均为16-18天。

尽管腮腺炎最常报告于5-9岁儿童，青少年和成人也都可感染此病。一些国家在开展大规模免疫接种前的研究表明，到14-15岁时，血清抗体阳性率约达到90%。不同人群研究中成人血清抗体阳性率差异很大，在一些人群中可检测到腮腺炎抗体的比例不足50%。

截止到2005年12月，WHO的193个成员国中，有110个（57%）已将腮腺炎疫苗纳入国家免疫规划，且绝大多数使用MMR联合疫苗。在已经开展大规模免疫接种的国家，腮腺炎发病率已明显下降。

病原体与疾病

腮腺炎病毒属于副粘病毒科副粘病毒属，仅有一个血清型，根据编码小分子疏水蛋白基因（SH基因）的序列差异可将其分成不同的基因型。病毒为单链RNA病毒，外有来自宿主细胞的脂质膜包绕，病毒表面有两个组分，血凝素-神经氨酸酶蛋白和溶解蛋白，对病毒毒力起着重要作用。血凝素-神经氨酸酶蛋白的抗体具有中和病毒的作用，病毒可在许多细胞包括鸡胚细胞中复制。

腮腺炎初始症状一般为非特异性的，例如肌痛、头痛、不适和低热；1天以内会出现典型的单侧或双侧腮腺肿大。10%的病例可见其它唾液腺明显累及的症状。大约1周以后，发热和腮腺肿胀消退，除非出现并发症，疾病一般会痊愈。约30%的病例仅仅出现非特异性的症状或无症状。2岁以下儿童感染后大多为亚临床型。腮腺肿大前2天到腮腺肿大后9天具有传染性。没有特异性治疗方法。

尽管可能出现并发症，腮腺炎一般为轻型的自限性疾病，病死率仅为1/万。50-60%的病人可出现脑脊液白细胞增多（ >5 个/ mm^3 ），但没有脑炎/脑膜炎表现；有脑膜炎症状者可达15%。0.02-0.3%的病例可出现腮腺炎脑炎。虽然腮腺炎脑炎病死率低，但可出现永久性后遗症，如麻痹、惊厥、颅神经瘫痪、导水管狭窄和脑水

肿。腮腺炎引起的后天感音神经性聋是儿童期耳聋的主要病因之一，大约会出现在5/10万的腮腺炎患者中。

青春期后的男性患腮腺炎后，约20%会出现睾丸炎，其中20%可累及双侧，但腮腺炎继发睾丸炎很少引起不育。有症状的卵巢炎和乳腺炎少见，且不会出现永久性后遗症。怀孕12周内感染腮腺炎，有25%可出现自发性流产，但孕期感染腮腺炎病毒，未见有胎儿畸形的报道。

大约4%的病例会并发胰腺炎，但腮腺炎引起的胰腺炎与糖尿病的关系尚不肯定。

一般自然感染后可获得终生保护，但也有腮腺炎复发的报道。鼻咽腔粘膜分泌的IgA抗体具有中和腮腺炎病毒的作用，可被视为第一道防线。腮腺炎的免疫力与血清特异性抗体相关。尚不清楚终生免疫是否必须通过在人群中循环的野病毒对机体免疫系统的自然加强而达到。使用常用的免疫学方法检测血清特异性IgG抗体可证明机体的免疫力。已有商业化试剂检测血清或口腔分泌物中的腮腺炎特异性IgM抗体，可用于诊断。

WHO对腮腺炎监测的病例定义参见WHO的疫苗可预防疾病监测的推荐标准²。

腮腺炎疫苗及其效力

美国1948年批准了一种灭活腮腺炎疫苗，并在1950-1978年间使用，该疫苗诱导的免疫力持续期短，保护效力较差。其后日本、前苏联、瑞士和美国研制成功减毒活疫苗。不同的腮腺炎病毒株被用于研发各种疫苗。而且，即使使用同一株亲本株病毒，由于传代过程、细胞培养基和生产工艺的不同，疫苗制剂也不完全一样。所有腮腺炎减毒活疫苗都是冻干剂型，使用前必须稀释。

Jeryl-Lynn株疫苗

1967年在美国获得批准，1977年美国建议常规接种Jeryl-Lynn株疫苗。近30多年来，Jeryl-Lynn株疫苗是美国唯一使用的腮腺炎疫苗，全球已经分发了近5亿剂次。病毒在含胚鸡蛋传代然后用鸡胚细胞培养来制备疫苗。1955年美国报告的腮腺炎病例大约为使用疫苗前的1%。工业化国家的研究表明，接种1剂次Jeryl-Lynn株疫苗，血清阳转率在80-100%之间。美国进行的爆发调查研究表明，Jeryl-Lynn株疫苗预防临床腮腺炎的有效率在63%-96%之间。

RIT 4385株疫苗

RIT 4385株腮腺炎疫苗来自Jeryl-Lynn株疫苗的优势克隆株。两种疫苗的对比性

² WHO recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, WHO, 2003. (文件号: WHO/V&B/03.01.) (可从以下网址获取: <http://www.who.int/vaccines-documents/DoxGen/H3DoxList.htm>).

研究发现，他们的血清阳转率相似（RIT 4385株疫苗96%；Jeryl-Lynn株疫苗97%），但Jeryl-Lynn株疫苗诱生的抗体滴度要明显高于RIT 4385株疫苗。由于没有进行两种疫苗的对比性临床对照实验，上述差异的临床意义尚不清楚。

Leningrad-3株疫苗

Leningrad-3株疫苗由前苏联研制成功，病毒先在豚鼠肾细胞增殖，而后在日本鹤鹑胚胎培养基中传代。自1980年以来，前苏联的国家免疫规划就一直使用该疫苗。Leningrad-3株疫苗在1-7岁儿童的血清阳转率为89-98%，保护效力在92-99%之间。而且，在俄罗斯联邦出现腮腺炎爆发时，一项对113 967名1-12岁儿童的试验结果表明，应急接种该疫苗的保护效果达到97%。

Leningrad-Zagreb株疫苗

克罗地亚对Leningrad-3株用鸡胚胎纤维细胞培养进一步减毒，新毒株命名为Leningrad-Zagreb株，用于克罗地亚和印度疫苗生产。全球已经有数百万儿童接种了该疫苗。克罗地亚的研究表明，其临床保护效果与Leningrad-3株疫苗相当。

Urabe Am9株疫苗

Urabe Am9株减毒活疫苗首先在日本获准上市，随后在比利时、法国和意大利获得批准。Urabe Am9株疫苗或是以含胚鸡蛋羊膜腔接种或是以鸡胚细胞培养制备。该疫苗一直在一些国家使用，并获得成功，12-20月龄儿童接种后的血清阳转率为92-100%。英国的一项对比实验（Jeryl-Lynn株疫苗与Urabe Am9株疫苗，以MMR联合疫苗形式接种）表明，接种1针4年后，Urabe Am9株疫苗的血清抗体阳性率为85%，Jeryl-Lynn株疫苗为81%。在加拿大类似的研究表明，接种1针5-6年后，Urabe Am9株疫苗的血清抗体阳性率为93%，Jeryl-Lynn株疫苗为85%。

其他疫苗株

Rubini株疫苗1985年首先在瑞士获准上市，毒株利用人二倍体细胞系传代，而后在含胚鸡蛋连续传代，再后以MRC-5人二倍体细胞系适应传代。许多研究表明，与Urabe Am9株疫苗和Jeryl-Lynn株疫苗相比，Rubini株疫苗的血清阳转率和效果要低得多。因此，WHO建议国家免疫规划不应使用Rubini株疫苗。

中国已经生产使用了1亿多剂的S79株腮腺炎疫苗。另外，仅在局部地区小规模应用的有Hoshino株、Torii株、Miyahara株和NKM-46株减毒腮腺炎疫苗，报告称这些疫苗的免疫原性与Urabe Am9株疫苗类似。

疫苗的一般特性与接种程序

几种腮腺炎疫苗，包括Jeryl-Lynn株疫苗、Urabe Am9株疫苗和Leningrad-3株疫苗都包含有1个以上的病毒克隆。各疫苗病毒克隆间的差异对保护效果和/或安全性的可能意义尚不清楚。腮腺炎疫苗有单价、双价（麻疹-腮腺炎）和三价（MMR）形式。大多数国家使用MMR以预防腮腺炎。截止到2005年12月，在110个将腮腺炎疫苗纳入国家免疫规划的国家中，80%以上都采用两针的免疫程序。第一针一般在12-18月龄时接种，第二针要至少间隔1个月后再接种。大多数儿童在入学前（大约6

岁)已经接种了第二针。

生产疫苗国家的药品监督管理部门确定每剂疫苗应含有的减毒腮腺炎病毒的最低含量³。不同厂家在腮腺炎疫苗中使用不同的稳定剂,有的使用水解明胶,有的使用山梨醇,有的两者都使用。冻干疫苗使用前要在-20°C冷冻保存或于+2°C到+8°C冷藏保存。稀释前后疫苗都要避光,稀释后的疫苗必须在冷链中保存,而且一次免疫接种活动结束时或稀释后6小时未用完的必须丢弃(按先符合的情况执行)。接种方式为皮下接种。

除Rubini株疫苗外,所有上述疫苗接种1针后血清阳转率或/和短期保护率可达90%或90%以上。但是随后开展的爆发调查研究表明,1针腮腺炎疫苗的长期保护效力要低一些(60-90%)。受接种者也可将疫苗株传播给密切接触者,但这对提高人群血清阳转率不会有多大作用。

虽然在大多数国家,通过大规模的MMR接种使腮腺炎发病在短短几年内急剧下降(10年内使发病率下降至<1/10万),但是一些国家包括美国、英国在将MMR纳入国家免疫规划10-15年后,却出现了腮腺炎的大爆发。沙特阿拉伯、阿联酋、约旦河西岸和加沙地区最近也有类似报道。这些腮腺炎的爆发流行所涉及的人群均为年龄稍大的人群(不是应种对象),也有进行疫苗接种后出生的人群。

不良反应

一般腮腺炎疫苗的不良反应轻微,而且少见。除接种部位轻度肿、痛外,最常见的反应为腮腺炎和低热。偶见睾丸炎和感音神经性耳聋。极少出现中度发热,曾报道过无菌性脑膜炎,但报道发病率差异很大(例如从1/400至1/50万)。疫苗相关无菌性脑膜炎发病率的差异不仅反映了疫苗毒株和配方的不同,也与研究设计、诊断标准和临床实践的不同有关。被动监测时,难以发现迟发性无菌性脑膜炎。无菌性脑膜炎一般在接种后2-3周发生,间隔的中位数时间为23天(范围为18-34天)。部分脑膜炎患者可见脑脊液白细胞增高,但没有明显临床症状。

2006年11月,全球疫苗安全咨询委员会(GACVS)评估了腮腺炎疫苗接种后不良事件,其中特别提及疫苗相关无菌性脑膜炎的风险⁴。许多监测系统和流行病学研究对使用Urabe Am9株、Leningrad-Zagreb株、Hoshino株、Torii株和Miyahara株疫苗后的无菌性脑膜炎发病进行了报告和发病率估计。但由于各研究使用的方法不同,尚不能得出接种不同疫苗后无菌性脑膜炎发病风险差异的结论。大规模使用Urabe Am9株疫苗和Leningrad-Zagreb株疫苗后出现的脑膜炎病例聚集现象,可能是人们在大规模接种情况下对疫苗接种后不良事件的警惕性和报告意识提高的结果。迄今为止,使用Jeryl-Lynn和RIT-4385株疫苗的无菌性脑膜炎发生率低,且没有经病毒学证明的病例与其相关。由于资料不足,还不能评估Leningrad-3株疫苗和S79株疫苗的不良事件情况。

³ *Requirements for mumps vaccine (live). Annex 7: requirements for biological substances.* Geneva, World Health Organization, 1987. (WHO Technical Report Series No. 760.)

⁴ 见 No. 3, 2007, pp. 18-24.

GACVS的结论是：从安全性来说，根据目前可得到的相关资料，所有腮腺炎疫苗都可以用于国家免疫规划。但是，如果使用已知与发生无菌性脑膜炎相关的腮腺炎疫苗开展大规模免疫活动时，免疫规划部门要制定风险沟通和病例管理的策略，以应对可能发生的聚集性无菌性脑膜炎。应仔细设计对疫苗安全性的进一步研究，以发现可能存在的疫苗株之间的差异性以及在不同人群中的年龄特异性风险。病例定义的标准化和疾病严重程度的量化将有助于研究结果的解释。

禁忌症

腮腺炎疫苗禁忌症很少。与所有减毒活疫苗一样，腮腺炎疫苗不能用于严重免疫缺陷或免疫功能低下者。孕期禁忌接种，但那些接种了腮腺炎疫苗的孕妇也未见引起胎儿损伤的报道。对疫苗成分如新霉素或明胶过敏者不能接种腮腺炎疫苗。

WHO 对新疫苗的总的立场

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⁵；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对腮腺炎疫苗的立场

如果已经建立有效的儿童免疫规划系统，且有能力维持高水平的麻疹、风疹疫苗常规接种率（即>80%），降低腮腺炎发病被列为卫生工作重点，则推荐这些国家开展腮腺炎疫苗常规免疫。与风疹一样，若儿童期接种率不高，则可引起流行病学特征的改变，与大规模接种前相比，会导致大年龄组发病增高，并可能会引起更严重的疾病负担。

根据死亡率和疾病负担资料，**WHO**认为控制麻疹和先天性风疹综合症要比控制腮腺炎重要。腮腺炎发病率中等，死亡率低，因此，腮腺炎疾病负担包括社会经济影响的资料，对于确定是否将该疫苗纳入国家免疫规划是很重要的。成本效益分析表明，从成本效益角度和社会学角度来讲，工业化国家将腮腺炎疫苗纳入国家免疫规划有很好的效益。

一旦决定将腮腺炎疫苗纳入国家免疫规划，强烈推荐**使用MMR**。除**Rubini**株疫苗外，所有国际市场上的疫苗都可以用于国家免疫规划项目。以前接种过**Rubini**株疫苗的人应复种更有效的腮腺炎疫苗，以确保得到保护。

⁵ GPV policy statement: statement on vaccine quality. Geneva, World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, 1996 (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

全球积累的经验表明，预防腮腺炎需要维持高水平的免疫接种率，而且需要接种1针以上。鼓励那些接种程序为1针MMR的国家在免疫程序中增加第二针常规接种。第一针（单价或联合疫苗）要在12-18月龄接种。因此若想在免疫规划中增加腮腺炎疫苗，首先需要降低麻疹的传播水平，从而可以将首针麻疹疫苗的接种年龄推迟到12月龄。出于程序上的考虑以使接种率达到最高，第二针的接种年龄可以在出生后第二年到入小学之间。两针最短间隔1个月。第二针接种也可以通过强化免疫活动进行。对于初始强化免疫，要根据腮腺炎的易感人群确定接种对象的年龄范围。在大多数未免疫的人群中，大多数儿童在10岁前就已经感染。

开展腮腺炎疫苗常规接种的国家要将腮腺炎列为法定报告疾病，并常规监测疾病的年龄别发病情况、免疫史和疾病的地区分布。监测资料可用于证明腮腺炎疫苗接种对疾病发病的影响。随着腮腺炎发病的下降，应开展以病例为基础的监测，对病例进行实验室确诊。实验室诊断麻疹和风疹的能力可扩展用于检测腮腺炎。使用MMR疫苗的国家要开展接种后不良事件监测。

由于腮腺炎疫苗一般与麻疹、风疹疫苗联合在一起（MMR）接种，要将某种特定的不良事件归因于腮腺炎疫苗常常是很困难的。因为研究的方法学差异很大，旨在了解不同腮腺炎疫苗接种后无菌性脑膜炎发病率的一些研究，无法对Urabe Am9株、Leningrad-Zagreb株、Hoshino株、Torii株和Miyahara株等疫苗进行比较。不过，大多数情况下，为无症状的无菌性脑膜炎，或仅有轻微临床表现，不遗留长期后遗症。虽然Jeryl-Lynn株疫苗和RIT 4385株疫苗似乎不容易导致脑膜炎，但根据现有资料，所有腮腺炎疫苗用于常规免疫规划从安全性上来说都是可以接受的。曾经有使用含有与无菌性脑膜炎发病风险增高相关的腮腺炎疫苗株的MMR开展大规模强化免疫活动，因发生聚集性不良事件而中断了接种活动。有鉴于此，准备在大规模强化免疫活动期间使用腮腺炎疫苗的国家要特别注意做好计划，包括严格评审所用的疫苗株；要对接种后不良事件的监测、调查和管理提供指导（大规模强化免疫活动时更容易引起关注）；要对卫生工作人员进行培训，使他们了解不良事件的预期发生率，掌握进行风险沟通的技巧并对社区人群开展健康教育。

（Weekly Epidemiological Record. No.7, 2006, pp. 51-60）