

科技民生报告丛书

疫苗守护生命

中国科协学会服务中心 主编

中国免疫学会 编著

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

免疫守护生命 / 中国免疫学会编著.
(科技民生报告丛书)

策划编辑	许 慧 夏凤金
责任编辑	夏凤金
装帧设计	中文天地
责任校对	焦 宁
责任印制	徐 飞

出 版	中国科学技术出版社
发 行	中国科学技术出版社发行部
地 址	北京市海淀区中关村南大街16号
邮 编	100081
发行电话	010-62173865
投稿电话	010-63582180
网 址	http://www.cspbooks.com.cn

开 本	720mm × 1000mm 1/16
字 数	130千字
印 张	8.75
版 次	2017年12月第1版
印 次	2017年12月第1次印刷
印 刷	北京盛通印刷股份有限公司
定 价	25.00元

(凡购买本社图书, 如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换)

丛书策划组

总 策 划 宋 军

策 划 刘兴平 朱文辉 苏小军

执 行 陈 光 张海波 刘 欣 唐思勤

本书编委会

科学顾问 沈倍奋 田志刚

首席专家 曹雪涛

主 编 储以微 孙 洸

编 委（按姓氏音序排序）

陈丽华 葛 青 韩岩梅 李雪莲

刘 博 刘燕敏 吕娇艳 石艳春

王芙艳 王建莉 吴 励 余 平

张 君 张利宁

丛书序

科技工作永葆初心 人民生活赖以好

习近平总书记在十九大报告中指出，中国共产党人的初心和使命，就是为中国人民谋幸福，为中华民族谋复兴。“靡不有初，鲜克有终”。实现中华民族伟大复兴，需要一代又一代人为之努力。初心和使命正是激励人们不断前进、不断取得事业成功的根本动力。总书记在“科技三会”上提出，“科技是国之利器，国家赖之以强，企业赖之以赢，人民生活赖以好。中国要强，中国人民生活要好，必须有强大科技。”这不仅是新时代对科技工作提出的要求，更是广大科技工作者投身科技事业的初心。

作为科技工作者的群众组织，中国科协自 1958 年正式成立以来，在近六十年的发展历程中，一直将人民群众的需求、参与和支持作为事业发展的基础。科技事业是人民的事业，人民群众的支持就是科协事业发展的根本动力，人民群众的需求就是科协工作的主要方向，人民群众的参与就是科协工作的坚实基础。在党中央、国务院的正确领导下，中国科协不断健全组织、壮大队伍，通过各级学会和科协各级组织团结带领广大科技工作者围绕中心、服务大局，在推动改革开放、实施科教兴国战略和人才强国战略、建设创新型国家方面做出了应有的贡献。

当前，中国特色社会主义已进入了新时代。随着经济社会不断发展，我国社会主要矛盾已经转化为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾，这对科技工作提出了新任务新要求，需要科技创新在推动解决发展不平衡不充分方面发挥更大作用，提高社会发展水平，改

善人民生活，提高全民科学素养。科技工作者更要积极行动起来，认清新时代新变化新任务新使命：让科技更好惠及民生、创造人民美好生活。科技的发展承载着 13 亿多中国人民对美好生活的憧憬和向往。科学研究既要追求知识和真理，也要服务于经济社会发展和广大人民群众，要想人民之所想、急人民之所急，将人民的需要和呼唤作为科技工作的动力和方向。为人民创造美好生活，必须牢牢抓住并下大力气解决人民最关心最直接最现实的问题，必须多谋民生之利、多解民生之忧，必须始终把人民利益摆在至高无上的地位，让科技发展成果更多更彻底惠及全体人民。

为深入贯彻党的十九大精神和习近平总书记在“科技三会”上的重要讲话精神，中国科协学会服务中心组织动员中国科协所属全国学会、协会、研究会，发挥科技社团专家的群体智慧和专业优势，编撰出版了《科技民生报告》系列丛书。这套丛书针对广大社会公众关切的热点和焦点问题，发出科技界的最新认识和回应，让科学知识走进千家万户，让科技成果服务广大公众。在编写过程中，我们深深感觉到，科技不是万能的，限于科技发展的客观水平，当前很多民生关切问题，科学技术还不能提供完美的解决方案。所以，这套丛书出版，不仅是向公众展示科技界已经取得的成绩，更是科技界继续奋斗解决民众关注问题的一份誓言书。我们希望能够不断满足人民日益增长的美好生活需要，使人民获得感、幸福感、安全感更加充实，更有保障，更可持续。

中国科协学会服务中心

2017 年 12 月

序

疫苗在人类健康事业的发展中发挥着极为重要的作用，可以说是现代人类健康的保护神。人类消灭的第一种传染病——天花，就是疫苗对人类的贡献。然而，由于科学普及程度不够，有关疫苗的医学问题非常多，比如时不时出现的儿童因为注射疫苗出现的不良反应而导致的医患矛盾等，甚至由此而滋生的社会问题也时有出现，比如前些年的“假疫苗”问题等。给社会大众以专业的解答是我们免疫学工作者的责任和义务。

习近平总书记在2016年的“科技三会”上指出，“科技创新、科学普及是实现创新发展的两翼，要把科学普及放在与科技创新同等重要的位置。没有全民科学素质普遍提高，就难以建立起宏大的高素质创新大军，难以实现科技成果快速转化。”这一重要讲话，对于在新的历史起点上推动我国科学普及事业的发展，意义十分重大。

2017年中国科学技术协会学会服务中心设立科技民生报告项目，旨在抓住群众关心的热点问题，发出科技界正确的声音，让科学知识走进千家万户，服务普通百姓。中国免疫学会积极响应号召，在组建专家顾问团并开展调研之后，确定围绕近年来如“疫苗”“肿瘤免疫治疗”等社会热点问题，回应大众对健康生活的需求。中国免疫学会女科学家工作委员会巾帼不让须眉，主动承担此项重任。在中国科协的精心指导下，项目组先后完成了开题、组稿统稿、中期评审、稿件修订等环节，充分显示出严谨负责的科学精神。

本书几经修订最终与大家见面。我们欣喜地看到，本书就目前社会上最热的话题之一“疫苗问题”，从免疫学专业人员的角度做了详尽而有趣的解读。我们有理由相信，女科学家们的努力将有力促进中国免疫学和中国健康事业的发展！感谢她们！是为序。

中国工程院院士 曹雪涛

2017 年 12 月

前言

亲爱的读者，你可知晓，当你以第一声响亮的啼哭自豪地宣告来到人间时，就接受了人生的第一针——乙肝疫苗和卡介苗的注射，接踵而至的乙肝、脊髓灰质炎、百白破和麻风腮等疫苗，使你在一周岁内就已经完成了 20 针疫苗接种。长大后你不禁要问，什么是疫苗？为何健康的人群要接种疫苗？为何要在规定的时间接种疫苗？接种疫苗有风险吗？种种疑惑，都可以在《疫苗守护生命》这本读物中找到答案。

《疫苗守护生命》是中国科协响应国家号召，坚持把科学普及与科技创新放在同等重要的位置而设立的专项课题“科技民生报告”的系列读本之一。中国免疫学会组织权威专家，用科普的语言，通俗易懂且系统地为你介绍并解读“能当糖吃的疫苗、不烦恼的疫苗、不疯狂的疫苗、不感冒的疫苗以及好喘气的疫苗”等与生活息息相关的话题，旨在由浅入深地介绍疫苗如何指挥我们身体内的免疫大军，在外来或内在敌人侵犯时，有条不紊地序贯出兵和作战，帮助我们预防和战胜疾病，起到守护我们生命的重要作用。本书有别于零星的、碎片化和表面的语言，而是追踪其来源，阐明其依据，系统性、权威性地帮助读者“知其然并知其所以然”。通过本书，我们希望读者不仅能够对于“疫苗”这一免疫学科研技术及产品有一个全方位的了解，还能对免疫学本身、对于人体免疫系统有一个初步的概念。我们也非常希望青少年读者能够借此燃起对免疫学进一步了解的興趣。

非常感谢为本书撰写花费大量心血的中国免疫学会女科学家工作委员会的成员，她们是来自北京大学、清华大学、复旦大学、浙江大学、中国科学技术大学、山东大学、海军军医大学、陆军军医大学、中南大学、内蒙古医科大学等教学、科研和临床医疗一线的资深教授。尤其感谢本项目的负责人储以微教授（复旦大学）和负责统稿工作的孙洵教授（中国科学技术大学）。感谢为本书提供科学指导的中国免疫学会专家曹雪涛院士、沈倍奋院士和田志刚院士。本书的撰写还得到了中国科协学会服务中心朱文辉副主任、张海波副处长，科技民生报告系列丛书项目支撑组组长陈光教授，中国科学技术出版社，中国免疫学会常务副秘书长高扬教授、副秘书长于益芝教授、秘书处姚婕老师以及中国科协生命科学学会联合体等的帮助和支持，在此一并致以诚挚的谢意！

目录 Contents

第一章

免疫系统守护人类健康

- 第一节** 疫苗系统是接种疫苗的基础 / 002
- 第二节** 接种疫苗激发身体免疫系统特异反应 / 007
- 第三节** 接种疫苗的历史 / 014

第二章

接种疫苗 预防疾病

- 第一节** 疫苗举例 / 022
- 第二节** 接种疫苗预防疾病的奥秘 / 035
- 第三节** 疫苗的辉煌“战绩” / 038

第三章

疫苗的能与不能

- 第一节** 接种疫苗安全有效 / 044
- 第二节** 疫苗的局限性（接种疫苗一定不得病吗？） / 054

第四章

疫苗的制备要与时俱进

- 第一节** 新的健康威胁呼唤新的疫苗 / 062
- 第二节** 新的疫苗研究的趋势和展望 / 070
- 第三节** 疫苗研发的技术契机 / 082

附录

疫苗接种之“你问我答”

- 第一问** 疫苗问答之“接种疫苗，你知道吗？” / 094
- 第二问** 疫苗问答之“人畜共患病疫苗” / 099
- 第三问** 疫苗问答之“季节性流行病有疫苗吗？” / 105
- 第四问** 疫苗问答之“关爱特殊疾病人群” / 110
- 第五问** 疫苗问答之“世界这么大，你想去哪儿看看” / 115
- 第六问** 疫苗问答之“守护女性健康，我需要接种 HPV 疫苗吗？” / 118

- 参考文献** / 121

第一章

免疫系统 守护人类健康

第一节

免疫系统是接种疫苗的基础

现代科学告诉我们一个残酷的现实，没有功能健全的免疫系统，人们是不能够在自然环境中正常生活的，那些免疫系统出现严重问题的特殊人群该怎样生活呢？

神奇的太空浩瀚缥缈，宇航员们乘着宇宙飞船在太空中翱翔，探索太空的奥妙，然而，外太空的自然环境是非常凶险、完全不适合地球生物生存的，外太空中的宇航员们必须将自己置身于完全封闭的人造太空舱中，模拟一个舒适的地球环境才能保证生命安全。太空舱的创意启发了我们，一种简化版的太空舱——无菌仓应运而生。它由一个密闭的环境屏障和严格的空气过滤系统组成，将病原微生物阻挡在微环境外面。

大卫·威特被称为“泡泡儿”，他的体内腺苷脱氨酶（ADA）基因缺陷导致嘌呤核苷（DNA、RNA 的基本组成单位之一）代谢障碍，使免疫系统中重要的 T 细胞和 B 细胞的分裂和成熟受到严重影响，从而无法拥有健全的免疫系统，表现为严重联合免疫缺陷（SCID）。为了防止感染，他必须长期生活在无菌仓中（图 1-1）。

写到这里，您一定会迫切地想要知道什么是免疫系统，它是如何为我们穿上“盔甲”，抵御病原微生物的攻击的吧。那么就让我们走近强大的免疫系统，揭开它的神秘面纱吧。



图 1-1 因患严重联合免疫缺陷病被迫生活在无菌仓中的“泡泡儿”大卫·威特

一、神奇的免疫系统

大家可能都知道，我们的机体是由多细胞组成的复杂生命体，不同的细胞、组织组成了不同的器官和系统（如：神经系统、循环系统、呼吸系统、消化系统、免疫系统、内分泌系统和泌尿生殖系统等），机体的健康离不开这些系统功能的健全和协调。我们机体的免疫系统同其他系统一样重要，是一支捍卫我们身体健康的部队，包含了免疫器官、免疫组织、免疫细胞和分子。

免疫器官是人体免疫系统的重要组成部分，是免疫细胞发育、成熟的场所和活化、分化、增殖的地方。如同部队的司令部和训练基地，平时担负战士的训练和管理，当发现“敌情”时就会紧急动员，调兵遣将。免疫器官主要包括中枢免疫器官和外周免疫器官，它们在这场机体的“保卫战”中，担负着不同的角色，发挥不同的功能。

中枢免疫器官包括胸腺和骨髓，是免疫细胞分化、发育、成熟的场

所，可以向外周源源不断地输出发育成熟的“精兵强将”。其中，胸腺是培养 T 淋巴细胞的摇篮，而骨髓则是产生 B 淋巴细胞的大本营。作为机体免疫系统的“军事院校”和“培训基地”，如果这么关键的位置出现问题，那么后果就不难想象了。例如先天性的胸腺发育不全的新生儿，一出生就会反复发生病毒、真菌以及卡氏肺囊虫等感染。当注射对正常人没有危险的各种减毒活疫苗时，不但无法获得免疫能力，反而会发生严重反应甚至致死。

外周免疫器官是免疫细胞定居和增殖的场所，也是这些细胞受抗原刺激活化，产生抗体或成为致敏淋巴细胞的重要部位，是免疫应答过程中最激烈的地方。外周免疫器官除了包括淋巴结和脾脏外，尚有扁桃体、阑尾、肠集合淋巴结，以及在呼吸和消化道黏膜下层的许多分散的淋巴小结和弥散淋巴组织。大大小小的淋巴结好像密布在各条交通要道上的“堡垒”一样，阻挡着“敌人”前进的步伐。脾脏的结构像一张巨大的筛网，截留和处理血流和免疫细胞带来的敌人和各种垃圾，同时还是免疫应答过程中各种效应分子的制造工厂，为免疫效应提供各式“武器”的“兵工厂”。长久以来，因为阑尾和扁桃体的生物学功能不明确，一遇机体不适又常常最先发炎、化脓，人们很轻率地选择割除它们，但是最近的研究显示它们中也有大量的淋巴结，能够参与免疫系统的早期应答，提示感染的发生。

现代战争中，针对不同敌人的不同特点，我们采取不同的应对策略，发展了拥有不同技术装备的兵种参与作战。同样，机体在对抗病原微生物的战争中，也发展了不同的应答模式，需要多种具有独特功能的免疫细胞参与。

免疫应答是指免疫系统识别和清除病原微生物的整个过程，现代免疫学将范围进一步扩展成为机体对“非己物质”的识别和清除战争，甚至包括我们不喜欢的过敏物质。根据应答的作用机制、参与的免疫细胞和应答特征不同，可以分为固有免疫（又称先天性免疫或非特异性免疫）和适应

性免疫（又称获得性免疫或特异性免疫）。

特异性免疫可进一步分为细胞免疫和体液免疫。细胞免疫就如同肉搏战，是具有杀伤功能的效应细胞对病原体或病原体感染细胞直接杀伤和清除的应答模式；而体液免疫就像通过发射子弹、炮弹射杀敌人，抗原活化的 B 淋巴细胞分泌特异性抗体，远距离作用于病原体或病原体感染细胞，从而清除病原。

抗原提呈细胞（APC）的作用就像战场上的尖兵或侦察兵，它们分布在皮肤、黏膜等屏障结构的下面，对入侵的病原微生物识别和杀伤，同时将敌人的信息报告给司令部，启动对病原微生物更强大的特异性免疫应答。

二、免疫系统的复杂工作模式

人们对免疫系统功能的认识是从抵御病原微生物开始的，**现代免疫学赋予免疫系统三大功能，一是免疫防御，抵御病原微生物侵入；二是免疫监视，排斥自身突变和外来的细胞、组织；三是免疫稳定，调节免疫应答，清除自身生理性死亡的细胞、组织。**人体对移植的组织、器官发生排斥，患肿瘤、自身免疫病和感染性疾病都与免疫系统功能密切相关。

免疫系统功能的启动是从抗原提呈细胞对病原微生物的“自我”和“非我”的身份识别开始的，外来的或自身发生问题的组织和细胞都能激活免疫系统对靶目标的应答和攻击。

活化、分化、增殖是免疫应答中三个并联的关键步骤。就如同司令部接到边防部队的敌情报告后，根据敌情分析确定战争动员的方案下发给有关部队（分化）。接到作战指令的部队迅速补充兵员（增殖），向作战区域集结部队（趋化）。初次免疫应答中，活化、分化、增殖、趋化至应答局部、发挥应答效应大约需要 7 ~ 10 天。

清除病原微生物，完成免疫应答后，活化的免疫细胞会通过活化诱导的细胞凋亡程序被清除，正常状态下仅维持较少数量的免疫活性细胞是简

单、经济、高效的生物模式要求的结果。在非战争状态下，军队也同样保持较少数量，以节省资源。

信息化的强有力支持是现代战争取得胜利的重要保障，通信联系的基本要求包括私密、高效和稳定。免疫应答过程中，细胞表面功能分子、细胞黏附分子、细胞因子及其受体等共同构成了免疫系统的信息化系统，在免疫突触的屏障结构内，活化和杀伤功能相关信号的传递充分实现了信号的稳定、私密和高效。

免疫应答的核心功能是对靶细胞的监控和杀伤，免疫系统是机体中唯一具有主动识别杀伤功能的系统。如果免疫活性细胞的识别发生错误，活化不受约束，应答调节紊乱，会使应答发生错误，甚至产生对自身正常组织的攻击，发生自身免疫疾病。

第二节

接种疫苗，激发身体免疫系统特异反应

人类历史中一次次降临的可怕的瘟疫，留给人们难以挥去的巨大恐惧和失去亲人的悲伤，人们把瘟疫造成的灾难归咎为上帝或神灵对人类触犯“天条”和各种罪孽的惩罚。面对无比诡异可怕的大自然，祈祷曾经成为芸芸众生唯一能做的事情。

一、战胜天花的经历带给人们希望

天花是一种烈性传染病，正常人一旦接触患者，几乎无不遭受感染，但感染后的幸存者，却不会再次患天花病。早在 11 世纪的宋朝，我国就有了关于吸入天花痂粉可预防天花病的传说，这是最原始的疫苗。

17 世纪 70 年代，人痘法已有正式的史实记载，将沾有疱浆的病人衣服给正常儿童穿戴，或者将天花愈合后的局部痂皮磨成粉末，经鼻腔给正常儿童吸入，均有预防天花发生的效果。

18 世纪末，英国乡村医生琴纳（Edward Jenner，1749—1823）观察到牛患牛痘，其牛痘疹酷似人类的天花，而挤牛奶女工在为患牛痘的牛挤奶时，其手臂上也因接触病牛脓疱物质而得“牛痘”，可是这些得“牛痘”的女工后来不会得天花，他意识到接种“牛痘”可能会预防天花。他从一名正在患牛痘的牛奶女工身上脓疱处取少许脓液注射到一个八岁男孩

的臂内，仅导致手臂局部疱疹发生，但无全身天花出现。六周后，男孩的牛痘消退。琴纳为了证实其效果，竟用同样方法先后给这个男孩注射达 20 次！但男孩安然无恙。据此，琴纳在 1798 年出版的专著中称此项技术为 Vaccination（种痘），取意于拉丁字 Vacca（牛）。

琴纳医生发明牛痘苗具有划时代的意义，为人类预防天花做出了重要的贡献，后人在他的墓碑刻上了“向母亲、孩子的恩人致敬”。天花疫苗的广泛应用使疫情得到了有效控制，1976 年，最后一位天花病人在索马里治愈。1980 年，世界卫生组织宣布已经在全世界范围内消灭了天花，天花成为人类应用疫苗成功消灭的第一种传染病。

二、获得性免疫现象的发现开启未来

牛痘的发现仅仅是对科学规律中的一个事件的总结和应用，并未上升到理论层面，对其他相关的疾病的防治没有指导意义。获得性免疫现象的发现开创了现代预防免疫学的发展之路，为感染性疾病的预防提出了科学方法。然而，获得性免疫现象的发现却始于一个工作中的错误。

显微镜发现后，微生物与疾病的相关性成为领域研究的焦点，几乎所有的相关实验室都在做同一件相似的事，只是所用的细菌和动物不同。他们培养细菌，计数后注射到动物体内，观察动物的发病情况和疾病的临床表现，与人类疾病进行对比，试图找出病原微生物与疾病的相关性。每天重复单调的工作，遥不可及的预期结果，几乎使所有人疲惫不堪。终于，期待已久的节日就要来临了。有一个年轻人邀请好朋友，安排好行程，为轻松的假期准备好了一切，当然也包括实验室的工作。他正在培养细菌，只等长到一定数量，注射到动物体内后就可以开始快乐的假日行程。天不随人愿，安排好的实验十分不顺利，培养的细菌生长非常缓慢。节日到了，不能再等了，年轻人决定放下实验，全身心地去享受旅行的快乐。

假日太开心了，归期被一拖再拖。一周后，快乐的年轻人满血归来，歌声和笑声与他一起回到了实验室。唯一美中不足的是培养的细菌长过

了，看着显微镜下没有活力的细菌他没有多想，按照实验程序计数后就给动物注射了。

潜伏期（5 ~ 7 天）过后，期待的发病过程并没有出现。什么原因？细菌活力太差，再多加点细菌。年轻人将细菌用量增加了一倍后注射到没有发病的动物体内，期待着实验能够按照原来的轨迹继续进行。然而，一周后预期的发病还是没有观察到。不服输的年轻人决定将细菌数量增加到致死量再注射一次，又是一周过去了，反复注射的动物仍然健康存活，丝毫没有一点发病的迹象。

一定是过度生长的细菌出问题了。年轻人重新培养了一批细菌，计数后再次给那些“健康”的动物注射，让人难以理解的是一周后预期的发病还是没有观察到。将细菌数量增加到致死量再注射一次，一周后这些反复、多次注射的动物仍然健康存活。不知所措的年轻人带着懊恼和茫然的心情找到了他的老师，详细讲述了事情的经过和难以解释的奇怪结果。同时诚恳地检讨了造成这次浪费的错误行为，希望老师能够原谅自己，重新购买动物开始实验。

伟大的科学家的伟大之处在于能够及时发现一系列实验结果中的内在联系，并将其上升到理论层面加以论证。值得欣慰的是这个年轻人的老师是伟大的法国生物学家巴斯德教授，他敏锐地捕捉到年轻人的一系列错误中可能蕴含着一个重要结论，即如果提前给动物注射死细菌后，就可以诱导动物产生对该细菌的感染产生抵抗，当再次注射活细菌时就可以避免细菌诱发的疾病。他为年轻人设计了一个复杂的实验，用来证明：①这个结果不是偶然的；②死细菌诱导的抗性具有细菌特异性，用 A 细菌只能诱导针对 A 细菌的抗性；③这个结果不受细菌种类限制，用 B 细菌也能够诱导得到针对 B 抗性的相同结果。

后续实验的结果是肯定的。获得性免疫现象的发现从理论上解释了琴纳的工作，使传染病的预防从必然王国迈入了自由王国，为人类战胜传染性疾病提供了理论支撑和有效工具。

三、疫苗和疫苗的安全性

不难想象，当我们面对传染病的发生除了恐惧和祈祷外没有任何防治办法时，获得性免疫理论的阐述为人类带来了希望的曙光，伴随而来的是疫苗研发领域的快速发展。

疫苗主要由抗原和佐剂两大部分组成，抗原是被免疫系统识别和应答的病原体组分，能够诱导机体产生针对病原微生物的特异性免疫应答，佐剂不具有抗原特异性，但能够增强抗原对免疫系统的刺激，激活更强烈的免疫应答反应。

随着免疫学、微生物学、材料学和分子生物学等领域相关理论和技术的进步，疫苗经历了初期以灭活疫苗、减毒活疫苗和类毒素为代表的第一代传统疫苗；以由微生物的天然成分及其产物制成的亚单位疫苗和重组蛋白抗原疫苗为代表的第二代蛋白质疫苗；以基因疫苗为代表的第三代疫苗。

疫苗与药物都是用于人们健康的产品，但疫苗的基本要求与治疗性药物不同，安全性是第一位的，有效性是第二位的，经济性和实用性则再次之。

(1) 安全性。疫苗的应用人群都是健康人群，特别是儿童，预防接种的目的是为了预防疾病，获得更健康的生活。因此，疫苗的质量不能出问题，疫苗的使用过程也不能出问题。

疫苗的质量直接关系到千百万人的健康和健康预期，国家对疫苗和疫苗生产环境制定了严格法律、法规，生产部门和医药监督部门对制作过程的质量管理和成品出厂时的质量检查尤为严格。

灭活疫苗的菌毒种株为致病性强的微生物，甚至来源于患者的生物材料，应予彻底灭活，并避免无关蛋白和内毒素污染；活疫苗的菌毒种为减毒株，要求遗传性状稳定，无回复突变，无致癌性；各种疫苗应尽可能避免和减少接种后的副作用，尽量采用联合应用减少注射次数。

(2) 有效性。疫苗抗原应当具有很强的免疫原性，接种后能在大多数人中引起有效的保护性免疫应答，使群体获得有效的特异性保护能力。

在疫苗设计中应当充分考虑两个问题：一是该疫苗产生的保护性免疫应答是以体液免疫为主，还是以细胞免疫为主，或二者兼备；二是能诱导显著的免疫记忆效应，使疫苗的特异性保护性反应可以维持足够长的时间。

(3) 实用性。疫苗的实用性包括联合作用、使用方便、易于保存和运输、价格低廉等。我国是一个人口众多、地域广阔的大国，疫苗的用量十分可观。如果某种儿童用疫苗每支可以节约 0.10 元，我国有 2 亿儿童，每人注射一次即可节约 2000 万。再者针对疫苗的保存和运输条款，通常疫苗的保存和运输需要全程冷链（4℃）。现有技术条件下，我国的绝大部分地区均可以达到要求，但要将疫苗全程冷链的方式运到一个交通不便的深山区的希望小学就绝非易事。

四、疫苗注射对免疫系统的主动训练

机体的免疫系统对病原微生物的应答是有记忆性的，初次免疫应答后会留下一些特异性的免疫记忆细胞长期存活下来。当有相同抗原再次侵入时，记忆细胞就会迅速活化、分化、增殖，介导比初次免疫应答更迅速、更强大的再次免疫应答。疫苗就是人们利用免疫系统这一特征对免疫系统进行的主动训练过程。

疫苗抗原是某种细菌或病毒等病原微生物的特定组分，注射进入人体后就会模拟病原微生物激活免疫系统，产生针对该种抗原的特异性免疫应答，并留下免疫记忆细胞。如果我们能够使免疫系统在病原微生物袭击我们之前认识它们，一旦病原微生物侵袭我们，免疫系统的记忆立即就能识别、清除它们，接种疫苗就成为训练免疫系统快速识别病原微生物，并清除它们的最理想的方法。

疫苗和免疫系统之间的通力配合（有效应答）是获得有效保护效力的基本保证。

1. 使免疫系统顺利认识疫苗抗原

从蛋白分子角度看，病原微生物很大，通常携带许多可被免疫系统识别的抗原位点，选择更容易识别的抗原部分（免疫原性较强）是获得有效应答的基本条件。分子生物学技术的发展使我们能够通过对蛋白特征的分析，精准预测疫苗抗原的免疫原性，有目的地选择 T 淋巴细胞受体或 B 淋巴细胞受体特异性识别、结合的蛋白区域，诱导机体产生高效的特异性免疫应答（活化的 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞）。

2. 诱导免疫系统产生足够的记忆细胞

储备免疫记忆细胞是实施预防接种，并获得免疫保护成效的生物学基础。牛痘接种能够抵御天花的发生是因为免疫系统通过对接种的牛痘病毒的识别和应答，产生了针对与牛痘病毒十分相似的人天花病毒的交叉应答反应，获得并维持了抗天花病毒的特异性记忆细胞。如同让士兵在战斗发生前清楚地记住了敌人的特征和消灭敌人的有效方法。目前的流行病学研究显示，初次免疫应答过程的病原体被清除后，不同抗原的保护性免疫记忆持续时间不同。其中，麻疹约为 65 年，黄热病 75 年。天花疫苗接种后的特异性记忆 B 细胞可以维持 60 年以上，而记忆性 T 细胞存在时间可长达 75 年。

目前的研究已经证明，经历抗原选择存留下的免疫记忆细胞具有抗原特异性，这是牛痘疫苗只能预防天花却不能保护人体免受其他传染病侵扰的原因。免疫记忆只出现在由淋巴细胞介导的特异性免疫应答，是免疫系统进化为高级阶段所拥有的特征。

3. 疫苗训练后的免疫系统能够快速应答微生物的再次感染

疫苗注射的训练使免疫系统能够特异性的记住疫苗抗原的模样，更重要的是为再次应答携带该抗原的病原微生物准备好了恰当的应答模式。当该病原微生物感染机体时，免疫系统就能做出快速应答，将病原微生物的感染消灭在萌芽状态。

现实生活中，我们接种乙肝疫苗后，就会诱导机体的免疫系统产生针

对乙肝病毒的保护性应答，抵御乙肝病毒的自然感染。临床上可以在接种者体内检测到针对乙肝病毒各种抗原组分的特异性抗体。

五、了解疫苗的不反应性

疫苗的不反应性是指接种疫苗后，在接种者体内没有诱导出针对该疫苗抗原的特异性免疫应答，没有产生足够多的针对该疫苗抗原的特异性抗体或者免疫细胞。疫苗的不反应性多发生于接种乙肝疫苗后，研究显示约有 10% 的接种者无法在接种乙型肝炎病毒（HBV）疫苗后检测到保护性抗体的应答。对乙肝疫苗无应答者或低应答者的机制尚不十分清楚，进一步免疫处理前，需排除存在低水平的 HBV 感染。下列措施对提高无应答或低应答者的保护性免疫水平有一定帮助：

（1）更换疫苗：对接种血源性乙肝疫苗后无应答者，可改用基因工程重组乙肝疫苗接种，使之成为低应答者；对接种无前 S 乙肝疫苗后无应答者，可改用有前 S 的乙肝疫苗。

（2）增加接种次数：对无应答或低应答者增加接种 1 ~ 3 次，可使 38% ~ 75% 的接种者抗 -HBs 抗体阳转或抗体水平提高。

（3）改变接种途径：对肌肉注射疫苗后无应答者改用皮内接种，每两周一次，直至迟发性变态反应呈阳性为止。有报道称，接种 8 周后抗 -HBsAg 即可由阴转阳，20 周后血清抗 -HBsAg 水平可达到 10 IU/L。

（4）与免疫调节因子联合接种：与小剂量白细胞介素 -2 联合接种可改善部分使用者的免疫效果。

（5）联合使用佐剂：接种疫苗前一日和接种当日各口服 1 次牛磺酸，每次 12g，可提高抗 -HBs 应答率；也曾有人试用合成五肽（TP-5），每周 3 次，每次 50mg 皮下注射，连用 3 周，用此佐剂 3 次后再用乙肝疫苗 40 μg，可取得提高抗 -HBs 水平的效果。

第三节

接种疫苗的历史

一、在研制疫苗中无私奉献的科学家

生活在医学高度发达的今天，我们每个人都是无比幸运的。各种疫苗的临床应用，提高了人类战胜传染病的能力，推进了社会的文明进步。然而，疫苗的研发和应用并不是一条坦途，许多科学家在发现疫苗、设计疫苗和应用疫苗的过程中倾注了毕生的精力，有的甚至付出了更大的代价。

1. 让病原菌成为疫苗的预防免疫学开创者——巴斯德

提起科学家巴斯德，很多人可能并不陌生，他用一生的精力证明了三个科学问题：一是，每一种发酵作用都是由于一种微生物的作用。这位法国科学家发现用加热的方法可以杀灭那些让啤酒变苦的微生物。很快，“巴氏杀菌法”便应用在各种食物和饮料的保鲜、灭菌上。今天，我们喝的牛奶通常就是通过“巴氏消毒”灭菌的；二是，每一种传染病都是源于一种微菌在生物体内的感染发展。由于发现并根除了一种侵害蚕卵的细菌，巴斯德拯救了法国的丝绸工业；三是，导致传染病的微生物，在特殊的培养条件下连续培养可以使毒力减弱，从病原菌变成防病的疫苗抗原。巴斯德对病原体致病学说的建立和疫苗的研制，谱写了预防免疫科学的新篇章。他建立的各种疫苗制备方法，已经逐步成为人类对抗传染病最强有

力的工具之一。

2. 中国脊髓灰质炎疫苗之父——顾方舟教授

脊髓灰质炎是一种儿童急性病毒传染病，脊髓灰质炎病毒侵犯脊髓前角运动细胞，导致支配的肌肉瘫痪，严重威胁儿童健康。脊髓灰质炎疫苗的全称为脊髓灰质炎病毒减毒活疫苗（简称脊灰）大家对它可能都不陌生，因为我们和身边的亲友都吃过这种糖丸。顾方舟教授作为课题负责人，在我国脊灰疫苗的研制中做出了突出贡献。1964年，在北京生活的顾方舟教授为了脊灰疫苗的研制，义无反顾地举家迁往远在昆明的疫苗研发生产基地（中国医学科学院生物制品研究所）。为了验证“脊灰”活疫苗的效果和安全性，在得到卫生部批准后，他自己和“脊灰”研究室的研究人员首先服用，然后给十几名同事的孩子试服。观察数周后未发现不良反应。

2000年7月21日，国家消灭“脊灰”证实委员会在卫生部举行“中国消灭脊髓灰质炎证实报告签字仪式”，顾方舟教授在报告上庄严地签上了自己的名字。他在签字仪式上深情地说：“我十分荣幸能有机会参加今天这个庄严的签字仪式。我参与中国消灭‘脊灰’的工作已经42年了，今天终于看到中国成为Polio-free（无脊灰）的国家。我内心感到十分激动。”

我们有理由与顾方舟教授一同为之激动，为之欢呼。消灭“脊灰”是人类继消灭天花后的又一个伟大成就！

3. 为研究立克次体而献身的立克次教授

立克次体是1909年由美国病理学家立克次（Howard Taylor Ricketts, 1871—1910）在研究落基山斑疹热时首先发现的，第二年他因不幸感染斑疹伤寒而为科学献身。1916年罗恰·利马首先从斑疹伤寒病人的体虱中找到这种致病微生物，并建议取名为普氏立克次体，以纪念为斑疹伤寒研究而牺牲的立克次和捷克科学家普若瓦师克。

1934年，我国著名免疫学家谢少文教授首先应用鸡胚培养立克次体获得成功，为人类认识立克次体做出了重大贡献。

二、疫苗防治的国家计划

计划免疫是由国家制定的国民基础免疫计划。国家卫生管理部门、疾病控制中心和疫苗研制院所的专家根据疾病流行病学的研究结果，以及国家不同地区、不同人群的传染性疾病发病情况，制定传染病疾病防控策略和疫苗接种计划。

我国的儿童计划免疫的常用疫苗有 5 种，即卡介苗、小儿麻痹症疫苗、百白破疫苗、麻疹活疫苗和乙型肝炎疫苗。2007 年国家扩大了计划免疫的疫苗种类，在原有的“五苗七病”基础上增加到 15 种传染病。新增了甲型肝炎疫苗、乙脑疫苗、流脑多糖疫苗、风疹疫苗、腮腺炎疫苗、钩体病疫苗、流行性出血热疫苗和炭疽疫苗。在计划免疫范围内的疫苗全部实行免费接种，实现了以县为单位的儿童接种率达到 85% 的目标。计划免疫的实施使我国人民的传染病发病率大幅度下降，接种人群得到了有效保护。

由于各种机制研究和技术条件的限制，仍然有许多传染病缺乏有效疫苗，如疟疾、结核病、呼吸道感染、腹泻等疾病的发病和死亡人数居高不下。新发现的传染病还在不断发生，艾滋病、丙型肝炎、埃博拉出血热、严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）和禽流感等疾病严重威胁生命健康，传染病的防治依然任重而道远。

1. 你消费、政府买单的疫苗——一类疫苗

一类疫苗是指政府免费向公民提供，公民应当依照政府的规定接种的疫苗，包括国家免疫规划确定的疫苗、省级人民政府在执行国家免疫规划时增加的疫苗以及县级以上人民政府或者其卫生行政部门组织的应急接种或者群体性预防接种所使用的疫苗。①国家免疫规划疫苗中儿童常规接种的疫苗包括：甲型肝炎疫苗（甲肝减毒活疫苗、甲肝灭活疫苗），乙型肝炎疫苗（乙肝疫苗），卡介苗，脊髓灰质炎疫苗（脊灰灭活疫苗、口服脊灰减毒活疫苗），百日咳白喉破伤风联合疫苗（百白破疫苗、白破疫苗），麻疹风疹联合疫苗（麻风减毒活疫苗），麻疹，腮腺炎，风疹联合疫苗

(麻腮风减毒活疫苗), 乙型脑炎疫苗 (乙脑减毒活疫苗、乙脑灭活疫苗), 流脑疫苗 (A 群流脑多糖疫苗和 A 群 C 群流脑多糖疫苗); ②在重点地区对重点人群预防接种的疫苗: 在肾综合征出血热流行地区对重点人群预防接种双价肾综合征出血热灭活疫苗 (出血热疫苗); 发生炭疽和钩端螺旋体病疫情时, 对重点人群应急接种的皮上划痕人用炭疽活疫苗和钩端螺旋体疫苗; ③省级增加的国家免疫规划疫苗: 指省级人民政府在执行国家免疫规划时, 根据辖区的传染病流行情况、人群免疫状况等因素, 可以增加免费向公民提供接种的疫苗种类或剂次, 疫苗的使用原则依照有关部门制定的方案执行, 并报国务院卫生计生主管部门备案; ④应急接种或群体性预防接种疫苗: 指在针对传染病爆发、流行时, 县级及以上人民政府或者其卫生计生行政部门组织开展的应急接种或群体性预防接种所使用的疫苗, 疫苗的使用原则依照有关部门制定的方案执行。

2. 你消费、你买单的疫苗——二类疫苗

指由公民自费并且自愿受种的其他疫苗, 包括 B 型流感嗜血杆菌疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、轮状病毒疫苗、甲型乙型肝炎联合疫苗、水痘减毒活疫苗、流行性感疫苗、霍乱疫苗、戊型肝炎疫苗、A+C 群流行性脑脊髓膜结合疫苗、ACYW135 群流行性脑脊髓膜炎多糖疫苗、流行性脑脊髓膜炎 -b 型流感嗜血杆菌联合疫苗、百白破 -b 型流感嗜血杆菌联合疫苗、百白破灭活脊髓质炎和 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗、狂犬病疫苗、肠道病毒 71 型疫苗、腮腺炎疫苗和 HPV 疫苗系列等。目前可用疫苗预防的疾病总结于表 1-1。

表 1-1 目前可用疫苗预防的疾病

疾病的名称	疫苗的名称
甲型病毒性肝炎	甲肝减毒活疫苗或甲肝灭活疫苗或甲乙肝疫苗
乙型病毒性肝炎	乙肝疫苗或甲乙肝疫苗

续表

疾病的名称	疫苗的名称
戊型病毒性肝炎	戊肝疫苗
脊髓灰质炎	脊灰灭活疫苗或脊灰减毒活疫苗
结核病	卡介苗
百日咳	百白破疫苗或百白破 -Hib 联合疫苗（四联疫苗）
白喉	百白破疫苗或白破疫苗或百白破 -Hib 联合疫苗（四联疫苗）
破伤风	百白破疫苗或白破疫苗或百白破 -Hib 联合疫苗（四联疫苗）
麻疹	麻疹疫苗或麻腮风疫苗
风疹	麻疹疫苗或麻腮风疫苗
流行性腮腺炎	麻腮风疫苗
水痘	水痘疫苗
流行性乙型脑炎（乙脑）	乙脑减毒活疫苗或乙脑灭活疫苗
流行性脑膜炎（流脑）	A 群流脑多糖疫苗或 A 群 C 群流脑多糖疫苗或 ACYW135 流脑多糖疫苗
流行性感冒（流感）	流感疫苗
肺炎	23 价肺炎疫苗
b 型流感嗜血杆菌引起的疾病（肺炎、脑膜炎等）	b 型流感嗜血杆菌疫苗（Hib）或流脑 -Hib 联合疫苗或百白破 -Hib 联合疫苗（四联疫苗）
霍乱	霍乱疫苗
小儿秋季腹泻（轮状病毒引起的）	轮状病毒疫苗
狂犬病	狂犬病疫苗
手足口病	EV71 病毒疫苗
流行性出血热	流行性出血热疫苗
宫颈癌、外阴 / 阴道癌、肛门癌和头颈癌（HPV 感染引起的）	HPV 疫苗（二价、四价、九价）

三、抗肿瘤疫苗的研究

一些病毒的感染与肿瘤的发生密切相关，防治这些病毒的疫苗可被看作是抗肿瘤疫苗。如 EB 病毒疫苗可预防鼻咽癌，人乳头瘤病毒疫苗可预防宫颈癌。近年来，非病毒病因的肿瘤治疗性疫苗受到关注，主要是根据抗肿瘤免疫理论，增强机体的抗肿瘤免疫应答或直接杀伤肿瘤细胞达到治疗目的。例如，用某些免疫增强基因体外修饰自体肿瘤细胞或树突状细胞，再回输患者体内，以增强对肿瘤抗原的提呈能力。用病毒载体携带肿瘤相关抗原基因在体内表达肿瘤抗原，以诱导免疫系统产生特异性抗肿瘤效应。

四、崭露头角的避孕疫苗

近年来计划生育避孕疫苗研究十分活跃，目前正在研制中的相关疫苗均有一定的抗生育效果。HCG β 亚单位与破伤风类毒素联接制成的结合疫苗：人促绒毛膜性腺激素（HCG）是维持早期妊娠的激素，用 HCG 免疫人体，产生的抗 HCG 抗体可切断黄体激素对胚胎的营养支持，导致妊娠终止。针对卵子透明带 ZP3 蛋白的疫苗：ZP3 是卵子表面的一种糖蛋白，是卵子与精子结合的位点。抗 ZP3 抗体能阻止精卵结合，达到避孕的目的。此外，还有利用精子表面的酶或膜抗原制成的精子表面抗原疫苗，这些都显示了潜在的应用前景。

第二章

接种疫苗 预防疾病

世界卫生组织及其合作伙伴国把每年 4 月的最后一周作为“世界免疫周”，其目的是加快行动，提高认识和免疫要求，改进疫苗接种服务，使世界各地的人们都能得到保护，以免罹患致死性疾病。

当我们了解了接种疫苗可以防治某些传染性疾病后一定会问：我们应该接种什么疫苗？哪些疾病可通过疫苗接种来预防？疫苗除了可以预防传染性疾病，还能够为我们的健康做什么？这些问题我们将在这一章中一一解答。

第一节

疫苗举例

免疫系统对应答的病原微生物具有记忆性，再次遇到相同病原微生物时，能够产生比初次应答更快、更强的免疫效应。人们依据免疫系统的这一特征，采用疫苗对免疫系统进行训练，为可能遇到的病原微生物感染储备免疫记忆细胞。

1. 与小宝宝初吻的疫苗——卡介苗

小宝宝生下来刚刚见过妈妈，还没来得及见爸爸的时候，护士在产房里就在小宝宝的胳膊上注射了预防结核病的疫苗——卡介苗。接种卡介苗后，90% 以上的人会在接种局部形成溃疡并持续数周至半年，最后愈合形成疤痕，俗称卡疤。卡介苗的英文名字叫 *Bacillus Calmette-Guérin*，简称 BCG，是 20 世纪初由法国两位细菌学家——卡默德（Calmette）和介兰（Guérin）共同试制成功的，卡介苗中的“卡介”分别代表卡默德和介兰的第一个中文字。

他们是从玉米退化的现象中得到启发，经过长时间的尝试后成功研制出卡介苗的。刚开始，他们在研究利用牛进行结核杆菌疫苗研究时总是失败，很是苦恼。一天他们走到一片农田，发现田里的玉米秆很矮，穗又小，便问旁边的农场主：“这些玉米是不是缺乏肥料呢？”农场主说：“不是，先生。这种玉米引种到这里已经十几代了，可能有些退化了。”“什

么？请您再说一遍！”农场主笑着说：“是退化了，一代不如一代啦！”卡默德和介兰从玉米的退化马上联想到：如果把毒性强烈的结核杆菌一代一代培养下去，它的毒性是否也会退化呢？将已退化了毒性的结核杆菌注射到人体中，不就可以既不伤害人体，又能使人体产生免疫力了吗？

两位科学家足足花了 13 年的时间，人工传代培养至第 231 代，终于成功培育出了被驯服的结核杆菌，以此作为人工疫苗的抗原，制备出现在的卡介苗。所以，卡介苗其实是用活的无毒牛型结核杆菌制成的，这种疫苗接种人体后，对人体无毒但能产生对人型结核杆菌的免疫力，接种卡介苗可预防人的结核病，特别是预防可能危及儿童生命的严重类型结核病，在预防结核性脑膜炎、粟粒性结核病等方面具有相当明显的作用。

2. 能当糖吃的疫苗——脊髓灰质炎疫苗

目前用于预防脊髓灰质炎的疫苗主要是脊髓灰质炎减毒活疫苗，这种疫苗被做成糖丸的形状，儿童像吃糖一样服用疫苗，很受儿童的欢迎。脊髓灰质炎（简称脊灰）是由脊灰病毒引起的传染病，多发生于儿童，感染者常出现肢体麻痹，出现麻痹的病例多数留下跛行等终生致残，俗称“小儿麻痹症”。在脊灰疫苗问世之前，几乎所有儿童都可能感染脊灰病毒。接种脊灰疫苗是预防本病的主要有效措施，全程接种脊灰疫苗后能产生持久免疫力。

脊灰病毒有Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型 3 个血清型，Ⅰ型最常见，可以造成严重脊灰；Ⅱ型一般引起的脊灰比较轻；Ⅲ型比较少见但多造成严重的脊灰。由于三型之间很少有交叉免疫，故三型疫苗都要服用才能达到预防脊灰的目的。脊髓灰质炎糖丸有两类，一类是单价糖丸，三型疫苗分别用不同颜色的糖丸：Ⅰ型—红色，Ⅱ型—黄色，Ⅲ型—绿色；另一种是三价糖丸，即把三型做成一个白色的糖丸。婴儿一般于第 2、4、6 月龄时各服一丸。1.5 岁～2 岁，4 岁和 7 岁时再各服 1 丸，直接含服或以凉开水溶化后服用。

除了糖丸形状的疫苗，也有三价的口服液体疫苗，这种口服液体疫苗

初期免疫 3 剂，从出生第 2 个月开始，每次 2 滴，间隔 4 ~ 6 周，于 4 岁或入学前加强免疫 1 次，可直接滴于婴儿口中或滴于饼干上，然后服下。

由于病毒对热很敏感，故切勿用热水送服或热的食物一起服用，否则病毒会被烫死，把活疫苗变成死疫苗，减低它的免疫效果。

3. 预防病毒性肝炎的疫苗

病毒性肝炎是肝炎病毒感染后引起的以肝脏损伤为主要表现的一类疾病。按感染病毒种类不同分为甲、乙、丙、丁、戊型病毒性肝炎。报告显示，2015 年病毒性肝炎造成全世界 134 万人死亡，这与结核病和艾滋病导致的死亡人数之和相当。然而，结核病和艾滋病死亡率已在下降，肝炎死亡率却在上升。在 5 种不同类型的肝炎中，乙肝和丙肝是 2 种主要类型，96% 的肝炎死亡病例都是乙肝和丙肝造成的，疫苗接种成为预防肝炎的重要策略。目前已应用的肝炎疫苗有：甲型肝炎疫苗、乙型肝炎疫苗和戊型肝炎疫苗，前两种是一类疫苗（政府免费提供的疫苗），戊肝疫苗属于二类疫苗（你消费、你买单的疫苗）。

甲肝疫苗：市场上的甲肝疫苗主要有甲肝减毒活疫苗（HepA-L）和甲肝灭活疫苗（HepA-I）两大类，减毒活疫苗免疫效果好，灭活疫苗具有更好的安全性。凡是对甲肝病毒易感者，年龄在 1 周岁以上的儿童、成人均应接种。甲肝灭活疫苗适用于儿童、医务工作者、食品行业从业人员、职业性质具有接触甲肝病毒的人，儿童初次接种时间要满一周岁，成人无年龄限制。在发热、急性病、进行性慢性病情况下，应延缓接种。减毒活甲肝疫苗只需要接种 1 针。灭活甲肝疫苗需要接种 2 针，中间相隔 6 个月。对于需要接种甲肝疫苗的人来说，选择任何一种都可以抵抗甲肝病毒的侵袭。接种甲肝疫苗后 8 周左右便可生产很高的抗体，获得良好的免疫力。抗体阳性率可达 98% ~ 100%，具有良好的免疫持久性，免疫力一般可持续 5 ~ 10 年。5 ~ 10 年后加强注射一针，可以保持对甲肝病毒的持续免疫能力，获得长期的保护。

乙肝疫苗：早期的乙肝疫苗抗原是从乙型肝炎病毒携带者血浆中分离

的乙肝病毒表面抗原（HbsAg）经处理后而制成，称为血源性乙肝疫苗。由于这种疫苗存在潜在的危险，现已被更安全的基因工程乙肝疫苗取代。基因工程乙肝疫苗抗原是采用基因工程技术将乙型肝炎表面抗原基因片段重组到中国仓鼠卵巢细胞（CHO）内，培养的细胞在增殖过程中，可分泌乙肝表面抗原（HBsAg）于培养液中，经纯化获得。基因工程疫苗不仅安全可靠，效果也优于血源乙肝疫苗。乙型肝炎疫苗全程接种共3针，按照0、1、6个月程序，即接种第1针疫苗后，间隔1及6个月注射第2及第3针疫苗。新生儿接种乙型肝炎疫苗越早越好，要求在出生后24小时内接种。新生儿的接种部位为大腿前部外侧肌肉内，儿童和成人为上臂三角肌中部肌肉内注射。单用乙型肝炎疫苗阻断肝炎病毒母婴传播的保护率为87.8%。

戊肝疫苗：戊型肝炎病毒导致每年大约2000万人感染，其中约300万人急性患病症，7万人死亡。它对孕妇来说是特别危险的，孕妇感染后病死率特别高，尤其是妊娠中晚期感染戊肝的孕妇，病死率可高达20%~39%。世界卫生组织统计的数据显示，全球1/3的人口曾感染过戊型肝炎病毒。南亚和东亚每年约发生650万例戊肝，导致16万人死亡及2700例胎儿死胎。我国近年戊肝发病率呈逐年上升趋势，在成人急性肝炎中位居首位。戊肝的临床表现与甲肝类似，主要是乏力、厌油、恶心、食欲不振，并伴有肝区疼痛，皮肤、小便发黄等症状。但临床症状比甲肝重，易出现重型黄疸型肝炎，病死率约为甲肝的100倍。现在使用的戊肝疫苗是利用基因工程方法制备的戊型肝炎病毒结构蛋白，适用于16岁及以上易感人群。推荐用于戊型肝炎病毒感染的重点高风险人群包括，畜牧养殖者、餐饮业人员、学生或部队官兵、育龄期妇女、疫区旅行者等。

4. “不烦恼”的疫苗——流脑疫苗和乙脑疫苗

乙脑疫苗：流行性乙型脑炎简称乙脑，是由乙脑病毒引起的一种侵害中枢神经系统的急性传染病，常造成患者死亡或留下神经系统损伤后遗症（智力低下）。乙脑疫苗有乙脑减毒活疫苗（JE-L）和乙脑灭活疫苗

(JE-1) 两种类型：选择乙脑减毒活疫苗接种时采用两剂次接种程序，儿童 8 个月时接种第一针，18 ~ 24 个月时接种第二针；选择乙脑灭活疫苗接种时采用四次接种程序，儿童 8 月龄接种两次（两次间隔 7 ~ 10 天），18 ~ 24 月龄第三次，六周岁接种第四次。乙脑灭活疫苗的保护率为 60% ~ 90%。乙脑减毒活疫苗一次注射后中和抗体阳转率可达 80% 以上，第二年加强后可达 90% 以上。

流脑疫苗：流脑疫苗是预防流行性脑脊髓膜炎（简称流脑）的疫苗。流行性脑脊髓膜炎是由脑膜炎双球菌引起的化脓性脑膜炎，在全球范围内，大多数脑膜炎球菌病例是由 6 个血清群脑膜炎双球菌引起，分别为：A，B，C，W，X，Y。在我国主要是由 A 型和 C 型引起，故目前我国使用的流脑疫苗有 A 群流脑多糖疫苗（MPSV-A）和 A 群 + C 群流脑多糖疫苗（MPSV-AC）两种。A 群流脑多糖疫苗（MPSV-A）于儿童 6 个月和 9 个月时各接种一次；A 群 + C 群流脑多糖疫苗（MPSV-AC）于儿童 3 岁和 6 岁时各接种一次。

5. 不长疹子的疫苗——麻疹疫苗和风疹疫苗

麻疹是由麻疹病毒引起的急性全身发疹性呼吸道传染病，典型麻疹以发热、结合膜炎、上呼吸道炎症、口颊黏膜科氏（Koplik）斑及全身斑丘疹、疹退留色素斑为特征。麻疹病毒传染性很强，麻疹易感者与麻疹患者密切接触，其发病率可高达 95% 以上。麻疹好发年龄为 1 ~ 5 岁，约占总发病数的 80% 左右。

风疹是由风疹病毒引起的急性呼吸道传染病。1752 年由德国医生贝尔根（de Bergen）首先描述了该病，但由于当时被误认为是麻疹的变异型，所以又称德国麻疹。发病以 1 ~ 5 岁儿童常见，成人也可发病。风疹的临床症状较轻，以皮疹、发热及耳后、枕后淋巴结肿大为特征。皮疹一般三天即退，故又称“三日麻疹”，且退后不留色素沉着。妊娠早期妇女感染了风疹，其危害性在于可通过胎盘引起胎儿感染，发生先天性风疹综合症（CBS），使胎儿致畸，造成社会问题以及家庭的不幸。

接种麻疹和风疹疫苗是预防控制麻疹和风疹流行的唯一有效措施。

目前使用的疫苗是麻疹疫苗和风疹疫苗混合制成的麻、风疫苗，在儿童 8 个月时接种一次。还有一种由麻疹疫苗、风疹疫苗与流行性腮腺炎疫苗混合在一起制成的麻腮风疫苗，于儿童 18 个月时再接种一次，同时预防麻疹、风疹和流行性腮腺炎。

6. 不长“痒腮”的疫苗——腮腺炎疫苗

流行性腮腺炎是由腮腺炎病毒引起的呼吸道传染病，中医称痒腮。发病以儿童、青少年为主，多见于冬春季节。该病在我国广泛流行，常有局部爆发。临床表现为腮腺肿大、疼痛，可波及单侧或双侧腮腺，也可侵犯其他腺体器官，引起睾丸炎和卵巢炎等。

接种腮腺炎减毒活疫苗可取得良好的预防效果。为了减少接种次数，减轻儿童的痛苦，现采用的疫苗是腮腺炎疫苗与麻疹和风疹疫苗联合制备成为麻、腮、风联合疫苗，该疫苗于幼儿 18 个月时接种一次，可同时预防麻疹、风疹和流行性腮腺炎。

7. “不疯狂”疫苗——狂犬病疫苗

狂犬病是由狂犬病毒所致的人畜（90% 为狗）共患的急性传染病，流行范围广，病死率极高，一旦发病，死亡率几乎是 100%，对人类的生命和健康造成严重威胁。狂犬病的典型临床表现为恐水症，故狂犬病又称恐水病。初期对声、光、风等刺激敏感，喉部有发紧感，进入兴奋期可表现为极度恐怖、恐水、怕风、发作性咽肌痉挛、呼吸困难等，最后痉挛发作而出现各种瘫痪，可迅速因呼吸和循环衰竭而死亡。

狂犬病疫苗是预防狂犬病的重要手段。狂犬病疫苗早在 19 世纪末由法国著名细菌学家巴斯德发明，当时人类尚不知道病毒为何物。巴斯德发现狂犬病的致病因子能通过细菌不能通过的细菌滤器。巴斯德将患狂犬病的狗脑部分提取液注射健康兔子后，使兔子得狂犬病，再将病兔的脑提取液接种到另一只健康的兔子，这样一代一代的接种，使病毒的致病力逐渐降低，即毒性退化了。当传到 50 代的时候，发现它不再引起狂犬病或仅

很轻微表现，但以此注射给正常动物后可以抵抗毒性强的脑提取液引起的狂犬病。

1885 年，一个被疯狗咬得很厉害的 9 岁男孩被送到巴斯德那里请求抢救，巴斯德给这个孩子注射了毒性减到很低的上述提取液。巴斯德希望在患儿尚未发病前（潜伏期）使他产生抵抗力。结果巴斯德成功了，孩子得救了。1886 年巴斯德用同样的方法救活了另一位 15 岁牧童朱皮叶，他在抢救被疯狗袭击的同伴时被狗咬成重伤。为了纪念英勇少年朱皮叶和巴斯德，后人在巴黎巴斯德研究所外树起了一座雕塑。

现在我们制备狂犬病疫苗的抗原已经不再用兔脑了，而是用细胞培养的方法。近年来，随着我国经济的发展，养宠物的人越来越多，被狗等宠物咬伤的事情时有发生，如何预防狂犬病是人们普遍关心的问题。当被狂犬、疑似狂犬或者不能确定是否患有狂犬病的宿主动物咬伤、抓伤、舔舐黏膜或者破损皮肤处，或者开放性伤口、黏膜直接接触可能含有狂犬病病毒的唾液或者组织时，应及时处理。伤口处置有两个主要目的，一是预防狂犬病的发生，二是预防伤口发生继发细菌感染，促进伤口愈合和功能恢复。处理方法包括伤口局部处理，注射抗狂犬病血清或狂犬病人免疫球蛋白，但根据暴露性质和严重程度的级别不同处置方案有所不同，具体分级条件和处理方案见表 2-1。

表 2-1 狂犬病暴露后的处理方案

暴露类型	接触方式	暴露程度	暴露后免疫预防处置
I	符合以下情况之一者： 1. 接触或喂养动物 ^{a, b} ； 2. 完整皮肤被舔舐； 3. 完好的皮肤接触狂犬病动物或人狂犬病病例的分泌物或排泄物	无	确认接触方式可靠则不需处置
II	符合以下情况之一者： 1. 裸露的皮肤被轻咬； 2. 无出血的轻微抓伤或擦伤	轻度	1. 处理伤口； 2. 接种狂犬病疫苗

续表

暴露类型	接触方式	暴露程度	暴露后免疫预防处置
Ⅲ	符合以下情况之一者： 1. 单处或多处贯穿皮肤的咬伤或抓伤 ^c ； 2. 破损的皮肤被舔舐； 3. 开放性伤口或黏膜被唾液污染（如被舔舐）； 4. 暴露于蝙蝠 ^d	严重	1. 处理伤口； 2. 注射狂犬病疫苗被动免疫制剂（抗狂犬病血清 / 狂犬病人免疫球蛋白）。 3. 注射狂犬病疫苗 ^e

特别提醒：

- a. 暴露于啮齿类动物、家兔或野兔时通常无需接受狂犬病暴露后免疫预防。
- b. 禽类、鱼类、昆虫、蜥蜴、龟和蛇不会感染和传播狂犬病。
- c. 发生在头、面、颈部、手部和外生殖器的咬伤属于Ⅲ级暴露。
- d. 暴露于蝙蝠属于Ⅲ级暴露。
- e. 暴露后预防处置应立即开始。如果伤人动物在 10 日观察期内保持健康，或经可靠的实验室使用恰当诊断技术证明该动物未患狂犬病，则可以终止免疫接种。

（1）伤口处理：对于 II 级和 III 级暴露，彻底的伤口处理是非常重要的，局部伤口处理越早越好，到医院或自行处理。包括：①彻底冲洗伤口：用 20% 肥皂水（或其他弱碱性清洗剂）和一定压力的流动清水交替清洗咬伤和抓伤的每处伤口至少 15 分钟。如条件允许，建议使用狂犬病专业清洗设备和专用清洗剂对伤口内部进行冲洗。最后用生理盐水冲洗伤口以避免肥皂液或其他清洗剂残留；②伤口消毒处理：彻底冲洗后用 2% ~ 3% 碘酒（碘伏）或者 75% 酒精涂擦伤口，如伤口碎烂组织较多，应当首先予以清除；③外科处理：到指定医院处理。

（2）注射狂犬疫苗：对暴露 II、III 级伤口，需尽早到就近指定的医院注射狂犬病疫苗。另外，下列人群建议接种狂犬病疫苗：①从事某些高风险职业的人员（例如处理狂犬病活病毒或与狂犬病相关病毒的实验室工

作人员；从事可能直接接触到可能受感染动物的人员）；②前往受狂犬病影响的偏僻地区并计划在户外长时间活动的旅行者；③在高风险偏僻地区生活或访问的儿童。采用五针法程序，即，第 0、3、7、14 和 28 天各接种 1 剂，共接种 5 剂。

（3）狂犬病被动免疫制剂：所有首次暴露的 III 级暴露者，以及患有严重免疫缺陷、长期大量使用免疫抑制剂、头面部暴露的 II 级暴露者，均应使用含有抗体的狂犬病被动免疫制剂——抗狂犬病血清或狂犬病人免疫球蛋白。被动免疫制剂应尽早使用，最好在伤口清洗完成后立刻开始。如未能及时注射，在第一剂狂犬病疫苗接种后的 7 天内均可使用。应严格按照体重计算剂量，仔细地将狂犬病被动免疫制剂一次性全部浸润注射到伤口周围，所有伤口无论大小均应进行浸润注射。

2015 年 12 月，世界卫生组织、世界动物卫生组织、联合国粮农组织、全球狂犬病控制联盟合作启动了到 2030 年实现人类狂犬病零死亡全球计划。

8. “不感冒”的疫苗——流感疫苗

流感疫苗用于预防流行性感冒（简称流感）。适用于任何可能感染流感病毒的健康人，每年在流行季节前接种一次，免疫力可持续一年。流感是一种由流感病毒引起的造成大规模流行的急性呼吸道传染病。与普通感冒相比，症状更加严重，传染性更强，抗生素治疗无效。但流感是可以预防的，接种流感疫苗是预防和控制流感最有效的主要措施。但注射流感疫苗不能防止普通性感冒的发生，只能起到缓解普通性感冒症状、缩短感冒周期等作用。而且，即使注射了流感疫苗也要在半个月之后才能产生抗体，达到预防的目的。

9. “不拉稀”的疫苗——霍乱疫苗、轮状病毒疫苗

多种细菌和病毒均可引起腹泻（俗称拉稀），其中霍乱弧菌引起的霍乱是一种烈性肠道传染病，发病特征是水样腹泻，造成迅速脱水，严重者可造成休克和酸中毒导致死亡。世界卫生组织统计每年有 300 万 ~ 500

万霍乱病例，死亡人数在10万~12万。霍乱弧灭活疫苗是预防霍乱的有效手段，2岁以上接种，初次免疫于第0、7、28天各1次。

轮状病毒感染引起的腹泻是婴幼儿急诊和死亡（除呼吸道感染之外）的第二位病因，发展中国家情况则更加严重，儿童腹泻占全部病死率的15%~34%。在我国每年大约有1000万婴幼儿患轮状病毒感染性胃肠炎，占婴幼儿总人数的1/4。我国已有口服轮状病毒活疫苗，1~3岁每年接种一次，可刺激机体产生对A群轮状病毒的免疫力，用于预防婴幼儿A群轮状病毒引起的腹泻。

10. “不出血”的疫苗——流行性出血热疫苗

出血热疫苗全称为双价肾综合征出血热灭活疫苗（出血热疫苗），是预防流行性出血热的主要手段之一。流行性出血热又称肾综合征出血热（HFRS），是由HFRS病毒引起，由鼠类等传播的自然疫源性急性病毒性传染病。出血热高危地区10~70岁人群都是接种对象。一般疫区的林业工人、水利工地民工、野外宿营工作人员和部队官兵等也应接种，由于经济开发、军队调防等原因，从非疫区进入疫区的人群接种疫苗尤为必要。在肾综合征出血热流行地区对重点人群预防接种。

11. “好喘气”的疫苗——肺炎疫苗

肺炎疫苗为“23价肺炎球菌多糖疫苗”，主要预防肺炎球菌引起的肺炎。肺炎球菌是世界范围内引起死亡的重要原因之一，且是肺炎、脑膜炎、中耳炎、菌血症等侵袭性和非侵袭性感染的重要病原体。肺炎球菌常寄生在健康人的鼻咽部，约有40%~70%的人带菌，当机体免疫功能降低时，病菌就会乘虚而入侵入肺部，导致肺炎发生。肺炎球菌感染可由自身带菌引发，当抵抗力降低时，肺炎球菌向下呼吸道侵犯引起肺炎；也可被带菌的其他人或患者传染，引起肺炎。近年来，由于肺炎球菌对抗生素产生不同程度的耐药性，有的地区竟达到50%，给治疗肺炎带来了困难。

接种疫苗是有效的特异性预防措施，具有极佳的卫生经济学价值。目前普遍应用的预防肺炎链球菌疾病的疫苗主要有两类，多糖疫苗（23价

多糖疫苗，适用于2岁以上适合人群）和蛋白结合疫苗（13价，可用于2岁以下婴幼儿）。肺炎球菌感染是在世界范围内引起死亡的重要原因之一，且是肺炎、脑膜炎、中耳炎的主要病因。美国有观察资料显示，估计每年有40万~50万人患肺炎球菌性肺炎，病死率为5%~10%。

12. 不长水痘的疫苗——水痘疫苗

水痘疫苗是由经传代灭毒的水痘病毒无毒株制备而成，是预防水痘感染的唯一手段。接种水痘疫苗不仅能预防水痘，还能预防因水痘带状疱疹而引起的并发症。水痘以皮肤出疹为特征的传染病，好发于春秋季节，90%以上在儿童中传播。主要传播途径为空气飞沫、直接接触和母婴垂直传播，也可通过污染的用具传播。在托幼机构易引起多发或爆发。

13. 防“手足口”病的疫苗——肠道病毒71型疫苗

目前上市的预防手足口病的疫苗是EV71灭活疫苗（EV71疫苗），可预防EV71感染所致的手足口病和相关疾病，但不能预防其他肠道病毒感染所致的手足口病。同其他疫苗一样，接种EV71疫苗不一定能产生100%的保护效果，个别儿童接种疫苗后，仍可能发生由EV71感染引起的手足口病。EV71疫苗接种对象为≥6月龄易感儿童；鼓励在12月龄前完成接种程序，以便尽早发挥保护作用。5岁以上儿童不推荐接种。

14. 防癌疫苗——HPV疫苗

HPV疫苗是预防HPV感染及其引起肿瘤的疫苗。HPV是什么呢？HPV是人乳头瘤病毒（Human Papilloma Virus）的英文缩写，这种病毒入侵皮肤引发寻常疣、扁平疣，俗称瘊子；侵犯生殖器黏膜引起尖锐湿疣。该病毒之所以得到高度重视，是因为高危型HPV病毒持续感染易导致宫颈癌、外阴/阴道癌、肛门癌和头颈癌等恶性肿瘤，特别是和宫颈癌的关系更加密切和明确，医学研究表明，99.7%的宫颈癌是由于HPV病毒感染导致的。HPV疫苗接种后，可刺激免疫系统产生保护性抗体，这种抗体存在于人的体液之中，HPV病毒一旦出现，抗体会立即作用，阻止HPV病毒感染，从而达到预防HPV感染的目的。因此，HPV疫

苗不仅可预防 HPV 感染,而且也可预防与 HPV 感染有关的肿瘤,特别是宫颈癌,作为首个癌症疫苗,被称为抗癌史上的一次重大突破。为此,2008 年度诺贝尔生理学或医学奖授予德国科学家哈拉尔德·楚尔·豪森(Harald zur Hausen),以表彰他在“发现人乳头瘤病毒(HPV)引发子宫颈癌”上所做出的贡献。

自 2006 年首次上市以来,已经在超 120 个国家获批使用,在肿瘤的预防,特别是宫颈癌的预防中带来令人鼓舞的结果,有的国家又称其为子宫颈癌疫苗。HPV 有 130 多种亚型,其中,HPV-16、18 两型属于高危类型,与 70% 的宫颈癌和宫颈癌癌前病变有关,此外,6、11、31、33、45、52、58 型与肿瘤的发生也有明显的关系。目前国际上有三种 HPV 疫苗,分别是二价(16、18 型)、四价(6、11、16、18 型)、九价(6、11、16、18、31、33、45、52、58 型)。九价 HPV 疫苗能够对引起 90% 宫颈癌的 7 种高危的 HPV 和引起 90% 生殖器疣的其他 2 型 HPV 发挥预防作用。接种人群以 9 ~ 25 岁女性为主,由于男性也有很高的 HPV 感染,对 9 ~ 14 岁男孩预防 HPV 感染和相关肿瘤有积极作用。免疫接种一般接种三针(二价:0、1、6 个月各接种一针;四价和九价疫苗:0、2、6 个月各接种一针)。尽管 2006 年 HPV 已经在美国上市,但由于我国对 HPV 疫苗的有效性和安全性有严格的审核程序,直到 2016 年二价的 HPV 疫苗才在中国获批上市,适用于 9 ~ 25 岁女性。

15. 尚在研发中的疫苗

预防疟疾的疫苗:疟疾由疟原虫引发,经蚊子叮咬传播,症状包括发热、肌肉疼痛、头痛、呕吐、腹泻,严重的可导致死亡。尽管青蒿素等药物的发现对疟疾的治疗发挥了重大作用,但是疟疾仍是重大公共健康安全威胁,2015 年全球新增病例 2.12 亿,大约 42.9 万人死于疟疾,其中多数是非洲儿童。撒哈拉以南非洲地区是全球疟疾重灾区,其疟疾病例占全球的 90%。

疟疾疫苗已经完成了临床实验,2015 年获得欧洲药品管理局批准。

世界卫生组织宣布，2018 年将在非洲 3 国首次试点应用疟疾疫苗，为在全球更大范围内推广疟疾疫苗铺路。加纳、肯尼亚和马拉维将成为疟疾疫苗首次投入应用的国家，5 至 17 岁人群将接受接种，世界卫生组织将对疫苗的有效性、安全性能指标做出评估。2015 年，世界卫生组织大会通过《2016 至 2030 年全球疟疾技术战略》，提出“无疟疾世界”愿景。根据这一战略，到 2030 年，全球疟疾新发病例比例和疟疾死亡率减少至少 90%，35 个国家和地区实现消除疟疾本地传播。

艾滋病疫苗：艾滋病的全称是获得性免疫缺陷综合征（Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS），它是由人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus, HIV）引起的，病毒侵犯免疫细胞导致免疫系统功能障碍，引起多发性感染和肿瘤等一系列综合症状。自 1981 年初报道首例艾滋病以来，全球已超过 7500 万人感染了 HIV，并且已经有超过 3600 万人因艾滋病而死亡。艾滋病疫苗不断研制和改良，但是大多数只停留在临床试验阶段，并且比预期的效果要弱。已有的临床试验结果显示，一个受试者在接受疫苗后的第一年内有 60% 的预防效果，3.5 年后预防效果下降到 31%。研究显示，未来 20 年，现有的诊断、治疗条件维持原状，哪怕注射了**仅有 50% 预防效果的疫苗也可以避免 1700 万例新增 HIV 感染**。疫苗将是控制艾滋病的有效手段。

第二节

接种疫苗预防疾病的奥秘

疫苗的本质是含有能刺激我们的免疫系统产生免疫反应进而预防疾病的病原体特异性抗原。作为疫苗的抗原要满足两个条件，一是对人体无毒性或毒性很低；二是能够刺激免疫系统发生免疫应答，产生抵抗致病性细菌或病毒感染的物质。那么疫苗接种以后是如何获得保护性免疫呢？

我们体内有很多免疫细胞，这些免疫细胞像卫士一样在我们身体的各个部位站岗放哨，有些免疫细胞可在血液中不停地循环，负责监视进入血液中的致病菌，有些免疫细胞分布在身体的各个组织和器官（如，皮肤、肺脏、肠道和肝脏等），负责监视从皮肤、呼吸道和消化道侵入的病原菌；更多的免疫细胞定居在“大本营”外周免疫器官（如，脾脏和淋巴结）中，时刻准备着对外来的敌人发起进攻。接种疫苗后，疫苗与免疫细胞接触发生对话（应答），最后诱导持久的保护性免疫，预防感染性疾病，甚至预防肿瘤。

1. 疫苗与免疫系统对话后产生高性能的“导弹”——抗体

疫苗与免疫系统对话后可产生特异性抗体，抗体可与病原菌结合，通过不同方式将其清除，起到防病作用。抗体本质是蛋白质，它是由 B 淋巴细胞识别疫苗后分化成为浆细胞，通过浆细胞产生抗体。下面我们看看疫苗与免疫系统如何对话产生抗体，抗体又是如何起到防病作用的。

B 淋巴细胞个头不大，比单核细胞和粒细胞都小，和红细胞差不多大，在我们血液、脾脏、淋巴结中大量存在。B 淋巴细胞数量众多，各具特色，各负其责，同一种类具有高度的专一性。例如，有的 B 细胞是分管肝炎病毒的、有的分管流感病毒、有的分管脊髓灰质炎病毒、有的分管百日咳杆菌、有的分管破伤风杆菌等等。虽然它们个头不大，但个个都像孙悟空一样本领高超。接种疫苗后，疫苗就要与我们的免疫系统接触对话，如果接种的是乙肝疫苗，分管乙肝病毒的 B 细胞就去迎接；如果接种流感疫苗，分管流感病毒的 B 细胞就迎接；如果接种的是百日咳疫苗，分管百日咳杆菌的 B 细胞去迎接；总之，接种什么疫苗，就有相应的 B 细胞去迎接，这个过程免疫学上叫免疫识别，疫苗中能被 B 细胞识别的成分在免疫学上称为抗原，所以免疫识别就是 B 细胞去识别疫苗中特异性抗原的过程。

B 细胞识别疫苗后，体积变大，从小的成熟的 B 细胞变成大的淋巴母细胞，然后进行分裂增殖，一个变成 2 个，2 个变成 4 个，4 个变成 8，以此类推，从一个 B 细胞产生成千上万个具有相同特性的 B 细胞，这个过程免疫学上称为克隆扩增。扩增后的 B 细胞在一定条件下转变成能产生抗体的浆母细胞和浆细胞（这个过程，在免疫学上称为分化），分化后浆细胞可产生大量的抗体，包括释放到血液中 IgM 和 IgG 型或存在于胃肠道黏膜的分泌性 IgA。当相同的微生物再次进入体内时，这种抗体可特异性结合微生物，通过不同的方式预防疾病的发生，如，接种破伤风疫苗后，这种疫苗和免疫系统对话后，可产生抗破伤风外毒素的抗体，这种抗体在我们体内长期存在，当有破伤风杆菌从伤口进入体内，大量繁殖产生致病的毒素时，疫苗接种后诱导产生的抗破伤风毒素的抗体就可以像“导弹”一样寻找和结合毒素，阻断毒素与细胞的结合，使毒素不能损伤细胞，起到预防疾病的目的。再如，当接种病毒性疫苗（如，乙肝疫苗、脊髓灰质炎疫苗）后，疫苗可刺激 B 细胞分化成浆细胞产生抗体，如抗乙肝病毒表面抗原的抗体，这种抗体可与乙肝病毒的表面抗原（HBsAg）结合，阻断病毒颗粒 HBsAg 与肝细胞的结合，使乙肝病毒不能进入肝细胞复制，进而达到预防作用。

目前使用的疫苗除了卡介苗和 HPV 疫苗外，其他疫苗（如，脊髓灰质样疫苗、百白破疫苗，肝炎疫苗等）均是通过刺激免疫系统产生保护性抗体来预防疾病。由于最早科学家是在血液中发现的抗体并且当时尚不知道有 B 细胞的存在，故把这种免疫类型叫体液免疫。体液免疫就是 B 淋巴细胞介导的、通过产生抗体发挥作用的免疫。

2. 疫苗与免疫系统对话后产生精锐的“特种兵”——效应性 T 细胞

引起结核的结核杆菌感染人体后，很快被我们体内的一种巨噬细胞吞噬，但由于结核杆菌很特殊，巨噬细胞吞噬结核杆菌后，没有能力杀死它。另外抗体又不能进入到巨噬细胞内，故抗体对它没有作用。卡介苗与免疫系统对话后，可通过产生精锐的“特种兵”——效应性 T 细胞，发挥抗结核的目的。那么卡介苗是如何诱导免疫系统产生精锐的“特种兵”呢？效应性 T 细胞为什么可以抗结核？

卡介苗接种后迎接它的不是 B 淋巴细胞，而是 T 淋巴细胞。在光学显微镜下，两者大小模样都一样，分不清，但是在电子显微镜下看就大不一样了。T 细胞介导的免疫应答与 B 细胞介导的免疫应答模式也不同，首先 T 细胞不能直接识别抗原，只能识别抗原提呈细胞（如树突状细胞和巨噬细胞）加工处理后的抗原；二是 T 细胞识别抗原后，活化增殖，不能分化成产生抗体的浆细胞，而是分化成具有不同功能的效应性 T 细胞亚群，包括辅助性 T 细胞（Th）和细胞毒性 T 细胞（CTL），这些效应性 T 细胞既可以释放颗粒酶和穿孔素等杀伤武器来直接吞噬和杀死细菌等微生物或感染病原微生物的细胞，也可通过释放称为细胞因子的分子（如，白细胞介素、肿瘤坏死因子和干扰素等）作用于其他细胞发挥作用。如，释放的干扰素- γ 可通过促进巨噬细胞功能，使巨噬细胞吞噬和杀死更多的细菌。我们接种的卡介苗是由无毒的牛结核杆菌制备的，接种卡介苗后，可激活 T 细胞产生针对结核杆菌的效应性 T 细胞，这种效应性 T 细胞可通过释放干扰素- γ 等细胞因子，作用于巨噬细胞，大大提高巨噬细胞的吞噬及杀死结核杆菌功能，达到抗结核的目的。

第三节

疫苗的辉煌“战绩”

1. 接种牛痘在全世界消灭了天花

天花是一种非常古老的烈性传染病，至少在人类社会肆虐了 3000 年的时间，致死率高达 30%。在 18 世纪末，每年大约有 40 万欧洲人被天花病毒夺走生命。人类社会之所以能够消灭天花疾病，主要是因为我们发明了天花疫苗，并且在全世界各地推广使用。从牛痘到人痘，从个别接种到普遍预防，差不多用了 900 年的时间，终于在 20 世纪 80 年代在全球彻底消灭了天花。在此之前出生的人，手臂胳膊上都有一块疤，那是接种天花疫苗留下来的。之后的人胳膊上就没有这个疤了，那是因为天花病毒已经在全球灭绝，没有必要再接种天花疫苗了。虽然现在的小朋友手臂上也有一个小疤痕，但不是接种天花疫苗的结果，而是接种预防肺结核的卡介苗留下的记忆，也是预防免疫留给我们的奖章。

2. 接种脊髓灰质炎疫苗使“婴儿瘫”即将在世界上灭迹

我国 1978 年开始实施免疫规划以来，通过普及儿童免疫，在消灭天花的基础上，2000 年实现了无脊髓灰质炎目标。国家疾病预防控制中心的数据显示，我国从 1965 年开始在全国范围内接种口服脊灰减毒活疫苗（OPV），脊灰病例数也开始下降，1965—1977 年间，每年脊灰病例报告数在 4500 ~ 29000 例之间。1978 年实施扩大免疫后，与之前相比脊灰病例数下降了

70%。至1988年,随着脊灰疫苗接种率的提高,脊灰病例报告数下降至667例。1989—1990年间,我国脊灰疫情出现反弹,随后部分省份开始实施OPV强化免疫活动,1993年起强化免疫活动扩展到全国范围,有效阻断了脊灰野病毒的传播。1994年以后已无本土野病毒引起的脊灰病例,防治结果于2000年通过了世界卫生组织认证,实现了无本土脊灰目标。

目前全球仍有国家发生脊灰流行,1995年、1996年在我国云南省发生过输入的脊灰野病毒病例,1999年在青海省监测到由印度输入脊灰野病毒引起的病例,2011年新疆维吾尔自治区发生了由巴基斯坦输入的脊灰野病毒引起的疫情。通过采取一系列应急免疫措施,均及时阻断了输入脊灰野病毒在我国的传播。

1988年,全球消灭脊灰行动启动,此后,全球范围内脊灰病例减少了99%以上。但近几年来,尼日利亚、巴基斯坦和阿富汗的地方性传播仍在继续。2014年,全球仍有9个国家有脊灰野病毒病例,共报告359例,有3个国家呈本土流行;2015年全球共发生74例脊灰野病毒病例,只有巴基斯坦和阿富汗仍有本土流行病例。

目前全球报告的病例均由Ⅰ型脊灰野病毒引起,Ⅱ型脊灰野病毒已于1999年得到消灭,并在2015年通过了全球证实。自2013年以来全球未再发现和报告Ⅲ型脊灰野病毒病例。

我国与世界上两个有脊灰本土流行的国家——阿富汗和巴基斯坦接壤,与非洲贸易往来也日益增加,因此始终面临脊灰野病毒输入的风险,我国儿童仍有感染脊灰的风险。因此,在全球消灭脊灰之前,我国不能停止脊灰疫苗的接种。

3. 接种肝炎疫苗大大降低肝炎的发病率和死亡率

目前5型病毒性肝炎中3型已有有效的疫苗:甲型肝炎疫苗、乙型肝炎疫苗和戊型肝炎疫苗,在控制肝炎的发病率和降低死亡率中发挥重要作用。2008年以来,甲肝减毒活疫苗(HepA-L)或甲肝灭活疫苗(HepA-I)已列为国家规划免疫的范畴,通过疫苗接种,甲型肝炎的发病

率和死亡率明显下降。2015 年统计结果显示全国甲肝的发病人数降到 2.3 万，甲肝死亡率仅占所有病毒性肝炎死亡人数的 0.8%。

我国曾是乙型肝炎感染高流行的国家，1992 年流行病学调查显示人群乙肝病毒表面抗原的携带率为 9.75%，全国有乙肝病毒表面抗原携带者约 1.2 亿，慢性乙肝患者约 3000 万人，每年有近 30 万人死于与乙肝相关的肝癌、肝硬化等。原卫生部于 1992 年将乙肝疫苗纳入计划免疫管理，2002 年将乙肝疫苗纳入国家免疫规划，免费为新生儿提供乙肝疫苗接种，并要求新生儿出生后 24 小时内及时接种乙肝疫苗。2009—2011 年对我国 15 岁以下未接种乙肝疫苗的人群提供了第二次补种机会，三年共补种 6800 余万人。

由于我国成功实施了鼓励住院分娩的政策，采取了首剂乙肝疫苗“谁接生谁接种”的策略，加之国产乙肝疫苗质量优异，接种保护效果好（95%）、安全性高，使乙肝疫苗取得了良好的预防效果，极大减少了 HBV 的新发传染率，全人群的乙肝病毒表面抗原的携带率由 1992 年的 9.75% 降到现在的 7% 以下，5 岁以下儿童乙肝病毒表面抗原携带率从 1992 年的 9.67% 降至 2014 年的 0.32%。另外，乙肝疫苗的接种也大大降低了慢性乙型肝炎的发生率，5 岁以下儿童慢性感染的百分率由“疫苗时代”前的 4.7% 降低到了 2015 年的 1.3%。

2012 年 5 月，我国通过世界卫生组织西太平洋区域（西太区）的验证，实现了世界卫生组织西太区制定的将 5 岁以下儿童乙肝病毒表面抗原携带率控制在 2% 以下的目标，并提前实现了西太区提出的到 2017 年将 5 岁以下儿童乙肝病毒表面抗原携带率控制在 1% 以下的目标。

我国自主研究的戊肝疫苗于 2012 年 10 月在中国上市。超过 11 万受试者参与的三期临床试验显示，该疫苗全程接种后一年内保护率为 100%，且在全程接种后 4.5 年内保护率为 93.3%。此疫苗的安全性数据已于 2014 年通过全球疫苗安全咨询委员会的评估，对降低戊肝的发病率和死亡率将发挥重要作用。

丙型肝炎与乙型肝炎的传播途径、临床转归与乙型肝炎相似，但目前

尚没有针对丙型肝炎的有效疫苗，丙型肝炎患者有增无减。2011 年中国疾控中心利用 2006 年调查人群的样品血清做了一次抗丙型肝炎病毒抗体的筛查，根据抗体的阳性率（0.43%）推算出我国 2006 年约有 560 万丙肝病毒感染者。2016 年 7 月 28 日世界肝炎日前，世界卫生组织发表的数据表明，中国丙肝感染者增加到了 1000 万（10 年增加了 1 倍），其中 250 万人急需接受治疗。因此，丙肝在我国的流行情况仍然十分严峻，有效、安全的丙型肝炎疫苗的研制迫在眉睫。

4. 接种疫苗大大降低了多种传染病的发病率和死亡率

疫苗接种控制了鼠疫和霍乱等甲类传染病的流行，其他多种传染病（麻疹、百日咳、白喉、结核、破伤风、乙脑、流脑）的发病率也明显减低，有效保护了我国人民的身体健康。

麻疹疫苗使用已有 50 多年，安全、有效、经济、方便，构成儿童常规接种麻疹疫苗的基本特征。在高发病率和高死亡率的国家中开展大规模免疫活动，是减少全球麻疹死亡数的主要公共卫生战略。到 2013 年，麻疹的死亡数减少了 75%。2000—2013 年，在“麻疹和风疹行动”的支持下，麻疹免疫接种防止了 1560 万例死亡。2013 年，34 个国家约 2.05 亿儿童在大规模免疫活动中接种了麻疹疫苗。基于麻疹疫苗在控制疾病发生的业绩和全世界的共同努力，世界卫生组织已经确立了“到 2020 年消灭麻疹”的又一传染病消灭目标。

破伤风疫苗的接种降低了破伤风的发病率，并在我国消除了新生儿破伤风。自 1989 年第 42 届世界卫生组织大会提出全球消除新生儿破伤风（简称新破）的倡议以来，我国政府做出了积极承诺，采取了提倡住院分娩和提高清洁接生率、实施育龄期妇女破伤风类毒素（TT）接种和开展新破监测三大主要策略，新生儿破伤风的发病率逐年下降，2011 年全国共报告新破病例 785 例，死亡 52 例，所有地市新破报告发病率均低于 1/1000 活产儿。到 2012 年 10 月 30 日，世界卫生组织宣布中国已消除了孕产妇及新生儿破伤风，这一结论是根据世界卫生组织、联合国儿童基

金会及卫生部共同开展的风险评估和社区入户调查后得出的。

接种卡介苗在预防结核病，特别是可能危及儿童生命的严重类型结核病，如结核性脑膜炎、粟粒性结核病等方面具有相当明显的作用。世界卫生组织研究证实，接种卡介苗预防结核性脑膜炎和播散性结核病的平均有效率为 86%；预防结核相关死亡的有效率为 65%，预防结核性脑膜炎死亡的有效率为 64%，预防播散性结核死亡的有效率为 78%，多年来，通过卡介苗接种已挽救了成千上万个生命。

5. 接种 HPV 疫苗降低了宫颈癌的发病率

世界卫生组织数据揭示，宫颈癌是发展中国家（包括中国）女性第二大常见癌症，也是致死率最高的癌症之一。2015 年中国癌症统计报告显示宫颈癌平均发病年龄由 20 年前的 54 岁提前到 45 岁。2015 年国内宫颈癌新发病例估计 9.89 万例，死亡人数 3.05 万例。

宫颈癌是目前唯一病因明确、可早发现、早预防的癌症，几乎所有宫颈癌病例都可以追溯到人乳头状瘤病毒感染。HPV 疫苗的出现，结合宫颈癌筛查的推广可显著降低宫颈癌的发病率。高危 HPV 感染是几乎所有宫颈癌的致病原因，以及部分肛门、生殖道和口咽癌症的致病原因。

目前全球范围应用两价疫苗（HPV 16 和 18）和四价疫苗（HPV 6，11，16，18），上市前和上市后的研究都证实了疫苗的安全性。临床研究中，对于 15 ~ 26 岁没有感染 HPV 的女性，三剂疫苗接种可以预防 90% ~ 100% 的 HPV 16 型、18 型相关的宫颈感染和癌前病变，其他 HPV 亚型的交叉预防效果也有报道，但保护的时程尚不清楚。在男性和女性中，疫苗对于其他部位 HPV 16 和 18 相关的感染也有预防作用。

免疫学研究建议在 9 岁时开始应用 HPV 疫苗，男女性均适用。2014 年，美国食品药品监督管理局批准了九价疫苗（HPV 6，11，16，18，31，33，45，52 和 58）上市。2011 年开始，疫苗价格下调，向中等收入国家推广。来自数个国家的资料显示接种对于 HPV 感染和相关疾病的预防效果，并提供了群体免疫的证据。

第三章

疫苗的能与不能

第一节

接种疫苗安全有效

疫苗每年能避免 200 万至 300 万例因白喉、破伤风、百日咳和麻疹导致的死亡，也是减少家庭成员生病、减少医疗费用支出的最有效手段。人们对疫苗最关心的两个问题是，打了疫苗是否就肯定不得病了？打了是否会有副作用？前者说的是疫苗的有效性，也就是指一种疾病的疫苗使接种者获得良好的免疫力，保护人体免患这种疾病的能力。后者说的是疫苗的安全性，主要指的是疫苗可能引起该种特定疾病或其他不良反应的能力。

疫苗是一种生物制品，国家始终将疫苗的有效性和安全性放在首位，监管非常严格。中国是和世界卫生组织开展此方面合作的首批国家之一，目前中国疫苗的生产、上市、使用安全和监测等都符合国际标准。**现在市场上流通的疫苗都是有效的**，绝大部分的有效率都可以达到 90% 以上（常见疫苗的保护率见表 3-1）。

与很多药物相比，接种疫苗是安全的，出现罕见的严重不良反应的概率都在 0.01% ~ 0.1% 或 0.01% 以下。比如世界卫生组织公布的研究显示，乙肝疫苗引起的过敏性休克是（1 ~ 2）/100 万剂次。只要在疫苗接种前后做好健康教育和甄别、针对性护理和追踪，以及配备临床医生和急救药品，即使这些罕见的严重不良反应仍然是可控的。还有一种不良反应是偶合症，主要指疫苗受种者正处于某种疾病的潜伏期，或者存在尚未发现的

某种基础疾病，接种后巧合发病。偶合症的发生与疫苗本身是无关的。

总之，疫苗是有效的，在总体上也是安全的。从最初的牛痘疫苗到今天的各种疫苗，接种疫苗所获得的收益要远大于风险，是最值得做和最高效的投资。

表 3-1 常用疫苗的有效率

疫苗名称	有效率	疫苗名称	有效率
麻腮风三联疫苗	96.1% ~ 99.3%	脊髓灰质炎疫苗	99% ~ 100%
甲肝疫苗	>90%	肺炎疫苗	>90%
流脑疫苗	>90%	流感疫苗	70% ~ 90%
乙脑疫苗	>90%		

一、怎么保证疫苗的有效性和安全性？

1. 疫苗中菌种或毒种的选择和构建，决定了疫苗的有效性和安全性

病原体（菌种或毒种）的选择和构建是疫苗有效性的最关键环节。就拿“不感冒”的疫苗流感疫苗来说，人流行性感冒（流感）主要由甲型和乙型流感病毒引起，其中致病力最强的甲型流感病毒存在很多的亚型，又相当狡猾多变，在每年的流感季节经常会出现或爆发新种类的病毒，所以科学家们就要像时尚圈中的流行趋势预测家们一样，在每年的流感季节到来之前，根据前一年出现的毒株，预测几种可能在当年爆发流行的毒株，并用来制备疫苗。因此，流感病毒流行趋势的预测和筛选的准确性，是疫苗防治流感效果的最关键一环。

再比如，活疫苗的筛选过程中，除了保证病原体能够刺激机体产生免疫保护能力外，还需要通过物理、化学或者反复传代等办法让病原体失去致病性、毒性，以确保疫苗的安全性，使接种者不会真正发病。

2. 疫苗中保护剂和免疫佐剂的选择保证疫苗的有效性和安全性

疫苗的生产过程中会添加合适的保护剂和免疫佐剂。其中，保护剂主要是保障疫苗的稳定性，使疫苗不会在生产、储存以及运输过程中失效，比如抗氧化剂、酸碱调整剂、防冻剂等。免疫佐剂则主要是促进我们的身体对疫苗产生长期、高效和适度的特异性免疫应答能力，提高机体的保护能力，比如铝盐佐剂。

3. 疫苗的研发过程如何保证有效性和安全性

一般一个疫苗从研发到上市至少要经过 8 年甚至 20 年的研发阶段，主要包括在实验室里进行的临床前研究，在企业中进行的疫苗生产工艺规范研究，在临床研究基地进行的 I、II、III 期临床试验。在这一漫长的研发过程中，每一步都会对疫苗的保护效果和安全性进行严格评估，每一步达标或合格后才能进入下一个阶段。尤其是临床试验，任何一期临床试验都可能因严重的安全性问题而在中途被终止。在一个新型疫苗上市后还需要进行至少万人以上的大规模人群的 IV 期临床考察，进一步在人群中考察疫苗的安全性和有效性。设置这一严格的疫苗准入门槛，是为了最大限度地保证疫苗的安全性和有效性。

4. 疫苗的生产过程如何保证有效性和安全性

疫苗的生产工艺非常复杂，绝大部分国产疫苗的生产工艺与国外进口疫苗基本一致。企业从申报疫苗的生产资质到正式生产，都需要经过国家药监部门的严格审评，并在药品生产质量管理规范（GMP）的指导下生产，该规定又被誉为欧盟 GMP 的“汉化版”。从原材料采购、厂房设施设备、工作人员培训管理到生产工艺和质量检验等每一个环节的质量标准都严格与国际接轨。

其中，疫苗的质量检验是保证疫苗高效安全的重要环节。和药品生产的检验过程非常类似，疫苗的质检也贯穿整个疫苗的生产过程，包括至少三个阶段。首先是对生产疫苗的各种原材料和辅助材料进行检验，只有检验合格的材料才能投入生产；然后生产过程中各阶段的中间产品和配制

的半成品也要进行质量检测，检验合格后才能投入后续的生产环节中；最后，疫苗成品也要进行检验。质量检验包括疫苗的理化检验、安全检验、效力检验和稳定性检验等。每一批次生产的疫苗在经过生产过程中这三个阶段的检验后，还需经过国家食品药品监督管理部门的产品批签发，检验合格后发放批签、合格证后才能够上市。

疫苗的质量标准中含有安全性和有效性等多种指标。以2015年版《中国药典》中收录的“A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗”为例，仅成品检定项下就有“鉴别试验、外观、装量差异、水分、pH值、渗透压摩尔浓度、多糖含量、游离多糖含量、效力试验、无菌检查、热原检查、细菌内毒素检查、异常毒性检查”等13项检测指标。其中，无菌检查、热原检查、细菌内毒素检查、异常毒性检查是安全性指标；多糖含量、游离多糖含量、效力试验是有效性指标；其他外观性状等是质量控制性指标。

5. 流通环节中如何保证疫苗的有效性和安全性

即使在疫苗的生产过程中加了保护剂，疫苗仍然非常娇气。为了保证生产出来的疫苗不在运输流通过程中降低效应性，依据我国制定的《疫苗储存和运输管理规范》，疫苗的存储和运输温度均要求保持在2~8℃之间。这种对温度的要求是非常严苛的，因此疫苗的运输通常是采用具有专业冷链运输资质的物流进行。在冷链车车厢内的前、中、后部，都分别配有温度监测探头，司机用手机就可以在运输过程中实时监控车厢内的温度。另外，疾病预防控制机构和接种单位有专人负责，建立真实、完整的购进、储存、分发、供应和接收记录，对疫苗名称、厂家、数量、批次、有效期以及运输温度进行逐一核实，确认无误后，才可以收存储藏。而且疫苗的收货、验收、在库检查等记录都会保存到超过疫苗有效期2年以备查验。这些全程可追溯的管理可以最大限度地避免一些隐蔽的违法经营行为，确保疫苗的安全。

6. 接种环节如何保证疫苗的有效性

为保证所接种的疫苗能够产生持久的保护作用，除了疫苗的生产 and 流

通过过程的质量控制外，什么时间接种、怎么接种和接种几次也非常关键。这个环节称为免疫计划，是由疫苗研制和应用领域的专家经过严格的实验确定的疫苗免疫程序，儿童应在某种特定疾病的风险年龄及时进行针对该疾病的疫苗接种。例如，中国大多数乙肝携带者来源于新生儿和儿童期的感染。因此为阻断乙肝的母婴传播，新生儿在出生后 24 小时内应优先接种首针乙肝疫苗。随后间隔 1 和 6 个月注射第 2 和第 3 针乙肝疫苗，以保证疫苗的长期保护作用。再如，对于脊髓灰质炎的预防，推荐的常规免疫接种程序是 2 月龄进行口服灭活疫苗的基础免疫，随后间隔 4 ~ 6 周，给予两次口服减毒活疫苗。在四岁时再次口服减毒活疫苗进行加强免疫。这些接种时间、次数和途径的严格执行，将保证疫苗的保护效果。

7. 接种环节如何保证疫苗的安全性

影响疫苗安全性的因素一方面来自疫苗的质量，另一方面来自疫苗的受者。由于接种疫苗的人群存在健康状况的不同，或具有过敏性体质或免疫功能不全等个体差异，少部分接种者会发生不良反应，比如注射部位可能有红肿、疼痛和轻度发热，绝大多数在短期内即可自愈或仅需一般的处理。因此，为保证接种过程中的安全性，承担预防接种工作的单位，必须是政府卫生主管部门批准的医疗卫生机构，具有经过政府卫生主管部门组织的预防接种专业培训并考核合格的执业医师、执业助理医师、护士或者乡村医生。预防接种单位还会配备急救药品，并告知接种的禁忌之处和注意事项。疫苗接种后还需在接种单位停留观察 30 分钟，没有明显不适后再离开。

完整的疫苗接种记录也是保证疫苗安全性和全程可追溯的重要一环。疫苗的品种、生产企业、最小包装单位的识别信息、有效期、接种时间、实施接种的医疗卫生人员、受种者等内容都需要记录下来，而且接种记录保存时间不得少于 5 年。

8. 政策和监管体系如何保证疫苗的有效性

从疫苗的研发、生产、销售、运输储存到接种，国家都制定了一系列

严格的管理法规和条例，并在 2011 年和 2014 年两次通过世界卫生组织的国家疫苗管理体系评估，标志着中国疫苗质量管理体系符合国际标准。

疫苗上市前的临床试验需要研发人员向国家药品审评中心申请，在获得临床批件后，方可开展。而临床试验的实施则需要按照国家《一次性疫苗临床试验机构资格认定管理规定》和不同疫苗的具体要求选择临床研究基地、临床研究者与监管机构。临床试验方案也需第三方伦理委员会通过，以及国家药审临床专家认可后方可开展。

疫苗在批准上市前，还要经过长期稳定性试验来确定有效期。按有关技术要求，在稳定性试验的基础上至少要减掉 6 个月，才能作为疫苗的有效期。比如，一个药物说明书上规定有效期为 2 年，经稳定性试验验证的时间一定要超过 2 年 6 个月。除此之外还要进行挑战性试验，这是一种在极端条件下的热稳定性试验，将不同的疫苗在 37℃ 高温条件下放置 2 天 ~ 4 周。如果疫苗质量符合标准，才可以出厂。

疫苗生产单位需要经过国家药品审评中心的严格审评，在资料符合要求后，国家食品药品管理监督总局发给企业生产现场、GMP（药品生产质量管理规范）、注册现场三合一检查通知，企业在符合 GMP 要求的生产车间进行三批生产车间系统验证、三批疫苗一致性系统验证以及三批中检院送检样品验证，均为生产全过程的系统性动态验证，随时抽样检定合格方可。之后药审中心重新审核无误，国家药监部门核发生产批件、新药证书和 GMP 证书。生产单位必须严格按照疫苗的制剂规程生产疫苗，保证各个生产环节规范、安全，并对疫苗的半成品和成品进行检定，自检合格并通过中国食品药品检定研究院检定合格即判定为合格，方可出厂。

我国的疫苗实行批签发制度，中国食品药品检定研究院及各省级检定研究院对上市或进口的每一批疫苗进行强制性检验、审核，检验不合格或者审核不被批准者不得上市或者进口。

为了规范疫苗预防接种管理，保证疫苗从出库到接种整个流程在安全、规范等指导原则性下执行，我国相关部门还出台了一系列法律法规为

疫苗安全保驾护航，如：《疫苗流通和预防接种管理条例》《疫苗储存和运输管理规范》《预防接种工作规范》《预防接种异常反应鉴定办法》等。这些法律法规对疫苗流通、疫苗接种、保障措施、预防接种异常反应处理等作出了明确规定，表明了政府对预防接种工作的管理决心，明确了各级卫生行政部门和医疗卫生机构的职责，规范了接种单位的接种服务程序。比如，用于国家免疫规划的疫苗必须由疾控部门统一采购，再逐级发放。而公民自费接种的疫苗，可以由省级公共卫生采购资源平台，根据县级疾控机构的购置计划统一采购，不得在疾控部门和预防接种门诊以外的渠道销售。疫苗的最终使用，也必须在符合国家规定的预防接种门诊使用。

在山东非法经营疫苗事件发生后，2016年4月25日，值第30个“全国儿童预防接种宣传日”之际，由国务院总理李克强签署第668号国务院令，公布《国务院关于修改〈疫苗流通和预防接种管理条例〉的决定》，自公布之日起施行。该决定在2005年颁布的《疫苗流通和预防接种管理条例》基础上进行了修改和补充，进一步明确疫苗的采购流程，对疫苗流通过程中各个可能环节均有严格的规范制度；建立疫苗全程追溯制度，遇到问题疫苗如实向药品监督管理部门报告；加大了处罚及问责力度，发生重大疫苗安全事件，地方政府及监管部门主要负责人应当引咎辞职。新版条例的实施，进一步完善了我国已经建立的疫苗安全保障体系，也能够借此让民众增强对疫苗安全的信心。

二、死疫苗和活疫苗在疫苗的有效性和安全性上有差别吗？

疫苗有死疫苗和活疫苗之分，其他类型还包括类毒素疫苗和亚单位疫苗。它们都具有很高的有效性和安全性。

死疫苗又叫灭活疫苗，是在生产过程中把病原体杀死，保留病原体中有用的部分制备成疫苗，例如百日咳疫苗、流脑疫苗和霍乱疫苗。活疫苗又称减毒活疫苗，主要是指筛选自然界的弱毒株，或者利用人工的方式使其去除致病性，但病原体仍然是活的，能够繁殖和刺激机体产生特异性免

疫应答的能力（免疫原性）而不具致病性，例如脊髓灰质炎减毒活疫苗、卡介苗和麻疹疫苗。

与活疫苗相比，死疫苗用的是已经灭活的病毒，相对更安全，不会使接种者得病，也不会传染给未接种者。而对于活疫苗，由于接种人群的健康状况和基础疾病不同，可能存在极微弱的染病风险。比如脊髓灰质炎减毒活疫苗（糖丸）接种者，尤其是第一剂接种，存在很低的概率发生类似小儿麻痹症的肢体瘫痪（疫苗相关麻痹型脊灰），且往往发生在免疫功能低下的儿童中。世界卫生组织 13 个成员国从 1970 到 1984 年疫苗相关麻痹型脊灰的发生概率是 0.17/100 万剂。据 2016 年发表在《中国疫苗和免疫》的文章统计，作为人口大省的河南省从 2004 到 2015 年疫苗相关麻痹型脊灰的发生率为 0.16/100 万剂次，其中首剂接种后的发生率为 1.11/100 万剂次。因此，为提高首次接种的安全性，国家将脊髓灰质炎疫苗的四次免疫程序中的第一剂疫苗改为灭活疫苗。

另外，由于脊灰减毒活疫苗能够被接种者排出体外，并感染周围的人群。如果这些活的疫苗病毒发生变异（偶见于免疫缺陷病患者），返祖成为致病性强的病毒（疫苗衍生病毒），就可能对免疫接种率低的地区的未免疫或未全程免疫的儿童构成威胁，诱发这种脊灰的病毒 90% 以上都是脊灰的 II 型病毒成分。

2015 年世界卫生组织宣布 II 型脊灰野病毒已经在全球范围内被消灭，为进一步消灭疫苗引起的脊灰病例，在 2016 年 5 月 1 日，包括中国在内的全世界 155 个国家都停用了包含 I、II、III 类脊髓灰质炎病毒的三价减毒活疫苗，而改用只包含 I 和 III 类病毒的二价活疫苗。

那么为什么不能彻底改用安全性更高的死疫苗呢？主要的原因是活疫苗的保护效率要比死疫苗高。比如脊髓灰质炎病毒是通过肠道感染人体的肠道病毒，那么口服减毒活疫苗“糖丸”就模拟了一次无症状的自然感染过程，虽然不会真正发病，但吃到肚子里的病毒能够像种子一样在肠道内进行一定限度的生长繁殖，因此极少量的活疫苗就能够在接种者体内，尤

其是肠道内更好地激活免疫大军。而从接种者体内排出的病毒，还能够隐性感染周围的人群，使这些人即便不接种该疫苗，也能够获得免疫保护力。相比之下，脊髓灰质炎灭活疫苗采用肌肉注射，死疫苗不能繁殖，因此死病毒的免疫刺激强度约为相同数量活病毒的百分之一。而且死疫苗不能激活肠道局部的免疫保护能力，也不能通过排出病毒使周围人群获得免疫力。我国虽然在 1994 年就已经消灭了本土野病毒引起的脊灰病例，但是国外输入的野病毒病例仍然存在，因此国家仍然把更高效的活疫苗作为预防脊灰免疫程序的一部分。

三、违反规定对疫苗的有效性会造成什么后果

疫苗从生产、流通到接种，每一个环节对于保证疫苗的安全性和有效性都非常关键。一旦疫苗出现问题，很容易造成重大的生命财产损失和人员伤亡，并造成一定的公众恐慌。近几年出现的影响比较大的疫苗安全事件主要涉及二类疫苗，如假狂犬疫苗以及山东非法经营疫苗事件等。

狂犬疫苗和抗狂犬病血清是被动动物咬伤后预防狂犬病的最有效的手段。狂犬病发病后的死亡率为 100%，如果注射了假的狂犬疫苗，则会因疫苗无效起不到保护作用，可能使接种者因狂犬病发病而死亡。近年来，比较著名的事件包括 2014 年安徽省无为县假狂犬疫苗导致接种者狂犬病发作死亡事件和 2009 年大连金港安迪生物制品公司销售假狂犬疫苗事件。为了降低成本，该公司没有严格按照生产批件和生产工艺生产，非法添加疫苗佐剂聚肌胞注射剂至狂犬疫苗中。因当时法定的检测项目中不检测聚肌胞等核酸类物质，该公司产品得以逃脱国家相关部门的监管顺利上市。该公司相关责任人均受到了法律的制裁，相关产品大部分已被追回，国家监管部门也在后期的监管中明确规定核酸物质作为必检指标。

2016 年 3 月，山东警方破获案值 5.7 亿元的非法疫苗案。该案中，庞某等人违反了国家的《疫苗流通和预防接种管理条例》和《疫苗储存和运输管理规范》，擅自非法购入 25 种临近保质期的儿童、成人用二类疫

苗，未经严格冷链存储和运输，由无经营资质的违法分子销往全国 24 省市，造成了重大的公共安全问题 and 公众恐慌。这些即将过期和未经冷链存储 / 运输的疫苗，其可能出现的最主要后果是免疫效果减弱或无效，从而无法有效地预防相应的疾病。另一个可能的后果是疫苗因运输 / 存储不当发生变性（“变质”），从而可能导致短暂可控的不良反应，但多不“致命”。随后在 2016 年 3 月 25 日，世界卫生组织建议，若接种了过期疫苗或不当存储的疫苗，应当重新接种以保证接种对象获得良好的免疫力。2016 年 4 月 25 日，国家又公布了《国务院关于修改〈疫苗流通和预防接种管理条例〉的决定》，进一步完善我国已经建立的保障疫苗安全的体系。

疫苗的安全性和有效性是全社会共同关注的问题，受到国家职能部门的严格监管。大家千万不能因噎废食，对疫苗应用有恐慌和怀疑心理，要相信国家在疫苗质量和安全上所做出努力，以及做好这一工作决心和能力。同时应当按照正规的接种程序，继续选择正规的医疗机构 / 防疫中心接种疫苗。

第二节

疫苗的局限性（接种疫苗一定不得病吗？）

人体从出生就暴露在充满微生物的环境中，能够感染新生儿的乙肝病毒、麻疹病毒、脊髓灰质炎病毒、结核菌等各种对人体致病的病原体随时威胁机体健康，如果只是依靠新生儿从母体获得的尚未完全成熟的免疫力是不足以抵御外界病原体的侵袭和感染的。因此，从一出生就需要接种疫苗，从而产生自身识别和清除病原体的特异性免疫力（也就是只针对接种疫苗的致病性病原微生物的免疫力）。经过多年来的努力，接种疫苗预防传染性疾病的工作已经取得了令人瞩目的成绩。但也有人会问，接种了疫苗后是不是就不会得病了？相信所有人都有这样一个美好的愿望：接种完疫苗后的人群就都不会再得病了；当然，如果有一种能够预防所有疾病的“万能”疫苗就更好了。然而事实并非如此，我们距离这样美好的愿景还有距离。现实当中，总有一小部分人在接种了某种疫苗后，不产生免疫力或者只产生很微弱的免疫力，还有一部分人会在某个时候发生疾病。为什么会这样呢？这既有疫苗本身的原因，也有我们人体自身的因素。

一、常用疫苗有待全球覆盖，重要疫苗仍在研发

人类的发展史也是人类与各种传染性疾病的斗争史。人们对某一种疾病的认知总要经历一个从陌生、有所了解、认识到逐步学会预防和治疗该

疾病的过程。比如曾经在全球肆虐的天花、鼠疫等烈性传染病，无情地夺去了数以亿计的生命，直至后来人们逐渐认识和了解了这些疾病，逐步掌握了预防和控制疾病的办法。人类利用预防天花的疫苗最终在全球消灭了天花这一烈性传染病，这是通过疫苗接种控制甚至消灭传染病最成功的案例。近些年来出现的严重急性呼吸综合征（SARS）、禽流感、埃博拉等，虽然我们已经开始了解，但在防控和治疗方面仍然存在许多不足。

脊髓灰质炎（也称小儿麻痹症）是儿童时期常见的严重、急性病毒性传染病，一旦发病多数造成终身残疾，甚至部分严重者发生死亡。美国前总统罗斯福先生也是一名脊髓灰质炎患者。该病虽然还没有治疗的特效药，但有安全有效的疫苗可供预防。1988年世界卫生组织提出将脊髓灰质炎列为人类消灭的第二种传染病，并制定了一个全球消灭脊髓灰质炎的计划。我国积极响应，并相应地制定了消灭脊髓灰质炎的计划（包括疫苗接种、病例监测等一系列措施）。全球通过疫苗的免疫接种，已有效地在美洲地区、西太平洋地区阻断了脊髓灰质炎病毒野毒株的传播，成为无脊髓灰质炎病例的地区；我国自1994年以来已无本土野病毒引起的脊灰病例，基本实现了无脊灰目标。但是，从全球范围看，消灭人类脊髓灰质炎这一目标尚待以时日。

麻疹是一种由麻疹病毒引起的传染性很强的呼吸道传染病，是另一种被认为有望在全球范围内消灭的传染病。在麻疹疫苗使用以前，我国麻疹发病率很高，儿童在15岁以前几乎都会感染麻疹。自1978年我国实施儿童计划免疫以后，麻疹发病水平持续下降，但距离达到彻底消灭麻疹的目标还有一定的距离，需要适时根据麻疹流行情况进一步调整优化和制定更加有效的免疫接种方案。

登革热是由登革热病毒感染引起、伊蚊传播的一种急性传染病。临床特征包括起病急骤，高热，全身肌肉、骨髓及关节痛，极度疲乏，部分患者可有皮疹、出血倾向和淋巴结肿大。近年来，虽然我国登革热疫情处于较低水平，但2014年突发登革热疫情，全年发病人数高达46864例。赛

诺菲公司研制生产的登革热疫苗（Dengvaxia）已获得世界卫生组织核准，并在巴西、墨西哥、菲律宾等国家使用。我国、日本等国家也有多个登革热疫苗正在研究中。在登革热预防性疫苗尚不能发挥作用时，该病预防措施的重点在于防蚊和灭蚊。

二、疫苗的保护没有百分百

获得批准上市的绝大多数疫苗接种机体（人或动物）后，能够使机体内的免疫细胞高度警觉起来，及时发现外来入侵者，从而通过这些免疫细胞的相互对话而迅速做出反应，对入侵的外来物进行吞噬、消化和清除。更重要的是能够使机体产生针对该种外来物的记忆性（即长寿的免疫记忆细胞），如果和接种的疫苗相同的病原体再次侵入机体时，体内的免疫记忆细胞会迅速发现外来病原体的入侵，及时发挥免疫清除作用，从而保护机体免遭病原体的攻击，避免疾病的发生。但就疫苗本身而言，仍然存在某些不足和缺陷。主要包括：研究难度较大、周期长且耗资大、更新换代速度较慢、某些减毒活疫苗残留的毒性较大而且存在毒力回复的潜在风险、使用范围有限等等。

卡介苗（BCG）是大家所熟知的一种减毒活疫苗，也是迄今为止全球唯一成功广泛用于预防结核病的商品化疫苗。全世界接种卡介苗的总人数已超过 40 亿，是迄今全球使用时间最长的疫苗，但它的效果又存在着极大的不确定性和局限性：①卡介苗对预防儿童结核性脑膜炎、散播性结核病有效，但对普通结核病尤其是肺结核无法提供足够的保护作用。②卡介苗是一类减毒牛型结核杆菌，但它的减毒机制并不明确，是否存在毒力变强甚至回复的可能性？③卡介苗接种后是如何与机体免疫系统发生作用，从而在一定程度上发挥预防结核病的作用？这个问题还存在许多不明确的方面，也给新型结核病疫苗的研究带来了极大的挑战。

任何一种疫苗的效率都不是 100% 的。例如麻疹疫苗在 8 月龄接种首剂时的保护效率约为 85%，在 18 月龄复种时的保护效率约为 95%。即便

在人群疫苗接种率较高的情况下，对疫苗接种没有产生免疫力的人群也会导致麻疹易感人群的不断积累，最终发生麻疹的周期性流行。一般认为针对麻疹的人群免疫力至少达到 95% 以上，才能有效地阻断麻疹病毒的传播。

由于某些病原体如流感病毒等，不仅型别多，而且变异速度极快。每次流感爆发时的病毒型别可能都不同，而且是无法预测的，某一特定型别的流感疫苗难以预防其他型别流感病毒导致的疾病，这就给此类疾病的预防造成巨大的困难。此外，伴随着社会的不断变迁和生物种群的进化，一些新的病原体或者新变种不断出现（即优胜劣汰的规则），造成新型疫苗无法短期内及时研发成功。

许多疫苗的适用人群和保护时间是有限的。预防宫颈癌的 HPV 疫苗最适宜的接种人群为 9 ~ 13 岁，其次为 14 ~ 25 岁女性，25 岁以上女性接种也可受益，但孕妇接种的安全性尚不明确。多数减毒活疫苗不适用于免疫缺陷病患者、器官移植术后的免疫抑制治疗期间以及某些肿瘤患者等。多数疫苗对人体的保护时间是有限的，从数个月到几年或者几十年。

三、不同人对疫苗反应性的差异

一种疫苗免疫接种人群后，疫苗诱导人体产生的免疫反应并不是完全相同的，不同个体产生的免疫反应可能存在一定的差异。例如按照操作规程进行乙肝疫苗接种后，多数人都能够产生特异性抗体，但所产生的抗体含量可能有差别，还有一小部分人群则不能产生抗体，也就无法提供保护作用。发生这种现象的原因主要跟每个人的免疫状态、年龄、性别、是否患有某些疾病等有关。

（1）与人体免疫状态有关：每一种疫苗对人体来说都是“外来成分”，当疫苗经过免疫接种进入人体后，人体的免疫细胞需要识别、处理这些“外来成分”并且作出相应的反应，最终产生保护力。但每个人体内免疫细胞对这些“外来成分”的处理和反应能力是有差别的，免疫状态正常的

人对疫苗接种通常能够发生适当的反应并最终形成保护功能，而少数免疫状态不佳的人往往对疫苗的反应能力下降甚至不反应，也就不能形成有效的保护功能。

（2）个体的年龄也会影响疫苗免疫效果：不同年龄段的人群对特定疫苗的反应是存在差别的，儿童尤其是婴幼儿的免疫系统发育还不健全，而老年人由于某些免疫器官功能逐渐减弱、衰退，这两个年龄段的人群与青壮年人群对疫苗接种后的反应是不同的。

（3）由于先天或者后天的因素导致人体免疫功能受损甚至缺陷，对疫苗的免疫应答影响极大。某些先天免疫缺陷患者、艾滋病患者以及部分肿瘤患者由于某些方面的免疫功能受损，虽然也普遍可以使用蛋白类疫苗，但很多时候疫苗接种后的免疫效果往往不如免疫功能正常的人群；但是减毒活疫苗的使用则需要格外慎重甚至是禁止使用的，因为存在着接种后患病的风险。

四、生产工艺和流通环节的特殊性

由于人用疫苗直接用于人体免疫接种，因此疫苗的研制、生产、流通和使用等全过程都有一整套严格的法律规定。我国专门制定了一系列法律法规，对疫苗生产与销售及使用单位、工艺流程、设备和人员要求、储存与运输、接种操作规程等都作出了明确的规定和要求。

疫苗的生产工艺和流通环节具有特殊性，任何一个环节出现纰漏都可能导致严重的后果。“Cutter 实验室事故”是灭活疫苗制备过程中，因病毒灭活不彻底所引发的重大安全事故。灭活脊髓灰质炎疫苗的临床试验在 1955 年 4 月获得成功后，美国食品药品监督管理局很快就批准了多家厂商生产这种灭活疫苗。在 1955 年 4 月的 10 天时间内，共有 12 万儿童接种了由美国 Cutter 实验室制备的两个批次的脊髓灰质炎疫苗。结果导致 4 万名儿童染病，其中 56 人终生瘫痪，5 人死亡。随后的调查证实该事故的原因是由于疫苗制备过程中灭活野生型脊髓灰质炎病毒不够彻底，残留了

少量有活性的病毒。该事件直接导致美国对疫苗行业制定了更加苛刻的法规和标准。2016年3月曝光的“山东疫苗事件”是疫苗流通环节出现问题的典型案例，涉及25种儿童、成人用第二类疫苗，存放于不符合冷藏要求的场所，并以常温状态邮寄、销售到全国24个省、市、自治区。该事件引起国家高度重视并引发社会高度关注，也暴露出了在疫苗监管方面存在的诸多漏洞。因此，只有切实加强疫苗生产、流通和使用等各个环节的全流程监管，才能有效地保证疫苗的安全性和有效性，保障人民群众的生命健康与安全。

第四章

疫苗的制备 要与时俱进

第一节

新的健康威胁呼唤新的疫苗

人类繁衍的进程不仅是生物进化的历史，同时也是人类同疾病和自然灾害抗争的历史，对抗传染性疾病最有效的手段是预防，而接种疫苗是目前为止最行之有效的措施。威胁人类健康几百年的天花病毒伴随着牛痘疫苗的接种得到控制，并彻底消灭，迎来了人类历史上通过疫苗对抗烈性传染病的第一个胜利。牛痘应用之后的近 200 年，疫苗家族成员不断扩增，有效地控制和消灭了多种传染病。然而近年来新发现的传染病和以往得到控制的传染病的死灰复燃，人与动物密切接触后的人畜共患传染病以及部分非传染性疾病对人类健康产生了新的威胁，新疫苗的研发势在必行。

一、新现与再现传染病

从古至今，传染病一直威胁着人类的健康。随着疫苗的研制成功与广泛应用，20 世纪中期有那么令人欣慰的几十年，世界仿佛已从主要的传染病中解脱出来。在全球的共同努力下，完全消灭了天花，并在抵御其他传染病，如流感、结核和脊髓灰质炎方面取得了很大的进展。澳大利亚著名病毒学家伯纳特博士预言，人类彻底消灭传染病的时刻已为时不远。然而到了 20 世纪 80 年代，艾滋病的迅速蔓延使得这个预言失效了。时至今日，传染病仍然是对人类健康的主要威胁。旧传染病死灰复燃，新传染

病不断发生，新生和再现传染病几乎遍布全球。

新发传染病（Emerging Infectious Diseases, EID）是指近 30 年在人群中新认识的或新发现的那些能造成地域性或国际性公共卫生问题的传染病。而再现传染病（Reemerging Infectious Diseases, RID）则是指发病率已降至低水平，但现在又重新流行的传染病，多由病原体变异或产生多重耐药性引起，如结核病、血吸虫病、白喉、疟疾、狂犬病、霍乱、登革热、鼠疫等。新发传染病因其不确定性、难以预测性，而使人们无法做出决策，采取特异性的预防和控制措施，造成高病死率并严重影响社会稳定及经济发展，成为世界性的重大公共卫生问题。自 20 世纪 70 年代以来，在全球范围内已发现的新发传染病多达 40 余种，如埃博拉出血热、艾滋病、O139 型霍乱、口蹄疫、疯牛病、新型克雅氏病、SARS、禽流感等，都对人类的健康构成了严重的威胁（表 4-1）。

表 4-1 1973 年以来新确认的病原微生物和感染病

年代	病原微生物	疾病
1972	萆状病毒	腹泻（爆发）
1972	弯曲菌	腹泻（爆发）
1973	轮状病毒	婴儿腹泻主要原因
1975	星状病毒	腹泻（爆发）
1975	细小病毒 B19	慢性溶血性贫血再生障碍危象
1976	微小隐孢子虫	急性肠炎
1977	埃波拉病毒	埃波拉出血热
1977	嗜肺军团菌	军团病
1977	汉坦病毒	肾综合征出血热
1980	人类嗜 T 细胞病毒 -1	成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤
1980	人类嗜 T 淋巴细胞病毒 -2	毛状 T 细胞白血病
1982	伯氏包柔螺旋体	莱姆病
1983	人类免疫缺陷病毒（HIV）	艾滋病（AIDS）

续表

年代	病原微生物	疾病
1983	大肠杆菌 O157: H7	出血性肠炎：溶血尿毒综合征
1983	幽门螺杆菌	胃炎，胃出血，胃癌
1988	人类疱疹病毒 -6	幼儿急疹（婴儿玫瑰疹）
1988	埃利希体	人类埃利希体病
1989	丙型肝炎病毒（HCV）	丙型肝炎
1990	人类疱疹病毒 -7	幼儿急疹
1990	戊型肝炎病毒（HEV）	戊型肝炎
1992	霍乱弧菌 O139: H7	新类型霍乱
1992	巴尔通体	猫抓病、细菌性血管瘤
1993	Sinnombre 病毒	汉坦病毒肺综合征（四角病）
1993	庚型肝炎病毒（HGV）	庚型肝炎
1994	人类疱疹病毒 -8 或卡波肉瘤相关 疱疹病毒	卡波肉瘤、体腔淋巴瘤
1995	Nendravirus	脑膜炎、脑炎
1996	阮粒（朊毒体）	新型变异克鲁兹非德—雅柯病
1997	A 型流感病毒（H5N1）	流感
1997	输血传播病毒	（TTV）
1997	肠道病毒 71（EV71）	流行脑炎
1991	尼帕病毒	脑膜炎、脑炎
1999	A 型流感病毒（H9N2）	流感
1999	西尼罗河样病毒	脑炎
2003	新型冠状病毒（SARS）	SARS
2008	EV71	手足口病
2009	甲型 H1N1 流感病毒	甲流
2010	布尼亚病毒	发热伴血小板减少综合征
2011	肠出血性大肠杆菌 O104H4	出血性肠炎
2012	甲流病毒 H7N9	人感染 H7N9 禽流感
2012	新型冠状病毒	中东呼吸综合征

新发传染病的主要特征包括：有病原体、有传染性、有流行病学特征、有感染后免疫。其流行特点又包括人兽共患性、传染方式的多样性、病原体具有较强的变异性、潜伏期长、预防和诊治困难、传播速度惊人以及危害严重。

按照病原体的特性，新发传染病主要分为病毒性疾病，如埃波拉出血热、禽流感等；朊粒疾病，如克－雅氏病；细菌性疾病，如肠出血性大肠杆菌感染；衣原体疾病；螺旋体疾病，如莱姆病；寄生虫疾病等。按照传染病的出现及认知情况，新发传染病又可以分为三类：①早已存在的，这类传染病早已在人群中存在，并被人们所认识，但是并没有划分到传染病的范畴内，而由于近年新病原体的发现，才被认为是传染病，如 T 细胞淋巴瘤白血病、消化性溃疡等；②未被认知的，这类疾病早已存在，但一直未被人们熟知，最近才被发现和认识的，如丙型肝炎及戊型肝炎等；③新出现的传染病，是指以往并不存在，最近才出现的一类疾病，如 AIDS、SARS 等。上述新发和再现的传染病为相应疫苗的研发和制备提出了挑战。

二、人畜共患传染病

近几年由于家庭饲养宠物种类和数量的增加以及工作环境和饮食习惯等影响，人畜共患传染病通过各种途径频频突袭人类，如 SARS、口蹄疫、疯牛病、狗流感与猴天花等。人畜共患疾病是指人和动物之间相互传播的传染性疾病，主要是传染病和寄生虫病两大类，是由病毒、细菌、衣原体、立克次体、支原体、螺旋体、真菌、原虫和蠕虫等病原体引起的各种疾病的总称（表 4-2）。新发传染病中有 3/4 是人畜共患病，许多新发传染病的病原体原先仅存在于动物体内，但在与人接触后发生基因变异，导致人被感染。如艾滋病原是非洲灵长类动物的疾病、疯牛病是牛羊的疾病等。总地来说，人畜共患病是由同一种病原体引起，流行病学上互相关联，在动物和人之间自然传播的疾病。

按照疾病的传播方式，人畜共患病可以分为四种情况：①病原体主要贮存于动物，以动物发病为主，人类偶尔可感染发病，但人与人之间不传播或几乎不传播，如狂犬病、炭疽等；②病原体既可以贮存于动物又可以贮存于人类，动物与人类都可以发病和相互感染，如结核病；③病原体主要贮存于人类，并引起人类感染，但也可以波及动物，如疟疾、登革热等虫媒性传染病；④病原体在传播环节同时需要人与动物的参与，如猪囊虫病。按照病原体分类，人畜共患病又包括：①病毒性人畜共患病，如狂犬病、疯牛病等；②细菌性人畜共患病，如炭疽、结核病等；③寄生虫性人畜共患病，如猪囊虫病、旋毛虫病等。根据流行环节分类，其又分为：①野生动物为主传播的人畜共患病；②畜禽传播的人畜共患病；③野生动物和畜禽共同传播的人畜共患病。根据防控策略（外防传入，内查净化）分类，主要包括：①国内发生的人畜共患病；②国外发生的人畜共患病。

人畜共患病病原体在人和动物之间的自然传播方式以接触感染方式为主，包括：①皮肤和黏膜传播，病原体通过皮肤和黏膜侵入，如被狂犬咬伤、伤口接触疫水而导致感染等；②呼吸传播，病原体通过空气中的飞沫与尘埃传播，如肺结核、肺炭疽等；③食入传播，病原体通过饮水和食物传播，如沙门氏菌、炭疽等；④虫媒传播，病原体以生物为媒介进行传播，如森林脑炎、乙脑等。

表 4-2 主要人畜共患细菌病

	人畜共患细菌病	主要宿主	世界动物卫生组织	世界卫生组织	美国	中国
1	炭疽	多种动物	+	+	+	+
2	布氏病菌	多种动物	+	+	+	+
3	钩端螺旋体病	多种动物	+	+		+
4	分枝杆菌病（结核、牛结核）	牛	+	+		+

续表

	人畜共患细菌病	主要宿主	世界动物卫生组织	世界卫生组织	美国	中国
5	弯曲菌病（肠道、生殖道弯曲菌）	牛、羊	+	+		
6	弗朗西斯土拉伦菌（野兔热）	啮齿动物		+	+	
7	犬埃利希体病（立克次氏体）	犬			+	+
8	Q 热（立克次氏体）	节肢动物			+	+
9	鼠型斑疹伤寒（莫氏立克次氏体）	鼠			+	+
10	鼠疫	鼠		+		+
11	鼻疽	马	+			
12	绵羊地方性流产（绵羊衣原体病）	绵羊	+			
13	禽鹦鹉热衣原体病	禽	+			
14	禽结核	禽	+			
15	沙门氏菌	禽		+		
16	大肠杆菌	多种动物		+		
17	志贺氏菌病	鱼、禽等食物		+		
18	回归热（螺旋体）	蜱、鼠			+	
19	落基山斑疹热（立氏立克次氏体）	狗、啮齿类			+	
20	莱姆病（伯氏疏螺旋体）	啮齿动物、蜱				+

在人畜共患传染病防治方面，除了注意个人的卫生防护，讲究食物卫生，加强环境管理，提高公共卫生水平，组建并完善实验室检测体系，推广病原体快速诊断新技术等，研发推广动物疫苗是极为重要的一环。疫苗

被称为生命的防线，在抵御传染病方面发挥着无可替代的作用。在人畜共患病防治中，通过给动物注射疫苗进行强化免疫接种，使得动物机体自身产生或被动获得特异性免疫力，从而预防和控制传染病的发生和流行。

三、非传染性疾病和疫苗

非传染性疾病又称慢性病，是指由生活与行为方式以及环境因素引起的疾病，一般无传染性，当前主要指心脑血管疾病、恶性肿瘤、糖尿病、慢性呼吸系统疾病等一组疾病。在传染性疾病一直威胁人类健康的同时，非传染性疾病也在一旁虎视眈眈。流行病学研究显示我国每年有 800 万人死于非传染性疾病，其中 300 万属于过早死亡。世界卫生组织发布的一份最新报告也显示非传染疾病已成为人类健康最大的杀手。世卫组织的报告称，癌症、心脏病和脑卒中、肺部疾病以及糖尿病为代表的非传染疾病已成为人类最大的死因，每年约有 3600 万人失去生命，其中心血管疾病占这类死亡的 48%，癌症占 21%。

心脑血管疾病是人类健康的“头号杀手”，全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达 1500 万人，而我国每年死于心脑血管疾病的患者则将近 300 万人，可见心脑血管疾病严重威胁着人类的健康。什么是心脑血管疾病？泛指由高血脂症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等引起的心脏、大脑及全身组织发生缺血性或出血性疾病的统称，可以分为心血管疾病及脑血管疾病两大类。

如果说心脑血管疾病是人类健康的“头号杀手”，那么恶性肿瘤则是隐藏在我们周围的“超级杀手”。所谓恶性肿瘤就是人们所说的癌症，是我们体内的细胞发生突变后，改变了正常的细胞行为，不受身体控制，不断地分裂增殖，最后形成癌症。人们身体内所有器官都是由细胞组成，细胞增长和分化可满足身体细胞更新和组织损伤修复的需要，这种有序的过程可保持人们身体健康，如果细胞持续分裂，这些额外的大量细胞就形成肿瘤。

除了以上两大“杀手”，糖尿病的危害也不可小觑。糖尿病是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、自由基毒素、精神因素等等各种致病因子作用于机体，导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。临床上以高血糖为主要特点，典型病例可出现多尿、多饮、多食、消瘦等表现，即“三多一少”症状。如不及时控制好血糖则会引发多种并发症，导致肾、眼、足等部位的衰竭病变。

所有国家和区域的所有年龄组的人群都受到非传染性疾病的影响，流行病学调查显示非传染性疾病导致的所有死亡中，有 1700 万例发生在 70 岁之前，这类“过早”死亡情况中，估计有 87% 发生在低收入和中等收入国家。儿童、成人和老年人都容易受到促发非传染性疾病的危险因素的影响，无论是不健康饮食、缺乏运动、接触烟草烟雾，还是有害饮用酒精带来的影响。控制非传染性疾病的一个重要方式就是将重点放在减少与这些疾病有关的危险因素方面，政府和健康相关的研究机构已经提出了不同的低成本解决方案，主要注重减少常见病的危险因素。监测非传染性疾病的进展趋势和风险，对于制定疾病防治的指导政策和优先事项至关重要。

疫苗是预防和控制传染病最重要的措施之一。通过免疫接种，人类消灭、消除和控制了多种非传染性病。HPV 疫苗就是针对非传染性疾病宫颈癌的很好的预防性疫苗，经过接种该疫苗，可以有效防止宫颈癌的发生。随着科学的发展，疫苗的种类将不断增多，不仅可以越来越多地控制传染病，甚至还可利用疫苗控制肿瘤等非传染性疾病。随着人类对慢性非传染性疾病发病机制以及机体免疫系统对疾病过程影响的进一步深入了解，相信会有更多的预防性和治疗性疫苗应用于非传染性疾病，守护人类健康。

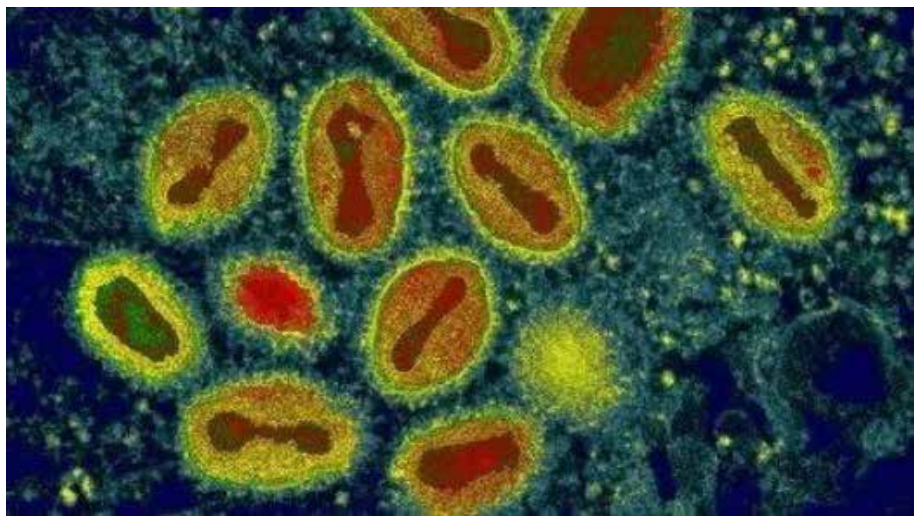
第二节

新的疫苗研究的趋势和展望

社会的发展和文明的进化决定了人类健康不仅要承受来自自然界的威胁，而且还要面对人类社会自身的恶意。2001 年秋天，含有奇怪白色粉末的信屡屡寄到美国参议院办公室和各大媒体。当信封中含有炭疽杆菌孢子的消息传开后，恐慌接踵而来。炭疽信袭击事件导致 22 人感染，5 人死亡。时隔 7 年，美国联邦调查局终于将目标锁定在炭疽病研究人员布鲁斯·伊万身上，他在结案前自杀身亡。不难发现，如果有人蓄意散播烈性传染病疾病，那么我们大多数人都可能处于生物和化学袭击的危险之下。物种的进化以及人与自然的密切接触导致很多新的传染病出现，人类未来渴望新的疫苗可以预防如结核病、疟疾、丙型肝炎、埃博拉出血热、艾滋病、口蹄疫、疯牛病、SARS、禽流感等多种疾病。近几年，研究人员利用“免疫刺激”活化自身免疫系统活性对抗传染性疾病和肿瘤的想法在疫苗治疗肿瘤方面取得了突破性进展，也刺激了研究人员将疫苗的概念从预防性疫苗扩展到了治疗性疫苗。同时分子生物学、免疫学以及各种生物技术的迅猛发展推进了各种新型疫苗的研究，以期获取更加安全、稳定和有效的新型疫苗，为疫苗的研发赋予新的历史使命。

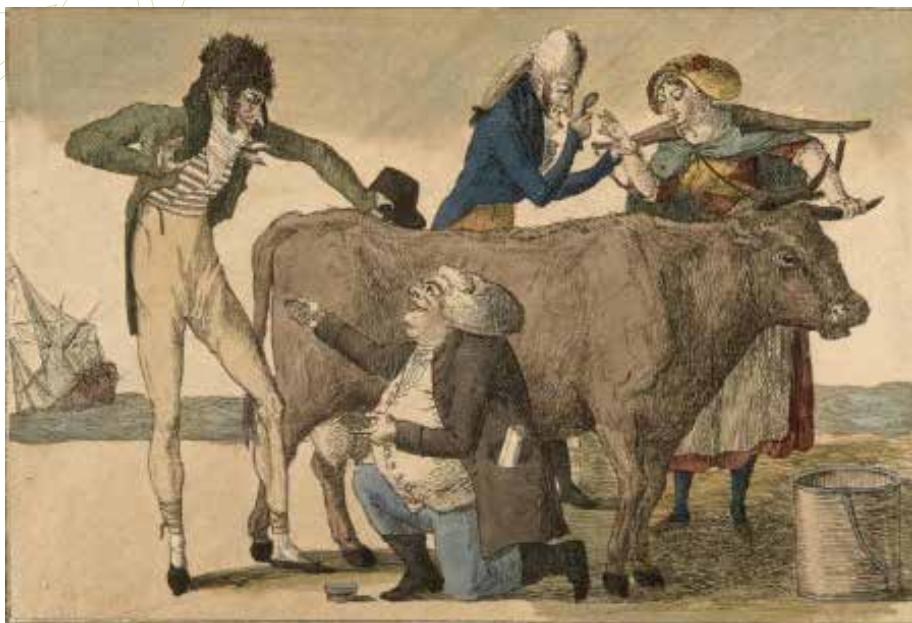
一、牛痘的研究还在继续

天花是一种病毒性疾病。天花病毒通过人际间传染，并通过吸入空气飞沫播散。在世界上任何角落和气候条件下都可传播，在寒冷、干燥的冬天月份尤为迅速。历史上，天花病毒几乎可以被视为是“死亡”的代名词，在欧洲人踏上美洲大陆之后，本地的约 3000 万印第安人在短短 100 年之内就仅剩不到 100 万人，而起因就在于欧洲殖民者把天花患者用过的毯子送给了印第安人，造成了大面积的传染。



天花病毒

抵抗这种疾病唯一的方法是接种疫苗和隔离病人。在接触天花病毒前或接触天花病毒后 2 ~ 3 天内接种疫苗可以完全避免患此病。在迟至接触病毒后 4 ~ 5 天内接种还可以避免死亡。由于天花在出疹时传染性强，因此，早期发现和迅速对所有接触者接种疫苗是关键。即便是英国医生琴纳在 18 世纪 70 年代发明了牛痘疫苗，但此后的 300 年间，欧洲大陆依旧有超过 2 亿人死于天花疾病。



挤奶女工与患牛痘的母牛

接种疫苗在很大程度上预防以及治疗了天花，但是也伴随着发生一些不良反应的危险，最严重的不良反应包括接种后脑炎和进行性牛痘。接种后脑炎的发生率在初种者为 3/100 万，40% 的病例是致命性的，一些病人会留下永久性神经损害。进行性牛痘发生在有免疫抑制的先天性缺陷、恶性肿瘤、接受放疗和艾滋病患者中，牛痘病毒会不断地生长，除非病人接受牛痘免疫球蛋白治疗，否则病人难以康复。另外接种部位的脓疱可以传到身体的其他部位，有时会带来严重的后果。

基于天花已经实现在全球消灭，目前，美国仅有 150 万剂天花疫苗储备，现正采用稀释方法扩大现有的天花疫苗储备，以防生物恐怖袭击。常规接种仅给接触正痘病毒的实验室工作人员，原因之一是种痘有发生并发症危险，其二是美国疫苗储藏量仅能满足应急需求。

天花病毒的标准毒株仅在 2 处高度安全的实验室有保存。一处是位于美国乔治亚州亚特兰大的美国疾病控制和预防中心，另一处位于俄罗斯

新西伯利亚地区的国家病毒和生物技术中心。1996 年世界卫生大会决定，1999 年 6 月削减其库存直至消灭。1999 年 1 月世界卫生组织专家委员会重申了这一行动的愿望。1999 年 5 月 22 日世界卫生组织通过一项决议将消灭库存天花病毒的日期推迟到 2002 年，此间库存天花病毒用于公共卫生研究。这是向天花病毒的彻底消灭迈出的第一步。

天花给人类社会带来的危害，是生活在当下的我们无法想象到的。英国生物防卫实验室的科学家分析了历史数据后，对爆发天花瘟疫可能造成的打击提出了新的分析结果。预测在疫情初期，每个受感染的患者将会传染另外 6 到 12 人。这等于说在现代人口稠密的社会，以及很少人注射了疫苗的情况下，这种疫症很容易迅速传播。在 9·11 纽约受袭击事件以及其后的炭疽菌事件发生之前，美国当局对恐怖分子利用天花作为生物武器的威胁已经日益警觉。一批美国专家在 2015 年 7 月进行的模拟试验中估计，在一个中型城市施加袭击，可以在几个星期内令几十万人死亡。世界卫生组织在上世纪 80 年代宣布消灭天花这种疾病的运动取得成功之后，全球已经停止进行天花疫苗注射。科学家指出，以消灭天花之前的印度为例，即使 80% 的国民都注射了疫苗，天花疫情还是会发生的。美国政府正在耗资几十亿美元来应付恐怖主义者的生物武器袭击，这些措施包括积存天花疫苗。由此也可以看出美国相信这种过滤性病毒对没有注射疫苗的人口可以造成多么大的损害。

现在却有人企图凭借着一个小型专业团队外加 10 万美元就要将这个恐怖的幽灵重新带回人间！正在进行这项研究的是一个由加拿大阿尔伯塔大学病毒学家大卫·埃文斯（David Evans）带领的团队。据称，他们已经重新合成出了马痘病毒——这是一种天花病毒的近亲。

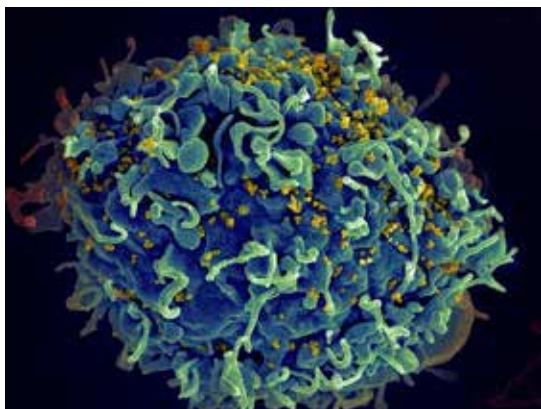
对此，德国慕尼黑大学的病毒专家格尔德·祖特尔（Gerd Sutter）表示了他的极度担忧：毫无疑问，如果马痘病毒可以被制造出来，那天花病毒也可能会随时回来。考虑到目前并不和平的国际环境以及恐怖主义滋生，这些致命病毒再度降临人间，难免让人不去担心现代生物技术不会被

用于攻击人类自身。就连埃文斯本人也承认，人工合成天花病毒的研究可能是一把“双刃剑”，其被不法分子利用的风险也一直存在。但埃文斯同时也强调了该技术的学术价值：它可以帮助解释早期的天花免疫接种史。因为用于根除天花的疫苗——牛痘本身就是一种活病毒。因此，虽然官方报道认为在世界范围内天花病毒已经被消灭了，但是天花的威胁还在！

二、艾滋病疫苗带来的预防新希望

免疫缺陷病毒 HIV 是一种能攻击人体免疫系统的病毒。它把人体免疫系统中最重要 CD4T 淋巴细胞作为主要攻击目标，大量破坏该细胞，使人体丧失免疫功能，导致机体易于感染各种疾病，促成多种临床症状，统称为综合征。而这种综合征可通过直接接触黏膜组织的口腔、生殖器、肛门等或带有病毒的血液、精液、阴道分泌液、乳汁而传染。全世界每天有超过 7000 人新发感染，但 97% 以上在中低收入国家，尤以非洲为重。专家估计，全球流行重灾区可能会从非洲移向亚洲。目前我国面临艾滋病发病和死亡的高峰期，且已由吸毒、暗娼等高危人群开始向一般人群扩散。

艾滋病自被发现以来就被冠以“史后世纪的瘟疫”的称号，虽然健康教育和行为干预对控制艾滋病的传播起到了一定的作用，但仅靠这些预防



人类免疫缺陷病毒

措施还不足以完全控制艾滋病的传播。疫苗免疫接种是控制传染病的最经济有效的措施。世界各国对艾滋病疫苗的研究也日益重视，希望通过研制安全有效廉价的艾滋病疫苗预防艾滋病病毒的传播。自 1987 年第一艾滋病疫苗进

入临床试验以来,科学家们投入了大量的精力与时间对包括亚单位疫苗、核酸疫苗、重组病毒载体疫苗等艾滋病疫苗进行了深入的研究。

纵观 20 多年的艾滋病疫苗的研究征程,不可否认在艾滋病研究的研究领域取得了很多的成果,但是至今还没有研制出符合人们意愿有效控制艾滋病的疫苗。主要原因:①引起人类艾滋病的免疫缺陷病毒具有高度的变异性;②缺少足够数量的理想动物模型:候选疫苗首先需要在动物中进行研究,而目前最可靠的动物——猕猴的数量极为有限;③目前人类尚无法通过降低 HIV 毒力的方法制备艾滋病减毒活疫苗。从艾滋病疫苗研究来看,目前疫苗研究主要在以下几个方面:传统的灭活和减毒活疫苗、重组亚单位蛋白疫苗、重组活载体疫苗、DNA 疫苗、病毒样颗粒疫苗和联合疫苗。

灭活疫苗基于传统的疫苗技术,曾成功地应用于脊髓灰质炎、流感和伤寒等疫苗的研究,这些获准的人类灭活疫苗安全、无感染性、无毒也不致癌。根据 HIV 灭活疫苗的构想,将整个病毒颗粒出现在免疫系统中,病毒不感染和复制,但由于 HIV 基因组有整合入细胞 DNA 的可能,它大大地限制了这类疫苗的应用,一般只是考虑用于已感染 HIV 的病人。

减毒活疫苗由减毒的活病毒组成,它不致病,但能感染细胞且在体内复制。这种减毒的活病毒结构与野毒株病毒最接近,接种途径也与自然感染途径相同,能够通过多次复制而自我表达,以诱导强有力的、持续的抗体和细胞免疫反应,因而在刺激机体免疫力方面大大优于其他种类的疫苗。虽然减毒活疫苗设计思路已成功地用于脊髓灰质炎、麻疹等疾病的预防,但目前有关 HIV 病毒载量和减毒的生物学和遗传学知识有限,出于安全性考虑,HIV 减毒活疫苗目前只是作为实验室研究的工具,应用于人类临床仍持保守态度。

重组亚单位蛋白疫苗是利用 HIV 的单一蛋白制成疫苗的设计思路,其中研究得最多的是 HIV 膜蛋白。重组亚单位疫苗的设计一直是针对能诱导广谱和强大的免疫反应,在临床试验中也确实有效。早在 1987 年,

美国首次进入临床实验的疫苗选用的就是 HIV 膜蛋白 gp160。在美国 (AIDSVAX B/B) 和泰国 (AIDSVAX B/E) 进行的 III 期临床试验结果也显示单独利用 gp120 疫苗不能保护人体免受感染。作为 HIV/AIDS 疫苗的第一次大规模人体试验, 它给以后的疫苗设计和临床试验提供了宝贵的经验。

重组活载体疫苗是将以往作为人类疫苗应用过多年的减毒病原体进行改造后作为载体, 将 HIV 的重要抗原基因插入其内并导入人体进行表达。在载体复制期间 HIV 抗原决定簇的表达能诱导特定的 HIV 免疫反应。活载体疫苗由于可在体内以天然方式合成和加工抗原并呈递给免疫系统, 从而诱导比较广泛的细胞免疫和体液免疫反应, 具有良好的免疫原性, 因而广受国内外研究者的重视。目前, 有关活载体疫苗的研究工作主要针对被免疫的人体中不致病的减毒株疫苗。另外, 为进一步增加疫苗的安全性而设计的复制缺陷型痘苗病毒载体疫苗也正在研究之中。

DNA 疫苗, 又称核酸疫苗, 即将 HIV 基因结构的一部分连接在细菌的正常质粒 DNA 上, 通过合适的免疫途径使细胞产生 HIV 蛋白, 然后让免疫系统去识别和攻击 HIV 病毒。它得益于成熟的基因工程技术以及多样的载体系统和转移技术, 发展十分迅速。1995 年, 美国食品药品监督管理局就批准治疗性 HIV DNA 疫苗作为世界首例 DNA 疫苗进入人体 I、II 期临床试验, 随后又批准在健康人体中进行预防性 HIV DNA 疫苗的 I 期临床试验。与传统疫苗相比, DNA 疫苗具有易于制备、可塑性大 (含单一基因或多个基因成分)、生产工艺简单、成本低廉等优点。但其最大的优点在于疫苗抗原可能在靶细胞内以天然的方式合成、加工并呈递给免疫系统, 从而有利于中和抗体的产生。同时, 质粒载体还包括了免疫刺激核苷酸序列非甲基化胞苷酸鸟苷, 可在动物体中诱导强的细胞免疫反应。

病毒样颗粒疫苗是利用不完整的部分 HIV DNA 感染细胞后产生的病毒蛋白自身可以组装成颗粒样结构的特性而设计的。由于它在动物身上证明具有很强的免疫原性及很好的安全性, 也无任何传染性, 作为 HIV 的

候选疫苗倍受学者们的重视。中国疾病预防控制中心选取 HIV-1B、C 和 E 亚型代表株分别进行了基因克隆和表达，获得了基于 GAG 和 GAG-V3 基因的病毒样颗粒。

HIV 感染能够刺激宿主细胞抗体的产生和细胞免疫反应，因而最有效的 HIV 疫苗应该是那些既能产生广泛交叉反应的中和抗体从而刺激体液免疫反应又能产生高水平的 T 细胞从而刺激细胞免疫反应的疫苗。针对以上疫苗设计思路有些着重于产生中和抗体，有些则着重于细胞免疫，越来越多的学者认识到多种不同疫苗混合应用有可能达到任何单一形式的疫苗难以达到的理想效果。所以，现在许多免疫策略都结合两种或多种不同的疫苗以诱导更广泛、更强烈的免疫反应，如 DNA 初免 - 活病毒载体加强的疫苗和活病毒载体初免 - 加强的疫苗等。

疫苗人体试验主要评价疫苗的安全性、免疫应答反应及保护作用。自 1987 年美国国立卫生研究院 (NIH) 首次展开 HIVgp160 亚单位疫苗的 I 期临床试验以来，迄今全球进行了 100 多项艾滋病临床试验，其中大部分为 I 期临床试验。我国艾滋病疫苗研究已完成 I 期临床试验，全部 49 位受试者均未出现明显不良反应，接种疫苗受试者中产生了针对 HIV 的特异性细胞免疫反应。研究结果表明我国自主研制的艾滋病疫苗有一定的安全性，且达到国际同类疫苗的免疫应答水平。I 期临床试验的完成，是我国艾滋病防治技术与产品科技攻关取得的一项标志性重大进展，标志着我国艾滋病疫苗研究的科技攻关取得重大突破，为今后艾滋病疫苗的进一步研发奠定了坚实的基础，填补了我国艾滋病疫苗临床研究的一个空白。

三、抗肿瘤疫苗的研发

肿瘤疫苗是近年研究的热点之一，其原理是通过激活患者自身免疫系统，利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应，增强机体的抗癌能力，阻止肿瘤的生长、扩散和复发，以达到清除或控制肿瘤的目的。根据肿瘤疫苗的具体用途，可分为两种：一种是预防

性疫苗，如用与某些特殊肿瘤发生有关的基因制备疫苗，接种于具有遗传易感性的健康人群，进而可以控制肿瘤的发生。另一种是治疗性疫苗，它以肿瘤相关抗原为基础，主要用于化疗后的辅助治疗。根据肿瘤疫苗的来源，又可分为肿瘤细胞疫苗、基因疫苗、多肽疫苗、树突状细胞疫苗、CTL 表位肽疫苗等。



肿瘤细胞

宫颈癌疫苗是人类战胜癌症的第一个预防性疫苗。截至 2015 年，我国新发宫颈癌病例数 98900，死亡病例数 30500，发病率已高居世界第二位，仅次于智利，且发病年轻化趋势明显。宫颈癌很大的伤害在于很多妇女患病时都很年轻，有些宫颈癌患者甚至还没有小孩，而宫颈癌的治疗很可能导致将来不孕，即使加以治疗，宫颈癌仍然是女性肿瘤的主要死亡原因。人类乳头状病毒（HPV）通过性传播，是宫颈癌的最主要病因。基于 HPV 的宫颈癌疫苗早在 2006 年就已经在美国、澳大利亚等国上市，近年来经过推广，已经有相当多的国家将它纳入青少年免疫计划。2008 年 9 月英国就把宫颈癌疫苗纳入接种计划，为 12 岁、13 岁女中学生在半年内分三次接种疫苗。目前，全球已经有 58 个国家将宫颈癌疫苗接种纳入到了国家补贴。2017 年 8 月，葛兰素史克公司宣布，内地首个获批的

宫颈癌疫苗“希瑞适”正式上市。希瑞适俗称二价 HPV 疫苗，能有效预防 HPV-16 和 HPV-18 两种基因型的病毒感染，而这两种基因型病毒引起的宫颈癌和宫颈癌癌前病变又几乎占到了所有病例的 70%。宫颈癌疫苗推荐注射年龄为 11 ~ 12 岁，9 岁以上女孩均可使用。注射疫苗后可以激活女孩体内的免疫系统，当以后遭遇 HPV 时，体内的免疫系统可以杀灭 HPV。在这个年龄段注射疫苗，能到在体内产生最多的抗体，抗体水平越高，保护作用就越强。宫颈癌疫苗注射时间为六个月，分三次注射。第一次注射后两个月注射第二次，第六个月注射第三次。美国疾病预防控制中心推荐年龄 13 ~ 26 岁、还未接种宫颈癌疫苗的女孩应该补种疫苗。

肿瘤治疗性疫苗是肿瘤免疫治疗研究的热点，同时也是疫苗应用于非传染性疾病的典范。肿瘤细胞具有逃避免疫应答的神奇能力，对此，科学家正在想方设法激活 T 细胞的抗肿瘤活性，并保持其发现和攻击癌细胞的能力。其中一个办法为免疫检查点靶向，以抑制正常情况下可减弱免疫应答的受体。2011 年 3 月 27 日，美国食品药品监督管理局批准 Yervoy (ipilimumab) 治疗晚期（转移性）黑色素瘤病人。黑色素瘤是一种最危险的皮肤癌，是皮肤疾病死亡的首要原因。根据美国癌症研究所的统计，2010 年美国新诊断 68130 黑色素瘤病例，约 8700 人死于该病。Yervoy 是美国食品药品监督管理局批准的第一个能够明显延长转移性黑色素瘤病人寿命的药物，Yervoy 是一种单克隆抗体，阻断细胞毒性 T 淋巴细胞抗原或 CTLA-4 分子（CTLA-4 分子可能会延缓或关闭人体的免疫系统，影响其清除癌细胞的战斗能力）。Yervoy 让身体的免疫系统能够识别，锁定和攻击黑色素瘤肿瘤细胞。PD-1 具有与 CTLA4 相似的结构，但是二者的生物学功能及特异性不同。PD-1 就是程序性死亡受体 1 (Programmed Death-1) 的简称，一种细胞膜蛋白受体，调节免疫细胞功能的一个关键哨所，而 PD-L1 是一种能和 PD-1 蛋白结合的配体。CTLA4 在激活初期调控 T 细胞功能，而 PD1 则抑制活化 T 细胞的免疫应答。与 CTLA4 配体不同的是，PDL1 与 PDL2 主要表达于肿瘤微环境中。在肿瘤微环境

中，PDL1 与 PDL2 长时间地暴露于抗原并介导 T 细胞抑制作用。研究人员一般认为，肿瘤细胞诱导此类抑制性受体以应对免疫攻击，这一机制被定义为适应性耐药。肿瘤细胞可以发生在人体许多组织器官中，一旦它们被 PD-1 抗体攻击后，免疫细胞就可以根据作战方案各个击破肿瘤细胞，因而，就抗肿瘤而言，PD-1 抗体的作用是广谱的，目前临床试验中已经包括肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、皮肤癌和脑肿瘤等。PD-1 抗体带来的临床抗癌效果是前所未有的。它可以控制 50% 的皮肤癌病人的癌症进展，治愈 10% 左右的皮肤癌病人。对于顽固的非小细胞肺癌病人，多年来医学上束手无策，PD-1 抗体也对 24% 的病人有临床控制效果。由于其广谱抗癌作用，对肾癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、血癌、头颈癌、肠癌和脑瘤等癌症的临床疗效也正在临床 II 期或 III 期试验之中。

用疫苗来治疗肿瘤听起来合情合理，过程类似于利用疫苗预防乙肝病毒。肿瘤中的一些蛋白要么发生了基因突变，要么表达水平与正常组织相差甚远。这些“异常”蛋白是免疫系统识别肿瘤细胞的关键，如果这时含有异常蛋白片段的疫苗被施予人体，为免疫系统拉响针对这些异常蛋白的“警报”，那么免疫系统的 T 细胞大军就能找出带有这种蛋白的肿瘤细胞，并摧毁之。但是肿瘤细胞也有一整套躲避打击的机制，因而不不管是预防性还是治疗性肿瘤疫苗的研究依旧任重而道远。

尽管各种新型疫苗（多肽疫苗、载体疫苗、DNA 疫苗等）在理论研究或者实验室水平上都显示出了很好的效用，目前研究中的疫苗大多还是处于临床前研究，新型疫苗的应用还存在诸多瓶颈（比如多肽疫苗的低免疫原性和规模化生产问题，载体疫苗的抗载体免疫，以及 DNA 疫苗在人体内的低表达和安全性问题等等），这些问题则需要在长期的跟踪检测中才会慢慢发现并慢慢得以解决。

与国际疫苗研发相比，我国的疫苗研发存在研发水平低，低水平重复严重，安全性评估不足等问题。目前，我国开发的疫苗品种大多为单价疫

苗、减毒疫苗等传统疫苗品种，而国外上市的疫苗大多以联苗、灭活疫苗等新型疫苗为主，国产疫苗在稳定性、产能以及关键技术上与发达国家相比还有一定差距，许多在美国、欧洲上市的预防重大疾病的疫苗，在国内仍难觅踪影。当然也有许多在国内上市的疫苗品种，在美国并没有上市，这并非是美国没有能力研制，而是由于疫苗的有效性及其安全性达不到美国食品药品监督管理局严格的要求，或者是疫苗上市销售不一定能盈利，而且疫苗即使获得美国食品药品监督管理局批准上市，但若疫苗安全性问题引发诉讼，将会使得企业面临高额惩罚性赔偿的风险，特别是疫苗使用人群巨大，发生安全性问题的可能性较高，这使得发达国家的开发商对于该类品种的开发尤为慎重。如，葛兰素史克的 LYMErix 疫苗于 1998 在美国上市，但是后来发现该疫苗可能会引发关节炎，使得该疫苗不得不在 2002 年退市。根据国家药品审评中心申请疫苗注册的调研显示，目前国内申请注册的疫苗大多数都是传统疫苗，新型疫苗很少，幸运的是，肺炎结合疫苗、HPV 疫苗、轮状病毒疫苗等国外开发的重大疫苗已经申请了进口注册。近两年，我国在传统疫苗技术提升，新型基因工程疫苗开发等方面取得了突破性进展，治疗性乙肝疫苗、SARS 疫苗等新产品已展开临床研究，乙型脑炎疫苗、流感裂解疫苗和狂犬病疫苗正走向国际市场。作为疫苗的最大生产国和使用国，我们的疫苗研发之路任重而道远，加大疫苗研发基础研究投入，严格新型疫苗审批和安全性监控，促进疫苗研发和产业化是开发拥有自主知识产权的新型产品，特别是重大疾病治疗性疫苗产业化的重要保证。

第三节

疫苗研发的技术契机

日新月异的科学技术创新不仅为疾病的监控、疫苗的设计和研发、新型疫苗的产业化提供了研究思路和技术创新的契机，同时也为疫苗的生产、运输和计划接种带来了全方位跟踪记录 and 全链条式监管体系的可能性，从而确保了疫苗的安全使用。

一、大数据、流行病学监测与疫苗研发

大数据（big data）是由于容量大和结构复杂，无法用常规软件对其进行获取、管理、存储、检索、共享、传输和分析的数据集，具有数据容量大、数据类型多、处理速度快、数据价值高的特点。自 2007 年数据密集型科学发现被确立为科学研究的“第四范式”以来，2008—2011 年《自然》《科学》等顶尖杂志出版大数据专刊，2014 年，《科学》杂志提出“干试验（dry lab biology）”的概念，主张通过挖掘现有数据资源来进行知识发现。另外，大数据开始被越来越多国家纳入国家计划，例如美国的“大数据研究和发展倡议”、法国的“数字化路线图”、日本的“创建最尖端 IT 国家宣言”和我国的“促进大数据发展行动纲要”等。至此，大数据不仅是科学研究的结果，而逐渐成为重要的科学研究方法和国家战略资源。

作为一门与数据息息相关的学科，流行病学无疑将受到精准医疗和大数据热潮的影响。如何整合、挖掘和利用现有的大数据资源，为未来精准医疗的实践提供理论研究支持，将成为今后流行病学领域的一个新热点。大数据的优势在于大范围寻找流行病学研究中潜在的关联，利用机器学习算法对大数据挖掘的结果进行合成、转化和管理，最终促进流行病学研究的效率，帮助我们深入了解疾病的病因和结局，为药物研发人员寻找更好的药物靶点，为临床研究者研发诊断性检测方法提供依据，同时提高公共卫生工作人员对疾病早期预警信号的发现能力和对传染病疫情的追踪和响应能力。大数据最大的局限性在于包含了大量噪声信号，因此通过大数据得出的关联信号无法验证是否具有意义，可能导致高估疾病的影响程度、触发错误警报、造成虚假关联和生态学谬误。最典型的案例是 2013 年美国的流感大爆发，科学家通过分析互联网数据估计流感的影响程度，然而与传统公共卫生监测方法相比，这种方法却大大高估了流感的高峰期水平。因此在利用大数据进行关联研究时，需要合理的流行病学方法尽可能控制选择偏倚和混杂偏倚，以避免虚假关联。大数据的流行病学设计和方法主要分为测量准确的生物大数据关联研究和测量不够准确的非生物大数据关联研究两类。对于生物大数据而言，通常采用重复试验的方法，在统计显著性方面产生更强的信号，从而有效解决真实信号和噪音信号相混的问题；对于非生物大数据，如临床大数据和健康大数据，首先要建立合理的关联假设，然后通过大队列研究、大型随机对照试验等流行病学设计验证关联和证实关联的临床实用性。最终在获得研究结果的基础上，利用专业知识对结果进行解读，形成新知识，并利用机器学习算法等大数据技术对知识内容进行合成、转化和管理。

全自动高通量检测技术的灵敏度和可重复性不断提升、检测成本不断降低、EMR 的普及应用和各类公共卫生监测数据平台的开放，为今后流行病学研究提供了丰富的数据资源。同时，基因组学、蛋白组学、转录组学、代谢组学、表观遗传组学、微生物组学、暴露组学等组学分析方法的

建立和成熟，为流行病学更细致地定义疾病分类、更深入地阐释发病原因和更准确地预测疾病风险或治疗效果提供了可能，也催生出“系统流行病学”这一流行病学的新分支。系统流行病学是以系统生物学为基础，以数学和计算机技术为手段整合各生物组学数据，并将通路分析和观察性研究设计相融合，从而加深对人类疾病的生物学机制的认知。传统遗传流行病学研究中单一地将单核苷酸多态性²⁷等生物标志与疾病结局进行关联研究，忽略了基因-环境的交互作用，并且难以体现该生物标记在暴露-疾病链中发挥的作用。系统流行病学研究采用全组学设计，整合基因组、转录组、蛋白组、代谢组、表观遗传组和 MicroRNA 等多层次信息，并利用微阵列技术动态观察与分析队列中个体从基线到结局整个过程中基因表达谱的变化情况，层次更加丰富，信息更加复杂，有助于更加精准地解释暴露-疾病链中的分子机制。未来流行病学研究将以现有的大规模高质量队列为基础，在系统流行病学的设计指导下，对数据、样本的获取和统计分析过程进行严格的质量控制，进一步论证已发现的生物标志的病因学作用。

大数据的研究有利于疫苗的研发，通过高通量的数据分析提高疫苗预测表位的准确性，充分提高疫苗研发效率。以流感疫苗为例，通过对全世界各国汇总来的成千上万个测试数据的研究，新型疫苗中的化合物甚至可以精确杀灭支撑病毒增殖的特殊蛋白质。此外，流行病学家还在利用大数据追踪疫情的传播。2008年，谷歌推出了流感趋势项目，该项目就利用搜索引擎数据来预测流感趋势。美国疾控中心的数据显示，该项目准确性相当高。不过若它依靠的数据源较为单一，其准确性就会受影响。大数据与系统流行病学的完美结合不仅能够促进疫苗的研发，监控病原体突变对疫情传播的影响，同时通过基因组学、蛋白组学、转录组学、代谢组学、表观遗传组学、微生物组学、暴露组学等组学分析方法的整合，能够促进并加快抗原筛选和疫苗设计。

二、生物信息学与疫苗设计

生物信息学是 21 世纪新兴的生命学科，它是由分子生物与信息科学技术、计算机、物理、数学等学科交叉结合的一门学科。生物信息学广义的概念是指应用信息科学研究生物体系和生物过程中信息的存贮、信息的内涵和信息的传递，研究和分析生物体细胞、组织、器官的生理、病理、药理过程中的各种生物信息，或者说是生命科学中的信息科学。狭义的概念是指应用信息科学的理论、方法和技术，管理、分析和利用生物分子数据。一般提到的“生物信息学”是指这个狭义的概念，更准确地说，应该是分子生物信息。生物信息学是 20 世纪 80 年代末随着基因组测序数据迅猛增加而逐渐形成的一门交叉学科。随着生物学和医学的迅速发展，特别是人类基因组计划的顺利推进，产生了海量的生物学数据，特别是生物分子数据的积累速度在不断地快速增加。这些数据具有丰富的内涵，其中隐藏着丰富的生物学知识。充分利用这些数据，通过数据分析、处理，揭示这些数据的内涵，得到对人类有用的信息，这将是生物学家和数学家所面临的一个严峻的挑战。生物信息学是为迎接这种挑战而发展起来的一个交叉学科。当前生物信息学发展的主要推动力来自分子生物学，生物信息学的研究主要集中在核苷酸序列的存储、分类、检索和分析等方面。生物信息学不是在生命科学与计算机、数学之间起着桥梁作用，而是充分利用各种方法和手段从海量的生物学数据中发现生物学知识，对两者进行整合和交叉。

目前，生物信息学发展迅速，与生物实验的联系也越来越紧密。运用生物信息学技术分析一种新基因并对其功能进行预测，已经成为实验研究最常用的方法，也为疫苗设计、蛋白表位筛选带来新的研究平台。下面以包虫病为例，简单介绍生物信息学技术分析在疫苗设计中的应用。包虫病又称棘球蚴病，是世界范围的一种严重危害人类健康的人畜共患寄生虫病，在我国目前已波及 25 个省、区。宁夏是我国包虫病流行较为严重的

省份，据调查资料显示，从 1996 年到 2001 年，仅南部山区 7 县各医院就诊的患者人数就累积达到了 941 人。疫苗介入包虫病的预防，既是一种需要，更是一种可能。研究表明，分子疫苗是预防包虫病流行的较理想的方法，应用于包虫病疫苗研制的前景也十分乐观。进行重组疫苗的研究，目的基因的筛选和克隆是最为关键的问题，也是后续研究的基础。传统的获取目的基因的做法是通过从 cDNA 文库中筛选或扩增，这种方法首先需要构建一个高质量的 cDNA 文库。而 cDNA 文库的构建存在着许多困难，如病原体材料获得的不易；mRNA 抽提的质量难以保证；构建文库周期长，并且操作技术繁杂等。利用互联网核酸序列和蛋白质序列数据库资源进行同源性检索，是发现新基因和了解其可能的生物学功能的快捷途径。

GenBank 是美国国立卫生研究院维护的基因序列数据库，汇集并注释了世界各地公开发表的核酸序列，属于一个序列数据库的国际合作组织。它收录有 13 亿个来自于 10000 多种生物的核苷酸序列，而且每天都在及时更新。其中每个记录代表了一个单独的、连续的、带有注释的 DNA 和 RNA 片段。通过对各基因片的背景资料的分析选定目的基因，以此设计引物，再结合分子生物学技术手段扩增目的基因，这种方法较前面提到的从 cDNA 文库扩增目的基因相比，既节约了构建文库所需的经费，也节省了大量的时间。

疫苗抗原来自各个能诱发保护性免疫而具抗感染效果的抗原蛋白，目前利用各种纯化手段已可获取这些候选蛋白，但是对于它们的免疫原性位点的精确位置以及其结构与功能的关系所知甚少。病原微生物的抗原分子上存在许许多多的基团，但是决定其活性的只是其中一小部分抗原活性区域，即抗原表位，它们在免疫应答中起决定性作用。然而，抗原分子的哪部分是其表位？找到一个抗原的表位，就可能研制出针对该抗原乃至该病原生物的疫苗。

现代生物信息学的迅猛发展，为我们提供了一种简单、快速的方法，

即用计算机预测抗原表位。通过相关软件预测出的抗原表位肽段为以后合成肽疫苗的位置选择提供了一个简单和易操作的方法及基本方向。其效果如何,还有待于通过合成肽分子疫苗的制备及免疫保护性实验来验证。这些预测片段可为今后可能开展的疫苗开发提供主要参考依据。故而,生物信息学,现代高通量全蛋白质组表达和筛查技术可能带来一场革命,促进新的疫苗抗原的发现来预防古老的、新现的或再现的疾病,加快新型疫苗的研发。

三、先进材料和新型疫苗

随着免疫学和分子生物学技术的快速发展,近年来出现了各种不同的新型疫苗,这类疫苗的出现弥补了传统疫苗的缺点,也填补了疫苗种类的空白。新型疫苗是应用基因工程技术和生物化学合成技术生产的疫苗,诸如重组活菌疫苗、树突状细胞疫苗、T 细胞疫苗、食物疫苗、DNA 疫苗、RNA 复制子疫苗、多肽疫苗和抗独特型抗体疫苗等。

重组活菌疫苗,是以某些减毒或者无毒的活菌为载体,将病原体的保护性抗原基因插入细菌的基因组或者质粒 DNA 中,并使之高效表达的一种新型疫苗。这些活微生物在体内复制时,能够模拟病原体的自然感染并表达这些保护性抗原提呈给宿主免疫系统,这样不仅能刺激机体产生高效持久的体液免疫和细胞免疫,还可以诱发有效的黏膜免疫,产生高效全面的免疫应答。重组活菌疫苗与传统疫苗相比具有其独特的优点,已经在动物实验及临床研究中显示出良好的前景,是一种极有希望的疫苗形式。目前,被用作重组活菌疫苗载体的微生物主要有两类:一类是经过减毒的微生物,包括减毒的福氏志贺菌、炭疽芽孢杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、假结核耶尔森氏菌和单核细胞增多性李斯特菌等;另一类是无毒的微生物,如乳酸杆菌等。在临床试验中发现,上述减毒微生物可能会引起免疫抑制,建立潜伏感染,同时存在毒力恢复和外源基因表达不稳定等缺点。而无毒的微生物则存在免疫原性差,难以激起机体有效免疫保护的

问题。因而，解决细菌载体的安全性、免疫原性和外源抗原基因在无抗生素选择压力下能否随宿主稳定遗传等问题是建立有效重组活菌疫苗的关键。

树突状细胞（Dendritic Cell，DC）是动物体内功能最强大的抗原递呈细胞，具有摄取、加工抗原，以主要组织相容性复合体（MHC I 和 MHC II）肽结合物的形式递呈抗原，并促进 T、B 淋巴细胞增殖的能力。研究发现 DC 能强有力地激活幼稚型 T 细胞，少量的抗原和树突状细胞即足以激活 T 细胞，并且可诱导很强的初次免疫应答，前期的体外试验和动物试验表明，以适当形式的肿瘤抗原，不论是蛋白质、多肽还是核酸加载的 DC 疫苗，都能够激活杀伤肿瘤细胞的抗原特异性 T 细胞，并可产生免疫记忆效应。荷载抗原的 DC 具有疫苗的功能，因此称为树突状细胞疫苗。

T 细胞疫苗指将能引起迟发型变态反应的 T 细胞作为疫苗接种，用于治疗某些自身免疫性疾病。依据 MHC I 类分子特异的多肽结合基序（MHC Binding Motif）合成的多肽，在体外诱导产生的抗原特异性细胞毒 T 细胞可用于治疗病毒性疾病，这种体外活化的 T 细胞也称为 T 细胞疫苗。病毒特异性的 T 细胞（Cytotoxic T Lymphocyte，CTL）介导的细胞免疫具有清除病毒的功能，是宿主防御病毒感染的主要机制之一。传统病毒疫苗（减毒苗和灭活苗）含有完整的病毒蛋白以刺激机体产生抗体为主，难以有效诱导产生 MHC I 类分子限制性的 CTL 和清除感染细胞内的病毒颗粒。T 细胞疫苗是用多肽在体外诱导产生特异性 CTL，经过克隆、扩增、筛选和鉴定后，将 MHC I 类分子限制的 CD8⁺T 细胞输入机体，诱导产生细胞免疫应答。

食物疫苗包括植物性食物疫苗和动物性食物疫苗两大类。近年来随着分子生物学技术的飞速发展，通过基因工程改造的转基因动植物已成为一种新型的生物反应器，作为疫苗生产系统。植物性食物疫苗的概念是由 Mason 等（1992）提出转基因植物时产生的，研究表明，细菌性和病毒

性病原体抗原可以在植物中表达,表达后的抗原仍能保留天然抗原的免疫原性。利用植物病毒为载体,经遗传改建,使其携带外源抗原基因片段,此重组植物病毒感染植物组织后,通过在宿主植物中的增殖,得到外源抗原基因编码产物。也可将编码保护性抗原蛋白的结构基因克隆入 Ti 质粒,用重组质粒转化作物杆菌,然后再用携带重组质粒的作物杆菌感染植物细胞把导入的外源基因整合到这些植物细胞的染色体基因组中,含外源基因染色体的植物细胞在一定条件下可以生长成新生的植株,该植株可以在生长过程中表达外源基因,并将此性状传给子代,成为表达疫苗的品系。开发动物性食物疫苗是一个迅速发展起来的新领域。将编码保护性抗原的基因片段通过载体导入动物细胞使其表达并分布于肉、蛋或乳中,以转基因动物作为生物反应器。另外,国内外一些研究人员把某种抗原通过肌肉注射或口服进入奶牛/羊体内刺激其免疫系统,提高其乳汁的特异性抗体含量,采用低温喷雾干燥技术生产出免疫奶粉,可保持其中特异性抗体的活性。

DNA 疫苗又称基因疫苗或核酸疫苗,是将编码某种目的抗原蛋白的基因克隆到哺乳动物真核表达载体置于真核表达元件的控制之下,并将其直接导入动物机体内,通过宿主细胞的转录系统合成抗原蛋白,从而诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答,以达到预防和治疗疾病的目的。DNA 疫苗有很多传统疫苗所不具有的优点,例如,没有感染的危险,可诱发针对天然蛋白表位的抗体和特异性的细胞毒性 T 细胞免疫反应,可维持长期持续的免疫反应,便于构建多价疫苗,稳定性不受温度影响,可快速筛选具有免疫保护效果的基因以及具备预防和免疫治疗的双重功能等。最常见的 DNA 疫苗接种方案是间隔 2 ~ 3 周连续多次注射,但如果将 DNA 疫苗与蛋白质疫苗交替注射有可能获得更好的效果。

RNA 复制子疫苗是一种基于 RNA 病毒的复制子,能够进行自我复制的新型疫苗,保留了病毒的复制酶基因,结构基因由外源基因所代替,复制酶可控制载体 RNA 在胞质中高水平复制和外源基因高水平的表达。

RNA 复制子疫苗被包装成病毒样颗粒后，大大提高了稳定性。被感染的细胞能分泌释放抗原（或者是细胞凋亡后释放抗原），刺激 B 细胞生成抗体。同时，抗原被抗原递呈细胞摄取，在内体被降解成为肽段，与 MHC II 类分子结合，经高尔基体运至细胞表面，被含有 TCR/CD3 复合物的 CD4 T 细胞识别，发挥体液免疫作用。

按照病原体抗原基因中已知或预测的某段抗原表位的氨基酸序列，用人工方法合成抗原肽，或通过化学分解和有控制的蛋白水解，使天然蛋白降解为小片段，筛选出具有免疫活性的片段或有中和特性的单克隆抗体识别相关抗原表位，这种保护作用类似天然抗原决定簇的多肽，配以适当载体与佐剂制成的疫苗称多肽疫苗，如乙肝表面抗原的各种合成物、人工合成的白喉毒素 14 个氨基酸肽、流感病毒血凝素的 18 个氨基酸肽等。试验表明，多肽疫苗可以产生相应的中和抗体，并对相应病原微生物攻击具有一定的保护力。

免疫系统内所有的抗体分子或淋巴细胞的抗原受体上都存在着独特型（idiotype, Id）抗原决定簇，它能被体内另一些淋巴细胞所识别并产生抗独特型抗体（antiidiotype, AId 或 Ab2）。目前，抗独特型疫苗研究仍处于动物试验研究阶段，疫苗的范围主要有病毒、细菌和原虫等引起的疫病、恶性肿瘤及某些自身免疫性疾病。

总之，上述先进材料在疫苗研发、产业化中的充分应用不仅有助于实现传统疫苗向新型疫苗的过渡，同时也能够有效提高疫苗的广谱性和安全性。

四、“互联网+”与全链条疫苗监管

“互联网+”代表一种新的经济形态，即充分发挥互联网在生产要素配置中的优化和集成作用，将互联网的创新成果深度融合于经济社会各领域之中，提升实体经济的创新力和生产力，形成更广泛的以互联网为基础设施和实现工具的经济发展新形态。“互联网+”行动计划为产业智能化

提供支撑，增强新的经济发展动力，促进国民经济提质增效升级。

疫苗接种，因与百姓的健康和生命安全息息相关，近十年，因疫苗保存、使用不当，或是其副作用造成的各类不良反应引起专业人士和公众对疫苗安全问题的广泛关注。

那么如何减少疫苗安全事件的发生呢？

疫苗接种安全，包括产品安全、接种安全和种后安全三个层面的内涵：产品安全不仅是出厂安全，还要运输安全、储存安全，直到接种前，疫苗本身都必须是安全的；接种安全包括接种门诊规范、医生操作规范、接种前做好相关预检、排查接种该种疫苗的禁忌症；确保接种后的安全，如果发现不良反应，尽快治疗。对于副反应的监测，应该更加重视。我们不妨来做一个大胆的假设。假设有一个数据系统，将每一支疫苗从生产出来到最后被使用的所有信息全部录入，人人都可以通过某种手段看到这些信息，是不是就能打消大家对疫苗接种的顾虑，可以放心地接种疫苗了？

互联网界的大佬们都说，互联网正在颠覆一切！那么互联网的思维能不能也解决疫苗运转渠道透明度的问题，或者实现监控的社会难题？将“互联网+”的概念与预防接种相结合，通过现代互联网技术，让家长在手机上就能够了解到孩子的接种疫苗状况。移动预防接种信息平台的建立将传统服务延伸至档案同步、智能提醒、在线预约、过程管理、信息告知、科普宣教、互动交流、专家答疑等多项内容，使儿童预防接种由传统的一维、单向、被动式服务升级为移动互联时代下的多维、双向、主动服务新模式。孩子该打疫苗了有提醒；打什么疫苗，必打还是可选，疫苗的作用，禁忌和副反应等有告知；接种时间可预约；接种留观有倒计时；接种完成回家后，出现了轻微的反应需不需要就医，如何处理，可以与医生在线交流互动……

疫苗要安全地接种到孩子的身上，最少要经过三个环节：厂家的生产运输环节，门诊医生的接种环节，孩子的记录环节。如果可以对这三个环节进行编号跟踪，三个环节的编号信息就可以互通，那么疫苗的安全是可

以解决的。

解决这些信息不对称，总体可以分三步走：把药厂生产的疫苗进行编码，编码后这个批次的疫苗的运输方式、运输时的温度、存储时的温度都会统一记录在编码内；对门诊医生进行编码，编码后医生用了哪个批次的疫苗、给哪个孩子接种过疫苗都可以被记录和查询；对儿童进行编码，编码后这个儿童接种过的疫苗经历了哪些流转，哪里的门诊医生负责等都可以查询。基于以上三步，只要把三个环节的编码都放到同一个平台上问题就解决了：药厂可以知道本批次疫苗的走向、经手的医生、接种过的儿童；医生可以知道自己使用的疫苗的批次、接种儿童的信息；儿童家长根据儿童的编号可以知道疫苗的来源、接种医生的信息。

五、跟踪监测记录，构建全链条、权威性的监管体系

我国的免疫规划信息体系一直在不断地建设中，这个庞大的数据平台也一直在不断地完善中。前段时间被广泛提及的“电子监管码”，就是实现数据监控的一个重要手段。如果未来，我们将疫苗接种全过程的生产、运储、接种三个重要环节进行跟踪监测记录，并形成编码，最后汇总联通，就能形成一个比较完整的监测数据库。同时明确“药监负责疫苗产品质量，卫生部门负责预防接种行为”的分工格局，逐步扭转药品监管部门对医疗机构、疾控机构监管手段缺失的局面，真正从制度设计和政策执行层面构建“从实验室到医院”的全链条监管体系。

透明公开的互联网信息服务系统，完善的疫苗接种跟踪记录 and 全链条式监管体系应该是未来确保疫苗安全的关键举措，这需要网络运营商，医疗机构和政府相关部门全方位的合作。

附 录

疫苗接种之 “你问我答”

正确的接种疫苗对我们抵抗多种传染性或感染性疾病，保持健康的体魄至关重要。看到本书最后，相信大家对疫苗接种已经有了一定的了解，但仍然会存在这样或者那样的问题。经过免疫学专家的初步调研，关于疫苗接种方式及副作用、人畜共患病疫苗接种、季节性流行病疫苗接种、特殊疾病疫苗接种、出国旅行疫苗接种，以及最近女性比较关心的宫颈癌疫苗接种这五大类疫苗接种的相关问题是大家最关注的。在本章我们将就这些大家关心的问题做相应的解答，希望能够帮助大家更好地了解实际生活中如何进行正确的疫苗接种。

第一问

疫苗问答之“接种疫苗，你知道吗？”

从宝宝降生开始，根据国家的免疫计划，就要陆续接种不同的疫苗，用于流行病的控制和病原微生物感染的预防。妈妈们担心疫苗是用细菌、病毒或它们所产生的毒素制成的，这么多的疫苗，宝宝的身体能应付吗？疫苗什么时候接种有最好的效果？副作用大不大呢？为什么有些疫苗可以口服，有些疫苗却要打针呢？

不同的病原微生物可以引起不同的传染病，不同的传染病又都有不同的发病季节性、流行地域，好发于不同的年龄组，而且接种后，预防效果有一定的时间性，不是接种一次就可一生不被该种病原微生物感染，所以了解不同疫苗的接种时间、接种方式及可能产生的不良反应，有助于我们更好地保护自身的生命安全。

第一，计划内疫苗最佳接种时间？

预防接种是根据病原体感染后获得免疫力的原理，用人工主动免疫的方法预防传染病。疫苗接种后并不会马上产生免疫力，需要一定的应答反应时间才能诱导人体产生具有保护作用的免疫物质。由于疫苗的种类、接种途径和次数的不同，诱导产生保护作用的时间也不相同，比如，初次接种一般需要 1 ~ 2 周才能产生有效的免疫，而加强接种大约 1 周左右就可

以产生有效的免疫。计划内疫苗的免疫程序是根据多年的研究成果和临床试验效果而制定的，不同的疫苗初次和加强免疫接种时间、接种剂量及接种部位等都有具体的规定。为了充分发挥疫苗的保护效果，家长应当按照预防接种卡上疫苗接种的要求，按时带孩子接种疫苗。

若孩子因病或其他原因耽误了疫苗的接种，延长了疫苗各剂次接种的间隔，并不会降低疫苗的免疫效果，只需补种未完成的疫苗剂次即可，不需要重新接种。但预防接种间隔时间过长，会推迟产生保护性免疫的时间，增加患病的风险。

第二，不同疫苗接种方式为什么不同？

疫苗可根据制作方法的不同分为减毒活疫苗、灭活疫苗、抗毒素、亚单位疫苗（含多肽疫苗）、载体疫苗、核酸疫苗等，不同疫苗的生成工艺、稳定性及接种后产生的免疫保护原理、保护持久力有一定差异，必须根据疫苗的不同特点制定不同的免疫程序。

接种次数不同：有些疫苗只需要接种一次即可产生足够保护能力，如甲肝减毒活疫苗、卡介苗等；有些疫苗却需要接种 2 ~ 4 次才能产生足够的免疫力，如甲肝灭活疫苗、乙肝疫苗、百白破疫苗、脊髓灰质炎疫苗、流脑疫苗、乙脑疫苗等。

接种方法不同：有些采取肌肉注射，如乙肝疫苗、百白破疫苗、甲肝灭活疫苗等；有些采取皮内注射，如卡介苗；有些采取皮下注射，如乙脑减毒活疫苗、甲肝减毒活疫苗、流脑疫苗等；有些采用口服，如脊髓灰质炎疫苗、轮状病毒疫苗、霍乱疫苗等。

因此，我们应当按照疫苗的免疫计划程序，科学进行预防接种，以达到更好的预防疾病目的。

第三，接种疫苗后会有哪些副作用呢？我们应该如何判断和紧急处理呢？

疫苗是为了防止传染病发生而用于人体预防接种的生物制品，能够激活机体产生针对特定病原体的获得性免疫能力。疫苗不是我们机体自身产生的，因此对于人体来说是外来异物。由于疫苗的这些生物学特性和人体的个体差异（如健康状况、是否过敏性体质、免疫功能是否正常及一些精神因素等），有少数接种者可能会发生一些不良反应，但其中绝大多数人可自愈或仅需一般处理。

真正由疫苗引发的不良反应可分为一般反应（轻度）和异常反应（严重）。一般反应是在预防接种后发生的，由疫苗本身的特性引起的，对机体只会造成一过性生理功能障碍的反应，但不造成组织器官损伤。主要有发热和局部红肿，同时可能伴有全身不适、倦怠、食欲不振、乏力等综合症状。

而异常反应是合格的疫苗在实施规范接种过程中或者实施规范接种后造成受种者身体的组织器官和功能损害，属于相关各方均无过错的一种药物不良反应。异常反应造成的临床损害包括过敏反应、神经系统反应和其他临床损害三大类。严重的异常反应包括过敏性休克、过敏性喉头水肿、过敏性紫癜、血小板减少性紫癜、局部过敏坏死反应、热性惊厥、臂丛神经炎、疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎、卡介苗胃炎、播散性卡介苗感染等。

不同品种疫苗的异常反应发生率是不同的。世界卫生组织对部分疫苗的异常反应研究显示，卡介苗引起的淋巴结炎、胃炎、播散性感染发生率分别为 $(1 \sim 10) / \text{万剂次}$ 、 $(1 \sim 700) / 100 \text{ 万剂次}$ 、 $(0.19 \sim 1.56) / 100 \text{ 万剂次}$ ；乙肝疫苗引起的过敏性休克为 $1.1 / 100 \text{ 万剂次}$ ；脊髓灰质炎减毒活疫苗引起的疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎首剂次为 $1 / 75 \text{ 万剂次}$ ，后续剂次 $1 / 510 \text{ 万剂次}$ ；麻疹 / 麻风 / 麻腮风疫苗引起的过敏性休克为 $1 / 100 \text{ 万剂次}$ 。根据 2015 年的统计报告显示，与世界卫生组织发布的疫苗异常

反应预期发生率相比，我国异常反应报告发生率在其预期范围内。

发生疫苗不良反应后，应及时做出判断和处理。一般接种疫苗后 24 小时内，注射部位可能会出现疼痛和触痛，多数情况下于 2 ~ 3 天内自行消失，不需要其他专门处理。如果局部红肿浸润较为严重，可以用干净毛巾冷敷，待红肿好转后热敷。但需要注意的是接种麻疹、甲肝、乙肝等疫苗后接种部位 24 小时内不得遇水，因此冷敷时应注意避开针眼，如果红肿未得到缓解应立即去医院就诊。除此之外，儿童接种疫苗后，还容易出现腹泻、发烧、皮疹等不良反应。对轻微腹泻需要注意给孩子补充水分，尽量让孩子能够充分休息，两三天就能复原。如果孩子腹泻严重，应及时前往医院就诊，不可轻视。疫苗不同，接种疫苗后的发热反应发生率也不同。乙脑、脑膜炎、甲肝、乙肝、麻风腮等疫苗接种后一到两周内，可能出现发热反应，大多数为轻度发热反应，在 37.5℃ 以下，仅有少数疫苗如百白破疫苗可引起 38.5℃ 左右的发热，一般持续一到两天后可自行缓解，期间应加强观察，适当休息，多喝开水，注意保暖，防止继发感染。对于中度发热反应或发热时间超过 48 小时的情况，应及时前往医院就医，并用物理方法或药物对症处理，必要时需要补液。

在接种疫苗后无其他原因而出现的皮疹当中，最常见的是荨麻疹，在接种疫苗后 72 小时内发生，一般不需特殊处理，情况严重时需对症治疗。麻风腮疫苗于接种后 5 ~ 7 天还可能出现稀疏皮疹，一般 7 ~ 10 天消退，通常不需特殊处理，必要时可对症治疗。其他严重的不良反应还有如发生在接种后一小时内的过敏性休克（应及时注射肾上腺素等抢救措施进行治疗），过敏性紫癜（应用皮质固醇类药物给予抗过敏规范治疗），出现血管神经性水肿等。发生这些严重不良反应时需要及时就医，不能忽视或轻视，以免反应加重，造成不可挽回的后果。

需要强调的是我国实施计划免疫以来，通过接种疫苗，减少了大量儿童因麻疹、百日咳、白喉、脊髓灰质炎、结核、破伤风等疾病发病，避免了成千上万名儿童的死亡。接种疫苗后出现不良反应的风险远远小于不开

展预防接种而造成的传染病传播的风险。疫苗预防疾病所带来的益处远远大于其风险，没有疫苗，会出现更多的伤害和死亡。所以，遭受疫苗不良反应的接种者，是发生了非常不幸的小概率的意外，我们应该帮助他们，但不应该因为这些意外而拒绝接种正规疫苗。

第二问

疫苗问答之“人畜共患病疫苗”

根据《人畜共患传染病名录》，我国人畜共患传染病主要包括狂犬病、布鲁氏菌病、高致病性禽流感、牛结核病等近 30 种疾病，病原体的类型包括病毒、细菌和寄生虫等。随着畜牧养殖业和旅游业的发展以及家庭饲养宠物的增加，人类与动物的密切接触日益频繁，许多能够在动物与人类之间传播的病原体感染人体的机会也随之增加，导致多种人畜共患传染病疫情发生，比如禽流感、狂犬病、布鲁氏菌病等。对于这类疾病的预防，疫苗发挥着重要作用，有些是动物使用的疫苗，有些则是给人体免疫接种的疫苗。

第一，禽流感为什么会感染人？会在人群中传播吗？目前有针对禽流感的疫苗吗？

和人一样，动物也会感冒，猪得了流行性感冒叫做“猪流感”，鸡鸭等禽类得了流行性感冒就叫做“禽流感”。禽流感最早于 1878 年发现于意大利，Perroncito 记录了一种引起鸡群大量死亡的严重疾病，并称之为鸡瘟。1955 年，Schäfer 证实该病毒属于 A 型流感病毒，1981 年国际上第一次将其正式命名为禽流感病毒。通常，人不会感染动物的流感，但若人与畜、禽频繁接触，可能使禽流感病毒的某些毒株发生变异，获得对人

的致病性从而感染人类。

（1）什么是“H”？什么是“N”？

我们在新闻报道中常听到有人感染了禽流感病毒 H5N1 或者 H7N9。“H”和“N”代表什么呢？流感病毒表面有两种重要的蛋白质，一类是血凝素（H），因能与人、鸟、猪、豚鼠等动物红细胞表面的受体相结合引起凝血而得名；一类是神经氨酸酶（N），在病毒感染中发挥重要作用。H 有 16 个亚型，N 有 9 个亚型，H 不同亚型可以与 N 的不同亚型相互组合形成不同的流感病毒。禽流感病毒中，H5、H7、H9 可以传染给人，其中 H5 为高致病性。

（2）禽流感病毒为什么会感染人？

经典的病毒学研究认为病毒是不能在自然界独立生存的，必须寄生在宿主细胞内，借助宿主细胞的体系繁衍生存。病毒对寄生的宿主是有严格的种系要求的，多不能跨种系传播（感染），因此认为人不会患鸡瘟。研究发现正常状态下禽流感病毒感染禽类的第一步是要结合禽类呼吸道细胞上的受体，但人类呼吸道并不存在该受体，禽流感一般主要局限于禽类感染。由于禽流感病毒基因突变等特殊的原因，使之在特定情况下能够结合人呼吸道上的受体，从而感染人类。

1997 年，我国香港地区首次报道禽流感病毒直接感染人至发病和死亡，此次疫情是高致病性 H5N1 亚型禽流感病毒首次跨越种属屏障，由家禽感染人类。截至 2016 年 1 月，禽流感病毒 H5N1 共造成全球 846 人感染，449 人死亡。1998—1999 年，在广东和香港又出现 H9N2 亚型感染人的病例，但未有病例死亡。2003—2006 年间，人感染禽流感的散发病例开始在欧洲、美洲和非洲出现。其中荷兰爆发了人感染 H7N7 疫情，共计报道 89 例，其中 1 例死亡。美国纽约和加拿大分别出现人感染 H7N2 亚型和 H7N3 亚型。2013 年 3 月，H7N9 亚型禽流感在中国安徽、上海、江浙等地区爆发。2016 年，H7N9 禽流感造成我国 264 人感染，73 人死亡，居乙类传染病报告死亡数前五位。

（3）禽流感会在人群中传播吗？目前有针对禽流感病毒的疫苗吗？

病毒的跨物种传播严重威胁人类健康，由于病毒为首次侵入，新宿主对病毒没有基础免疫防护能力是十分凶险的。近些年不断有报告禽流感病毒一些亚型可以从家禽传播到人类，但值得庆幸的是感染人类的禽流感病毒是“不正常的”，多不能在人与人之间继续传播。禽流感病毒进入人体后，极有可能与人体内原有的流感病毒发生基因重组，产生新的流感病毒，导致更难控制的人流感流行，理论上并不能完全排除人与人之间的再次传播的可能性。已有的研究表明，几个特定基因的突变可能导致禽流感病毒获得人与人之间传染的能力，监控这些突变有助于阻止疫情传播。所以日常生活中有效的防治禽流感，对我们每个人的生命安全都是至关重要的。目前国内尚无 H5N1 和 H7N9 疫苗上市销售。

（4）如何避免感染禽流感病毒？

健康的生活方式对预防禽流感非常重要。例如，要注意饮食卫生，尽量购买冰鲜白条禽类食品；进食禽肉、蛋类要彻底煮熟，加工、保存食物时要注意生、熟分开；养成良好的卫生习惯，避免直接接触活禽或病死禽，减少到禽类交易市场的环境暴露；若有发热及呼吸道症状，应戴上口罩，尽快就诊，并切记告诉医生发病前有无外出旅游或与禽类接触史，并在医生指导下正规治疗和用药。

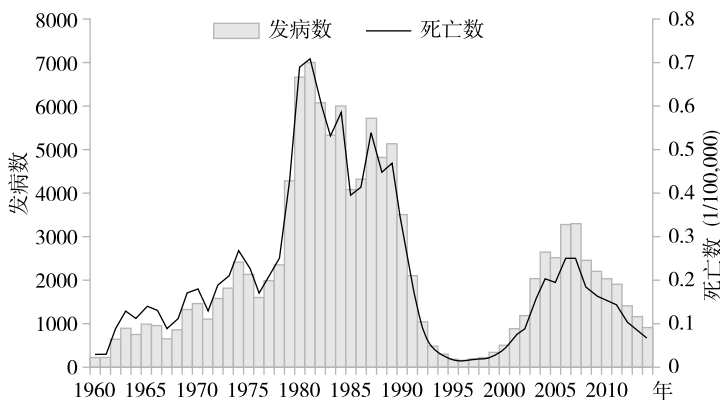
第二，被猫狗咬伤我们知道需要接种狂犬疫苗，但依然有因为处理不当导致的悲剧发生，接种狂犬疫苗有哪些关键问题需要我们注意的呢？

近年来，我国许多城市中猫、狗等宠物饲养数量快速增加，到处可以见到牵着狗遛弯、逛街的人群。猫狗等宠物饲养已经成为城市居民消费的新热点，人与这些宠物密切接触日益频繁，但随之而来的很多问题却不容忽视。常见于新闻、报纸等的狂犬病事件是其中最主要的一大问题。通过不断地宣传，人们普遍知道被猫狗咬伤后需要到防疫站接种狂犬疫苗，但

仍然有一些病例由于处理不当导致悲剧的发生。那么，接种狂犬疫苗有哪些关键问题需要我们注意的呢？

首先我们要知道狂犬病病毒是怎么传播的，危害如何以及如何防护？

狂犬病是由狂犬病病毒感染引起的一种动物源性传染病。人体被感染后，潜伏期为数天至数年，一旦发病，病死率接近 100%，尚无有效的治疗方法。狂犬病病毒主要侵犯神经系统，造成神经系统尤其是控制循环和呼吸系统的中枢神经系统受累或功能障碍，最终导致死亡。近年来，因狂犬病报告死亡数一直位居我国法定报告传染病前列，给人民群众生命健康带来严重威胁。统计数据表明，大多数的狂犬病病例是由于被患狂犬病的动物咬伤所致，少数是由于被抓挠或伤口、黏膜被污染所致。1981 年和 2007 年全国狂犬病报告死亡数均出现了峰值，分别达到 7037 例和 5537 例（图 5-1）。自 2008 年起，我国狂犬病疫情出现持续回落，这得益于我国采取的一系列措施，包括落实人间狂犬病防控措施、建立狂犬病多部门防控机制、强化犬只管理和动物狂犬病防治，以及加强人用狂犬病疫苗和被动免疫制剂质量监管等。



1960—2014 年全国狂犬病报告发病数和死亡数

狗、猫、狐、狼和蝙蝠等都是狂犬病病毒极易感染和寄生的动物，患病动物的唾液中含有大量病毒，如果不慎被咬伤，是十分危险的，应当引

起足够的重视。根据我国《狂犬病预防控制技术指南（2016版）》，狂犬病暴露是指被狂犬、疑似狂犬或者不能确定是否患有狂犬病的宿主动物咬伤、抓伤、舔舐黏膜或者破损皮肤处，或者开放性伤口、黏膜直接接触可能含有狂犬病病毒的唾液或者组织。根据不同的暴露等级应当采取相应的免疫预防处置措施。

在被狂犬病易感动物咬伤后接种狂犬病疫苗，这是大家都知晓的。狂犬病疫苗的作用可以比作其诱导的免疫应答与病毒在体内扩散的一个“赛跑”过程，人体接种疫苗后1~2周内逐渐产生抗体，如果在暴露后及时接种疫苗，产生足量保护性抗体的速度高于狂犬病病毒进入中枢神经系统的速度，才能达到预防狂犬病的目的。若判定为Ⅲ级暴露者，好比是狂犬病病毒速度较快，人类则需要更大的加速度，才能赢得比赛，注射狂犬病被动免疫制剂（抗狂犬病血清/狂犬病人免疫球蛋白）可以在人体产生足量抗体之前（高风险感染期）提供必需的中和性抗体，迅速发挥中和病毒的作用，至关重要。

小贴士：当出现猫、狗等动物明显的咬伤、抓伤时，应立即就医，为保险起见，世界卫生组织建议按照Ⅲ级暴露的情况进行处理。

目前，我国现有的人用狂犬病疫苗和狂犬病被动免疫制剂均具有良好的效果，按照规定的程序及时接种可以提供足够的保护作用。

第三，近年来，总能听到布鲁氏菌病，它到底是一种什么样的疾病，现在有合适的疫苗吗？

布鲁氏菌病（简称布病）是一种由布氏菌感染引起的人畜共患传染病，是我国法定乙类传染病。全球170多个国家和地区均存在不同程度的布病疫情，每年新发病人近50万人，造成数十亿美元的经济损失。近20年来，我国布病疫情持续高发，内蒙古、新疆、东北三省、河南、河北、山东等畜牧业大省布病疫情尤其严重。

布氏菌是一类革兰阴性、兼性胞内寄生菌，主要分为羊种、牛种、猪种等 6 个生物种、19 个生物型，其中羊种布氏菌对人体危害最大。羊、牛、猪等家畜是布氏菌的主要宿主，布氏菌可以通过呼吸道、消化道等多种途径感染人体或者在动物之间传播，但人与人之间不会传播。动物患病后，主要引起母畜流产、公畜睾丸炎、不育等，不仅造成畜牧养殖业重大损失，而且大大增加了布病的传播概率。人得了布病后，可出现波状热、乏力、出汗、肝脾肿大、关节和脊柱疼痛及变形，严重者造成终身残疾、丧失劳动力，甚至死亡。

小贴士：由于还没有安全有效的人用布病疫苗，防治策略以牲畜注射疫苗为主。畜牧从业人员及其他密切接触者，应当提高自我保护意识、做好防护措施，一旦出现布病疑似症状应当及时就医，确诊后应遵医嘱及时、足量治疗，做到“早发现、早治疗”。

目前，国内外还没有安全有效的人用布病疫苗。现有的布病疫苗为动物使用的疫苗，均为减毒活疫苗，但普遍存在毒性较大、动物免疫后容易干扰检验等问题。我国使用的布病疫苗主要是猪种 2 号疫苗（S2）和牛种 19 号疫苗（A19），广泛用于牛、羊等牲畜的免疫接种。国外使用的疫苗主要是牛种 RB51 疫苗和羊种 Rev.1 疫苗。

第三问

疫苗问答之“季节性流行病有疫苗吗？”

流行性感冒（简称流感）、手足口病等是常见的具有明确流行季节的季节性流行病。例如，冬春季易发流行性感冒，5月或10月易发手足口病。流感不同于普通感冒，可突然发生和迅速传播，在婴幼儿、老年人和一些免疫力低下的慢性病患者中可引起严重的并发症。手足口病在我国广泛流行，每年均有局部的区域爆发，对儿童的危害很大，及时有效的预防和救治非常重要。

第一，换季的时候往往是流感爆发的时候，目前是否具备有效的流感疫苗能让我们一劳永逸，不会被流感病毒盯上呢？

（1）引起流行性感冒的病原体是什么？

流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病。流感病毒主要有甲、乙、丙三种，最常引起发病的是甲型流感病毒。甲型流感病毒易发生变异，多次引起世界性大流行。例如1918年的流感大流行中，全世界至少有2000万人死于流感；2009年，甲型流感病毒H1N1在世界范围内爆发流行。乙型流感病毒对人类致病性也比较强。丙型流感病毒只引起轻微的上呼吸道感染。

（2）感染流感后有什么临床表现？

流感一般表现为急性起病、发热（可达 $39 \sim 40^{\circ}\text{C}$ ），伴畏寒、寒战、头痛、肌肉和关节酸痛、极度乏力、食欲减退等全身症状，常有咽痛、咳嗽，可有鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、眼结膜轻度充血，也可有呕吐、腹泻等症状。轻症流感常与普通感冒表现相似，但其发热和全身症状更明显。重症病例可出现病毒性肺炎、继发细菌性肺炎、急性呼吸窘迫综合征、休克、弥漫性血管内凝血、心血管和神经系统等肺外表现及多种并发症。

（3）季节性流感的高发时间？

在我国，每年季节性流感流行导致大量发病、住院和死亡病例。我国流感的季节性呈高度多样化。甲型流感流行季存在地区差异：最北方一般呈冬季流行模式，每年 1 ~ 2 月单一年度高峰；最南方，每年 4 ~ 6 月单一年度高峰。而在两者之间的中纬度地区，每年 1 ~ 2 月和 6 ~ 8 月双高峰。而乙型流感在我国大部分地区呈单一冬季高发。

（4）什么人需要打流感疫苗？什么时候打流感疫苗？

流感病毒疫苗接种仍是目前防治流感发生和流行最有效的一种手段。有接种流感疫苗意愿的接种对象，应到当地卫生行政部门指定的、具有疫苗接种资质的接种点接种流感疫苗。为降低高危人群罹患流感的风险，推荐 6 月龄至 5 岁儿童、60 岁及以上老年人、慢性病患者、医务人员及 6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员为优先接种对象。儿童型流感疫苗适用于 6 月龄以上流感易发儿童；成人型流感疫苗适合与成人接种。

流感疫苗并非一打就灵，疫苗注射后，抗体滴度在我们的身体内呈阶梯式增长，一至两周左右才能产生高浓度抗体，起到保护作用，6 ~ 8 个月后抗体滴度开始衰减。我国各地每年流感活动高峰出现和持续时间不同，为保证在流感高发季节前获得免疫保护，应在流感流行前进行接种。

（5）哪些人不能接种流感疫苗？接种流感疫苗可能发生什么副作用？

流感疫苗一般来源于鸡胚扩增的病毒，因而，对鸡蛋或对疫苗中任一

成分过敏者不宜接种流感疫苗。伴或不伴发热症状的轻中度急性疾病者，建议症状消退后再接种。有格林巴利综合征者、未控制的癫痫病患者不宜接种流感疫苗。

流感疫苗接种后，应观察 30 分钟无异常再离开接种现场。接种后常见的不良反应有：注射部位短暂的轻微疼痛、红肿；接种后可能发生低热、不适。一般只需对症处理，不会影响疫苗效果。如反应过重，发生过敏性休克、过敏性紫癜等，应及时入院诊治。

（6）接种流感疫苗后是否就不再患感冒？为什么流感疫苗每年都要打？

接种了流感疫苗，也并不意味着不再得感冒，流感疫苗只针对流行性感冒，只会对流感病毒产生抗体，而对细菌、其他病毒或支原体引起的感冒没有预防和抵抗的能力。目前，没有哪种流感疫苗接种后可以做到一劳永逸，因为流感病毒发生突变的频率很高。发生变异的流感病毒再次感染先前已获得免疫的宿主，可导致流感反复流行。世界卫生组织通过开展全球性监测，监控流感病毒的变异，并根据监测结果，每年 2 月和 9 月分别针对北半球和南半球下一个流感季节的季节性流感疫苗候选株进行预测性推荐。所以，我们每年需要根据预测性流感病毒接种流感疫苗。

第二，手足口病多发于儿童，在儿童人群中传播极快，目前还没有预防手足口病的疫苗？

手足口病（hand, foot, and mouth disease, HFMD）是一种由肠道病毒感染引起的儿童常见传染病，为我国丙类传染病，每年均有局部区域性爆发，好发于 5 岁以下婴幼儿，其中 6 月龄至 2 岁儿童的疾病负担最重。。潜伏期为 2 ~ 10 天，平均 3 ~ 5 天，病程一般为 7 ~ 10 天。常见的症状和体征包括：急性起病，发热，口腔黏膜出现散在疱疹，手、足和臀部出现斑丘疹、疱疹，疱疹周围可有炎性红晕，疱内液体较少（图 5-2）。可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。部分病例仅表现为皮疹或

疱疹性咽峡炎。多在一周内痊愈，预后良好。我国北方地区每年流行一次，流行高峰为6月；南方地区每年流行两次，流行高峰分别为5月和10月。导致手足口病的肠道病毒主要通过粪-口途径传播，通过接触患者口鼻分泌物、皮肤或黏膜疱疹液及被污染的手及物品等也可造成传播。水或食物传播尚不明确。2008—2012年我国优势流行毒株为肠道病毒71型，但2013年转变为以其他肠道病毒流行为主。

柯萨奇病毒A16型(CoxA16)和肠道病毒71型(EV71)是引发手足口病的最主要病毒类型。其中，EV71感染可导致中枢神经系统并发症、肺水肿等，是引起重症手足口病甚至死亡的主要病毒类型，令家长们谈之色变。



手足口病的症状和体征

我国在售的手足口病疫苗为肠道病毒71型(EV71)灭活疫苗。为什么要有针对性地研制EV71疫苗呢？这是因为由EV71引起的手足口病往往导致严重的并发症，甚至死亡。2008—2015年，全国手足口病实验室诊断病例中，轻症、重症和死亡等不同严重程度病例中EV71构成比分别为40%、74%和93%。宝宝接种EV71疫苗后能够降低因EV71感染导致的重度手足口病的风险，提高对该类疾病的抵抗力。因此，建议6月龄的儿童接种EV71疫苗，越早接种越好，最好在12月龄前完成接种，以便尽早发挥保护作用。对于5岁以上儿童，暂不推荐接种EV71疫苗。

(1) 已经接种了疫苗，为什么还会得手足口病？

目前正在销售使用的疫苗是肠道病毒 71 型疫苗，人们误以为宝宝接种了 EV71 疫苗就不会得手足口病了，实际上该类疫苗仅能预防由 EV71 感染引起的手足口病，对其他肠道病毒引起的手足口病感染没有保护效力。

(2) 宝宝已经得过手足口病了，还需要接种疫苗吗？

如果能够确定宝宝得过由 EV71 病毒导致的手足口病，那无需再接种。若不是或不确定，则建议可以接种 EV71 疫苗进行预防。

(3) EV71 灭活疫苗能否和其他疫苗同时接种？

建议与其他疫苗接种间隔 2 周及以上。

第四问

疫苗问答之“关爱特殊疾病人群”

新生儿的疫苗接种对于控制一些严重的流行性传染病非常重要，但有些宝宝患有一些先天性疾病或者特殊的感染性疾病，这些宝宝的家长通常不确定自己的宝宝是否应该接种疫苗，能够接种哪些疫苗以及接种前后应该着重注意一些什么问题。参考现行的基本建议，下面我们针对大家关心或常见的几类疾病在接种疫苗时的注意事项进行介绍。

第一，早产儿和低体重新生儿的预防接种。早产儿（<37 周孕期）和低体重儿（<2.5 千克）是否应该按照免疫计划给予及时的疫苗接种？这不仅是新手爸妈关心的问题，对于内科医生来说这一问题也一直存在争议。早产儿和低体重儿由于发育状态通常晚于正常分娩的儿童，出生时常伴随高风险的医学并发症，这是导致他们不能及时按照计划接种疫苗的原因之一。此外，即使他们能够得到及时的疫苗接种，但体内通常无法成功诱导保护性免疫应答，还有部分极低体重儿（<1 千克）接种疫苗后产生严重的副反应，这都对医生决定给这些儿童进行疫苗接种提出了挑战。美国儿科学会 2015 年红皮书及美国疾控中心的指南均表示，除少数特殊情况及乙肝疫苗外，早产儿及低体重儿都应该跟足月儿童及正常体重儿童一样，及时并且足量接种儿童推荐接种的所有疫苗。

第二，先天性心脏病患儿的预防接种。先天性心脏病患儿，如果心

脏功能正常可正常进行预防接种，但在接种疫苗前需要进行严格的体格检查，凡心功能不全者禁止接种部分疫苗。

第三，神经系统疾病患儿的预防接种。根据世界卫生组织的免疫接种行动联盟上关于疫苗的使用问题中明确指出，确诊的神经性疾病或者潜在神经性疾病患者不能接种包含百日咳抗原的疫苗。此外，由于不同因素引起的脑损伤和脑发育不全而引起的脑瘫患儿，传统上不建议接种任何疫苗。但也有研究发现脑瘫儿童与非脑瘫儿童在接种乙肝疫苗、脊灰疫苗、麻疹疫苗及甲肝减毒活疫苗后所产生的不良反应率无显著差别。

第四，慢性肾病患者的预防接种。慢性肾病患者由于免疫功能受损，极易并发感染，同时导致慢性肾病严重恶化。临床上慢性肾病患者以肺炎链球菌、乙肝及流感病毒感染最常见。因此，美国预防接种咨询委员会（ACIP）指南强调，慢性肾脏病患者需要及时并足量接种乙肝疫苗、流感疫苗及肺炎链球菌疫苗。

第五，过敏体质或哮喘患者的预防接种。由于多种疫苗中含有可诱导过敏的成分，因此，美国疾控中心各类疫苗使用指南中均指出，过敏性体质人群及哮喘患者是各类疫苗接种的主要禁忌人群之一。因此，知道自己有过敏史或自己孩子有过敏史的家长，一定要注意在过敏的急性发作期一定不能接种疫苗，待恢复后可以接种。但接种疫苗前必须进行过敏试验，只有对疫苗成分过敏者不能接种该疫苗。

第六，风湿性疾病患者的预防接种。风湿性疾病患者常常更容易感染，例如流感病毒感染、肺炎球菌感染、带状疱疹感染、人乳头瘤病毒等感染率均高于健康人。疫苗接种是抵抗病毒感染，降低风湿性疾病患者感染率的一种有效的方法。然而，接种疫苗后由于能够激活体内的免疫应答，有可能造成机体大范围的，但并非由疫苗本身引起的非特异性的免疫应答，造成风湿性疾病的加重。因此，给风湿病人接种疫苗要综合考虑多方面的因素。

欧洲风湿病防治委员会针对风湿性疾病成人给出了接种疫苗的建议，

主要包括以下几个注意的问题：①必须对病人做全面的检查，尤其是接种疫苗的免疫状态；②必须在病情稳定期进行接种；③避免接种减毒疫苗；④针对已经在进行抗风湿药物及肿瘤坏死因子抑制剂治疗的病人，疫苗接种必须在 B 淋巴细胞剔除之前进行；⑤强烈建议接种流感疫苗；⑥建议接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗 PPV23；⑦建议接种破伤风疫苗，接受利妥昔单抗治疗 24 周内的病人一旦发生伤口污染，应接受破伤风免疫球蛋白而非接种破伤风疫苗；⑧可以考虑接种带状疱疹病毒疫苗；⑨部分病人可考虑接种 HPV 疫苗；⑩脾肿大或者切除脾脏的病人，推荐接种流感、肺炎和流感嗜血杆菌 b 型及脑膜炎球菌疫苗；⑪ 甲肝和乙肝疫苗只推荐有潜在感染可能的病人接种；⑫ 需要外出旅行的病人按照一般原则接种疫苗；⑬ 不推荐接种卡介苗疫苗。

第七，肿瘤患儿的预防接种。关于患有恶性肿瘤的患儿是否能像正常儿童一样按计划接种疫苗尚有争论。肿瘤患儿由于免疫系统太过脆弱，比较容易发生感染性疾病，发展成严重的并发症。尽管对肿瘤患儿脆弱的免疫系统所处的状态还有很多不确定，但为了避免感染，一些灭活疫苗、亚单位、重组因子、多糖类及类毒素疫苗是允许接种的。主要建议接种的疫苗如下：灭活的流感疫苗、肺炎链球菌多糖四价疫苗、肺炎球菌疫苗、甲肝及乙肝疫苗、流感嗜血杆菌 b 型疫苗（Hib 疫苗）。此外，破伤风、百日咳、白喉及灭活的脊髓灰质炎疫苗虽然不禁止接种，但它们接种后的有效性还不确定。最需要注意的是，活疫苗绝对不能给肿瘤患儿接种，例如活的风疹、腮腺炎及麻疹病毒等，因为会诱发感染及严重的并发症。此外，水痘疫苗是否能够给癌症患儿接种尚有争论。对于不同肿瘤疾病，患者应该根据具体情况，咨询专科医生，落实疫苗接种的具体类型及接种时间。

第八，艾滋病病毒（HIV）感染儿童的疫苗接种。艾滋病病毒感染儿童，由于病毒攻击机体的 CD4 + T 淋巴细胞造成免疫系统的破坏，疫苗接种的效果比健康儿童低很多。世界卫生组织给出了针对 HIV 感染儿童

或 HIV 母亲生产的婴儿的疫苗接种的建议，与常规儿童接种疫苗略有不同，主要涉及几类疫苗的接种差异。例如，有症状的 HIV 感染儿童推迟接种卡介苗和黄热病疫苗。尽管有 2 例由脊髓灰质炎疫苗导致的小儿麻痹症的发生，但脊髓灰质炎疫苗在几百万儿童中使用均是安全的，接种这些疫苗对 HIV 感染儿童的保护性远大于其可能出现的小概率危险性。

因此，HIV 感染儿童应该同正常儿童一起接受计划免疫，任何接种内容和策略上的变化必然会对国家疾病控制项目产生负面的影响。此外，针对不同免疫状态，一定要和自己的主治医生详细沟通，选择接种疫苗类型。

第九，原发性免疫缺陷病儿童的预防接种。原发性免疫缺陷病是一种少见的、先天性、遗传性疾病，主要表现为机体免疫系统缺陷，通常这些患者更容易发生多种感染性疾病。原发性免疫缺陷病，简单分为天然免疫缺陷和获得性免疫缺陷，不同类型的疾病对于疫苗接种的要求是不同的。

天然免疫缺陷疾病，包括巨噬细胞缺陷、补体缺陷等。其中巨噬细胞缺陷疾病儿童，接种灭活疫苗是比较有效和安全的，按照健康儿童接种进程完成灭活的疫苗接种。但要避免使用减毒疫苗和活疫苗。同样针对补体缺陷疾病儿童，也应该常规接种计划内疫苗，并且考虑到这些儿童对细菌性疾病的易感性，结合疫苗也应该系统性考虑进来。

获得性免疫缺陷疾病，包括部分抗体缺陷疾病（IgA 抗体及 IgG 亚型缺陷），主要抗体缺陷疾病，以及 B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞缺陷疾病。部分抗体缺陷儿童可以正常接种麻疹、腮腺炎及风疹疫苗，但不推荐接种卡介苗和口服脊髓灰质炎疫苗。主要抗体缺陷病儿童可以接种灭活疫苗，但该类儿童禁止接种减毒脊髓灰质炎疫苗，接种可引起免疫缺陷疫苗衍生脊髓灰质炎病毒（iVDPVs）感染。2005 年安徽省发现中国首例 iVDPVs，病理即为 X 连锁低 / 无丙种球蛋白血症。应提高此类患儿周边儿童和密切接触者的 OPV 预防接种率，以避免 iVDPVs 的人间循环。抗

体免疫缺陷儿童及其家属和密切接触者应使用灭活脊髓灰质炎疫苗接种，以避免减毒活疫苗感染患儿的风险。对于 T 淋巴细胞缺陷儿童，同样不推荐接种减毒活疫苗。

综上所述，特殊患病人群在接种疫苗的时候，一定要充分知悉自己的身体状况，详细咨询自己的医生，确定是否接种特定疫苗。

第五问

疫苗问答之“世界这么大，你想去哪儿看看”

如今随着人们生活水平的提高以及国家开放程度的增加，外出求学和旅游的人越来越多。不同国家、不同地区的疾病流行趋势和人群保护状态都有其特有的区域性流行病，人们在出国前应当查阅当地的疫苗接种要求，并结合在目的地停留的时间、工作性质以及年龄等因素，按照推荐接种相关疫苗。

根据《国际卫生条例（2005）》《中华人民共和国国境卫生检疫法》《中华人民共和国国境卫生检疫法实施细则》等法律法规，出境人员应当根据目的地国家的要求和当地疫情，出境前去所在地的国际旅行卫生保健中心实施预防接种，并签发中英文对照的《疫苗接种或预防措施国际证书》。凡申请出境居住一年以上的中国籍人员，必须持有卫生检疫机关签发的健康证明。

以北京为例，北京国际旅行卫生保健中心目前能够提供的疫苗有口服霍乱疫苗、甲肝疫苗、乙肝疫苗、伤寒疫苗、流脑疫苗、肺炎疫苗、水痘疫苗、HIB疫苗、流感疫苗、麻风腮疫苗、脊髓灰质炎疫苗，以及去往黄热病疫区必须接种的黄热病疫苗。

针对具体的地区和国家，国际旅行者医学咨询组织（International Association for Medical Assistance to Travelers, IAMAT）也给出了

一些疫苗接种的建议：

如果要去往美国、加拿大、日本、韩国、智利、土耳其、墨西哥以及德国、法国、西班牙、俄罗斯等发达国家，一般只要求进行常规接种，即破伤风、白喉、百日咳、麻疹、腮腺炎、风疹和脊髓灰质炎疫苗。另外，根据您的年龄、健康状况、生活方式或职业风险，还可以酌情接种以下疫苗：脑膜炎、肺炎、水痘、带状疱疹、B型流感、轮状病毒和人乳头状瘤病毒疫苗等。对于超过6个月大的儿童、孕妇、超过65周岁的老人、患有慢性疾病的人（哮喘、糖尿病、肺部疾病、心脏疾病、免疫紊乱和器官移植受者），建议接种流感疫苗。

如果要去往澳大利亚、印度、印度尼西亚、马来西亚、菲律宾、泰国、新加坡、阿根廷、巴西、秘鲁、埃及、埃塞俄比亚、肯尼亚、坦桑尼亚及南非等有黄热病疫情流行的国家或地区，在常规免疫之外还建议接种预防黄热病的疫苗，但同时要注意9个月以下的儿童不建议接种黄热病疫苗。

以上疫苗基本可以满足大部分人出国旅行或留学工作的需求。除此之外，不同的国家还会有区域性流行的传染病，在出国之前应了解当地的疾病流行情况，做好针对性的预防措施。发达国家卫生条件、医疗条件较好，一般不会有严重的传染性疾病长期流行，但一些野生动物传播的疾病仍需引起注意，尤其是对于可能会进入山林或接触相关野生动物的出境人员来说，应当采取一些必要的预防措施。

以美国为例，在美国区域性流行或有感染风险的疾病有瘟疫、狂犬病、洛基山斑疹热、野兔病、源于节肢动物的脑炎、季节性流行感冒、莱姆病、汉坦病毒肺综合征等。其中，莱姆病即博氏包柔螺旋体感染，由于最先在美国康涅狄格州的莱姆镇发现而得名，是一种主要通过节肢动物蜱叮咬而引起的感染。临床上主要表现为特征性皮损，心脏、神经及关节多系统多脏器受损。目前美国有提供针对美国地方流行的具体血清型莱姆病疫苗。汉坦病毒源自啮齿动物，已证实主要存在于美国西部地区，可导致汉坦病毒肺综合症——一种由辛诺柏病毒（SNV）及其相关的汉坦病毒

感染引起的，以发热、出血和心肺损伤为特征的综合征。由直接接触感染的啮齿类动物的粪便、唾液、尿液或吸入气溶胶（啮齿类动物的排泄物）而感染。在美国这些鼠类有鹿鼠、棉鼠、稻鼠和白脚鼠。感染该病后血管内皮损伤，导致血管通透性增加，血压下降，出血和休克；肺水肿导致呼吸窘迫，病死率在 50% 以上。目前有些类型的汉坦病毒疫苗已经被批准使用，有些还在实验室研制及临床实验阶段。

野兔热又称土拉菌病，是由土拉弗氏菌引起的一种流行在多种野生动物中的典型的自然疫源性疾病，也是人兽共患病。病原体通过染疫动物、吸血昆虫或通过污染的水、食物、气溶胶等方式传播。人患土拉菌病多急性发作，感染局部淋巴腺肿大，病程 2 ~ 3 周，一般对外界环境无污染危险，预后多良好。但呼吸道感染美洲变种菌时，病死率较高。本病的自然疫源地主要分布在北纬 30° 以北地区。美洲有加拿大、墨西哥和美国，欧洲有法国、比利时、荷兰、芬兰、波兰、捷克、罗马尼亚、匈牙利、南斯拉夫、俄罗斯等前苏联所属地区，亚洲有日本、土耳其、中国等。菌苗接种是防止人间土拉菌病流行的主要手段。土拉冻干活菌苗是菌苗类制品中最好的一种，该菌苗接种后免疫力可持续 5 ~ 7 年。

值得注意的是，在旅行中可能遇到的多数传染病以及寄生虫病等现在都没有有效的疫苗可以防御，有些甚至没有有效的治疗药物和手段。有些即使有疫苗也不能达到百分之百的防护效果。大多数严重的传染性疾病都是由野生动物如鸟类、啮齿类、蚊虫、蜱虫等传播，大多数寄生虫疾病都是由于被污染的食用肉类如被污染的猪肉、牛肉、水产品等或是通过不洁的引用水来传播。因此，在外旅行或工作时，重要的是要避免在没有防护的情况下接触野生动物以及野生动物的粪便、排泄物等。在蚊虫多的地方穿长袖长裤，使用驱蚊驱虫药品，避免被蚊虫叮咬。不吃没有质量保证的食物，不喝未经消毒过的水，尽量不吃生食。做好以上预防措施就能最大限度地避免感染多数传染病。

第六问

疫苗问答之“守护女性健康，我需要接种 HPV 疫苗吗？”

目前宫颈癌已成为继乳腺癌之后，威胁女性生命健康的第二大肿瘤，而在欠发达地区，宫颈癌发病率更高。目前的研究已经证明宫颈癌的发病与一些特异类型的人乳头瘤病毒（HPV）感染紧密相关。

第一，HPV 的传播途径有哪些？

HPV 可以通过亲密的皮肤接触而传播，而性传播是 HPV 传播的一个重要途径。不洁性行为更是造成 HPV 相关肿瘤尤其是宫颈癌在欠发达地区高发的重要原因。HPV 也会有一定的概率在分娩过程发生母婴传播。目前尚无从环境表面（如马桶座等）直接获得 HPV 感染的相关报道。然而使用某些 HPV 携带者使用过的、与肌肤紧密接触的器物则有可能导致 HPV 的交叉感染。HPV 类型繁多且非常普遍地存在，每个人一生当中都极有可能经历过 HPV 的感染。大多数情况下，HPV 感染不造成健康损害，但是部分危险类型的 HPV 感染会造成生殖器疣，甚至诱导肿瘤。

第二，目前市场上的 HPV 疫苗有哪些？中国大陆地区是否可以接种？

目前，根据针对的 HPV 类型的不同，全球市场共有三种类型的 HPV

疫苗：有默沙东制造的四价苗（HPV6、11、16、18）和九价苗（HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58）以及葛兰素史克公司生产的二价苗（HPV16、18）。2016年7月，葛兰素史克公司宣布该公司生产的HPV疫苗‘希瑞适’正式获得中国国家食品药品监督总局（CFDA）的上市许可，2017年7月31日该HPV疫苗在中国大陆地区正式上市。目前，该疫苗在中国尚属自费接种疫苗，需要支付一定的接种费用。中国大陆地区尚不能注射HPV四价苗或九价苗。

第三，哪些人群适合接种HPV疫苗？如何接种？

各个国家对HPV疫苗的建议接种年龄略有差别，美国食品药品监督管理局批准的年龄为9~26岁，美国疾病预防控制中心建议11~12岁的女孩和男孩都需要接种HPV疫苗，而疫苗接种的最低年龄不低于9岁，女性26岁之前、男性21岁之前。另外，之前未接种的26岁之前的有特殊感染风险的成人（包括HIV感染等人群）同样建议接种HPV疫苗。

HPV疫苗最初上市时的接种方式为6个月内完成3针疫苗注射。2016年，美国疾病控制中心将15岁之前注射HPV疫苗的推荐注射方式改为间隔6~12个月的2针注射方式。如果青少年前两针注射间隔小于5个月则需要注射第3针；如果注射年龄大于15岁小于26岁，或者存在免疫缺陷的9~26岁年轻人，仍需要进行3针剂量的注射方法。

第四，接种HPV疫苗是否真的能降低宫颈癌的发病率呢？

2007年，著名医学杂志《柳叶刀》中报道，2项Ⅱ期临床和2项Ⅲ期临床试验的综合结果表明，对于来自美洲、欧洲以及亚太地区的16~26岁女性的HPV疫苗接种，可以明显减低女性宫颈癌的发病率。2016年，美国疾病预防控制中心报道了一项HPV的感染率在2003—2006年之前和2009—2012年之后（四价疫苗接种后）的研究，该研究指出HPV6、11、16、18的流行性在14~19岁的女孩中降低了64%，在20~24

岁的女性中降低了 34%。另外，还指出在接种率较美国更高的澳大利亚，HPV 相关疾病的预防性也相对更好。对于 HPV 疫苗保护效果的保持，指出有数据证实在接种开始后的 10 年里，HPV 疫苗的保护作用持续存在。

第五，接种 HPV 疫苗是否安全以及会有哪些副作用？

自从 HPV 疫苗被批准上市，已有超过 2.7 亿支 HPV 疫苗在全球各地使用。关于 HPV 疫苗的安全性一直都是大家最关心的问题。世界卫生组织 2017 年 6 月发布的疫苗安全性报告指出，HPV 疫苗具有相当良好的安全性。全球疫苗安全咨询委员会（The Global Advisory Committee on Vaccine Safety GACVS）是一个为世界卫生组织提供专业的疫苗安全性建议的独立组织，该组织分别在 2007、2008、2009、2013、2014、2015 年对 HPV 疫苗的安全性做出评估。2017 年公布的数据显示，每 100 万接种病例中约有 1.7 例发生过敏反应，昏厥则是在焦虑和心理压力较高的人进行疫苗注射过程中常见的不良反应。

和其他疫苗一样，HPV 疫苗注射后大多数人并不发生副作用，有些人会出现相对轻微的副反应现象，如胳膊酸痛等。一些常见的副作用包括：疫苗注射部位的红、肿、痛，发烧，头痛或疲倦，恶心以及肌肉关节痛等。个别人会发生头晕昏厥的现象，注射后静坐休息 15 分钟左右可以很好地缓解头晕和防止晕倒造成的伤害。极少数人可能会发生过敏反应，对于疫苗任何成分有严重过敏的人，不能注射 HPV 疫苗。

HPV 疫苗并不是使用减毒或灭活毒株作为疫苗免疫，而是使用病毒的某些特征蛋白作为疫苗，因此并不具有感染性，不会造成 HPV 的感染。同时，并没有对于 HPV 疫苗注射会影响女性未来生育的报道，相反该疫苗可以保护女性免于罹患 HPV 感染造成的肿瘤，从而保护女性的生育健康。

参考文献

- [1] Cohn DL. Use of the bacille Calmette–Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. *Am J Med Sci.* 1997, 313 (6): 372–376.
- [2] Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Primers.* 2016, 2: 16076.
- [3] 罗凤基, 杨晓明, 王军志, 等. 疫苗 (第6版). 北京: 人民卫生出版社, 2017, 1203–1238.
- [4] Brown F. Review of accidents caused by incomplete inactivation of viruses [J]. *Dev Bio Stand.* 1993, 81: 103–107.
- [5] 王陇德. 预防接种实践与管理. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 155–157.
- [6] 张肖肖, 王长双, 肖占沛, 等. 河南省 2004 ~ 2015 年疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎病例分析. *中国疫苗和免疫.* 2016 (5): 511–514.
- [7] Shiver J. Strategies for HIV-1 vaccine development.
- [8] Bosch FX. HPV vaccines for cancer prevention.
- [9] Barr E. Primary prevention of cervical cancer and beyond – Gardasil.

- [10] Osterhaus ADME. Vaccination against emerging viral infections.
- [11] Reperant LA, Osterhaus ADME. AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? Vaccine. 2017; 35 (35 Pt A): 4470-4474.
- [12] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015; 348 (6230): 69-74.
- [13] Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Vaccine immunogenetics: bedside to bench to population. Vaccine. 2008; 26, 6183-6188.
- [14] Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008; 451: 990-993.
- [15] 曹雪涛. 医学免疫学 (第 6 版). 北京, 人民卫生出版社, 2013.
- [16] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 2016 年全国法定传染病疫情概况 <http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/201702/38ca5990f8a54ddf9ca6308fec406157.shtml>.
- [17] Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. Lancet. 1998; 351: 472 - 477. PMID: 9482438.
- [18] 中国疾病预防控制中心. 狂犬病预防控制技术指南 (2016 版). 2016.
- [19] Zhou H, Vong S, Liu K, et al. Human rabies in China, 1960-2014: a descriptive epidemiological study. PLoS Negl Trop Dis. 2016, 10 (8): e0004874.
- [20] Lai S, Zhou H, Xiong W, et al. Changing Epidemiology of human Brucellosis, China, 1955-2014. Emerg Infect Dis. 2017, 23 (2):

184-194.

- [21] Lalsiamthara J, Lee JH. Development and trial of vaccines against Brucella [J] . J Vet Sci. 2017, 18 (S1): 281-290.
- [22] 卫生部办公厅. 手足口病预防控制指南 (2009 版) [M], 2009.
- [23] Xing W, Liao Q, Viboud C. et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2014, 14 (4): 308-318.
- [24] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. Lancet Infect Dis. 2010, 10 (11): 778-790.
- [25] Nassef C, Ziemer C, Morrell DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash. Curr Opin Pediatr. 2015, 27 (4): 486-491.
- [26] Saari T N. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics, 2003, 112: 193.
- [27] Langkamp D L, Hoshawwoodard S, Boye M E, et al. Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children: a nationally representative sample. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2001, 155 (2): 167.
- [28] Raymond S L, Rincon J C, Wynn J L, et al. Impact of Early-Life Exposures to Infections, Antibiotics, and Vaccines on Perinatal and Long-term Health and Disease. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 729.
- [29] Demeo S D, Raman S R, Hornik C P, et al. Adverse Events After Routine Immunization of Extremely Low-Birth-Weight Infants . 2015.

- [30] 王磊光, 邱毅. 山东省 0-7 岁儿童出生缺陷高危因素分析. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14 (2): 68-70.
- [31] 胡亚珍, 李霞, 骆跃. 38 例先天性心脏病儿童预防接种的观察与分析. 中国病毒病杂志, 2008, 10 (5): 367-369.
- [32] 杜冬梅. 脑瘫儿童接种乙肝疫苗、脊灰疫苗、麻疹疫苗及甲肝减毒活疫苗的临床观察. 中外健康文摘, 2013 (6): 137-137.
- [33] Chi C, Moore M, Murphy T V, et al. Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease; summarized from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Opportunistic Infections, 2012.
- [34] Blumentals W A, Arreglado A, Napalkov P, et al. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. BMC Musculoskeletal Disorders, 2012, 13 (1): 1-10.
- [35] Wotton C J, Goldacre M J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. J Epidemiol Community Health, 2012, 66 (12): 1177.
- [36] Strangfeld A; Listing J; Herzer P; Liebhaber A; Rockwitz K; Richter C; Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. Jama, 2009, 301 (7): 737.
- [37] Nath R, Mant C, Luxton J, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Rheum, 2007, 57 (4): 619.

- [38] Assen S V, Agmonlevin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases . *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70 (3): 414.
- [39] Patel S R, Heath P T. Immunization in children with cancer . *Paediatrics and Child Health*, 2008, 18 (3): 147–148.
- [40] Ruggiero A, Battista A, Coccia P, et al. How to manage vaccinations in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 2011, 57 (7): 1104–1108.
- [41] Mitus A, Holloway A, Evans A E, et al. Attenuated measles accine in children with acute leukemia. *American Journal of Diseases of Children*, 1962, 103 (103): 413.
- [42] Moss W J, Clements CJHalsey N A. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ*, 2003, 81 (1): 61–70.
- [43] Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, et al. Immunodeficiencies . *Clinical & Experimental Immunology*, 2009, 158 (Supplement s1): 14 – 22.
- [44] Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*, 2014, 32 (30): 3725–31.
- [45] Rubin L G, Levin M J, Ljungman P, et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host . *Clinical Infectious Diseases* An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2014, 58 (3): 44–100.
- [46] Savilahti E, Klemola T, Carlsson B, et al. Inadequacy of mucosal IgM antibodies in selective IgA deficiency: excretion

- of attenuated polio viruses is prolonged . Journal of Clinical Immunology, 1988, 8 (2): 89-94.
- [47] Walboomers, JM, Jacobs, MV, Manos, MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999, 189: 12 - 19.
- [48] Elissa Meites, Allison Kempe, Lauri E. Markowitz. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016, 65 (49): 1405 - 1408 .
- [49] Markowitz, LE, Liu, G, Hariri, S, Steinau, M, Dunne, EF, and Unger, ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. Pediatrics. 2016; 137: 1 - 9.
- [50] 国际旅行者医学咨询组织 (International Association for Medical Assistance to Travellers) 网站 .
- [51] 北京国际旅行卫生保健中心网站 .
- [52] 世界卫生组织 (WHO) 网站 .
- [53] 美国疾病预防控制中心网站 .
- [54] 中国疾病预防控制中心网站 .