

中国免疫规划工作的现状及建议

吴疆

扩大免疫规划(EPI)的概念是1974年首先由WHO提出来的。EPI的概念包含了两方面的内容,一是不断增加免疫规划疫苗的种类,使疫苗可预防疾病的范围不断扩大^[1]。二是不断扩大免疫规划覆盖人群范围,使更多的人从疫苗预防接种中获益。从中国目前的免疫规划现状不难看出,中国距离实现这一目标还有许多问题需要解决。

一、中国免疫规划工作目前存在的问题

(一)所预防疾病的种类还相对较少

目前中国纳入常规免疫规划的疫苗可预防疾病已达12种,加流行性出血热、炭疽、钩端螺旋体病3种应急接种的疫苗,实际上只有15种疾病纳入到中国免疫规划之中。这一数字与计划免疫时期的“4苗6病”相比已经有了成倍的提高。但与欧美发达国家相比,中国目前还有多种儿童常见疾病的疫苗未纳入免疫规划之中。以美国为例,除中国已纳入免疫规划的疫苗之外,美国还把肺炎结合疫苗、b型流感嗜血杆菌(HIB)疫苗、水痘疫苗、流行性感(简称流感)疫苗、轮状病毒疫苗等纳入免疫规划。而这些疫苗在中国仍属于自愿自费接种的疫苗,接种率偏低,无法达到预期的免疫效果。但这些疾病在中国所造成的危害并不低于欧美发达国家。例如肺炎是中国成年人和儿童的主要死因之一^[2],在城市是第四位死因,在农村是首位死因^[3-4]。中国每年有250万肺炎病例,其中12.5万例(5%)死于肺炎相关疾病^[5]。5岁以下儿童肺炎发病率为(0.06~0.27)次/人年,肺炎死亡率为184/10万~1223/10万^[6]。因此肺炎仍然是中国儿童的主要公共卫生问题之一,但与之相关的肺炎结合疫苗、HIB疫苗仍属于收费疫苗,并且由于其价格高昂,使得更需要接种的农村儿童的可获得性要远低于城市儿童。

另外,HIB和肺炎链球菌不仅仅是肺炎的问题,

20世纪80年代以来,中国学者就逐步证明了HIB在引发中国小儿化脓性脑膜炎和肺炎的病原菌中占重要地位。HIB所致化脓性脑膜炎占51.3%,其中58.8%为1岁以下儿童,80.5%为5岁以下儿童,5岁以下儿童HIB脑膜炎的发病率为10.4/10万,病死率为9.7%,存活患者中21.4%遗留有精神或神经系统并发症和后遗症^[7-8]。

(二)免疫规划覆盖人群相对局限

在通过30余年的预防接种工作后,中国有些疾病的问题已不仅限于学龄前儿童,也包括在校学生和成年人。例如,2006年全国乙型病毒性肝炎(简称乙肝)血清流行病学调查显示,中国5岁以下儿童乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率已不到1%,5~14岁为2.42%,而15~59岁却高达8.57%^[9],因此成年人乙肝控制已经成为当前需要关注的重点。再如水痘,全国2005—2007年水痘报告发病数为41 211~268 845例,报告发病率为3.2/10万~20.5/10万^[10-12],呈逐年上升的趋势,其中水痘突发公共卫生事件的报告中96.8%~99.7%发生在学校中,将近80%发生在小学;而且在所有突发公共卫生事件中所占的比例有逐年增加的趋势^[13]。

此外,还有些疾病本身的特点就会涉及到一些特殊人群,例如流感和肺炎,其主要疾病负担就集中在“一老一少”。来自国内部分地区的研究数据显示,流感相关住院病例年平均住院率为1.1%,其中0~1岁年龄组的住院率最高,达到33.5%;65岁以上年龄组的病死率最高,达到1.8%^[14]。流感死亡率为12.43/10万^[15]。流感超额死亡率在全年龄组为13.8/10万人年;但如按照<65岁年龄和≥65岁年龄人群组划分,分别为1.2/10万人年和108.4/10万人年;在每年流感超额死亡人数中,≥65岁老年人所占比重最大,超过90%^[16]。

尽管有些问题在国内的专家中已经形成共识,但由于种种原因,中国目前免疫规划覆盖的人群仅涉及到6岁以下学龄前儿童,6岁以上人群很少有涉及。即便以目前免疫规划疫苗覆盖人群最广的北京为例,也仅包括小学四年级的流行性脑脊髓膜炎

(简称流脑)疫苗、初中一年级的乙肝疫苗、高中一年级的百日咳、白喉、破伤风(简称百白破)疫苗,以及在校中小学生和 60 岁以上老人的流感疫苗。而国际上许多发达国家已经制定了覆盖全人群的免疫规划策略,仍以美国为例,该国每年都要制定和更新 7~18 岁,以及 18 岁以上人群的免疫接种方案,所涵盖的疫苗也多达十余种。

(三)疫苗工艺落后、不良反应成为焦点问题

尽管 21 世纪以来中国的生物医药产业出现了迅猛发展,全国疫苗生产和研发企业多达数百家,但是中国的疫苗研发还存在以下两方面的问题。

一是重复开发,技术含量低。很多企业所谓开发的新疫苗只不过是在转变生产方式、提高产能等方面进行技术改造,根本不是新疫苗,甚至连工艺革新都谈不上。

二是研发、管理、使用三脱节。一些疫苗企业不从疾控部门的实际需求出发,盲目开发生产,结果可想而知。

以儿童中最常用的百白破疫苗为例,目前国内虽然已普遍使用无细胞百白破疫苗,不良反应较前大幅度下降。然而该疫苗的不良反应在很大程度上与疫苗的百日咳抗原含量和复种有关,目前国产疫苗百日咳毒素(PT)、丝状血凝素(FHA)和黏附素(PRN)的配比不稳定,而国外多数企业则能精确配比,并明确标注 PT、FHA 和 PRN 的含量^[17]。一项研究显示,观察 1000 名百白破疫苗受种儿童中,不良反应发生率为 2.9%,其中基础免疫组不良反应发生率为 0.8%;加强免疫组不良反应发生率为 6.25%,两者间差异具有统计学意义^[18]。

需要改造的老疫苗不仅仅是百白破,有些疫苗的不良反应无法得到改善已然成为一种社会问题,其中最为突出的就是口服脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)。应该说该疫苗的发展本身就是一波三折,最早的脊髓灰质炎疫苗实际上是灭活疫苗(IPV),但由于工艺问题,其免疫原性较差,因而 OPV 就应运而生。虽然 WHO 报道,OPV 发生疫苗相关性麻痹病例(VAPP)的概率只有二百万到一千万分之一,但其一旦发生,无论对于个人、家庭以及社会所造成的危害却极其深远。自 20 世纪 80 年代以来,北京已累计确认 VAPP 病例 33 例,而全国的数据更是高达数百例。虽然地方政府已对这些病例予以了一次性补偿,但其所造成的社会影响已经损害到了国家的免疫规划政策。实际上 WHO 关于最终消灭脊髓灰质炎的目标中,也包括要消除 VAPP、脊髓灰

质炎疫苗衍生病毒(VDPV)。

此外,一些疫苗由于在纯化、灭活等问题上仍有欠缺,导致疫苗杂蛋白含量偏高,因而过敏反应等问题居高不下,国家 CDC 的监测数据显示,在 2012 年的不良反应报告中,麻疹疫苗占全部过敏反应的近 30%。

(四)人口流动性对中国免疫规划工作造成了一定的影响

2010 年全国第六次人口普查数据显示,中国现有流动人口超过 2.6 亿,比 2000 年的第五次人口普查净增 1 亿多。人口流动性的增加,给免疫规划,特别是城市地区的免疫规划造成了一定的冲击,尽管近些年各地也纷纷出台了一些政策并且取得了一些成绩,比如北京市自 1999 年以来已连续 14 年每年 3—5 月份开展外来务工子弟学龄前儿童查漏补种工作,并且取得了显著成效。但是流动人口依然是北京地区防病工作的难点。例如 2012 年的麻疹监测数据显示,2012 年北京市共报告麻疹病例 80 例,其中非本地户籍病例 56 例,占全部病例的 70%,其中有 5 例 8 月龄~14 周岁 0 剂次含麻疹成分疫苗免疫史的儿童病例,全部为外地户籍儿童;50 例 15 岁以上人群中,10 例为 0 剂次免疫史,其中 7 例为外地户籍,40 例免疫史不详的病例,30 例为外地户籍。广州一项针对流动儿童的接种率调查显示,该市流动儿童“四苗”(卡介苗、麻疹疫苗、脊髓灰质炎活疫苗和百白破疫苗)接种率仅为 79.7%,乙肝疫苗接种率为 85.3%,百白破加强免疫接种率为 86.8%^[19]。

流动人口的问题不仅仅涉及到一线大城市,也包括县乡一级的小城镇,福建省政和县一项流动儿童接种率调查显示,该县流动儿童的疫苗接种率仅为 70.3%,而本地儿童的接种率却高达 97.9%^[20]。这些现象在很大程度上影响到了中国免疫规划工作的整体目标的实现。

二、中国免疫规划工作未来发展的几点建议

1. 继续落实扩大免疫规划战略:目前中国的扩大免疫规划战略不宜盲目扩大,笔者建议应该分三步走:

第一步是要稳固 2007 年以来国家提出的扩大免疫规划成果,提高重点地区的接种率。建议建立人口输入城市与输出地的帮扶模式,这一方面可以解决输出地免疫规划资金和技术力量不足的问题,同时也可以解决大城市流动人口传染病发病率居高不下的问题。

第二步实际上也是第一步的另一个方面。就是有条件的地区可继续进行扩大免疫规划,包括疫苗的种类和服务的人群范围,为未来国家扩大免疫规划奠定基础。

第三步是国家在总结评估前两步的基础上,全面推进国家扩大免疫规划,使中国免疫规划工作再上一个新台阶。

2. 建立免疫规划中老疫苗改造和新疫苗替换的工作机制:针对当前中国疫苗研发中存在的问题,笔者认为,中国急需建立一套老疫苗改造和新疫苗替换的工作机制,这种机制应包括以下几个方面:

一是研发者与使用者的合作机制。企业研发一个新疫苗,应该掌握两个基本信息,一是疾病的流行状况;二是国家的免疫策略和疫苗效果的评价方法。

二是管理者与使用者的合作机制。以生物产业最发达的美国为例,尽管该国从事疫苗研发的企业很多,但是真正能够生产上市的企业屈指可数,这在很大程度上既保障了企业的良性发展,也保障了市场的有序供应。这除了管理因素之外,美国 CDC 和食品药品监督管理局(FDA)之间的紧密协作也是重要因素之一。

三是管理者与研发者的合作机制。为避免企业盲目研发,管理部门要在与使用者的合作基础上指导企业的研发生产。例如,目前国际上联合疫苗的研发成为一种趋势,国内企业盲目跟进,将许多不相干的疫苗联合在一起。如乙肝疫苗与百白破疫苗联合,由于不符合国家规定免疫程序,因而前功尽弃。

3. 建立免疫规划服务新模式:目前中国大多数地区的免疫规划工作仅针对 6 岁以下儿童,随着人民生活水平的不断提高,近年来成年人免疫的需求也在不断加大,但是很显然,中国目前的预防接种体系还难以满足成年人免疫接种的需求。因此,在下一步的工作中有以下两方面的问题需要着手解决:

一是要改变“治重于防”的实际局面,提高公众和免疫预防服务人员成年人疫苗适应证和禁忌证的知晓度,改进疫苗管理,争取将成年人疫苗接种费用纳入医疗保险的支付范围,加大对成年人疫苗可预防疾病的研究等。

二是提高成年人预防接种服务的可及性,目前中国基层社区卫生服务机构的工作已几近饱和,甚至超负荷。而临床医疗机构有需求,但无“资质”。因此,尝试成年人预防接种服务进临床,既可以提高服务的可及性,也可以为不良反应处置、扩大预防接种工作宣传等提供便利。

应该说,中国目前免疫规划的发展又进入到了一个新的历史时期。一方面绝大多数疫苗可预防疾病的发病率已经达到了历史最低水平,人们自然地把眼光从疾病控制转到了疫苗接种的必要性和安全性。另一方面,进入 21 世纪以来,生物医药研发出现了许多突破性的发展,人们可用的疫苗种类也明显增加。因此,用机会与风险并存来形容当前的免疫规划现状再恰当不过,只要我们适时加以调整政策和策略,就一定能解决所有面对的各类问题。

参 考 文 献

- [1] 王陇德. 预防接种实践与管理. 北京:人民卫生出版社, 2006.
- [2] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med*, 2005, 353(11):1124-1134.
- [3] 何礼贤,陈雪华. 社区获得性肺炎病原谱构成及初始经验性抗菌药物应用的争议. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(2):110-113.
- [4] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 2007. 北京:中国统计出版社, 2007.
- [5] Rudan I, Boschi Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *WHO Bulletin*, 2008, 86(5):408-415.
- [6] 官旭华, Silk BJ, Fleishchauer AT, et al. 中国大陆肺炎发病率与死亡率:1985—2008 年中英文文献的系统分析. *公共卫生与预防医学*, 2011, 22(1):14-19.
- [7] 沈叙庄,杨永弘. 细菌性脑膜炎 128 例病因学分析. *中华传染病杂志*, 1991, 9(4):230-232.
- [8] 沈叙庄. 小儿流感嗜血杆菌疾病的流行病学概况及预防. *临床儿科杂志*, 1992, 10(4):281-283.
- [9] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制中心. 全国人群乙型肝炎病毒血清流行病学调查报告. 北京:人民卫生出版社, 2011.
- [10] 金连梅,冯子健. 2005—2006 年全国水痘疫情分析. *疾病监测*, 2007, 22(4):251-252, 255.
- [11] 曹一鸥,向妮娟. 2007 年全国水痘流行病学分析. *疾病监测*, 2009, 24(3):172-174.
- [12] 殷大鹏. 2006 年中国水痘流行病学分析. *预防医学论坛*, 2007, 13(6):488-489.
- [13] 李放军,肖洁华,张淑君. 湖南省 2005—2007 年水痘流行病学分析. *实用预防医学*, 2008, 15(6):1812-1814.
- [14] 罗圆. 荆州市流感相关疾病住院病例流行病学研究. 武汉:华中科技大学, 2010.
- [15] 胡慧农. 2007—2009 年湖南省某市居民呼吸系统疾病死亡回顾性研究. 长沙:中南大学, 2011.
- [16] 陈鑫,姜勇,汪韶洁,等. 2001—2008 年山东省青岛市流行性感胃超额死亡估计. *疾病监测*, 2010, 25(4):289-293.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京:中国医药科技出版社, 2010.
- [18] 吴玉虎. 百白破疫苗预防接种反应及防治策略分析. *中国保健营养(中旬刊)*, 2013(5):481.
- [19] 梁建华,傅传喜,王大虎,等. 广州市流动儿童计划免疫状况调查分析. *华南预防医学*, 2005, 31(4):33-34.
- [20] 万家进. 福建省政和县流动儿童免疫规划现状及对策. *职业与健康*, 2008, 24(3):240-241.

(收稿日期:2013-08-16)

(本文编辑:吕相征)