

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.01.001

专家讲座

## 加强百日咳研究和防控，维护公众疫苗接种信心 ——关注效价指标不合格疫苗事件及其长期影响

姚开虎 贾举

(国家儿童医学中心 / 首都医科大学附属北京儿童医院 / 北京市儿科研究所 /  
首都医科大学儿科学国家重点学科 / 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 /  
教育部儿科重大疾病研究重点实验室 / 儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室, 北京 100045)

**[摘要]** 2017年11月3日, 食品药品监管总局报告在药品抽样检验中检出两家公司的两个批次百白破疫苗效价指标不符合标准规定, 可能影响免疫保护效果。当前国内百日咳存在病例增多趋势, 并可能持续数年, 这一变化易与疫苗效价不足事件联系起来, 可能持久的影响公众对疫苗接种的积极性。百日咳再现的全球大环境、既往对国内百日咳的低估、检测方法的推广、对百日咳认识的变化、年长儿和成人百日咳的发现、流行菌株抗原性的变化等因素都可以导致今后百日咳病例明显增多。卫生科研和临床工作者应提高认识, 科学评估疫苗效价不足事件对百日咳流行病学的影响, 维护和提升公众疫苗接种信心。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 1-4]

**[关键词]** 百日咳; 百白破疫苗; 效价; 预防接种; 儿童

### Enhance research, prevention and control of pertussis for protecting public confidence in vaccination: focus on the adverse events of vaccine with insufficient potency and its long-term impacts

YAO Kai-Hu, JIA Ju. National Center for Children's Health/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University/Beijing Pediatric Research Institute/National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University)/National Clinical Research Center for Respiratory Diseases/Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education/Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infectious Diseases, Beijing 100045, China (Email: jiuju2655@sina.com)

**Abstract:** On November 3, 2017, the China Food and Drug Administration reported that the potency indexes of two batches of diphtheria-pertussis-tetanus vaccines produced by two companies did not reach the requirements. Insufficient potency could affect the protection effect of these vaccines immunization. Currently, pertussis cases have already showed an increasing trend in China and could last for several years. Such an increase could be linked to these adverse events of vaccine with insufficient potency, which could become an evidence to challenge or deny the effectiveness of vaccination, and brings a persistent inhibition of the public's acceptance for vaccination. The wider global context of pertussis resurgence, previous underestimate on the domestic pertussis, the promotion of detection methods, the change of knowledge about pertussis, the confirmation of pertussis in elder children and adults, the antigenicity variation of pertussis strains could lead to a significant increase of pertussis cases. Health researchers and clinical workers should raise awareness about these factors, and assess rationally the impact of vaccine titer deficiency on pertussis epidemiology for maintaining and promoting public confidence in vaccination.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(1): 1-4]

**Key words:** Pertussis; Diphtheria-pertussis-tetanus vaccine; Potency; Vaccination; Child

[收稿日期] 2017-11-16; [接受日期] 2017-12-08

[作者简介] 姚开虎, 男, 研究员, 副教授。

2017年11月3日,食品药品监管总局报告在药品抽样检验中检出两家公司的两个批次百白破疫苗效价指标不符合标准规定<sup>[1]</sup>,疫苗流向河北、重庆和山东,同时说明效价指标不合格疫苗可能影响免疫保护效果,但是对人体安全性没有影响。国家卫生计生委和3省市卫生计生部门也在积极组织专家讨论应对措施,并要求及时调配疫苗,保证免疫接种正常开展。中国疾病预防控制中心11月5日热点关注中也及时发布“效价指标不合格的百白破疫苗相关问题解答”,针对性回答了公众关心的问题<sup>[2]</sup>。各个疾控中心也及时发布信息公布了本地百白破疫苗相关信息。

近几年,不时有疫苗相关的不良事件在新闻出现,尤其2016年山东警方破获的非法疫苗案引起了社会广泛关注,严重影响了公众对疫苗接种的接受度,并且很快影响到实际的接种行为<sup>[3]</sup>。毫无疑问,本次事件会再度影响公众对疫苗接种的信心。与既往疫苗相关事件有所不同,本次疫苗效价不足事件涉及的百白破疫苗所预防的疾病中,百日咳近些年存在病例增多趋势,并可能持续数年,这一疫情变化易与疫苗效价不足事件联系起来,导致该事件可能长期或反复发酵,成为质疑或否定疫苗接种有效性的证据,持久的影响公众对疫苗接种的积极性。但是,近些年,以及将来百日咳疫情的变化决不能简单地归咎于疫苗效价不足。卫生人员应对各种可能影响我国百日咳流行病学变化的因素予以调查研究,尽可能清楚地评估后期百日咳增多的原因,提高认识,避免单以疫苗效价不足分析百日咳流行病学的变化和接种后发病病例,错误放大疫苗效价不足的影响。导致国内百日咳病例增多,甚至可能出现一段时间内持续增长的主要因素有以下几方面。

## 1 百日咳再现的全球大环境

欧美等发达国家从上世纪末开始关注“百日咳再现(pertussis resurgence or pertussis reemergence)”问题<sup>[4]</sup>,后续分析表明百日咳再现并不是所有国家都具有的普遍现象。全球对百日咳流行情况的关注势必促进我国百日咳监测工作。我国卫计委通报的每年百日咳病例数从1993年开始保持在万例以下水平,2006~2013年期间,年报

病例数3000以下,但2014~2016年病例数分别达到3365、6658和5584例,2017年1~10月国家卫计委疾病预防控制局通报的百日咳病例数累计已达到9124例<sup>[5]</sup>,到年底很有可能突破万例,病例数恢复到1993年以前的报告水平,百日咳发病已呈现明显增多趋势。另一方面,随着国内外日益广泛的人员交流,其他国家百日咳患者或致病菌株也可能传入,影响到国内百日咳的流行病学。

## 2 既往低估了百日咳流行状况

早在2011年,中华预防医学会组织国内专家讨论了我国百日咳监测和疫苗免疫策略<sup>[6]</sup>,肯定了1978年实施免疫规划对控制百日咳的暴发和流行所起的重要作用,实行计划免疫前,百日咳年报告发病率在100/10万至200/10万,每3~5年出现一次流行。20世纪90年代以来,一直稳定在相当低的水平,近年来年报告发病率均在1/10万以下。但是,国内在一些局部地区仍有暴发或疫情反弹;从国内外报告发病率比较和门诊就诊比例推测疫情可能存在漏报;血清学调查显示健康人群免疫水平低;对百日咳的主动监测工作薄弱;国内对成年人发病未引起足够重视;百日咳的实验室检测工作也没有全面开展。因此,专家认为我国百日咳报告病例数可能低估了百日咳发病情况。笔者也注意到,与美国等监测数据明显不同,我国1984~2016年期间报告的百日咳报告病例数没有周期性波动,没有2~5年流行高峰,多次出现5~8年病例数连续下降,甚至显著下降的情况,提示报告病例数可能没有真实反映百日咳的流行情况。

## 3 百日咳检测方法的推广

实际上,因为病例明显减少等原因,前期大多数医院都没有开展或取消了百日咳相关的实验室检测。而近年来,因为对百日咳再现的关注,以及临床实践中逐渐显现的问题,有些医院和疾控部门逐渐恢复了相关检查,为临床诊治提供了明确的证据。百日咳实验室检测方法的推广是发现百日咳病例的可靠保证。国内已经有多家单位报告了基于核酸检测临床诊治百日咳的情况<sup>[7-8]</sup>,也有几家百日咳核酸检测商品化试剂可供研究调

查使用；血清学方法一直是流行病学调查的重要手段，其临床诊断标准备受重视，国内也在积极推进<sup>[9-10]</sup>；作为金标准方法，病原菌分离培养也在越来越多的单位开展起来<sup>[11]</sup>。

#### 4 对百日咳认识的变化

近年来国内临床儿科和疾控部门对百日咳日益重视，也促使广大的卫生人员警惕和重新认识百日咳<sup>[9,12]</sup>。近期有很多关于百日咳临床表现、血清学调查、致病菌分子特征的研究报告刊出。临床医生对该病的警惕性提高，送检增多，势必发现更多百日咳病例。尤其是中华医学会儿科学分会感染学组等近期发布了“中国儿童百日咳诊断及治疗建议”<sup>[10]</sup>，将全球百日咳行动（Global Pertussis Initiative）<sup>[13]</sup>的诊断建议引入国内儿科临床实践，不再将咳嗽超过两周作为百日咳诊断的必要条件，也不再将咳嗽后回声或呕吐视为筛查百日咳的条件，这些改变无疑会改变临床儿科百日咳诊治，发现更多的百日咳病例。

#### 5 年长儿和成人百日咳

当前，国内确诊患儿的年龄分布显示87.8%的患儿还是18月龄以下未完成免疫接种的婴幼儿<sup>[11]</sup>，提示百日咳再现研究中强调的不典型年长儿和成人百日咳在国内还没有得到重视。实际上，绝大多数小婴儿百日咳病例在流行病学上涉及至少1名，或一组年长儿和成人百日咳患者，而这些病例通常没有获得及时诊断和治疗，成为重要的传染源。在局部地区，成人百日咳已经开始受到关注<sup>[14]</sup>。在新的治疗建议<sup>[10]</sup>指导下，这些不典型百日咳病例将被发现和报告，可能会导致病例数大幅度增长。

#### 6 流行菌株抗原性的变异

百日咳疫苗疫苗株多为数十年前的临床菌株。很多国家已经证明目前流行菌株的毒力相关基因型（如ptxA1、ptxP3、prn2或prn缺失等）不同于疫苗株（多为ptxA2、ptxP1、prn1）。澳大利亚2008~2010年的流行菌株主要基因型为prn2/ptxP3

（prn2/ptxP3菌株约在2000年出现），可能因为无细胞疫苗免疫选择的压力下prn2/ptxP3比non-prn2/non-ptxP3的菌株更有选择优势<sup>[15]</sup>。Mooi等<sup>[16]</sup>的研究证实ptxP3菌株比ptxP1菌株的毒性强，荷兰的百日咳再现与ptxP3的出现同步，提示百日咳杆菌通过增加毒素产物和感染的严重程度来适应人群免疫力。美国从1980年以来也发现了类似的流行病学变化，百日咳再现的时间与编码菌毛蛋白的基因突变株及prn缺陷菌株的急剧增多相符<sup>[17]</sup>。国内当前百日咳临床分离株主要为ptxA1型，与疫苗株ptxA2型不符，此外其他6种抗原相关基因型与疫苗株大多一致；ptxP3型菌株虽有发现，但其所占比率不高（5.0%）<sup>[11]</sup>。从大环内酯类抗生素耐药性来看，高达91.9%的菌株体外培养时生长完全不受红霉素的影响，这些菌株为ptxA1/ptxP1型；而敏感菌株主要为ptxA2/ptxP3型。随着国内抗生素管理越来越严格，耐药株可能失去选择优势，无耐药性的强毒力ptxP3型菌株有可能流行开来，加重国内百日咳疫情。

除了上述谈及的原因，百日咳疫苗免疫保护时间有限、既往对疫苗效果的过高估计、疫苗接种的长期人群效应等<sup>[4]</sup>与百日咳再现相关的因素在我国同样存在，也是将来百日咳流行病学变化的影响因素。

综上所述，疫苗效价不足固然与接种后患百日咳和群体百日咳病例增多相关，但综合国内外百日咳疫情变化的情况来看，其影响有限。几个疫苗接种率高的发达国家并没有疫苗效价的问题，此前也都已出现了百日咳的明显增多，尤其美国2012年报告了48277例百日咳病例，死亡20例<sup>[4]</sup>。在分析百日咳流行病学变化时，首先要意识到免疫规划中百白破疫苗接种对控制百日咳暴发和流行的显著作用<sup>[6]</sup>，不能否认疫苗的预防效果。另外，疫苗效价不足是暂时和局部的现象，其对免疫保护效果的影响可以通过追加疫苗接种或加强接种来弥补，可以减小甚至消除其带来的不良后果。卫生工作者应积极加强百日咳发病机制、病原学特征、临床诊治、流行规律和新型疫苗的研究，全面深入地认识百日咳，科学解释和评估百日咳疫情变化，合理分析疫苗效价不足对我国百日咳流行病学的影响和范围，维护和提升公众对疫苗接种的信心。

[参 考 文 献]

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局新闻发言人介绍百白破疫苗效价指标不合格产品处置情况 [EB/OL]. (2017-11-3) [2017-11-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0050/216325.html>.
- [2] 中国疾病预防控制中心. 效价指标不合格的百白破疫苗相关问题解答 [EB/OL]. (2017-11-5) [2017-11-10]. [http://www.chinacdc.cn/yrdgz/201711/t20171105\\_154664.html](http://www.chinacdc.cn/yrdgz/201711/t20171105_154664.html).
- [3] 陈伟, 高志刚, 李永成, 等. 山东2016年非法经营疫苗案件对天津市儿童家长预防接种态度及行为影响调查 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32(7): 881-884.
- [4] Domenech de Cellès M, Magpantay FM, King AA, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution [J]. *Proc Biol Sci*, 2016, 283(1822): 20152309.
- [5] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. [2017-11-14]. [http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/new\\_list.shtml](http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/new_list.shtml).
- [6] 刁连东, 徐爱强, 中华预防医学会. 百日咳免疫预防专家共识 [J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(6): 550-553.
- [7] 黄辉, 邓莉, 肖飞, 等. 儿童百日咳发病特点及诊断中联合呼吸道病毒检测的临床意义分析 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 580-585.
- [8] 许美, 邓继岩. 新生儿百日咳17例临床分析 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(9): 667-669.
- [9] 陈彦香, 王传清, 李乐, 等. 银川地区持续性咳嗽儿童百日咳博德特菌感染临床调查 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(9): 862-865.
- [10] 中华医学会儿科学分会感染学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 568-572.
- [11] Yang Y, Yao K, Ma X, et al. Variation in *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin and virulence-related genotype changes in China (1970-2014) [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138941.
- [12] 许红梅. 儿科医生应高度重视百日咳再现 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 564-567.
- [13] 姚开虎, 邓继岩, 热夏提·达吾提. 百日咳诊断: 现行标准的局限性和 GPI 建议 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 891-895.
- [14] 黄海涛, 高志刚, 刘勇, 等. 天津市2005-2014年成年人百日咳流行特征及相关因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(5): 678-681.
- [15] Diavatopoulos DA, Cummings CA, Schouls LM, et al. *Bordetella pertussis*, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of *B. bronchiseptica* [J]. *PLoS Pathog*, 2005, 1(4): e45.
- [16] Mooi FR. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen [J]. *Infect Genet Evol*, 2010, 10(1): 36-49.
- [17] Souder E, Vodzak J, Evangelista AT, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular detection of pertactin-producing and pertactin-deficient *Bordetella pertussis* [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(1): 119-121.

(本文编辑: 万静)