

疫苗时代疫苗可预防疾病流行病学和临床表现的变化

苏琪茹¹ 姚开虎²

(1. 深圳市儿童医院儿研所, 广东 深圳 518038;
2. 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 / 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] 在高疫苗接种率的国家和地区, 近些年来几种疫苗可预防疾病发病情况再度增多, 如麻疹、水痘、百日咳、流行性腮腺炎等, 引起了广泛关注。研究发现, 这些疾病的临床表现和流行病学特征不同于疫苗使用以前。该文综述疫苗可预防疾病在疫苗使用前后的临床和流行病学特点, 重点介绍我国情况, 希望以此引起临床医生的重视, 提高认识, 加强防控, 促进深入研究。 **[中国当代儿科杂志, 2019, 21(3): 195-198]**

[关键词] 疫苗可预防疾病; 疫苗; 流行病学; 临床表现; 儿童

Epidemiological and clinical features of vaccine-preventable diseases in vaccine era

SU Qi-Ru, YAO Kai-Hu. Department of Pediatric Research Institute, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, China (Yao K-H, Email: jiuhu2655@sina.com)

Abstract: In countries and regions with high vaccination coverage, several vaccine-preventable diseases have been resurged in recent years, such as measles, varicella, pertussis and mumps. Some studies have found that the clinical manifestation and epidemiological characteristics of these diseases were different from those in pre-vaccine era. This article reviewed the clinical and epidemiological features of vaccine-preventable diseases before and after wide immunization implementation, focusing on the situation in China, in order to attract the attention of clinicians, raise awareness, strengthen prevention and control, and promote in-depth research for these diseases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(3): 195-198]

Key words: Vaccine-preventable disease; Vaccine; Epidemiology; Clinical manifestation; Child

疫苗问世前, 儿童通常为传染病的主要发病人群。广泛开展疫苗接种后, 病原体的流行强度降低, 发病人数明显下降, 易感者积累到发生流行的速度减缓, 疾病流行周期可能延长, 甚至部分疾病可通过保持人群的高水平疫苗接种率, 实现病原体循环的阻断和疾病的消除^[1]。通过开展疫苗接种, 天花成为第一个被消灭的人类疾病。但是, 在疫苗高接种率的国家和地区, 近年来几种疫苗可预防疾病发病再度增多, 如麻疹、水痘、百日咳、流行性腮腺炎等, 引起了广泛关注。研究发现, 这些疾病的临床表现和流行病学特征不同于疫苗使用之前。本文综述疫苗可预防疾病在疫苗使用

前后的临床和流行病学特点, 重点介绍我国情况, 希望以此引起临床医生的重视, 提高认识, 加强防控, 促进深入研究。

1 百日咳

疫苗使用前, 百日咳主要的发病人群是儿童, 因为有母传抗体的保护, 婴儿发病风险低。我国传染病监测系统发现, 百日咳疫苗使用多年后, 婴儿成为当前百日咳主要发病群体^[2]。近年来部分经济发达国家发现百日咳发病上升, 发病年龄向青少年和成人转移, 究其原因, 除对百日咳的重

[收稿日期] 2019-01-17; **[接受日期]** 2019-01-21

[作者简介] 苏琪茹, 女, 博士, 助理研究员。

[通信作者] 姚开虎, 男, 研究员。Email: jiuhu2655@sina.com。

视程度增加,监测系统敏感性提高外,越来越多的证据表明,该现象与百日咳疫苗产生的保护作用不持久有关,尤其与保护效果更弱的无细胞百日咳疫苗替换全细胞百日咳疫苗有关^[3]。接种疫苗产生的保护性抗体水平随着时间的推移而衰减,个体恢复易感性,因此青少年或成人发病增多。成人体内的抗体浓度低,婴儿的母传抗体浓度亦低,婴儿失去抗体保护的时间提前,暴露后即成为感染病例^[4]。因此,当前百日咳发病者主要是未完成免疫程序的婴儿,以及抗体水平下降的青少年和成人。

百日咳的症状表现受几方面因素影响,最重要的是发病年龄、既往免疫史或感染史,以及抗生素治疗^[5]。小婴儿的临床症状谱可从轻微症状到重症致死,严重程度与母传抗体的浓度、性别、年龄、感染时体重、暴露菌量、是否母乳喂养有关^[6]。婴儿或成人百日咳病例的临床表现不同于经典儿童病例的临床表现。对于有免疫史或感染史的青少年或成人,临床表现通常不典型,个体之间临床症状差异大,可仅表现为持续性咳嗽^[7]。这些表现容易被患者本人和接诊医生忽略,未被及时诊治的患者成为重要传染源。

2 水痘

包括我国在内,许多国家发现随着水痘疫苗的广泛使用,无接种史的水痘病例和有接种史的突破性水痘发病年龄均出现后移。无疫苗接种史的成人病例的全身症状和体征更加严重,热程和峰值重于儿童,皮肤损害数量更多,恢复所需时间更长^[8-9]。有疫苗接种史的突破性水痘病例,临床表现同样与经典的水痘症状有差异。突破性水痘多见于1剂次疫苗接种史的个体,发生于接种疫苗42 d之后,临床表现通常轻微而不典型,皮肤损害数量多<50个,不伴发热。皮肤损害形态可为水疱,也可为不典型的皮疹,即仅表现为斑丘疹而不会进展为水疱。美国开展的水痘病例主动监测发现,有1剂次疫苗接种史的水痘病例较无接种史的病例相比,皮肤损害数量更少,高热或持续发热的风险低,出现中重度表现或并发症的可能性低;但也有约25%的突破性水痘病例皮肤损害数量超过50个^[10]。Seward等^[11]在美国开

展的社区监测发现,突破性水痘病例同样具有传染性。皮肤损害数量小于50个,有1剂次接种史的病例,传染性是无疫苗接种史的水痘病例的三分之一。若皮疹数量大于50个,传染性与无接种史的病例相当。

3 流行性腮腺炎

流行性腮腺炎病毒主要侵犯腮腺,引起腮腺非化脓性肿大疼痛,也可侵犯各种腺体组织、中枢神经系统及肝、肾、心脏、关节等引起并发症。尤其值得关注的是,青春期后罹患流行性腮腺炎,并发症的严重程度通常更重,>30%男性并发睾丸炎,5%~30%女性并发卵巢炎或乳腺炎,孕早期可致流产。疫苗使用前,≤15岁是流行性腮腺炎的主要发病人群,发病高峰为2~9岁。使用疫苗后,尤其是接种率较低时,病毒在人群中的流行强度降低,未接种者缺少自然感染机会,其易感性保持至青春期乃至成人期,此时发生感染容易出现并发症,尤其是生殖系统并发症发生比例高^[12-13]。北京在2005~2016年监测发现,流行性腮腺炎并发脑膜脑炎发生率为2.9%,睾丸炎为7.9%,胰腺炎为0.7%^[13]。法国暴发疫情的调查发现,成人腮腺炎病例中,8.8%发生睾丸炎^[14]。苏格兰报告一起以成人为主的暴发疫情,5.3%发生睾丸炎^[12]。台湾地区通过监测系统分析,1剂次疫苗接种史者的流行性腮腺炎患者发生并发症和住院的风险是2剂次接种者的1.65倍^[15]。我国部分地区已通过监测发现青春期后人群的流行性腮腺炎发病率增高。北京地区2012年15~19岁流行性腮腺炎病例发病率比2005年增加了132.73%,而其他年龄组下降或保持平稳^[13]。

4 麻疹

我国使用麻疹疫苗后,全国监测系统发现,发病人群的年龄分布逐渐呈现两极化,即疫苗接种针对年龄段人群发病减少,未到接种年龄的小婴儿及成人发病增多^[16]。小月龄婴儿的发病风险增高是因为母亲的抗体来自幼年时期疫苗接种,婴儿获得的母传抗体浓度低,失去抗体保护的时间提前。成人发病与既往接种率低,易感性保留

至成人期有关。

麻疹的临床表现会受到细胞免疫或抗体水平的影响,如有母传抗体的婴儿,近期接受丙种球蛋白或暴露后接种了疫苗或有免疫史者可能出现不典型皮疹表现,甚至不出现皮疹,仅出现上呼吸道感染症状或肺部影像学提示肺炎^[17-18]。我国也报道了这类病例的发生或暴发^[17,19]。这类病例的血清学表现与既往认识也有所不同,IgG抗体快速上升达到高浓度、无IgM产生,提示了机体产生了再次免疫应答^[20]。麻疹病例60%的死因是肺炎,常见于幼儿,而急性脑炎常见于成人。怀孕感染麻疹会增加流产、早产、新生儿低体重和围产期死亡的风险^[21]。因此,麻疹发病年龄分布的变化给临床提出了不同的需求,需要警惕麻疹的临床科室也有所不同。

5 风疹

多数风疹患者临床表现轻微,并发症较少。但妊娠期妇女在妊娠早期(特别是妊娠前3个月)感染风疹病毒,病毒可通过胎盘进入胎儿体内,使正在发育的染色体发生断裂畸变,影响胎儿的器官发育和组织正常分化,导致早产、流产、死胎,或婴儿出生后出现以多器官严重损伤为主要表现的先天性风疹综合征(congenital rubella syndrome, CRS)^[22]。疫苗使用前,风疹的主要发病人群为儿童,至育龄期时已有免疫力。据1980年开展的全国调查,10岁以上人群风疹抗体阳性率均>95%。90年代风疹疫苗在我国上市,作为二类苗在部分省份尤其是东部省份进行推广接种,但接种率较低。2008年风疹疫苗纳入免疫规划,最初几年因疫苗供应不足也影响了接种率。当前调查显示,我国人群的风疹免疫水平已明显不同于疫苗使用前。血清学调查发现,中小学学龄儿童风疹IgG阳性率低至80%,成人低于90%^[23-24]。一些地区的风疹主要发病人群已为成人^[25]。近年来风疹疫情水平较低,未接种疫苗的儿童暴露于风疹病毒的机会小,易感性由此保留下来。在校学生中易感者大量聚集,成为风疹大规模暴发的高风险人群,易感者还在不断累积,有出现风疹和CRS骤升的风险。

通过以上几种疫苗可预防疾病的研究可以看

出,疫苗的使用降低了整个人群的疫苗可预防疾病的发病率,同时,也改变了人群对疫苗可预防疾病的易感性分布。疫苗接种前的婴儿与未接种或接种多年后免疫力降低的青少年和成人成为当前的主要感染发病者。因为免疫水平差别大,患病个体之间临床表现差异也大,较典型病例表现更轻或更重的不典型病例增多,临床容易漏诊误诊,患者难以获得正确的诊治,可能致疫情蔓延。临床医生尤其要注意的是,疫苗的效果不是100%预防个体发病,疫苗的效果主要体现在群体建立的免疫屏障,保护高危个体出现严重并发症和死亡。此外,除了上述提到的疫苗可预防疾病,结核病、白喉、破伤风、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌等疾病在相应疫苗使用后,临床表现和流行病学方面也有不少变化。临床工作者应正确认识疫苗免疫的作用,及时了解相关疾病的流行病学和临床表现变化,以便结合患者的疫苗免疫史和表现进行及时准确的临床判断和处理。

[参考文献]

- [1] Haydon DT, Cleaveland S, Taylor LH, et al. Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge[J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(12): 1468-1473.
- [2] 宁桂军,高源,吴丹,等. 中国2011-2017年百日咳流行病学特征分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(3): 264-267.
- [3] Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(9): 1081-1106.
- [4] Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis - not just for kids[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1215-1222.
- [5] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(2): 326-382.
- [6] Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(suppl 4): S119-S122.
- [7] Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz SB, et al. Clinical manifestations of *Bordetella pertussis* infection in immunized children and young adults[J]. *Chest*, 1999, 115(5): 1254-1258.
- [8] Wallace MR, Bowler WA, Oldfield EC 3rd. Treatment of varicella in the immunocompetent adult[J]. *J Med Virol*, 1993, Suppl 1: 90-92.
- [9] Moore ZS, Seward JF, Watson BM, et al. Chickenpox or smallpox: the use of the febrile prodrome as a distinguishing characteristic[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(12): 1810-1817.
- [10] Chaves SS, Zhang J, Civen R, et al. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics,

- 1997-2005[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 Suppl 2: S127-S131.
- [11] Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study[J]. *JAMA*, 2004, 292(6): 704-708.
- [12] Willocks LJ, Guerdinain D, Austin HI, et al. An outbreak of mumps with genetic strain variation in a highly vaccinated student population in Scotland[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(15): 3219-3225.
- [13] Ma R, Lu L, Zhou T, et al. Mumps disease in Beijing in the era of two-dose vaccination policy, 2005-2016[J]. *Vaccine*, 2018, 36(19): 2589-2595.
- [14] Vygen S, Fischer A, Meurice L, et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013[J]. *Euro Surveill*, 2016, 21(10): 30156.
- [15] Chen CC, Lu CC, Su BH, et al. Epidemiologic features of mumps in Taiwan from 2006 to 2011: a new challenge for public health policy[J]. *World J Pediatr*, 2015, 11(2): 141-147.
- [16] 苏琪茹, 郝利新, 马超, 等. 中国 2015-2016 年麻疹流行病学特征分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(2): 146-151.
- [17] 连志勇, 安向东, 于文博, 等. 高校一起成人非典型麻疹暴发疫情的调查分析 [J]. *疾病预防控制通报*, 2015, 30(2): 76-78.
- [18] 李晓华, 张凯宇, 娄丽新, 等. 以肺炎为主要表现的 21 例成人非典型麻疹临床分析 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(2): 152-154.
- [19] Ma R, Lu L, Zhangzhu J, et al. A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage and evidence of prior immunity among cases, Beijing, P.R. China[J]. *Vaccine*, 2016, 34(15): 1853-1860.
- [20] Cui A, Mao N, Wang H, et al. Importance of real-time RT-PCR to supplement the laboratory diagnosis in the measles elimination program in China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0208161.
- [21] Orenstein WA, Markowitz LE, Atkinson WL, et al. Worldwide measles prevention[J]. *Isr J Med Sci*, 1994, 30(5-6): 469-481.
- [22] Toizumi M, Vo HM, Dang DA, et al. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: a review of our experience in Vietnam[J]. *Vaccine*, 2019, 37(1): 202-209.
- [23] Meng Q, Luo J, Li L, et al. Rubella seroprevalence among pregnant women in Beijing, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 130.
- [24] 孙晓冬, 任佳, 汤素文, 等. 2014 年上海市医务人员麻疹、风疹及流行性腮腺炎血清学特征研究 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(2): 169-174.
- [25] Wang C, Zhu Z, Xu Q, et al. Progress towards rubella elimination after implementation of rubella immunization for over 20 years in Shandong province, China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17982.

(本文编辑: 万静)