

白喉疫苗

WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注的是疫苗在大规模免疫规划中的使用。范围有限的免疫接种（多为私营部门开展）对国家免疫规划来说是一个很好的补充，但不是这些政策文件的重点。WHO 的立场文件归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件在发布前经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界和科学媒体。

概要和结论

白喉是由能够产生外毒素的白喉棒状杆菌（以下简称白喉杆菌）引起的急性病。细菌毒素可以引起产生上呼吸道阻塞性假膜（哮吼）或损伤心肌及其他组织，从而致病和致死。历史上许多国家都发生过以儿童为主的白喉大流行。在白喉呈地方性流行的国家，该病多为散发病例或小规模爆发。尽管大多数的白喉杆菌感染为隐性或临床症状相对较轻，但其病死率高（>10%），即便在最近的爆发中亦是如此。

白喉疫苗的成份是白喉类毒素，即经处理的白喉毒素，可以诱生具有保护作用的抗毒素。自 1974 年 WHO 扩大免疫规划（EPI）开始时，白喉类毒素与破伤风和百日咳疫苗组成的联合疫苗（DTwP）就被包括在内。在 1980~2000 年期间，白喉的总报告病例数减少幅度>90%。基础免疫程序完成后平均保护时间为 10 年左右。保护性免疫在接触产毒的白喉杆菌后会得到加强。如不能通过此自然途径获得加强免疫，对婴儿期后及小学低年级儿童需进行白喉类毒素的加强免疫，以便维持保护性免疫力。

白喉在 EPI 疫苗覆盖率低的国家仍是一个严重的儿童健康问题。当 EPI 疫苗覆盖率高、自然加强免疫低时，正如大多数发达国家的情况，大部分成人由于保护性免疫力逐渐降低而变得对白喉易感。

白喉的发生反映出国家儿童免疫规划的覆盖率不够。为此，必须确定影响疫苗最佳使用的障碍，采取有力措施，提高免疫接种率。

免疫覆盖率高的国家，白喉不再成为地方性流行病，所以其 3 针基础免疫程序应加上至少 1 针加强免疫。为预防成人白喉（和破伤风），有必要对处于某些流行病

学环境的成人每 10 年免疫 1 次，以保持免疫力。应特别关注卫生保健人员白喉疫苗的再免疫问题。

为进一步提高人体对白喉的免疫力，在受伤后预防破伤风时应接种白喉破伤风联合疫苗，而不是仅用破伤风类毒素疫苗。

所有国家都应进行适当的流行病学监测，以保证能尽早发现白喉爆发，并具有能准确鉴定产毒白喉杆菌的实验设施。

国家或地区应具备有足够的白喉抗毒素，以用于白喉病例的治疗。

背景

历史上白喉一直是最令人恐怖的儿童期疾病之一，该病的爆发具有破坏性。虽然大多数感染为隐性或临床症状相对较轻，但许多患者死于由喉白喉引起的呼吸道阻塞或中毒性心肌炎。19 世纪 80 年代在欧洲和美国发生的白喉大流行期间，一些地方的病死率高达 50%。在第一次世界大战期间，欧洲的病死率下降到了 15%，主要原因是普遍使用了抗毒素治疗白喉。在第二次世界大战期间白喉肆虐欧洲，1943 年有 100 万人患病，5 万例死亡。据估计在 20 世纪 80 年代大量使用白喉类毒素以前，在发展中国家每年约有 100 万病例，5 万~6 万例死亡。即使在近几年，在地方性流行区，白喉的报告病死率仍超过 10%。

人是白喉杆菌的唯一天然宿主。白喉仅通过飞沫和密切接触传播。高传染性皮肤白喉在热带地区的一些地方常见。在温带气候的地方多数病例发生在寒冷季节，而在温热带气候的地方一年四季均有传播发生。在白喉仍呈地方性流行的国家，该病主要影响学龄前儿童和学龄儿童。在大多数工业化国家白喉已无地方性流行或非常罕见。然而，保持儿童和成人的疫苗高接种率仍十分重要，这一点已从世界许多地方白喉的爆发中得到了印证，尤其是 20 世纪 90 年代发生在前苏联的白喉大流行。

病原体与疾病

白喉杆菌是细长、棒状、革兰氏阳性杆菌，有 4 个生物型（重型、*belfanti*、轻型、中间型）。除细菌外毒素外，细胞壁成份如 O 和 K 抗原，在白喉的致病性中均具有重要作用。所有棒状菌属的热稳定性 O 抗原都相同，而热不稳定 K 抗原，则因菌株不同而有差异，因而可用于鉴别菌株。同时，K 抗原对于粘膜吸附很重要，侵袭性是由索状因子（毒性糖脂）介导的。白喉杆菌最重要的毒力因子是外毒素，外毒素是由噬菌体介导、细菌染色体编码的高度保守性多肽。在宿主细胞外，外毒素的活性很低，但通过非毒性片段 B 粘附并进入细胞后，毒性片段 A 解离，通过抑制细胞蛋白合成杀死细胞。白喉外毒素可引起局部和全身细胞死亡。

多数情况下，白喉易感者感染后只引起一过性的咽部带菌而不发病。由皮肤伤

口污染可引起皮肤白喉，偶尔会引起呼吸道以外的粘膜感染。皮肤和粘膜损伤是重要的感染源，偶然会引起全身性病理反应。呼吸道白喉的症状一般在 1~5 天的潜伏期后出现，疾病发作较慢，以中度发热和轻度的渗出性咽炎为特征。严重病例在喉部逐渐形成所谓的假膜，具有典型的不对称的灰白色外观并与深层组织紧密附着。假膜可扩展到鼻腔和喉头，引起呼吸道阻塞。喉白喉有时可无咽部症状，是常常需实行气管切开术的急症。经粘膜（或皮肤）损伤处吸收的外毒素可引起心肌、肾脏以及神经系统等器官的毒性损伤。

毒素吸收的程度主要取决于粘膜损伤的程度。下述由 WHO 确定的临床情况与毒素诱导引起全身性疾病的危险性增加有关：（1）卡他型：咽部红肿，无假膜；（2）滤泡型：咽部和扁桃体上有渗出物斑；（3）扩散型：有覆盖扁桃体和咽后壁的假膜；（4）混合型：病变累及一种以上解剖部位，如喉和皮肤等。

在 19 世纪 90 年代抗毒素问世以前，一些白喉爆发的病死率达到或超过了 50%。在发达国家偶尔发生白喉时，通过使用抗毒素、实施气管切开术以及现代化的重症监护医疗设施等可使病死率大幅度降低，但发展中国家的病死率依然很高。

在爆发期间依据典型的假膜性咽炎可做出可靠的临床诊断。虽然强烈推荐对可疑病例进行实验室检查，但在等待试验结果时应及时进行治疗。细菌培养是病原学诊断的可靠依据。用于培养的样品最好从粘膜损伤的边缘采集，并接种于适当选择的培养基。对可疑菌落采用免疫沉淀反应检测是否产生毒素。白喉杆菌的确定不应根据以传统染色方法对采自可疑损伤处标本的涂片的直接显微镜检查，而应采用 PCR 技术检测白喉毒素基因。

为减少并发症和死亡率，对白喉必须进行及时治疗，治疗的主要手段是肌肉或静脉注射白喉抗毒素¹。抗生素（青霉素或红霉素）对外毒素引起的病变不起作用，但可限制细菌的增长和缩短临床症状消失后带菌的持续时间。

保护性免疫反应

对严重的局部疾病和全身性疾病的免疫主要依赖于抗毒素抗体 IgG，而对带菌和轻型局部疾病的型特异性保护是诱生抗细胞壁变异性 K 抗原的抗体。细胞免疫也可能起保护作用。然而，有时感染不会诱导保护性免疫。

循环抗毒素的水平在 0.01 IU/ml 以下时没有保护，在 0.01 IU/ml 时有部分保护， ≥ 0.1 IU/ml 时有完全保护，1.0 IU/ml 的抗毒素水平与长期的保护性免疫相关。抗毒素能够通过胎盘，新生儿出生后头几个月可获得被动免疫。

对白喉敏感者皮内注射微量白喉毒素后（锡克氏试验）通常会出现红晕、直径

¹ Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

至少在 1 cm 的硬结。此皮肤试验现在已经被免疫学血清标志物所取代，但后者需要在专业的实验室进行分析。

不推荐将白喉抗毒素用于白喉的预防。

白喉疫苗

许多国家都可以生产白喉疫苗（白喉类毒素）。常用的生产流程是用液体培养基培养产毒的白喉杆菌，对含外毒素的培养上清进行灭菌，用甲醛处理外毒素使其变成类毒素，然后用铝佐剂吸附，对于不含无细胞百日咳疫苗成份（aP）的多剂量瓶装疫苗，加入硫柳汞作为防腐剂。一些国家已制备了无硫柳汞的单剂量疫苗。在生产流程的每一步都要进行效力试验和无菌试验。终产品白喉类毒素（D）要进行效力试验、毒性试验和无菌试验。类毒素的浓度以絮状单位（Lf）来表示，絮状单位是以能结合 1 个单位的国际参考抗毒素的类毒素量来确定的，而白喉类毒素的效力试验是通过测定已免疫豚鼠的中和抗毒素的量来确定，以国际单位（IU）来表示的。例如，按照WHO规程²，用于儿童免疫的白喉疫苗的效力试验每人用剂量不应低于 30IU。较低效力的白喉疫苗用于 7 岁儿童和成人免疫。降低白喉类毒素效力可减轻注射部位的不良反应，但已足以诱导少年和成人的抗体反应。

目前已有许多白喉类毒素的产品，包括与破伤风类毒素（T）组成的联合疫苗（DT）、与破伤风类毒素和百日咳疫苗组成的联合疫苗（DTP），其中的百日咳疫苗为百日咳全菌体（wP）或无细胞百日咳疫苗成份（aP）。白喉类毒素也可与其他疫苗抗原联合，如乙型肝炎疫苗和 b 型流感嗜血杆菌疫苗。含白喉类毒素的疫苗应在 +4℃（2~8℃）保存。已冻结的疫苗不能使用。疫苗接种方式为只能肌肉注射。

白喉和破伤风类毒素一般在 6 周龄以下的婴儿中能诱导很好的免疫应答，但只推荐将 DTwP 或 DTaP 用于 ≥6 周龄的婴儿，以便提高对百日咳成份的免疫应答。基础免疫 3 针白喉类毒素以后，所有婴儿均可产生达到保护水平的抗毒素。成人基础免疫后可产生类似或更好的免疫应答。

白喉类毒素保护效果的大多数证据源自白喉爆发的地区。20 世纪 90 年代在前苏联国家流行期间的病例对照研究表明，3 针或 3 针以上俄罗斯生产的类毒素在 15 岁以下儿童的保护效果为 95.5%（92.1~97.4%），接种 ≥5 针的保护效果上升到 98.4%（96.5~99.3%）。

不同国家推荐的白喉疫苗免疫程序各不相同。按照 WHO/EPI 免疫程序，含白喉类毒素的 DTwP 或 DTaP 的基础免疫为 3 针，第 1 针从 6 周龄开始，最小间隔 4 周。在条件允许时，完成基础免疫后可进行加强免疫。许多国家的免疫规划包括 1~2 针加强免疫，如 2 岁加强第 1 针，4~7 岁加强第 2 针。

² Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. WHO Technical Report Series No. 800, 1990, Annex 2; Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003). WHO Technical Report Series No. 927, 2005, Annex 5.

对以前没有接种过疫苗的1~7岁儿童，推荐2针免疫，间隔2个月，在6~12个月后用DTwP或DTaP进行第3针免疫。对较大年龄的儿童、青少年及成人使用dT联合疫苗进行基础免疫，推荐2针免疫，间隔1~2个月，在6~12个月后免疫第3针。在低地方性流行区或非流行区完成基础免疫后约10年应进行加强免疫，以后每10年加强一次。应对卫生保健人员予以特别关注，因其职业可能接触白喉杆菌。间隔25~30年后接种疫苗仍能诱导加强免疫，所以在加强免疫延误后无需再进行重复的基础免疫。为进一步加强对白喉的免疫力，在受伤后接种DT预防破伤风，而不是仅用T。

遗憾的是白喉感染并非总能诱导保护免疫。因此，白喉患者在恢复期应给予类毒素以完成主动免疫接种。

疫苗保护的持久性

20世纪80年代的血清学研究表明，至少在欧洲和美国，大部分成人对白喉敏感。由于儿童免疫程序的不同、从军期间进行了加强免疫、对产毒白喉杆菌的自然暴露以及血清学检测方法的差异等因素，难以对这些资料进行国际间的比较。然而，易感性有随年龄增长而增加的普遍趋势，在多数工业化国家约一半成人对白喉易感。儿童期免疫接种率高(>70%)而形成的群体效应，可以部分解释为什么在发达国家成人白喉爆发相对罕见。然而，由于基础免疫不完全、疫苗免疫原性降低、或类毒素诱导的保护的持久性有限等因素，在婴儿免疫覆盖率高的国家依然有白喉的爆发。近期发生在非洲、亚洲、欧洲和南美的爆发特征就是成人病例比例高。1990~1997年发生在前苏联国家的流行，报告病例为157 000例，其中成人病例占38%~82%。而至少到1986年，这些国家中的大多数儿童免疫覆盖率很高，其中包括在14~16岁的加强免疫。

不良事件

白喉类毒素是现有最安全的疫苗之一。严重不良反应罕见，目前尚无由白喉成份引起过敏反应的报道。注射部位的局部反应较常见，但报告的反应率差别很大(<10%~>50%)。不良事件发生的频率因接种史、免疫前白喉抗毒素水平、类毒素接种剂量等因素而不同。同时，白喉类毒素的局部反应有随免疫次数的增加、与TT联合或与TT和百日咳联合而增加的趋势。在抗毒素水平较低的成人，加强免疫时接种12Lf的白喉类毒素，其局部反应比接种2Lf的白喉类毒素高。基于这样的观察结果，对7岁儿童推荐使用低剂量白喉类毒素。临床试验表明婴儿的基础免疫用DT和DTaP的局部和全身反应相似。DTaP作为加强免疫时，1~2%的疫苗接受者出现较大的局部反应。

WHO对疫苗的总的立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应符合现行WHO的质量要求³；安全并在所有目标人群中使用后能显著影响疾病的传播；如拟在婴儿或低龄儿童中使用，应能较方便地适应国家儿童免疫计划所规定的免疫程序和时间；如与其他疫苗同时使用，应不会显著干扰这些疫苗诱导的免疫应答；配制的疫苗适合普通的技术限制要求，如冷藏和贮存能力；针对不同的市场制订合理的价格。

WHO 关于白喉疫苗接种的立场

白喉疫苗应符合上述所有 WHO 对疫苗的总的要求。

1980~1990 年间，全球 DTP3 的平均基础免疫覆盖率从 40% 上升到了 70% 以上。尽管数字并不十分确切，白喉报告病例从 1980 年的 98 000 例 减少到了 2000 年的 9 000 例，报告病例数的大幅度减少很可能是强化 EPI 的结果。然而，尽管全球的免疫努力富有成效，仍有一些国家，尤其是在撒哈拉南部非洲，出生人群的 DTP3 免疫覆盖率低于 50%。这些地区白喉的发病率和死亡率高得令人难以接受。对这些国家重要的是提供足够的支持，以清除现有的影响疫苗有效发放的障碍。

多数情况下，白喉类毒素是以固定的、与其他疫苗联合的形式使用的。儿童接种一般用 DTwP 或 DTaP，为减少注射次数，常与其他抗原如 b 型嗜血流感杆菌、脊髓灰质炎和乙型肝炎疫苗同时联合使用。只要不良事件仍不常见，并能保证每一种抗原成份的免疫原性，这就是一个积极的进展。婴儿的基础免疫推荐从 6 周龄开始，免疫 3 针，间隔至少 4 周。

一些发达国家的局部白喉爆发，印证了维持儿童高免疫覆盖率的重要性以及成人白喉免疫力不稳定的特征。在通过接触循环产毒白喉杆菌不再能获得充分的自然加强免疫的地区，成人免疫力的下降很可能变得更快。

为补偿不能通过自然加强来获得免疫力，发达国家应在婴儿免疫程序中加上儿童白喉的加强免疫。在流行病监测、免疫学和免疫规划的基础上确定加强免疫的最佳时间和免疫次数。12 月龄、入学时、离校前都是可供选择的进行加强免疫的时间。除这些儿童免疫外，生活在地方性低流行区或非流行区的人可能需要按每 10 年的间隔进行加强免疫，以便保持终身免疫保护。正如 1991~1997 年的流行所证实的，疫苗覆盖率下降到临界点以下时白喉就会死灰复燃。对于白喉和破伤风的预防，选择成人剂量的白喉类毒素与破伤风类毒素的联合疫苗（dT）是合理的。此联合疫苗局部反应的发生率轻微增加应不会阻碍其用于受伤后对破伤风的标准预防。

白喉类毒素是目前已在全球范围内使用的最古老的疫苗之一。其生产工艺相对简单，因而可低价购得。尽管接种后的局部反应常见，但疫苗接种的利远大于弊。然而，随着现在推荐免疫针次的增加，疫苗的反应原性也很可能增加。进一步纯化

³ 欲获取文件 WHO/VSQ/GEN/96.02 可按以下地址联系： the IVB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland 或查阅以下网址：<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>

存在于类毒素中的无关蛋白有助于解决这一问题，但未来的最佳疫苗应该能以最少的接种次数来提供更持久的保护。

(Weekly Epidemiological Record. No.3, 2006, pp. 24-32)