

水痘疫苗

WHO 立场文件

世界卫生组织已经通过全球疫苗和免疫规划（global programme for vaccines and immunization, GPV）已经为扩大免疫规划（Expanded Programme on Immunization）的有关疫苗提供了信息和建议。依照其全球职责，GPV在当前的免疫规划领域内起着推广标准化的作用，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。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用；以个体保护为目的的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。这些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

水痘是一种急性、高传染性的病毒性疾病，在全世界范围内都有传播。儿童期发病的病例大多数病情都比较轻，成人水痘却往往病情较重。尤其对于新生儿或免疫功能低下者来说，水痘可能是致命性疾病。致病原为水痘-带状疱疹病毒（Varicella-zoster virus, VZV），鲜有遗传变异性，也没有动物宿主。感染后，病毒潜伏于神经中枢，待以后再激活时，VZV会引发疱疹（带状疱疹），该病好发于老人以及免疫功能低下者。尽管通过注射水痘-带状疱疹免疫球蛋白或进行抗病毒治疗可以预防或改善个体发病，但是，若想完全控制水痘只能依靠大范围疫苗接种。基于减毒的VZV Oka株的水痘疫苗在1974年就已经上市了，该疫苗安全、有效、具有较好的成本-效果比，为一些工业化国家将其引进儿童免疫规划提供了保证。人群观察研究发现，免疫健全者在儿童期接种疫苗后20年（日本）和10年（美国）有90%以上的人仍能被保护而不得水痘。

有关水痘疫苗的某些信息尚不完整，比如未自然感染病毒的情况下疫苗预防水痘和带状疱疹的持续时间，儿童疫苗免疫在不同接种率水平的流行病学影响，对于有水痘病史的成人和老年人接种疫苗的预防效果，这些问题尚需进一步研究。此外，有些信息如发展中国家水痘和带状疱疹疾病负担、续发感染的发病率及其影响等还几乎是未知数。然而在疫苗可预防疾病中，大多数发展中国家还不可能将水痘列为优先重点疾病。

决策者在决定是否将水痘疫苗列入常规免疫规划时，应将水痘与其他竞争稀缺资源的卫生问题相比较，考虑其流行病学及对公共卫生和社会经济的影响程度。以下建议是根据目前的证据提出的，如得到新的信息，将予以修改：

- 大多数发展中国家都存在着其他能导致更高发病率和死亡率的疫苗可预防疾病，水痘疫苗不是纳入国家免疫规划的重点考虑疫苗。

- 在一些国家，水痘已成为相对严重的公共卫生和社会经济问题，且可负担得起疫苗、并维持高水平接种率（85%-90%），则可考虑对儿童开展常规水痘疫苗接种。（如儿童接种率较低，理论上会改变疾病的流行病学特征，大年龄儿童和成人的重症病例数会增加。）
- 另外，在任何国家，都可以给没有水痘病史的青少年和成人接种水痘疫苗，特别是那些感染或传播风险高的人群。由于不影响儿童期暴露于VZV风险，在青少年和成年人中接种疫苗不会引起流行病学特征的变化。

背景

公共卫生方面

水痘呈全球分布，是一种高传染性病毒性疾病。在北半球温带地区，以冬末春初多见。若家庭接触者易感，续发率可近90%。致病原为水痘-带状疱疹病毒（Varicella-zoster virus, VZV），通过空气飞沫或直接接触传播。通常病人在出疹前几天至疱疹结痂期间都具有传染性。一旦易感人群中出现病例，就难以预防爆发流行的出现。因为亚临床感染很少，所以大多数人都患过此病。有时临床症状较轻，不易被识别或被误诊。因此，温带地区即便没有水痘病史，成年人血清学检测大多数呈阳性。

在温带气候的条件下，绝大多数都在10岁以前发病。在热带地区的一些国家，成年人血清学检测为阴性的占相对较大的比例，对这些地区的流行病学情况还不十分了解。水痘的临床特点为小疱皮疹伴瘙痒、通常起始于头面部，早期伴有发热和不适。随着皮疹逐渐分布于躯干和四肢，最早出现的小疱疹干枯。一般7-10天所有结痂可消失。

虽然水痘通常是一种良性的儿童期疾病，也很少被定为严重的公共卫生问题，但是病程中有时会并发VZV诱导的肺炎或脑炎，有时会导致永久的后遗症或死亡。疤痕可能是小疱继发细菌感染所致，并且这种感染也可能会导致坏死性筋膜炎或败血症。在美国和加拿大，并发侵袭性A型链球菌感染病例越来越多。其它严重的临床表现包括VZA导致的肺炎（常见于成人），罕见的先天性水痘综合症（怀孕前20周内感染水痘而致）和母亲产前5天到产后48小时期间患水痘而导致的新生儿围产期水痘。对于免疫缺陷者，包括HIV感染者，水痘病情往往较重，并且带状疱疹会复发。对于采用系统性类固醇治疗方法治疗哮喘的儿童来说，偶尔也会发生严重的致命的水痘。一般说来，水痘导致的并发症以及死亡较常见于成人而非儿童。健康成年人的病例-死亡比（每10万病例的死亡数）高出5-9岁儿童的30-40倍。因此，若要将水痘疫苗纳入免疫规划，必须保证高水平的免疫覆盖率，以防止流行病学特征的改变，导致成人发病率增高。

大约10%-20%的病例在以后会出现沿神经“皮节”分布、成簇状的疼痛的小疱疹，即带状疱疹。大多数带状疱疹发生在50岁以上或免疫功能低下的人群。这也是HIV阳性者相对常见的并发症。带状疱疹有时会导致永久性神经功能损害，如颅神经麻痹和对侧肢体偏瘫，或者带状疱疹眼炎后的视觉损害。近15%的带状疱疹患者都会出现患处疼痛或麻木，症状持续至少几周，有时甚至是永久性的（带状疱疹后神经痛）。恶性肿瘤患者、AIDS或其它免疫缺陷的患者会出现播散性带状疱疹，有时会致命。带状疱疹患者可传染无免疫力的接触者，使之发生水痘。

病原体

VZV属疱疹病毒科，为双链DNA病毒。目前已知仅一种血清型，人是其唯一自然宿主。病毒通过鼻咽部粘膜进入人体，几乎总会使易感个体发病。潜伏期通常为14-16（10-21）天。水痘出现之后，病毒停留在感觉神经中枢，以后再激活时可发生带状疱疹。在诊断性检测时使用病毒膜蛋白和糖蛋白血清抗体，但抗体存在并不表示具有免疫力，尤其是对带状疱疹来说。和其它人类疱疹病毒一样，核苷类似物如阿西洛韦可以抑制VZV复制，但其有效性不如对单纯疱疹。

免疫应答

几乎所有免疫功能正常者在自然感染后都会对水痘产生终身免疫。新生儿在头几个月里会从具有免疫力的母亲那里被动获得抗体保护。未免疫的个体在病毒感染3天内通过注射水痘-带状疱疹免疫球蛋白可以获得暂时性保护。患水痘期间获得的免疫力既不能防止可能的VZV感染，也不能预防带状疱疹病毒随后的再激活。虽然可以很方便地利用抗体检测来提示先前感染或接种疫苗的免疫反应，但是，测不出VZV抗体并不能认为该个体易感，因为其对应的细胞介导免疫可能依然是完整的。另外，55-65岁的人群中大约20%尽管有抗体，但并没有检测到细胞介导性的VZV免疫。带状疱疹与VZV特异性T细胞水平的降低密切相关，并且带状疱疹会再激活特异性T细胞反应。

应用疫苗控制的理由

除了疫苗接种，似乎没有其它措施可以控制水痘在易感人群中的传播或发病。水痘-带状疱疹免疫球蛋白和抗疱疹病毒的药物非常昂贵，主要用于暴露后预防或对发生严重疾病风险高的人群的治疗。由于极具传染性，几乎世界上所有孩子或年轻人都经历过水痘。从1990年至1994年（未使用水痘疫苗），美国每年大约发生400万水痘病例，其中约1万人需要住院治疗，100人死亡。尽管通常不认为水痘是一个重要公共卫生问题，但是水痘可影响所有儿童，而要照顾儿童就会引起家长误工，因此工业化国家不应低估这种疾病在社会经济方面的影响。

最近上市的水痘疫苗已证明是安全、有效的。从社会的角度来看，美国最近的成本-效益分析指出常规水痘疫苗接种节省的资金5倍于投资。甚至仅考虑其直接成本，效益也几乎能够平衡成本。发展中国家还没有类似的研究。然而，各国社会组织的不同对于水痘在社会经济学方面的影响似乎并不那么重要。而另一方面，在高HIV感染率的地区，水痘和带状疱疹的公共卫生影响正在增加。

目前尚没有相关文献证明给儿童或成人接种水痘疫苗能预防带状疱疹。但是在这方面，一些适应症研究的结果（包括对某些免疫缺陷者进行疫苗接种的研究结果）是令人鼓舞的。如果能够证明该疫苗能够预防普通人群患带状疱疹，那么该疫苗的公共卫生和社会经济影响将会显著增强。工业化国家由于免疫功能低下或老年人带状疱疹并发症而造成的医疗护理方面的花费相当大，并有文献证明HIV感染者带状疱疹的发病率正在上升。

水痘疫苗

最近上市的水痘疫苗是以VZV的Oka株为基础的，通过在不同细胞中连续繁

殖已经减弱了毒力。对来自该毒株的不同的减毒活疫苗进行了广泛研究，并在日本、韩国、美国和欧洲的一些国家上市使用。有些疫苗配方已经获准用于9月龄的婴儿和老人。

接种1次上述疫苗后，95%的健康儿童都能出现血清阳转。从流行病学和后勤支持方面来看，12-24月龄是接种水痘疫苗的最佳年龄。日本和其它几个国家认为无论年龄大小，接种一次就足够了。美国推荐青少年和成年人接种两次，间隔4-8周，结果第一次和第二次接种后分别有78%和99%血清阳转。13岁以下的儿童仅接种一次。

对一些与美国上市的疫苗配方不同的水痘疫苗进行了小规模的研究，发现在接触VZV3天内接种疫苗，暴露后的保护效力预期至少达到90%。接种过疫苗的水痘患者（水痘“突破病例”，“break-through varicella”）的病情比未接种过疫苗者要轻得多。需要对目前已获许可的疫苗进一步开展暴露后效力的研究，尤其是在爆发流行时。

在不同部位、用不同的注射器同时接种水痘疫苗和其它疫苗与间隔几周接种这些疫苗具有相同的安全性和免疫原性。然而若用麻疹-腮腺炎-风疹-水痘联合疫苗，为达到单价疫苗的同样效力，就需要增加水痘病毒量。多价疫苗目前尚未获得上市许可。

正如日本的经验所证明的那样，接种水痘疫苗产生的免疫力会持续10-20年。在美国，儿童期接种水痘疫苗，有70%-90%可获得免疫保护，免疫后7-10年有95%以上可预防重症水痘发生。对发生在某日托中心的水痘爆发流行的研究发现，已上市的疫苗预防重症水痘的效力为100%，预防全部疾病的效力为86%。未接种的易感儿童的罹患率为88%。很可能对带状疱疹也有一定的保护作用，但这一点尚未得到证明。然而，在美国和日本，疫苗的覆盖率相当有限，野生型VZV的持续循环可能会导致疫苗接种后自然加强免疫。因而，较难估计单纯疫苗接种产生的长期保护作用。

为了避免疫苗诱发的播散性水痘病例的发生，目前禁止给免疫功能低下者（包括HIV感染者）接种水痘疫苗。但是正在对无症状、CD4计数大于1000的 HIV感染儿童评估疫苗的安全性。并且，对VZV阳性的骨髓移植患者多次接种灭活水痘疫苗的研究，发现其带状疱疹的严重程度有所降低。此外，在严格监督下开展的一些试验，对白血病缓解期的病人，化疗前的实体肿瘤患者以及等待移植的尿毒症患者接种了疫苗。大多数病例接种1-2次均能引起较高程度的保护作用，仅伴有轻微的副反应。这些病人带状疱疹发生率明显降低。

疫苗相关的不良事件

健康儿童接种疫苗的不良效应仅表现为接种后几小时内注射部位的红肿（27%），有些受种者（<5%）在4周内会出现伴有皮疹的轻微的水痘样疾病。在对900名健康儿童和青少年的安慰剂对照研究中，仅发现接种部位的疼痛和发红。已具有免疫力的人群接种疫苗耐受性也很好。接种疫苗后有少数人出现轻微的带状疱疹，这说明目前使用的疫苗株可能会潜伏下来，并伴有之后再激活的风险。自从疫苗在美国上市后，已分发使用1000万剂，疫苗不良事件报告系统（VAERS）收到过接种水痘疫苗后出现脑炎、共济失调、肺炎、血小板减少症、关节病和多形性红斑的报告。这些事件可能与接种疫苗没有因果关系，而且与自然感染后出现的情况相比，这些事件的发生率要低得多。

水痘疫苗接种禁忌症

禁忌症包括对任何疫苗成分（包括新霉素）的过敏史，妊娠（因为理论上对胎儿有害；疫苗接种后4周内应避免妊娠），患有严重疾病及任何类型的晚期免疫功能失调。除了患有急性淋巴细胞性白血病而处于稳定期的患者外，正接受系统性类固醇治疗（成人>20mg/天,儿童 >1 mg/kg/天）也被认为是水痘疫苗接种的禁忌。家庭成员密切接触者中有先天性免疫功能失调者也是疫苗接种的相对禁忌。幸运的是，如果免疫功能低下者误接种了疫苗，可以使用水痘带状疱疹免疫球蛋白和抗病毒药物。在接种疫苗前5周内或接种后3周内输全血、血浆或使用免疫球蛋白可能会降低疫苗的效力。由于理论上出现Reye综合症的危险，所以建议在接种疫苗后6周内不要使用水杨酸盐。

WHO 对新疫苗的总的立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应当：

- 符合GPV政策条文在疫苗质量方面所规定的质量要求¹；
- 安全并能显著影响所有目标人群中疾病的传播；
- 如果拟在婴儿或幼儿中使用，应当能较方便地适应国家儿童免疫规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 对水痘疫苗的立场

就目前工业化国家使用水痘疫苗的情况来说，水痘疫苗似乎已满足以上提到的WHO要求。然而从全球整体来看，在价格和储存方面还存在限制条件。例如，目前可获得的一种疫苗要求在-15℃条件下储存，并且在稀释后30分钟内使用。

由于每个儿童都会感染水痘，结合社会经济方面的影响（每个病例有较高的间接成本），对温带地区的工业化国家来说，水痘相对比较重要。估计在这些地区通过儿童常规免疫来预防疾病是经济有效的。有限的血清流行病学研究提示热带地区成人的水痘易感性要高于温带地区。所以，从公共卫生的观点来看，热带地区的水痘预防要比先前认识的更重要，特别是在HIV高度流行地区。水痘在全球的总的的影响还需要进一步研究。另外，在大多数发展中国家，其它新型疫苗，包括乙型肝炎、轮状病毒、b型流感嗜血杆菌结合疫苗以及肺炎球菌疫苗对公共卫生会有更大的潜在影响，比水痘疫苗更为重要。所以，当前WHO并不建议发展中国家将水痘疫苗纳入常规免疫规划。

水痘疫苗可以应用于个体以保护易感的青少年和成年人，或者应用于群体，作为国家免疫规划的一部分为所有儿童提供接种。对青少年和成年人的免疫接种将保护高危个体，但在群体水平上不会对疾病的流行病学产生显著的影响。而另一方面，水痘疫苗列入常规免疫而广泛应用于儿童时将会对疾病的流行病学产生

¹ 未出版文件：WHO/VSQ/GEN/96.02. 欲获取者可与以下地址联系：GPV documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland

显著的影响。如果能够维持疫苗高接种率，那么这种疾病最终将消失。如果仅能达到中等程度的覆盖率，流行病学特征将会发生变化，大年龄的儿童和成人患病人数会增加。所以，儿童常规接种水痘疫苗应强调高水平的覆盖率。

虽然对免疫缺陷人群的观察表明，在儿童期接种水痘疫苗也可降低发生带状疱疹的风险，但是从引进疫苗到现在的观察期还太短，不足以得出疫苗可以预防普通人群发生带状疱疹的结论。此外，在推荐成年人和老年人使用水痘疫苗之前，需要对这些人群仔细进行免疫接种研究。

为处于某些免疫缺陷状态的个体可能使用水痘疫苗提供建议并不属于本文件的内容。有关建议由一些专家委员会，如美国“免疫接种顾问委员会”(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 提供。

(Weekly Epidemiological Record. No.32, 7 August 1998, pp. 241-248)