

世界卫生组织关于甲型肝炎疫苗的立场文件（2012年6月）

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（世卫组织）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，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全世界范围内使用这些疫苗表明了世卫组织目前的立场。

这些文件经外部专家和 WHO 工作人员审阅，并由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en/>）审核和认可。这些立场文件主要供各国的公共卫生官员、免疫规划管理人员以及各国免疫接种技术咨询小组（NITAGs）成员使用。对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗咨询小组、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

自 2000 年世卫组织发布甲型肝炎（甲肝）疫苗的立场文件以来，甲型肝炎在数个国家的流行病学特征发生了较大变化，甲型肝炎疫苗的供应量增加，与甲型肝炎疫苗的公共卫生效益相关的证据也不断问世。此外，2010 年，世界卫生大会（WHA）通过了一项关于病毒性肝炎的决议（WHA 63.18），规定应采取综合性的肝炎防控措施。

本文用于取代 2000 年的甲肝疫苗的立场文件，并采纳了该领域近年来的最新进展。SAGE 在 2011 年 11 月以及 2012 年 4 月召开的会议上讨论了关于甲肝疫苗使用的建议。这两次会议上提出的证据可参见：

<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。

甲肝病毒感染的流行病学

甲肝是由甲肝病毒（HAV）引起的。HAV 主要经粪-口途径传播，可因摄入被污染的食物和水或直接接触感染者所致。甲肝发病率与社会经济发展水平密切相关；随着收入水平的提高、获取洁净水途径的增加以及卫生设施的日益完备，HAV 感染率呈下降趋势。¹

一般可采用两种信息途径估算 HAV 感染的疾病负担：(i) 通过血清学调查，估算既往感染率；(ii) 利用疾病报告系统，计算急性甲肝的发病率和死亡率。² 本文根据 HAV 血清抗体阳性率将全球分为不同的流行区：高度流行区（10 岁以下儿童血清抗体阳性率 $\geq 90\%$ ）、中度流行区（15 岁以下儿童血清抗体阳性率 $\geq 50\%$ ，其中 10 岁以下儿童血清抗体阳性率 $< 90\%$ ）、低度流行区（30 岁以下人群血清抗体阳性率 $\geq 50\%$ ，其中 15 岁以下儿童血清抗体阳性率 $< 50\%$ ）和极低度流行区（30 岁以下人群血清抗体阳性率 $< 50\%$ ）。

¹ Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 2010, 28, 6653–6665.

² WHO: *Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: background paper for SAGE discussions*, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/)

血清抗体阳性率调查主要基于抗 HAV 免疫球蛋白 G (IgG) 抗体。在确定不同年龄段的血清抗体阳性率后, 可以间接测量 HAV 年龄别感染率, 这也是描述一个国家甲肝流行状况的最佳方法。³利用年龄别血清抗体阳性率, 可以衡量不同年龄段人群对新发感染的易感性, 也便于理解甲肝风险转型和转移至年龄较大人群 (这些人群在儿童期未曾感染 HAV) 的概念。为估算甲型肝炎相关的疾病负担, 各国可选择从生命登记系统、急性疾病监测及用于收集暴发型肝病和/或肝移植病因的卫生信息系统等途径, 获取相应数据并进行分析。此类信息对确定处于甲肝高危状态、需要采取预防措施的个体和人群甚为重要。

目前, 世卫组织正在对全球甲肝疾病负担进行再评估; 初步数据表明, 急性甲肝病例的数量已由 1990 年的 1.17 亿上升至 2005 年的 1.26 亿 (且甲肝所致死亡人数则由 1990 年的 30,283 人上升至 2005 年的 35,245 人)。^{1,2}据估算, 2~14 岁年龄组和 30 岁以上年龄组人群中甲肝病例呈增加趋势。

血清抗体阳性率在不同地区差异很大。¹在多数低收入区域 (含撒哈拉以南的非洲和南亚部分地区), 抗 HAV 抗体阳性率在 10 岁以下儿童高达 90% 以上。在这些地区, HAV 感染通常发生于 5 岁以下, 且多数为无症状感染。因此, 青少年和成人基本不易感, 且有症状甲肝极少。与此同时, 在几乎所有的低收入国家, 城市中产阶级很多人在儿童期未感染甲肝, 但在长大以后发生有症状甲肝的风险较高。

在高收入区域 (西欧、澳大利亚、新西兰、加拿大、美国、日本、韩国和新加坡), 抗 HAV 抗体阳性率极低 (在 30 岁以下者低于 50%)。在这些区域, 由于成人易感者比例较高, 理论上较易发生甲肝传播, 但实际上几乎没有甲肝病毒循环, 发生 HAV 感染的风险也较低。不过, 这些国家也发生过食源性甲肝暴发, 例如源于摄食生活在被污水污染水域中的贝类或受污染的蔬菜沙拉。此外, 甲肝感染病例也可见于甲肝感染风险特别高的个人或群体, 如前往高度流行区而未接种疫苗的旅行者、男男性行为者、静脉注射吸毒者和某些特定的人群 (如某些宗教团体)。在罕见情况下, 通常是在开展适当的献血者筛查和引进病毒灭活程序以前, 甲肝也可因输血和血液制品而引发。

在亚洲、拉丁美洲、东欧、中东等多数中等收入区域, 抗 HAV 抗体调查显示甲肝呈中度 (15 岁以下人群血清抗体阳性率 $\geq 50\%$) 或低度 (30 岁以下人群血清抗体阳性率 $\geq 50\%$) 流行。在这些区域, 相当高比例的青少年和成人对甲肝易感, 可能存在甲肝病毒循环, 经常发生社区性暴发。青少年和成人 HAV 感染者出现严重临床表现的比例较高。因此, 似乎矛盾的是, 在由高度流行转型为中度流行时, 临床甲肝病例的发生率反而增加。

例如, 1988 年, 在中国上海发生甲肝大暴发时, 超过 30 万人在短期内出现了有症状的 HAV 感染。其中 8000 例患者需要住院接受治疗, 且 90% 以上的住

³ Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *International Journal of Health Geographics*, 2011, 10:57.

院患者年龄在 20~40 岁之间。⁴在部分处于甲肝流行转型期的国家（如韩国⁵、阿根廷⁶和巴西⁷），HAV 感染已成为爆发性肝功能衰竭（FHF）的首要病因。在印度，50%的儿童 FHF 病例与 HAV 相关。⁸

中等收入国家人群最有可能受益于大规模 HAV 疫苗接种规划。在全球各地开展的大量研究证实了对甲肝高危儿童接种甲肝疫苗的有效性。^{9, 10, 11, 12, 13}

病毒和发病机理

HAV 属微小核糖核酸（RNA）病毒科嗜肝病毒属。该病毒无包膜，内含单股线状 RNA。HAV 仅有一种血清型。随着不同的 HAV 基因型和亚基因型陆续被发现，研究甲肝暴发和确定 HAV 传播途径的能力大大提高。¹⁴

HAV 在低 pH 和适当温度（60°C 持续 60 分钟）下相对稳定，并能耐受冷冻温度。该病毒可在粪便和土壤中长期存活。¹⁵

HAV 被人体摄入后，可穿透肠粘膜，在上皮隐窝细胞中复制，并通过肝门脉血流到达肝脏。HAV 具有特殊的肝细胞趋向性，但其本身并不引起细胞病变。目前尚不清楚 HAV 诱发肝细胞损伤的完整机制，但最有可能是由免疫反应介导的。HAV 的传播与粪便中大量 HAV 排出有关，尤其是在潜伏期的末期。持续存在的毒血症大致与粪便排毒同时出现，只是病毒数量相对较少。¹⁵

临床表现和病原学诊断

急性甲肝的潜伏期通常为 14-28 天（也可长达 50 天）。临床结局与年龄密切相关：低龄儿童通常为无症状感染，大龄儿童和成人感染后一般会出现临床甲肝。^{16, 17}

⁴ Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *Journal of Viral Hepatitis*, 2000, 7 Suppl 1:1-3.

⁵ Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology*, 2010, 53:10-14.

⁶ Munne MS et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver International*, 2008, 28:47-53.

⁷ Santos DC et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2009,13:323-329.

⁸ Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatrics*, 1999, 36:1107-1112.

⁹ Wasley A et al. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2005, 294:194-201.

¹⁰ Lopalco PL et al. Hepatitis A and B in children and adolescents--what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine*, 2000,19:470-474.

¹¹ Hanna JN et al. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *The Medical Journal of Australia*, 2004,181:482-485.

¹² Dagan R et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2005, 294:202-210.

¹³ Fangcheng Z et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high-risk groups in China. *Hepatitis Monthly*, 2012, 12:100-105.

¹⁴ Nainan OV et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical microbiology reviews*, 2006, 19:63-79.

¹⁵ Martin A et al. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1):S164-172.

¹⁶ Hollinger FB et al. Hepatitis A virus. In: *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1996, 735-782.

¹⁷ Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 2001, 20:185-187.

其临床表现与急性病毒性肝炎相同，与其他病毒所致肝炎也无差别。症状通常包括倦怠、乏力、厌食、呕吐、腹部不适、腹泻；较少见的症状则有发热、头痛、关节痛和肌痛。肝酶水平升高、尿色深，有时出现陶土色大便和黄疸，系急性病毒性肝炎的典型表现。

99%以上的甲肝病例最终可完全恢复，但也有报道称症状复发率可达3%~20%。¹⁸与乙型肝炎和丙型肝炎不同，甲肝并不会引发慢性肝病。据估算，甲肝病死率因年龄而异：15岁以下儿童中为0.1%，15~39岁人群中为0.3%，40岁以上成人中则为2.1%。¹⁶爆发型肝炎罕见，但病死率很高。在阿根廷，0.4%的儿童甲肝病例发展为爆发型肝炎，其中有60%患儿死亡。¹⁹南美和韩国的两项新报告已经引起关注：爆发型肝炎的发生率可能呈上升趋势，尤其是在儿童中。^{5,6,7}免疫功能低下患者和慢性肝病患者发生重症或爆发型肝炎的风险较高。

为明确急性甲肝的病原学诊断，需要开展血清学检测（抗HAV IgM抗体）。抗-HAV IgM、IgG和IgA抗体可在症状即将发生前或同时出现。²⁰有症状和无症状的患者均可检出抗-HAV IgM抗体。在有症状的患者中，IgM抗体可在症状出现5~10天后发现，或在肝酶升高的初期出现，并可持续存在约4个月（范围：30~420天）。IgG抗体滴度较后出现上升，可持续相当长一段时期。使用核酸扩增和测序技术可检测出体液和粪便中的HAV RNA。

甲型肝炎疫苗

1979年，研究人员在细胞培养液中成功增殖甲肝病毒；此后，开发了若干甲肝疫苗。目前有两类甲肝疫苗在全球广泛使用：（a）甲醛灭活疫苗，在几个国家生产，是全球最广泛使用的甲肝疫苗；（b）减毒活疫苗，中国生产，并在其他几个国家上市。²⁰

所有甲肝疫苗均包含从细胞培养液中生长的减毒HAV提取的抗原。这些毒株的核苷酸序列和氨基酸序列约有95%是相同的。

不同的检测方法显示，抗体水平达到10~33IU/ml时可以预防HAV感染。²¹然而，临床经验提示，接种疫苗后，即使采用标准的免疫检测方法未能检出抗-HAV抗体，仍可能有保护作用。²²如抗HAV总抗体（定性）检测呈阳性，则表明已对甲肝具备免疫力。²⁰

甲肝灭活疫苗

¹⁸ Glikson M et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71:14-23.

¹⁹ Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*, 2000, 18, Suppl 1:S71-S74.

²⁰ WHO: The immunological basis for immunization series: module 18- hepatitis A. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf).

²¹ Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl. 2:S15-19.

²² Fiore AE et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports*, 2006, 55(RR-7):1-23.

甲型肝炎病毒在人类成纤维细胞中增殖。继细胞裂解纯化后，以甲醛灭活 HAV。多数现有疫苗均将抗原吸附于氢氧化铝佐剂。只有一种疫苗使用类病毒颗粒 (virosome) 佐剂。灭活甲肝疫苗目前为单剂包装，多数不含防腐剂。

在测定甲肝灭活疫苗的生物活性时，可采取体内相对效价检测，也可采用抗原含量的免疫组化测定，其标准系根据体内检测结果确定。每种疫苗均需根据临床试验确定的效力水平确定其可接受的规格参数。世卫组织甲肝疫苗国际参考品于 1999 年建立。在国际参考品出台之前研制的甲肝疫苗则基于企业所确定的规格参数。因此，这两类疫苗间用于表述生物活性的计量单位可能会有所不同。世卫组织已针对甲肝灭活疫苗的生产 and 质量控制提出了建议。²³

已有数个厂家针对儿童开发了具有相同抗原浓度但剂量仅为成人配方一半的剂型。甲肝灭活疫苗需冷藏于 2~8°C；不应冷冻。贮存于建议的温度时，甲肝灭活疫苗的保存期为 24~36 月，具体参照生产厂家的说明书。

目前已研制了甲肝乙肝或甲肝伤寒等联合疫苗，主要供成人旅行者使用。²⁴ 所有甲肝灭活疫苗（包括含甲肝抗原的联合疫苗）都可以互换使用。^{25, 26}

甲肝灭活疫苗已被批准在 ≥12 月龄的人群中使用。根据疫苗生产厂家的说明，全程免疫需要 2 剂（注射部位为三角肌内）。第一剂（基础免疫）和第二剂（加强免疫）的间隔一般为 6~12 个月；不过，两剂的间隔时间也可变通，延长至 18~36 个月。²⁰ 甲肝疫苗可与多种疫苗 [如百白破疫苗 (DTP)、脊髓灰质炎疫苗（口服型和灭活型）、b 型流感嗜血杆菌疫苗 (Hib)、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗、伤寒疫苗（口服型和肌注型）、乙肝疫苗、霍乱疫苗、乙型脑炎疫苗、狂犬病疫苗、黄热病疫苗等] 同时接种，而不会显著干扰免疫原性、反应原性或安全性。^{27, 28, 20}

免疫原性、效力和效果

²³ Requirements for hepatitis A vaccine (inactivated) 1995 (Annex 2). Geneva, World Health Organization, 1995, WHO Technical report series 858. 见 http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/hepatitis/WHO_TRS_858_A2.pdf; 访问日期: 2012 年 6 月。

²⁴ Van Damme P et al. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 2004, 3:249–267.

²⁵ Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:2424–2429.

²⁶ Ekwall E et al. Interchangeability of Hepatitis A boosters, Avaxim and Vaqta, in healthy adults following a primary dose of the combined typhoid/Hepatitis A vaccine Viatim. *Vaccine*, 2006, 24:4450–4457.

²⁷ Usonis V et al. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-mumps-rubella or a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in infants aged 12–18 months. *Vaccine*, 2005, 23:2602–2606.

²⁸ Dagan R et al. Concomitant administration of a virosome-adjuvanted hepatitis a vaccine with routine childhood vaccines at age twelve to fifteen months: a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:787–793.

所有甲肝灭活疫苗均具有较高的免疫原性，通常免疫应答相类似。^{13,29}20 世纪 90 年代初，在泰国开展的一项双盲随机对照试验证实了这些疫苗的效力。³⁰在该项试验中，生活在甲型肝炎高发区的 40,119 名 1~16 岁儿童肌肉注射甲肝疫苗和乙肝疫苗（对照组），接种程序为 0、1 和 12 个月。接种 2 剂甲肝疫苗后，保护效力为 94%（95%可信限：79%~99%）；在第 12 个月接种加强剂次后，累计效力为 95%（95%可信限：82%~99%）。

在北美人群中开展的大规模免疫接种规划证明了甲肝疫苗的效果，接种甲肝灭活疫苗 6~10 年内，急性肝炎的发病率减少了 94%~97%。接种率为 50%~80%时，居住在阿拉斯加州的美国原住民急性肝炎的发病率降至 0.1/10 万。³¹类似地，在意大利普利亚区¹⁰和澳大利亚昆士兰州北部地区¹¹，肝炎报告发病率在开展疫苗接种后下降了 90%~97%。在以色列，1992-1998 年期间 HAV 感染总的发病率波动于 33/10 万至 70/10 万，5~9 岁年龄组儿童中发病达 120/10 万。1999 年，以色列在儿童中普遍接种甲肝疫苗，18 月龄儿童免费接种疫苗，并在 24 月龄给予加强免疫。第一针和第二针的接种率分别达到 90%和 85%。免疫规划启动 2~3 年间，每年接种约 3%的人口，结果所有年龄组 HAV 感染率均显著下降（反映了群体免疫效果），流行程度从中度转为极低度（2.5/10 万）¹²。

有关甲肝灭活疫苗效力和安全性的科学证据分级参见分级表 Ia。³²

文献清楚证明甲肝灭活疫苗可有效用于暴露后预防。为此，1991 年，在美国纽约州北部发生甲肝暴发时，开展了一项双盲、安慰剂对照试验。³³该试验纳入了 1037 名 2~16 岁儿童，分别接种 1 剂甲肝灭活疫苗或安慰剂。安慰剂组共出现 25 例确诊甲肝病例，而疫苗组则在接种 17 天以后未发现新发病例。以色列一个经济社会发展水平落后的地区曾在全社区范围发生甲肝暴发；在 90%以上的儿童中接种 1 剂甲肝灭活疫苗数周后，暴发完全终止。¹⁷

在哈萨克斯坦³⁴，家庭和日间看护机构的 1090 名急性甲肝指示病例接触者（2~40 岁）随机接受甲肝疫苗接种或免疫球蛋白（IgG）被动预防；结果显示，用甲肝灭活疫苗进行暴露后预防可达到很高的效力。在两个研究组中，经抗 HAV IgM 证实的 HAV 病例发生率分别为 4%和 3%（相对危险度 RR 为 1.35；95%可信限为 0.70 - 2.67）。

²⁹ André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2006, 304:95-114.

³⁰ Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1994, 271:1328-1334.

³¹ Bialek SR et al. Hepatitis A incidence and hepatitis a vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990-2001. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:996-1001.

³² Grading of scientific evidence – Table Ia and Ib: evidence for efficacy and safety of full dose inactivated (Ia) and live attenuated (Ib) hepatitis A vaccines. 见：
http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_efficacy.pdf.

³³ Werzberger A et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327:453-457.

³⁴ Victor JC et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357:1685-1694.

关于甲肝灭活疫苗用于暴露后预防的效力，相关科学证据的分级可参看分级表 IIa 和 IIb。³⁵

为探讨疫苗诱导的免疫应答的持久性，研究人员对 119 例和 194 例（年龄为 17~40 岁）分别以两种免疫方案实施基础免疫：第一组：标准接种方案，即间隔 6 个月接种；第二组，间隔 12 个月接种。随后对受种者每年随访一次，共 15 年。研究发现，免疫力在观察期间持续存在，且两组间的抗体应答无显著差异。³⁶110 例中国儿童接种第二剂甲肝灭活疫苗 10 年后，血清抗-HAV 抗体阳性率仍高达 99%。³⁷另一项研究探讨了来自不同试验的 130 名类病毒体佐剂甲肝疫苗受种者中疫苗的远期免疫原性；结果发现，在接种第 2 剂 9~11 年后血清保护率仍达到 100%。如以 ≥ 20 mIU/ml 作为阈值，抗体有效保护期估计可达 45.0 年（中位数）。³⁸

关于甲肝疫苗的远期保护效果，相关科研证据的分级参见分级表 IIIa 和 IIIb；³⁹关于甲肝疫苗接种规划（灭活疫苗或活疫苗）对人群肝炎发病率和死亡率的影响，相关证据的分级参见分级表 IIIc 和 IIIId。³⁹

单剂免疫接种

接种首剂甲肝灭活疫苗 2~4 周后，所有免疫功能正常的儿童和年轻人抗 HAV IgG 滴度均超过 20 mIU/ml。⁴⁰此外，接种单剂疫苗可成功控制甲肝暴发。^{17, 33, 34}提出接种加强剂次是基于早期对抗体水平会逐渐下降的预测。不过，在欧洲成年旅行者开展的远期随访研究显示，接种单剂甲肝疫苗可诱导免疫记忆；大多数受种者抗 HAV 抗体在 4~11 年的观察期间仍持续存在。^{41, 42}

2003 年，在尼加拉瓜开展了一项针对单剂甲肝灭活疫苗的随机双盲试验。⁴³免疫效力试验共纳入 239 名儿童（年龄范围：1.5~6 岁），甲肝血清学试验均为阴性。HAV 感染（抗 HAV IgM 阳性）在疫苗组发生 4 例，在安慰剂组发生

³⁵ Grading of scientific evidence – Table IIa and IIb: evidence of post-exposure efficacy of inactivated hepatitis A vaccines against hepatitis A as compared with no intervention (IIa) and immunoglobulin injection (IIb), respectively. 见 http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_post_exposure.pdf.

³⁶ Van Herck K et al. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a 2-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *Journal of Medical Virology*, 2011; 83(11):1885–1891.

³⁷ Bian GL et al. Long-term clinical observation of the immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Vaccine*, 2010, 28(30):4798–4801.

³⁸ Bovier PA et al. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology*, 2010, 82:1629–1634.

³⁹ Grading of scientific evidence – Tables IIIa and IIIb: evidence of long-term protection against hepatitis A by inactivated (IIIa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IIIb); and tables IIIc and IIIId: evidence of a population impact of hepatitis A immunization programmes (inactivated or live vaccines) on hepatitis morbidity (IIIc) and mortality (IIIId). 见 http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_long-term.pdf.

⁴⁰ Schmidtke P et al. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:5127–5132.

⁴¹ Iwarson S et al. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2004, 11:120–121.

⁴² Hatz C et al. Successful memory response following a booster dose with a virosome-formulated hepatitis A vaccine delayed up to 11 years. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2011, 18:885–887.

⁴³ Mayorga Pérez O et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188:671–677.

22 例。疫苗组出现的 HAV 感染均发生在接种后 6 周内。6 周内保护效力为 85%（95%可信限：55%~96%），6 周后则达到 100%（可信限：79.8%~100%）。

2005 年，阿根廷的公共卫生主管部门开始对 12 月龄儿童普遍接种单剂甲肝灭活疫苗。2007 年，全国甲肝灭活疫苗接种率达到 95%，有症状病毒性肝炎的发病率在所有年龄组下降了 80%以上。⁴⁴此项全国性的单剂接种方案实施 6 年后，受种者中从未检测出甲肝病例，而未接种的人员中则出现了大量病例，表明在阿根廷 HAV 仍在人群中循环。^{44, 45}

有关单剂甲肝灭活疫苗和甲肝减毒活疫苗接种的远期效力，其科学证据的分级参见分级表 IVa 和 IVb；⁴⁶有关单剂疫苗接种后远期保护的临床及免疫学指标的科学证据的分级分别参见分级表 Va 和 Vb。⁴⁷

甲肝灭活疫苗的安全性

基于数亿剂甲肝灭活疫苗在全球使用的经验，所有甲醛灭活的甲肝疫苗用于儿童（1~15 岁）和成人后均显示极佳的安全性（不论接种方案和制造厂商）。^{22, 48, 49}两项针对不同甲肝灭活疫苗开展的大规模上市前安全性研究显示，局部不良反应率（包括注射部位疼痛或触痛）在成年受种者分别为 56%和 53%，在儿童则分别为 15%和 17%。据报道，两组均有 14%~16%的成年受种者出现头痛，但该症状在儿童罕见。²²

在一项约有 40,000 名儿童参加的甲肝灭活疫苗安全性和效力研究中，无疫苗相关的严重不良事件报告。³⁰类似地，两项上市后研究（一项纳入 11 273 名儿童和 25,467 名成人；另一项纳入了约 2000 名不同年龄组的受种者）也都没有出现与接种疫苗相关的严重不良事件。^{22, 49}

轻度/中度慢性肝病患者、肝/肾移植患者和透析患者对甲肝灭活疫苗耐受性良好。妊娠期接种甲肝灭活疫苗的安全性尚未获得证实，但因为此类疫苗用灭活病毒制备，其对胎儿所致的风险很可能是微不足道的。

有关甲肝灭活疫苗的安全性，其科学证据分级参见分级表 Ia。³²

甲肝减毒活疫苗

自 2008 年以来，两种甲肝减毒活疫苗（分别为 HAV H2 株和 LA-1 株）已在中国获准上市，用于≥1 岁的儿童皮下注射。¹³这些活疫苗通过多次细胞培养传

⁴⁴ Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *Journal of Viral Hepatitis*, 2008, 15 Suppl 2:47-50.

⁴⁵ 见 No 21, 2012, pp. 201-216.

⁴⁶ Grading of scientific evidence – Table IVa and IVb: evidence of long-term efficacy of a single dose of inactivated vaccine (IVa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IVb), respectively. 见 http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_efficacy.pdf.

⁴⁷ Grading of scientific evidence – Table Va and Vb: evidence of long-term protection against disease (Va) and of long-term sero-protection (Vb), respectively, following a single dose of inactivated hepatitis A vaccine. 见 http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_protection.pdf.

⁴⁸ Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine*, 2003, 21:2242-2245.

⁴⁹ Black S et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine*, 2004, 22:766-772.

代达到减毒，并随后在人胚肺二倍体成纤维细胞中增殖。其效价经由组织培养感染剂量（TCID₅₀）评估确定。

1996年至1999年，中国在1~12岁（平均5.4岁）儿童中开展了大规模的临床试验以评估甲肝减毒疫苗（H2株）。试验完成8年后，在72%（61/85）的接种过单剂疫苗的儿童中检出抗HAV抗体[几何平均浓度（GMC）：89.0 mIU/ml]；而在基础免疫完成12个月后给予加强免疫的儿童中，有98%（48/49）仍为抗HAV抗体阳性[几何平均浓度（GMC）：262.8 mIU/ml]。⁵⁰

在中国绍兴开展的为期4年的疫苗效力研究中，纳入了来自11所小学1~15岁的儿童，接种甲肝减毒活疫苗（H2株）。疫苗组共观察18,102人年，未发现甲肝病例；对照组共242,168人年，共发生495例甲肝（疫苗效力为100%）。同样，中国椒江市对1~15岁儿童开展大规模的甲肝疫苗接种。在接种之前的8年间，该市该年龄组儿童每年发生12~87例甲肝病例（平均32例）；开展接种后，每年甲肝病例数降至1例以下。在接种甲肝疫苗15年后，72%~88%的受种者体内仍存在抗HAV（IgG）抗体，⁵¹这意味着，大多数人接种1剂疫苗即可实现对甲肝的长期保护。

中国河北省1998年发生甲肝暴发期间，在约12,000名学前和小学1~3年级儿童中开展了甲肝疫苗对照试验。该试验显示，甲肝减毒活疫苗（H2株）用于暴露后预防的效力为95%（95%可信限：86%~105%）。⁵²

关于单剂甲肝减毒活疫苗的效力和安全性的科学证据分级参见分级表Ib³²；这些疫苗的远期保护效力的科学证据分级参见分级表IIIb和IVb。^{39,46}

从临床试验和被动监测所获得的经验来看，中国的甲肝减毒活疫苗并不存在任何实质性的安全问题。^{20,52}然而，像其他大多数减毒活疫苗一样，不建议孕妇和免疫功能低下患者接种此类甲肝疫苗。

虽然已知H2疫苗株可经受种者的粪便排出，但在中国开展的一些基于学校的临床试验表明，在一些未接种该疫苗的同班同学中，未出现因H2株人传人所导致的血清阳转情况。⁵²

HAV 感染高危人群

HAV 感染高危人群既包括 HAV 暴露风险较高者，也包括感染后临床结局较严重者。一些国家和公共机构已建议高危人群接种疫苗，包括从低度流行国家/地区前往中度或高度流行国家/地区的旅行者、需要终身接受血液制品治疗的患者（如血友病患者）、男男性行为者、与非人类灵长类动物接触的工作人员以及静脉注射吸毒者。高危人群接种甲肝疫苗为受种者个体提供一定效益，但尚无证据表明免疫接种能在目标人群中达到高覆盖率和有效降低一般人群甲肝发

⁵⁰ Wang XY et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:446-449.

⁵¹ Mao JS et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. *Vaccine*, 1997, 15:944-947.

⁵² Zhao YL et al. H2 strain attenuated live hepatitis A vaccines: protective efficacy in a hepatitis A outbreak. *World Journal of Gastroenterology*, 2000, 6:829-832.

病率。为食品处理从业人员提供甲肝疫苗接种可能有助于预防有共同来源引起的食源性甲肝。然而，实践中还存在的诸多问题（如，员工的流动性大）制约了此项措施的效果。⁵³

甲肝疫苗在免疫功能低下者和老年人群中的使用

一般而言，曾接受器官移植的免疫抑制患者对甲肝灭活疫苗的免疫应答较低。此外，甲肝疫苗的保护力在器官移植患者中可能会逐渐消失，特别是在移植植物抗宿主病患者。²⁰多数尚未接受过免疫抑制治疗的代偿性慢性肝病患者在接种甲肝疫苗后可获得与健康个体相似的血清保护率。然而，这些患者在接种甲肝疫苗后抗-HAV 抗体水平相对较低，与肝功能损伤的程度成正比。²⁰

一篇综述显示，抗-HAV 抗体血清阳转率在艾滋病毒（HIV）感染者中自 52% 至 94% 不等。在出现抗-HAV 抗体血清阳转（定义为接种甲肝疫苗后血清中出现抗-HAV 抗体）的 HIV 感染者中，抗-HAV 抗体的滴度要比 HIV 血清阴性的受种者低 10 倍。⁵⁴此外，一项随机双盲对照试验表明，CD4 细胞计数 $<300/\text{mm}^3$ 的成人受种者中血清阳转率为 87%；相比之下，CD4 细胞计数 $\geq 300/\text{mm}^3$ 的血清阳转率则达到 100%。^{3,55}目前尚无与 HIV 感染者接种 HAV 疫苗后保护期相关的数据。

在接种甲肝疫苗后，老年人达到足够的抗-HAV 抗体浓度的几率可能要低于年轻人：在一项观察性研究，接种首剂甲肝灭活疫苗后在 100% 的年轻成人中诱导出足够的抗体应答，而在 ≥ 50 岁的人群中仅为 65%。但在接种第二剂后，相应的数字分别为 100% 和 97%。⁵⁶

免疫球蛋白（IgG）用于被动预防

免疫球蛋白（Ig）对 HAV 感染的保护效果已有文献证实。^{20,34}按 0.02ml/kg 和 0.06ml/kg 的剂量注射 IgG 后，保护期分别仅约为 1~2 个月和 3~5 个月。在暴露前或暴露后 14 天内注射 IgG，数小时后即可达到预防效果，有效率可达 80%~90%。目前全球免疫球蛋白的使用量有所下降。这是因为：非特异性免疫球蛋白制剂中抗-HAV IgG 的浓度较低，特异性 HAV IgG 制剂的成本较高，IgG 被动预防对 HAV 感染的保护期较短，而且已有证据表明在接种首剂甲肝疫苗后即可诱导出对 HAV 的快速保护。^{33,57}

一项随机对照试验表明，在甲肝确诊病例的接触者中注射 IgG 制剂或接种甲肝疫苗后，两者对有症状和无症状 HAV 感染的保护力并无显著差异。³⁴

⁵³ Meltzer MI et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine*, 2001, 19:2138-145.

⁵⁴ Overton ET et al. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14:189-193.

⁵⁵ Wallace MR et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1207-1213.

⁵⁶ D'Acremont V et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *Journal of Travel Medicine*, 2006, 13:78-83.

⁵⁷ Shouval D et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl 2:S32-37.

成本效果

一项针对甲肝疫苗成本效果的综述（共纳入 31 项研究，含 12 项成本-效用分析）对普遍接种、重点接种和针对抗体阴性者的接种进行了全面评估。⁵⁸在这 31 项研究中，有 27 项是在欧洲和北美开展的。50%的普遍接种研究发现增量成本效果比低于 20,000 美元/QALY（质量调整生命年）。与重点接种相比，大规模疫苗接种的成本效果比通常更低。在儿童开展普遍接种更具成本效果，尤其是在甲肝高发地区：所有报告的成本效果比均低于约 35,000 美元/QALY。就重点接种而言，成本效果在很大程度上取决于目标人群的感染风险。

甲肝发病率、疫苗成本和折扣率是成本效果敏感度分析中有重要影响的几项参数。总体而言，在评估分析中，以下因素有助于获得更吸引人的成本效果比：使用甲肝/乙肝联合疫苗；针对漏报对发病率进行校正；计入社会成本；纳入方法学质量较高的研究。不同研究的方法学质量差异甚大。

世界卫生组织关于甲型肝炎疫苗的立场

甲肝灭活疫苗和甲肝减毒活疫苗都具有很高的免疫原性。儿童和成人接种这两种疫苗后，均可对甲肝形成长期的（可能是终身的）抵御能力。

现有证据证实了甲肝灭活疫苗具有极佳的安全性。虽然一般认为甲肝减毒活疫苗也是安全的，但在国际上发表的有关该疫苗的安全性和耐受性的证据相对还较有限。

世界卫生组织建议，各国可根据本国的急性肝炎发病率、流行程度从高度向中度的转型以及成本效果，将“在 ≥ 1 岁的儿童中接种甲肝疫苗”纳入本国的国家免疫计划。

接种甲肝疫苗应纳入病毒性肝炎综合预防控制计划。计划可包括改善个人卫生和环境卫生、控制暴发等措施。

各国应收集和研究所需信息，以估计本国甲肝疾病负担。为此，除开展调查以估算年龄别抗 HAV IgG 抗体阳性率外，还需要调查生命登记系统、急性疾病监测以及爆发型肝衰竭病例和/或肝移植原因的卫生信息系统。经济评价（包括相关免疫策略的成本效果分析）可作为决策的有效辅助工具。

在甲肝高度流行国家，几乎所有人群都在童年时感染过无症状 HAV，这可以有效地防止青少年和成人出现有临床症状的肝炎。在这些国家，不建议开展大规模的甲肝疫苗接种规划。

一些社会经济状况不断改善的国家可能迅速从甲肝高度流行国家转变为中度流行国家。在这些国家，相对较多比例的成年人群易感染 HAV，开展大规模甲肝疫苗接种可能具有较高的成本效果，因此值得鼓励。

⁵⁸ Anonychuk AM et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26:17–32.

在甲型肝炎呈“低度”和“极低度”流行的地区，为提供个人健康效益。可考虑针对高危人群开展甲肝疫苗重点接种。高危人群包括前往中度或高度流行国家/地区的旅行者、需要终身接受血液制品治疗的患者、男男性行为者、与非人类灵长类动物接触的工作人员以及静脉注射吸毒者。此外，慢性肝病患者发生爆发型甲肝的风险较高，应予接种甲肝疫苗。

暴露前预防（如前往甲肝流行程度较高地区的旅行者）和暴露后预防（如急性甲肝患者的密切接触者）应考虑使用甲肝疫苗，而非使用免疫球蛋白进行被动预防。

出现甲肝暴发时是否需要建议接种甲肝疫苗，取决于当地社区甲肝的流行病学特征以及迅速实施大规模免疫接种规划的可行性。采用单剂疫苗接种方案控制社区范围甲肝暴发，在小的、独立的社区一直是非常成功的，但应在暴发初期即开展接种，并保证各年龄组达到高水平的接种率。开展免疫接种的同时，应将健康教育和改善环境卫生作为补充措施。

目前，批准上市的甲肝灭活疫苗供肌内注射，采用 2 剂次接种方案：首剂在儿童 1 岁时（或更大年龄）接种。第一剂（基础免疫）和第二剂（加强免疫）的间隔时间较为灵活（自 6 个月到 4~5 年不等），通常为 6~18 个月。减毒活疫苗只需接种 1 剂，皮下注射。

国家免疫规划可考虑纳入单剂甲肝灭活疫苗接种。与经典的 2 剂次接种方案相比，免疫效果差别不大，而花费较少、且更容易实施。不过，在单剂接种方案获得更多经验之前，罹患甲肝风险较高者和免疫功能受损者均应优先采纳 2 剂次接种方案。由不同厂商生产的甲肝灭活疫苗（包括含甲肝抗原的联合疫苗）都可以相互替换使用。。

除非上次接种疫苗后出现严重过敏反应，接种甲肝灭活疫苗无任何禁忌证。甲肝灭活疫苗可与儿童免疫接种规划或旅行预防所使用的任何常规疫苗同时接种。孕妇如有明确的 HAV 感染风险，也可考虑接种甲肝灭活疫苗。

甲肝减毒活疫苗的成份所引发的严重过敏是该疫苗使用的禁忌证；目前规定，孕妇和严重免疫功能受损者不应接种活疫苗。目前尚无甲肝减毒活疫苗与其他常规疫苗同时接种的相关信息。

在引进甲肝疫苗之后，评估其产生的影响十分重要，应利用监测获得的发病率和死亡率信息以及研究资料，。应该定期监测接种 1 剂和 2 剂甲肝疫苗的保护持续时间。尤其是如果采纳单剂接种计划，应有相应的监测和评估方案。

(Weekly Epidemiological Record. No.28-29, 2012, 87, pp. 261-276)