

百日咳再现与百日咳疫苗

Pertussis Resurgence and Pertussis Vaccine

许锐恒

广东省疾病预防控制中心

xuruiheng@cdcp.org.cn

2018.09

内容

1. 百日咳再现
2. 百日咳疫苗
3. 再现的应对

1. 百日咳再现

百日咳

- 百日咳是一古老疾病
但仍是全世界**婴儿死亡**的一个重要原因
- 尽管百日咳的疫苗**覆盖率高**
但近几年已在全球范围**卷土重来**
并再次成为**严重公共卫生问题**

www.who.int/biologicals/vaccines/pertussis/en/ 2015.05.21

Pertussis New preventive strategies for an old disease. Paediatric Respiratory Reviews, In press, corrected proof, Available online 19 May 2018

百日咳再现

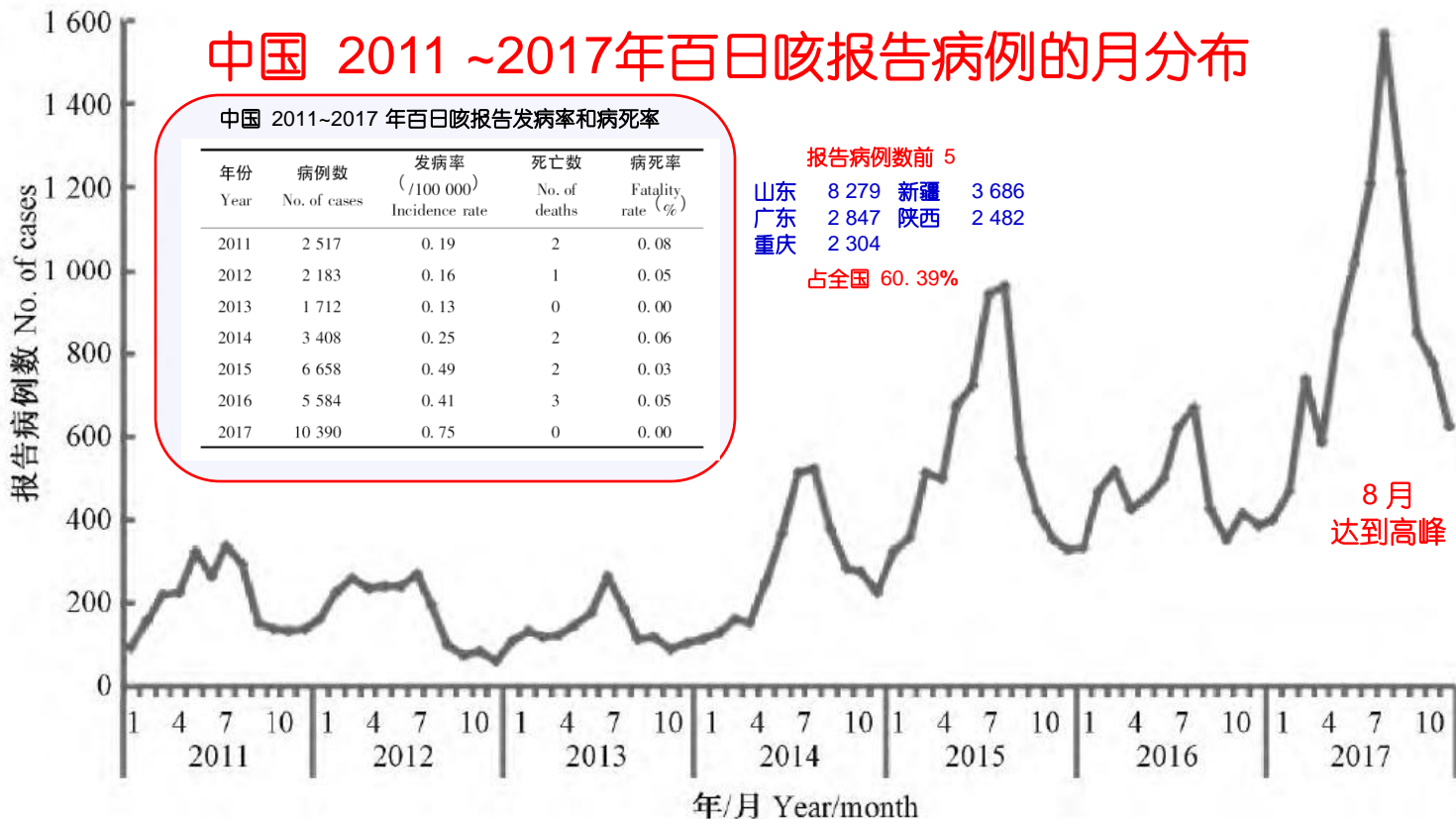
- 自 20 世纪 30 年代百日咳疫苗应用以来
百日咳发病率和死亡率大幅下降
- 但近些年又呈增高趋势
成为全世界最常见的 10 大感染致死性疾病之一

百日咳研究现状, 当代医学, 2018: 24 (6)

- 尽管有效疫苗覆盖率高
- 百日咳在任何国家仍没得到控制
- 而且在覆盖率很高的几个工业化国家出现了惊人的再现

Will we have new pertussis vaccines, Vaccine 36 (2018)

中国 2011~2017年百日咳报告病例的月分布



美国百日咳报告病例数, 1920~2014

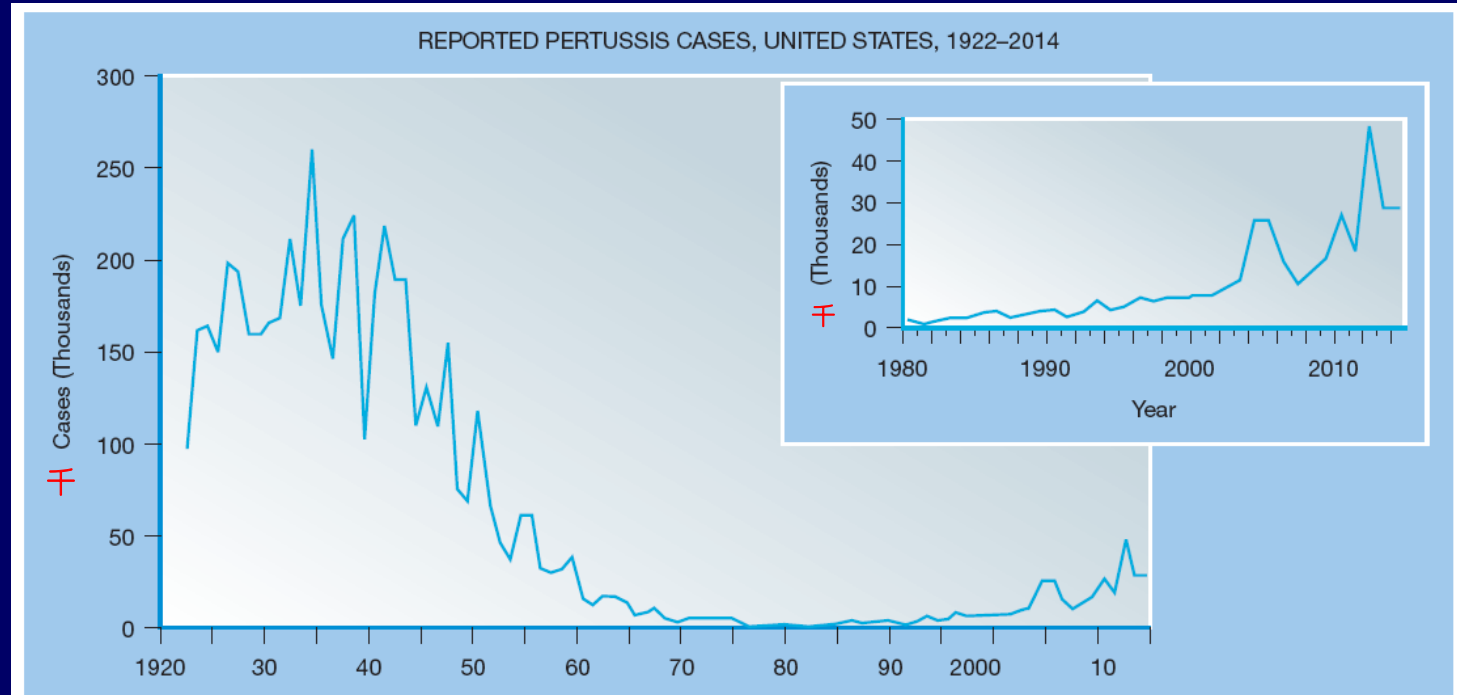


Figure 44.2. Number of reported cases of pertussis, by year, in the United States from 1922–2014. (Data for 1922 to 1996 from W. Orenstein, personal communication, Centers for Disease Control and Prevention; data for subsequent years from the respective issues of Final Report of Notifiable Diseases, published annually in *Morbidity and Mortality Weekly Report* [see also www.cdc.gov].)

百日咳

- 百日咳传染性强，人群普遍易感
- 自然感染和接种 DTaP 不能产生终生免疫，人可多次感染
- DTaP 的主要作用是
降低婴幼儿出现百日咳重症病例和致死的风险
不能（不足以）有效地预防感染和阻断传播
免疫持久性约 5 年

消灭百日咳比消灭
麻疹、腮腺炎、风疹、脊灰、白喉和 Hib 等疾病难
典型的百日咳传染性高，感染者传染性维持数周

Vaccine, 2009-09-25

百日咳

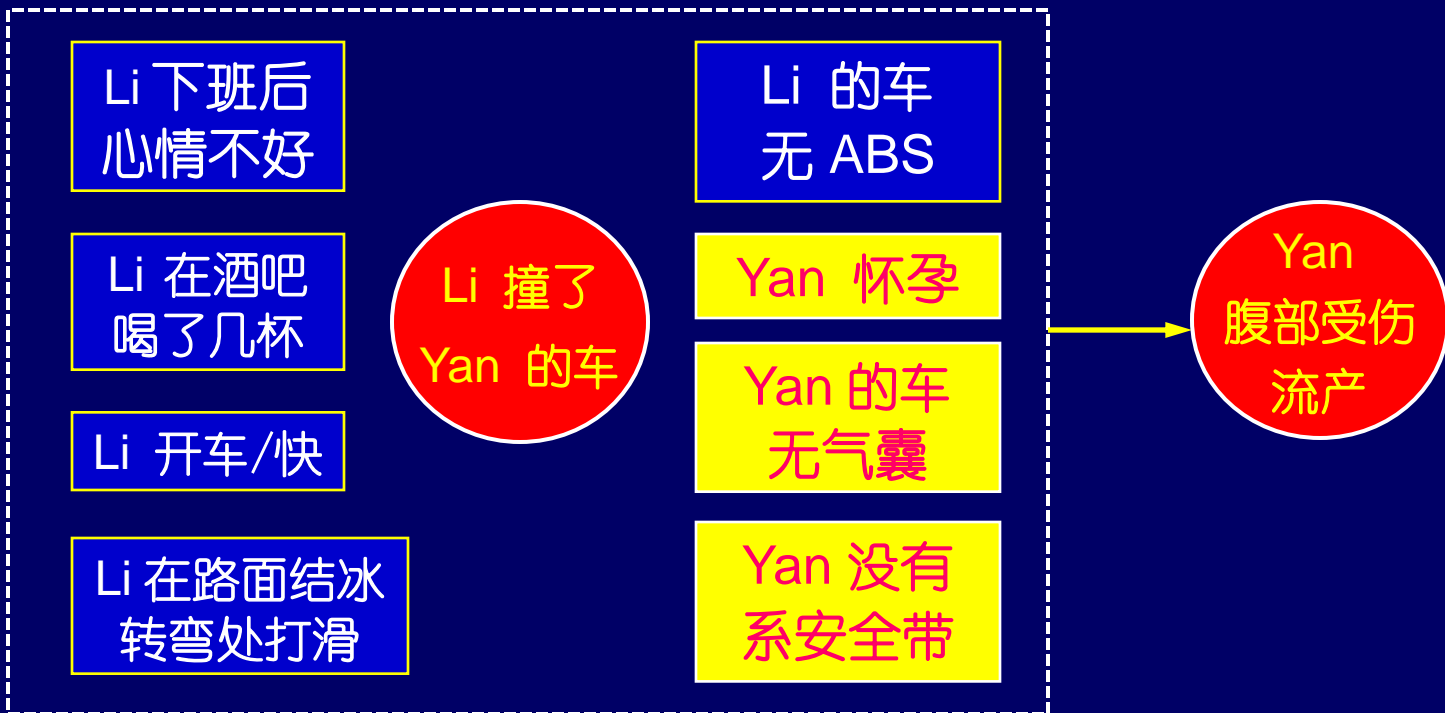
- 尽管抗百日咳毒素(PT)和抗丝状血凝素(FHA)的IgG抗体容易通过胎盘,半衰期约6周
- 但中国无7岁以上人群使用的DTaP母体内抗体水平较低
- 婴儿基本无法获得母传的保护性抗体难以预防 ≤2月龄的儿童百日咳发病

百日咳疫苗

- 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
但是对人体安全性没有影响
- 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
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

加强百日咳研究和防，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，中国当代儿科杂志，2008，第20卷 第1期

一个更为复杂的因果关系



共享单车
伤人事件
2017.05.01
广州先烈路

两小孩
嬉笑打闹

撞倒停在路中间
的一辆共享单车

F 孕妇
躲避不及

脚背被车柄刺穿



F 孕妇认为

小孩有问题

共享单车乱停放
管理公司有责

还质疑肇事摩拜单车车身过重

百日咳疫情的变化决不能简单地归咎于疫苗效价不足

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

- 百日咳再现的全球大环境（患者或致病菌株传入？）
- 既往低估了国内百日咳流行状况（漏报？检测？）
- 检测方法的推广（没开展或取消相关检测 → 逐渐恢复、新技术灵敏）
- 对百日咳认识的变化（诊断建议改变、医生警惕 ↑、送检 ↑）
- 年长儿和成人百日咳的发现（监测，重要传染源）
- 流行菌株抗原性的变异（不同于疫苗株、毒性、耐药性）
- 百日咳疫苗免疫保护时间有限，过高估计疫苗效果（加强接种）

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

2. 百日咳疫苗

百日咳疫苗

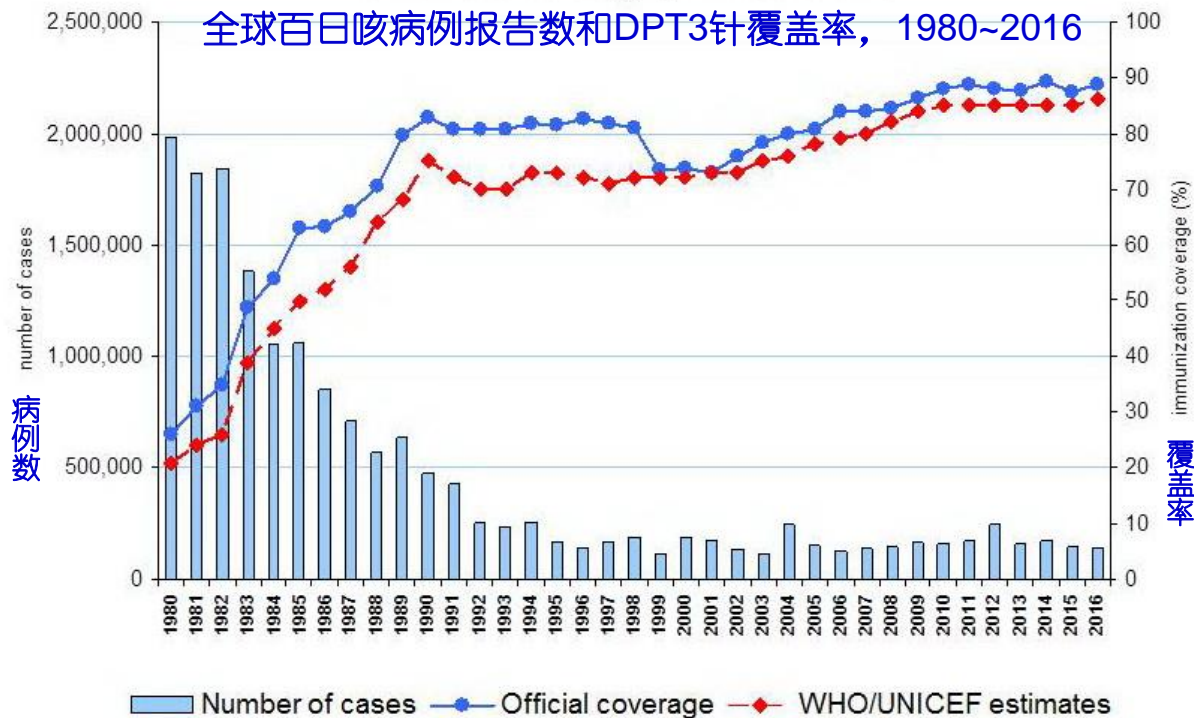
- 1906年, 百日咳杆菌分离与培养
- 1914年, 全细胞百日咳疫苗 (wP) 在美国获许可
- 1948年, 与白喉及破伤风类毒素联用
广泛用于儿童的常规接种
- 1980s/1990s, 随百日咳杆菌成分及其生物学作用的了解加深
导致 aP 研制, 主要应对 wP 的局部和全身不良反应
- 1996年, 较少反应的 aP 获许可, 推荐婴儿常规使用
现是美国唯一获许可的百日咳疫苗

百日咳疫苗

- 20世纪50、60年代
 - 应用以百日咳灭活全菌体与白喉类毒素、破伤风类毒素联合制备成的 DTwP 后，显著地减少了这种疾病的发生
 - 由于接种 wP 而发生过百日咳相关的少数严重不良反应甚至致死 DTwP 接种率曾一度显著下降
 - 研发免疫原性更强，更安全的无细胞百日咳疫苗（aP）应运而生
- 20世纪80年代
 - 日本首先采用蔗糖密度梯度离心工艺研制了共纯化 aP
 - 随后欧美国家使用柱层析工艺分离纯化生产组分 aP

Pertussis global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2016

全球百日咳病例报告数和DTP3针覆盖率，1980~2016

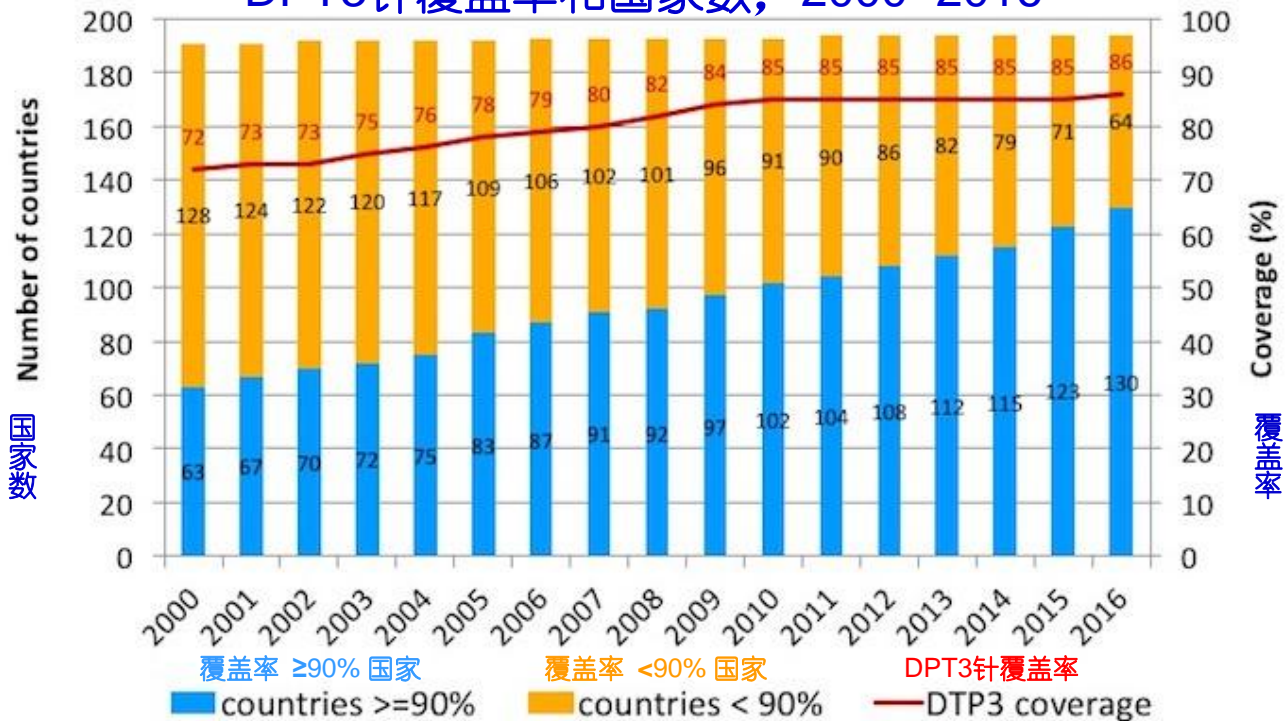


Source: WHO/IVB database, 2017
 194 WHO Member States.
 Data as of 19 July 2017



DTP3 COVERAGE ACCESS AND DROPOUT

DPT3针覆盖率和国家数, 2000~2016



百日咳疫苗

研究结果均表明

- 自然感染和全细胞百日咳疫苗 (wP) (3000种以上的抗原成分)
主要诱导 Th1 与 Th17 介导的免疫反应
- 无细胞百日咳疫苗 (aP) (一般由 1~5 种百日咳杆抗原成分)
主要诱导 Th2 和 Th17 介导的免疫反应

这种免疫反应的差异可能是 wP 疫苗转变为 aP 疫苗后
百日咳再现的重要原因之一

百日咳疫苗

目前国内可用的无细胞百日咳疫苗有 2 类

1. 国内厂家通过**共纯化工艺**生产

含 **PT** 和 **FHA** 2 种百日咳抗原的无细胞百日咳疫苗
与白喉、破伤风类毒素联合制成 **DTaP**

2. 葛兰素史克及巴斯德公司通过**分离纯化工艺**生产

的含 **2 种以上百日咳抗原**的无细胞百日咳疫苗（PT、FHA 和 PRN 等）
与白喉、破伤风或其他成分制成 DTaP 或以 DTaP 为基础的**联合疫苗**

无细胞百日咳疫苗分离纯化的 2 种方法

- 共纯化法

同时纯化疫苗中的 PT 和 FHA 等有效成分

目前我国生产的 DTaP 就是采用此种方法

《中国药典》要求共纯化的 DTaP 含有 PT 和 FHA 两种成分不低于总蛋白质含量的 85%

- 组分纯化法

将具有免疫原性的成分分别纯化

再按照适宜的比例将纯化后的组分合并

技术↑ 纯度↑
成本↑ 保护↑

百日咳鲍特菌 (百日咳杆菌) 的毒力因子

Virulence factors in *Bordetella pertussis*

- 百日咳毒素 (PT) 躲避宿主免疫、破坏上皮细胞
- 丝状血凝素 (FHA) 促进粘附上皮细胞
- 百日咳粘着素 (PRN) 促进粘附上皮细胞
- 菌毛 (FIM 2/3型) 促进粘附上皮细胞
- 腺苷酸环化酶毒素 (ACT) 躲避宿主免疫、破坏上皮细胞
- 气管细胞毒素 (TCT) 躲避宿主免疫、破坏上皮细胞

WHO , Pertussis Vaccin, Position paper (August 2015)

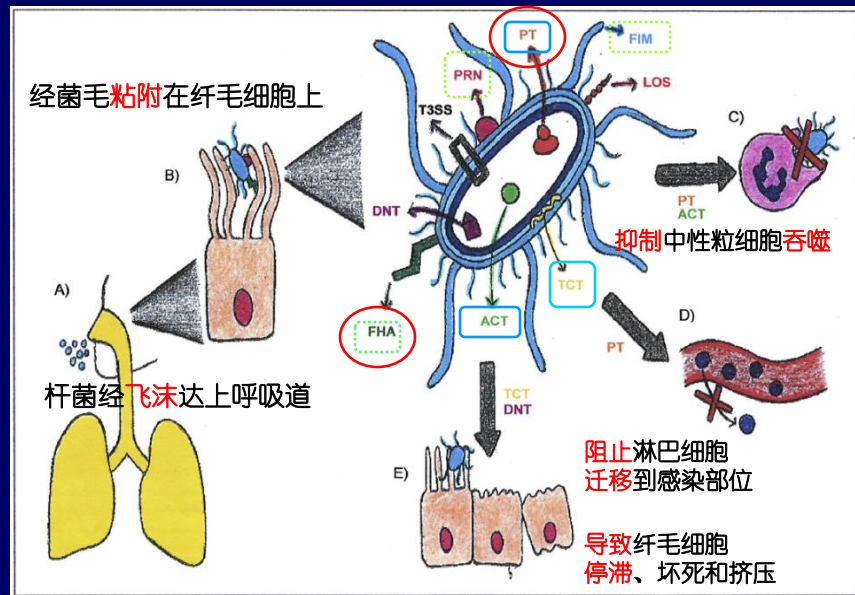


Fig. 1. Pertussis pathogenesis. B. pertussis is transmitted person to person through aerosolised droplets and reaches the upper respiratory tract (A), where it attaches to the ciliated cells through the fimbriae (FIM), the filamentous hemagglutinin (FHA), the pertussis toxin (PT), the lipooligosaccharide (LOS) and the pertactin (PRN). From here, it inhibits neutrophil phagocytosis with the PT and the adenylate cyclase toxin (ACT), it blocks lymphocyte migration to the site of infection with the PT and it causes ciliostasis, necrosis and extrusion of the ciliated cells through the tracheal cytotoxin (TCT) and the dermonecrotic toxin (DNT).

百日咳疫苗

Pertussis-containing Vaccines

含百日咳成分的疫苗

DTaP (pediatric) 小儿用

- approved for children 6 weeks through 6 years
(to age 7 years) 6周 ~ 6岁(至7岁)的儿童

Tdap (adolescent and adult) 青少年和成人

- approved for persons 10 years and older
(Boostrix) and 10 through 64 years (Adacel)
≥ 10岁 (gsk) 10 ~ 64岁 (巴斯德)

www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html 2018.07.12

Composition* of Acellular Pertussis Vaccines

无细胞百日咳疫苗的组分

	Product 产品	PT 百日咳毒素	FHA 丝状血凝素	PERT 百日咳粘着素	FIM 菌毛
DTaP	Infanrix gsk (6周 ~ 7岁)	25	25	8	—
	Daptacel 巴斯德 (6周 ~ 7岁)	10	5	3	5
Tdap	Boostrix gsk (≥ 10岁)	8	8	2.5	—
	Adacel 巴斯德 (10 ~ 64岁)	2.5	5	3	5

*mcg per dose 每剂

含DTaP的联合疫苗

Combination Vaccines Containing DTaP

	Pediarix	Pentacel
生产商	gsk	巴斯德
上市	2002 年	2008年
适用	6周 ~ 6岁	6周 ~ 4岁
组成	DTaP IPV Hepatitis B	DTaP IPV Hib

www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html 2018.07.12

3. 再现的应对

预防百日咳再现

- 百日咳监测体系
流行周期？ 再现？ 原因？
- 调整免疫策略
弥补疫苗保护力的缺陷
加强接种、孕妇接种、“结茧”接种
- 研制新型疫苗
提供更全面、高效持久的保护，减少接种次数。
低内毒素含量的wP、外膜囊泡、新配方、含有新佐剂或附加抗原的aP、减毒活疫苗

百日咳疫苗保护效果及持久性的研究进展，中国疫苗和免疫，2017(02)

Will we have new pertussis vaccines, Vaccine 36 (2018)

People of all ages need WHOOPING COUGH VACCINES

美国CDC
推荐接种
百日咳疫苗人群



<p>幼儿 DTaP for young children</p>	<p>青春期前 Tdap for preteens</p>	<p>孕妇 Tdap for pregnant women</p>	<p>成人 Tdap for adults</p>
--	--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> ✓ 2, 4, and 6 months ✓ 15 through 18 months ✓ 4 through 6 years <p>2、4 和 6 月 15 ~ 18 月 4 ~ 6 岁</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 11 through 12 years <p>11 ~ 12 岁</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ During the 27-36th week of each pregnancy <p>怀孕 第 27 ~ 36 周</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 未接种过 那些 who have never received it 随时
--	--	---	---

www.cdc.gov/whoopingcough



孕妇接种百日咳疫苗

- 新证据，怀孕期间接种
防止婴儿早期死亡

Pertussis Vaccin, Position paper (August 2015)



- 可能是预防婴儿百日咳（因太小不能接种）
最具成本效益的额外战略
看来比“结茧”（幼婴密切接触者接种）更有效、更可取

谢谢

Thanks



请指正!