

霍乱疫苗

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。

概要和结论

历史上，具有高度传染性的水源性细菌：霍乱弧菌，在世界上大多数地区出现过极具破坏性的爆发。目前的广泛流行，是由霍乱弧菌埃尔托生物型，O1 血清群引起的，该血清型 1961 年始于东南亚，随后导致亚洲、非洲、南美洲许多国家的霍乱爆发。1992 年以来，埃尔托型的毒力更强的新的变异株：霍乱弧菌 O139 扩散到亚洲的很多地区。虽然霍乱可用简单且易于接受的补液疗法治疗，但幼儿和老人还是容易因严重霍乱而造成重度脱水。受累人群的病死率可超过 20%。估计全球每年有 120000 人死于霍乱。

与注射用疫苗相比，目前国际已上市的口服疫苗在疫苗的保护效力、保护力持久性、安全性以及接种的难易度方面都取得了重要进展。

高风险人群接种霍乱疫苗应仅用于预防，且应与其他预防控制措施一同采用。高风险人群包括但不限于：居住拥挤的难民营难民和城市贫民区居民。

对于即刻面临霍乱流行风险的人群，WHO 目前推荐应用 WC/rBS 疫苗。在霍乱爆发的情况下，由于后勤支持的限制，难以实施 2 剂次的免疫程序，故应推荐只需接种一剂次的 CVD 103-HgR 疫苗。

对于到流行地区的旅行者，2 种口服疫苗均可使用，但应记住，接种 1 剂次 CVD 103-HgR 疫苗后 7 天可获得保护力，接种 WC/rBS 疫苗，在第二剂次免疫后 7 天会获得保护。

目前迫切需要针对不同的霍乱流行菌株（包括 O139 在内）的有效疫苗，急需能在所有年龄组，包括 <5 岁儿童中产生可靠的长期保护力的疫苗。

尽管改进个人卫生、食品安全和卫生设施是控制霍乱的主要措施，但在很多

霍乱流行地区在短期内很难在这些方面取得显著进展。所以同时还急需有效的霍乱疫苗作为预防霍乱的一项公共卫生措施。基于灭活的霍乱弧菌 O1 株的注射用疫苗已使用了 40 多年。这种疫苗具有中度保护效果，保护力持续时间短且不能防止病原体的传播。所以 WHO 已多年不推荐使用这种注射用疫苗。新的霍乱疫苗正在研发中，国际上已经有两种口服疫苗上市。一种 (WC/rBS) 由完整的霍乱弧菌 O1 灭活细胞和重组的霍乱毒素 B 亚单位联合组成。这种灭活疫苗耐受性好，所有 2 岁以上的接种者接种第二针后具有高水平保护力 (85-90%)。>5 岁的受接种者在接种疫苗 3 年后保护水平仍为约 50%。另一种疫苗是基于基因方法处理的霍乱弧菌 CVD103-HgR 菌株的减毒活疫苗。在美国的成人志愿者中接种该疫苗，3 个月后具有很好的保护力 (60-100%)，另外对 3 个月的幼儿也有很好的免疫原性，疫苗耐受性好。但还没有证实该疫苗可为生活在疾病流行地区的人群提供保护。但是，这两种口服疫苗对 <2 岁的儿童免疫持久性不佳。尽管现在已有抗 O139 候选疫苗，但还没有报道该疫苗效力的资料。

背景

公共卫生方面

历史上，破坏性的霍乱爆发已导致无数人发病以及数十万例死亡。有记录的霍乱大流行共有 7 次。最近的一次，始于 1961 年，于 20 世纪 70 年代发生在非洲大陆，1991 年到达南美洲，而且还在继续流行。截至 1994 年，美洲大陆已报告 1 百万以上病例，约 10000 例死亡。由于监测的困难以及对于可能的经济和社会影响的担忧，霍乱弧菌的发病率和死亡率可能被严重低估。估计全球每年因霍乱死亡病例约为 120000 例。如果治疗得当，病死率 (CFR) 不会超过 1%，但也有报告发现病死率高达 40%。在 1996 和 1997 年间，在美洲的爆发似乎是减少了，但 1998 年以来的累积数字却仍显示为增长，尤其在秘鲁，发病由 3500 例增加到 41700 例。1999 年，南美洲的报告发病率下降了 86%。全球 1997 至 1998 年，报告病例数由不到 140000 例增加到 290000 多例。1999 年，全球发病约为 254000 例，仅非洲就占 81% 左右。同年，非洲的 CFR 达到 4.2%，占全球霍乱死亡总数的 95% 以上。2000 年，居住在大洋洲多处岛屿的人群中出现了多次霍乱爆发。由于大流行仍在继续，受累的国家数仍在增加。

人是霍乱弧菌的唯一已知自然宿主，疾病通过被粪便污染的水和食物传播。所以霍乱的地方性流行和大流行与卫生条件差密切相关。一般认为人与人直接传播不常见。尽管口服补液可以挽救生命，但对于疾病的病程和传播却没有影响。

霍乱对于经济的影响是显著的，可影响生产、食品出口受限和旅游业收入减少等。在秘鲁，20 世纪 90 年代早期霍乱爆发期间，估计仅 1 年的经济损失就高达几百万美元。严重的经济后果是低报霍乱发病的常见原因。

病原体与疾病

霍乱弧菌是革兰氏阴性杆状细菌，带有单个鞭毛，主要是水生细菌。血清分群基于菌体抗原 (O) 的多糖。疾病大流行几乎都是由霍乱弧菌 O1 血清群引起的。霍乱弧菌包括三个血清型 (小川型; 稻叶型; 彦岛型) 和 2 个生物型 (古典生物型和埃尔托型)。埃尔托型是 1905 年分离到的，最初是无毒力的菌株。该

生物型现已进化为具有较强毒力并且是目前大流行的罪魁祸首。1992 年，一个新的血清群—埃尔托型的遗传衍生株，在孟加拉出现并引起了一次大面积流行。该群已扩散至亚洲大部分地区，被命名为“孟加拉型”霍乱弧菌 O139 (Bengal)。

霍乱弧菌是一种非侵袭性微生物，穿透粘膜层后定植于肠道内层上皮。该菌通过其分泌的霍乱毒素 (CT) 影响小肠，该毒素由 5 个受体结合 B 亚单位和 1 个催化 A 亚单位组成。CT 的毒性作用依赖于一种特定的受体，单唾液酸神经节苷脂 GM1。与 CT 结合通过增加腺苷酸环化酶的活性增加了肠道 cAMP 的水平，导致含氯化物和碳酸氢盐的分泌液进入小肠。结果，水从血管内和细胞外间隙迅速流入肠腔。

大多数霍乱病例以持续 1 或几天的急性大量水样腹泻为特征。霍乱的极重型是已知的最快速的致死性传染病之一。在出现症状 3-4 小时内，原本健康的人会出现低血压并可能在 6-8 小时内死亡。更常见的是，致死性病例在 6-12 小时内进展为休克，随后在 18 小时到几天内死亡。已知 O 型血型对严重霍乱 (重型霍乱) 的易感性较高。

通常根据感染者粪便分离到致病微生物做出霍乱的诊断。与特定抗血清的凝集试验用于确诊。

轻度或重度脱水可通过单纯口服补充含盐和糖的液体进行治疗。严重的病例则需要静脉内补液。另外，WHO 推荐只对出现严重脱水体征的霍乱患者使用抗生素治疗。只要条件许可，就应对霍乱弧菌的抗生素敏感性进行评估。抗生素不用于轻至中度霍乱治疗，也不宜用于群体预防。抗生素的错误使用已导致多重耐药菌株的出现，其中一些菌株具有强毒力。

保护性免疫反应

霍乱的保护性免疫主要是由肠粘膜局部产生并分泌到肠粘膜表面的抗体介导的。这些抗体针对细菌成分如 CT，并通过抑制细菌定植和繁殖以及阻断毒素作用来实现保护。已发现肠腔中可存在抗霍乱抗原的 IgA, IgG 和 IgM 抗体，不过，肠 IgA 是免疫保护的最重要成分。

肠道中的保护性抗毒素抗体是针对 CT 的 B 亚单位的，可通过阻断毒素与上皮 GM1 神经节苷脂受体结合而防止临床症状出现，这种阻断作用是不依赖补体的。另外，抗体与细菌结合并干扰细菌活力或干扰细菌与上皮的黏附过程而抑制细菌生长。

在霍乱恢复期患者血清中发现了几种抗霍乱不同抗原的抗体，其中包括抗菌体 O 抗原的抗体，疫苗免疫后血清中也存在同样的抗体。O 群特异抗体具有补体依赖的杀菌活性。抗 O 抗体在临床疾病发病后 8-10 天达到峰值，2-7 月后降至基线水平。虽然血清杀菌反应不具有直接保护性，但与对感染的抵抗力有关。

自然感染后，对菌体抗原的早期系统性反应是产生 IgM 抗体。随后天然或疫苗抗原诱导的抗体由 IgM 转换为 IgG 抗体。循环抗 CT 抗体虽然也有短期保护

力，但自然感染所产生的此类抗体水平相对较低。口服疫苗中加入 CT 的 B 亚单位可刺激产生肠道 IgA 抗毒素，免疫后 9 个月内具有保护作用。而且，加入 B 亚单位还可对肠产毒性大肠杆菌（ETEC）引起的腹泻具有短期的（3 个月）交叉保护作用，因为该菌产生的热不稳定性肠毒素在抗原性和药理学方面都与 CT 相似。但其对只产生热稳定性肠毒素的 ETEC 菌株不具有保护作用。

应用疫苗控制的理由

霍乱每年可造成 120000 人死亡。有效控制霍乱的目标是将 CFR 降至 1% 以下，1997 年全球平均 CFR 达到了 4.3%，在一些非洲国家，CFR 超过了 20%。从 1997 年至 1998 年，向 WHO 报告的病例总数翻了一番，达到 290000 例以上，主要是由于在非洲部分地区和秘鲁的流行增强有关。全世界病例数一直较高。很显然，与 O1 血清群相比，新的菌株“孟加拉”型霍乱弧菌 O139 同样能在水中存活。该菌株仍限制在南亚和东南亚一些国家范围内。

战争和政治动乱、气候变化以及自然灾害增加了人口流动，在卫生设施差的地方，大量拥挤的人群总会促进一些传染病如霍乱的流行和扩散。糟糕的是，这样的生活卫生条件在世界上很多地区仍然很普遍。另一方面，目前霍乱大流行的 40 年历史也表明在卫生条件差的地区霍乱会很快扩散，即便在没有人为或自然灾害的情况下也是如此。霍乱的地方性流行区域增多，反映了社会经济基础设施的失败和实施控制措施的困难。自 1991 年始，已有将近 120 个国家报告过本土霍乱病例；其中半数国家在过去 8 年中至少有 5 年有报告病例。

霍乱候选疫苗

注射用疫苗

到目前为止，唯一可用的注射用霍乱疫苗是经苯酚处理的霍乱弧菌全细胞灭活疫苗，需接种 2 次，间隔 2 周。但是，这种疫苗对严重脱水的保护效力仅能达到 50%，保护持续时间几乎不超过 6 个月，而且该疫苗不能防止病原体的传播。

由于 WHO 注射用全细胞灭活疫苗的生产和质量控制要求不适用于新一代霍乱疫苗的生产和质量控制，即使一些国家仍然在生产这种疫苗，但该疫苗不推荐用于一般的公共卫生目的，WHO 生物标准化专家委员会于 1999 年决定不再采用 WHO 的这些要求。

目前还没有国际认可的方法来检测疫苗的效力，以确保疫苗在目标人群中成功诱导保护性免疫。

口服疫苗

WC/rBS 灭活疫苗

该疫苗由霍乱弧菌 O1 全细胞灭活细菌和重组霍乱毒素 B 亚单位（WC/rBS）联合而成，已于 20 世纪 90 年代初上市。该疫苗分 2 次口服，甚至在妊娠和哺乳期内都是安全可靠的。在孟加拉进行的一次现场临床试验中，所有人群包括 <5 岁的儿童口服 3 剂 WC/rBS 疫苗 6 个月和 3 年后，保护率分别为 85% 和 50%。

2-5 岁儿童中的疫苗保护率在 6 个月后迅速下降，在免疫后第 3 年保护力完全消失。其后秘鲁进行的一次现场临床试验中包括了军队的志愿者，受试者服用 2 次 WC/rBS 疫苗，间隔 1-2 周，受试者的免疫保护率为 86%。更重要的是，这次临床试验的受试者以前都未接触过霍乱弧菌，而且血型几乎都是 O 型。平均来看，该疫苗可达到 50-60% 的保护率，保护时间至少 3 年。根据剂量效应研究的结果，目前的推荐免疫策略是接种 2 次，间隔 10-14 天。

免疫后前 3 个月，WC/rBS 疫苗对肠产毒性大肠杆菌 (ETEC) 的效果约为 60%，1995 年，该疫苗的适用范围扩大到包括 ETEC。目前没有 WC/rBS 疫苗与其他疫苗同时接种的资料。但是，在理论上，与其他疫苗同时使用应该没有风险。

有关 WC/rBS 疫苗报道的唯一不良效应是偶尔的轻度胃肠功能紊乱。除了对疫苗中任何成分可能出现的超敏反应外，该疫苗没有已知的禁忌症。该疫苗在 HIV 阳性者也有很好的耐受性。

WC/rBS 目前已在阿根廷、危地马拉、萨尔瓦多、爱沙尼亚、洪都拉斯、马达加斯加、尼加拉瓜、挪威、秘鲁和瑞典注册使用。

通过技术转让，简化的全细胞灭活疫苗（无 B 亚单位）已在越南当地生产、检测并通过审批。在口服 2 次后 8-10 个月的时候，越南爆发了一次霍乱，该疫苗的保护率达到了 66%。更重要的是，在同一次爆发中，1-5 岁儿童的保护率为 68%。自 1997 年开始，在越南一个霍乱呈地方性流行的地区，正在进行一次大规模随机双盲、安慰剂对照的疫苗效力临床试验，这次试验的是第二代双价疫苗，该疫苗除了 O1 群外，还含有 O139 血清群。

CVD 103-HgR 减毒活疫苗

含有基因处理过的经典的霍乱弧菌菌株 CVD 103-HgR 的口服减毒活疫苗于 1994 年开始使用。在非洲、亚洲和拉丁美洲的很多国家大量的临床试验已确认了这一单剂量疫苗的安全性和免疫原性，对 HIV 感染个体也同样安全有效。在志愿者中进行的感染试验研究表明在免疫后 1 周即可出现免疫保护。该疫苗对霍乱弧菌 O1 埃尔托型或经典型感染引起的中度和重度霍乱的保护水平很高 (>90%)。对埃尔托型引起的各种不同程度（包括轻型）的疾病的总的保护效果为 80%。

O 型血型的个体接种 WC/rBS 疫苗后血清抗体水平阳性率与其他接种者相近。但是，在一些 CVD 103-HgR 的临床试验中，O 型血型接种者的抗体几何平均滴度明显高于非 O 型血个体。保护力至少能持续 6 个月；目前为止还没有更长时间的资料。

在印度尼西亚进行的一项随机安慰剂对照现场临床试验中，单剂量 CVD 103-HgR 免疫后 6 个月，可达到 60% 的保护率，但接种后一年时，保护力仅为 24%。在临床试验地区，第一年的霍乱病例数非常低（与预期的该地区病例数相比），所以推测疫苗免疫是有效的。在 4 年观察期间，单剂量 CVD 103-HgR 不能提供明显的长期保护。

该疫苗是否对<2 岁的儿童有保护作用尚未确定，不过试验结果显示该疫苗在 3 个月的婴儿耐受性很好，且具有免疫原性，CVD 103-HgR 对霍乱弧菌 O139 不具有保护力。

CVD 103-HgR 与口服伤寒减毒活疫苗 Ty21a 同时服用时，没有观察到相互干扰。

除了在约 2% 的受接种者中出现暂时性的轻度腹泻以及个别的恶心和腹部痉挛病例外，该疫苗没有其他的不良反应。除了对疫苗成分可能出现的超敏反应外，CVD 103-HgR 疫苗没有使用禁忌症。

由于没有对妊娠妇女进行对照试验，所以只有在霍乱患病风险极高而且没有有效的治疗条件或没有灭活的霍乱疫苗的情况下，才能给孕妇使用 CVD 103-HgR 疫苗。

该疫苗目前已在阿根廷、加拿大、哥伦比亚、芬兰、危地马拉、秘鲁、菲律宾、斯里兰卡、瑞士和委内瑞拉注册使用。

WHO对霍乱疫苗的立场¹

已证明 WC/rBS 和 CVD 103-HgR 疫苗都很安全且没有严重不良反应。与传统的注射用疫苗相比，口服疫苗保护力更好且更持久。但是，对<2 岁的儿童保护作用不够使这些疫苗不能被纳入国家儿童免疫规划。

霍乱疫苗的主要适用于地方性流行区的高风险人群。出于成本—效益的考虑，霍乱疫苗应仅用于预防使用，而不是在疫情开始后作为一种应对措施来采用。疫苗必须与其他 WHO 推荐的预防和控制措施一同采用，以预防霍乱爆发。在紧急情况下，高风险人群如难民营的难民和城市贫民区居民应接种疫苗。

应进行干预性研究以确定霍乱疫苗在霍乱控制规划中的作用。

由于传统的注射用疫苗效力低且保护的持续时间短，所以不推荐使用该疫苗。

新一代霍乱疫苗中，只有 WC/rBS 疫苗在现场试验中显示了明确的保护作用。因而，对即刻有霍乱流行风险的人群，可考虑使用 WC/rBS 疫苗。不过，有实例表明，由于流行性霍乱的破坏作用，在间隔 1 周多的时间内服用 2 剂很难做到。在这种情况下，一旦有证据表明疫苗在地方性流行区有效果，就应推荐使用 CVD 103-HgR 疫苗。

对于到高风险地区的旅行者，WC/rBS 和 CVD 103-HgR 疫苗都可使用。当

¹ WHO对新疫苗的总的立场,请参见 No. 32, 2000, p. 263.

需要快速产生保护力的时候，应优先考虑 CVD 103-HgR 疫苗，因为该疫苗在单剂次免疫后 7 天即可诱导产生保护作用。而 WC/rBS 疫苗则需服用 2 次，间隔至少 1 周，在第二次免疫后 1 周才能获得免疫保护。

目前可获得的口服霍乱疫苗表明了研发进展是令人鼓舞的，但是还须提高疫苗效果以保护那些最急需使用的人群，以预防各种流行性霍乱菌株的侵袭。

Weekly Epidemiological Record. No.16, 2001, 117-124