

黄热病疫苗

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，主要在私立部门进行的数量有限的免疫接种虽然是对国家免疫规划的很有价值的补充，但不是这些政策文件强调的内容。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。这些文件已经过 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

黄热病（YF）是一种经蚊虫传播的病毒性出血热，在非洲和南美洲热带地区呈地方性流行。埃及伊蚊是城市中人与人之间YF病毒传播的媒介，而在热带丛林猴子间的传播以及偶尔由猴子到人之间的传播则涉及到其他几种不同的蚊种。估计每年全球约有20万YF病例，其中有90%发生在非洲。在非洲该疾病爆发常见，城市型和丛林型传播并存。在南美洲，无论是单个病例还是局部疾病爆发，都主要以丛林型传播为主。在人口密集的居住区控制埃及伊蚊可显著减少YF发病。但在人口稀少的丛林地区控制蚊媒则不切实际。对于YF没有特异的抗病毒治疗方法。一种高效的减毒活疫苗（17D）已使用了60年。接种后一月，多达99%的接种者会产生保护性中和抗体，免疫力可能会维持几十年。YF疫苗免疫接种后不良事件一般很轻微，偶尔会出现对疫苗成分的超敏反应，也有病毒性脑炎或多器官功能衰竭的病例报道，但极罕见。这种罕见的不良事件不应影响这种具有重要价值疫苗的适当使用。在受YF疾病威胁的国家¹，推荐使用这种疫苗进行个体预防、爆发预防以及爆发控制。该疫苗也广泛用于保护到YF流行区的旅行者。尽管目前在全球范围内还没有出现YF疫苗的短缺，但如果城市中出现多个大规模疾病爆发，疫苗供应可能会不足。

在有YF风险的国家，使用17D疫苗是在整个人群中快速建立YF免疫保护所推荐的主要策略。这一预防策略包括两部分，第一部分是在国家儿童免疫规划中纳入17D疫苗，为了接种方便并提高接种率，YF疫苗的接种应在约9-12月龄时和麻疹疫苗同时进行，但应使用不同的注射器，并在不同部位接种。

第二部分是开展大规模的预防接种活动，以保护易感的大年龄人群。在资源有限时，对发病风险大小的评估有助于确定大规模预防接种的重点地区。

¹ 黄热病风险地区定义为已有证据证明存在黄热病毒的地区，而且该地区生态因素表明黄热病毒可传播至人。

在黄热病流行期间，应尽快开展应急接种活动以控制疾病传播。出现疾病流行说明预防策略执行不力，因此在爆发后需要强化预防策略。在全力提高免疫覆盖率的同时，应同时采取适当措施控制埃及伊蚊。

应给所有出入于有风险地区的旅行者提供YF疫苗，YF疫苗接种禁忌者除外。《国际卫生条例》要求进入YF风险地区的旅行者提供过去十年内有效接种过YF疫苗的证明，目前没有足够的科学依据支持对这项法规进行修改。但在YF流行国家，应将疫苗资源用于确保高水平的初次免疫覆盖率，而不是进行加强免疫。

由于临床表现多样，在YF流行区，YF很容易被误诊为当地存在的其他传染病。这说明建立有实验室诊断支持的敏感、以病例为基础的YF监测系统十分重要。不管是否有出血表现，建议对具有急性发热和黄疸的病例进行及时报告和调查，这将有助于提高监测系统的敏感性，以发现YF病毒的循环。而及早发现YF病毒循环可促进爆发控制工作的及时开展。

建议改进监测系统，对接种后出现的任何可能的不良事件进行报告，以纠正可能涉及到的免疫程序错误，并有助于提高对近期报道的严重不良事件致病机制的认识。

应建立一种机制，激励YF疫苗生产厂家保持或增加生产能力，以确保发生YF大爆发时能足量快速地供应疫苗。

背景

公共卫生方面

黄热病（YF）是一种经蚊虫传播的病毒性出血热，在非洲和南美洲热带地区呈地方性流行，几个世纪来这些地区会不定期地发生YF爆发。同鼠疫和霍乱一样，YF也必须遵循《国际卫生条例》规定的控制措施。WHO估计全球每年YF发病20万例，约3万例死亡。其中90%以上发生在非洲，在那儿约有5亿人生活在赤道北15°到南15°之间的YF高风险地区。而且，每年约有300万以上旅行者出入YF流行区，对他们来说，YF也是严重的健康威胁。

易感人群被受感染的蚊虫叮咬是YF传播的唯一重要方式。城市型和丛林（森林）型YF有不同的传播循环链。城市型YF经常为大爆发，是通过埃及伊蚊由感染者传播给易感人群，埃及伊蚊一般在人群居住区附近栖息繁殖。城市型传播主要发生在非洲。丛林型YF主要为非人类灵长类动物的地方性病毒性疾病，但多种蚊媒偶可介入并引起非洲草木丛生的热带草原和南美洲丛林地区的人间散发病例或小爆发。在雨季末和干旱季节开始时，由于媒介密度高，感染YF的风险最大，尤其是丛林型。干旱季节YF病毒在蚊虫间通过垂直传播而得以保存。

自20世纪80年代初，YF发病率明显增加，尤其在非洲地区。尼日利亚1986至1994年不断出现YF爆发，发病达2万例以上，主要是儿童。尼日利亚的爆发主要是城市

型YF，但在非洲估计每年有数千病例是由丛林型小规模爆发引起。在非洲黄热病爆发期间，血清学检测显示受累地区约有20-40%的人群感染过YF。在两次不同的流行中，感染者与临床显性病例的比例分别为3.8:1和7.4:1。

到1940年，由于成功实施媒介控制，阿根廷、玻利维亚、巴西、厄瓜多尔、巴拿马、巴拉圭、秘鲁和乌拉圭已无城市型YF病例。但是，在圭亚那、特立尼达和多巴哥以及委内瑞拉，城市媒介（埃及伊蚊）一直没有被消除。近年来，埃及伊蚊的再次出现导致玻利维亚重新出现了城市型YF。如果该媒介在南美广泛地再度出现，那么南美大陆就面临着YF再度出现的严重威胁。丛林型YF一直在整个大河流域周围地区动物间流行，在巴西、玻利维亚、哥伦比亚、厄瓜多尔、圭亚那、秘鲁、特立尼达和多巴哥和委内瑞拉每年都会发生病例（一般每年几百例）。各国报告的YF发病率被认为明显低于实际发病率。实际上，在爆发期间的血清学证据表明南美爆发地区约1-3%的人口感染了YF。

通过大规模疫苗接种和埃及伊蚊控制措施，可成功地消除城市型YF。但疫苗接种是控制丛林型YF的唯一措施。在非洲，埃及伊蚊在乡村、城镇和城市广泛分布，因此媒介控制效果很差。

病原体和病原学诊断

黄热病病毒为黄病毒属的原型病毒，该属包括约70种病毒，大多数由节肢动物传播。黄热病病毒是小的（35.45nm）有包膜的病毒，为正链单股RNA，长度为10 233个核苷酸，编码三个结构蛋白和八个非结构蛋白。病毒包膜蛋白在嗜细胞性、毒力和免疫方面起着重要作用，包膜蛋白基因的突变将改变这些功能。以序列分析为基础，YF野病毒株分为至少七个基因型，其中五个在非洲，两个在南美洲。病毒株之间基因型的差异并不影响到其抗原性，因而，17D疫苗对两个洲的所有YF病毒基因型都有效。脂溶剂（乙醚、氯仿）处理、56 °C加热30分钟以及紫外线照射可使黄热病病毒灭活。

被感染蚊子叮咬后，YF病毒首先在叮咬部位繁殖，然后扩散到局部淋巴结、肝、脾、骨髓和心肌，但极少到脑部（即亲内脏而不是亲神经）。潜伏期和疾病早期的血液中存在病毒，能使吸血的埃及伊蚊感染。

目前还没有商业化的黄热病实验室诊断试剂，但WHO负责对培训和试剂提供进行协调，由美国疾控中心向WHO黄热病实验室网络提供IgM检测试剂。若近期没有免疫史，单份血清IgM阳性即可初步诊断为YF。由于YF病毒和其他黄病毒之间存在交叉反应，所以建议所有阳性病例都要在七天内由地区参比实验室（RRL）复核确认。RRL有能力使用一系列方法对阳性病例进行确认，包括检测可能有交叉反应的抗原、病毒分离和聚合酶链反应（PCR）。在专门实验室，可通过乳鼠颅内接种、蚊子胸腔内接种或细胞培养等方式分离YF病毒。也可用PCR检测临床标本（包括在发病后一个月内采集的血清）中的病毒基因。

在紧急情况下，WHO可通过虫媒病毒和出血热合作中心网络，给疫情发生国提

供诊断学方面的协助。

免疫应答

YF病毒感染后很快出现免疫应答。IgM抗体在患病第一周出现，在第二周达到高峰，在接下来的1-2月内下降。特异性的中和抗体是保护力的主要介质，在第一周末出现，持续数年。中和抗体与病毒包膜蛋白上的抗原决定簇结合，干扰病毒黏附和其后的进入宿主细胞过程。一些非结构病毒蛋白（NS1和NS2）与感染的宿主细胞膜结合，成为免疫清除的靶位点。抗NS1抗体通过溶解被感染细胞成为保护性免疫的一部分，而NS3是细胞毒性T细胞的靶蛋白。YF野病毒可诱导终生的免疫保护，但相对来说对该病毒引起的细胞免疫知之甚少。以前若感染过其它种类的黄病毒，特别是登革热病毒，则会对黄热病的临床表现和严重程度发生影响。确定存在中和抗体是对YF具有免疫力的唯一有价值的检测方法。

临床特征

从被感染蚊子叮咬到发病的潜伏期约为3-6天。随后可出现亚临床感染、非特异性疾病表现、短暂的感冒样症状、伴有黄疸的发热或致命的出血热。典型的疾病为突然起病，表现有发热、寒战、不适、头痛、下背痛、一般性的恶心和头晕。一般有结膜和面部充血以及相对缓脉。对于一过性的、无黄疸的感染者，平均发热3-4天，随后完全康复。但是经过也可能不经过短暂的（24-48小时）缓解后，约有15%的病例会进展为更严重的类型，出现发热、呕吐、上腹痛、黄疸、肾衰和出血表现。出血是由于凝血因子合成减少以及消耗性凝血障碍而引起的。YF病毒引起的脑炎极其罕见。伴有肝肾衰竭的患者中约20-50%会死亡，多数病例死于发病后7-10天。幼儿和老人的病死率最高。幸存者会出现长期的虚弱和疲乏，但肝和肾的损伤通常可完全恢复。人感染YF后的详细致病机制仍不太清楚。

应用疫苗控制的理由

黄热病是一种非常严重的疾病，是热带非洲和南美洲大部分地区数亿人口的一个主要的公共卫生问题。数百万到高风险地区的旅行者也有感染YF的危险。近年来，YF病例显著增多。对YF病毒没有特效治疗药物，在丛林型传播的地区，要控制蚊媒也不切实际。

对于进入非洲YF流行地区的无免疫力的个体来说，若在流行区旅行两周，YF疾病的发病和死亡风险估计分别为1:267和1:1333，但在不同季节风险差异很大。去南美流行区旅行相应的风险要低10倍。

接种疫苗是使人获得保护的唯一有效方法。一种安全有效的17D疫苗已上市使用了几十年，WHO推荐流行地区的居民和去流行区的旅行者大规模接种该疫苗。这种减毒活疫苗注射一次即可产生持久免疫，在流行国家儿童中常规使用具有较高的费用-效益比。而且，《国际卫生条例》规定去YF流行国家的人需有有效的疫苗免疫接种证明，对从流行国家到其他国家的旅行者也有同样的要求，以防止将YF病毒传入其他国家。

黄热病疫苗

黄热病疫苗17D是针对黄热病的唯一商业化的疫苗。该疫苗以1927年在加纳分离到的YF野病毒(Asibi株)为基础,再连续传代减毒(主要通过鸡胚组织培养传代)。很多病毒结构基因和非结构基因的突变使其最后成为17D减毒株。这一减毒株有两个亚型(17D-204和17DD),两型序列有99.9%的同源性。核酸测序显示在Asibi野毒株和减毒亚株之间有20个氨基酸的差异。许多差异影响到包膜蛋白,其所导致的表型改变使新亚型不能通过蚊媒传播。

17D-204或17DD亚型毒株都被一些国家使用于疫苗,通过含胚鸡蛋进行生产。生产程序包括检测原代和二代毒种的亲内脏活性和亲神经活性。

YF疫苗只需接种1次,剂量为0.5ml,可皮下或肌内注射,但最好使用皮下途径。根据目前WHO的要求,YF疫苗必须满足以下标准,在37 °C保存14天后:(1)保持每剂最小效力 $>1000\text{MLD}_{50}$;(2)平均滴度损失 $<1 \log 10 \text{MLD}_{50}$ 。要满足这些要求,就必须加入稳定剂如山梨醇和明胶。冻干疫苗需要在冷链条件下适当保存,稀释后的疫苗必须保存在冷藏条件下,而且在稀释后六小时内使用。

有效性 接种后10天内90%的接种者、接种后30天内99%的接种者血清中和抗体可达到保护性水平(\log 中和指数至少为0.7)。在大多数病例中,保护力似乎可持续30-35年或更长。因为YF疫苗与其他疫苗相互之间没有干扰,YF可与下列疫苗同时使用:麻疹疫苗、脊灰疫苗(口服)、百白破疫苗、乙肝疫苗、甲肝疫苗、口服霍乱疫苗、口服或注射用的伤寒疫苗,但要使用不同的注射器和在不同的部位接种。如果不是同时使用,其它活疫苗的接种必须在YF疫苗接种前或接种后至少一个月以上。该建议是基于下述假设:对第一种疫苗应答所释放的干扰素可能对其他活病毒疫苗具有暂时的抑制作用。

安全性 全球已使用了4亿剂YF疫苗,安全记录很好,只是在疫苗接种后最初几天,有10-30%的被接种者会有轻度全身反应如头痛、肌痛、不适和虚弱。严重的不良反应极少,但如果发生的话,就整个接种人群比较而言,婴儿(脑炎)和老人(多器官衰竭)更易发生。已报道过17D疫苗引起的三种不同类型的严重不良反应如下:

1. *超敏反应*。严重变态反应尤其是过敏性休克出现的概率非常低。但由于疫苗是用含胚鸡蛋生产的,所以对鸡蛋过敏或对鸡蛋制品有严重过敏反应的人禁忌使用YF疫苗。对鸡蛋不过敏的人中,也有出现全身性过敏反应的,但极少见,这些人中至少有一部分可能是对疫苗的稳定剂明胶过敏引起的。

2. *疫苗相关的亲神经性疾病*。自1945年以来,总共报告了26例确认或可能的疫苗接种后脑炎病例,其中16例是7个月以下的婴儿。26例患者中,24人恢复良好,没有后遗症。另外2例死亡,一例为3岁儿童,其脑组织中分离到的疫苗毒株的包膜基因有突变,动物实验显示其神经毒力增加。但不知道其他脑炎病例是否也因疫苗株的类似变异引起。另一例死亡病例则是处于免疫抑制状态的成人HIV感染者。

3. **疫苗相关的亲内脏性疾病。**1996-2001年间，共报告了7例YF疫苗相关的亲内脏性疾病（6例死亡），分布在澳大利亚（1例）、巴西（2例）、美国（4例）。随后，其他国家也报告了11例疑似或可能病例（2例死亡）。1996-2001年，全世界共使用了约1.5亿剂YF疫苗，其中巴西使用了5400万剂，发现了2例确诊的疫苗相关亲内脏性疾病病例。对最早报告的7例病例调查显示，出现的严重疫苗接种反应是由于宿主的不典型应答而不是减毒疫苗株的基因不稳定性引起的。发生YF疫苗相关亲内脏性疾病的风险似乎仅限于初次免疫。出现这种反应的概率还不能确定，据巴西的经验估计大概为1/1000万剂。与之相比，美国估计的风险（主要是成年旅行者）为1/20万-1/30万，60岁以上的老人风险为1/4万-1/5万。

YF疫苗接种的适应条件

居住在YF流行地区的所有9个月龄或以上的人都应接种YF疫苗。暴露风险最高的人应最优先接种，如林业和农业工人以及生活在有疾病爆发史的村庄或城镇的人。从非流行区移民至流行区的人也应接种YF疫苗。在YF爆发期间，应根据地方确定的重点人群尽早接种YF疫苗。旅行者应在到达高风险地区前至少10天接种疫苗。

YF接种的禁忌症

6个月以下的婴儿禁止接种疫苗，对6-8月之间的婴儿不建议接种，但在疾病流行期间YF病毒传播风险非常高时除外。对鸡蛋严重过敏以及有严重免疫缺陷者也是疫苗接种的禁忌症。理论上讲，在妊娠期间不建议接种17D疫苗。但是，在疾病流行期间，YF病毒传播风险极高的情况下，孕妇可接种疫苗。

WHO对新疫苗的总立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应当：

- 符合目前WHO有关政策所规定的疫苗质量要求；
- 安全并能对所有目标人群中的疾病有显著影响；
- 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的免疫应答；
- 生产的疫苗应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对黄热病疫苗的立场

1988年，联合国儿童基金会/WHO非洲区免疫技术小组建议YF高风险国家将17D疫苗纳入国家免疫规划。但在大多数非洲的YF高风险国家，YF疫苗的常规免疫接种率仍很低。在南美洲的高风险国家，YF免疫接种已进行了数十年，不过不同国家的免疫覆盖率和免疫策略差别很大。在巴西和玻利维亚的动物黄热病地方性流行

区，疫苗覆盖率达70%以上，而在其他地方性流行区，覆盖率仅为30%左右。

在非洲和拉丁美洲一些地区，几个世纪来YF一直得到较好控制，但近年来，疾病发病率增加，这应引起我们的警惕，尤其是在预防YF爆发的手段非常成熟、安全并已证明是有效的情况下。在继续促进高风险地区提高YF疫苗使用率的同时，应继续强调17D疫苗杰出的安全性和效力、长期的保护作用以及费用—效益比。但是，最近有关于严重但十分罕见的疫苗相关不良事件的报道，说明认真开展上市后监测的重要性，即便对已经较为成熟的疫苗也应如此。加强对类似事件的监测，对可能的新病例和实际使用疫苗中分离的病毒进行认真的分子学分析，会有助于增进对致病机制的了解。

在YF高风险的国家，推荐所有9-12个月龄以上的儿童接种YF疫苗。另外在高风险地区，推荐对大一些的儿童和成人进行预防接种。另外对9个月龄以上计划到流行地区旅行的人员也推荐接种YF疫苗。YF疫苗接种的禁忌症包括小于6个月龄、对鸡蛋抗原严重的过敏反应及严重的免疫缺陷者。前两种情形比较容易避免，但对孕妇和严重免疫缺陷者禁忌接种会遇到很多实际问题。幸好，报道的几例17D引起的先天性感染未引起婴儿畸形。同样，一项小型研究表明，低CD4+细胞计数的HIV感染儿童接种疫苗后没有出现不良事件。考虑到在高风险国家开展大规模免疫接种时，很多孕妇和HIV阳性的儿童可能无意中接种了疫苗，所以上述观察还是非常重要的。

对于国际旅行者来说，如果有实验室和其他资源，而且旅行无法取消，那么可以给CD4+细胞计数高于200/mm³的无症状HIV感染者接种YF疫苗。对于使用高剂量糖皮质激素或抗癌药物者进行YF疫苗接种前需要进行个案化的专家咨询。因为在免疫缺陷患者中初次免疫失败很常见，所以如有可能应进行检验以确保中和抗体达到保护水平。

根据《国际卫生条例》和WHO《国际免疫接种证明》，YF疫苗接种需要每10年进行一次加强免疫。但在大多数情况下，第一剂YF疫苗接种后免疫保护的持续时间至少为30-35年，甚至可能是终生。因此，有人提议YF疫苗只接种一次。为了澄清此事，WHO于2003年组织了一次FY专家组的咨询。专家组审阅了相关的文献和可获得的数据后得出结论，认为根据目前关于免疫保护力超过10年的证据还不足以对国际旅行者的疫苗接种政策进行修改。但在高风险国家，应将疫苗资源用于保证良好的初次免疫覆盖率而不是用于加强免疫。对于国际旅行者来说，只有在国家授权的YF疫苗接种点并使用WHO论证合格的YF疫苗进行接种，才能拿到《国际免疫接种证明》。每年，由非流行国家进入非洲和南美洲流行国家旅行的人数有9百万，其中至少有3百万人所访问地区正在发生YF传播。据美国估计，这些人中只有10-30%的人接种了YF疫苗。另一方面，非流行地区的输入病例数非常低，这说明到大多数YF流行地区旅行的人中接种过疫苗的比例可能相当高。考虑到极少的但可能为严重的不良反应，接种YF疫苗应严格遵守接种适应条件，对老人更应如此。将YF疫苗接种权限制在授权地点可能有助于促进YF疫苗的适当使用。

2000年几内亚YF爆发时出现了一次严重的国际性疫苗短缺。相关的国际组织已

同意建立YF疫苗紧急储备以用于非洲和南美疾病爆发的应对。为此已储备了6百万剂疫苗。应建立机制以激励YF疫苗生产商维持或增加生产能力，以确保在发生YF大爆发时，能够足量快速地提供疫苗。

储备疫苗用于应急是必要的，但并不能解决根本问题。为避免将来出现YF的大规模爆发，必须将YF疫苗完全纳入运转良好的儿童免疫规划。另外，流行地区儿童常规免疫应与先行的强化免疫活动相结合，在城市地区应加强针对埃及伊蚊的控制措施。在丛林型传播为主的地区，强烈建议对高危人群进行YF疫苗接种。

在大多数国家，YF都发生在人力和技术资源有限的偏远地区。因此，关于YF发病率的年度报告可能大大低估了真正的疾病负担。WHO已认识到在流行国家加强YF监测的紧迫性。但是从临床表现来说，单个病例可能不易与其他出血热或其他疾病如疟疾、流感和伤寒进行鉴别，这些疾病在YF流行的国家都有发生。因此急需可用于对临床疑似病例进行快速实验室确诊的方法。WHO推荐在采集血液时使用滤纸法，因为这种方法会提高操作的安全性并简化样品的采集和运输。滤纸上的干血滴除可用于YF特异性IgM的检测，还可用于PCR。

(Weekly Epidemiological Record. No.40, 2003, pp. 349-359)