

细菌性腹泻免疫预防专家共识

《细菌性腹泻免疫预防专家共识》专家组

【关键词】 腹泻； 免疫； 疫苗； 预防

Expert consensus on the immunoprophylaxis of bacterial diarrhea Expert Group of Expert

Consensus on Immunoprophylaxis of Bacterial Diarrhea

Corresponding author: kanbiao@icdc.cn

【Key words】 Diarrhea; Immunity; Vaccine; Prevention

一、细菌性腹泻概述

感染性腹泻是人体因感染病原体而引起的、以腹泻为主要临床表现的疾病,流行于世界各地,是危害人类健康的常见病和多发病^[1-2]。感染性腹泻对儿童健康危害更为严重,是导致儿童营养不良、生长发育障碍甚至死亡的重要因素,尤其在发展中国家,婴幼儿腹泻是非常突出的严重疾病负担。全球5岁以下儿童死亡病例中,有9%由腹泻所导致,这使每年约有55万例婴幼儿因为腹泻而死亡^[3]。

病原细菌导致的腹泻是感染性腹泻中最常见的一类。病原菌主要通过食物或水传播,粪-口途径为其主要传播途径,人群普遍易感。引起细菌性腹泻的病原菌种类繁多,沙门菌、致泻性大肠埃希菌、志贺菌、致泻性弧菌、弯曲菌等是引起细菌性腹泻的常见病原体。在不同国家和地区,因经济发展、自然气候、生活习惯等不同,主要细菌病原谱的排序也有所不同^[4-8]。

二、我国细菌性腹泻的流行以及防控问题

在我国,感染性腹泻属于按《中华人民共和国传染病防治法》规定严格管理和控制的疾病,其中甲类传染病中包括霍乱,乙类中包括痢疾、伤寒、副伤寒,丙类中包括除霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒之外的其他腹泻病原体所致的感染性腹泻。伤寒、副伤寒沙门菌因属于沙门菌属,亦经粪-口途径和经肠道感染,其部分病例也有腹泻症状,因此一般也作为腹泻病或肠道传染病病原范畴。

在我国,腹泻也属于多发病。2006至2007年在我国广东、河南和甘肃省进行的居民腹泻抽样调查中显示,人群平均两周腹泻发病率为0.79%,5岁

以下儿童的两周腹泻发病率为2.30%^[9]。利用我国文献报告的调查数据以及部分发达国家的资料,对我国2006至2008年细菌性食源性疾病负担进行过初步推算,每年我国细菌性食源性疾病发病可达到9千余人次^[10]。

在病原谱构成上,目前还缺乏全国性的、以病原学为依据的系统监测,但在部分地区开展了一些监测或专项调查。在以实验室为主进行的腹泻病原监测中,北京市2010至2011年监测发现的腹泻门诊就诊病例常见病原为志贺菌、弧菌、沙门菌和致泻性大肠埃希菌^[11];河南省2007年调查部分地区常见细菌性腹泻病原为致泻性大肠埃希菌、志贺菌和沙门菌^[12];上海浦东新区5岁以下儿童腹泻常见病原为致泻性大肠埃希菌、非伤寒沙门菌和弯曲菌等^[13]。

但需注意的是,我国腹泻病就诊率低,严重腹泻病例和住院病例报告比例少,基于临床的腹泻监测报告率偏低,且病原诊断比例非常低,从而导致无论专业人员对其开展的基础研究与临床实践,还是普通民众对其重视程度均不足^[14]。近年来,细菌性腹泻防控仍存在较突出的问题,主要包括:细菌污染所致的食品安全问题仍不断出现,已成为导致食物中毒最常见的因素之一;腹泻细菌病原谱在不同地区、不同时间均发生较大变化;当前不断出现由新的病原菌亚型造成的流行;院内感染导致的细菌性腹泻明显加重了医疗负担;腹泻病原细菌的耐药性已成为全球性的严重问题。因此,当前需要对细菌性腹泻发病、传播有全面和准确的了解,认识细菌性腹泻的实际流行状况、疾病负担和发生的危险因素,以便针对性地制订、实施防控措施。疫苗是预防传染病最为经济有效的防控手段之一,对于腹泻病防控,也有必要对使用多年、已证明安全有效的相关细菌性腹泻预防疫苗加强认识,重视其实

际应用,加强主动预防,从而提高我国细菌性腹泻综合预防控制的能力。

三、细菌性腹泻的一般预防和疫苗预防

细菌性腹泻预防控制的措施大致可分为一般预防和疫苗预防两大类。

(一)一般预防

主要为通过采取改善卫生行为和意识的方式,减少或避免导致感染腹泻病原菌的危险因素,需要政府、卫生医疗机构、社区及个人的共同努力。预防肠道传染病的发生,保障饮用水和食品卫生安全是重中之重。需要保障卫生饮水设施的供应和使用;监督和保障食品安全,尤其食品供应链、餐饮供应点等饮食集中供应环节;完善污水和粪便无害化处理,完善卫生厕所设置;主动开展健康教育,通过多种形式宣传饮食安全;在医疗和疾病控制系统开展规范和灵敏的腹泻病例监测和暴发监测等。社区应积极开展饮食卫生相关环节的监督和宣传,个人注重饮食卫生,勤洗手、培养和形成良好卫生习惯等。采取一般性预防措施可大幅度降低腹泻发生的危险,对控制腹泻发生与传播有重要的作用^[15-16]。

(二)疫苗预防

接种疫苗是预防控制传染病的最经济有效的手段。基于流行病学调查结果以及疾病严重程度,WHO近年来推荐优先开发的细菌性腹泻疫苗包括:霍乱疫苗、肠产毒性大肠埃希菌疫苗、痢疾疫苗和伤寒疫苗等。但由于引起细菌性腹泻病原体较为复杂、对腹泻病危害的认知不足、疫苗研发难度大、利润率低等多方面原因^[17],目前在国内可使用的细菌性腹泻疫苗种类有限,仅有霍乱疫苗和伤寒疫苗上市使用。

四、细菌性腹泻疫苗

(一)霍乱疫苗

目前应用的霍乱疫苗为口服灭活菌体疫苗,主要有两类,一是含有灭活霍乱弧菌全细胞(whole cells, WC)并加入重组霍乱毒素B亚单位(recombinant B subunit, rBS)的疫苗(rBS/WC);二是含有霍乱弧菌灭活菌体,但未添加B亚单位的疫苗^[18]。这些疫苗主要应用于2岁以上人群^[19]。其中rBS/WC除适用于预防霍乱外,还可用于预防产毒性大肠埃希菌(enterotoxigenic *Escherichia coli*, ETEC)腹泻^[19]。目前在我国上市应用的是rBS/WC疫苗,采用经甲醛溶液和高温灭活的O1群El Tor型霍乱弧菌全细胞和rBS制备而成。

rBS/WC疫苗经口服后,能诱导机体产生抗霍

乱弧菌菌体和抗霍乱毒素的sIgA、IgG抗体。并且,rBS是已知非常有效的黏膜免疫佐剂^[20],可以增强血清特异性抗体应答。另外,由于rBS和ETEC的不耐热肠毒素(LT)B亚单位在蛋白序列、结构和功能上高度相似,因此对ETEC所致腹泻也有良好的预防作用^[21-22]。

霍乱疫苗对流行地区人群可产生有效的保护。在孟加拉国的现场试验显示,5岁以上人群接种rBS/WC疫苗后,6个月的保护力为85%,12个月时为62%,36个月时为50%^[23],对2~5岁儿童,接种6个月时保护力与成年人相同,但36个月时下降为26%^[24]。在秘鲁现场试验中显示,在接种6个月时对成年人群保护力达到86%^[25]。在莫桑比克霍乱流行并且HIV也为高感染率的地区进行的试验中,2岁以上人群接种1~6个月后的总体保护率为84%^[26]。在越南的现场试验显示,不加毒素B亚单位的霍乱疫苗对全人群保护力为67%,且1~5岁儿童组与成年人组相同^[27];该疫苗3~5年间的总体保护力也达到50%^[28]。在印度加尔各答也进行过此类不含毒素B亚单位的疫苗现场试验,显示对1岁以上人群有67%的总体保护力,第二年中未发现保护力下降^[19]。

含有霍乱毒素B亚单位的rBS/WC疫苗对产LT的ETEC感染有交叉保护作用,因而扩展了该种疫苗的应用范围。在印度对rBS/WC类疫苗的考核中,接种疫苗后3个月内,对ETEC的感染具有67%的保护率,对致严重脱水的ETEC感染有86%的保护^[23]。对旅行者的试验显示,在接种rBS/WC疫苗后,短期内对旅行者ETEC所致腹泻的保护率为52%,针对ETEC和其他病原菌的混合感染的保护率为71%,针对ETEC和沙门菌的混合感染的保护率为82%^[22]。其他对未明确病原的旅行者腹泻以及高危人群免疫后的调查显示,对常见急性腹泻的保护率可达到76%^[29-32]。

(二)伤寒疫苗

目前国际上具有可靠安全性和效力的伤寒疫苗有两种,一种是注射用Vi多糖疫苗,另一种是口服的Ty21a减毒活疫苗。我国现有的伤寒疫苗为伤寒Vi多糖疫苗^[17],含有纯化的伤寒沙门菌Vi荚膜多糖,可引起T细胞非依赖性IgG免疫应答,但此免疫应答不会因为给予额外剂次而得到加强,另外在婴幼儿体内也不产生应答。该疫苗主要应用于2岁以上人群,主要优点是不良反应低、单一剂量接种、稳定耐热、易保存运输、有至少维持2年的保

护效果。

国际上对伤寒 Vi 疫苗使用后的系统性回顾分析总结出,该疫苗在使用 2.5 至 3 年间的保护力为 55%^[33]。在印度加尔各答现场观察发现,2 岁以上人群接种 Vi 疫苗后,对伤寒的保护力为 61%^[34]。对 2~5 岁儿童的免疫效果观察还存在矛盾的结果。例如,在加尔各答发现,对 2~5 岁儿童感染伤寒的保护力达到 80%^[34],但在巴基斯坦卡拉奇的现场研究发现,对该年龄组人群无保护^[35]。对旅行者初步的 Vi 疫苗接种回顾性评估发现,Vi 疫苗可达到 80% 的保护^[36]。在我国进行的一次 Vi 疫苗保护观察中发现,对在校学生的保护力达到 73%,并且在伤寒流行期间接种疫苗,对学生人群的保护力也达到 71%^[37]。但需注意,Vi 疫苗对甲型副伤寒无保护效果。我国甲型副伤寒疫苗还正在研制之中。

(三)痢疾疫苗

鉴于志贺菌的致病机制和机体抗感染的免疫机制仍不清楚,以及相关的技术研发投入不足,目前还没有具有理想预防效果的痢疾疫苗上市。目前研制的疫苗主要针对血清群、血清型分布占大多数的福氏志贺菌和宋内志贺菌。在我国已有福氏、宋内痢疾双价活疫苗,对福氏志贺菌可提供 60% 以上的保护,对宋内志贺菌的感染可提供 70% 以上的保护,对所有志贺菌血清型感染的保护率可达 50% 以上。但生产企业已停产,2015 年版中华人民共和国药典未收录。目前改进的双价疫苗正在研发之中。

五、细菌性腹泻的免疫预防建议

鉴于细菌性腹泻的高发病率以及对于儿童健康的严重威胁,根据国内现有的细菌性腹泻疫苗,提出细菌性腹泻免疫预防的相关建议:

(一)rBS/WC 疫苗

适用于 2 岁以上儿童及成年人,作为口服疫苗,安全性高,可与其他疫苗同时接种;在霍乱呈地方性流行的地区、霍乱暴发流行的高危地区,可考虑使用 rBS/WC 疫苗作为预防措施之一,并联合实施其他防控措施,如及时收治霍乱确诊及疑似患者、供应安全饮用水与食品、保障环境卫生及动员社区积极参与等;使用 rBS/WC 疫苗可预防 ETEC 等引起的细菌性腹泻;对赴霍乱流行国家或地区的旅行者、工作与劳务人员、宗教朝觐人群、军队等,推荐接种 rBS/WC 疫苗。

(二)伤寒 Vi 多糖疫苗

可用于 2 岁以上儿童及成年人,可与其他供国际旅行人员使用的疫苗同时接种;在伤寒已成为严

重公共卫生问题的地区,尤其是在伤寒沙门菌已普遍对常用抗生素耐药的地区,可考虑对学龄儿童和(或)学龄前儿童等高危年龄人群进行接种伤寒 Vi 多糖疫苗;由于伤寒所具有的流行潜力,在控制伤寒暴发时,可以考虑应急接种伤寒 Vi 多糖疫苗,作为防止伤寒疫情扩散和流行的措施之一;对前往伤寒地方性流行或高发地区的旅行者、从事伤寒微生物实验人员,可以接种伤寒 Vi 多糖疫苗;因伤寒 Vi 多糖疫苗对预防甲型副伤寒无效,在甲型副伤寒暴发疫点或流行地区不建议接种伤寒 Vi 多糖疫苗。

总之,细菌性腹泻在全球和我国仍属于重点防控的传染病。加强食品安全管理、注意个人卫生、及时就诊和规范治疗是防控的重要内容。另外,疫苗预防是减少腹泻发病、暴发或流行的有效措施。当前,针对一些常见腹泻细菌病原感染,如沙门菌、致泻性大肠埃希菌、空肠弯曲菌等,尚缺乏有效的疫苗,对这些腹泻病原开展疫苗研制,仍是细菌性腹泻防控的需求。

《细菌性腹泻免疫预防专家共识》专家组

(排名不分先后,按姓氏拼音顺序排列)

毕振旺	山东省疾病预防控制中心细菌性传染病防制所
陈恩富	浙江省疾病预防控制中心传染病预防控制所
陈志海	首都医科大学附属北京地坛医院感染科
高永军	中国疾病预防控制中心卫生应急中心
景怀琦	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
阚 飙	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
梁未丽	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
廖巧红	中国疾病预防控制中心传染病预防控制处
王恒樑	军事医学科学院生物工程所
王鸣柳	广西壮族自治区疾病预防控制中心急性传染病预防控制所
魏承毓	北京大学公共卫生学院
夏胜利	河南省疾病预防控制中心传染病预防控制所
熊衍文	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
杨 进	广西壮族自治区疾病预防控制中心生物制品科
尹遵栋	中国疾病预防控制中心免疫规划中心
曾 玫	复旦大学附属儿科医院感染科
曾 明	中国食品药品检定研究院肠道疫苗室
张 静	中国疾病预防控制中心传染病预防控制处
钟豪杰	广东省疾病预防控制中心公共卫生应急部

参 考 文 献

- [1] Fischer Walker CL, Sack D, Black RE. 2010. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: a systematic review[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010,4(8) :e768. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000768.
- [2] Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study,

- GEMS): a prospective, case-control study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888):209-222. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2.
- [3] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 430-440. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
- [4] Huilan S, Zhen LG, Mathan MM, et al. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries[J]. *Bull World Health Organ*, 1991, 69(5):549-555.
- [5] 于国慧,董方,甄景慧,等.北京地区儿童感染性腹泻病原学和耐药性分析[J].*临床儿科杂志*,2010,28(6):535-538.
- [6] 秦小玄,朱朝敏.致泻性大肠杆菌的流行及耐药现状[J].*儿科药学杂志*,2008,14(2):61-64.
- [7] Scallan E, Griffin PM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States-unspecified agents[J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(1):16-22. DOI: 10.3201/eid1701.091101p2.
- [8] Thomas MK, Murray R, Flockhart L, et al. Estimates of Foodborne illness-Related Hospitalizations and Deaths in Canada for 30 Specified Pathogens and Unspecified Agents[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2015, 12(10): 820-827. DOI: 10.1089/fpd.2015.1966.
- [9] 张静,刘民.广东、河南、甘肃三省12县区腹泻病例就诊模式调查[J].*中华流行病学杂志*,2008,29(10):989-993.
- [10] 毛雪丹,胡俊峰,刘秀梅.我国细菌性食源性疾病疾病负担的初步研究[J].*中国食品卫生杂志*,2011,23(2):132-136.
- [11] Qu M, Deng Y, Zhang X, et al. Etiology of acute diarrhea due to enteropathogenic bacteria in Beijing, China[J]. *J Infect*, 2012, 65(3): 214-222. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.04.010.
- [12] Zhu M, Cui S, Lin L, et al. Analysis of the aetiology of diarrhoea in outpatients in 2007, Henan province, China[J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141(3): 540-548. DOI: 10.1017/S0950268812000970.
- [13] 费怡,孙乔,傅益飞,等.上海市浦东新区5岁以下儿童腹泻病病原谱监测分析[J].*上海预防医学*,2013,(11):602-605.
- [14] 聂青和.感染性腹泻的研究现状[J].*传染病信息*,2007,20(4):193-196.
- [15] 世界卫生组织.腹泻治疗:医生和高年资卫生工作者使用手册[M].4版.日内瓦:世界卫生组织,2005.
- [16] World Health Organization. Cholera, 2013[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2014, 89(31): 345-356.
- [17] 李凤祥,计国欣,曾明.细菌性腹泻病疫苗的研究进展[J].*微生物学免疫学进展*,2008,36(4):91-95.
- [18] 阚颀.霍乱口服疫苗的研究与应用[J].*中华预防医学杂志*,2015,49(2):105-109.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.02.001.
- [19] World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2010, 85(13):117-128. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.05.008.
- [20] Holmgren J, Adamsson J, Anjuère F, et al. Mucosal adjuvants and anti-infection and anti-immunopathology vaccines based on cholera toxin, cholera toxin B subunit and CpG DNA[J]. *Immunol Lett*, 2005, 97(2):181-188. DOI:10.1016/j.imlet.2004.11.009.
- [21] Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli*: results of a large-scale field trial[J]. *J Infect Dis*, 1988, 158(2): 372-377. DOI: 10.1093/infdis/158.2.372.
- [22] Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine[J]. *Lancet*, 1991, 338(8778):1285-1289. DOI:10.1016/0140-6736(91)92590-X.
- [23] Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up[J]. *Lancet*, 1990, 335(8684): 270-273. DOI:10.1016/0140-6736(90)90080-O.
- [24] Clemens JD, Harris JR, Sack DA, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of follow-up[J]. *J Infect Dis*, 1988, 158(1): 60-69. DOI: 10.1093/infdis/158.1.60.
- [25] Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits[J]. *Lancet*, 1994, 344(8932): 1273-1276. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90755-2.
- [26] Lucas ME, Deen JL, von Seidlein L, et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 757-767. DOI: 10.1056/NEJMoa043323.
- [27] Trach DD, Clemens JD, Ke NT, et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam[J]. *Lancet*, 1997, 349(9047): 231-235. DOI:10.1016/S0140-6736(96)06107-7.
- [28] Thiem VD, Deen JL, von Seidlein L, et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam[J]. *Vaccine*, 2006, 24(20): 4297-4303. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.03.008.
- [29] López-Gigosos R, García-Forte P, Calvo MJ, et al. Effectiveness and economic analysis of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rbs) inactivated oral cholera vaccine in the prevention of traveller's diarrhoea[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 65. DOI: 10.1186/1471-2334-9-65.
- [30] López-Gigosos R, García-Forte P, Reina-Doña E, et al. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhoea by an oral cholera vaccine WC/rBS[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2007, 5(6): 380-384. DOI:10.1016/j.tmaid.2007.06.001.
- [31] 甄蓓,俞守义,陈清,等.冻干口服霍乱rBS-WC疫苗现场试验及评价[J].*中国计划免疫*,1999,9(4):210-214.
- [32] 时念民,罗凤基,李书明,等.大学生与务工人员服用口服重组B亚单位霍乱疫苗的安全性及效果分析[J].*中华医学杂志*,2010,90(3):192-195. DOI:10.3760/cma.j.issn.
- [33] Anwar E, Goldberg E, Fraser A, et al. Vaccines for preventing typhoid fever[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD001261. DOI: 10.1002/14651858.CD001261.
- [34] Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, et al. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(4):335-344. DOI: 10.1056/NEJMoa0807521.
- [35] Khan MI, Soofi SB, Ochiai RL, et al. Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan[J]. *Vaccine*. 2012, 30(36):5389-5395. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.015.
- [36] Mahon BE, Newton AE, Mintz ED. Effectiveness of typhoid vaccination in US travelers[J]. *Vaccine*, 2014, 32(29):3577-3579. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.04.055.
- [37] Yang HH, Kilgore PE, Yang LH, et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An County, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine[J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(12):1775-1780. DOI: 10.1086/320729.