

手足口病疾病负担和 EV71 疫苗的研究进展

姜铭波, 陆瑾, 牟文, 周文瑜

上海市黄浦区疾病预防控制中心, 上海 200023

1 手足口病发病率高

手足口病主要是由肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A 组(Coxsackievirus A)引起的急性传染病,在 5 岁以下儿童中常见,通过消化道、呼吸道和密切接触传播,易在集体机构如托幼机构或学校发生暴发流行。患儿大多症状轻微,主要表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹,少数感染 EV71 的患儿会并发无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑脊髓炎、心肌炎、肺水肿、急性弛缓性麻痹等,甚至重症脑干脑炎及神经源性肺水肿,个别重症患儿病情进展快甚至可致死亡。我国自 2008 年起将手足口病纳入丙类传染病管理,报告发病率显著上升并呈高强度流行态势,从 2008 年的 37.01/10 万上升至 2014 年的 205.06/10 万,报告率和死亡率始终占丙类传染病首位,且比例均在 50% 以上^[1-6]。

2 手足口病的疾病负担严重

目前手足口病的治疗尚无特效药物,仅以支持疗法为主,疫情控制难度大,给国家、社会和众多家庭带来巨大的负担。调查显示,山东省仅 2011 年手足口病总经济负担达 2.23 亿元,占山东省国内生产总值的 0.05%,其中重症住院患者人均直接经济负担为 12 626.18 元,间接经济负担为 309.78 元^[7]。宁波市手足口病年总经济负担高达 3 635.1 万元,占全市国内生产总值的 0.07%,其中重症病例直接经济负担的中位数为 7 419 元,分别占农村和城区居民年人均纯收入的 52.0% 和 24.6%^[8]。上海市宝山区 2011 年的调查显示,重症手足口病的平均经济负担为 10 187.7 元,是当年上海市职工月平均工资 4 331 元的 2.3 倍^[9]。此外,国内其他多地的研究也表明,手足口病给社

会造成了严重的经济负担^[10-14]。

需要指出的是,调查结果中并未包括无形经济负担,也未考虑患儿和家庭因病造成的痛苦,因此,较实际经济负担偏小。另外,手足口病的经济负担和经济状况存在一定的关系,仅门诊患者中人均 GDP 每增加 1 万元,直接经济负担的风险就增加 3.14 倍^[7]。

3 EV71 疫苗的研究进展

EV71 是重症手足口病的主要病原体,属小 RNA 病毒科,成熟 EV71 病毒颗粒外壳由 60 个拷贝的 P1 蛋白组成,P1 又分为 VP1 ~ VP4 共 4 种衣壳蛋白,VP1 是最主要的抗原决定簇,按照 VP1 区不同分为 A、B、C 3 个基因型。C4 和 B5 是最近几年流行的主要毒株,B5 主要分布在马来西亚、新加坡、中国台湾和泰国,而 C4 主要分布在中国大陆^[15-16]。

EV71 疫苗对手足口病和其他相关疾病的暴发流行将是最有效的预防措施,在亚洲已有 5 家公司开展了对其的研究,均采用全病毒灭活疫苗,但所采用的病毒株、细胞系、培养技术和免疫佐剂有所不同。我国台湾的国立健康研究所和新加坡 Inviragen 公司研制的疫苗尚处于 I ~ II 期临床试验,新加坡的 EV71 疫苗毒株来源为 B3 亚型,而台湾为 B4 亚型,接种程序为 0、21、42 d 3 针法^[17],台湾的 I 期研究结果显示,疫苗可以产生对其他亚型 B1、B4、B5 和 C4A 的交叉免疫,其疫苗安全性和有效性需后续的 II 期临床试验进一步评估。

我国大陆的北京微谷生物有限公司(微谷)、北京科兴生物制品有限公司(科兴)和中国医学科学院昆明医学微生物学研究所(中科院)均已在 2013 年完成 EV71 疫苗的 III 期临床试验,毒株来源均为 C4 亚型,其核苷酸和氨基酸差异分别为 97.3%

【作者简介】姜铭波(1968—),女,主管医师,学士

~99.7% 和 98.3%~99.7%, 国家食品药品监督管理局已建立 EV71 疫苗抗原国家标准, 批准文号为 20100023^[18]。不同机构的疫苗株不同, 应用的抗原检测试剂盒不同, 提示疫苗的抗原比活(抗原活性/蛋白含量)可作为另一抗原检测的主要检测指标。微谷、科兴和中科院研发的疫苗剂量分别为每剂 320 U、400 U 和 100 U, 其相应的蛋白含量分别为每剂 2.0 μg 、0.5 μg 和 1.0 μg , 免疫程序均为 0、28 d 2 针法^[19-23]。在万名婴幼儿中开展的 III 期临床试验结果显示, 尽管一些受试者在接种后出现手足口病或 EV71 相关疾病, 但 EV71 疫苗仍然具有较好的疫苗效能, 可以保护 90% 由 EV71 引起的手足口病和 80% 由 EV71 引起的其他疾病如疱疹性咽峡炎或相关神经症状^[20, 24-25]。安全性研究数据显示, 疫苗接种后常见的不良反应主要是 3 级以下的发热反应, 预后良好。微谷和科兴的疫苗接种 1 年后的随访结果显示, 抗体阳性率分别为 99% 和 92%, 血清学保护水平为 1:8 和 1:16, 抗体几何平均滴度为 191.2 和 92.1^[24-25]。3 家公司也同时进行了疫苗批量一致性评估, 结果显示在连续批次中免疫原性稳定^[25-26]。

尽管 3 家公司在疫苗毒株、剂量、制造工艺和开展 III 期临床试验的地点和人群不同, 然而对由 EV71 引起的手足口病和相关疾病均有较好的安全性和免疫效果, 预示未来疫苗推广的前景良好, 若将其加入扩大免疫规划(EPI), 将更有助于重症手足口病和相关疾病的预防。

4 存在的问题与展望

目前国内的手足口病疫情形势严峻, EV71 感染导致的重症病例仍在不断增加, 研制安全、高效、廉价的疫苗是当务之急, 很多问题亟待解决。一是 EV71 在各地区的流行毒株不同, 抗原性和免疫原性也存在一定差别, 尽管有研究显示 EV71 疫苗能产生交叉免疫^[17, 27], 其不同亚型间的持续时间和免疫效力尚有待验证。二是并不排除存在流行毒株变异的可能性, 疫苗上市后需开展大规模人群接种的安全性和有效性监测。三是随着 EV71 疫苗的上市以及即将到来的国际化市场需求, 研制出世界卫生组织(WHO)抗原定量标准品也是需要攻克的课题之一。另外, 在成本效益方面, 当 EV71 疫苗的有效性达到 70% 且单剂疫苗价

格低于 25 美元时, 在大规模婴幼儿人群中才具有较好的成本效益^[28], 故价格因素可能使部分地区或人群的疫苗使用受到制约。若结合政府财政补贴、医疗保险或将其纳入 EPI 免费疫苗, 可使接种覆盖率得到保障, 是未来卫生行政部门制定免疫政策时需要考虑的问题之一。

有研究指出, 动物试验中将 EV71 纳入五价联合疫苗(脊灰、百日咳、破伤风、白喉、b 型流感)并不影响互相的抗体反应^[29], 也有研究将轮状病毒(RV)和 EV71 组成联合疫苗免疫小鼠, 能够有效刺激机体产生特异性体液免疫应答, RV 与 EV71 之间无相互影响^[30]。在 EPI 联合疫苗成为发展趋势的背景下, EV71 合并入联合疫苗是未来研究的方向之一。另外, 手足口病由多种病原体导致, 理想的疫苗应能对多种病原体感染产生长时间的保护, 因此, 获得更为广谱高效的疫苗将是今后重点研发方向。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部公布 2009 年 1 月及 2008 年度全国法定报告传染病疫情 [EB/OL]. (2009-02-10) [2015-10-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201304/c9244b1ae3ad48faa8181b87b8caffd5.shtml>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部公布 2010 年 1 月及 2009 年度全国法定传染病疫情 [EB/OL]. (2010-02-10) [2015-10-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201304/8f762b4fc0a04305b5b75e27d6ffe5b8.shtml>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2011 年 1 月及 2010 年度全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2011-02-10) [2015-10-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201304/a96b7cf13027453f9d62ee8ce0b08a20.shtml>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2012 年 1 月及 2011 年度全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2012-02-10) [2015-10-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201304/addb40c9f2cc461b8d3bdb25871086ab.shtml>.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2013 年度全国法定传染病疫情情况 [EB/OL]. (2014-02-13) [2015-10-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201402/26700e8a83c04205913a106545069a11.shtml>.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2014 年度

- 全国法定传染病疫情情况[EB/OL]. (2015-02-16) [2015-10-12]. Available from: <http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/201502/847c041a3bac4c3e844f17309be0cabd.shtml>.
- [7] 刘涛. 山东省手足口病患者疾病经济负担及影响因素研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [8] 杨天池, 易波, 贺天峰, 等. 浙江省宁波市手足口病经济负担调查研究[J]. 疾病监测, 2012, 27(7): 520-523.
- [9] 袁国平, 李明珠, 向伦辉. 上海市宝山区 2011 年手足口病疾病经济负担研究[J]. 上海预防医学, 2013, 25(10): 577-580.
- [10] 徐德洲, 王小丹, 李巧, 等. 海南垦区 5 岁以下儿童手足口病经济负担调查分析[J]. 海南医学, 2013, 24(24): 3723-3726.
- [11] 王恒昌, 张树兰, 王丽, 等. 昆明市某区 2011 年手足口病住院病例疾病经济负担调查[J]. 中国初级卫生保健, 2013, 27(2): 62-64.
- [12] 李伟, 李慧, 李贵芳, 等. 2012 年济南市槐荫区手足口病经济负担调查[J]. 预防医学论坛, 2014, 20(7): 484-487.
- [13] 石平, 杨璐瑛, 钱燕华, 等. 2010—2012 年无锡市重症手足口病流行特征及疾病负担调查[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(6): 577-579.
- [14] 张洁, 赵丽敏, 何旺杰. 开封市手足口病定点医院住院经济负担调查[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(5): 833-834, 837.
- [15] CHAN YF, SAM IC, ABUBAKAR S. Phylogenetic designation of enterovirus 71 genotypes and subgenotypes using complete genome sequences[J]. Infect Genet Evol, 2010, 10(3): 404-412.
- [16] HUANG SW, HSU YW, SMITH DJ, et al. Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(11): 3653-3662.
- [17] CHOU AH, LIU CC, CHANG JY, et al. Formalin-inactivated EV71 vaccine candidate induced cross-neutralizing antibody against subgenotypes B1, B4, B5 and C4A in adult volunteers[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79783.
- [18] LIANG ZL, MAO QY, GAO Q, et al. Establishing China's national standards of antigen content and neutralizing antibody responses for evaluation of enterovirus 71 (EV71) vaccines[J]. Vaccine, 2011, 29(52): 9668-9674.
- [19] LI YP, LIANG ZL, GAO Q, et al. Safety and immunogenicity of a novel human enterovirus 71 (EV71) vaccine: a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase I clinical trial[J]. Vaccine, 2012, 30(22): 3295-3303.
- [20] LI R, LIU L, MO Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 829-837.
- [21] MENG FY, LI JX, LI XL, et al. Tolerability and immunogenicity of an inactivated enterovirus 71 vaccine in Chinese healthy adults and children: an open label, phase I clinical trial[J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(5): 668-674.
- [22] ZHU FC, LIANG ZL, LI XL, et al. Immunogenicity and safety of an enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children and infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial[J]. Lancet, 2013, 381(9871): 1037-1045.
- [23] LIU LD, ZHANG Y, WANG JJ, et al. Study of the integrated immune response induced by an inactivated EV71 vaccine[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54451.
- [24] ZHU FC, XU WB, XIA JL, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 818-828.
- [25] ZHU FC, MENG FY, LI JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 2024-2032.
- [26] HU YM, WANG X, WANG JZ, et al. Immunogenicity, safety, and lot consistency of a novel inactivated enterovirus 71 vaccine in Chinese children aged 6 to 59 months[J]. Clin Vaccine Immunol, 2013, 20(12): 1805-1811.
- [27] MAO QY, CHENG T, ZHU FC, et al. The cross-neutralizing activity of enterovirus 71 subgenotype c4 vaccines in healthy chinese infants and children[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79599.
- [28] LEE BY, WATESKA AR, BAILEY RR, et al. Forecasting the economic value of an enterovirus 71 (EV71) vaccine[J]. Vaccine, 2010, 28(49): 7731-7736.
- [29] CHEN CW, LEE YP, WANG YF, et al. Formaldehyde-inactivated human enterovirus 71 vaccine is compatible for co-immunization with a commercial pentavalent vaccine[J]. Vaccine, 2011, 29(15): 2772-2776.
- [30] 叶静. 灭活轮状病毒与灭活肠道病毒 71 型联合疫苗的制备及其免疫效果评价[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.

(收稿日期: 2015-11-17)