

流行性脑脊髓膜炎及疫苗预防

Meningococcal Meningitis and Meningococcal Vaccine

广东省疾病预防控制中心

许锐恒

xuruiheng@cdcp.org.cn

2008.10

提 纲

- 流行性脑脊髓膜炎的流行情况
- 流行性脑脊髓膜炎疫苗
- 接种程序
- 结 语

流行性脑脊髓膜炎的流行情况

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 流行性脑脊髓膜炎（流脑）和败血症
- 由多种血清群的脑膜炎奈瑟菌引起
- 全球呈地方性流行
主要由 A 群、B 群或 C 群脑膜炎球菌引起
但 Y 群也变得越来越重要，至少在美国部分地区如此
A 群脑膜炎球菌是大规模流行的主要原因
特别是在所谓的“非洲流脑带”
每隔 7~14 年就会出现一次较大流行
引起儿童和年轻成人超额发病率与死亡率
- 近年来，“非洲流脑带”及沙特阿拉伯也出现过W135群导致的流脑爆发
一些西方国家出现 C 群引起的流脑爆发

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

通过气溶胶

或直接接触病人

或健康携带者的呼吸道分泌物而传播

没有动物宿主或环境贮主

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 脑膜炎球菌
是脑膜炎和爆发性败血症的首要致病菌
是大多数国家的重要公共卫生问题
- 虽然流脑常呈散发
病例间没有明显关联
或呈小爆发
但是在一些地区这种地方性流行局面
可转变为灾难性的、难以预料的流行

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 地方性流脑

主要发生在儿童和青少年

3~12月龄婴儿罹患率最高

- 流脑流行时

大龄儿童和年轻成人发病率可会增高

- 在撒哈拉以南非洲

地方性流脑和流行时

均主要侵袭儿童和青少年

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 若不治疗，大多数流脑和/或败血症病例会死亡
- 工业化国家流脑病死率通常为 5~10%
非洲病死率接近 10%
爆发性败血症病死率可超过 15~20%
- 约10~15%的流脑存活患者
会遗留有明显的神经系统后遗症
包括精神异常、耳聋、瘫痪和痉挛
也可出现大面积组织坏死
有时还需施行切除手术

脑膜炎球菌

Meningococcus

- 脑膜炎球菌为需氧菌，革兰氏染色阴性
有荚膜，一般成对出现（双球菌）
- 该菌很容易从鼻咽部分泌物中分离
用实验室培养基培养
- 根据荚膜多糖的差异
目前发现至少有 12 个血清群
- A、B和C群引起的流脑病例约占90%

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

脑膜炎球菌

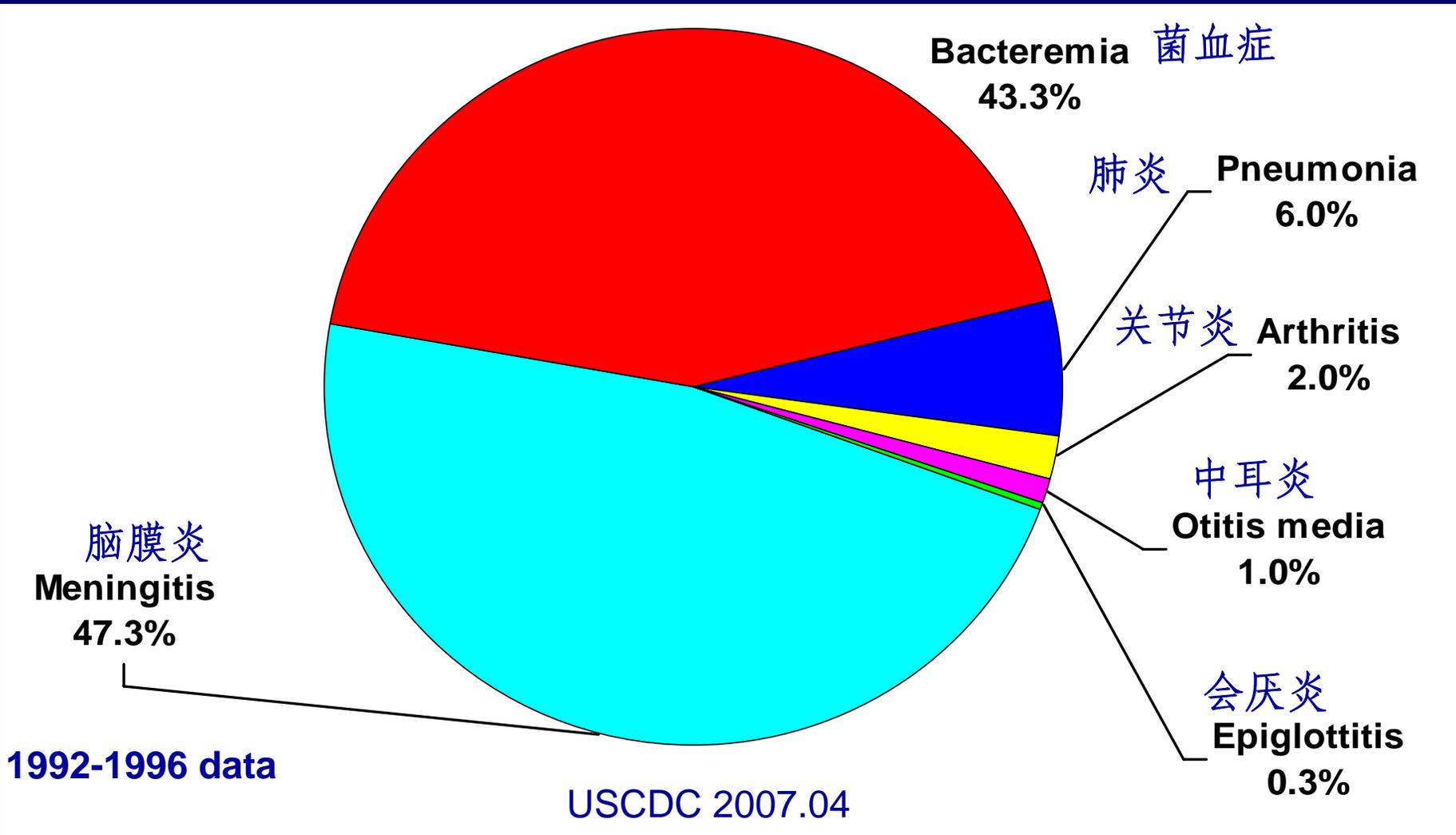
Meningococcus

- 脑膜炎球菌定植通常导致一过性的鼻咽部带菌
这不是疾病
- **鼻咽部携带脑膜炎球菌现象**
青少年和年轻成人很常见（5~15%）
低龄儿童低一些，成人对少见（1%）
- 影响无症状携带和细菌致病的平衡关系认识不全
很可能包括下列因素
如菌株的毒力 特异性和非特异性免疫状况
病毒感染的干扰 营养状况 气候条件
环境因素如空气污染（尘埃、吸烟）

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

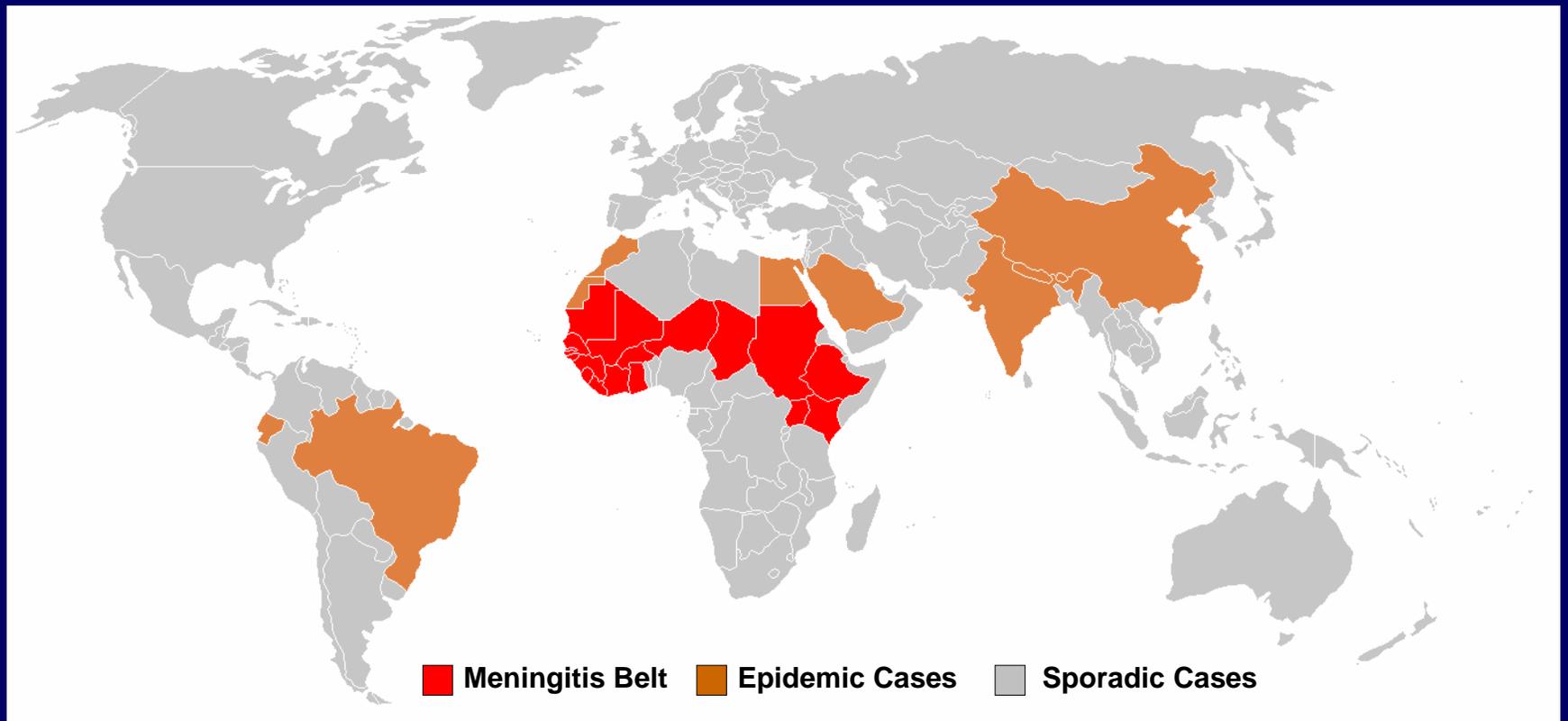
流行性脑脊髓膜炎临床表现

Neisseria meningitidis Clinical Manifestations



流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis



<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Meningite.png>

“非洲流脑带”

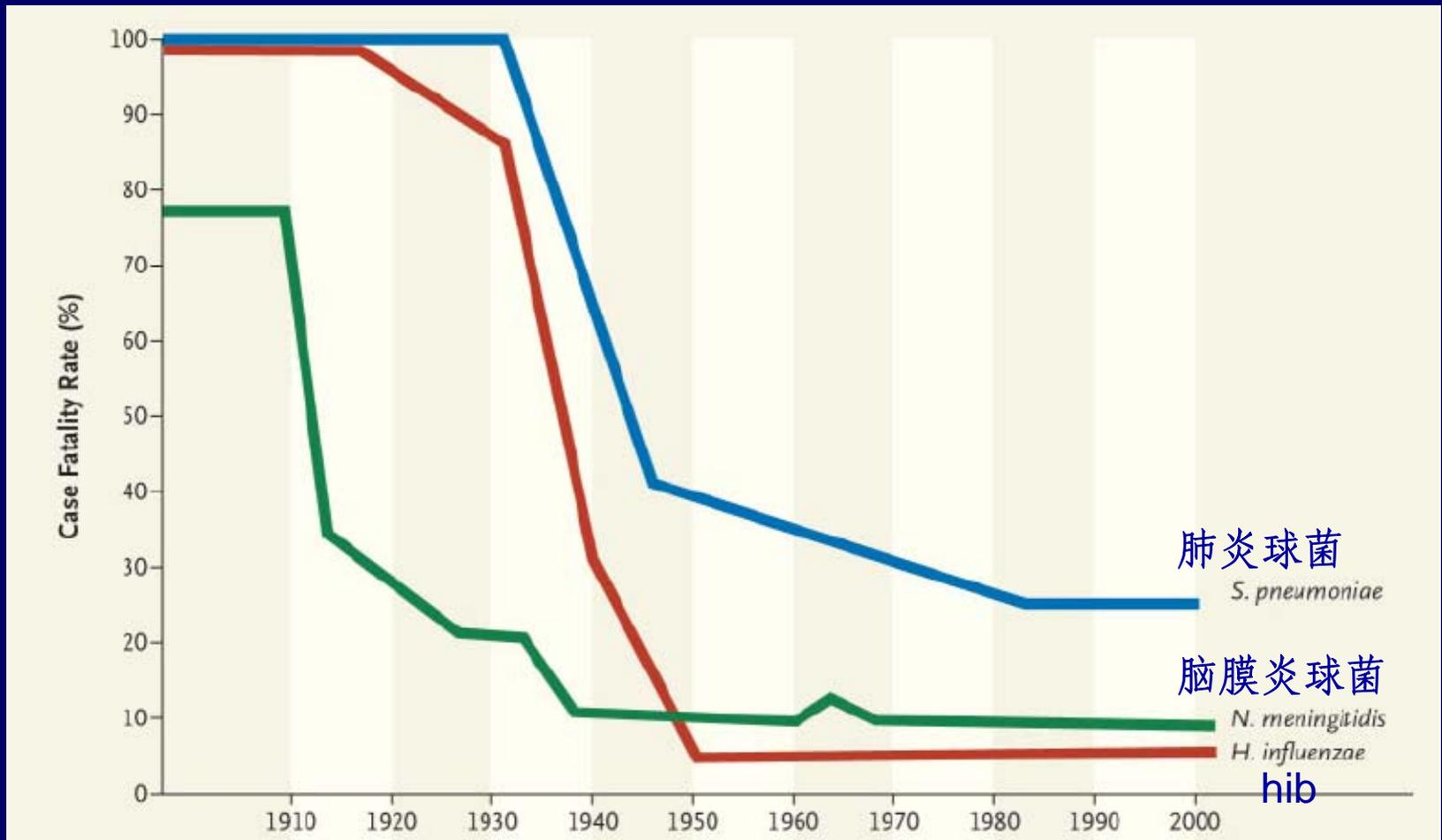
Epidemic meningococcal disease in Africa

- 21 个国家， 3亿人口
- 70万 病例/10年
- 病死率10-50 %
- 10 ~ 20 % 存活者
有永久性脑损害



90年来社区获得性细菌性脑膜炎相关病死率

Mortality Rates Associated with Community-Acquired Bacterial Meningitis over the Past 90 Years.



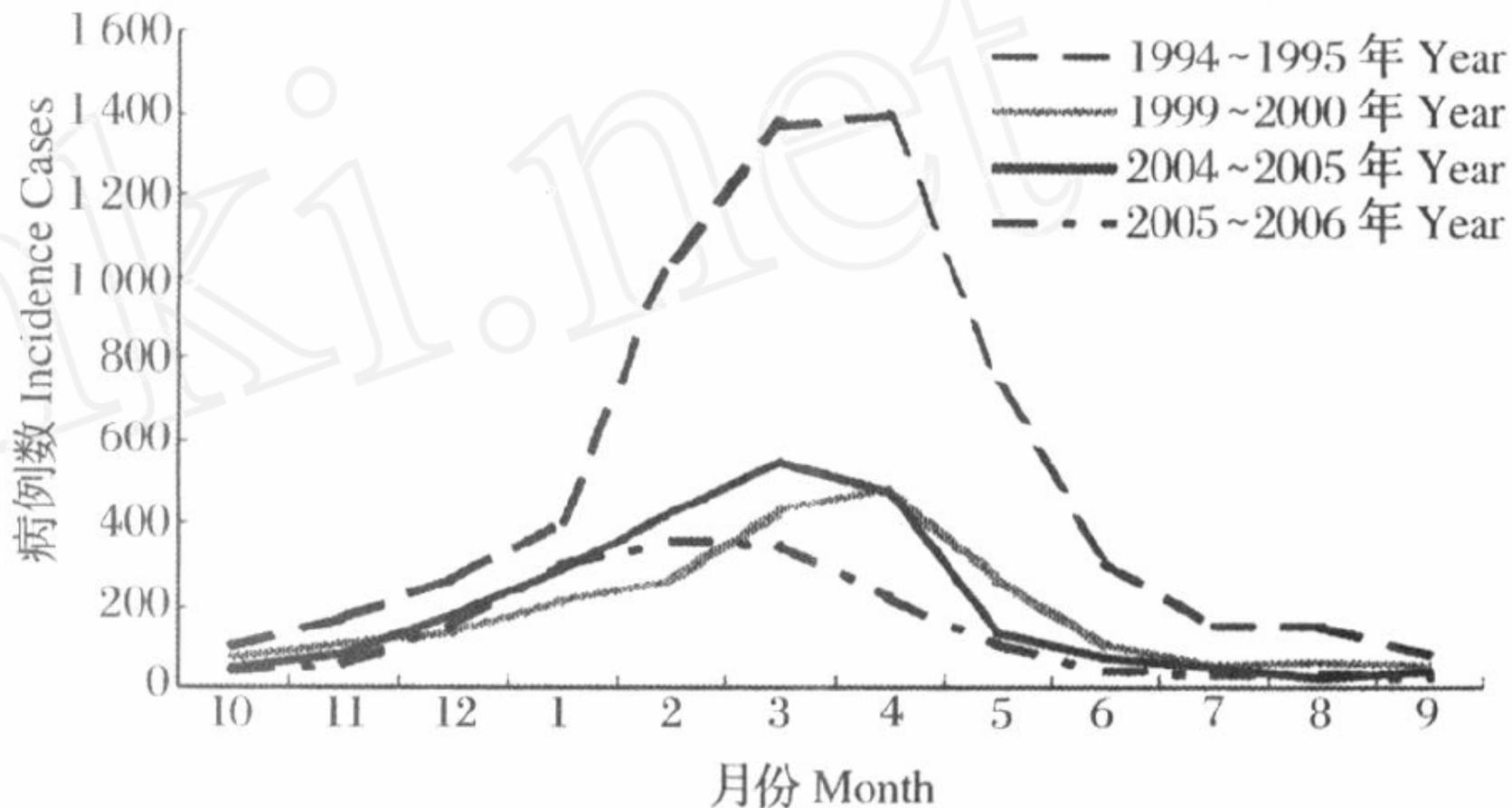
Bacterial Meningitis — A View of the Past 90 Years
n engl j med 351;18 October 28, 2004

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 我国曾发生 5 次全国流脑大流行
1938 1949 1959 1967 1977
- 1967年春季最为严重
发病率高达 403/10万，病死率为 5.49%
流行范围波及全国城乡
- 1985年开展大规模流脑A群疫苗接种后
流脑的发病率持续下降
2000年以来发病率一直稳定在 0.2 / 10万左右
未再出现全国性大流行

中国年流脑发病季节分布特征，1994~2006

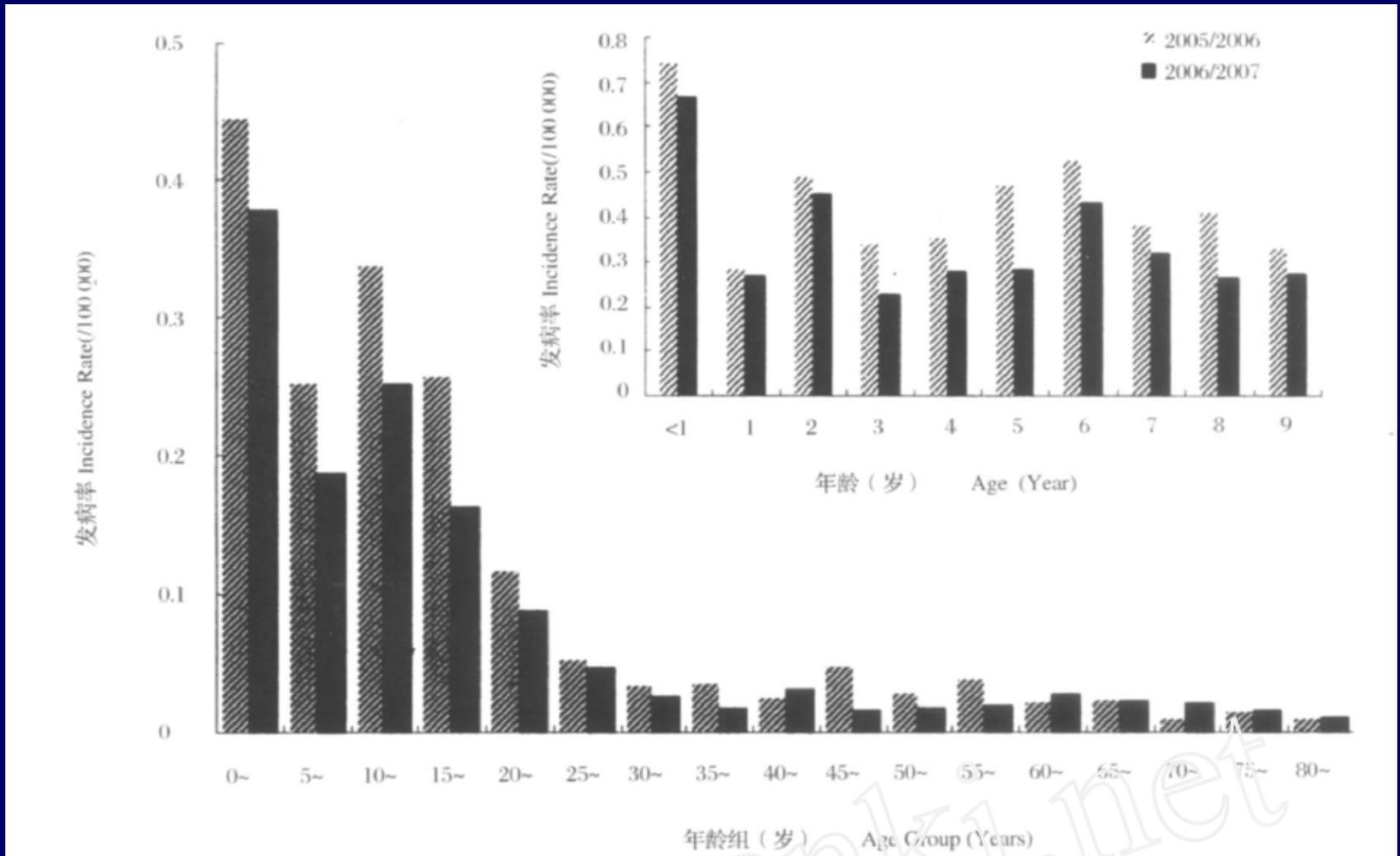


中国1997~2006年流行性脑脊髓膜炎流行病学分析
中国计划免疫, 2007年05期

各省流脑平均发病率，2002~2006

省	年平均发病率(/ 100 000)
青海 北京 西藏 云南	> 0.200
新疆 宁夏 重庆 贵州	
四川 甘肃 安徽 辽宁	
河北 天津	
陕西 黑龙江 山西 上海	0.110~0.200
吉林 浙江 河南 江苏	
江西 山东	
内蒙古 湖北 湖南	0.050~0.100
广东 广西 福建	0.020~0.049
海南	< 0.020

全国 2005/2006、2006/2007 年度 流脑病例年龄别发病率



中国 2006/2007 年度流脑病死率

- 平均病死率为 10.1 %
- <5岁儿童病死率达 24.3 %
 - <1岁 30.3 %
 - 6~11月龄婴儿 27.27 %
 - 1~2岁 15.8 %

广东省流脑疫情概况，2000~2004

- 累计报告流脑 118 例
- 发病率 0.01/10 万~0.03/10 万
- 年均发病率 0.02/10 万
- 病死率为 5.88 %
- 发病高峰 2~4 月, 占总病例数的 40.6 %
- 健康人群 Nm IgG 抗体阳性率
 - A 群 78.9 %
 - C 群 23.7 %

广东省2005年流行性脑脊髓膜炎流行状况与控制效果分析

中国计划免疫2007 年6 月第13 卷第3 期

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 即使获得适当的医疗服务
流脑病死率仍然很高（5~15%）
- 一般来说
药物预防措施不足以控制该病

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流行性脑脊髓膜炎

Meningococcal meningitis

- 流脑感染后获得的免疫力具有群特异性
- 目前国际市场的疫苗主要有
群特异的荚膜多糖联合疫苗（A+C疫苗，或A、C、Y和W135疫苗）或
C群荚膜多糖与蛋白载体结合的结合疫苗
- 多糖疫苗安全并具有较高的免疫原性
但 C群对 < 2岁儿童效果不理想
最近上市的 C群结合疫苗即使在很小的儿童也安全有效
市场上单价多糖疫苗并不容易得到
迄今还没有 A群结合疫苗上市
B群流脑疫苗对儿童和成人均有中度保护效力

应用疫苗控制的理由

Justification for vaccine control

- 脑膜炎球菌是全球细菌性脑膜炎最常见的致病菌之一
是唯一能够引起脑膜炎大流行的细菌
- 流脑病情进展迅速，即使获得最理想的治疗
也常会导致在发病后1天或2天内死亡，或严重的后遗症
- 药物可以预防密切接触者发生继发病例
但继发病例只占流脑总病例数的1~2%
因此用药物预防控制地方性或流行性的流脑无作用
- 由于5~15%的儿童和年轻成人鼻咽部携带脑膜炎球菌
通过服药消除鼻咽部携带来控制流脑实际上是不可能的
除非是在小而相对封闭的社区
- 因此，接种安全有效的疫苗是控制流脑唯一的合理措施
在没有疫苗的地区，建议采取加强病例管理的策略

流行性脑脊髓膜炎疫苗

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

- 多糖疫苗 (MPV)
- 结合疫苗 (MCV)

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

多糖疫苗 (MPV)

- 国际市场上的流脑多糖疫苗有二价 (A + C疫苗) 和四价 (A、C、Y和W135疫苗) 两种
- 由相应血清群脑膜炎球菌制成
纯化的、对热稳定的、冻干的荚膜多糖
推荐稀释后的单剂疫苗含有相应血清群多糖各50 μg
- 疫苗安全性很好，明显的全身反应极其罕见
最常见的不良反应为
接种部位红斑和轻度疼痛，持续1~2天
1~4%的受种者会出现 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的发热
- 安全性和免疫原性方面
二价和四价疫苗之间未见明显差异

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

多糖疫苗 (MPV)

- ≥ 2 岁的人安全有效
建议 ≥ 2 岁的特定高危人群的常规接种
- < 2 岁的儿童
A群多糖疫苗免疫原性较差、保护期短
C群多糖疫苗不产生免疫性
A群和C群多糖疫苗一般不用于婴儿的常规免疫接种
- 发生疫苗相应血清群菌株引起的流脑流行时
建高危人群大规模应急接种流脑多糖疫苗以控制流行
作为应急接种的部分
A + C联合疫苗也可用于 < 2 岁的儿童

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

除应急接种外

流脑疫苗也建议用于

已知具有特别**高风险**的人群

如军队 训练营 寄宿学校的人员及

去流行区的旅行者

以及由于机体免疫因素对流脑易感的人群

如无脾症和先天性免疫缺陷

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

多糖疫苗 (MPV)

- 接种A+C二价或A、C、Y和W135四价多糖疫苗可获得独立的群特异性的免疫应答
- 接种后10~14天可出现保护性抗体
- 接种1针A+C群多糖疫苗
学龄儿童和成人，可获 >3 年的保护
<4 岁儿童，其临床保护效果和抗体滴度
2~3年内会迅速下降

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

多糖疫苗（MPV）

- 婴儿需要接种 2 针含A群流脑多糖的疫苗才能产生足够的抗体滴度
- 如果不加强接种
18个月内，抗体滴度会下降至临界水平
- 儿童满 5 岁前，至少需要接种 4 次
以保证达到保护性抗体水平

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

- C群流脑是幼儿主要公共卫生问题的地区
应考虑将C群流脑结合疫苗纳入国家免疫规划
- 大龄儿童和青少年
接种一次结合疫苗即可预防C群流脑
- 在流脑是>2岁儿童的主要卫生问题的地区
或资源有限的地区
接种1针A + C多糖联合疫苗
可获得数年的保护

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

C群结合疫苗（MCV）

- 已经证明最近上市的对所有年龄组人群包括婴儿，都是安全有效的
接种时间上易纳入儿童常规免疫规划
- 根据本国的流脑流行情况
公共卫生重点和经济状况
为保护高危个体和爆发时目标接种人群
建议将C群结合疫苗纳入国家儿童免疫规划

WHO立场文件 Weekly Epidemiological Record. No.40, 2002

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

C群结合疫苗 (MCV)

- C群特异性脑膜炎球菌多糖与蛋白载体结合的疫苗
接种后可产生胸腺依赖性免疫应答
- 国际市场上的C群流脑结合疫苗有 3 种
2 种的蛋白载体为无毒的变异白喉毒素 (CRM 197)
1 种的蛋白载体为破伤风类毒素
- 两类疫苗都可提高抗荚膜IgG抗体和B记忆细胞的水平
- 1999年末英国将C群流脑结合疫苗纳入国家免疫规划

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

美国有 2 种流脑疫苗

- 4 价流脑结合疫苗 (MCV4)
2005年 得到许可
2~55 岁, 首选
- 4 价流脑多糖疫苗 (MPSV4)
1970s 已上市
如无 MCV4, 可用
是 >55 岁者唯一许可的流脑疫苗
- 2 种疫苗效果均很好, 约有 90% 的保护
MCV4 可望有较好的和较持久的保护

USCDC 2008.01.28

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

不良反应

MPSV

MCV

局部反应
1 ~ 2 天

4 % ~ 48 %

11 % ~ 59 %

发热 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

3 %

5 %

全身反应
(头痛、不适、疲乏)

3 % ~ 60 %

4 % ~ 62 %

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

将来

改良的A、B、C、Y和W135群联合疫苗

广泛用于儿童常规免疫

可能会最终导致

不再需要开展应急群体接种

来对付脑膜炎球菌疾病

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

结合疫苗（MCV）

开发 4价A/C/Y/W135 流脑结合疫苗

预防高危人群组的脑膜炎球菌感染

比目前的多糖疫苗

可提供更有效、更持久的免疫

Bacterial Meningitis — A View of the Past 90 Years
n engl j med 351;18 October 28, 2004

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

结合疫苗 (MCV)

- 将来
普遍使用 4价A/C/Y/W135 流脑结合疫苗
肯定是最理想的流脑控制措施
- 目前
价格是个问题

A review of vaccine research and development: Meningococcal disease

Vaccine 24 (2006) 4692–4700

流脑疫苗

Meningococcal vaccines

国产结合疫苗 (MCV)

冻干A + C 群MCV

杀菌抗体 ≥ 4 倍增长率 (%)

年 龄	A群	C 群
6 ~ 12 月龄	> 97	> 96
2 ~ 12 岁	> 97	> 96
16 ~ 30 岁	92	> 96

冻干A + C群脑膜炎球菌结合疫苗安全性和免疫原性观察

中国疫苗和免疫2008年2月第14卷第1期

接种程序

流脑疫苗接种程序

Recommended Immunization Schedule

免疫程序 流脑多糖疫苗（MPV）

A 群流脑疫苗

接种 4 剂

6~18 月龄，种第 1、2 剂，间隔时间 ≥ 3 个月

3 岁时接种第 3 剂，第 2、3 剂间隔 ≥ 1 年

6 岁时接种第 4 剂，第 3、4 剂间隔 ≥ 3 年

卫生部关于印发《全国流行性脑脊髓膜炎防控工作方案》的通知
卫疾控发〔2006〕32号

流脑疫苗接种程序

Recommended Immunization Schedule

免疫程序 流脑多糖疫苗（MPV）

A + C群流脑疫苗

1. 接种对象为 ≥ 2 岁的人群
2. 已接种过 1 剂 A 群流脑疫苗者

接种 A + C 群流脑疫苗的间隔时间 ≥ 3 个月

3. 已接种 ≥ 2 剂 A 群流脑疫苗者

接种 A + C 群流脑疫苗

与最后 1 剂 A 群疫苗的间隔时间 ≥ 1 年

4. 3 年内避免复接种

卫生部关于印发《全国流行性脑脊髓膜炎防控工作方案》的通知
卫疾控发〔2006〕32号

流脑疫苗接种程序

Recommended Immunization Schedule

免疫程序

1. 基础免疫

起始月龄为6月龄，在18月龄内完成

原则上应选用同一种疫苗

使用A群流脑疫苗，2剂间隔时间 \geq 3个月

使用A+C群脑膜炎球菌结合疫苗，2剂间隔时间 \geq 1个月

不能使用A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗

2. 加强免疫

3岁时接种第3剂，6岁时接种第4剂

可选用A群流脑疫苗、A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗或

A+C群脑膜炎球菌结合疫苗

3. 在C群流脑发生流行时，应急免疫接种

可用A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗

A+C群脑膜炎球菌结合疫苗

《扩大国家免疫规划实施方案》的通知

卫疾控发〔2007〕305号

流脑疫苗

接种 4 剂次

儿童6~18月龄接种2剂次A群流脑疫苗

3周岁、6周岁各接种1剂次A+C群流脑疫苗

广东省卫生厅 2008年2月29日 转发

英国常规儿童免疫规划 2008.01

Routine childhood immunisation programme

When to immunise	Diseases protected against	Vaccine given
Two months old	Diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Pneumococcal infection	DTaP/IPV/Hib + Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)
Three months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Meningitis C	DTaP/IPV/Hib + <u>MenC</u>
Four months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Meningitis C Pneumococcal infection	DTaP/IPV/Hib + <u>MenC</u> + PCV
Around 12 months	<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Meningitis C	Hib/ <u>MenC</u>
Around 13 months	Measles, mumps and rubella Pneumococcal infection	MMR + PCV
Three years four months to five years old	Diphtheria, tetanus, pertussis and polio Measles, mumps and rubella	DTaP/IPV or dTaP/IPV + MMR
Thirteen to eighteen years old	Tetanus, diphtheria and polio	Td/IPV

美国常规儿童免疫规划，2008

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0–6 Years—UNITED STATES • 2008

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0–6 Years—UNITED STATES • 2008

For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19–23 months	2–3 years	4–6 years
Hepatitis B ¹	HepB	HepB	HepB	see footnote 1	HepB							
Rotavirus ²			Rota	Rota	Rota							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³			DTaP	DTaP	DTaP	see footnote 3	DTaP					DTaP
<i>Haemophilus influenzae</i> type b ⁴			Hib	Hib	Hib ⁴		Hib					
Pneumococcal ⁵			PCV	PCV	PCV		PCV				PPV	
Inactivated Poliovirus			IPV	IPV			IPV					IPV
Influenza ⁶							Influenza (Yearly)					
Measles, Mumps, Rubella ⁷							MMR					MMR
Varicella ⁸							Varicella					Varicella
Hepatitis A ⁹							HepA (2 doses)				HepA Series	
Meningococcal ¹⁰											MCV4	

 Range of recommended ages

 Certain high-risk groups

流 脑

结 语

美国儿童常规免疫使用的疫苗

Number of Vaccines in the Routine Childhood Immunization Schedule

1985 (7)	1995 (10)	2005 (13)	2006 (14)
麻疹	麻疹	麻疹	麻疹
风疹	风疹	风疹	风疹
腮腺炎	腮腺炎	腮腺炎	腮腺炎
白喉	白喉	白喉	白喉
破伤风	破伤风	破伤风	破伤风
百日咳	百日咳	百日咳	百日咳
脊髓灰质炎	脊髓灰质炎	脊髓灰质炎	脊髓灰质炎
	Hib (婴幼儿)	Hib (婴幼儿)	Hib (婴幼儿)
	乙型肝炎	乙型肝炎	乙型肝炎
	水痘	水痘	水痘
		肺炎球菌病	肺炎球菌病
		流行性感冒	流行性感冒
		流行性脑脊髓膜炎	流行性脑脊髓膜炎
			甲型肝炎

温家宝提出今年卫生事业改革发展重点抓好四件事

今年扩大国家免疫规划范围
将甲肝、流脑等15种
可以通过接种疫苗有效预防的
传染病纳入国家免疫规划

十届全国人大五次会议上作政府工作报告 2007.03.05

儿童免疫规划

甲肝 流脑 乙脑 风疹 腮腺炎

高危人群

出血热 炭疽 钩体



《扩大国家免疫规划实施方案》

2008.02

- 在现行全国范围内使用的
乙肝疫苗、卡介苗、脊灰疫苗、百白破疫苗、
麻疹疫苗、白破疫苗等 6 种疫苗基础上
以无细胞百白破疫苗替代百白破疫苗
将甲肝疫苗、流脑疫苗、乙脑疫苗、麻腮风疫苗
纳入国家免疫规划
- 重点地区对重点人群进行出血热疫苗接种
- 对重点人群进行炭疽疫苗和钩体疫苗应急接种

全省扩大免疫规划工作 电视电话会议今日召开， 2008.08.21

- 我省定于今年 9 月1日实施扩大免疫规划
免疫规划疫苗种类将由 7 种扩大到14 种
预防的传染病将由 8 种增至15 种
- 实施步骤为
 - A 群流脑疫苗、A+C 流脑疫苗
按照免疫程序在全省进行预防接种
 - 全细胞百白破疫苗逐步用无细胞百白破疫苗替代
在完全替代前可继续使用
 - 甲肝、麻腮风疫苗
根据疫苗生产和供应能力分步实施接种

<http://www.gdwst.gov.cn/html/picnews/200808215629.html>



谢谢

Thanks