

流行性乙型脑炎防控进展及挑战

王环宇

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所病毒性脑炎室,北京 102206

通信作者:王环宇,Email:wanghy@ivdc.chinacdc.cn,电话:010-58900838

【摘要】 流行性乙型脑炎(乙脑)是我国重要的病毒性脑炎,于 20 世纪 40 年代证实乙脑在中国流行,1971 年的年发病率 20.92/10 万,2008 年乙脑疫苗纳入国家免疫计划,2013 年乙脑发病率降至 0.16/10 万。乙脑病毒分为 5 个基因型,中国有基因 1、3 和 5 型,目前主要以基因 1 型乙脑病毒流行为主。近年来,乙脑发病人群特征出现变化,在我国北方地区主要以成人乙脑为主。乙脑防控面临新的挑战。

【关键词】 脑炎,日本; 乙型脑炎病毒; 减毒活疫苗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.02.002

The progress and challenge of Japanese encephalitis control and prevention in China

Wang Huanyu

Department of Viral Encephalitis, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wang Huanyu, Email: wanghy@ivdc.chinacdc.cn, Tel: 0086-10-58900838

【Abstract】 Japanese encephalitis (JE) is the important viral encephalitis in China. In the 1940s, JE was confirmed to be epidemic in China. In 1971, the annual incidence rate was 20.92/100 000. Since 2008, JE vaccine was included in the national Expanded Program of Immunization (EPI). In 2013, the incidence of Japanese encephalitis decreased to 0.16/100 000. JE virus is divided into five genotypes, and genotype 1, 3 and 5 JE virus was isolated in China. Genotype 1 JE virus was the mainly genotype currently circulated in China. In recent years, the characteristics of the population of JE have been changed to adult, especially in the northern provinces of China. JE prevention and control faces new challenges.

【Key words】 Encephalitis, Japanese; Japanese encephalitis virus; Live attenuated vaccine

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.02.002

日本脑炎(Japanese encephalitis, JE)又称流行性乙型脑炎,简称乙脑,是通过感染乙脑病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)的蚊虫叮咬人类引起的病毒性脑炎^[1]。乙脑病死率高达 20%~30%,幸存者中约 30%~50%会出现失语、意识障碍、肢体瘫痪等永久性神经或精神后遗症。主要在亚洲 24 个国家和地区流行,2011 年全球上报病例 10 426 例^[2]。随着国际人员、物流交往越来越频繁,乙脑发病地区有扩大的趋势,例如:2010 年,在意大利东北部采集的淡色库蚊^[3]和鸟类标本^[4]中检测到 JEV-NS5 区段的部分核酸序列,非洲也有从黄热病病例中通过深度测序检测到 JEV 核酸的报道^[5]。乙脑因其高病死率、高致残率,且传播范围扩大的趋势,使其成为全世界关注的重要公共卫生问题。

一、乙脑防控进展

1. 乙脑防控历史及现状:在我国病毒学研究先

驱黄祯祥院士的带领下,中国科学家在乙脑的病原学、流行病学、诊断学、媒介生物学、免疫学、疫苗研制等方面开展了全方位研究。1939 年,首先通过血清学实验证实乙脑在中国流行^[6],1949 年,从患者脑组织中分离到 3 株 JEV^[7],其中京卫研 1 号病毒(目前名称是:Beijing-1 株)和京卫研 3 号病毒(目前名称是:P3 株)分别是日本和我国现在制备 JEV 灭活疫苗的毒株。之后,王逸民教授证实三带喙库蚊是我国乙脑传播的主要媒介。1989 年俞永新院士研制的乙脑病毒减毒活疫苗(SA14-14-2 株)取得生产许可证,2013 年取得 WHO 预认证^[8]。2008 年我国将乙脑疫苗正式纳入国家扩大免疫规划(expand program of immunization, EPI),采用的是乙脑病毒减毒活疫苗(SA14-14-2 株)。我国乙脑发病从 1971 年的年发病率 20.92/10 万,发病例数 20 余万病例,降至 2013 年的 0.16/10 万,千余病例^[9]。

2. 乙脑病毒病原学研究:自 2000 年后,中国 JEV 病原学研究得到重视并逐渐深入,首次从上海采集的三带喙库蚊中分离到基因 1 型 JEV^[10],之后从我国各地的蚊虫标本中相继分离到此型病毒。从西藏自治区的林芝地区墨脱县采集的三带喙库蚊中分离到基因 5 型 JEV^[11],证实中国存在基因 1、3 和 5 型 JEV,且基因 1 和 3 型两个型别的 JEV 在共同引起疾病流行^[12],JEV 分为 5 个基因型别^[13],基因 1 型属于最年轻的种群^[14],并且成为亚洲地区的主要流行型别^[15]。近年,韩国在蚊虫标本中也检测到基因 5 型 JEV 的序列^[16]。对于 JEV 病原学的深入研究为我国乙脑防控打下坚实的基础。

3. 乙脑疫苗对新出现 JEV 基因型别保护性研究:现在全世界使用的乙脑疫苗,无论是灭活疫苗还是减毒活疫苗采用的毒株均属于基因 3 型 JEV,而现在自然界流行毒株已经从基因 3 型转换到基因 1 型,并出现了基因 5 型 JEV。那么,现行的乙脑疫苗是否能够保护 JEV 流行株及基因 5 型 JEV,是重点关注的问题。实验证明,目前我国使用的减毒活疫苗(SA14-14-2 株)和灭活疫苗(P3 株)针对基因 1 型 JEV 具有较好的保护作用^[17],而针对于基因 5 型 JEV 保护力低^[18]。日本针对本国使用的灭活疫苗(Beijing-1 株)对基因 5 型乙脑病毒的保护力评价结论与中国一致^[19]。

4. 中国乙脑参比实验室网络建设:2009 年中国疾病预防控制中心病毒病所病毒性脑炎室成为 WHO 西太区的乙脑地区参比实验室,2011—2017 年建立 25 个省级乙脑参比实验室的工作网络。参比实验室的一项重要工作就是,加强我国临床报告乙脑病例的实验室诊断率,从而准确掌握乙脑发病的基本情况。截至 2016 年,我国临床报告乙脑疑似病例的实验室诊断率达到 92.2%。

二、乙脑防控问题及挑战

乙脑疫苗纳入国家免疫计划已经 10 年,我国乙脑病例整体大幅度下降,但乙脑发病人群的年龄别特征出现了变化,近年来成人乙脑病例在我国北方地区出现高发趋势,甚至成为乙脑发病的主要人群。2006 年山西省运城乙脑爆发流行中 30 岁以上乙脑病例占 86%,50 岁以上病例的病死率为 95%^[20];2013 年山东省共报告 407 例乙脑病例,其中大于 15 岁乙脑病例占 73%^[21]。通过对近年来我国乙脑病例年龄别特征分析,发现我国北方地区以成人发病为主^[22]。近年来,韩国乙脑病例也有增高的趋势,并以 50 岁以上年龄组发病为主^[23]。因此,

成人乙脑已经是不容忽视的公共卫生问题。另外,随着儿童广泛接种乙脑疫苗,也发现儿童接种乙脑疫苗后发病的现象,但发病后,临床症状轻微,愈后相对良好^[24]。在我国政府的高度重视下,乙脑发病率、发病例数显著下降,乙脑防控成绩显著。但是随着乙脑疫苗的广泛使用,发病人群特征出现了新的变化。并且,基因 5 型 JEV 的出现与流行,均为今后的乙脑防控提出了新的挑战。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zheng Y, Li M, Wang H, et al. Japanese encephalitis and Japanese encephalitis virus in mainland China[J]. Rev Med Virol, 2012,22(5):301-322. DOI: 10.1002/rmv.1710.
- [2] Wang H, Liang G. Epidemiology of Japanese encephalitis: past, present, and future prospects[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015,11:435-448. DOI: 10.2147/TCRM.S51168.
- [3] Zeller H. Is Japanese encephalitis emerging in Europe? [J]. Euro Surveill, 2012,17(32): pii: 20221. DOI: 10.2807/esc.17.32.20242-en.
- [4] Platonov A, Rossi G, Karan L, et al. Does the Japanese encephalitis virus (JEV) represent a threat for human health in Europe? Detection of JEV RNA sequences in birds collected in Italy[J]. Euro Surveill, 2012,17(32): pii: 20241.
- [5] Simon-Loriere E, Faye O, Prot M, et al. Autochthonous Japanese Encephalitis with Yellow Fever Coinfection in Africa [J]. N Engl J Med, 2017,376(15): 1483-1485. DOI: 10.1056/NEJMc1701600.
- [6] Huang CH. Neutralization of encephalitis virus by serum[J]. Chin Med J, 1941, 59: 24.
- [7] 黄祚祥,王逸民.北京市流行性脑炎病毒的分离及鉴别[J].中华医学杂志,1951,37(4):280-285.
- [8] 俞永新.中国乙型脑炎病毒株的毒力变异和减毒活疫苗的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(5):449-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.05.001.
- [9] Li X, Gao X, Ren Z, et al. A spatial and temporal analysis of Japanese encephalitis in mainland China, 1963-1975: a period without Japanese encephalitis vaccination[J]. PLoS One, 2014,9(6):e99183. DOI: 10.1371/journal.pone.0099183.
- [10] 王环宇,付士红,李晓宇,等.我国首次分离到基因 I 型乙型脑炎病毒[J].中华微生物学和免疫学杂志,2004,24(11): 843-849. DOI: 10.3760/j.issn:0254-5101.2004.11.001.
- [11] Li MH, Fu SH, Chen WX, et al. Genotype v Japanese encephalitis virus is emerging[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2011,5(7):e1231. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001231.
- [12] Wang HY, Takasaki T, Fu SH, et al. Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China[J]. J Gen Virol, 2007,88(Pt 3):885-894. DOI: 10.1099/vir.0.82185-0.
- [13] Solomon T, Ni H, Beasley DW, et al. Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in southeast Asia[J]. J Virol, 2003, 77(5):3091-3098.
- [14] Pan XL, Liu H, Wang HY, et al. Emergence of genotype I of Japanese encephalitis virus as the dominant genotype in Asia [J]. J Virol, 2011, 85(19): 9847-9853. DOI: 10.1128/JVI.00825-11.

- [15] Gao X, Liu H, Wang H, et al. Southernmost Asia is the source of Japanese encephalitis virus (genotype 1) diversity from which the viruses disperse and evolve throughout Asia[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013,7(9):e2459. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002459.
- [16] Takhampunya R, Kim HC, Tippayachai B, et al. Emergence of Japanese encephalitis virus genotype V in the Republic of Korea[J]. *Virology*, 2011,8:449. DOI: 10.1186/1743-422X-8-449.
- [17] Liu X, Yu Y, Li M, et al. Study on the protective efficacy of SA14-14-2 attenuated Japanese encephalitis against different JE virus isolates circulating in China[J]. *Vaccine*, 2011,29(11):2127-2130. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.108.
- [18] Cao L, Fu S, Gao X, et al. Low Protective Efficacy of the Current Japanese Encephalitis Vaccine against the Emerging Genotype 5 Japanese Encephalitis Virus[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(5): e0004686. DOI: 10.1371 / journal.pntd.0004686.
- [19] Tajima S, Yagasaki K, Kotaki A, et al. In vitro growth, pathogenicity and serological characteristics of the Japanese encephalitis virus genotype V Muar strain[J]. *J Gen Virol*, 2015,96(9):2661-2669. DOI: 10.1099/vir.0.000213.
- [20] Wang LH, Fu SH, Wang HY, et al. Japanese encephalitis outbreak, Yuncheng, China, 2006[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(7):1123-1125. DOI: 10.3201/eid1307.070010.
- [21] Li X, Gao X, Fu S, et al. An Outbreak of Japanese Encephalitis in Adults in Northern China, 2013: A Population-Based Study[J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2018, DOI: 10.1089/vbz.2017.2251.
- [22] Li X, Cui S, Gao X, et al. The Spatio-temporal Distribution of Japanese Encephalitis Cases in Different Age Groups in Mainland China, 2004 -2014[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016,10(4):e0004611. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004611.
- [23] Sunwoo JS, Jung KH, Lee ST, et al. Reemergence of Japanese Encephalitis in South Korea, 2010-2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016,22(10):1841-1843. DOI: 10.3201/eid2210.160288.
- [24] Li JW, Gao XY, Wu Y, et al. A Centralized Report on Pediatric Japanese Encephalitis Cases from Beijing Children's Hospital, 2013[J]. *Biomed Environ Sci*, 2016,29(12):902-908. DOI: 10.3967/bes2016.121.

(收稿日期:2018-11-19)

(本文编辑:梁明修)

·文献速览·

B群脑膜炎球菌疫苗诱导产生针对淋球菌抗体

Semchenko EA, Tan A, Borrow R, et al. The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*[J]. *Clin Infect Dis*, 2018. DOI: 10.1093/cid/ciy1061.

每年全球估计淋球菌感染病例超过1亿人次,淋球菌对抗生素多耐药性是其难以控制的原因之一,淋球菌疫苗研发历经几十年,目前尚未成功。淋球菌和脑膜炎球菌同为奈瑟菌属,B群脑膜炎球菌疫苗有两类:外膜囊泡OMV疫苗,新西兰MeNZB-OMV为代表;重组蛋白疫苗,包括Bexsero(GSK)和rLP2086(Pfizer)。Bexsero含MeNZB-OMV和NadA、fHBP-GNA2091和NHBA-GNA1030等三个重组蛋白。本研究目的是了解B群脑膜炎球菌疫苗是否会产生针对淋球菌的抗体。通过生物信息手段对B群疫苗和淋球菌

蛋白抗原相似性进行比对,通过疫苗免疫动物筛选识别抗淋球菌抗体,通过疫苗免疫后人群抗体对抗淋球菌效果进行评价。结果表明,淋球菌表面表达特异性的奈瑟菌肝素结合抗原(Neisserial Heparin binding antigen, NHBA),与B群脑膜炎球菌疫苗NHBA蛋白抗原序列具有高度一致性,B群脑膜炎球菌疫苗Bexsero免疫后,人体产生抗NHBA抗体能特异识别淋球菌NHBA抗原,产生交叉保护作用。

(邵祝军编译 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所)