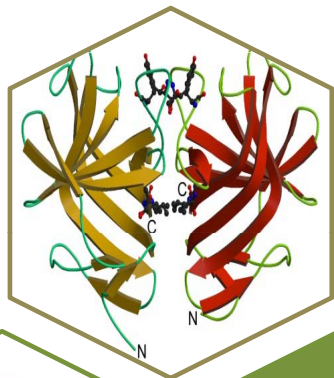




科学



创新



健康



## 被忽视的**戊型肝炎**

厦门大学公共卫生学院  
国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心  
2014. 03. 19

## 目录

戊型肝炎

戊肝疫苗

高危人群

# 1-1 戊肝是全球重要的公共卫生问题

World Health Organization

Media centre Publications Countries Programmes About WHO Search

## Media centre

### Hepatitis E

Fact sheet N°280  
Updated July 2013

#### Key facts

- Every year there are 20 million hepatitis E infections, over three million cases of hepatitis E, and 57 000 hepatitis E-related deaths.
- Hepatitis E is usually self-limiting but may develop into fulminant hepatitis (liver failure).
- The hepatitis E virus is transmitted via the faecal-oral route, principally via contaminated water.
- Hepatitis E is found worldwide, but the prevalence is highest in East and South Asia.
- China has produced and licensed the first vaccine to prevent hepatitis E infection, although it is not yet available globally.

- ❑ 全球每年大约有2000万感染戊肝，300多万急性戊肝病例，5.7万例与戊肝有关的死亡；
- ❑ 戊肝一般具有自限性，但可发展成爆发性肝炎；
- ❑ 戊肝病毒一般通过粪口途径传播，主要通过被戊肝的水传播；
- ❑ 戊肝在全世界都有发现，但流行率最高的地区是东亚和南亚；
- ❑ **中国生产批准了全球第一个预防戊肝的疫苗，但目前尚未供应全球市场**



## 1-2 戊型肝炎是一种病毒性肝炎

# 戊型肝炎

2

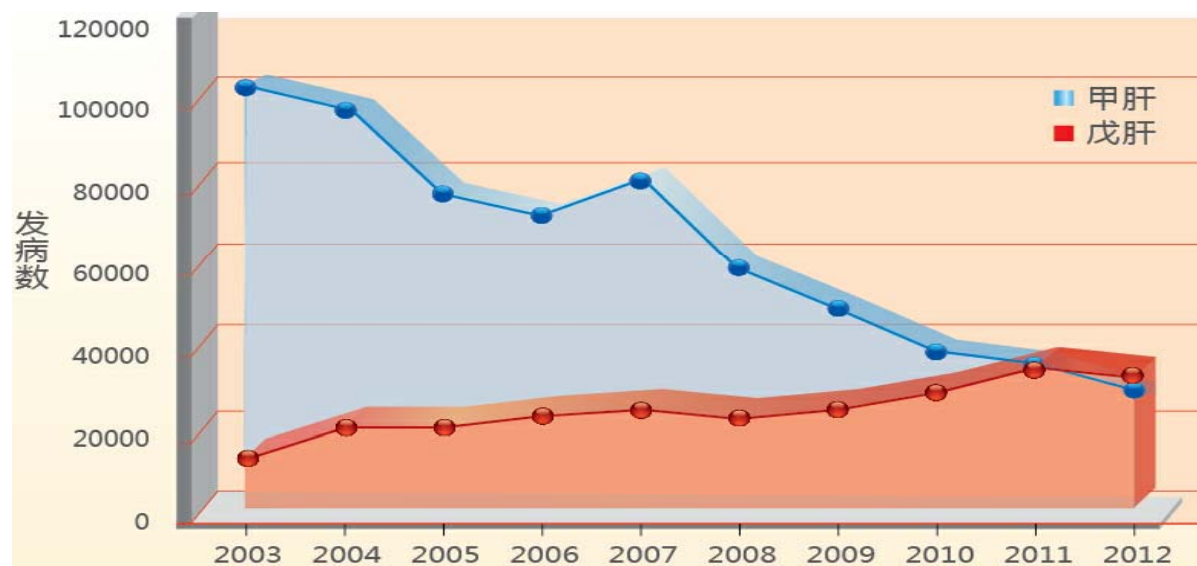


## 1-3 我国戊肝发病人数逐年递增

3

戊肝2012年比2006年增长了  
**48.2%**；

甲肝2012年比2006下降了**62.9%**



卫生部法定传染病疫情数据显示，2012年全国戊肝发病人数首次**超过**甲肝共报告病例27271例，其中死亡28例

数据来源：卫生部网站-全国法定传染病疫情报告



# 1-4 我国戊肝死亡人数远超甲肝

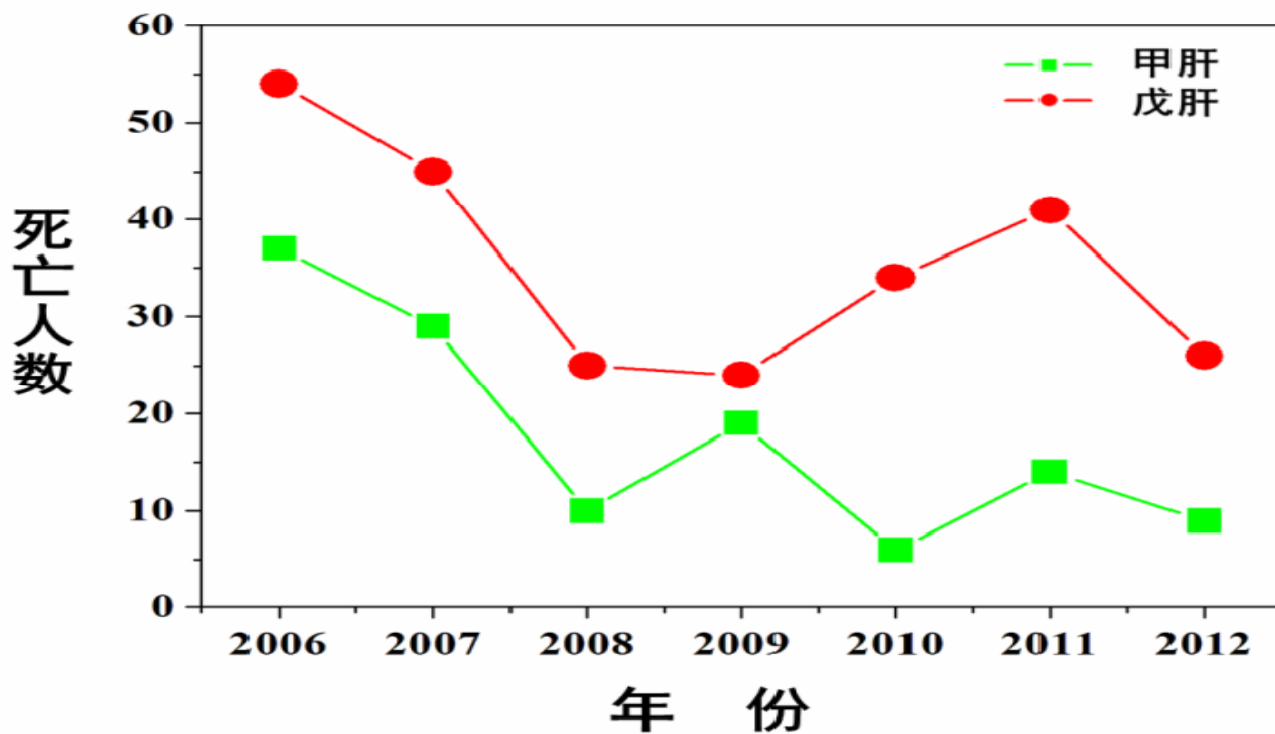


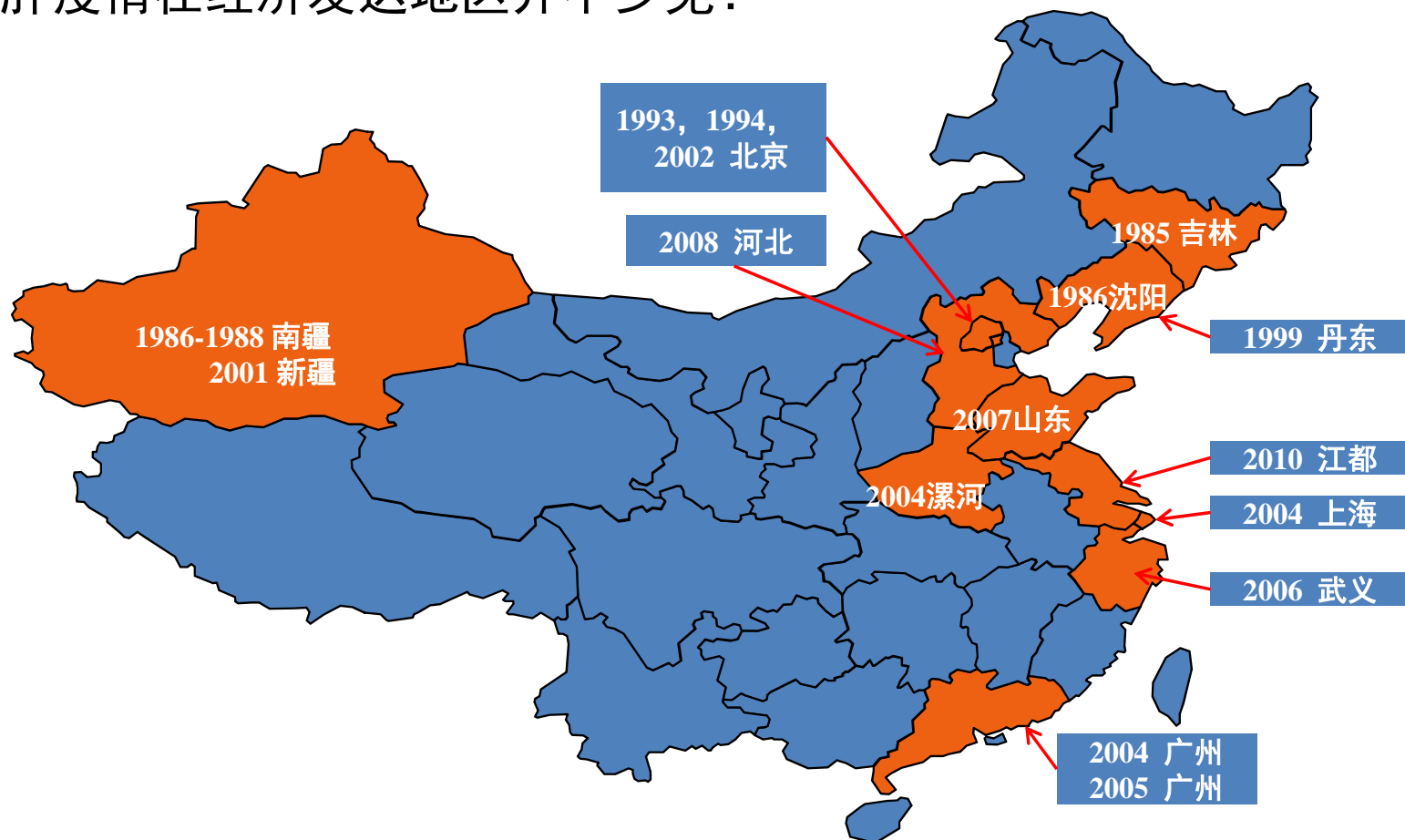
图2 2006-2012年我国戊肝死亡情况

数据来源：卫生部网站-全国法定传染病疫情报告



# 1-5 我国多次暴发较大规模戊肝疫情

戊肝疫情在经济发达地区并不少见！



## 1-6 戊肝危害远高于甲肝

### 6 新疆戊肝大爆发（1986.9—1988.4）

- 和田、喀什和克孜勒苏三地州
- 波及23个县市
- 发病11.9万例



数据来源：人民卫生出版社《传染病学》第8版

### 上海甲肝大爆发（1987年底—1988.3）

- 患病31万人
- 死亡47人

戊肝病死率：1%—5%；  
甲肝病死率：约0.01%





## 1-7 成人急性病毒性肝炎中戊肝已占首位

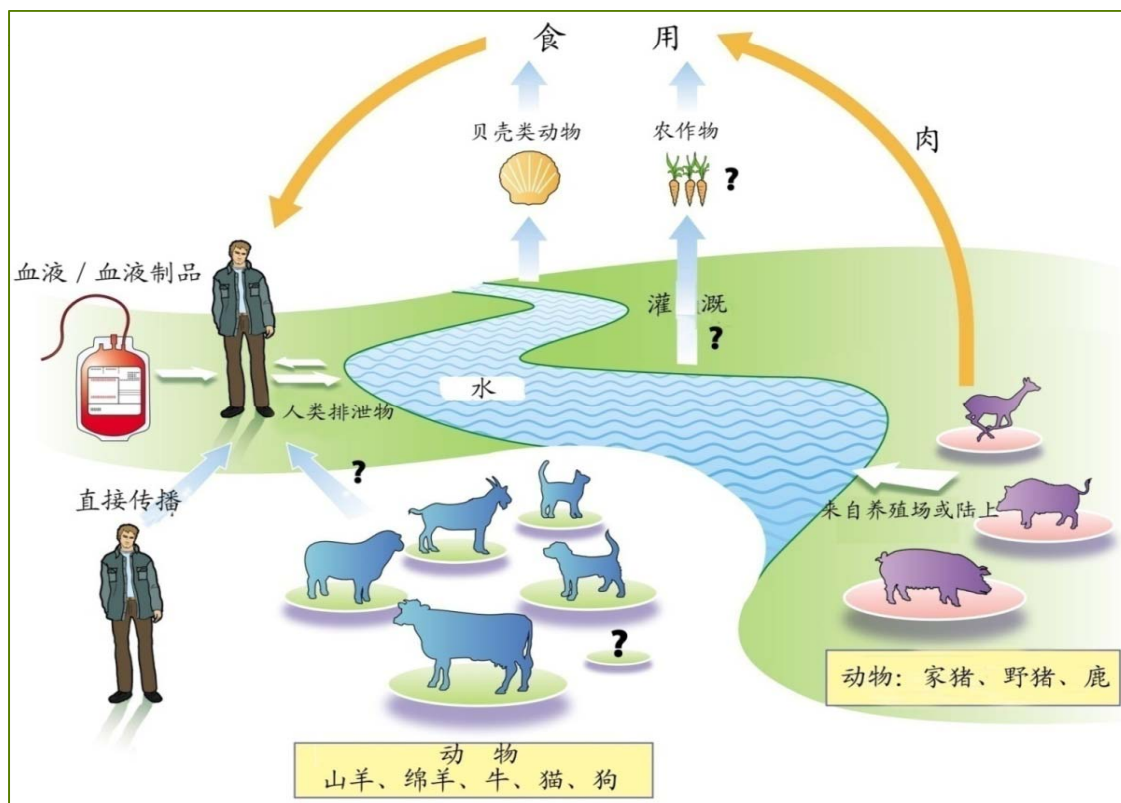
参考文献	地点	急性肝炎例数	戊肝例数 (%)
江永珍, 等. 2001	北京	155	76 (49.0)
尹艳先, 等. 2003	武汉	94	50 (53.2)
黄素钦, 等. 2007	福建	2887	1025 (35.5)
孟运运, 等. 2007	南京	311	171 (55.0)
姜杰, 等. 2007	大连	267	185 (69.3)
万蕾, 等. 2008	广州	588	334 (56.8)

数据来源:

1. 江永珍, 等. 中华试验和临床病毒学杂志 2001;15(4):360-362;
2. 尹艳先, 等. 河北预防医学杂志 2003; 14(5):16-17;
3. 黄素钦, 等. 海峡预防医学杂志 2007; 13(6):39-40;
4. 孟运运, 等. 东南国防医学杂志, 2007; 9(2):102-104;
5. 姜杰, 等. 临床肝胆病杂志 2007; 23(2):137-138;
6. 万蕾. 中国热带医学杂志 2008; 8(5):774-775.



## 1-8 戊肝传播途径



- **粪口传播**: 被污染的食物及饮水
  - 戊肝患者、隐性感染者
  - 猪、牛、羊等动物
  - 污染的水源、食物
- **血液传播**: 通过输血传播
- **母婴传播**: 患病母亲传给新生儿
- **接触传播**: 密切接触, 公用器具

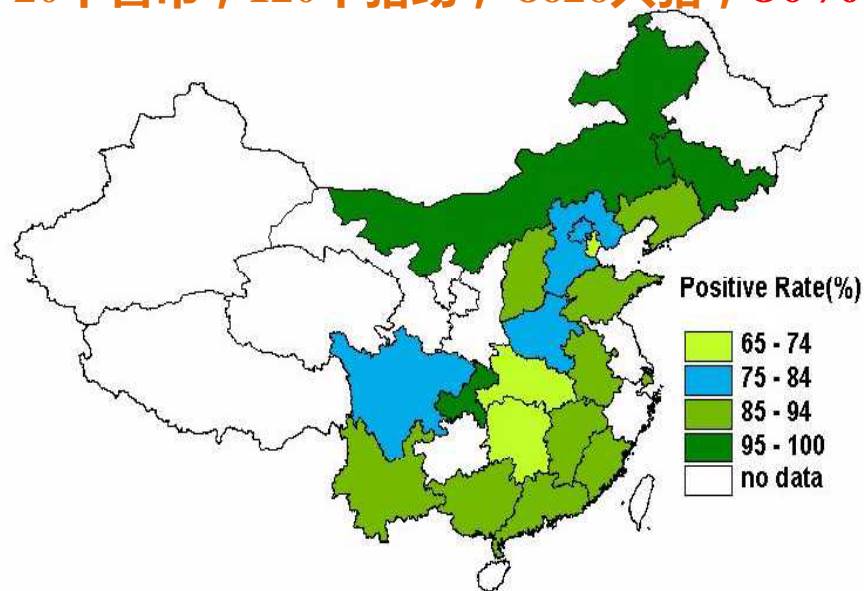
数据来源: Nassim Kamar et al, Lancet, 2012



## 1-9 戊肝是人畜共患病

- ⑨ 戊肝病毒的携带者主要包括猪、牛、羊、鼠、鸡、猫、狗等，其中猪的感染率可高达90%以上，北京地区市场中猪肝戊肝病毒的检出率达到90%以上。研究证实，人类戊肝病毒感染主要来源于猪。

20个省市，120个猪场，8626只猪，80%以上商品猪曾感染过HEV！！

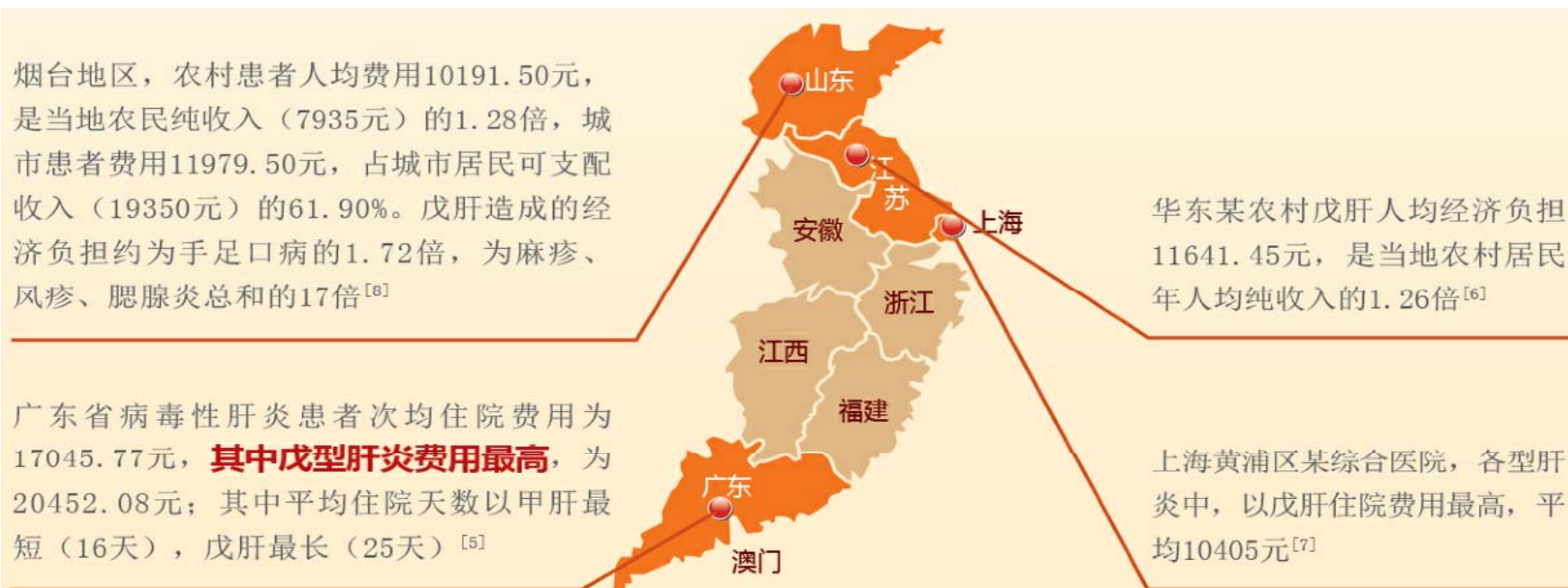


HEV动物宿主



## 1-10 戊肝疾病负担重

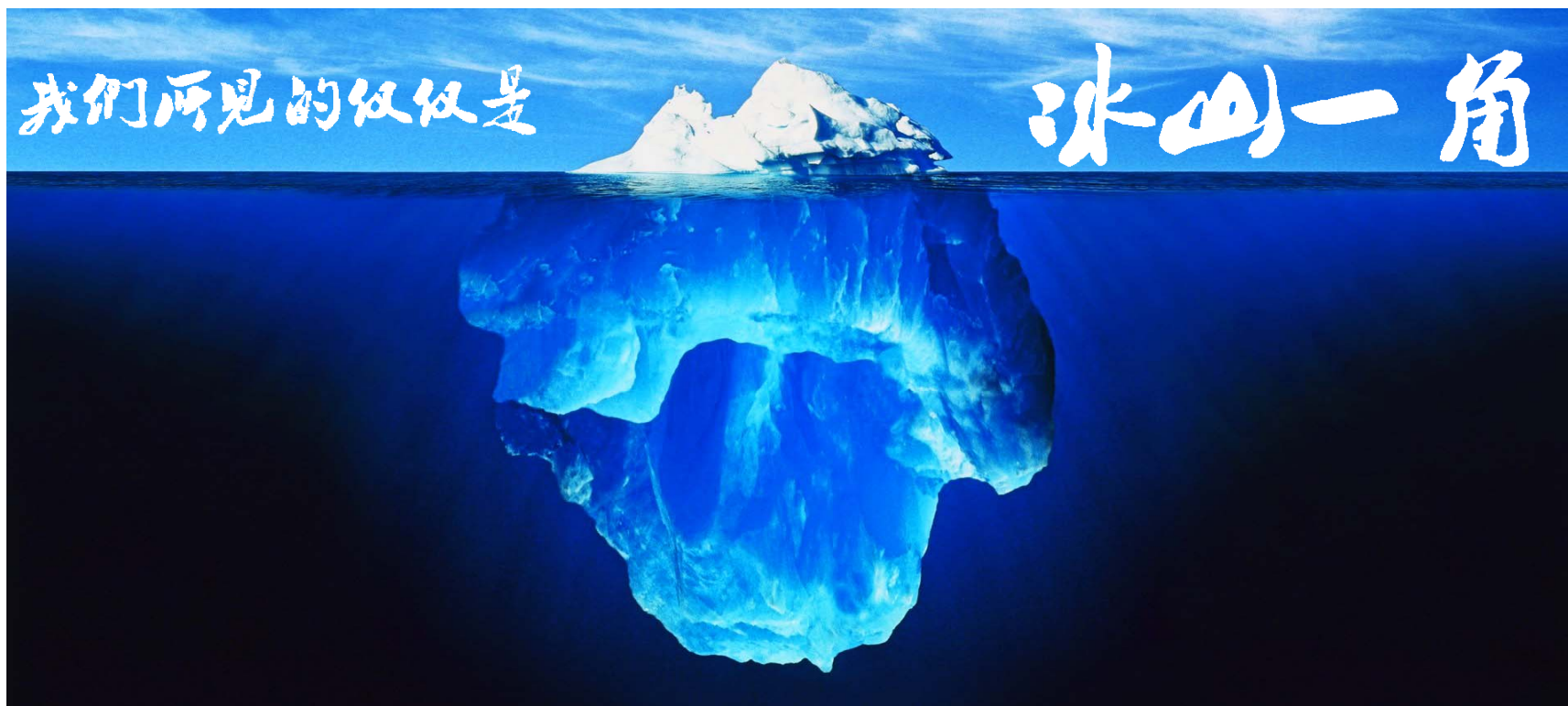
10 □ 戊肝疾病负担重、住院时间长，居于各型病毒性肝炎之首



数据来源：刘海平等. 中国公共卫生, 2012, 28 ( 2 ).



## 1-11 戊肝被严重忽视



过去发达国家报告戊肝病例较少，可能与抗戊肝病毒IgM和IgG抗体未列入临床常规检测有关。我国也存在类似情况，**因此报告的戊肝病例数被低估。** ——庄辉院士



## 目录

戊型肝炎

戊肝疫苗

高危人群

## 2-1 厦门大学研发出**全球唯一**的戊肝疫苗

14

研发共历时**14**年

研发团队超过**200**人

200

12万

临床试验样本量超过**12**万人

项目总投资近**5**亿元

5亿



## 2-2 戊肝疫苗上市

戊肝疫苗

2

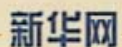




## 2-2 戊肝疫苗上市



世界首例戊型肝炎疫苗获准上市



中国研制成功并上市世界首个戊型肝炎疫苗



中国生物制药原始创新取得重大突破  
世界首个戊肝疫苗获准上市



World's first hepatitis E vaccine approved in China  
(世界上第一支戊型肝炎疫苗在中国通过审批)



世界首支戊肝疫苗下月商品化上市



世界首支戊肝疫苗研制背后



## 2-3 戊肝疫苗III期临床试验文章发表在《Lancet》

www.thelancet.com Published online August 23, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61030-6

### Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial



Feng-Cai Zhu, Jun Zhang, Xue-Feng Zhang, Cheng Zhou, Zhong-Ze Wang, Shou-Jie Huang, Hua Wang, Chang-Lin Yang, Han-Min Jiang, Jia-Ping Cai, Yi-Jun Wang, Xing Ai, Yue-Mei Hu, Quan Tang, Xin Yao, Qiang Yan, Yang-Ling Xian, Ting Wu, Yi-Min Li, Ji-Miao, Mun-Hon Ng, James Wai-Kuo Shih, Ning-Shao Xia

#### Summary

**Background** Seroprevalence data suggest that a third of the world's population has been infected with the hepatitis E virus. Our aim was to assess efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine, HEV 239 (Hecolin; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China) in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

**Methods** Healthy adults aged 16–65 years in Jiangsu Province, China were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive three doses of HEV 239 (30 µg of purified recombinant hepatitis E antigen adsorbed to 0.8 mg aluminium hydroxide suspended in 0.5 mL buffered saline) or placebo (hepatitis B vaccine) given intramuscularly at 0, 1, and 6 months. Randomisation was done by computer-generated permuted blocks and stratified by age and sex. Participants were followed up for 19 months. The primary endpoint was prevention of hepatitis E during 12 months from the 31st day after the third dose. Analysis was based on participants who received all three doses per protocol. Study participants, care givers, and investigators were all masked to group and vaccine assignments. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01014845.

**Findings** 11 165 of the trial participants were tested for hepatitis E virus IgG, of which 5285 (47%) were seropositive for

Published Online  
August 23, 2010  
DOI:10.1016/S0140-6736(10)61030-6

See Online/Comment  
DOI:10.1016/S0140-6736(10)61260-3

Jiangsu Provincial Centre for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu Province, China (F-C Zhu MSc, X-F Zhang MSc, H Wang MD, X Ai MSc, Y-M Hu MD, Q Tang MD); National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious

- 2007-2009年，在江苏盐城进行了戊肝疫苗三期临床试验，为**全球最大的单中心临床试验**，受试者高达11.3万人
- 戊肝疫苗具有良好的安全性，全身不良反应发生率低（**1.94%**），以轻度发热、头痛为主；局部不良反应发生率低（**2.79%**），以接种部位疼痛为主
- 戊肝疫苗具有良好的免疫原性，免后**抗体阳转率高达98.69%**；疫苗接种后一年，**保护率高达100%**



## 2-4 戊肝疫苗对乙肝表面抗原携带者安全及有效性文章发表在《Human Vaccines & Immunotherapeutics》

Human Vaccines & Immunotherapeutics 9:11, 2474–2479; November 2013; © 2013 Landes Bioscience

# Immunogenicity and safety of hepatitis E vaccine in healthy hepatitis B surface antigen positive adults

Ting Wu<sup>1,\*</sup>, Shou-Jie Huang<sup>1</sup>, Feng-Cai Zhu<sup>2</sup>, Xue-Feng Zhang<sup>2</sup>, Xing Ai<sup>2,†</sup>, Qiang Yan<sup>1</sup>, Zhong-Ze Wang<sup>3</sup>, Chang-Lin Yang<sup>3</sup>, Han-Min Jiang<sup>3</sup>, Xiao-Hui Liu<sup>4</sup>, Meng Guo<sup>4</sup>, Hai-Lian Du<sup>1</sup>, Mun-Hon Ng<sup>1</sup>, Jun Zhang<sup>1</sup>, and Ning-Shao Xia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases; School of Public Health; Xiamen University; Xiamen, P.R. China; <sup>2</sup>Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention; Nanjing, Jiangsu Province, P.R. China; <sup>3</sup>Dongtai Center for Disease Control and Prevention; Dongtai, Jiangsu Province, P.R. China; <sup>4</sup>Xiamen Innovax Biotech Company, Ltd.; Xiamen, P.R. China

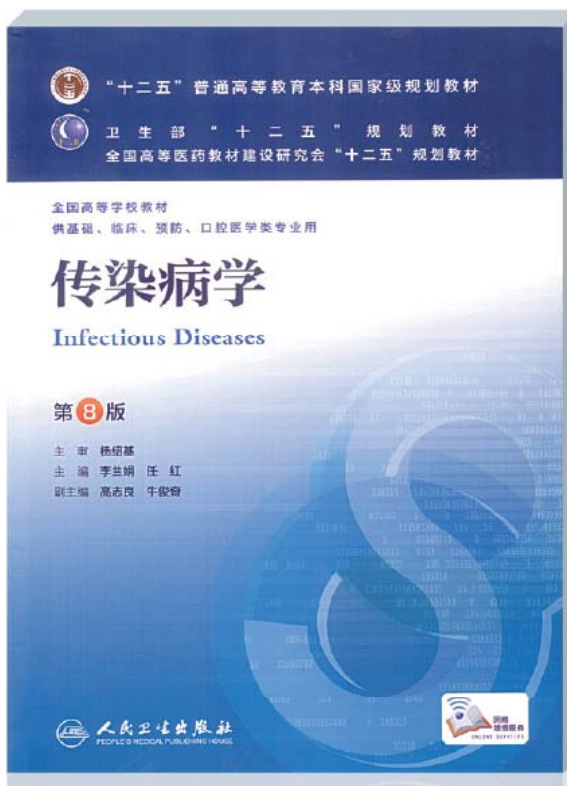
<sup>†</sup>Current affiliation: Caoyang District Center for Disease Control and Prevention; Beijing, P.R. China

**Keywords:** hepatitis E, vaccine, Hecolin<sup>®</sup>, HEV239, HBsAg, safety, immunogenicity

**Abbreviations:** HBsAg, hepatitis B surface antigen; HEV, hepatitis E virus; HBV, hepatitis B virus; CLD, chronic liver disease; AE, adverse event; HCC, hepatocellular carcinoma; HBsAg, hepatitis B surface antigen; SAE, serious adverse event; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; Wu: World Health Organization unit; CI, confidence interval; GMC, geometric mean concentration



## 2-5 戊肝疫苗信息被收录至《传染病学》第8版



### 【预后】

急性肝炎多数患者在3个月内临床康复。甲型肝炎预后良好，病死率约为0.01%，**戊型肝炎病死率为1%~5%，妊娠晚期合并戊型肝炎病死率为10%~40%。**

### 【预防】

(1) 控制传染源 (2) 切断传播途径

(3) 保护易感人群 **“重组戊型肝炎疫苗(大肠埃希菌)”**

**由我国著名专家夏宁邵教授带领的研究组历经14年研制成功，2012年获得国家一类新药证书，成为世界上第一个用于预防戊型肝炎的疫苗。在97356位16~65岁临床志愿者参加的III期临床试验中，以肌内注射方式，接种30 μg/0.5ml该种疫苗，采用0、1、6个月接种方案，在注射完第三针疫苗后的13个月内，使用安慰剂受试者中有15人感染戊型肝炎，而接种了疫苗的志愿者没有被感染，保护率达到100%。**



## 2-6 戊肝疫苗荣誉

6

- ❑ 国家技术发明二等奖
- ❑ 建国60周年成就展
- ❑ 十一五国家科技计划执行优秀团队
- ❑ 2012年度第6届世界疫苗大会“亚洲生物技术杰出创新奖”
- ❑ 2012年《中国十大科技进展新闻》
- ❑ -----



## 目录

戊型肝炎

戊肝疫苗

高危人群

高危人群

1

## 3-1 全人群普遍易感戊肝



商品名：益可宁® Hecolin®

通用名：重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）

人群定位：16岁及以上人群；



大学生



慢肝患者



老年人



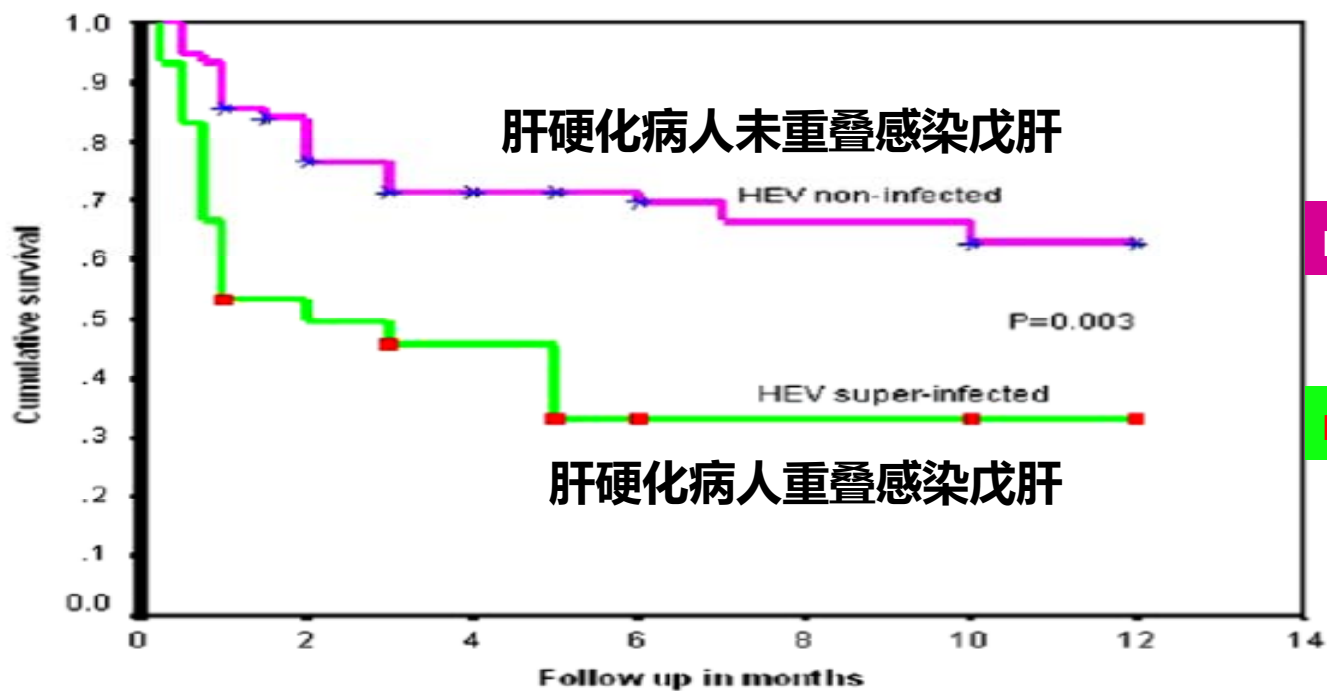
食品从业人员



部队官兵



### 3-2 戊肝易感人群——慢性肝病者



n = 77, mortality = 30%

n = 30, mortality = 70%





## 3-2 戊肝易感人群——慢性肝病者

- 慢性肝病包括：慢性乙肝、慢性丙肝、肝硬化、酒精肝、脂肪肝等；
- **44%**的慢性肝病患者有感染HEV的风险<sup>[1]</sup>
- 慢性肝病患者重叠感染戊肝，病死率可高达**70%** <sup>[2-5]</sup>

**并发症**如自发性脑膜炎、肝肾综合征、肝性脑病、上消化道出血等，疾病负担严重

[1] Ramachandran J, Eapen CE, et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology , 2004, 19:134 - 138  
[2] Dalton H R , Hazeldine S, et al Lancet, 2007, 369:1260  
[3] Kumar A , Aggarwal R, et al. Indian J Gastroenterol, 2004, 23:59-62  
[4] Saeed S.Hamid, Muslim Atiq, et al. Hepatology, 2002, 36(2):474-478  
[5] Monga R , Garg S, et al. Indian J Gastroenterol, 2004, 23:50-52



## 3-2 戊肝易感人群——中老年人

- 中老年人在戊肝病人中所占比例较高  
2011年:45-59岁、60岁以上占全年报告病例数分别为
- 老年戊肝容易转化为重症肝炎，是造成老年人肝衰竭的重要病因<sup>[1]</sup>

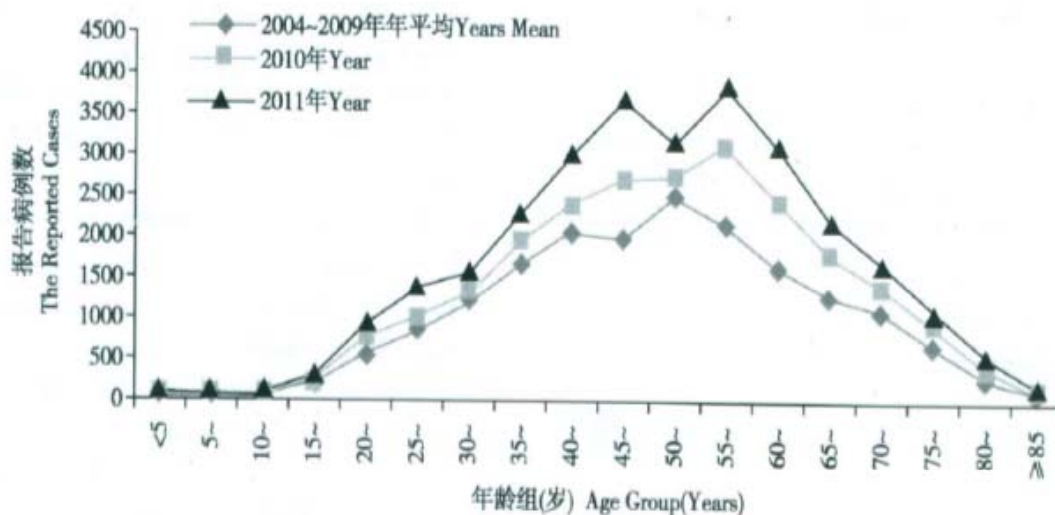
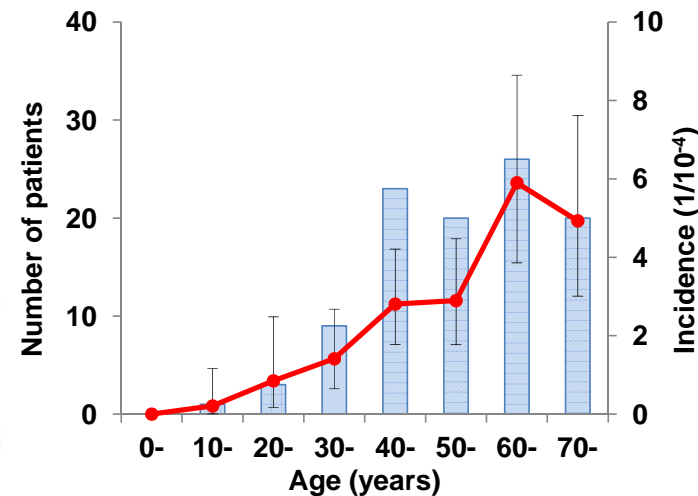


图2 2004~2011年全国戊肝报告病例年龄别发病数



[1]:张海燕等。中华老年多器官疾病杂志，2009,8(3)



## 3-2 戊肝易感人群——中老年人

2

- 孕妇感染戊肝易导致流产、死胎、新生儿死亡、产后大出血
- 妊娠晚期病死率可高达10%-40%<sup>[1-4]</sup>



研究	病例数 (n)	病死率 (%)
Jaiswal 北印度	127	45
Singh 北印度	60	64
Khuroo 北印度	76	55
Beniwal 北印度	97	39.1
Tsega 埃塞俄比亚	32	42
Kumar 北印度	65	73
Patra 北印度	220	41
Stoszek SK 埃及	2428	0
Rasheeda 南印度	115	3.4

[1]:A.Kumar、M. Bniwal et al. International Journal of Gynecology Obstetrics 85(2004)240-244

[2]:Khurii MS, Kamili S.et al. J Viral hepat.2009 Jul:16(7):519-23.Epub2009 Feb 17.

[3]:Begum N, Devi SG. et.alIndia J Med Res December 2009. 709-713

[4] 《传染病学》第8版



## 小结

- 戊肝是全球重要的公共卫生问题
- 国内外均发生过戊肝暴发和流行
- 国内戊肝监测哨点少及戊肝试剂使用未普及等原因，导致戊肝被严重忽视
- 戊肝疫苗经过12万人的临床试验证明安全有效；
- 慢性肝病者、中老年人、经常在外就餐者、大学生和育龄妇女等是高危人群。



谢谢大家!

