



根除天花：销毁储存的天花病毒

秘书处的报告

1. 在1999年5月，第五十二届世界卫生大会以WHA52.10号决议批准，至迟于2002年前暂时保留目前储存在两个储存点的现存天花病毒¹，以便进一步推动国际研究。它还要求总干事：

(1) 指定一个新的专家小组，它将确定如果开展研究，应开展何种研究，以便全球就销毁现存天花病毒的时间达成一致意见，并将：

(a) 就天花方面将采取的所有行动向世界卫生组织提供意见；

(b) 制定一项关于天花病毒重点工作研究计划；

(c) 设计一种向全球卫生界报告研究结果的机制；

(d) 概括提出一项确保严格控制现有储存的检查计划，并确保向天花病毒工作提供一个安全和保险的研究环境，以及就这些问题提出建议；

(2) 促进来自世界卫生组织各区域会员国人数有限的科学家和公共卫生专家充分参与新专家小组的工作；

(3) 向2000年5月的执行委员会第一〇六届会议报告专家小组最初的建议和计划，包括假定为此目的提供了外部资助，世界卫生组织尚需支付的有关费用；

¹ 美利坚合众国佐治亚州亚特兰大市疾病控制和预防中心和俄罗斯联邦新西伯利亚州科尔索沃俄罗斯国家病毒和生物技术研究中心。

(4) 尽快向执行委员会和世界卫生大会提交一份详细报告，其中包括天花病毒研究规划的进展，在任何情况下这项报告的提交不能晚于 2002 年，同时就专家小组对最终销毁剩余的天花病毒储存日期的意见向执行委员会和卫生大会提出建议。

2. 随后设立了世界卫生组织天花病毒研究咨询委员会，由来自世界卫生组织各区域的 18 名委员组成，并由公共卫生、基础应用研究与管理机构等领域约 10 名科学学术专家提供意见。委员会已举行三次会议。前两次会议的报告已提交卫生大会¹。本文件提供第三次会议的报告（2001 年 12 月 3 日和 4 日于日内瓦）。

世界卫生组织天花病毒研究咨询委员会第三次会议

3. 委员会同意，尽管在调查天花病毒方面已取得相当大的进展，但是这项研究的重要组成部分，最主要的是改进和利用 2001 年发展的动物模型以及开发抗病毒药物，看来不大可能于 2002 年底之前完成。此外，在关于潜在可用动物模型的广泛讨论期间，确定了补充研究，需要在预期 2002 年销毁日期之后获取储存的天花活病毒。

4. 因此，委员会的主要建议是，应认真考虑进一步延长销毁天花病毒的最后期限，以便能完成必要的研究。因外，这一利用活病毒的补充研究应继续在世界卫生组织主持下审慎监测和审查，并应采取措施确保所有批准的研究继续注重结果和有时间限制，并对其定期进行审查。

5. **审查在两个储存点的天花病毒株。**以前曾提到，疾病控制和预防中心持有在天花流行时从不同洲和国家获取的 451 种病毒分离物²。在会议上报告的目前审查和研究集中于美国采集标本中不存在的俄罗斯采集标本中约 50 种分离物。在这些分离物中，来自痂物质和以前冻干样本的 23 种毒株在组织培养中具备生存能力。正在继续从这些毒株中分离脱氧核糖核酸；早已完全克隆两个基因组，并且在 2002 年底之前将至少再克隆 5 个其它基因组。委员会同意，在 2002 年底之前，应进一步考虑在这两个储存点持有目前可获得的一系列广泛分离物的必要性。

6. **以核酸为基础的诊断技术。**最近已为天花病毒脱氧核糖核酸极其敏感的检测和将这一脱氧核糖核酸与其它正痘病毒脱氧核糖核酸的区分设计若干方法，其中最有可能的是通过聚合酶连锁反应分析限制性片断长度多态性、多重聚合酶连锁反应分析以及采用荧光探针实时聚合酶连锁反应分析。这些试验中有一些已用于确定诊断最近一例实验室获得的非天花正痘病毒感染。

¹ 文件 A53/27 和 A54/16。

² 文件 A54/16。

7. 取得的结果表明，单基因限制性片断长度多态性和多重聚合酶连锁反应检测方法对于检测临床样本中的天花病毒是有用的。委员会注意到，虽然实时聚合酶连锁反应试验具有更大的敏感性并因此可检测初期阶段的感染，但是它需要利用昂贵的设备，并且迄今为止未能在正痘病毒毒种之间进行一致区分。对限制性片断长度多态性扩大的聚合酶连锁反应试验已证明在确定一种分离物的起源方面是有益的，但可能需要临床样本的事先组织培养传代。

8. 委员会确认在分子诊断领域取得的重要进展，但认为仍存在着改进现有试验敏感性的余地。例如，了解如何可在前驱症状阶段检测天花病毒早期感染将是有益的。一个最终目标可能是为检测天花病毒脱氧核糖核酸和诊断感染发展比较廉价的手提式设备。

9. 为推进这一重要领域的工作，委员会鼓励调查者共享诊断试剂、聚合酶连锁反应测定的必要引物序列以及适宜的原始记录。这种合作对于增强不同国家迅速可靠检测和诊断天花病毒感染的能力特别有益。

10. **天花病毒脱氧核糖核酸的序列分析。**委员会获知，已确定天花病毒另外 7 种分离物的完整基因组，使全长基因组序列的总数达到 10（9 种天花大株和 1 种天花小株）。这些序列得到最佳保存。为反驳这一结果是组织培养传代的后果的批评，委员会建议应进一步考虑直接从病毒物质确定脱氧核糖核酸序列。

11. 委员会注意到现可获得关于天花病毒核酸序列的大量信息。在讨论之后，委员会同意，进一步确定更为易变的基因组末端的序列要比获取另外的完整基因组的序列享有优先权。如在任何时候存在故意释放天花病毒，这对法医目的是有益的，并且应为此目的保存参考脱氧核糖核酸。

12. **血清测定。**在酶联免疫吸附测定中已对牛痘病毒采用多克隆和单克隆抗体以评价其在检测天花病毒抗原方面的效用。多克隆抗体比目前可得单克隆抗体更容易检测所有病毒株，但是虽然这些方法看来比较敏感，它们却不能促进检测所有病毒分离物。委员会认为，一种天花病毒特异性血清测定法可有益地补充分子诊断技术，特别是作为检测感染的第二种方法。然而，需要进一步验证现有试验。

13. **动物模型。**委员会获知已通过静脉内或静脉内加喷雾途径使猕猴成功感染两种不同的天花病毒株。这种诱发的疾病与人类天花具有若干共同的病理特征，但在一项特定实验中，病毒量特别高，并且病程更加迅速。

14. 需要补充研究以改进和验证这一动物模型，但这需要将工作扩展至 2002 年以后。猴模型具有在天花活病毒的预防或治疗研究方面作为一种测定方法使用的潜力，并且还可提供获得良好的诊断试剂。与此同时，正在调查其它替代动物模型，特别是猴感染猴痘病毒和啮齿动物感染牛痘病毒，以便获得与利用天花病毒的模型更有关的数据。

15. **药物开发。**迄今为止，大多数研究注重于 cidofovir 对痘病毒的效能。这一化合物已在小鼠中显示对牛痘的活性和在猴中显示对猴痘的活性。在美利坚合众国，cidofovir 可在紧急情况下作为目前天花疫苗免疫接种后处理严重不良事件中调查研究的一种新药使用，以及在不大可能发生的天花重新出现的情况下使用。

16. 其它化学实体的体外筛查已查明另外 140 多种对痘病毒具有抗病毒活性的化合物。这些化合物中有一些具有选择活性，抑制一种或多种正痘病毒，但不一定是天花病毒，这一发现支持获取天花活病毒对于有效筛查其它重要化合物是必要的这一前提。迄今查明的最有效化合物以病毒脱氧核糖核酸聚合酶为目标，并且被认为重要的是查明对药物干预敏感的其它病毒基因产物。

17. **疫苗开发。**委员会同意，对天花的最佳保护措施是预防接种。在根除规划期间成功地利用了这一战略，但是目前可得的天花疫苗与相当多的不良事件有关。这表明，虽然目前的疫苗已证明其效能和实用性，但是需要改进，以便尤其促进某些人群中脆弱部分（免疫妥协的人，老年人，孕妇和患有湿疹的儿童）的安全有效免疫。

18. 因此，委员会鼓励将进一步研究描述为可利用更多牛痘病毒减毒株、亚单位疫苗或其它有希望的方法包括脱氧核糖核酸疫苗的疫苗战略。在会议上和许多出版物中就对来自其它病源体的抗原进行编码的牛痘病毒减毒重组体报告的结果表明这些替代战略对疫苗开发的潜在价值。委员会认识到，获取天花活病毒对于评估新的改进的天花疫苗的效能和最终获得管理批准将是必要的。

19. **结论和建议。**委员会承认在以健康为目的、涉及天花病毒的研究方面已取得重要进展。但是，它认为，许多必要的研究在 2002 年底之前将不能完成。委员会建议，扩展至预期的 2002 年销毁截止日期之后、面向目标的进一步研究可证明是合理的，以便全世界人民能对天花重新出现这一不大可能但具有潜在灾难性的事件做好充分准备。

20. 委员会进一步建议，目前的咨询委员会应在监测和审查涉及天花活病毒的所有研究方面继续发挥其作用，并且应采取措施确保所有经批准的研究仍然注重结果并且是有时限的。

天花疫苗库存目录

21. **防备天花暴发。**最近发生的故意使用炭疽芽胞杆菌意图伤害平民已引起会员国关于潜在接触故意释放的天花病毒和其它生物物质对公众健康危害的关注。在故意使用天花病毒作为一种生物武器或发生另一种正痘病毒疾病的情况下，世界卫生组织支持会员国的努力包括下列活动：通过监测和调查关于天花病例的谣传加强防备；确保获得对正痘病毒的诊断能力；汇编疫苗库存和疫苗生产厂商的全球目录；确保获得培训材料和专长；制定标准操作程序、手段以及专家名册以便对暴发作出现场反应和进行调查。在具备时，将向会员国提供新的指导和这些目录的结果。

22. **监测和调查天花谣传。**2000年1月1日和2002年3月14日之间，世界卫生组织5个区域8次报告了可疑天花病例的谣传。通过全球流行病暴发预警和反应网络对所有事件进行了调查。有一例意外接触牛痘病毒，造成8名儿童住院。两次事件与水痘暴发有关，1次与麻疹暴发有关，而4次原因不明。

23. 在同一时期，向世界卫生组织报告了22次可疑猴痘暴发，除1次之外其余均发生在刚果民主共和国。调查的结果是，11次经实验室确认为猴痘，4次显示为水痘，5次暴发尚待实验室结果。对两次暴发不可能进行实验室调查。

24. **国家天花疫苗库存调查。**开展了一次调查，以便评估可获得的储存疫苗和份数、可利用的疫苗生产设施以及是否存在生产或向国家生产厂商之外的来源采购疫苗的计划。因此，于2001年10月26日通过其常驻联合国代表团和/或通过世界卫生组织区域办事处与所有191个会员国进行了接触并要求他们填写调查表。

25. 截止2002年3月14日，91个会员国（48%）已对调查作出应答。13个调查对象（14%）报告拥有天花疫苗库存，25个调查对象（27%）报告拥有生产设施，有能力在本国生产疫苗，19个（21%）计划生产或已经开展生产疫苗。在40个国家（44%），当局表示他们打算从其它地方采购疫苗或已经这样做；这些国家的大多数已明确只在面对实际威胁作出反应或世界卫生组织建议这样做时采购疫苗。

26. **天花疫苗生产厂商调查。**在2001年11月10日至2002年3月6日期间，共接触了63个可能的天花疫苗生产厂商，并通过自行管理的调查表收集了关于库存疫苗、其数量和特性（生产年份、使用的牛痘病毒种株和效力）以及生产和打算商业性出售疫苗的计划等信息。在63家生产厂商中，收到33家的答复（52%）。其中9家（27%）报告持有1972年和1980年之间生产、由一系列种株衍生的疫苗储备。7家表示在1999年和2002

年之间已测试疫苗效力。在考虑生产的 10 家生产厂商中，6 家表示他们可尽早于 2002 年 4 月向市场投放疫苗，生产水平最高可达每年 5 亿份。

27. **全世界获得天花疫苗的可能性。**根据通过对会员国和疫苗生产厂商的调查收集的信息，估计目前全世界可获得的天花疫苗约为 1.1 亿份，包括世界卫生组织在日内瓦储存的 50 万份。这一数字是保守的估计数，因为一些调查对象不能确定他们所拥有的份数：这一数量的偏差幅度为数百万份。若干会员国及在这些国家的生产厂商未对调查作出应答。此外，一些调查对象拒绝披露在其国家拥有的疫苗储备的信息。此外，在所有情况下并不清楚这些剂量的效力。

28. 正在进行的监测稀释疫苗效验的试验初步结果是有希望的，并且可能使现有储备最多可扩大 5 倍。

总干事的建议

29. 在注意到天花病毒研究咨询委员会的报告，包括对研究重点的建议及其在 2002 年底之前将不能完成研究规划的结论之后，总干事建议：

- 世界卫生组织天花病毒研究咨询委员会应继续监督天花病毒研究规划，并且应以公开和透明的方式实施研究规划；
- 研究规划应尽快完成，并且在研究成就和结果使能就销毁储存的天花病毒的时间安排达成共识时应确定建议的新的销毁日期；
- 应继续对储存和研究设施的生物安全性进行定期检查，以便确认现有储存物的严格控制和确保从事天花病毒工作的安全研究环境；
- 视进展而定，在 2-3 年的时间内向执行委员会和卫生大会提交一份关于研究的报告。

30. 执行委员会在其第一〇九届会议上认可了这些建议。

卫生大会的行动

31. 请卫生大会审议下列决议。

第五十五届世界卫生大会，

忆及关于天花根除的 WHA52.10 号决议；

审议了关于根除天花：销毁储存的天花病毒的报告¹；

注意到在 2002 年底之前将不能完成研究规划，

1. **决定**批准进一步暂时保留目前储存在 WHA52.10 号决议中明确规定的储存点的现有天花活病毒，以便能开展进一步国际研究，条件是研究应尽快完成，并且在研究成就和结果使能就销毁储存的天花病毒的时间安排达成共识时应确定建议的新的销毁日期；

2. **要求**总干事：

(1) 继续天花病毒研究咨询委员会关于涉及储存的天花病毒研究的工作并确保以公开和透明的方式实施研究规划；

(2) 确保继续对储存和研究设备的生物安全性进行定期检查，以便确认现有储存物的严格控制和确保从事天花病毒工作的安全研究环境；

(3) 视研究规划取得的进展而定，至迟通过执行委员会向第五十八届世界卫生大会提交报告。

= = =

¹ 文件 A55/21。