

原代地鼠肾细胞狂犬疫苗人体再免和 狂犬病接触前预防可行性的研究

山东省济宁市卫生防疫站*

陈西贵 江德华 舒高亭 刘尚明 刘玉玲 宋光荣 吕荣坤
郑淑鹏 田玉成 姜文国 代学防

提要 本研究证实原代地鼠肾细胞狂犬疫苗人体再免后有良好的抗体回忆应答。人体以两支疫苗做基础免疫,其后亦无需定期加强,七年内一支再免后的抗体回忆应答没有显著性差异($P>0.05$)。再免后7天即有85.71%再免者产生抗体,7天时的抗体水平与常规五针法在45天时的高峰水平接近。7、14、30天的抗体阳转率再免法较常规法极显著地增高($P<0.005$),再免后抗体持续时间明显延长。以上结果提示在我国实行接触前预防狂犬病有明显的优越性和可行性。

关键词 狂犬疫苗 狂犬病

在我国,主要是应用犬伤后注射狂犬疫苗或联合使用血清来预防狂犬病。虽然八十年代初问世的原代地鼠肾细胞狂犬疫苗(PHKC-RV,下称地鼠肾苗)效果是显著的^[1],但传统的常规方法预防失败的例子却屡见发生。常规五针法接种疫苗后14天才产生抗体,45天达到抗体高峰^[2],与近期发病较多的狂犬病预防不相适应。为克服传统的接触后预防方法的不足,国外学者^[3~6]相继报道了接触前预防狂犬病的方法,均取得了令人满意的效果,但我国尚缺乏这方面细致的研究。为探讨地鼠肾苗作接触前预防狂犬病的可行性,我们对七年内有地鼠肾苗接种史者进行了一支再免,用ELISA法测定再免后不同时期内的血清中和抗体水平,并与常规五针法做了比较。

材料与方 法

一、再免用疫苗:地鼠肾苗由卫生部长春生物制品研究所生产,批号88225和卫生部上海生物制品研究所生产,批号8860119。效期内使用。

二、观察对象:再免对象为七年内接种过地鼠肾苗者205例,其中犬伤后接种158例,无

接触者47例;对照组为常规五针法(0、3、7、14、30天各注射一支)接种者53例。

以上观察对象均为健康者,年龄1.5~72岁,取静脉血分离血清后-20℃保存,同批中测定。

三、血清中和抗体测定:ELISA法,试剂盒由卫生部兰州生物制品研究所提供,并与小鼠中和试验法对比一致。批号89001,血清1:50稀释,DG-3022型酶联仪测定,波长490nm。酶标反应板边缘效应带来的误差依照李树仁^[7]法消除,不同板间的差异也进行了校正。 $P/N \geq 3.0$ 为抗体阳性, $N=0.13$ 。

四、统计方法:采用 χ^2 检验。

结 果

一、七年内不同时期的抗体回忆应答情况:我们对七年内有地鼠肾苗接种史者用一支长春苗再免,于再免前、再免后7、14、30天采血,以校正后的平均光密度值(\overline{OD})代表血清中和抗体水平。再免前所有再免者中和抗体均为阴性, \overline{OD} 为0.21。再免后抗体水平见表1。

表1

一支疫苗再免后近期抗体水平 (\overline{OD}) 和阳性率比较

初免时间(年)	观察例数	7天			14天			30天		
		检测人数	阳性数(%)	\overline{OD}	检测人数	阳性数(%)	\overline{OD}	检测人数	阳性数(%)	\overline{OD}
6个月	35	27	23(85.19)	0.43	33	31(93.94)	0.61	30	29(96.67)	0.64
1	35	35	29(82.86)	0.50	26	24(92.30)	0.59	28	28(100.00)	0.67
2	30	27	21(77.78)	0.48	23	23(100.00)	0.66	24	24(100.00)	0.67
3	35	15	14(93.33)	0.56	27	26(96.30)	0.61	29	29(100.00)	0.65
4	35	16	15(93.75)	0.52	18	18(100.00)	0.62	32	31(96.88)	0.60
5~7	35	34	30(88.24)	0.51	21	21(100.00)	0.69	24	24(100.00)	0.67
合计	205	154	132(85.71)	0.50	148	143(96.62)	0.63	167	165(98.80)	0.65
P^*			>0.05			>0.05			>0.05	

* P 值比较系指7、14、30天各时期内6个月至7年不同时间的抗体阳性率比较。

由表1可以看出7、14、30天时的抗体阳转率在七年内不同时期无显著性差异。

为区别疫苗来源引起再免后抗体水平差异,我们对有两年接种史者用一支上海苗和长春苗分别再免,两者无显著差异。

二、一支疫苗再免和常规五针疫苗免疫后抗体消长情况的比较:在205例再免者中我们选取61例分别于7、14、30、45、60天采集标本,并与53例常规五针接种后的抗体水平做了动态观察,两种方法免疫后的抗体情况见表2。

表2

两种方法免疫后近期抗体水平及阳性率比较

采血日期(天)	常规五针法		一支再免法		χ^2	P
	%	\overline{OD}	%	\overline{OD}		
7	1.89(1/53)	0.17	83.61(51/61)	0.50	76.36	<0.005
14	39.89(21/53)	0.25	96.72(59/61)	0.63	44.16	<0.005
30	79.25(44/53)	0.39	100.00(61/61)	0.65	11.26	<0.005
45	98.11(52/53)	0.52	100.00(61/61)	0.65	0.70	>0.05
60	92.45(49/53)	0.47	98.36(60/61)	0.64	2.38	>0.05

由表2可知,7、14、30天的抗体阳转率一支再免极显著地高于常规五针法($P < 0.005$),一支再免后7天的抗体水平与常规五针法在45天时的高峰期水平相近,其他时期的抗体水平一支再免法也较常规五针法高。

三、初免时不同针次地鼠肾苗接种者对再免后抗体回忆应答情况的影响:实验分为三组:两针组为接种过两支疫苗,两支间隔时间为10~15天。三针组为0、3、7天各接种一支。五针组为常规方法接种五针。三组均为七年内接种,而且基础免疫后均未行加强。结果见

表3。

由表3中结果提示,虽然再免前接种五支疫苗后抗体阳转率显著增高,但两针基础免疫后一支再免仍可取得较理想的抗体水平。用两支疫苗做基础免疫可以满足预防的需要。

四、初免时接触与否对抗体回忆应答的影响:在205例再免者中有158例是犬伤后接种地鼠肾苗的,47例是无接触史的健康人接种疫苗的,两种情况再免后抗体阳转率无显著差异,表明我们选择犬伤者作为研究对象进行再免后抗体回忆应答研究是可信的。

表3

再免前狂犬疫苗接种量对再免后抗体水平的影响

接种量	7天			14天			30天		
	例数	阳性数(%)	OD	例数	阳性数(%)	OD	例数	阳性数(%)	OD
两针	31	23(74.19)	0.48	31	29(93.55)	0.62	30	30(100.00)	0.66
三针	15	13(86.67)	0.51	15	15(100.00)	0.62	15	15(100.00)	0.62
五针	123	109(88.61)	0.521	117	114(97.44)	0.64	136	135(99.26)	0.64

注: 经 χ^2 检验, 除7天时五针组显著高于两针组($\chi^2=4.2$, $0.01 < P < 0.05$)外, 其他时期的抗体水平三组之间没有显著差异($P > 0.05$)。

讨 论

Pasteur^[8]首次疫苗系成功应用于人体开辟了疫苗预防狂犬病的历史新纪元。随后, 国内外学者都在致力于探索出合理的疫苗免疫方法, 使狂犬抗体产生快、水平高、持续时间长, 以达到有效的预防目的。作者观察的国产现行疫苗常规五针法免疫后抗体在14天产生, 45天达高峰与李雪翔报道^[2]基本一致, 表明现行常规方法预防狂犬病有明显的局限性。

我们对七年内有地鼠肾苗接种史者一支再免人体能产生良好的抗体回忆应答, 以此作狂犬病接触前预防有明显优点: 1. 疫苗用量少, 仅用两支做基础免疫, 其后亦无需定期加强, 再免时仅用一支; 2. 七年内不同时期接种后, 再免后抗体回忆应答无显著差异; 3. 再免后抗体较常规法有产生早、水平高、持续时间长的优势; 4. 疫苗副作用小。上述特点为狂犬病的接触前预防提供了科学依据, 表明用地鼠肾苗作接触前预防有明显的可行性, 而且效果优于常规法。

近年来, 我国狂犬病死亡人数持续上升, 在我国法定上报的急性传染病中已跃居第二或首位^[9], 广大农村养犬习俗不会明显改变, 人们接触狂犬病毒的机会不会明显减少, 因此对于疫区或重点人群如儿童、兽医、邮递人员、医务人员等有必要实行接触前预防狂犬病。目前国外学者^[3, 6]把基础免疫时的肌肉常量注射发展为皮内小剂量接种获得成功, 可望能成为预防狂犬病的理想方法在国内推广。

Study of Revaccination with PHKC-RV in Human Beings and Its Possibility of Pre-exposure Prevention of Rabies Chen Xigui, et al., Anti-epidemic Station of Jining City, Shandong Province

This paper reported that revaccination of antirabies PHKC-RV led to strong increase of antibody after two-dose immunization, vaccinees were reimmunized once with PHKC-vaccine within 7 years (ranging from 6 months to 7 years). Then 7 days later seroconversion was found in 85.71% revaccinees. The antibody level in 7th days of revaccinees was similar to those in 45th days of primary routine five-dose vaccination. In comparison of 7th, 14th, 30th-day level, reimmunization was significantly more effective than routine method ($P < 0.005$). In addition, the antibody produced by reimmunization lasted much longer. So it implied that pre-exposure immunization for rabies control has its advantage and feasibility.

Key words PHKC-RV Rabies

(本研究工作承蒙济宁市郊区防疫站协作, 特此致谢)

参 考 文 献

1. Lin FT, et al. The Primary Hamster Kidney Cell Rabies Vaccine: Adaptation of Viral strain, Production of Vaccine, and Pre- and Postexposure Treatment. *J Infect Dis* 1983; 147 (3): 467.
2. 李雪翔, 等. 地鼠肾组织培养狂犬病疫苗预防性接种的血清学效果观察. *中华流行病学杂志* 1984; 5(4): 216.
3. Burgoyne GH, et al. Rhesus Diploid Rabies Vaccine (Adsorbed): A New Rabies Vaccine

Using FRHL-2 Cells. J Infect Dis 1985; 152 (1): 204.

4. Rodrigues FM, et al. Persistence of rabies antibody 5 years after pre-exposure prophylaxis with human diploid cell antirabies vaccine and antibody response to a single booster dose. Epidemiol Infect 1987; 99: 91.

5. Bernad KW, et al. Preexposure Immunization With Intradermal Human Diploid Cell Rabies Vaccine: Risks and Benefits of Primary and Booster Vaccination JAMA 1987; 257 (8): 1059.

6. WHO. Report of WHO consultation on Rabies Esson. FRG. 8 July 1988.

7. 李树仁, 等. ELISA反应板边缘效应及其克服办法探讨. 中华医学检验杂志 1988; 11(4): 233.

8. Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure, C.R. Acad. Sci 1985; 101: 765.

9. 卢孝曾. 狂犬病毒和狂犬疫苗. 国外医学微生物学分册 1987; 12(1): 1.

(1988年11月20日收稿, 1990年2月21日及4月19日两次修稿)

乙肝病毒在外环境中的传播机转调查研究

四川省安岳县卫生防疫站* 苏温泽 田应志 田显淑 胡正明 谢良平 汪安

乙型肝炎的传播途径十分复杂,几乎可以在所有人群、所有外环境中传播。是否能在学校、影剧院中传播?其机率有多大?还未见报道。为探讨这些问题,我们于1990年3~4月在本县县城选择有代表性的托儿所、幼儿园、小学、中学各一所,影剧院6个、饮食店16个、理发店20个和市面流通的各种票额人民币等外环境采样,用RPHA法作HBsAg检测。结果显示:1538个样

本HBsAg检出率为6.76%,学校、影剧院、理发业、饮食业、人民币的HBsAg检出率分别为11.69%、7.08%、7.66%、3.05%和4.62%,说明上述外环境对传播乙肝具有重要的流行病学意义。对各样本间HBsAg检出率高低不同、HBV外环境的传播途径进行了探讨。卫生防疫部门应加强对上述外环境的卫生管理。

* 邮政编码 642350

一起山区农村百日咳流行的调查

百色市防疫站△ 李振东 莫建光 莫文夫 林正康*

竹凤村有多年的预防接种史,并从1985年起计免——冷链正常运转,每年运转4~6次。该村从未有百日咳流行的调查记录。但在1987年7~10月发生了一起百日咳流行。

经查1134人,首发病例于7月10日,22日发生第二病例,随后8、9、10月份分别发病17、56和26例,共发生百日咳101人,总罹患率89.06%。其中男44人,罹患率77.88%(44/565),女57人,罹患率100.18%(57/569)。男、女罹患率之比 $P > 0.05$ 。在51个发病户中,1户1人与1户2人发病占74.51%(38/51),1户3人以上发病占25.49%(13/51)。经二项分布卡方拟合度检验($\chi^2 = 463.51 P < 0.01$)有家庭聚集性。发病年龄最小为2月龄的婴儿,最大56岁。0~岁组39人,占38.61%(39/101);6~岁组32人,占31.68%(32/

101); ≥ 11 岁组30人,占29.70%(30/101)。给病人使用常见的抗生素和一般的对症治疗,对改善症状效果不大,病程均在一个月以上,但无严重并发症发生。经查1983年以后出生的预防接种卡、证,1986、87年出生的发病7人均无接种史;1983~85年出生的发病20人,包括有接种史7人,其中5人有连续三针次接种记录,而且最后一针是1987年上半年接种的。8月下旬正值计免——冷链运转,村医生根据疫情部分扩大了原定的接种年龄范围,试图加强免疫,但未能中断流行。

(参加本次调查的还有百色市龙川乡卫生院的龙昌文、黄秀萍、周廷厂等医生,特此致谢)

△ 邮政编码 533000

* 百色市龙川乡卫生院