

# 综 述

## 脊髓灰质炎疫苗免疫效果的影响因素

柴 锋 张荣珍(审校)

1949年Enders、Robbins和Weller对脊髓灰质炎(以下简称脊灰)病毒进行组织培养获得成功。1955年美国开始使用灭活脊灰疫苗(IPV, Salk)。欧洲使用IPV的时间略晚于美国。1960年,美国开始采用口服减毒脊灰活疫苗(OPV, Sabin)。目前有三种脊灰疫苗可供使用,即IPV(Salk)、OPV(Sabin)、IPV-Ep(van Wezel)[1]。由于三价口服脊灰减毒活疫苗(TOPV)具有成本低、使用方便、能产生肠道局部免疫力、在家庭内和社区内可引起间接感染等特性,目前使用最为广泛。

自IPV和OPV广泛使用以来,发达国家麻痹型脊灰病例已经大幅度下降或几近消灭。这些国家多处在世界的温带和亚热带地区,具有完善的卫生服务机构和设施。尽管这些国家使用的疫苗策略各有不同,但均取得了成功,达到了消灭脊灰的目标。然而,在许多发展中国家还没有取得这样的成绩,尤其是经济不发达的热带、亚热带地区。这些地区居住着世界一半以上的人口,缺乏足够的卫生服务机构和设施,脊灰野病毒在这些地区常年广泛传播。七十年代,在这些国家出现了越来越多的I型和Ⅲ型脊灰疫苗抗体反应性差的报道。儿童服用三次TOPV后I型和Ⅲ型抗体阳转率只有73%(36%~99%)和70%(40%~99%)。并且不少研究观察到用TOPV免疫过三次的儿童中,仍有麻痹型脊灰病例发生,由此人们开始注意发展中国家TOPV免疫失败和免疫反应性较差的问题。阳转率低往往是由于疫苗受热后效价降低造成的,但是,在人为控制条件下服用疫苗也没有取得令人满意的免疫反应,说明有其它更为重要的因素导致阳转率不高。

本文将探讨导致发展中国家和发达国家免疫力差异的因素。

### 病毒学因素

**一、疫苗效价:** OPV作为一种减毒活疫苗,其中存活的病毒含量无疑是决定疫苗质量和免疫效果的关

键,不管对单价苗或多价苗均是如此。剂量不同引起的肠道病毒感染率也不同。但在相当宽的剂量范围内( $10^{4.1} \sim 10^{6.0}$  TCID<sub>50</sub>),可产生同样的感染率(79%~32%)。引起有效肠道感染的剂量范围可因病毒株的不同而不同。但是,一旦形成感染,被感染者的抗体反应则仅与病毒繁殖能力有关而与原来的疫苗剂量无关。

1974年,WHO提出了全球扩大免疫规划,要求所有用于计划免疫的疫苗,包括TOPV必须达到“WHO生物学标准化专家委员会”提出的疫苗标准。1988年这个委员会提出的TOPV含量指标为I、II、III型病毒至少达到 $10^6$ 、 $10^5$ 、 $10^{5.5}$  TCID<sub>50</sub>。

**二、疫苗配方:** OPV由单价、双价发展到三价是一种进步。它减少了服苗次数,有利于提高疫苗覆盖率。疫苗配方是指三价疫苗中三型脊灰病毒的相互比例。人们早已注意到三种Sabin疫苗病毒具有不同的生物学活性。混合服用后,II型病毒对其它两型的繁殖具有干扰作用。当每种疫苗按 $10^5$  TCID<sub>50</sub>等量混合成三价疫苗使用时,I、III型病毒的肠道繁殖和抗体产生情况明显较单价疫苗效果差[2~3]。随后,人们开始通过改变三价疫苗中各型病毒含量的比例来弥补型间的干扰。加拿大1961年做了一个大规模现场研究,发现服用一次10:1:3“均衡”配方的TOPV疫苗(I、II、III型病毒含量分别为 $10^6$ 、 $10^5$ 和 $10^{5.5}$  TCID<sub>50</sub>)后,几乎所有的服苗者均检出了三型脊灰病毒中和抗体[4]。基于这次观察结果,1962年加拿大开始批量生产该配方疫苗。由于这种“均衡”配方的疫苗在工业化国家使用极为有效,大多数发展中国家也引入了这种疫苗。但其效果却不如在发达国家使用时好。尤其是I、III型抗体阳转率较低。巴西曾用10:1:6配方的疫苗进行试验,结果发现使用这种配方疫苗的儿童的抗体阳转率明显高于服用标准10:1:3



“均衡”配方疫苗的儿童。而且其Ⅲ型抗体阳转率与使用单价Ⅲ型脊灰疫苗(含量为 $10^{5.5}$ TCID<sub>50</sub>)类似。这说明,改变疫苗三种成分配比是增强TOPV免疫效果的重要方法。

**三、疫苗稳定性:**所有EPI疫苗中,脊灰疫苗是热稳定性最差的一种。而且Maular和Gruschkau进行的初步研究认为TOPV的三种病毒热稳定性也有差别,Ⅱ型病毒热稳定性最好,而Ⅰ型病毒热稳定性最差。如果这种差别确实存在,那么疫苗的免疫效果将会由于Ⅱ型病毒的干扰而减弱[5]。有人曾对疫苗进行反复冻溶试验,每次冻溶过程中,疫苗在 $10^{\circ}\text{C}$ 条件下存放8小时,结果并没有发现疫苗效价下降[6]。但如果将疫苗在 $-20^{\circ}\text{C}$ 条件下速冻,然后又突然置于室温( $35\sim 40^{\circ}\text{C}$ )下溶化,这就相当于对牛奶进行巴氏消毒,可能很容易灭活某种未知的病毒成分。在冷链设施不完善或不能正常运转的广大地区,每批疫苗从出厂到服用可能要经历几次这样的过程。这可能与某些脊灰疫苗免疫失败有关。

冷链中断和疫苗使用不当是造成热带地区TOPV免疫失败最常见的原因。印度曾做过一次现场疫苗效价的监测研究,结果发现有30%的疫苗标本滴度下降至少0.4个对数单位[7]。我国也曾对21个地区的135批TOPV进行病毒含量滴定,结果表明:省、市级所采样品合格率很高( $96.15\%\sim 100\%$ ),而县级以下合格率明显下降( $33.33\%$ )。可见,在中国,县级以下冷链系统是薄弱环节,应予加强[8]。

活的脊灰病毒疫苗可通过加入 $\text{MgCl}_2$ 或蔗糖而稳定,最近研究发现加入脂肪酸能增强TOPV的稳定性。

### 程序使用因素

**一、初免月龄:**1977年,当制定EPI最初的方针时,3月龄被选为常规免疫的开始月龄。以后不少研究者建议应在更小的年龄开始TOPV免疫,而且在许多国家已成功地实施了6~8周开始免疫的程序。这些研究者观察到,婴儿在出生后第一周服用TOPV可使50%~100%的婴儿发生肠道感染并引起局部免疫反应,可使30%~70%的婴儿发生血清抗体反应。4~8周的婴儿接种TOPV后,血清学反应与大一些的婴儿是一样的。根据这些发现,WHO推荐了以下免疫程序:初次TOPV接种时间为6周,在脊灰尚未得到控制的地区,婴儿一出生即应给予一剂TOPV(零免疫)。以使他们能在高度易感期前即获得抵御疾病的能力,并且使这种抵抗力从出生一直延续下去,不出

现任何中断。但由于种种原因,目前零免疫在一些国家并没有得到严格执行。

发展中国家的育龄妇女有多次接触脊灰野病毒的机会,她们所生婴儿的胎传抗体水平高于发达国家婴儿,胎传抗体存在时间也较长。但也有证据说明,初免月龄并非造成TOPV阳性率差异的主要原因。

**二、服苗间隔:**EPI规定,进行基础免疫时每剂TOPV的间隔为4周。但服用单价OPV或TOPV后,病毒排泄时间可长达3个月,其中位数为21天。服苗后病毒的不断排泄将对下一次的服苗反应产生干扰。所以有人提出为避免复制的干扰,前两次的服苗间隔应定为两个月[1]。当然,也有研究表明大多数婴儿的排毒时间短于4周,所以服苗间隔定为4周并不影响以后的免疫。因此,WHO推荐的4周免疫间隔也有其科学根据,并且在实际应用中比较方便。服苗间隔的问题尚需做进一步研究。

**三、服苗次数:**一般国家规定的TOPV免疫程序中,基础免疫为三次。在发达国家服用三次TOPV后,血清抗体阳转率可达100%。而在发展中国家,儿童服用三次TOPV后,Ⅰ型和Ⅲ型病毒抗体阳性率只有73%和70%。所以WHO建议在所有脊灰尚未得到完全控制的地区,应将零免疫加入基础免疫程序中。T.J.John等根据他们的研究结果,曾建议在印度基础免疫应改为5剂TOPV[9]。目前,许多国家的经验均证实:三剂TOPV对预防脊灰的发生是不够的。即使服用了4~5剂TOPV也不能认为儿童已达到了“完全免疫”。为了达到消灭脊灰的目标,7~9剂TOPV是需要的[10]。

### 宿主因素

**一、胎传抗体:**具有脊灰免疫力的妇女所生的婴儿可获得来自母体的胎传脊灰抗体,这种被动获得的循环抗体可在生命最早几周或几个月内对婴儿提供保护。胎传抗体的半衰期约为30天,随着时间的推移这种抗体会从婴儿体内逐步消失。早期胎传抗体的存在会改变或抑制婴儿的主动免疫。这种抑制作用表现在婴儿早期对脊灰病毒的易感性的变化方面。没有脊灰抗体或具有低滴度脊灰抗体的母亲所生婴儿对脊灰疫苗病毒高度易感,随母亲血中脊灰抗体滴度的增高,婴儿对脊灰疫苗病毒的易感性逐步下降[11]。但这主要表现在出生后的前三天,尤其是第一天。以后胎传抗体水平对排毒率仅有小的影响或无影响。

胎传抗体在出生后的前几周也影响婴儿免后的血



清抗体反应〔12〕。随着胎传抗体水平的增高, 婴儿免后的血清抗体阳转率下降〔11〕。高滴度的胎传抗体可以通过阻止病毒进入血液而阻止婴儿的血清反应。目前较为一致的看法是: 尽管胎传抗体的存在能影响婴儿自身的主动免疫, 但即使体内存在低等或中等水平胎传抗体的婴儿也能对有效的疫苗发生反应。

**二、喂养方式:** 发展中国家母乳喂养非常普遍, 并且一般服用脊灰疫苗时不限制哺乳。用母乳喂养的婴儿出生后数日内服用TOPV其免疫效果没有非母乳喂养儿好。这在温、热带地区均被证实〔11,13〕。可能是由于有免疫力的母亲分泌到初乳及早期乳汁中的脊灰中和抗体的作用造成的。尽管如此, 仍有30%~80%的母乳喂养儿在出生后三天服用OPV后排出病毒, 20%~40%的母乳喂养儿产生抗体反应〔11,12〕。乳汁中抗体滴度与母亲血清中抗体滴度有正的相关关系。对于较大的婴儿, 母乳喂养与否不影响脊灰疫苗的免疫效果〔9,11〕。这可能有两个原因: 第一, 小的婴儿体内可能还存在其它的抑制免疫因素。第二, 初乳及早期乳汁中脊灰抗体滴度较高, 几乎接近血中脊灰抗体水平, 以后随哺乳期的延长及乳汁中蛋白质含量的下降而下降。

目前许多研究者认为哺乳并非影响婴儿血清抗体阳转率的主要因素〔9,11〕, 但如果疫苗与乳汁在服苗前混合, 乳汁中抗体中和疫苗病毒的可能是存在的。

**三、伴随肠道感染:** 许多热带和亚热带国家都曾对高的肠道感染率与低的TOPV血清抗体反应率间的关系进行过认真研究〔14,15〕。但结论却相互矛盾。早期的许多研究得出结论认为伴随肠道感染将降低单价和三价疫苗阳转率〔14〕。夏季服苗较冬季服苗阳转率低也间接支持这一认识。但是, 后来进行的更加严格的配对研究没有证实这种观点。以下几个原因也许能够对这些矛盾的结论作出合理的解释:

1. 一些血清学实验不能检测出低滴度的抗体〔16〕, 而这些低滴度的抗体表示人体已获得了特异免疫, 并与肠道抵抗力有关〔17〕。

2. 一定比例的婴儿和成人虽然没有检测到表明以前感染的抗体, 但他们却具有足够的免疫力来阻止引起抗体反应的OPV病毒的繁殖〔17,18〕。

3. 未接种疫苗的人具有通过接触其他新近接种者排出的疫苗病毒而获得感染的机会, 其抗体产生率和形成时间受这种机会的影响。在托幼机构或普种运动中这种机会比较多〔14〕。

4. 对于缺少任何两型或三型脊灰病毒免疫力的人

来说, 服用一剂单价疫苗后产生的相应型抗体反应率比服用一剂三价疫苗为高, 因为在TOPV中, II型比I、III型繁殖量大, 它对其它两型有干扰作用。

控制及消灭脊灰仍是一个摆在我们面前的严峻问题。尤其在发展中国家TOPV免疫效果不甚理想。本文指出现行疫苗配方和使用程序等一些因素可能不利于发展中国家提高其TOPV免疫效果。调整免疫程序、改善疫苗配方、增强疫苗稳定性、研制使用新型疫苗、不断加强国际间学术及经济方面的合作将会使在世界范围内消灭脊灰成为可能。

### 参 考 文 献

- 1 Jan L. L., et al. Poliovirus Vaccines — A continuing challenge. *Pediatric Clinics of North America*. 1990, 37(3): 627.
- 2 Zhdanov VM. Large-scale practical trial and use of live poliovirus vaccine in the USSR. In: *Second International Conference on live poliovirus Vaccines*. Scientific Publ. no. 50. Washington, DC: Pan American Health Organization, 1960, 576~88.
- 3 Tomlinson AJH, et al. Trial of living attenuated poliovirus vaccine: a report to the Public Health Laboratory Service to the Poliomyelitis Vaccines Committee of the Medical Research Council. *British Medical Journal* 1961, 2: 1037~1044.
- 4 Robertson HE, et al. Community-wide use of a "balanced" trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin): a report of the 1961 trial at Prince Albert, Saskatchewan. *Canadian Journal of Public Health* 1962, 53: 179~191.
- 5 Mauler R, et al. Intestinal trypsin can significantly modify antigenic properties of polioviruses: implications for the use of inactivated poliovirus vaccines. *Journal of Virology* 1987, 61: 3749.
- 6 Arya SC. Continuing global poliomyelitis morbidity and lacunae of trivalent poliovirus vaccines. *Vaccine* 1988, 6: 213~214.
- 7 Arya SC, et al. Potency of field samples of oral poliovirus vaccine. *Bulletin of the World Health Organization* 1976, 53: 333~337.
- 8 戴斌. 中国脊髓灰质炎活疫苗生产使用的现状. 山东省首届消灭脊髓灰质炎技术培训班讲议, 济南, 1991.
- 9 John TJ, et al. Effect of breast-feeding on



- seroresponse of infants to oral poliovirus vaccination. *Pediatrics* 1976, 57: 47~53.
- 10 John TJ. Paralytic poliomyelitis in immunized and unimmunized children. *Indian Pediatrics* 1986, 23: 152~154.
- 11 Robert J. The relationship of maternal antibody breast feeding and age to the susceptibility of newborn infants to infection with attenuated polioviruses. *Pediatrics* 1964, 34: 4~13.
- 12 Holguin AH, et al. Immunization of infants with the Sabin oral poliovirus vaccine. *American Journal of Public Health* 1962, 52: 600~610.
- 13 Lepow ML, et al. Effect of Sabin type I poliomyelitis, vaccine administered by mouth to newborn infants. *New England Journal of Medicine* 1961, 264: 1071.
- 14 Sabin AB, et al. Live orally given poliovirus vaccine -effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses. *Journal of the American Medical Association* 1960, 173: 1521~1526.
- 15 Joseph CA. Antibody state to poliovirus in first year university students, 1984. *British Medical Journal* 1987, 295: 171~173.
- 16 Volpi A, et al. Seroimmunity to poliovirus in an urban population of Italy. *Bulletin of the World Health Organization* 1976, 54: 275~278.
- 17 Sabin AB. Present position of immunization against poliomyelitis with live virus vaccines. *British Medical Journal* 1959, 1: 663~680.
- 18 Sabin AB, et al. Effect of oral poliovirus vaccine in newborn children. II. Intestinal resistance and antibody response at 6 months in children fed type I vaccine at birth. *Pediatrics* 1963, 31: 641~650.

## 昌平区1992年腹泻病调查报告

李文靖 董翠珍 郑全良 邢卫东 张建忠 张立华

为了解昌平区儿童腹泻病发病及防治现状，制定确实可行的防治措施，我们于1992年8月在部分乡镇进行了腹泻入户调查审评工作，现将结果报告如下。

**对象与方法：**按照WHO腹泻的群组抽样方法，随机抽样10个乡镇，每乡再随机抽取5个村（居委会），共50个群组，每个群组采取逐门入户的调查方法，共查5岁以下儿童55名。

**调查结果：**1.本次调查10个乡镇、50个村（居委会）、8654户、5岁以下儿童2750人，其中两周内腹泻188人，发病率6.84%，24小时内腹泻38人，患病率1.38%，推算年发病率为59.49%，城镇发病率86.95%，高于农村地区发病率52.58%（ $\chi^2=5.71$   $P<0.01$ ）。无死亡病例。

2.家庭病例护理情况：在24小时内患儿继续母乳喂养为89.5%，继续进食为91.7%，有意识增加液体的12.5%，正确求医知识率仅为7.9%。

3.治疗情况：在38例患儿中有23例使用了药物治疗，使用率60.5%。ORS（口服补液盐）使用1例，仅为2.6%。

4.药物使用情况：药物种类，使用一种药物占47.8%，二种药物30.4%，三种及以上药物为21.73%；药物分类：使用助消化药物占36.8%，其次为抗菌药物（中西药）占28.9%，用维生素及其他药物各占7.9%。没有使用止泻药物的。

**讨论：**1.本次调查我县5岁以下儿童年发病率为59.49%，推算我县该人群每年患腹泻22219人次，以一个病儿母亲休息三天照顾，约误工66657天，经济损失约2百多万元，儿童腹泻病的防治工作应引起重视。

2.为预防儿童腹泻引起脱水、营养不良以及可能带来的严重后果，WHO提倡：早期加强家庭病例管理、提倡母乳喂养、补充水分、改变过去禁食的观念，要继续喂食给予稀软易消化富有营养的食物，了解脱水症状、及时就医等方面应加强宣传教育，提高卫生知识水平。

3.医疗机构ORS使用率目前为2.6%，对临床大夫应进一步做好培训工作，推广使用ORS，减少有关治疗药物的使用种类，合理使用抗菌药物。

本文作者单位：北京市昌平区卫生防疫站 102200