

# 国产 BRD II 株风疹疫苗起始免疫月龄的血清学研究

徐爱强 宋立志 郝淑珍 王常银 许青 王爱莲

**摘要** 为科学制订国产 BRD II 株风疹疫苗初次免疫程序,作者对 268 名 6~18 月龄组儿童初免风疹疫苗前后风疹血凝抑制(HI)抗体水平进行了血清学研究。结果表明:在 6、7、8、9、12 和 18 月龄组儿童中,风疹疫苗免前 HI 抗体的阴性率分别为 100.00%、95.56%、93.02%、96.36%、97.96%和 93.94%,几何平均滴度(GMT)分别为 0.00、1.17、1.21、1.12、1.07 和 1.13,各组之间的差异无显著性意义( $P>0.05$ );初免风疹疫苗 1 个月后,其免疫成功率分别为 97.67%、95.56%、97.67%、98.18%、97.96%和 96.67%,GMT 分别为 110.71、197.02、155.32、177.63、192.92 和 142.17,各组之间的差异亦无显著性意义( $P>0.05$ ),且免前低滴度 HI 抗体对免疫应答结果无明显影响。另外,蓬莱、海阳两市儿童母亲风疹 HI 抗体的阳性率分别为 85.59%和 94.67%,其差异具有显著性意义( $\chi^2=5.40, P<0.05$ )。鉴于上述结果及我国现行的儿童计划免疫程序,作者建议国产风疹疫苗的起始免疫月龄定为儿童出生后 8 月龄接种为宜。

**关键词** 风疹疫苗 血凝抑制抗体

**A Serological Study on the Immunization Schedule at First Dose of Domestic BRD II Strain Rubella Vaccine** Xu Ai-qiang, Song Li-zhi, Hao Shu-zhen, et al. Shandong Provincial Hygiene and Epidemic Prevention Station, Jinan 250014

**Abstract** In order to develop a valid immunization schedule on the initial vaccination at different age of domestic BRD II strain rubella vaccine, a total number of 268 children at the age of 6 to 18 months from Yantai city of Shandong Province, China were selected for the serological study on hemagglutination inhibition (HI) antibody level against rubella from August to October, 1995. The results showed that the negative rates of HI antibody among children of 6, 7, 8, 9, 12 and 18 month olds before inoculation with rubella vaccine were 100.00%, 95.56%, 93.02%, 96.36%, 97.96% and 93.94% with geometric mean titers (GMTs) 0.00, 1.17, 1.21, 1.12, 1.07 and 1.13, respectively. After one month of immunization with rubella vaccine, the positive rates and GMTs of HI antibody were 97.67%, 95.56%, 97.67%, 98.18%, 97.96%, 96.67% and 110.71, 197.02, 155.32, 177.63, 192.92, 142.17, respectively. There was no significant difference on immuno-response to rubella vaccine in children regardless the previous titers. Taking these results together with the current vaccine immunization schedule for expanded programme on immunization (EPI) in China into consideration, the author recommended that the immunization schedule at first vaccination for BRD II strain rubella vaccine should be started at 8 month olds.

**Key words** Rubella vaccine HI antibody

国产 BRD II 株风疹减毒活疫苗自 1993 年 10 月获准生产以来,以其免疫原性强、稳定性好、临床反应轻微等优点得到专家及使

用者的一致好评,正在逐步推广使用。目前我国风疹疫苗的免疫对象各地不一,主要为 1 岁以上儿童和育龄期妇女接种。随着风疹疫苗的广泛应用,卫生部计划将其纳入儿童计

划免疫,而有关国产风疹疫苗起始免疫月龄的研究国内尚未见报道。为此,我们于 1995 年 8~12 月选择城区 6~18 月龄儿童进行了风疹疫苗免疫血清学效果观察,结果报告如下。

### 材料与方 法

一、调查对象与标本采集:在烟台的蓬莱、海阳两市城区,按 6、7、8、9、12、18 月龄组选择既往无风疹发病史且未接受过风疹疫苗免疫的儿童,于接种风疹疫苗前和接种 1 个月后采集末梢静脉血各 0.5ml,另外采集儿童母亲末梢静脉血 0.5ml。分离血清后,置  $-20^{\circ}\text{C}$  保存。

二、疫苗及其接种:BRD II 株风疹减毒活疫苗系卫生部北京生物制品研究所产品,批号为 950426-3,免前检测滴度为  $3.5\text{TCID}_{50}/0.5\text{ml}$ ,有效期为 1996 年 11 月。疫苗按要求冷藏保存与运输,于左上臂三角肌外侧皮下每人接种 0.5ml。

三、风疹血凝抑制(HI)抗体测定:风疹血凝素由卫生部北京生物制品研究所提供,风疹 HI 抗体测定按中国药品生物制品检定所规定的方法常规操作。抗体滴度  $\geq 1:8$  为阳性。

四、统计分析:所有资料输入微机,以 EPI Info 软件进行统计分析。

### 结 果

#### 一、不同月龄组儿童风疹疫苗免前 HI

抗体水平:本次共检测不同月龄组儿童 268 人。从表 1 可以看出,上述儿童接种风疹疫苗前 HI 抗体的阴性率平均为 96.27% (93.02%~100.00%),统计学检验,各组之间的差异无显著性意义 ( $\chi^2=3.88, df=5, P>0.05$ );几何平均滴度(GMTs)平均为 1.11 (0.00~1.21),各组之间的差异亦无显著性意义 ( $F=0.15, df=5, P>0.05$ )。

表 1 不同月龄组儿童风疹疫苗免疫前 HI 抗体水平

月龄	检测人数	HI 抗体滴度分布(1:)				阴性率 (%)	GMT
		<8	8	16	32		
6	43	43	0	0	0	100.00	0.00
7	45	43	0	0	2	95.56	1.17
8	43	40	1	1	1	93.02	1.21
9	55	53	0	1	1	96.36	1.12
12	49	48	0	0	1	97.96	1.07
18	33	31	2	0	0	93.94	1.13
合计	268	258	3	2	5	96.27	1.11

二、不同月龄组儿童初免风疹疫苗 1 个月后 HI 抗体水平:表 2 显示,不同月龄组儿童初免风疹疫苗 1 个月后的免疫成功率均在 95% 以上,平均为 97.39%。其中,HI 抗体阳转率平均为 97.67% (252/258),抗体 4 倍升高率平均为 90.00% (9/10)。经统计学检验,各组免疫成功率之间的差异无显著性意义 ( $\chi^2=0.84, df=5, P>0.05$ );HI 抗体滴度较免前呈大幅度升高,主要分布在 1:128~1:512 范围内,GMTs 除 6 月龄组儿童略低外,其余各组均较高,平均为 161.97,但各组间的差异无显著性意义 ( $F=1.27, df=5, P>0.05$ )。

表 2 不同月龄组儿童初免风疹疫苗 1 月后 HI 抗体免疫成功率与 GMTs

月龄	检测人数	HI 抗体滴度分布(1:)										HI 抗体		免疫成功率 (%)	GMT
		<8	8	16	32	64	128	256	512	1024	阳转	4 倍增高			
6	43	1	0	4	5	5	13	7	6	2	42	0	97.67	110.71	
7	45	1	0	0	3	5	9	12	11	4	42	1	95.56	197.02	
8	43	1	1	2	5	2	10	7	11	4	39	3	97.67	155.32	
9	55	1	0	1	6	2	12	18	13	2	52	2	98.18	177.63	
12	49	1	0	0	1	7	14	10	13	3	47	1	97.96	192.92	
18	33	1	1	0	2	5	9	8	4	3	30	2	96.97	142.17	
合计	268	6	2	7	22	26	67	62	58	18	252	9	97.39	161.97	

三、初免风疹疫苗前 HI 抗体滴度与免疫应答的关系:由表 3 可见,免前 HI 抗体滴度 <1:8 者的免疫成功率为 96.90%,免前低滴度抗体(1:8 和 1:16)者的免疫成功率均为 100.00%,即使免前有较高滴度抗体(1

:32)的免疫成功率亦为 80.00%。经统计学检验,其免疫成功率与 GMTs 在免前具有不同滴度抗体儿童之间的差异无显著性意义 ( $P>0.05$ )。

表 3 初免风疹疫苗前 HI 抗体滴度与免疫应答的关系

免 前		免后 HI 抗体滴度分布(1:)										免疫成功		GMT
滴度	人数	<8	8	16	32	64	128	256	512	1024	人数	率(%)		
<1:8	258	6	2	7	21	25	64	59	56	18	252	96.90	184.85	
1:8	3	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	100.00	101.59	
1:16	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	100.00	256.00	
1:32	5	0	0	0	1	0	0	3	1	0	4	80.00	194.01	
合计	268	6	2	7	22	26	67	62	58	18	261	97.39	161.97	

四、儿童母亲风疹 HI 抗体水平:本次调查的 268 名儿童的母亲风疹 HI 抗体阳性率为 90.67%,但 45.52%抗体滴度处于 1:8~1:32 的低水平。其中,蓬莱市的阳性率为 85.59%,海阳市为 94.67%,二者之间的差异具有显著性意义 ( $\chi^2=5.40, P<0.05$ ),但 GMTs 的差异无显著性意义 ( $t=1.04, P>0.05$ )。

五、母亲 HI 抗体与儿童初免风疹疫苗前 HI 抗体之间的关系:在 243 名母亲 HI 抗体呈阳性的婴儿中,6~18 月龄时胎传 HI 抗体的比例仅为 2.88%(7/243),经 Fisher 判别检验,儿童胎传 HI 抗体与母亲 HI 抗体之间未见显著性联系 ( $P>0.05$ )。另外发现,在 25 名母亲 HI 抗体呈阴性的婴儿中,仍有 2 名 7 月龄和 1 名 12 月龄的婴儿在初免风疹疫苗前均出现 1:32 滴度的 HI 抗体。

### 讨 论

风疹是由风疹病毒引起的急性传染病,世界各国均曾发生过不同程度的流行。出生后感染的风疹临床症状轻微,很少发生并发症,往往不被人们重视,但妇女怀孕早期感染风疹引起胎儿先天性风疹综合征(CRS)的发生率高,危害性极大,给社会造成很大的负担<sup>[1]</sup>。因此,研制安全有效的风疹疫苗并加以推广应用,是控制乃至最终消除风疹的根本措施。

国外风疹减毒活疫苗生产采用的毒株多为 RA27/3 株。因其免后的血清学应答高、对再次感染的抵抗力强和接种反应率低等特点而得到广泛应用<sup>[1,2]</sup>。目前,国外风疹疫苗的免疫多数为通过麻疹—流行性腮腺炎—风疹(MMR)三联疫苗的形式进行接种。由于上述 3 种疫苗在初免时,均受婴儿体内残留的相应胎传抗体及婴儿自身免疫系统发育程度的影响,故风疹疫苗的起始免疫月龄多为婴儿出生后 12~15 月龄<sup>[3,4]</sup>。

我国自行分离减毒的 BRD II 株风疹疫苗也具有免疫原性高、稳定性好和临床反应轻微等优点<sup>[4]</sup>。自 1993 年获准生产以后,已在全国许多省份开始应用,卫生部也必将风疹疫苗的推广应用,列入《全国重大疾病控制工作“九五”规划纲要》的目标之一。本研究旨在探索国产 BRD II 株风疹疫苗起始免疫时间,以便为今后制订适合我国国情的风疹疫苗免疫程序及其策略提供科学的依据。

本次研究结果表明:①一般情况下,95%以上的婴儿在出生 6 个月以后,风疹胎传 HI 抗体已基本消失,这与麻疹自然感染时期的胎传抗体消失情况相比,其维持时间更短、消失更早,故婴儿出生后很快处于风疹病毒的易感状态,潜伏着发病的危险。因此,要控制儿童风疹的发病,应在其成为易感者之前,尽早进行风疹疫苗免疫;②国产 BRD II 株风疹疫苗对 6~18 月龄儿童均具有很高的免疫应

答,初免 1 个月后的免疫成功率平均为 97.39%,GMTs 平均为 161.97,且各月龄组之间的差异无显著性意义,说明初免的血清学免疫效果十分理想;③6~18 月龄组儿童初免风疹疫苗前的低滴度( $<1:32$ )HI 抗体对风疹疫苗的免疫应答无明显的干扰作用,免疫成功率均在 96%以上,即使免前 HI 抗体为 1:32,其免疫成功率也达到 80%的水平;④上述儿童的母亲风疹的感染率较高,但仍有约 5%~15%的母亲为易感者,且近半数母亲的 HI 抗体处于 1:8~1:32 的低水平。因此,对育龄期妇女进行风疹疫苗接种,对于减少 CRS 的发生率是十分必要的。

鉴于本次研究的结果,我们认为:尽管婴儿在 6 个月龄初免风疹疫苗即可获得较好的血清学免疫效果,但综合我国现行的儿童计划免疫程序,并考虑到今后随着育龄期妇女风疹 HI 抗体水平的提高,婴儿出生后风疹胎传抗体的滴度与消失情况可能发生相应的

改变以及我国今后也可能进行麻疹—流行性腮腺炎—风疹(MMR)三联疫苗的免疫等因素,建议目前国产 BRD II 株风疹疫苗的初免起始月龄应与麻疹疫苗一致,即在婴儿出生 8 个月时进行接种。

### 参 考 文 献

- 1 张汉荆,段恕诚. 风疹和风疹疫苗. 国外医学(儿科学分册),1989,5:225.
- 2 李得明译. 风疹的预防. 国外医学(预防、诊断、治疗用生物制品分册),1992,1:1.
- 3 苏万年. 风疹疫苗及其免疫策略. 中国计划免疫通讯,1994,6:133.
- 4 Ginder J, Hadler SC, Strebel PM, et al. Recommended Childhood Immunization Schedule. Clinical Pediatrics, 1995,2:66.

(本研究在标本采集时,得到烟台市及蓬莱市、海阳市卫生防疫站工作人员的大力配合,卫生部北京生物制品研究所流行病研究室在实验室检测方面给予了指导,在此一并致谢!)

(收稿:1996-11-05)

## 脑出血与脑梗塞心脏彩色多普勒对比观察

刘济跃 王晓彤 孙旭文

笔者对脑出血和脑梗塞各 100 例伴有高血压病患者进行了心脏彩色多普勒对比观察。

一、临床资料:脑出血 100 例,均为壳核出血,男 53 例、女 47 例,平均年龄 66.5 岁。脑梗塞 100 例,为血栓形成,男 51 例,女 49 例,平均 68 岁。此两组病前均有长期高血压病史 10 年以上,血压平均在 26/14kPa,诊断符合 1978 年 WHO 标准。无冠心病、糖尿病及高脂血症。脑出血和脑梗塞(均行颅脑 CT 检查)诊断符合 1982 年国际神经系传染病及卒中协会标准。对上述脑出血和脑梗塞患者行心脏彩色多普勒(美国惠普 HPSONOS500 型彩色多普勒)检查。

二、结果:脑出血组:心肌肥厚 83 例,瓣膜退变 21 例、左室舒张功能减退 25 例、无异常 9 例。脑梗塞组:心肌肥厚 26 例、瓣膜退变 59 例、左室舒张功

能减退 65 例。无异常 11 例。以上数据经卡方检验  $P < 0.01$ ,表明脑出血与脑梗塞心脏彩色多普勒的不同改变两者具有显著性差异。脑出血主要为心肌肥厚,脑梗塞主要为左室舒张功能减退和瓣膜退变(增厚、钙化、狭窄或反流等)。

三、讨论:从本文资料来看,脑出血患者多心肌肥厚,即左室大,提示长期高血压病致心肌肥厚的同时脑血管微动脉瘤形成的机率增加,易发生脑出血。心肌肥厚其收缩力增加,血流速度增快,加大在脑血管薄弱部位的冲击,易形成微动脉瘤。脑血栓(脑梗塞)的心脏彩色多普勒显示除了部分心肌肥厚外,主要为老年性心脏瓣膜退行性病变和左室舒张功能减退,此将导致血流速度减缓,在动脉粥样硬化、管壁狭窄、血液粘稠的基础上,易致血栓形成而发生脑梗塞。