

婴幼儿接种国产 BRD II 株风疹疫苗后 免疫持久性观察

徐爱强 宋立志 王常银 王爱莲 许青 肖作奎 王少华 李漫时 郝淑珍 李震

【摘要】 目的 研究婴幼儿接种国产 BRD II 株风疹减毒活疫苗后的免疫持久性。方法 以血凝抑制(HI)抗体方法,选择城区既往无风疹感染和风疹疫苗免疫史的6~18月龄组婴幼儿,对其接种风疹疫苗1年和2年后的抗体水平进行检测。结果 在6、7、8、9、12和18月龄组初免获得成功的儿童中,接种风疹疫苗1年和2年后,各组HI抗体阳性率仍分别高达94.44%、97.22%、96.67%、100.00%、100.00%、100.00%和93.10%、93.55%、96.77%、96.97%、100.00%、100.00%($P > 0.05$),但免后1年和2年的GMRTs则分别较免后1个月和免后1年约降低了50%,且免后2年6~7月龄组的GMRT(29.89)显著低于8~18月龄组(53.00)的结果($t = 3.58, P < 0.001$)。结论 国产风疹疫苗起始免疫月龄不宜太小,以儿童出生后8月龄为宜,加强免疫的时间可暂时参考国外目前已实行的免疫方案。

【关键词】 风疹疫苗;免疫持久性;血凝抑制抗体

An observation of the immuno-persistence after inoculating with the domestic BRD II strain rubella vaccine among infants and young children XU Aiqiang, SONG Lizhi, WANG Changyin, et al. Shandong Provincial Hygiene and Epidemic Prevention Station, Jinan 250014, China

【Abstract】 Objective To study the immuno-persistence after inoculating with the domestic BRD II strain rubella vaccine among infants and young children. **Methods** Hemagglutination inhibition (HI) antibody detection method was used to test on children at age 6 to 18 months without rubella infection or rubella vaccine immunization in Yantai city of Shandong province and were selected for the observation of the immuno-persistence against the domestic BRD II strain rubella vaccine from 1995 to 1998. **Results** Positive rates of HI antibody among children of 6, 7, 8, 9, 12 and 18 month-old of inoculation were 94.44%, 97.22%, 96.67%, 100.00%, 100.00%, 100.00% and 93.10%, 93.55%, 96.77%, 96.97%, 100.00%, 100.00% ($P > 0.05$), in one or two years respectively. The geometric mean reverse titers (GMRTs) were about 50% lower than that after 1 month after 1 year. Similar results were found that after 2 years GMRTs was about 50% lower than that after 1 year of inoculation. There was highly significant difference on GMRTs of HI antibody between infants with 6 to 7 month-olds (29.89) and young children with 8 to 18 month-olds (53.00) after 2 years of inoculation ($t = 3.58, P < 0.001$). **Conclusion** The immunization schedule at the first dose for BRD II strain rubella vaccine should be started when the child is 8 month old. For the second dose, the immunization schedule used in other developed countries should be referred adopted in China.

【Key words】 Rubella vaccine; Immuno-persistence; Hemagglutination inhibition antibody

为科学制订国产 BRD II 株风疹减毒活疫苗的免疫程序,加强风疹的免疫预防工作,我们曾于1995年8月选择城区6~18月龄儿童,对国产风疹疫苗起始免疫月龄进行了血清学研究^[1]。此后,我们又继续对上述儿童接种国产风疹疫苗1年和2年后的免疫持久性状况进行观察,结果报告如下。

材料与方法

一、观察对象和标本采集

在蓬莱、海阳两市城区,按6、7、8、9、12、18月龄组,选择既往无风疹感染和风疹疫苗免疫史的儿童为初始免疫对象。国产 BRD II 株风疹疫苗系卫生部北京生物制品研究所产品(批号:950426-3,有效期:1996年11月),每人于左上臂三角肌外侧皮下

接种 0.5 ml。再选择初免成功的儿童为免疫持久性观察对象,分别于接种疫苗后 1 年和 2 年,采集末梢静脉血各 0.5 ml,分离血清,置 -20℃ 保存备检。

二、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。免后 1 年和 2 年的血清同时进行检测,抗体滴度 $\geq 1:8$ 为阳性。

三、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

在 268 名初免对象中,接种国产 BRD II 株风疹疫苗后按常规方法进行随访^[2],除个别儿童出现低热等属正常范围的接种反应外,未见有局部和全身异常反应发生,说明疫苗是安全的。选择 261 名初免成功者作为免疫持久性初始观察对象,1 年后和 2 年后的观察人数分别为 219 人和 185 人,随访率分别为 83.91% 和 70.88%。另外,经流行病学观察和血清学检测,上述两市在观察期间未发生风疹流行,故排除了观察对象由于风疹自然感染而引起抗体水平变动的可能性。

一、免后不同时间风疹 HI 抗体水平的比较

表 1 显示,初免成功儿童在免后 1 年和 2 年风疹 HI 抗体总阳性率(98.17% 和 96.76%)与初免结果(100.00%)的差异无显著意义($\chi^2 = 3.22, df = 2, P > 0.05$),但总的几何平均滴度的倒数(GMRTs)之间的差异却有非常显著意义($F = 102.12, df = 2, P < 0.001$),免后 1 年较免后 1 个月、免后 2 年较免后 1 年分别平均降低了约 50%。

二、免后 1 年风疹 HI 抗体的阴转率和 GMRTs (表 2)

各月龄组免后 1 年风疹 HI 抗体阴转率之间的差异无显著意义($\chi^2 = 5.36, df = 5, P > 0.05$),而 GMRTs 均较免后 1 个月的结果有所降低,其滴度主要分布在 1:64~1:256 范围内,但各年龄组之间的差异仍无显著意义($F = 1.41, df = 5, P > 0.05$)。

三、免后 2 年风疹 HI 抗体的阴转率和 GMRTs (表 3)

各月龄组免后 2 年风疹 HI 抗体阴转率之间的差异仍无显著意义($\chi^2 = 4.30, df = 5, P > 0.05$),GMRTs 继续降低,其滴度主要分布于 1:16~1:128 范围内,且各年龄组之间的差异有显著意义($F = 4.03, df = 5, P < 0.05$)。进一步分析发现,6、7 月龄组 GMRTs 的平均结果(29.85 ± 3.28)与其他 4 个年龄组的平均结果(53.00 ± 2.53)之间的差异具有非常显著意义($t = 3.58, P < 0.001$)。

表1 不同月龄组儿童接种风疹疫苗后不同时间的 HI 抗体水平

月龄	免后 1 个月			免后 1 年			免后 2 年		
	检测人数	阳性率(%)	GMRT \pm SD	检测人数	阳性率(%)	GMRT \pm SD	检测人数	阳性率(%)	GMRT \pm SD
6	42	100.00	123.85 \pm 3.11	36	94.44	67.81 \pm 3.74	29	93.10	25.19 \pm 3.43
7	43	100.00	221.41 \pm 2.62	36	97.22	92.28 \pm 2.98	31	93.55	34.99 \pm 3.13
8	42	100.00	175.15 \pm 3.51	33	96.67	87.70 \pm 3.45	31	96.77	40.93 \pm 3.13
9	54	100.00	195.52 \pm 2.63	43	100.00	116.20 \pm 2.21	33	96.97	48.71 \pm 2.83
12	48	100.00	215.28 \pm 2.37	40	100.00	109.52 \pm 1.82	35	100.00	72.08 \pm 1.85
18	32	100.00	166.00 \pm 2.95	31	100.00	100.09 \pm 2.16	26	100.00	53.10 \pm 2.17
合计	261	100.00	181.76 \pm 2.86	219	98.17	95.06 \pm 2.71	185	96.76	44.00 \pm 2.86

表2 不同月龄组儿童接种风疹疫苗 1 年后 HI 抗体滴度分布及其阴转率

月龄	检测人数	HI 抗体滴度分布(1:)								阴转人数	阴转率(%)	GMRT \pm SD
		<8	8	16	32	64	128	256	512			
6	36	2	0	3	5	5	17	3	1	2	5.56	67.81 \pm 3.74
7	36	1	0	2	1	12	11	8	1	1	2.78	92.28 \pm 2.98
8	33	1	1	1	3	10	7	8	2	1	3.03	87.70 \pm 3.45
9	43	0	1	0	4	8	17	12	1	0	0.00	116.20 \pm 2.21
12	40	0	0	0	3	11	18	8	0	0	0.00	109.52 \pm 1.82
18	31	0	0	2	2	8	12	7	0	0	0.00	100.09 \pm 2.16
合计	219	4	2	8	18	54	82	46	5	5	1.83	95.06 \pm 2.71

表3 不同月龄组儿童接种风疹疫苗 2 年后 HI 抗体滴度分布及其阴转率

月龄	检测人数	HI 抗体滴度分布(1:)						阴转人数	阴转率 (%)	GMRT ± SD	
		<8	8	16	32	64	128				256
6	29	2	3	9	3	9	3	0	2	6.90	25.19 ± 3.43
7	31	2	0	5	9	11	4	0	2	6.45	34.99 ± 3.13
8	31	1	2	6	5	9	7	1	1	3.23	40.93 ± 3.13
9	33	1	2	1	8	13	7	1	1	3.03	48.71 ± 2.83
12	35	0	0	1	7	13	13	1	0	0.00	72.08 ± 1.85
18	26	0	1	2	7	10	5	1	0	0.00	53.10 ± 2.17
合计	185	6	8	24	39	65	39	4	6	3.24	44.00 ± 2.86

讨 论

本研究从疫苗流行病学和血清流行病学的角度出发,对国产 BRD II 株风疹疫苗的免疫持久性进行了为期 2 年的观察。部分儿童由于住址迁移或采血量太少不能检测等原因而失访,经调查可以排除存在选择性偏倚的可能,且 1 年和 2 年后的随访率仍高达 83.91% 和 70.88%,满足本研究对样本量的要求。

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,其中风疹疫苗毒株多为 RA27/3 株。由于 MMR 疫苗,特别是其中的麻疹疫苗在初免时,受婴儿体内残留胎传抗体及其自身免疫系统发育程度的影响,故风疹疫苗起始免疫月龄多为婴儿出生后 12~15 月龄^[3-6],而其免疫持久性也非常理想,儿童初免后至少维持 11 年以上,即使成人免后也有 80% 以上人的抗体保持 11 年^[4,7],因此,美国疾病控制与预防中心免疫顾问委员会提出的加强免疫时间为 4~6 岁或 11~12 岁^[6]。

国产 BRD II 株风疹疫苗的使用刚刚起步,从初步观察的结果来看,也具有免疫原性高、稳定性好和反应轻微等优点^[3],但许多问题,如起始免疫时间以及免疫持久性等尚未明了。目前,卫生部已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,因此,开展风疹疫苗免疫效果的研究,制订出适合我国国情的风疹疫苗免疫程序及其免疫策略,是当前免疫规划管理工作的一项十分紧迫和重要的课题。

上次研究结果表明,6~18 月龄儿童初免国产风疹疫苗可产生很高的血清学免疫应答效果^[1],而本次研究进一步证实,初免已获成功的儿童在排除风疹自然感染的影响后,虽然各月龄组在免后 1 年和 2 年的 HI 抗体 GMRTs 逐年约递减 50%,但其

阳性率仍保持在 93% 以上,阴转者极少,估计其 GMRTs 在以后几年也将趋于稳定,初步说明该疫苗具有很好的免疫持久性,而具有低滴度抗体的机体以后如受到风疹病毒的侵袭,可以通过免疫“回忆反应”很快产生高滴度的抗体,迅速杀灭病毒,故仍可保障机体很好地获得对风疹病毒感染的保护力。本研究还发现,6、7 月龄组儿童在免后 1 个月和 1 年后的 HI 抗体阳性率和 GMRTs,与其他大月龄组儿童之间差异无显著性,但免后 2 年时的观察结果显示 6~7 月龄组的 GMRTs 较 8~18 月龄组的平均结果显著降低。究其原因,可能与小月龄组婴儿的免疫系统发育尚不完善有关,尽管初免可以获得较好的免疫应答,但其免疫持久性可能仍相对较差。

鉴于本次研究的结果,我们认为:尽管婴儿在 6 月龄初免风疹疫苗即可获得较好的免疫应答,但综合免疫持久性观察结果和我国现行的儿童计划免疫程序,同时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。至于加强免疫的时间,可以参考国外目前已实行的免疫方案,同时有必要对国产 BRD II 株风疹减毒活疫苗的免疫持久性进行更为长期的观察。

(本研究的标本采集得到烟台市及蓬莱、海阳市卫生防疫站有关人员的大力支持,卫生部北京生物制品研究所流行病学室在实验室检测方面给予了指导,在此一并致谢)

参 考 文 献

- 徐爱强,宋立志,郝淑珍,等. 国产 BRD II 株风疹减毒疫苗起始免疫月龄的血清学研究. 中华流行病学杂志, 1997, 18: 156-159.
- 连文远,主编. 计划免疫学. 第 1 版. 上海:上海科学技术文献出版社, 1997. 233-257.
- 徐爱强,宋艳艳,陈世玉. 我国风疹流行概况及风疹免疫预防的研究

- 究进展. 预防医学文献信息, 1999, 5:68-71.
- 4 苏万年, 楚金贵. 麻疹、风疹、流行性腮腺炎的流行病学、临床及其免疫预防. 中国计划免疫, 1997, 3:31-33.
- 5 Ginder J, Hadler SC, Strebel PM, et al. Recommended childhood immunization schedule. *Clin Pediatr*, 1995, 34:66-70.
- 6 Centers for disease control and prevention. Recommended children immunization schedule - united states. *MMWR*, 1999, 48:12-16.
- 7 Bottiger M, Christenson. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated adults. *Vaccine*, 1994, 12:1-4.

(收稿日期: 1999-10-28)