

冻干麻疹-腮腺炎-风疹三联活疫苗 免疫安全性及免疫学效果观察

刘国华 方悍华 冯子健 郭万申 董春明 张文平 连文远

【摘要】 目的 观察卫生部北京生物制品研究所研制的麻疹-腮腺炎-风疹(北京 MMR)疫苗的免疫学效果。方法 分别选择 10~12 岁、2~2.5 岁和 8~12 月龄儿童,接种北京 MMR(实验疫苗),并与进口 MMR 疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗和风疹疫苗(对照疫苗)相比较,开展该疫苗的免疫安全性和免疫原性观察研究。结果 在 32 名 2 岁以上较大龄儿童接种北京 MMR 疫苗无副反应发生后,对 104 名 8~12 月龄婴儿接种该疫苗,仅有 6.7% 和 1.9% 的儿童分别发生一过性发热(中低反应)和皮疹,无其他不良反应发生。北京 MMR 疫苗免疫接种后,其麻疹、风疹、腮腺炎 HI 抗体阳转率分别为 100%、100% 和 85.7%,GMT 分别为 41、320 和 6.1。分别与对照疫苗相比,差异多无显著性。结论 北京 MMR 疫苗具有与目前使用的麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗及进口 MMR 疫苗相同的免疫安全性和免疫原性,且可以作为麻疹的基础免疫和复种疫苗使用。

【关键词】 麻疹-腮腺炎-风疹疫苗;免疫学效果

Studies on the safety and immunogenicity of lyophilized live attenuated measles-mumps-rubella combined vaccine LIU Guohua*, FANG Hanhua, FENG Zijian, GUO Wanshen, DONG Chunming, ZHANG Wenping, ZE Wenyuan. *Henan Provincial Epidemic Prevention Station, Zhengzhou 450003, China

【Abstract】 Objective To study the safety and immunogenicity of the measles-mumps-rubella combined vaccine (MMR) produced by Beijing Biological Product Institute. **Methods** Children aged 10-12 years, 2-2.5 years and 8-12 months were selected to be vaccinated with Beijing MMR vaccine (test vaccine). Other groups of children with similar nature were vaccinated with measles vaccine, mumps vaccine and rubella vaccine while using imported MMR vaccine (control vaccine) as controls. **Results** The safety of the Beijing MMR vaccine was confirmed after vaccinating 32 children above 2 years old. Among 104 children of 8-12 months were vaccinated with Beijing MMR vaccine, only 6.7% of the children had transient fever and 1.9% had signs of rashes but with no other signs observed. The positive seroconversion rates of measles, rubella and mumps anti-HI were 100%, 100% and 85.7% respectively. GMT also showed high lever. **Conclusion** The MMR vaccine (Beijing) had good safety and immunogenicity which might be used to be the bases enhance immunization of measles.

【Key words】 Measles-mumps-rubella combined vaccine; Immunogenicity

疫苗的联合免疫对于减少接种剂次、提高接种效率、减少接种副反应发生等方面具有重要意义,目前国内均已在积极研究开发利用生物制品联合免疫制剂。卫生部北京生物制品研究所(北京生研所)研制的冻干麻疹-腮腺炎-风疹三联活疫苗(北京 MMR)是我国首家研制的麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗(麻腮风疫苗),为了解其免疫原性及免疫安全性,按照中国药品生物制品研究所的要求,河南省与北

京生研所合作,开展了冻干麻疹-腮腺炎-风疹三联活疫苗免疫安全性及免疫学效果观察研究,现将结果分析如下。

材料与方 法

1. 观察点及观察对象的选择:在河南省长葛市卫生防疫站及 5 个乡的相关人群中开展观察。分别选择 10~12 岁和 2~2.5 岁健康儿童 12 名、20 名作为第一阶段免疫安全性的观察对象,选择 8~12 月龄无免疫缺陷病史和过敏史、无发热、未曾接种麻疹、腮腺炎及风疹疫苗,且近一个月内无疫苗接种史的儿童 470 名作为第二阶段免疫安全性和免疫原性研究的观察对象。

作者单位 450003 郑州,河南省卫生防疫站(刘国华、冯子健、郭万申);中国药品生物制品检定所(方悍华);卫生部北京生物制品研究所(董春明、连文远);河南省长葛市卫生防疫站(张文平)

2. 疫苗及接种剂量：

(1) 试验疫苗：北京 MMR，批号为 981201，接种剂量为 0.5 ml/人，由北京生研所生产。

(2) 对照疫苗：麻疹活疫苗(批号 98121，接种剂量 0.2 ml/人)；腮腺炎疫苗(批号 98122，接种剂量 0.5 ml/人)；风疹疫苗(批号 98123，接种剂量 0.5 ml/人)，以上疫苗均由北京生研所生产；进口 MMR 疫苗(批号 Y4780，接种剂量 0.5 ml/人)，由美国默克公司生产。

3. 研究内容与方法：

(1) 免疫安全性研究：第一阶段，首先对 10~12 岁儿童接种北京 MMR 疫苗，未出现局部及全身副反应后，再接种 2~2.5 岁儿童，同样未出现严重副反应后开展第二阶段临床研究。第二阶段，将 8~12 月龄儿童随机分组，分别接种实验疫苗及各对照疫苗，并于接种后即开始对每个观察对象随访 10 天，观察其临床反应情况。

(2) 免疫原性研究及结果统计：所有观察对象于免疫前及免疫后 5 周采集静脉血 5 ml，分离血清后保存于 -20℃ 待检。抗体检测方法采用微量血凝抑制(HI) 试验。

免疫前麻疹和腮腺炎 HI 抗体滴度 < 1:2、风疹 HI 抗体滴度 < 1:8 为易感者，否则为非易感者(本研究不作统计)，易感者免疫后麻疹和腮腺炎抗体滴度 ≥ 1:2、风疹抗体滴度 ≥ 1:8 者为抗体阳转。统计具有免疫前后双份血样的易感者的 HI 抗体 GMT 和 HI 抗体阳转率。

结 果

一、免疫安全性研究

1. 第一阶段：北京 MMR 疫苗分别先后接种 10~12 岁儿童 12 名、2~2.5 岁儿童 20 名，接种后进行 6、24、48 及 72 h 观察，并随访 10 天，所有观察对象均未见发热及其他全身性反应，也未见接种部位红肿、硬结等局部反应。

2. 第二阶段：将 8~12 月龄的 470 名儿童随机

分组后，分别接种北京 MMR、进口 MMR、麻疹疫苗、风疹疫苗和流行性腮腺炎疫苗，均未见局部反应发生。全身反应麻疹疫苗未见，其他疫苗接种后于第 2~9 天有 25 人发生一过性发热(38~39℃)，1~2 天后恢复正常，同时有 6 人伴有皮疹发生(表 1)。其中，北京 MMR 接种后有 7 人发热，6 人均为 38℃，1 人为 38.6℃。

表1 疫苗接种后的临床反应情况

疫苗	观察人数	全身反应		局部反应
		发热人数及反应率(%)	皮疹人数及反应率(%)	
北京 MMR	104	7(6.7)	3(1.9)	-
麻疹疫苗	103	0	0	-
腮腺炎疫苗	102	2(2.0)	0	-
风疹疫苗	111	15(13.5)	3(2.7)	-
进口 MMR	50	1(2.0)	1(2.0)	-

- 表示所有观察对象均未见红肿、硬结等局部反应发生

二、免疫原性研究

1. 麻疹血清学结果：接种国内外 MMR 疫苗及麻疹活疫苗后的麻疹 HI 抗体结果见表 2。北京 MMR 疫苗、麻疹疫苗及进口 MMR 疫苗的麻疹 HI 抗体阳转率分别为 100%、100% 及 94.4%。各组阳转率及 GMT 差异均无显著性($t = 0.35 \sim 1.94, P > 0.05$)。

2. 腮腺炎血清学结果：接种国内外 MMR 疫苗及腮腺炎疫苗后的腮腺炎 HI 抗体结果见表 3。北京 MMR 疫苗、腮腺炎疫苗及进口 MMR 疫苗的腮腺炎 HI 抗体阳转率分别为 85.7%、87.5% 及 85.2%，阳转率差异无显著性($\chi^2 = 0.067, P > 0.05$)，各组 GMT 差异也无显著性($t = 0.12 \sim 0.34, P > 0.05$)。

3. 风疹血清学结果：接种国内外 MMR 疫苗及风疹活疫苗后的风疹 HI 抗体结果见表 4。北京 MMR 疫苗、风疹疫苗及进口 MMR 疫苗的风疹 HI 抗体阳转率均为 100%。国内外两种 MMR 疫苗间的 GMT 差异无显著性($t = 0.97, P > 0.05$)，但国内外两种 MMR 疫苗与风疹疫苗之间的 GMT 差异有非常显著性($t = 5.37 \sim 3.26, P < 0.01$)。

表2 接种不同疫苗后麻疹 HI 抗体结果

疫苗	检测人数	免疫后 HI 抗体滴度(1:) 分布								GMT	阳转率(%)
		<2	4	8	16	32	64	128	256		
北京 MMR	56	0	1	0	11	17	21	5	1	41	100.0
进口 MMR	18	1	1	1	2	5	5	3	0	38	94.4
麻疹疫苗	33	0	3	3	9	5	9	3	1	28	100.0

表3 接种不同疫苗后腮腺炎 HI 抗体结果

疫苗	检测人数	免疫后 HI 抗体滴度(1:)分布						GMT	阳转率 (%)
		<2	2	4	8	16	32		
北京 MMR	49	7	4	14	18	6	0	6.1	85.7
进口 MMR	27	4	2	8	9	3	1	6.5	85.2
腮腺炎疫苗	32	4	4	8	12	2	2	6.2	87.5

讨 论

为有效预防麻疹、腮腺炎和风疹这 3 种疾病,并达到减少接种次数、提高接种效率的目的,从 20 世纪 70 年代初起,国际上即研制开发了麻疹、腮腺炎、风疹活疫苗。由于 MMR 的安全性和有效性已反复得到证实,世界卫生组织大力推荐使用 MMR 而非单价疫苗^[1]。北京生研所为适应疾病控制及市场发展的需要而研制的北京 MMR 经现场研究证实,具有较高的免疫安全性和免疫原性。

为慎重起见,我们在研究过程的第一阶段先后选择 10~12 岁和 2~2.5 岁儿童作为免疫安全性的研究对象,在未出现严重副反应的前提下再开展第二阶段的研究工作。在接种北京 MMR 后,所有观察对象均未见局部反应,全身反应除了有 6.7% 的儿童发生一过性的 38~39℃ 发热反应(多为中反应),有 1.9% 伴有皮疹外,未见其他不良反应的发生。表明该疫苗具有较好的安全性。

我国的儿童免疫程序规定,麻疹疫苗基础免疫为满 8 足月。因此,我们选择 8~12 月龄未曾接种过麻疹、风疹和腮腺炎疫苗的儿童作为研究对象。接种北京 MMR 疫苗后,其麻疹和风疹的 HI 抗体阳转率均为 100%,腮腺炎的 HI 抗体阳转率为 85.7%,与进口 MMR 疫苗、麻疹疫苗和腮腺炎疫苗相比较,其 HI 抗体阳转率及抗体 GMT 差异均无显著性。与

风疹疫苗相比,其 HI 抗体阳转率差异也无显著性。表明该疫苗具有较好的免疫原性。但是,北京 MMR 疫苗接种后的风疹 HI 抗体 GMT 低于风疹疫苗,似应做进一步研究。

本研究应用 HI 试验检测免疫前后儿童的血清抗体,将免疫前麻疹和腮腺炎 HI 抗体滴度 < 1:2、风疹 HI 抗体滴度 < 1:8 确定为易感者,否则为非易感者。在实际观察中由于非易感者人数较少,不影响分析结果,故未做统计。有关报道^[2]指出,应用 HI 实验作为疫苗比较实验容易出现错误的结果,因为在母传抗体存在的情况下,即使 HI 抗体阴性的孩子,体内仍然可能保留着少量母亲中和抗体,干扰疫苗接种的结果。但在大面积现场调查中,该影响微乎其微,且中和实验费用过高,费时费力,建立起来相当困难,因而 HI 实验已成为麻疹、腮腺炎和风疹疫苗抗体检测的经典实验。

考虑到 12 月龄以内的婴儿有母传抗体的存在,可能对 MMR 疫苗中麻疹的免疫应答产生干扰作用,美国免疫咨询委员会及美国儿科学会在所推荐的儿童免疫程序中,将 MMR 疫苗的免疫起始月龄定为 12~15 月龄^[3]。上海市也将 MMR 疫苗初始免疫程序确定为已完成麻疹疫苗初免的 12~18 月龄儿童^[4]。本研究针对未曾接种过麻疹疫苗的 8~12 月龄儿童接种北京 MMR 疫苗,产生了理想的免疫效果,因而认为,北京 MMR 疫苗可作为麻疹的基础免疫疫苗使用。

疫苗的免疫效果决定于疫苗的免疫安全性、免疫原性及免疫持久性。本研究仅对北京 MMR 疫苗的免疫效果进行了短期实验,其免疫持久性如何,如何制订该疫苗的免疫程序等需要进一步的研究。

表4 接种不同疫苗后风疹 HI 抗体结果

疫苗	检测人数	免疫后 HI 抗体滴度(1:)分布									GMT	阳转率 (%)
		16	32	64	128	256	512	1 024	2 048	4 096		
北京 MMR	62	1	2	1	13	20	11	9	4	1	320	100.0
进口 MMR	33	0	1	1	4	7	10	6	3	1	442	100.0
风疹疫苗	48	0	0	1	1	2	15	16	13	0	849	100.0

参 考 文 献

1 PAHO. WHO Position on use of measles mumps and rubella (MMR) vaccine. EPI Newsletter 2001 23:5-10.
 2 戴维·拉宁. 麻疹-流行性腮腺炎-风疹三联疫苗的使用. 中国计划免疫 2000 6:187-189.

3 Centers for Disease Control. General recommendations on immunizations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1994 43(PR-1):1-38.
 4 徐天强, 施燕, 吴维寿, 等. 麻疹-流行性腮腺炎-风疹(M-M-R II)免疫效果观察及免疫程序探讨. 中国计划免疫 1999 5:11-13.

(收稿日期 2002-05-10)
 (本文编辑:段江娟)