

· 现场调查 ·

流行性乙型脑炎灭活疫苗与减毒活疫苗相结合的免疫策略研究

马福宝 郑理 毕诚 陶红 周永林 张晋琳 汤奋扬 解平
郑春早 彭维斌 姜仁杰

【摘要】 目的 为合理利用流行性乙型脑炎(乙脑)灭活疫苗和减毒活疫苗各自的优点,降低预防接种反应的发生率,提高免疫学效果,开展了乙脑灭活疫苗与减毒活疫苗相结合的免疫策略研究。方法 观察比较两种疫苗单一使用与联合使用的免疫学效果及安全性。结果 联合使用组在疫苗接种后 24 h 的全身中强以上发热反应发生率为 0.73%,局部红晕反应为 1.46%,而单一使用灭活疫苗组的发热反应发生率为 2.8%。不同观察组疫苗接种后中和抗体几何平均滴度由免疫前的 1:1.05~1:3.35 上升至 1:47.34~1:101.30,联合使用组的中和抗体阳转率为 97.67%,明显高于单一使用灭活疫苗组 86.27% 的阳转率($\chi^2 = 3.89, P < 0.05$),但与单一使用减毒活疫苗组 93.75% 的阳转率差异无显著性($\chi^2 = 0.74, P > 0.05$)。结论 研究表明对婴幼儿使用乙脑灭活疫苗基础免疫、减毒活疫苗加强免疫有很好的免疫学效果及安全性,也是切实可行和比较理想的免疫策略。

【关键词】 脑炎,日本 2 型;灭活疫苗;减毒活疫苗;免疫效果

Study on the strategy of Japanese encephalitis immunization using live attenuated vaccine combined with inactivated vaccine MA Fu-bao*, ZHENG Li, BI Cheng, TAO Hong, ZHOU Yong-lin, ZHANG Jin-lin, TANG Fen-yang, XIE Ping, ZHENG Chun-zao, PENG Wei-bin, JIANG Ren-jie.
*Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control, Nanjing 210009, China

【Abstract】 Objective Using the advantages of Japanese encephalitis live attenuated and inactivated vaccine, to reduce the rate of immunization reaction and to increase the effect, we conducted a study on the strategy of immunization in Japanese encephalitis using live attenuated vaccine combined with inactivated vaccine. **Methods** Observing the safety and immune effects of different groups. **Results** Data on side effect showed that the rate of moderate and severe systematic reactions of the group who were inoculated with combined vaccine was 0.73%, with local reaction 1.46% while the combined rate of moderate and severe systematic reaction of the group who were inoculated with inactivated vaccine was 2.8%. Under the detection of serum neutralizing antibody, the GMT rose from 1:1.05-1:3.35 before vaccination to 1:47.34-1:101.30 after vaccination in the different groups. Neutralizing antibody was detected in 97.67% of the combined group. There was a significant difference by comparing neutralizing antibody seroconversion rate of the combined group with the inactivated group ($\chi^2 = 3.89, P < 0.05$), but no significant difference with attenuated group ($\chi^2 = 0.74, P > 0.05$). **Conclusion** Results showed that in children who previously had been immunized with two doses of inactivated vaccine, the booster administration of live attenuated vaccine was both effective and safe.

【Key words】 Encephalitis, Japanese B; Inactivated vaccine; Live attenuated vaccine; Immune effect

流行性乙型脑炎(乙脑)是由乙脑病毒引起的一种人畜共患的急性中枢神经系统传染病,在人群中有计划的大规模预防接种是预防乙脑最有效的方法。目前,我国普遍应用的乙脑疫苗有原代地鼠肾

细胞灭活疫苗和减毒活疫苗两种。但灭活疫苗有效抗原量低,疫苗注射针次多,且随着接种针次的增加,接种反应的发生率增加,预防效果不够满意^[1]。1989 年我国研制成功 SA14-14-2 株乙脑减毒活疫苗,国内外已有文献报道,证明其安全可靠、免疫保护率高^[2],但减毒活疫苗需满 1 周岁方可接种,加之我国乙脑疫苗接种形式为每年 4 月份左右实施接种,婴幼儿错失接种的概率较大,所以易造成婴幼儿易感人群的积累,被感染概率增大。因此,为研究比

基金项目 江苏省“135”工程资助项目(JSE17)

作者单位 210009 南京,江苏省疾病预防控制中心免疫规划科(马福宝、郑理、毕诚、陶红、周永林、张晋琳、汤奋扬);兴化市卫生防疫站防疫科(解平);盐城市卫生防疫站防疫科(郑春早、姜仁杰);泰州市卫生防疫站防疫科(彭维斌)

较乙脑灭活疫苗或减毒活疫苗的单一使用与联合使用的免疫学效果与安全性,合理利用两种疫苗各自的优势,弥补各自的不足,科学制订乙脑疫苗的免疫策略,开展了乙脑灭活疫苗与减毒活疫苗相结合的免疫策略的研究。

材料与方法

1. 疫苗:卫生部成都生物制品研究所生产的 SA14-14-2 株乙脑减毒活疫苗,批号为 20001239,有效期 2002.07.14,出厂滴度不低于 5.7 LogPFU/ml ;灭活疫苗由卫生部上海生物制品研究所生产,批号为 001207-2,有效期 2002.11。两种疫苗均为中国药品生物制品检定所检定合格的产品。

2. 研究对象与分组:选择近几年无乙脑病人或发病率低的地区作为观察点,观察对象分别经过灭活疫苗或减毒活疫苗基础免疫过的,当年需加强免疫的 2~3 岁儿童。采用随机抽样和双盲法进行分组,确保各组儿童均衡可比,包括年龄、性别、健康状况、生活环境等一致。研究组为 6 月龄起已基础免疫灭活疫苗 2 针,2~3 岁用减毒活疫苗加强免疫 1 针组;另设立灭活疫苗组即 6 月龄起已基础免疫灭活疫苗 2 针,2~3 岁用灭活疫苗加强免疫 1 针组,减毒活疫苗组即 12 月龄起已基础免疫减毒活疫苗 1 针,2~3 岁用减毒活疫苗加强免疫 1 针组作为对照。

3. 研究内容:分别观察各组加强免疫后的免疫学效果及安全性,即于加强免疫前和加强免疫后 1 个月采集观察对象末梢血,分离血清,观察免疫学效果,并于接种后 24 h 对每个被接种者测量体温,询问其全身反应,同时测定局部红晕直径。重点统计中强以上接种反应的发生率,即以体温 $\geq 37.6^\circ\text{C}$ 、局部红晕直径 $\geq 2.5 \text{ cm}$ 为标准。

4. 血清学检验方法:用蚀斑减少中和试验测定中和抗体,免疫前 $< 1:5$ 、免疫后 $\geq 1:10$ 为阳性,免疫前中和抗体 $\geq 1:5$ 者、免疫后有 4 倍增长为阳性。

结 果

1. 不同观察组疫苗接种后 24 h 的接种反应:研究组观察 137 人,有发热反应 1 人、局部红肿反应 2 人,发生率分别为 0.73% 和 1.46%;灭活疫苗组观察 143 人,有发热反应 4 人、发生率为 2.8%,未发现有局部红肿反应者。两组经统计学检验,其全身反应和局部反应差异均无显著性 ($u_1 = 1.44, P > 0.05$; $u_2 = 1.31, P > 0.05$)。而减毒活疫苗组均未发现全身反应和局部反应者(表 1)。

表1 不同观察组乙脑疫苗接种后 24 h 的接种反应

组 别	调查人数	局部反应		全身反应	
		例数	发生率 (%)	例数	发生率 (%)
研究组	137	2	1.46	1	0.73
灭活疫苗组	143	0	0.00	4	2.80
减毒活疫苗组	96	0	0.00	0	0.00

2. 不同观察组疫苗接种后的免疫学效果:各观察组调查人数介于 43~51 人之间,均采集到合格的免疫前和免疫后血样。各观察组免疫前抗体几何平均滴度(GMT)介于 1.05~3.35 之间,均 $< 1:5$ 的最低检测水平。免疫后各观察组抗体 GMT 介于 47.3~101.3 之间,研究组抗体阳转率为 97.67%,灭活疫苗组和减毒活疫苗组的抗体阳转率分别为 86.27% 和 93.75%。经统计学检验,3 个观察组间抗体阳性(转)率差异无显著性 ($\chi^2 = 4.47, P > 0.05$)。进一步的统计学检验表明,研究组与灭活疫苗组的抗体阳性(转)率差异存在显著性 ($\chi^2 = 3.89, P < 0.05$),而与减毒活疫苗组的抗体阳性(转)率差异无显著性 ($\chi^2 = 0.74, P > 0.05$) (表 2)。

讨 论

我国从 1968 年起大量生产乙脑灭活疫苗并应用于实践,对预防儿童乙脑发病的作用已得到普遍证实^[3]。但 30 多年来的应用表明,灭活疫苗随着接种针次的增加,接种反应的发生率也有增加的趋势,且接种反应多在注射 3 针次以上时发生^[4]。1998

表2 不同观察组乙脑疫苗接种后的免疫学效果

组 别	调查人数	免疫前 GMT	免 疫 后 抗 体 滴 度 (1:)								阳性和 4 倍增长	
			-	5	10	20	40	80	≥ 160	GMT	人数	阳性率 (%)
研究组	43	3.35	1	0	1	1	5	4	31	101.40	42	97.67
灭活疫苗组	51	1.05	5	2	0	6	8	9	21	47.34	44	86.27
减毒活疫苗组	48	1.55	3	0	1	0	4	17	23	76.65	45	93.75

- 表示检测结果为阴性

年江苏省、上海市与卫生部上海生物制品研究所合作进行了乙脑灭活疫苗免疫接种反应的前瞻性调查,上海市的观察结果为第 1、2 针的接种反应发生率为零,第 3、4 针的接种反应发生率分别为 11.7/10 万和 54.43/10 万;江苏省的观察结果为第 1、2 针的接种反应发生率分别为 12.47/10 万和 5.54/10 万,而第 3、4、5 针的接种反应发生率分别为 15.01/10 万、56.00/10 万和 153.59/10 万^[5]。表明灭活疫苗接种后的接种反应在基础免疫时较少,而多见于加强免疫。

本次观察的研究组在接种 24 h 后全身反应中的体温反应中强以上发生率为 0.73%,局部中强以上红晕反应发生率为 1.46%,经统计学检验与对照组的发生率差异均无显著性,但用灭活疫苗加强组的全身反应发生率明显偏高,达 2.8%。研究结果与文献报道的减毒活疫苗单一使用的接种反应观察结果一致,在湖北省调查 1 908 名 1~6 岁儿童,接种减毒活疫苗后体温反应中强以上发生率为 0.63%,局部中强以上红晕反应发生率为 0.94%^[6]。因此,本研究表明,对儿童用灭活疫苗基础免疫、减毒活疫苗加强免疫其仍有很好的安全性,不会增加局部和全身的接种反应。

目前认为乙脑灭活疫苗基础免疫后中和抗体阳转率在 60%~85%,但产生的抗体水平下降很快^[4]。而减毒活疫苗基础免疫 1 针后中和抗体阳转率有文献报道低的为 70%^[4],高的可达 96% 以上^[7]。本研究对已实施灭活疫苗基础免疫的儿童采用减毒活疫苗进行加强免疫,结果各观察组免疫前抗体 GMT 介于 1.05~3.35 之间,均 < 1:5 的最低检测水平。说明本研究即对已实施灭活疫苗基础免疫 2 针或减毒活疫苗 1 针的儿童,次年加强免疫前的中和抗体检测结果与文献报道的结果一致,基础

免疫后的有效保护作用持续时间较短,次年仍需加强免疫。

研究免疫后各观察组抗体 GMT 介于 47.3~101.3 之间,中和抗体阳转率介于 86.27%~97.67% 之间。统计学检验表明,实施灭活疫苗基础免疫的儿童采用减毒活疫苗进行加强免疫,其抗体阳转率为 97.67%,明显高于采用灭活疫苗加强免疫观察组的阳转率(86.27%),而与采用减毒活疫苗进行基础免疫和加强免疫观察组的中和抗体阳转率(93.75%)差异无显著性。表明对儿童用灭活疫苗基础免疫、减毒活疫苗加强免疫可有很好的免疫学效果。

综上所述,采用乙脑灭活疫苗基础免疫 2 针、减毒活疫苗加强免疫是切实可行且比较理想的免疫策略。它不但可以弥补两种疫苗各自的不足,还能够合理地利用两种疫苗各自的优势。而有关该免疫策略的免疫保护作用可持续多久、第 2 针的加强免疫间隔多长时间,尚有待于进一步评价。

参 考 文 献

- 1 周本立,贾丽丽,许先兰,等. 流行性乙型脑炎减毒活疫苗大面积接种后安全性和流行病学效果的 5 年观察. 中华流行病学杂志, 1999, 20: 38-41.
- 2 陈品全,周本立,马文信,等. SA14-14-2 株乙型脑炎疫苗流行病学效果. 中国生物制品学杂志, 1992, 5: 135-136.
- 3 郭万申,李林村,吴振溢,等. 两种乙型脑炎疫苗的免疫效果观察. 中华流行病学杂志, 1998, 19: 97-99.
- 4 连文远,主编. 计划免疫学. 第 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社, 2001. 476-494.
- 5 马福宝,孙晓东,应颖,等. 流行性乙型脑炎灭活疫苗免疫接种反应前瞻性调查. 中国计划免疫, 2000, 6: 203-205.
- 6 黄佐林,李新国,吴季南,等. 流行性乙型脑炎减毒活疫苗接种反应观察. 中国人兽共患病杂志, 1998, 14: 60-61.
- 7 Young MS, Min SP, Hye OR, et al. Primary and booster immune responses to SA14-14-2 Japanese encephalitis vaccine in Korean infants. Vaccine, 1999, 17: 2259-2264.

(收稿日期:2002-06-19)

(本文编辑:段江娟)

· 网络信息 ·

Human Genome Epidemiology Network (HuGE Net, 人类基因组流行病学网络)

HuGE Net (<http://www.cdc.gov/genetics/hugenet/>) 是 CDC 的遗传学与疾病预防办公室的服务项目之一。主要内容有:①病例研究:主要目的是提高流行病学研究技巧,增强慢性病遗传学知识。每个病例研究列出了教学目标、该主题的总体介绍、参考文献及链接到 MEDLINE 数据库的相关文献记录。②人类基因组文献数据库 (HuGE Database):该数据库的数据来自于 PubMed-MEDLINE 数据库 2000 年 10 月

以来的人类基因组相关文献数据。检索时,首先选择基因名或 OMIM 基因号码、疾病或临床症状、环境因子如酒精、血压等。然后,从 HuGE 的 5 种类别(协会,基因-环境相互作用,基因-基因相互作用,基因检测,基因突变发生率)中作出一种或多种选择。再次,选择确定文献的发表年代以及结果输出格式(书目题录格式或表格形式)。最后点击“Submit”按钮进行检索。

(黄亚明 刘树春 郭继军 整理)