

麻疹减毒活疫苗免疫持久性的研究

长春生物制品研究所 辽宁省卫生防疫站

旅大市卫生防疫站 长海县卫生防疫站

卫生部生物制品研究所

1962年我国选育出几株高度减毒麻疹活疫苗株〔1-4〕,并制备成麻疹减毒活疫苗(以下简称麻疹疫苗),于1965年开始广泛应用于人群后,大幅度地降低了麻疹发病率,削平了流行高峰,充分显示出麻疹疫苗的近期效果。

麻疹疫苗一次免疫后免疫力究竟维持多久?是关系到制订预防麻疹免疫方案的重要问题。

以往经验,人血清中麻疹血凝抑制抗体基本上能代表机体的免疫力,因此我们采用了血清抗体追踪的方法来调查麻疹疫苗免疫持久性。

在麻疹隐性感染普遍存在的情况下〔5〕,要观察麻疹疫苗的免疫持久性必须寻找一个比较隔离的地区,以避免自然麻疹和隐性感染而产生的干扰。于是在1965年选择了海岛作为实验基地。兹将十年来免疫持久性观察结果报告如下:

材料和方法

实验是在辽宁省长海县境内6个小岛进行的。这6个孤立的岛屿位于辽东半岛东面,黄海北部,公社有卫生院,大队有合作医疗站。

本研究所用的麻疹疫苗株有:高度减毒株京55株、长47株、长12株;为进行比较选用中度减毒株京60株。一律采用上臂皮下接种0.2毫升。

观察对象为岛上6个月至7周岁的免疫前血清麻疹抗体阴性的儿童。观察对象和非观察对象一律登记选册,建立免疫卡片。

为防止麻疹侵入观察岛屿,除利用海洋这个天然屏障外,还分别在辽东半岛和山东半岛建立防护带,每年普种麻疹疫苗一次,作为第

一道防线。对长海县境内其他非观察岛屿的8个月至15岁儿童全面普种,每年对应种对象进行补种,这是第二道防线。

采用耳垂血清微量法测定血凝抑制(HI)抗体。2个单位血凝素为经吐温80和乙醚处理过的,以猴血球处理血清,在塑料板小孔上进行试验,以完全抑制判为终点。免疫前HI抗体 $<1:2$ 者定为阴性,免疫后一个月HI抗体 $\geq 1:2$ 者认为免疫成功,列为观察对象,称为观察总体。

每年随机抽取一部份观察对象测定HI抗体, $\geq 1:2$ 者作为继续观察对象,它的概率称“阳性概率”。 $<1:2$ 者为阴性,它的概率叫做“阴转概率”。对于这些阴转者又进行麻疹疫苗免疫,不再继续观察,排除在观察总体之外。翌年再从前一年已排除了阴转者的剩余观察对象中继续随机抽样,如此观察对象逐年减少,在后来各年中所得样本,既含有一年阳性者,又含有未曾抽取的可能阴转者。致使该样本频率不能真实反映出原有观察总体的抗体水平动态。为此,我们特拟定一个统计方法来处理本实验样本。得出各年的阳性概率。统计方法如下:

以 P_i 表示疫苗有效期能达到*i*年以上的概率(称为累积阳性率)以 P^*i 表示疫苗在*i*年以内发生阴转的概率。则显然:

$$P_i + P^*i = 1.$$

以下来寻求 P_i 的估价。由于我们在作第*i*次试验时,是从 $M - \sum_{j=1}^{i-1} B_j$ 中随机抽取 A_i 个人而结果发现有 B_i 个阴转,因而在 A_i 中有 $A_i - B_i$ 个人是阳性的,呈阳性的人在 A_i 个人中所占的比例即为 $\frac{A_i - B_i}{A_i}$,而由于抽样的随机性,即可用它去估计在第*i*次被检查总体 $M - \sum_{j=1}^{i-1} B_j$ 个人中阳性人数所占的比例。从而在

$$M - \sum_{j=1}^{i-1} B_j \text{ 中阳性人数的估值应为 } \left(\frac{A_i - B_i}{A_i} \right) (M -$$

$$\sum_{j=1}^{i-1} B_j) \text{ 由于在前几年已经阴转的人不会再阳转, 因}$$

此在种疫苗的M个人的总体中, 经过i年后仍呈阳性的人数估值依旧是上数。因而我们得到 P_i 的估值应为

$$P_i = \frac{\left(\frac{A_i - B_i}{A_i} \right) (M - \sum_{j=1}^{i-1} B_j)}{M}$$

由此还可得:

$$P_i = 1 - P_i \frac{B_i}{A_i} + \frac{\sum_{j=1}^{i-1} B_j}{M} \left(1 - \frac{B_i}{A_i} \right)。$$

从理论上讲, 当i增加时 P_i 肯定是不增的, 但在对具体数据应用上述公式计算时却有可能发生个别的 P_i 上升 (如当遇到 $B_i = 0$ 时) 这种情况发生的原因即由于隐性感染或抽样随机性较差

补救的办法是, 一当遇到 $P_i > P_{i-1}$ 时, 即用 P_{i-1} 去代替 P_i 以使其不增。

结 果

一、长47株疫苗免疫儿童历年来的抗体阳性概率和几何平均值: 观察总人数为83人, 结果见表1。

表1 83人长47疫苗免疫后历年抗体阳性概率和几何平均值

免疫年限	抽查人数	阳性人数	阳性概率 %	几何均值
1	78	78	100.00	34.9
3	64	62	96.87	16.7
4	67	65	94.68	7.1
5	71	70	93.84	
6	41	37	84.81	7.1
7	27	27	84.81	
8	28	24	76.42	5.0
9	28	28	76.42	
10	25	23	75.38	3.4

注: 表1中5、7、9年抗体几何平均值未填, 系因实验用螺旋圈变形影响结果, 但对1:2倍稀释的血清滴度并无影响, 故仅作阳性概率统计。表2、3、4情况同此。

由表1可见, 免疫后第1年抽样78人血抑抗体, 全部阳转。免疫后3年时, 阳性概率96.87%。8年时阳性概率为76.42%。9年时

抽取28人全部阳转。按公式要求, 该当年阳性概率等于前年阳性率76.42%, 10年为75.38%。

抗体几何平均值免疫后1年为1:34.9, 3年为1:16.7, 下降1倍。而后下降比较缓慢, 直到8年为1:5.0, 相当于免疫后一年的几何平均值的1/7, 10年的结果为1:3.4。

二、京55株疫苗免疫儿童历年来抗体阳性概率和几何平均值: 观察总人数为131人, 见表2。

表2 131人京55疫苗免疫后历年抗体阳性概率和几何平均值

免疫年限	抽查人数	阳性人数	阳性概率 %	几何均值
1	122	120	98.37	12.2
3	115	104	89.05	6.8
4	95	86	81.54	4.0
5	86	70	67.72	
6	75	65	61.53	3.7
7	51	31	38.51	
8	31	21	32.58	3.0

由表2可见, 免疫后一年抽样查122人, 阳性概率为98.37%。免疫后3年为89.05%, 而后阳性概率逐年下降, 阴转概率逐年上升。京55株疫苗免疫8年的阳性概率为32.58%。

免疫后一年抗体几何平均值为1:12.2, 3年时为1:6.8, 约下降1倍。以后几年下降缓慢, 直到8年时为1:3。

三、长12株疫苗免疫儿童历年来抗体阳性概率和几何平均值: 观察总人数为67人, 详见表3。

表3 67人长12疫苗免疫后历年抗体阳性概率和几何平均值

免疫年限	抽查人数	阳性人数	阳性概率 %	几何均值
1	62	59	95.16	19.6
3	48	45	89.55	10.8
4	45	40	80.93	5.6
5	51	51	80.93	
6	55	50	75.98	4.8
7	30	25	63.43	
8	36	26	49.59	3.0

由表3可见, 免疫后一年抽查人数62人,

阳性概率为95.16%,如以8年为例,从历年减少的观察对象总数中抽查36人,测定血抑抗体,仅26人阳性,阳性概率为49.59%。

免疫后一年的几何平均值为1:19.6,3年时为1:10.8,约下降1倍。以后几年下降缓慢,直到8年时为1:3.0。

四、京60株疫苗免疫儿童的历年抗体阳性概率和几何平均值:观察总人数为42人,详见表4。

表4 42人京60疫苗免疫后历年来的抗体阳性概率和几何平均值

免疫年限	抽查人数	阳性人数	阳性概率%	几何均值
1	36	36	100.00	35.0
3	30	29	96.67	20.6
4	31	31	96.67	17.8
5	27	27	96.67	
6	32	32	96.67	10.4
7	33	32	94.66	
8	20	20	94.66	9.1
9	20	20	94.66	
10	19	18	90.22	3.0

由表4可见,免疫后一年抽查36人血抑抗体全部阳性。免疫后3年从原有观察对象42人中抽查30人,抗体阳性29人,阴转1人,阳性概率96.67%。在总观察对象42人中减去1人,剩下41人。以后的4年、5年和6年都从剩下的41人中抽查31人、27人和32人,无1人阴转。所以,这些年的阳性概率均相当于3年时的阳性概率。直到7年时从中抽查33人,阳性32人,阴转1人,阳性概率为94.66%。8年和9年时的阴性概率为94.66%。10年的阳性概率为90.22%。反过来说,京60株疫苗免疫后10年的阴转率还不到10%。

从抗体几何平均值来看,免疫后一年为1:35,3年时为1:20.6,下降不到1倍。以后几年下降缓慢,直到10年时为1:3.0。

讨论与结语

自然麻疹的血清抗体持久性与麻疹疫苗持久性,在国外的资料中有过比较[6],也有过报告[7]。在太平洋海岛进行麻疹免疫持久性

观察,其特点是抗体几何平均值下降相当缓慢,很少有阴转现象。反应较强的Edmonston株,结果与自然麻疹相比较极为近似。Schwarz株则略逊。自然麻疹、Edmonston株、Schwarz株三者比较结果,说明剩余毒力强的疫苗株的反应性与免疫原性的关系。本文4株疫苗免疫后历时8~10年的免疫持久性结果说明:以京60株疫苗为最佳,依次是长47株、长12株和京55株。经过多年的观察结果证明,疫苗株之间免疫持久性是有区别的。这种免疫持久性的区别是一个现象。从临床反应性上来看,以往资料表明[3,4],疫苗株临床反应性高者,其免疫原性强;临床反应性低者,其免疫原性弱。本文资料进一步证明,反应性高且免疫原性强的京60株疫苗,免疫持久性长;而反应性低且免疫原性弱的京55株疫苗,免疫持久性也短;长47株疫苗和长12株疫苗介于前两者之间。这不仅反映出临床反应性的高低与免疫原性的关系,而且进一步说明与免疫持久性也有密切关系。

在麻疹病毒人工变异的研究过程中,首先失去的是临床反应性,而后才影响到免疫原性。反应性、免疫原性(包括抗体几何平均值及阳转率)及免疫持久性这种依次改变的现象,使我们推想,在实验室病毒减毒的过程中会出现反应性相当低,而免疫原性及免疫持久性比较满意的一个阶段,以这一阶段的疫苗株制备疫苗可能亦较理想。

免疫持久性的结论是需要时间考验的,然而从我们海岛免疫资料及国外资料来看,免疫原性好的,特别是抗体几何平均值高的毒株,其免疫持久性最好,反之最差。似乎可以拿疫苗株临床反应程度和初免抗体几何平均值,做为推测免疫持久性的一个指标。但一般来讲,抗体几何平均值高者反应性亦高。然而在实践中会遇到反应性低而抗体水平却相当高的例子。偶然性反映了必然性,因此我们可以在病毒减毒的过程中,采取一定措施会从颗粒混杂的病毒群中挑出反应性低,免疫原性及免疫持久性良好的病毒颗粒来,以建立纯系病毒株。

经过几年实践积累的经验,是否要重新认识我国麻疹减毒活疫苗株的减毒标准?主要内容包 括高热率($\geq 38.6^{\circ}\text{C}$ 腋温)免疫原性和免疫持久性。什么样的标准才是可取的或者理想的减毒疫苗株?

国外近几年搞出一株Moraten株^[8],其反应性比Schwarz株低。但减毒程度远远没有达到京55株的水平。

血清血抑抗体几何平均值是麻疹免疫效果的一个指标,4株疫苗免疫后的头一年成倍下降,下降幅度比较小。以后几年的下降则更加缓慢。总的来说,继续下降是一个必然趋势。

从我们有限的资料来看,经过高度减毒活疫苗免疫后,要想获得“终身免疫”是困难的。进一步证明了我们从前的报告^[5]。而再免疫和再免疫后的血清抗体持久性初步结果有待观察。

对海岛居住儿童麻疹疫苗免疫持久性观察工作,比较理想的应该是利用海洋天然屏障和人工的免疫隔离,造成没有麻疹病例的所谓“无麻疹岛”。经过10年的实践经验,在观察阶段要达到长期绝对无麻疹发生的程度是不容易的。

1971年3月,观察岛屿中一个较小的F岛,有一名6岁男孩从外地探亲回岛后发病,

麻疹症状典型,并有两代病人发生。本文在计算阳性概率及抗体几何平均值时,把隐性感染者(抗体有4倍或4倍以上增长)排除在外,未作统计。仅将该岛6例历史血清抗体呈规律性下降的低抗体水平观察对象统计在内。由于岛屿之间相距较远,同时交通又不方便,因此疫情没有累及其它观察岛屿。本文结果并不影响实验观察的评价。

以上观察结果反映了在基本上没有麻疹和隐性感染的地方建立的麻疹疫苗免疫人群的免疫持久性,不能代表麻疹经常发生的地区免疫人群的免疫持久性。因此,在制定麻疹免疫方案时仅供参考,尚需根据本地区具体情况而定。

(徐特璋、邵本海、刘启昌、

章以浩、迂文远 整理)

(承吉林大学数学系欧阳植等设计抗体阳性概率计算公式,特此致谢)

参 考 文 献

- 1.朱既明等:中华医学杂志,50:7,1964。
- 2.顾又芬等:中华医学杂志,50:67,1964。
- 3.章以浩等:微生物学报,12:15,1966。
- 4.辛 钧等:中华医学杂志,11:661,1973。
- 5.徐特璋等:中华医学杂志,52:15,1966。
- 6.Krugman S: J Pediat, 78:1,1971。
- 7.Brown P: J Epid, 90:514,1969。
- 8.Hilleman MR et al: JAMA, 206:587,1968。