

• 学术讨论 •

关于基因工程乙型肝炎疫苗应用前景的探讨

杜克洪

基因工程乙型肝炎(乙肝)疫苗是人类同乙肝斗争的产物,是现代生物技术的重大成果,是人类健康的保护神。它优质、安全、高效,可避免因乙肝导致的对人类健康的危害和巨大的经济损失。基因工程乙肝疫苗(酵母重组)在我国乃至世界的乙肝计划免疫中日益发挥着重要作用,成为控制乙肝流行的主要疫苗。因此有必要对其应用前景进行探讨。

一、何谓基因工程乙肝疫苗(酵母重组):基因工程乙肝疫苗(酵母重组)是一种乙肝表面抗原(HBsAg)亚单位疫苗,它系采用现代生物技术将乙肝病毒表达表面抗原的基因进行质粒构建,克隆进入啤酒酵母菌中,通过培养这种重组酵母菌来表达乙肝表面抗原亚单位。这种乙肝表面抗原亚单位具有原料易得、产量大、安全、高效等特点。美国默克公司研究的此产品最早获美国FDA批准。国内生产此产品技术均从其引进。

二、基因工程乙肝疫苗取代血源乙肝疫苗已成定局:基因工程乙肝疫苗较之于血源乙肝疫苗主要区别之一在于它生产来源不同。它有着许多血源乙肝疫苗不可比拟的优势。

自1985年以来,我国一直采用接种血源乙肝疫苗预防乙肝,血源乙肝疫苗对控制我国乙肝大面积流行曾起了很大作用,但是,由于血源乙肝疫苗需用乙肝病毒表面抗原携带者的血浆为原料,它具有一些自身无法克服的缺点:其一,乙肝表面抗原携带者由于感染了乙肝病毒,在此情况下,再抽取其血浆作为乙肝疫苗原料,对携带者的身体健康有损害;其二,疫苗的生产受到乙肝病毒表面抗原携带者血浆来源和质量限制,无法大规模稳定生产;其三,在表面抗原阳性血浆的采集、运输和加工过程中,存在着引发血源性传染病流行的可能性;其四,在血源乙肝疫苗的生产过程中,虽采用三步灭活工艺,但三步灭活尚不足以将血源中所有已知和未知的潜在致病因子全部灭活,难以最大限度地保证血源乙肝疫苗受

种者绝对安全;其五,为了灭活乙肝病毒,需采用三步灭活工艺,但三步灭活对疫苗的免疫原性有影响。因此,由于血源乙肝疫苗的内部矛盾性,决定了血源乙肝疫苗只能作为一种过渡性疫苗。1997年卫生部专门下发57号文件,具体部署用基因工程乙肝疫苗取代血源乙肝疫苗事宜。

三、基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的产量、生产工艺和质量控制:

1. 基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的产量:高效稳定的大规模工业化生产是基因工程乙肝疫苗的另一大优势。我国目前基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的产品质量稳定,产量及销量不断增加,已能满足市场需求。仅深圳康泰生物制品有限公司一条生产线已达到年产4000万支基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的规模。

2. 基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的生产工艺:基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的生产工艺包括发酵、提取、纯化、吸附、配制、分装等工序。生产工艺中采用世界一流的发酵罐,通过全自动控制,提供酵母菌最优生长条件,发酵后经过细胞破碎和一系列微滤、超滤、硅胶吸附、洗脱等工序,再经过疏水层析,可使产品抗原蛋白纯度达99%以上。

所有工艺设备可自动清洗、自动灭菌,有效地减少了种种人为因素的干扰,确保生产稳定和质量一致性。

3. 基因工程乙肝疫苗(酵母重组)质量控制:基因工程乙肝疫苗(酵母重组)严格按照美国默克公司质量标准进行质量控制,生产单位建立了全面质量管理体系,产品原辅材料、半成品、成品检测和环境检测等方面均有严格质控标准和检定程序。深圳康泰生物制品有限公司所生产的基因工程乙肝疫苗(酵母重组)经中国药品生物制品检定所检测,产品质量达到美国默克公司标准。

四、基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的安全性:基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的有效成分来自能表达乙肝表面抗原的酵母工程菌,之所以选择酵母这种

宿主是因为酵母菌较其他宿主有更高的安全性和稳定性。这种酵母工程菌源自于啤酒酵母菌,几千年来,人类利用啤酒酵母生产啤酒的历史表明啤酒酵母是非常安全的。

基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的安全性还取决于最后产物的纯度,即取决于来自宿主细胞或生产过程中所使用的原辅材料中残余污染物,该疫苗生产中所用的原辅材料对人体无害,由于采用了先进的纯化技术,按默克工艺生产的基因工程乙肝疫苗抗原蛋白的纯度在 99% 以上。基因工程乙肝疫苗(酵母重组)中酵母 DNA 含量极低,并且该 DNA 无法在哺乳细胞中整合表达。

从实际接种后所反映情况看,也表明基因工程乙肝疫苗(酵母重组)是非常安全的,在我国基因工程乙肝疫苗已使用 1 500 万人份以上,如此大规模接种,尚未出现严重副反应报道。

五、基因工程乙肝疫苗(酵母重组)免疫效果:基因工程乙肝疫苗(酵母重组)能有效阻止乙肝的传播。它通过主动免疫的方式使人获得对乙肝的抵抗力。大量临床资料表明:它是一种安全有效的制品,它的抗体阳转率在 95% 以上,母婴阻断率在 85% 以上,它能降低乙肝感染率、携带率,成为控制乙肝的一种重要手段。

基因工程乙肝疫苗(酵母重组)有着远高于血源乙肝疫苗的母婴阻断效果。在四川对 2 228 名双阳性孕妇母婴阻断效果进行了观察,结果为:5 μ g 基因工程乙肝疫苗(酵母重组)阻断效果超过了国产 30 μ g 血源乙肝疫苗。此结果在以后的母婴阻断试验中均得到了验证。

基因工程乙肝疫苗(酵母重组)有着很好的免疫原性。深圳康泰生物制品有限公司所生产的基因工程乙肝疫苗(酵母重组)在广西进行了大规模免疫效果观察,儿童血清抗体阳转率为 99.1%。进一步证实深圳康泰生物制品有限公司生产的基因工程乙肝

疫苗已达到美国默克公司标准,有着很好的免疫效果。

基因工程乙肝疫苗(酵母重组)因是一个新产品,有关免疫持久性试验仍在进行之中,从所观察 5 年资料看,可以保护 5 年,是否能保护更长时间尚需实验证实。科学研究表明:基因工程乙肝疫苗(酵母重组)可刺激人体产生免疫记忆反应,因此,长期受益是可能的。

六、基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的使用:基因工程乙肝疫苗(酵母重组)的接种对象、用法、贮存条件和有效期等方面均同于血源乙肝疫苗,但其规格则不同于血源乙肝疫苗。

基因工程乙肝疫苗(酵母重组)规格为 5 μ g/0.5 ml。之所以采用此规格的主要原因是基因工程乙肝疫苗的免疫原性优于血源乙肝疫苗的免疫原性。

基因工程乙肝疫苗(酵母重组)与血源乙肝疫苗可互换使用。接种基因工程乙肝疫苗所产生的抗体与接种血源乙肝疫苗所产生的抗体具有相类似的免疫学性质,这两种乙肝疫苗在健康人群中产生相同的抗体谱,所以,这两种疫苗可互换使用。据临床报道,基因工程乙肝疫苗(酵母重组)能够成功地加强由血源乙肝疫苗激发的免疫反应,对一个曾经接受过血源乙肝疫苗的人,完全可以换用基因工程乙肝疫苗(酵母重组)来加强免疫。

临床研究表明,人体对基因工程乙肝疫苗(酵母重组)有很好的耐受性,无严重副反应出现。有报道极少数对酵母或硫柳汞高敏者,在接种后有致敏现象,这种人群应禁用。

乙肝是严重危害人类健康的传染病,我国属于乙肝高发区。乙肝易防难治,只要尽早接种基因工程乙肝疫苗(酵母重组),完全可避免乙肝带来的种种危害。接种基因工程乙肝疫苗(酵母重组)是控制乙肝最科学、最经济、最有效的手段。