

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

周本立¹ 贾丽丽² 许先兰³ 王怀明⁴ 薛振亚⁵ 张振军⁴ 张岷¹ 张然²
 张立平¹ 孙应强⁴ 姚亚夫¹ 陈品权¹ 苏斌³ 许明德³ 岳广智² 马志欣³
 赵键⁵ 高顶元⁴ 指导:俞永新²

【摘要】 目的 考核乙脑减毒活疫苗大面积接种后的安全性和降低乙脑发病率,在乙脑高发区安徽省蒙城和涡阳县进行为期 5 年(1992~1996 年)的人群观察。方法 观察对象为 1~6 岁儿童。1 岁初免 1 针,2 岁加强 1 针。结果 通过 5 年连续观察共接种乙脑活疫苗 335 941 人。表明:①疫苗对小龄儿童接种后近期和 5 年内均未出现不良反应,表明疫苗是安全的。②当地乙脑平均总发病率有显著性下降,从接种观察前 1987~1991 年的 11.34/10 万下降到 1992~1996 年的 2.74/10 万($P < 0.005$)。③1~6 岁儿童发病专率观察前 5 年涡阳县平均为 56.24/10 万,蒙城县为 44.57/10 万;普种后 5 年,两县分别下降至 13.83/10 万和 16.94/10 万($P < 0.005$)。④有接种史儿童发病率明显低于无接种史的儿童(2.21/10 万和 358.1/10 万)。18 例死亡病例全部为无接种史者。⑤疫苗免疫一针后中和抗体阳转率为 83.87%~94.74%。结论 乙脑活疫苗安全有效,接种后可明显提高机体的免疫力,对降低乙脑发病控制流行效果显著。

【关键词】 流行性乙型脑炎 减毒活疫苗 流行病学

A large-scale study on the safety and epidemiological efficacy of Japanese encephalitis (JE) live vaccine (SA14-14-2) in the JE endemic areas ZHOU Benli*, JIA Lili, XU Xianlan, et al. * Chengdu Biological Products Institute, Chengdu 610063

【Abstract】 Objective To measure the safety and epidemiological efficacy of Japanese encephalitis live vaccine(SA14-14-2). **Methods** Guoyang and Mengcheng counties in Anhui Province, were chosen as observed spots where high incidence of JE was noticed in China. 1-6 years old children in two counties were inoculated with vaccine manufactured by Chengdu Biological Products Institute in the beginning of 1992. All children of 1-6 years old received one primary dose of live vaccine and the children at one or two years old were respectively given one dose for primary or booster vaccination in 1993-1996. Side effects of live vaccine had been under surveillance for five years for its safety JE cases during the epidemic season (Jun to October), were diagnosed clinically and serologically. **Results** Data on the safety and efficacy of the JE live vaccine(SA14-14-2) are listed as follows: 1) During 1992-1996 a total number of 335 941 children at 1-6 year old were vaccinated. No vaccine-associated encephalitis, meningitis or other serious adverse events were observed. 2) The incidence of JE case has greatly declined since the beginning of large-scale vaccination. The average JE morbidity decreased from 11.34/100 000 in 1987-1991 to 2.74/100 000 in 1992-1996($P < 0.005$). 3) The incidence of JE case in 1-6 years old in that period reduced as well. The average JE morbidity decreased from

1 卫生部成都生物制品研究所 610063
 2 中国药品生物制品检定所
 3 安徽省卫生防疫站
 4 涡阳县卫生防疫站
 5 蒙城县卫生防疫站

56.24/100 000 to 13.83/100 000 in Guoyang and from 44.57/100 000 to 16.94/100 000 in Mengcheng counties respectively ($P < 0.005$). Most of the JE cases (94%) occurred in the unvaccinated children including all the 18 death cases. 4) Serum antibody response to immunization were measured by plaque reduction neutralization test. Neutralizing antibody seroconversion after one single vaccination were 83.87%—94.74%. **Conclusion** The results further confirmed that JE live vaccine is safe for children and effective for prevention from JE disease in JE endemic areas.

【Key words】 Japanese encephalitis (JE) Live JE vaccine (SA14-14-2) Epidemiology

流行性乙型脑炎(乙脑)是由乙脑病毒而引起的一种人畜共患的急性中枢神经系统传染病。预防乙脑最有效的方法是大规模人体接种。目前我国现有的乙脑疫苗有原代地鼠肾细胞灭活疫苗和减毒活疫苗二种。灭活疫苗有效抗原量低,疫苗注射针次多,预防效果不够满意。尤其是群体瘧病多有发生。1989年我国研制成功了乙脑减毒活疫苗 SA14-14-2,疫苗大量人群接种后,使用者反映接种后无不良反应^[1]。且有明显降低乙脑发病率的效果^[2,3]。为了进一步考察乙脑活疫苗大面积接种后安全性和对降低乙脑发病率、控制乙脑流行的效果,我们在乙脑高发区安徽省蒙城县和涡阳县进行为期 5 年(1992~1996 年)的人群观察。现将结果报告如下。

材料和方法

一、疫苗:卫生部成都生物制品研究所生产的 SA14-14-2 乙脑减毒活疫苗,批号分别为 920328, 930105, 931130, 941234, 960309, 960310, 效期 2 年,滴度均在 5.8~6.8log PFU/ml,由中国药品生物制品检定所检定合格。

二、观察对象:观察对象为乙脑高发区安徽省涡阳、蒙城县 1~6 岁儿童。涡阳、蒙城县地处淮北平原,地势地貌、气候条件、蚊虫密度、经济水平、文化状况及基层防保工作基本相似,根据人口数和乙脑发病率以及地理情况,以涡河为界,蒙城县的涡河南和涡阳县涡河北为疫苗接种区。5 年分别接种观察 180 700 人和 155 241 人。

三、疫苗接种程序:1 岁组基础免疫 1

针,2 岁加强 1 针。初免和加强均为皮下注射 0.5ml。

四、疫苗接种后安全性和流行病学效果观察:每年 4 月疫苗接种完成后 2 周进入本年度观察期至流行季节结束止,即 4~10 月份,连续进行 5 年观察,按乙型脑炎诊断标准进行临床诊断。临床诊断为乙脑的病人,用 ELISA 法检测抗乙脑特异性 IgM 抗体。

五、血清中和抗体测定:5~6 岁儿童在疫苗接种前和接种后一个月静脉采血,分离血清 56℃,30 分钟灭活,用蚀斑减少中和试验测定中和抗体,免前 $< 1:4$,免后 $\geq 1:10$ 为阳性。免前中和抗体 $\geq 1:4$ 者,免后有 4 倍增长为阳性。

结 果

一、疫苗接种情况:5 年观察期内两县应接种 1~6 岁儿童 361 262 人,实际接种 335 941 人,未种 25 321 人。其中蒙城县应种儿童 164 926 人,接种 155 241 人,接种率 94.13%;涡阳县应种儿童 196 336 人,接种 180 700 人,接种率 92.04%。

二、疫苗的安全性:在 5 年的观察中除个别接种对象有局部红润、低热外,未发现任何异常反应,亦未发现接种疫苗而引起的高热、皮疹等过敏反应和由疫苗引起的脑炎。未发现以往接种对象中有慢性感染或遗留其他不良反应者。此次观察再次证明乙脑活疫苗近期和较长期的安全性。

三、流行病学效果:

1. 乙脑发病情况:接种观察前 5 年(1987~1991 年),观察区儿童主要接种乙脑灭活疫苗,涡阳县、蒙城县观察区共发生乙脑

病例分别为 369 例, 发病率 12.16/10 万; 247 例, 10.52/10 万。1992 年进行乙脑活疫苗接种观察后的 5 年内病例数明显减少, 发病率明显下降。5 年(1992~1996 年)病例数和平均发病率涡阳县病例 85 例, 发病率 2.53/10 万; 蒙城县病例数 78 例, 发病率 2.95/10 万。将两县观察前后 5 年平均发病率做显著性检验 $\chi^2 = 207.98, P < 0.005$ 和 $\chi^2 = 109.36, P < 0.005$, 疫苗接种前后 5 年发病率差异有高度显著性。统计学结果表明 1992 年普种乙脑活疫苗后, 两县平均发病率较前 5 年明显下降, 下降幅度分别为 79.19% 和 71.96%。以涡阳县为例, 在 1980~1991 年 12 年内每年的发病率明显高于该县所在

的阜阳地区和全省发病率, 是高发区的高发县, 而通过大面积普种乙脑活疫苗后(1992~1996 年)其发病率明显降低, 以至低于阜阳地区平均水平。这表明乙脑活疫苗确有降低乙脑发病率控制流行的作用。

2. 1~6 岁组儿童发病专率: 5 年观察期内(1992~1996 年)涡阳县共有 1~6 岁乙脑患者 60 例, 平均发病专率 13.83/10 万, 较普种前 5 年的平均发病率 56.24/10 万明显下降, 具有高度显著性 ($\chi^2 = 105.65, P < 0.005$); 蒙城县病人 58 例, 发病率 16.94/10 万, 较普种前 5 年的平均发病专率 44.57/10 万亦有显著下降, 具有高度显著性 ($\chi^2 = 41.63, P < 0.005$), 见表 1。

表 1 涡阳县和蒙城县 1~6 岁儿童乙脑发病专率比较

地区	年份	儿童数	病例数	发病率(/10 万)	发病率下降(%)
涡阳县	1987~1991	357389	201	56.24	—
	1992	86955	17	19.55	65.24
	1993	90722	14	15.43	72.56
	1994	89678	7	7.81	86.11
	1995	87009	14	16.09	71.39
	1996	79591	8	10.05	82.13
	1992~1996	433955	60	13.83	75.41
蒙城县	1987~1991	343265	153	44.57	—
	1992	70836	21	29.65	33.48
	1993	68748	3	4.36	90.22
	1994	68350	3	4.39	90.15
	1995	65185	31	47.56	-6.71
	1996	69183	0	0	100.00
	1992~1996	342302	58	16.94	61.99

3. 乙脑病例与活疫苗接种的关系: 5 年观察期内, 涡阳县 1~6 岁儿童有接种史的儿童 180 700 人中临床病例 4 人, 发病率 2.21/10 万, 无接种史 15 636 人, 发病 56 人, 发病率 358.1/10 万; 蒙城县有接种史的儿童 155 241 人, 发病 22 人, 发病率为 14.17/10 万, 无接种史 9 685 人, 发病 36 人, 发病率 371.1/10 万, 经卡方检验 $P < 0.01$ 。

1992~1996 年血清学确诊的 1~6 岁儿童乙脑病例中, 涡阳县 25 例, 其中 22 例无乙脑活疫苗接种史, 蒙城县 32 例中有 24 例无接种史。若以 1993~1996 年计算, 乙脑病例

中有接种史的只有 2 例。仅占 5%~6%。结果表明绝大多数的乙脑病例发生在无接种史的儿童中, 说明疫苗接种有明显降低乙脑发病的作用。

此次疫苗效果观察期间两县共发生死亡病例 18 人, 全部为无接种史的儿童。表明接种疫苗不但可很好地保护儿童免于发病, 而且明显有降低死亡的作用。

四、免疫学效果:

1. 观察区内疫苗接种前儿童的基础免疫水平: 1992 年疫苗接种前在两县 100 名 5~6 岁儿童静脉采血, 中和抗体 $\geq 1:10$ 的样本 67

份,阳性率67%,1岁组儿童末梢血42份,阳性率9.52%。

2.乙脑活疫苗免疫一针后抗体应答:将免前血清抗体水平分为4组:阴性组($<1:4$),低水平组($1:4\sim 1:10$),中水平组($1:20\sim 1:80$),高水平组($1:160$)进行统计。结果免前抗体 $<1:4$ 的儿童免后抗体阳转率为94.74%,GMT 50.0;免前抗体 $1:4\sim 1:10$,阳转率93.3%,GMT 85.35;免前抗体在 $1:20\sim 1:80$ 阳转率83.87%,GMT 151.58。另有5份血清免前抗体已达到 $1:160$ 以上,免后抗体未见增高。从表2可看出,随着免前抗体的升高免后阳转率逐渐下降,在一定范围内抗体几何均值逐渐升高。

表2 乙脑活疫苗免疫前后的儿童中和抗体应答

检测人数	免前 抗体水平	免后		
		阳转人数	阳转率(%)	GMT
19	<4	18	94.74	50
15	$4\sim 10$	14	93.33	85.35
31	$20\sim 80$	26	83.87	151.58
5	160	0	0.00	—

讨 论

本次乙脑活疫苗大面积接种,两县乙脑发病率较观察前5年有显著下降。1980~1991年安徽阜阳地区包括涡阳县和蒙城县乙脑自然流行周期为2~3年发生一次高峰,但自1992年普种乙脑活疫苗后削平了自然流行的高峰。证明乙脑活疫苗对降低乙脑的发病和控制流行的效果是十分显著的。虽然也发生一些乙脑病例但大多数在未种儿童中,涡阳县血清学确诊病例25例,22例无接种史;蒙城县有病例32例,24例无接种史。其中8例有接种史的病例中7例发生在第一年。这一年由于首次在当地大面积观察,提供疫苗不及时,使疫苗接种时间推迟至气温较高的5月初才开始接种,5月中旬结束,当时气温 30°C 以上。在农村由于保存条件和运输过程中冷藏不够,温度对活疫苗病毒滴度的影响是不可避免的。若剔除第一年的乙脑发病人数,则以后4年中接种过疫苗的病

人只有2例。因种种原因未种疫苗的70%儿童中发生34例病人,占血清确诊病例的94%,结果表明疫苗对个体的保护作用是十分显著的。

通过5年对335941名1~6岁儿童的观察,未发现疫苗接种后近期和5年后的不良反应,活疫苗的安全性进一步得到肯定。

以上结果与一些文献^[1~3]对SA14-14-2株乙脑活疫苗的安全性和免疫保护效果的报道结果一致,也与最近由美国宾州医学院和我国华西医科大学联合组织的乙脑活疫苗效果和安全性系统观察的结论一致,即乙脑活疫苗一针保护率为80%,二针保护率97.5%^[4];疫苗接种试验组与对照组各1万余人的系统安全观察中,各项反应指标两组无差别^[5]。

乙型脑炎病死率和致残率均较高,在本次观察中发现接种活疫苗不仅可降低发病率,而且对乙脑病例的转归,降低病死率有十分显著的作用,在无接种史的病例中死亡18例,而有疫苗接种史的儿童中未发生死亡病例。因此表明疫苗接种可明显提高机体的免疫力,使发病症状轻,预后好。

参 考 文 献

- 1 马文信,俞永新,王寿贵,等.流行性乙型脑炎活疫苗大面积人体接种的安全性和血清学效果观察.中国生物制品学杂志,1993,6:188-191.
- 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观察.中国生物制品学杂志,1992,5:135-136.
- 3 王家龙,那家琴,赵寿生,等.流行性乙型脑炎活疫苗流行病学效果观察.中国生物制品学杂志,1993,6:36-37.
- 4 Sean HE, Le ZL, Tsai TF, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): A case-control study. *Lancet*, 1996, 347:1583-1586.
- 5 Le ZL, Sean HE. Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): Results of a randomized trial with 26239 subjects. *JID*, 1997, 176:1366-1369.

(收稿:1998-04-06 修回:1998-08-07)