

A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性的研究

何莉 李荣成 李亚南 黄运能 姚群 袁曾麟 李凤祥 崔莹林 农艺 杨明

【摘要】 目的 以分组对照法观察 A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗对 6~24 月龄幼儿和 5~13 岁儿童接种后的安全性和免疫原性。方法 观察组共 428 名儿童,分为 2 个年龄段接种 A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗,接种剂量为每人 100 μg ;阳性对照组 103 人接种 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗,接种剂量为每人 50 μg ;阴性对照组 94 人接种伤寒 Vi 多糖疫苗,接种剂量为每人 30 μg ;各组于接种后 6、24、48 和 72 h 测量体温并观察全身和局部反应,并于免疫前、后 1 个月分别收集血清标本,观察组 2 个年龄段儿童各不少于 50 名于免疫后 6 个月和 1 年再次收集血清标本,免疫前后收集到的血清采用体外杀菌力试验方法进行杀菌抗体水平的测定。结果 疫苗接种后人体反应轻微,428 名儿童仅有 3 名 (0.7%) 出现中、强发热反应,有 4 名 (0.9%) 出现局部红晕,48 h 后反应全部消失。5~13 岁儿童组免疫后 1 个月抗 A 和 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体 4 倍增长率分别为 96.59% 和 92.15%, 免疫后 1 年的 4 倍增长率仍保持在 90.91% 和 90.08%。结论 A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗接种后具有较好的安全性和免疫原性。

【关键词】 疫苗, A + C 群脑膜炎球菌多糖; 安全性; 免疫原性; 杀菌抗体

Study on the safety and immunogenicity of group A + C meningococcal polysaccharide vaccine HE Li*, LI Rong-cheng, LI Ya-nan, HUANG Yun-neng, YAO Qun, YUAN Zeng-lin, LI Feng-xiang, CUI Xuan-lin, NONG Yi, YANG Ming. *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China

Corresponding author: LI Feng-xiang, Email: lifx@nicpbp.org.cn

【Abstract】 Objective In order to evaluate the safety and immunogenicity of group A + C meningococcal polysaccharide vaccine, a controlled field trial was performed among children at 6-24 months and 5-13 years old in Longsheng county, Guangxi Zhuang Autonomous Region. **Methods** More than 600 children were selected in this trial. 428 children, aged 6-24 month-old and 5-13 year-old were involved in two experimental groups and were inoculated 100 μg of group A + C meningococcal polysaccharide vaccine. 103 children in positive control group were inoculated 50 μg of group A meningococcal polysaccharide vaccine while 94 children in negative control group were inoculated 30 μg of Typhoid Vi polysaccharide vaccine. Both systemic and local reactions were observed in each group at 6 h, 24 h, 48 h and 72 h after inoculation. Blood samples were collected in all children before and at 1 month after inoculation. Additionally, at least 50 blood samples were taken in each experimental group at 6 and 12 months after inoculation. Serum bactericidal antibody was tested by micro bactericidal test. **Results** Both systemic and local reactions were mild in two experimental groups with only 3 children (0.7%) had $\geq 37.6^\circ\text{C}$ fever, 4 children (0.9%) appeared mild areola but all adverse reaction disappeared within 48 hours. In 5-13 year-old experimental group, the rates for four-fold increase of bactericidal antibody were 96.59% and 92.15% to group A and group C meningococcus respectively at 1 month after inoculation, and remained 90.91% and 90.08% at 12 months after inoculation. **Conclusion** Group A + C meningococcal polysaccharide vaccine was safe and having good immunogenicity among Chinese children.

【Key words】 Group A + C meningococcal polysaccharide vaccine; Safety; Immunogenicity; Bactericidal antibody

作者单位: 100050 北京, 中国药品生物制品检定所(何莉、李亚南、袁曾麟、李凤祥); 广西壮族自治区疾病预防控制中心(李荣成、农艺); 桂林市疾病预防控制中心(黄运能); 龙胜各族自治县疾病预防控制中心(姚群); 兰州生物制品研究所(崔莹林、杨明)

通讯作者: 李凤祥, Email: lifx@nicpbp.org.cn

脑膜炎奈瑟菌是引起流行性脑脊髓炎(流脑)的病原菌,根据荚膜多糖的结构不同将脑膜炎球菌分成 12 个血清群(A、B、C、29E、H、I、K、L、Y、W135、X 和 Z),90% 以上的流脑由 A、B 和 C 群脑膜炎奈瑟菌所引起。20 世纪 70 年代以后国外主要使用 A、C 双价或 A、C、W135、Y 四价流脑多糖疫苗预防由脑膜炎奈瑟菌引起的疾病^[1]。我国主要以 A 群流行为主,50 年代后国内曾有过 3 次大的流行,以 1967 年的疫情最为严重,发病率为 438/10 万。自 1980 年国内研制成功 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗并广泛使用,效果明显,由 A 群脑膜炎奈瑟菌引起疾病的发病率逐年下降。近年我国出现由 C 群脑膜炎奈瑟菌引起的局部流行和健康带菌者的报告,提示由 A 群脑膜炎奈瑟菌引起的疾病得到有效控制后,需注意预防由其他群引起的爆发性流行。我们于 2000-2001 年对国内研制的 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗在 I 期临床安全性得到证实后,采用随机、分组对照法进行了 II~III 期安全性和免疫原性的研究。

材料与方法

1. 疫苗:A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(冻干剂型)由兰州生物制品研究所提供,批号 980601;A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(冻干剂型)由武汉生物制品研究所生产,批号 981001;伤寒 Vi 多糖疫苗(液体剂型)由兰州生物制品研究所生产,批号 990602。

2. 观察地点和对象:桂林市龙胜各族自治县总人口约为 20 万,在 3 年内未发生流脑流行。为便于观察,选择县城内和附近的 5 所小学学前班和 1~5 年级学生,年龄为 5~13 岁,同时选择县城内的 2 所托儿所和县城附近易集中的幼儿,年龄为 6~24 月龄作为观察对象。所有接种者在 3 年内均未接种过 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗。

3. 实验分组:本次实验设计为 2 个年龄段 4 个实验组。6~24 月龄婴幼儿 100 人,接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗;5~13 岁儿童分为 3 个组,共 400 人,其中 250 人接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗、75 人接种 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗作为阳性对照组、75 人接种伤寒 Vi 多糖疫苗作为阴性对照组。为保证接种前后的血清样本数量,各组接种人数均按较设计数多 15% 以上的比例进行接种,实验分组、实际接种人数及接种剂量如下:

A 组:6~24 月龄的婴幼儿 120 人,接种 A+C

群脑膜炎球菌多糖疫苗,接种剂量为每人 50 μg ,体积 0.5 ml。

D 组:5~13 岁儿童 308 人,接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗,接种剂量为每人 50 μg ,体积 0.5 ml。

E 组:5~13 岁儿童 103 人,接种 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗,接种剂量为每人 50 μg ,体积 0.5 ml。

F 组:5~13 岁儿童 92 人,接种伤寒 Vi 多糖疫苗,接种剂量为每人 30 μg ,体积 0.5 ml。

4. 接种方法:5~13 岁儿童组采用随机分组法进行接种,工作人员分为 3 个小组,第一组负责接种对象的体检和填表,如体温超过 37℃ 者则排除,体检合格者由工作人员随机分组并填写 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗 II~III 期人体观察登记表,登记表上有明显标识区分 D、E 和 F 组,一人一表,登记表交于接种对象到接种区进行接种;第二组负责疫苗复溶并将复溶后的疫苗分别贴上 D、E 和 F 标签;第三组负责免疫前采血并根据接种对象观察登记表上的组别注射不同的疫苗,注射完成后收回登记表。6~24 月龄的婴幼儿入托的由工作人员到托儿所进行接种,部分散居未入托适龄儿童通知其父母携带至县疾病预防控制中心接种,每个儿童进行体检、免疫前采血和注射疫苗,同时填写 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗 II~III 期人体观察登记表。

5. 观察接种后反应:各试验组于接种后 6、24、48 和 72 h 测量体温并观察全身和局部反应,同时观察严重异常反应的发生。5~13 岁儿童组由工作人员在学校老师的协助下观察接种对象的全身和局部反应;6~24 月龄的婴幼儿中的散居儿童由工作人员上门观察,入托儿童由工作人员在老师协助下集中观察。每个儿童的情况均按预防接种手册标准进行判定^[2],并填入 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗 II~III 期人体观察登记表。

6. 杀菌抗体测定:①血清标本:所有受试儿童分别于免疫前及免疫后 1 个月采取血样,另外 A 组和 D 组各 50 名儿童于免疫后 6 个月和 12 个月分别采取血样。用离心法分离血清,血清于 -20℃ 以下保存,对免疫前和免疫后均采血的受试者的血清样本进行杀菌抗体测定。②靶菌:A 群(CMCC29019)和 C 群(CMCC29025)菌种由中国医学细菌保藏管理中心提供,均为在国内流脑患者体内分离的菌株。③补体:选用 3~4 周龄幼兔,颈动脉放血后,分离血清,经筛选后放 -40℃ 以下低温保存。④阳性血清:

采用家兔抗 A 和 C 群多克隆抗体,由中国药品生物制品检定所提供。⑤结果判定:计算实验和对照菌落数,凡实验样品的菌落数比补体对照菌落数减少 50% 以上定为杀菌抗体试验阳性^[3]。

7. 统计学分析:采用配对 *t* 检验进行统计学处理。

结 果

1. 一般反应:428 名接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的儿童,其中有 3 名出现体温中强反应,中强反应率为 0.7%。4 名出现局部红晕弱反应,反应率为 0.9%。中强反应均于 48 h 后消失,见表 1。

2. 血清杀菌抗体水平:

(1)6~24 月龄婴幼儿抗 A 和 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体:86 名 6~24 月龄婴幼儿在免疫前和免疫后均获得血清样本,免疫前抗 A 群脑膜炎球菌杀菌抗体的几何平均滴度(GMT)为 4.48,免疫后 1、6 和 12 个月的抗 A 群杀菌抗体的 GMT 分别为 25.13、14.32 和 5.06。免疫后 1、6 和 12 个月的抗 A 群杀菌抗体滴度 4 倍增长率分别为 68.60%、56.00%、24.00%。经配对 *t* 检验,免疫后 1 和 6 个月血清抗 A 群杀菌抗体水平与免疫前的差异均有统计学意义 ($P < 0.001$),免疫后 12 个月血清杀菌抗体水平与免疫前的差异无统计学意义 ($P > 0.2$)。免疫前抗 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体的 GMT 为 3.72,免疫后 1、6 和 12 个月抗 C 群杀菌抗体的 GMT 分别为 19.26、7.78 和 3.58。免疫后 1、6 和 12 个月抗 C 群杀菌抗体滴度 4 倍增长率分别为 69.77%、34.00% 和 20.00%,经配对 *t* 检验,免疫后 1 和 6 个月血清抗 C 群杀菌抗体水平与免疫前的差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),免疫后 12 个月血清杀菌抗体水平

与免疫前的差异无统计学意义 ($P > 0.5$),见表 2。

(2)5~13 岁儿童抗 A 和 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体:293 名 5~13 岁儿童在免疫前和免疫后获得血清样本,免疫前抗 A 群脑膜炎球菌杀菌抗体的 GMT 为 7.13,免疫后 1、6 和 12 个月抗 A 群杀菌抗体的 GMT 分别为 253.59、147.80 和 103.55。免疫后 1、6 和 12 个月抗 A 群杀菌抗体滴度 4 倍增长率分别为 96.59%、94.34% 和 90.91%。经配对 *t* 检验,免疫后 1、6 和 12 个月血清抗 A 群杀菌抗体水平与免疫前的差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。免疫前抗 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体的 GMT 为 3.69,免疫后 1、6 和 12 个月的抗 C 群杀菌抗体的 GMT 分别为 56.46、51.24 和 50.60。免疫后 1、6 和 12 个月的抗 C 群杀菌抗体滴度 4 倍增长率分别为 92.15%、90.57% 和 90.08%。经配对 *t* 检验,免疫后 1、6 和 12 个月血清抗 C 群杀菌抗体水平与免疫前的差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

(3)5~13 岁儿童接种单价 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗、伤寒 Vi 多糖疫苗的抗 A 和 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体:接种单价 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(E 组)和伤寒 Vi 多糖疫苗(F 组)的 5~13 岁儿童分别有 64 名和 52 名获得血清样本,E 组免疫前抗 A 群流脑杀菌抗体 GMT 为 6.80,免疫后 1 个月抗 A 群杀菌抗体 GMT 为 110.00,与免疫前相比,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。免疫后 1 个月抗 A 群杀菌抗体 4 倍增长率为 93.75%。E 组免疫前抗 C 群杀菌抗体 GMT 为 3.71,免疫后 1 个月为 4.71。免疫前、后抗 C 群杀菌抗体滴度的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。F 组免疫前、后抗 A 群和 C 群杀菌抗体水平的差异均无统计学意义 ($P > 0.5$),见表 4。

表1 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗 II~III 期人体观察全身反应情况

组别	人数	6 h			24 h			48 h			72 h		
		弱	中	强	弱	中	强	弱	中	强	弱	中	强
A	120	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
D	308	-	-	-	22	2	-	4	1	-	2	-	-
E	103	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-
F	94	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

表2 6~24 月龄婴幼儿接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗抗 A 群和 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体检测结果

菌群	免疫后月数	人数	免疫前滴度 (GMT 1:)	免疫后滴度 (GMT 1:)	抗体 4 倍增长人数	抗体 4 倍增长率 (%)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
A	1	86	4.48	25.13	59	68.60	7.16	<0.001
	6	50	5.06	14.32	28	56.00	4.86	<0.001
	12	50	4.72	5.06	12	24.00	1.28	>0.2
C	1	86	3.72	19.26	60	69.77	6.85	<0.01
	6	50	3.89	7.78	17	34.00	4.14	<0.01
	12	50	3.48	3.58	10	20.00	0.34	>0.5

表3 5~13 岁儿童接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗抗 A 群和 C 群脑膜炎球菌杀菌抗体检测结果

菌群	免疫后月数	人数	免疫前滴度 (GMT 1:)	免疫后滴度 (GMT 1:)	抗体 4 倍增长人数	抗体 4 倍增长率 (%)	t 值	P 值
A	1	293	7.13	253.59	283	96.59	16.997	<0.001
	6	53	7.21	147.80	50	94.34	7.144	<0.001
	12	121	6.89	103.55	110	90.91	8.852	<0.001
C	1	293	3.69	56.46	270	92.15	14.57	<0.01
	6	53	3.37	51.24	48	90.57	8.07	<0.01
	12	121	3.82	50.60	109	90.08	10.15	<0.01

表4 5~13 岁儿童接种单价 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗或伤寒 Vi 多糖疫苗抗 A 群和 C 群杀菌抗体检测结果

菌群	组别	免疫后月数	人数	免疫前滴度 (GMT 1:)	免疫后滴度 (GMT 1:)	抗体 4 倍增长人数	抗体 4 倍增长率 (%)	t 值	P 值
A	E	1	64	6.80	110.00	60	93.75	7.179	<0.001
	F	1	52	5.22	7.79	6	11.54	1.348	>0.5
C	E	1	64	3.71	4.71	10	15.63	1.841	>0.05
	F	1	52	4.63	4.95	5	9.62	0.472	>0.5

讨 论

本次临床研究观察地点龙胜各族自治县位于桂林市以北的山区,人员流动性不大,人群 3 年内未接种 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗,该时间内也未发生过流脑疫情,受试者自然抗体水平较低,可以真实反映出疫苗的免疫原性。实验组 2 个年龄段 428 名 6~24 月龄和 5~13 岁儿童接种 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗进行安全性和免疫原性的评估,实验中以已上市多年的 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗和伤寒 Vi 多糖疫苗作为阳性和阴性对照,以客观评价 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性。

实验组接种后反应轻微,有 3 名 (0.7%) 儿童出现中、强发热反应,有 4 人 (0.9%) 出现局部红晕,未见硬结等其他反应,以上反应均于 48 h 恢复正常,未观察到严重异常反应。6~24 月龄婴幼儿组,免疫后 1 个月,抗 A 和 C 群杀菌抗体的 4 倍增长率分别为 68.60%、69.77%,免疫后 1 年其 GMT 降至接种前水平,与国外对 <18 个月婴幼儿免疫后抗体水平的报道相一致^[4,5]。5~13 岁组儿童免疫后 1 个月,其抗 A 和 C 群杀菌抗体的 4 倍增长率分别为 96.59% 和 92.15%。免疫后 1 年, A 和 C 群杀菌抗体 4 倍增长率仍在 90% 以上,该疫苗对该年龄组儿童有较好的免疫原性。

由于荚膜多糖属 T 细胞非依赖性抗原,2 岁以

下儿童由于免疫系统尚未发育成熟,对大多数荚膜多糖的抗体应答反应较弱,仅产生低水平的特异性抗体。本次研究证明了 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗对 5 岁以上人群有良好的安全性、免疫原性和免疫持久性。2 岁以下幼儿在免疫后杀菌抗体 GMT、4 倍增长率、免疫持久性均较大年龄组低,也充分揭示了婴幼儿对多糖类疫苗免疫应答较弱,免疫持久性相对较短的特性。提示在疫苗使用过程中对该年龄段儿童仅可在流行区内进行应急接种。

参 考 文 献

- [1] Ambrosch F, Wiedermann G, Grooy P, et al. Immunogenicity and side-effect of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Bull WHO, 1983, 61: 317-323.
- [2] 连文远. 预防接种手册. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1997: 14-16.
- [3] 全国流脑杀菌抗体测定法标准化研究协作组资料汇编. 流脑杀菌抗体测定 (TTC 法) 操作细则. 北京, 1984.
- [4] Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, et al. Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of Group A and C *Neisseria meningitidis*. J Infect Dis, 1977, 136: 31-34.
- [5] Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, et al. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. Lancet, 1985, ii: 114-117.

(收稿日期: 2006-12-15)

(本文编辑: 张林东)