

# 地鼠肾组织培养狂犬病疫苗预防性接种 的血清学效果观察

李雪翔<sup>1</sup> 胡礼文<sup>1</sup> 王仁宏<sup>1</sup> 蔡长明<sup>2</sup>

国内自七十年代初期开始,研究地鼠肾组织培养狂犬病疫苗(以下简称肾苗),取代了历来使用的反应严重的脑组织疫苗,并经现场初步实践,取得了一定的效果(1,2)。但也发现某些病例于感染后进行常规5针接种仍有发病死亡(2~4),这是免疫程序问题抑或疫苗质量关系,需要进一步探讨。我们在常规接种的基础上,适当增加针次,以提高免疫水平,减少或避免死亡,故进行了肾苗血清学观察,为改进疫苗质量和免疫程序提供客观依据。

## 材料和方法

一、疫苗:卫生部上海生物制品研究所制造,批号810119-3,系将豚鼠脑腔传代的北京株固定毒适应株(aG株)于地鼠肾单层细胞培养5~8天收液而得,以福尔马林灭活,硫柳汞防腐,保护指数为1,288,000,内含0.05%氢氧化铝为吸附剂。

二、对象和分组:系健康青壮年,无狂犬病疫苗接种史,将其随机分成两组。第1组(加针组):按0、1、2、3、7、14和30天各肌注肾苗2毫升,共7针;第2组(常规组):按0、3、7、14和30天接种,共5针。两组中各随机抽取少数对象于首针后180天再加强2毫升。

三、采血:凡观察对象分别于第1针接种前、首针后第7、14、30、45、60及180天各静脉采血3毫升,加强者于10天后再采一次。分离血清,置-20℃保存,待采齐后测定中和抗体,同一对象之各次血清安排在同一试验组内。

四、中和试验:按改良的血清变量、病毒定

量的Atanasiu<sup>(5)</sup>氏方法进行,即血清经56℃灭活30分钟,倍比稀释后,加入等量的含32~316LD<sub>50</sub>的狂犬病固定毒于37℃水浴1小时。每一稀释度接种14~16克小白鼠4只,每只脑腔注射0.03毫升,逐日观察病死数,共14日,72小时内死亡者不计,以保护50%小白鼠生存的最高血清稀释度为效价。

## 结 果

98例接种对象均无过敏及神经系统反应,仅2例注射第3针后有低热(37.3℃),5例局部酸胀感,其它均无任何不适,接种后不影响日常劳动和工作。

因免前含有抗狂犬病抗体(>1:5)、未完成全程免疫、血量不足、中和毒<32LD<sub>50</sub>或>316LD<sub>50</sub>者未予统计外,试验成立的共62例,其中7针组32例,5针组30例。

不论7针组或5针组,0、7天狂犬病抗体滴度均小于1:5,至14天时始测得抗体,7针组和5针组的GMT分别为78.7及37.5(t=2.61 P<0.05,表1);45天时达高峰,分别为187.0及191.7(t=0.01,附图);60天时开始下降;180天时更趋低下,各为51.4及26.7(t=1.37)。加强注射2毫升后10天采血,7针组和5针组的抗体滴度上升为321.3和131.3(t=1.93 P>0.05),分别为加强前的6.2倍及5.0倍。

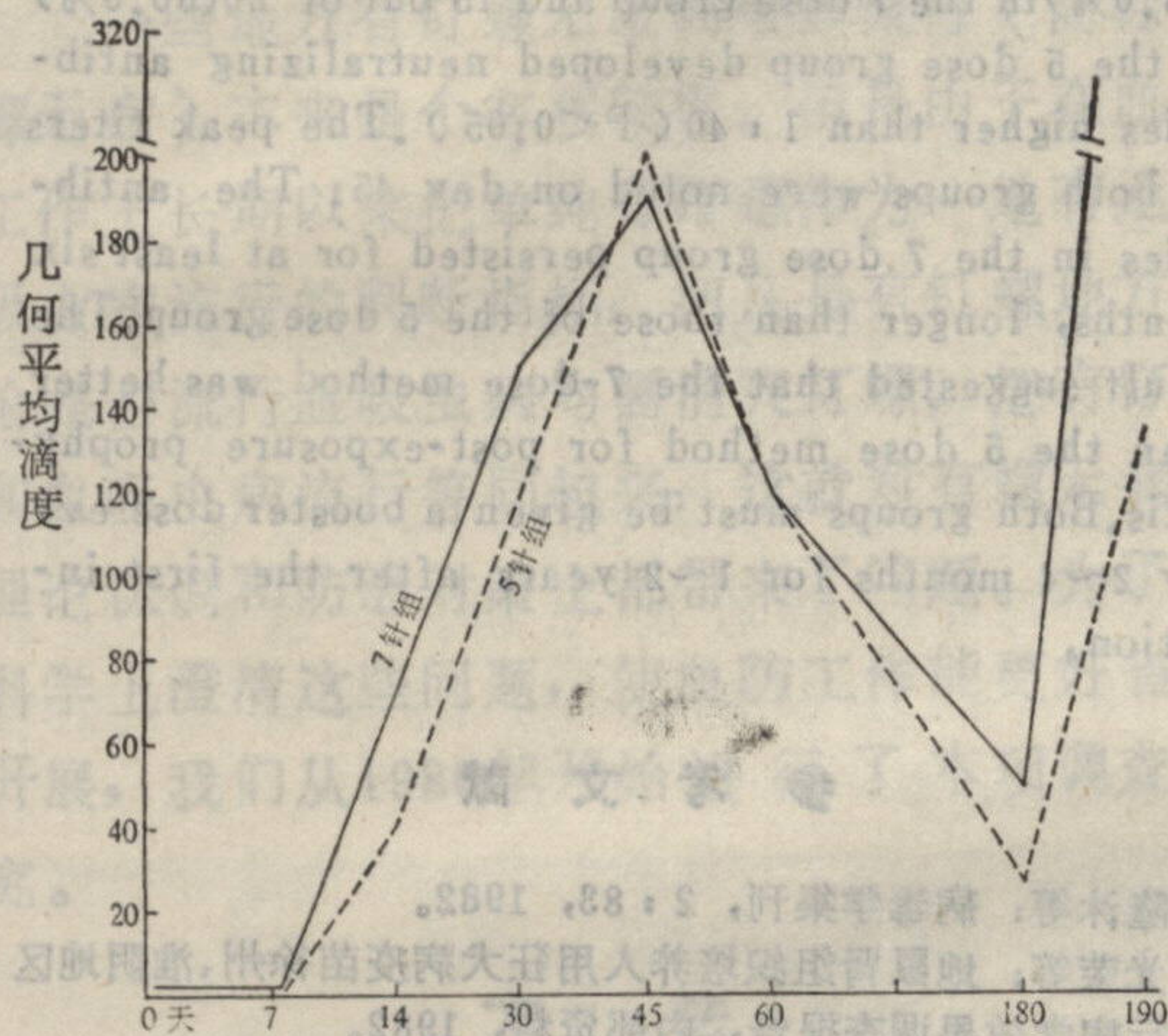
1 卫生部上海生物制品研究所

2 江苏省金坛县卫生防疫站

表1 地鼠肾组织培养狂犬病疫苗不同针次免疫后血清中和抗体比较

组别	观察例数	首针后采血天数及中和抗体GMT							
		0	7	14	30	45	60	180*	190*
7针	32	<1:5	<1:5	78.7	154.1	187.0	132.2	51.4	321.3
5针	30	<1:5	<1:5	37.5	130.6	191.7	137.1	26.7	131.3
t值			2.61	1.0	0.01	0.15	1.37	1.93	

\* 7针组9例 5针组10例



附图 接种地鼠肾组织培养狂犬病疫苗后抗体消长情况

若将血清抗狂犬病抗体  $\geq 1:40$  予以统计, 则7针组和5针组于第14天时  $\geq 1:40$  者各为75%及50% ( $P < 0.05$ ); 至45天时, 两组均  $\geq 1:40$ ; 60天已有下降趋势, 为93.7%及96.7%; 180天时为44.4%及30%; 加强后10天 (即190天) 则复上升, 分别为100%及90% (表2)。

表2 地鼠肾组织培养狂犬病疫苗不同针次不同时期的中和抗体  $\geq 1:40$  情况

时间 (天)	7 针组			5 针组			P值
	观察例数	$\geq 1:40$ 例数	%	观察例数	$\geq 1:40$ 例数	%	
0	32	0	0	30	0	0	
7	32	0	0	30	0	0	
14	32	24	75.0	30	15	50	<0.05
30	32	29	90.6	30	28	93.4	>0.05
45	32	32	100.0	30	30	100.0	
60	32	30	93.7	30	29	96.7	>0.05
180	9	4	44.4	10	3	30.0	>0.05
190	9	9	100.0	10	9	90.0	>0.05

### 讨 论

接种狂犬病疫苗后的效果评价, 如单从流行病学角度出发, 有一定的局限性, 因即使为同一条疯动物所咬伤, 发病情况亦非尽同。狂犬病疫苗效果评价也不能像其它生物制品那样设置严格对照, 所以, 接种前后的血清中和抗体水平是评价疫苗效果的重要指标。惟抗体滴度达到什么水平才能在临床实践中有保护作用, 尚无统一认识。Ferguson<sup>(6)</sup>认为1:20为宜。我们暂按此值再提高一个稀释度, 即1:40假设为有效阈。根据观察, 不论7针组或5针组, 30~60天时, 抗体效价均在有效阈以上3~4倍 (表1, 附图); 60天后逐渐下降; 至180天时, 7针组仍在有效阈以上, 5针组则低于此水平, 在14天时亦有此现象。从这一点来看, 7针组较5针组为好。过去临床上按5针方案接种后在未完成疗程或已完成疗程均有失败者<sup>(2~4)</sup>, 可能系抗原量不足, 抗体效价未能达到有效阈是失败原因之一; 另外, 个体免疫反应亦有差异, 在以同样方法, 接受相同抗原量的对象, 抗体产生有早有迟, 有高有低, 抗体效价最低的仅为1:20, 最高的可达1:1445。陆隆沐等<sup>(1)</sup>报告亦有此种现象, 即以同一剂量、方法免疫后21天时, 抗体效价最低为1:10, 最高为1:1000, 这种抗体应答的悬殊, 可能与个体反应有关, 是导致防治效果不一致的另一原因。

目前世界上防治狂犬病最理想的疫苗首推二倍体细胞培养疫苗。Anderson等<sup>(7)</sup>观察, 0天及3天接种2针和4针后, 7天时抗体效价在0.1iu/ml以上者分别为15.8%及47.4%, 似乎加大抗原量抗体产生既高又早, 28~60天为高峰, 为9.94~40.21iu/ml。Mertz氏等<sup>(8)</sup>研究, 亦有相似结果。按Anderson等<sup>(8)</sup>假设, 1.0iu/ml相当于1:100, 则其抗体平均为1:994~4021。而我们观察的肾苗无论7针组或5针组, 在7天 (即已用4针及2针后) 时均与免前相同 ( $< 1:5$ ), 至14天时方能测到抗体,

说明接种肾苗后狂犬病抗体产生在7~14天之间。30~60天是抗体效价的高峰阶段，平均为1:130.6~191.7，仅为人二倍体细胞疫苗的1/6~1/20，表明我们制造的肾苗在抗体产生的速度和滴度方面均远逊于二倍体细胞疫苗，因此，套用二倍体疫苗的5针次免疫程序是不够完善的。今后防治狂犬病使用肾苗时，7针疗程较5针疗程更为合理，建议选用。

由于肾苗抗体产生在7~14天之间，故被疯动物咬伤后使用肾苗预防时，必须加用抗狂犬病血清，且越早越好。

接种肾苗即使在完成一个疗程后，到一定时间，抗体滴度下降，如5针组至180天时，抗体滴度已降为1:26.7，已低于有效阈水平。虽然狂犬病的潜伏期一般在三个月以内，但据报告(9)有4~10%超过半年以上，有的可达2~3年或更长，预防注射后潜伏期也可延长。所以，对感染后接种肾苗者应定期进行加强注射，如是5针组者，须在首针后2~3个月加强1针次；7针组者3~4个月加强一针次，连续1~2年为宜。有条件者应于接种或加强后要定期检测狂犬病抗体，发现抗体滴度不足，则再次加强，务使抗体滴度保持在有效阈以上。

**摘 要**

地鼠肾组织培养狂犬病疫苗7针组(0、1、2、3、7、14及30天)的抗体应答较5针组(0、3、7、14及30天)为优。7针组在首针后14天狂犬病抗体 $\geq 1:40$ 者为75.0%，且可维持半年。5针组则为50%，持续时间亦

较短。感染后预防接种肾苗者应选择7针组免疫程序，并应定期加强，隔2~4个月加强一针，连续1~2年为好。

**ABSTRACT**

A Primary Hamster Kidney Cell Culture Vaccine (PHKV) was evaluated for the immune response to 7 doses and 5 doses in pre-exposed persons. The 7 doses of PHKV were given on days 0, 1, 2, 3, 7, 14 and 30, and 5 doses on days 0, 3, 7, 14 and 30. By day 14, 24 out of 32 persons injected (75.0%) in the 7 dose group and 15 out of 30 (50.0%) in the 5 dose group developed neutralizing antibodies higher than 1:40 ( $P < 0.05$ ). The peak titers in both groups were noted on day 45. The antibodies in the 7 dose group persisted for at least six months, longer than those of the 5 dose group. The result suggested that the 7-dose method was better than the 5 dose method for post-exposure prophylaxis. Both groups must be given a booster dose every 2~4 months for 1~2 years after the first injection.

**参 考 文 献**

1. 陆隆沐等：病毒学集刊，2:83, 1982。
2. 邹光荣等：地鼠肾组织培养人用狂犬病疫苗徐州、淮阴地区流行病学效果调查报告，内部资料，1982。
3. 安志儒等：人用狂犬病疫苗免疫效果调查，内部资料，1982。
4. 庞运湘等：中华流行病学杂志，3(5):265, 1982。
5. Atanasiu P: Laboratory techniques in Rabies, 3rd ed, WHO Geneva, 314~318, 1973.
6. Ferguson KG et al: Canad MAJ. 117(1):12, 1977.
7. Anderson LJ et al: Am J Epidem, 113:270, 1981.
8. Mertz GJ et al: J Infect Dis, 145(5):720, 1982.
9. Debbie JG: Progress on Med Virology, 18:241, 1974.

(参加本工作的尚有张玲娣、肖亮明、张珍芳、王梅格、张秉金和周俊儿诸同志)

**出 售 存 刊**

本部尚有部分存刊出售，即1982年1、2、3、4、6五期和1983年1、2、3、4、5、6六期，单位购买0.50元一册，开发票；个人购买0.20元一册，为简化手续，不开发票。一律从邮局汇款。款汇：北京市昌平区沙河镇(57局)流字五号，中华流行病学杂志编辑部收。汇款后请发一信，说明所购年、期和册数，受件地址及受件人。