

综述

与脊髓灰质炎口服活疫苗有关的
麻痹病例的研究进展

中国医学科学院医学生物学研究所

胡希民综述 董德祥审校

世界推广脊髓灰质炎口服活疫苗(OPV)已20余年,实践证明使用安全,效果卓著[1,2]。脊髓灰质炎(脊灰)发病率持续下降,特别是发达国家[3]近十余年来已成罕见的疾病,有的国家宣称已无野毒株流行[4]。此外,在流行区应急免疫可控制流行[5]。但是,OPV和其它制品一样亦非毫无问题。美国[6]最先发现与疫苗有关的麻痹病例,随后许多国家也有报告,并认为这是OPV的“潜在危险”。从而引起了世界各国的重视,世界卫生组织(WHO)[7]于1969年组织13个国家长期进行合作研究,以期弄清病原,改进免疫规划,减少“潜在危险”。

与疫苗有关病例

Henderson等[6]报道美国1961年起普服OPV,在对脊灰监视中,发现有的病例是在服苗后不久麻痹的,临床症状与自然感染无法区别,怀疑其病原可能是疫苗病毒。为此于1962年在口服活疫苗特别咨询委员会上审查了服苗后30天内发病的18例麻痹型脊灰,做出为疫苗所引起的初步结论(与疫苗有关病例)。后来得到其它国家的支持。会上拟定的与疫苗有关病例诊断标准,随后逐步获得完善[8]和公认。

一、诊断标准 根据服苗后发病(服苗病例)及与服苗者接触感染发病(接触病例)的具体情况,分别规定了两种标准:

1. 服苗病例

- ①有明显残余的下运动神经原性麻痹;
- ②无上运动神经原性疾患,无明显感觉丧失,在发病后一月及一月以上无进行性麻痹或再发生麻痹之证据;
- ③服苗后4~30天发病,而麻痹的出现不少于服苗后6天;
- ④当地无脊灰流行;
- ⑤实验室结果与所服疫苗病毒的繁殖没有矛盾。

2. 接触病例 除采用上述1、2、4、5条标准外,补充下列两条:

- ①接触服苗者感染疫苗病毒后4~60天发病,6~60天出现麻痹;
 - ②发病前30天内与服苗者有接触史。
- 后来CDC[9]又补充了一条:患者发病后60天必须有残余麻痹,否则不算为疫苗有关病例。

二、部分国家报告与疫苗有关病例数

凡对脊灰开展监视的国家,每年流行和散发的脊灰病例均进行流行病学、血清学及病毒学研究,并按诊断标准进行分类。现将部分国家分类为与疫苗有关的麻痹病例列于下表:

国家	服苗病例	接触病例	合计	时间(年)	文献
美国	79	42	121	1961~72	8
挪威	37	62	99	1969~81	9
英格兰和威尔士	2	4	6	1965~70	12
英国	3	7	10	1969~75	13
英国	4	5	6	1969~82	17
英格兰和威尔士、匈牙利、日本、英格兰、美国、加拿大	52	70	122	1969~79	10
英格兰和威尔士、匈牙利、日本	3	3*	6	1980	11

* 日本、英格兰和威尔士

在接触病例中,按接触范围又分为家庭和社会两种情况,家庭接触更为密切,感染和发病机会远多于社会接触。Schonberger等和CDC报告[8,9]的1961~72年42例中,30例(71%)系家庭接触;1969~81年60例,其中45例(75%)为家庭接触。

三、患者年龄、性别、潜伏期、发病季节及免疫史分析

1. 年龄分布 服苗和接触病例分布于各年龄组,但其分布随着免疫年龄组的不同而变化。Schonber-

ger[8]从1961~72年报告的两种病例多数是成人,而CDC[9]报告1969~81年绝大多数服苗病例年龄<5岁,>19岁的接触病例占72%。WHO[10]也报告多数服苗病例<5岁,其中96%<1岁;相反的96%的接触病例年龄>5岁,其中49例在25岁以上,多数为服苗小儿的双亲(见附表)。日本[11]7年间(1962~68年)累积68例服苗病例,多数<1岁。

2.性别分布 美国[8]1961~72,服苗病例男多于女(3.6:1)。接触病例男略多于女(1.1:1);1969~81年间,两种病例的男女之比均为1.2:1[9]。

3.潜伏期 美国[8]1961~72年服苗病例多数在7~21天(78%),平均14天。接触病例为20~29天(半数病例),平均26天。1969~81年,前者平均为15.4天,后者的家庭接触病例平均31.5天,社会接触病例平均36.4天[9]。日本[11]约69%(47/68)的服苗病例在10~19天之间。

4.发病季节 这与OPV免疫计划有关。突击免疫国家,病例集中出现在服苗几个月里;长年免疫国家全年散发。

5.免疫历史 2/3的患者[8~12]都是第一次服苗(或接触服苗者)后发病,其余病例曾有1~4次不全程或全程灭活疫苗(IPV)或OPV免疫史。

四、发病率计算方法 概括为3种方法表示

1.按人口总数计算(/百万人口) WHO[10]报告6国10年累积疫苗有关病例统计,年均发病率为0.03,其中接触病例发病率0.02,服苗病例0.01。

2.按发放疫苗人份数计算(/百万人份) 美国[8]服苗病例发病率1961~64年是0.182,1965~72年0.078;1961~64年及1965~72年接触病例分别为0.009,0.190;1969~81年服苗病例和接触病例各为0.119,0.20[9]。WHO[7]根据1970~74年8国资料统计,服苗病例0.000~2.288;接触病例0.135~8.046。英格兰和威尔士[14]1962~64年和1969~75年,服苗病例为0.2;接触病例0.4。挪威[13]1965~70年与疫苗有关病例是1.2。WHO[10]报告服苗病例约0.15;接触病例0.2。

3.按服苗人数计算 挪威[13]1965~70年为4.3/百万人;英格兰和威尔士[14]1969~75年,每服500万人发生一个服苗病例和两个接触病例。WHO[10]报告每服百万人有一个与疫苗有关病例。

五、疫苗有关病例的脊灰病毒型别分布

Stolley[15]和Swanson等[16]分别从两名接触病例大便中分离出Ⅱ型病毒。美国[8]报告各型发病

率,1961~64年服苗病例,每发放百万人份疫苗,Ⅰ型0.147,Ⅱ型0.019,Ⅲ型0.381;1965~70年Ⅰ、Ⅲ型各0.14,0.803;接触病例(1961~64年)Ⅰ型0.009,Ⅲ型0.019;1965~72年,Ⅰ、Ⅱ型分别为0.228、0.287;1969~81年与疫苗有关病例Ⅲ型占57%,Ⅱ型占36%,Ⅲ型在服苗病例中占73%,Ⅰ型最少[9]。匈牙利[17]、英国[18]也报告了类似结果。WHO等[7,10,11,19]发现服苗病例以Ⅲ型为主,而接触病例则以Ⅱ型多见。

免疫缺陷症与疫苗有关

病例的临床特点

免疫缺陷症患者(细胞、体液或联合免疫缺陷)对各种预防接种都不能获得免疫力[20,21],无论脊灰病毒的自然感染或与疫苗有关病例的发病率均比正常人高。Wyatt[21]报告13例低丙种球蛋白血症患者,其中2例患脊灰,美国1950~61年出生的小儿中,有80名低丙种球蛋白血症患者,5例患脊灰。低丙种球蛋白血症患者约占疫苗有关病例总数的10%。CDC[9]报告(1969~81年)99例与疫苗有关病例,13例是免疫缺陷患者(约13%)。推算该病患者由疫苗引起脊灰的敏感性比常人大一万倍。随着疫苗有关病例资料的积累,免疫缺陷患者愈来愈引起人们的关注。这类患者中的与疫苗有关病例和正常人中的与疫苗有关病例相比,有以下主要特点:

- 1.潜伏期长 32~120天[21],有的长达7个月[9]。正常人为7~27天。
- 2.慢性病程 临床病程持续60~90天[21]。正常人为急性病程。
- 3.排毒时间长 Wyatt[21]报告18~27个月。正常人一般4周左右。
- 4.发病率及死亡率高 正常人被脊灰病毒感染后,只有0.1~1%的人发生麻痹,而免疫缺陷患者则高达6%。CDC[9]调查了195例脊灰,19例死亡(占10%),免疫缺陷患者中与疫苗有关的病例死亡率猛增至43%。

分离毒株的抗原特征分析

从与疫苗有关病例分离的脊灰病毒需进行抗原分析,以区别类疫苗株或野毒株确定病源。

一、迄今常用实验方法

1.温度特征[22] 比较病毒在不同温度下的复制

能力(在高温时,野毒株繁殖比疫苗株好)。

2.动力中和法[23] 比较病毒被同源和异源抗血清中和量的差别(抗血清中和同源病毒的速度较异源病毒快)。

3.改良的Wecker法[24,25] 比较病毒在加有抗Sabin株血清的琼脂复盖物中繁殖量——形成蚀斑数及其大小(平均出斑率野毒株出现更多突破,疫苗株繁殖易受抑制,同源株受到抑制较异源株大)。

4.琼脂凝胶扩散沉淀试验[26] 比较病毒和抗血清在琼脂中扩散形成特异沉淀线数(疫苗株的第一试验出现一条沉淀线,第二试验出现两条沉淀线,野毒株则出现相反的结果)。

5. Van Wezel试验[27] 抗Sabin株血清和野毒株血清加同型异株病毒吸收后去中和未知病毒(抗野毒株的吸收血清可中和野毒株,而不被抗Sabin株血清所中和,疫苗株的结果则相反)。

6.寡核苷酸(指纹图)分析[28] 评价被³²P标记的病毒寡核苷酸分段的聚丙烯酰胺凝胶双向电泳迁移图型(包括各型野毒株间区别在内的每一毒株均产生独特的迁移图型)。

二、毒株性质

WHO[10]从与疫苗有关病例分出76株脊灰病毒(包括从死亡病例中枢神经组织分出5株)都是类疫苗株。美国[8],报告15株,14株属类疫苗株,另一株未进行鉴定,随后累积资料表明[9],流行或输入病例多由野毒株引起,与疫苗有关的病例则是类疫苗株。其它人[15,16]也报告了相似的结果。由此进一步证明与疫苗有关病例的病原是经人肠道繁殖后发生突变(毒力回升)了的疫苗病毒。

结束语

疫苗有关病例发病率的三种表示法均系推算结果,故不能完全反映客观。疫苗用量和累积病例数愈少,其结果与客观差距愈大。接触病例比服苗病例多,前者病原以Ⅱ型多见,后者病原则以Ⅲ型为主。一般认为[4,17,29,30]Sabin Leon 12a₁b株在抗体产生、增长、遗传稳定性及肠道对再感染抵抗力等方面均较Ⅰ、Ⅱ型差。服苗病例常见于小儿,接触病例多见于成人,这与免疫规划及人群免疫状态相关联。在抗原特征试验方法上,过去所用方法特异性较差,而特异性较好的Van Wezel法、脊灰单克隆抗体中和法及指纹图应用时间尚短。活疫苗存在着一定的“危险”,但这种危险极小,只要使用得当,仍然是高

效、安全的疫苗之一。今后除提高疫苗质量及免疫率外,鉴于IPV和OPV各有利弊[2,31],故推荐[32]联合使用,但以OPV为主,而对感染高度敏感的人(包括免疫缺陷及其接触者),接受免疫抑制治疗的人,初次免疫的成人及外出旅行的人,推荐使用IPV。这样,可起到互补作用,不仅将减少“潜在危险”,而且在控制乃至消灭脊灰中行将发挥更大作用。尤其在热带国家。

参 考 文 献

1. Vaccine Administration Subcommittee: Japan J Med Sci Biol, 79: 227, 1966
2. Melnick JL: Bull WHO, 56: 21, 1978
3. WHO: Wkly Epidem Rec, 57: 305, 1982
4. Jagaya I et al: Bull WHO, 48: 547, 1973
5. Yofe J et al: Amer J Hyg, 76: 225, 1962
6. Henderson DA et al: JAMA, 190: 41, 1964
7. WHO: Bull, WHO, 53: 319, 1976
8. Schonberger LB et al: Amer J Epidem, 104: 202, 1976
9. CDC: Presented at International Symposium on Poliomyelitis Control, Washington DC March 14-17, 1983 (Symposium documents)
10. WHO: Wkly Epidem Rec, 57: 345, 1982
11. Tukatsu T et al: Bull WHO, 49: 129, 1973
12. Assaad F: Presented at the WHO Consultative Group on poliomyelitis Vaccine, Geneva, 19-21 April, 1982
13. Ørstavik I et al: Bull WHO, 45: 733, 1971
14. Smith JNG et al: J Hyg, 81: 155, 1978
15. Stolley PD et al: Lancet, 1: 661, 1978
16. Swanson PD et al: JAMA, 201: 771, 1967
17. 姜述德(译文): 医学生物资料选编第二期, 第15页, 1973
18. Roebuck MO: Report from Dr Roebuck MO, Virus Reference Laboratory Central Public Health Colindale, London NW95 HT
19. Furesz J: Presented at International Symposium on Poliomyelitis Control, Washington DC March 14-17, 1983 (Symposium documents)
20. Saulsbury FT et al: J Pediatrics, 86: 868, 1975
21. Wyatt HV: J Inf Dis, 128: 802, 1973
22. Sabin AB: Perspect Virol, 11: 90, 1961
23. McBride WD: Virology, 7: 45, 1959
24. Nakano JH et al: Amer J Hyg, 75: 363, 1962
25. Plotkin SA et al: Virology, 15: 473, 1961
26. Chumakov MP et al: Arch Ges virusforsch, 46: 61, 1974
27. Van Wezel AL et al: Intervirology, 11: 2, 1979
28. Nottay BK et al: Virology, 108: 405, 1981
29. Gelfand HM: JAMA, 184: 948, 1963
30. Yoshii K et al: J Biol Standar, 7: 169, 1969
31. Melnick JL: Develop in Biol Standar, 47: 265, 1980
32. Nightingale EO: N Eng J Med, 297: 249, 1977