

## • 综 述 •

## 麻疹病毒与麻疹疫苗

戴 斌

麻疹曾经是一种十分可怕的疾病,用疫苗前其发病率及病死率经常是儿童传染病的首位。自从1965年我国麻疹疫苗研制成功以后,由于疫苗安全有效,深受欢迎,凡是认真接种的地方均收到明显效果。按用疫苗前发病率、病死率及致残率计算,30年来我国已有数亿儿童避免了发病,有数百万人避免了因患麻疹引起的死亡,有数十万人避免了因麻疹引起的终生致残。此成绩的取得有赖于科研、生产及防疫各方面人员的共同努力。在当今世界上作为发展中国家能有本国的毒种和生产工艺,每年提供上亿人份安全有效的疫苗,保护了我国儿童的健康生长,这一成绩是举世瞩目的。

随着科学的不断发展,对麻疹病毒的认识及对麻疹疫苗的要求均有新的进展,本文仅对麻疹病毒变异情况、新型麻疹疫苗的研究及麻疹流行病学方面的一些问题作简单介绍。

**一、麻疹病毒的变异:**麻疹是由病毒引起的已是一个古老的故事。但是,只有在1954年Enders等分离出第一株麻疹病毒以后,对其生物学性状才可能进行研究。40年来对麻疹病毒的生物学性状的认识不断深化。早年认为,麻疹病毒是一种抗原性单一而稳定的病毒。病毒表面的血凝素(HA)及血溶素(HL)是主要的保护性抗原,HL抗原具有融解细胞膜,形成融合巨细胞等功能,但该HL抗原十分脆弱,容易被多种理化因素所破坏,至今任何灭活病毒的方法均能破坏HL抗原的活性。因此,麻疹灭活疫苗不能产生理想的免疫力。不仅如此,接受过灭活疫苗的人当再接触麻疹野病毒时可能产生临床严重的异型麻疹。因而我国于60年代初就停止了对灭活麻疹疫苗的研究。

最先发现麻疹病毒有变异是一种特殊的临床病例亚急性硬化型全脑炎(SSPE)。1981年有人发现SSPE患者有高于普通麻疹患后数十倍的体液抗体,经进一步检查后确定该病是由麻疹病毒引起的。但

长期分离不到麻疹病毒,后来发现该患者体内的麻疹病毒的M抗原变异,在合成过程中呈游离状态不能折叠与核衣壳结合,因而不能形成完整的病毒颗粒而释放到细胞外,只能细胞间扩散,因此SSPE患者体内虽有高滴度抗体但不能终止感染<sup>[1]</sup>。上述麻疹病毒的变异属病理性的,在特定条件下形成。由于SSPE极罕见,因此,并未引起足够的重视。

80年代初,麻疹病毒单克隆抗体研制成功,对了解不同毒株间抗原性的差异有了进一步的手段。Meulen等<sup>[2]</sup>用21株单抗与7株麻疹病毒分别进行中和、血抑、血溶抑制及酶联等试验分析后发现,不同麻疹病毒株之间有明显区别。Norrby等<sup>[3]</sup>用不同的麻疹病毒单抗测定5株不同来源的麻疹病毒时,通过免疫沉淀及血清学分析,亦发现抗原成分间的不同。

随着分子生物学技术的日益深入与普及,对麻疹病毒的变异有了进一步的认识,1991年有人报道在分析编码N蛋白C末端155个氨基酸的455个核苷酸时,可将16株麻疹病毒按分离的不同时间及地点分为4个群<sup>[4]</sup>。1992年在北京召开的中日病毒学会上Sakata报道了日本1983~1990年从4个地区分离出的44株麻疹病毒的变异情况,从其血凝素抗原电泳迁移率来看可分为三种:L(82K),M(80K),S(78K)。1983、1984年分离出的麻疹病毒均为S型,而1988~1990年分离的均为M或L型<sup>[5]</sup>。美国Rota等<sup>[6]</sup>将1977~1989年分出的麻疹野病毒与Moraten疫苗株进行比较后发现近年流行株的血凝素抗原的基因变化较大,有54~56个核苷酸发生了变异,导致18或19个氨基酸变异,这些变化主要集中在5个糖基化区,最主要的是第416位的变异,形成了一个新的糖基化区。Jun Sheng等<sup>[7]</sup>为了解麻疹病毒嗜神经性的变异情况,将一株无神经毒力的麻疹病毒在乳鼠脑内连续传代后获得了嗜神经性,当比较这2株病毒的全序列时,发现F基因有两处变化,造成了第178位及195位的氨基酸变异。综上所述,不论是自然界麻疹病毒的变异还是

实验室条件下的诱变,均可观察麻疹病毒的变异是客观存在的。因此我们应该更新观念,以往因为缺乏必要的手段。因而认为麻疹病毒抗原性单一而稳定的看法是有局限性的。

## 二、麻疹疫苗:

1. 我国麻疹疫苗现状及研究方向:我国的麻疹疫苗生产已有 30 年的历史,在此期间,质量在不断的改进和提高,特别要提到的有两点,第一是 1985 年全国停止了液体疫苗生产,全部改为冻干疫苗,从此结束了前 20 年由于液体疫苗质量不稳定造成的无效接种而引起的流行病学紊乱。第二是从 1988 年开始对麻疹疫苗必须通过稳定性试验,这一要求不仅大大提高了疫苗质量而且与 WHO 规程接轨。近 2 年各生物制品研究所对制备疫苗最主要的原材料——鸡胚的质量进行了改进,来自 SPF 鸡群的鸡胚进一步提高了麻疹疫苗的质量水平。现用疫苗在安全有效两方面均是比较理想的。但是从更高的角度来要求,从消灭麻疹这一目标来衡量,有些问题还需要研究并加以解决,如小月龄婴儿免疫与母传抗体干扰问题,进一步提高疫苗耐热性问题,再免疫的实施及效果问题等。为解决上述这些问题,新型疫苗的研究是必须考虑的。

2. 新型麻疹疫苗的研究现状:1993 年 5 月在成都召开的生物制品学术年会上,朱既明教授传达了不久前在意大利召开的关于控制麻疹策略国际会议的内容。其中对新型麻疹疫苗的研制应达到以下要求:应该能给小于 4 月龄幼婴儿免疫;免后能同时产生体液抗体及细胞介导免疫;不应引起严重的免疫抑制作用;不应产生异型麻疹;并且可用其再次接种加强免疫。显然,这些要求均是针对上述的一些问题而提出的。

当前正在研究的并为 WHO 或 CVI 支持的新型麻疹疫苗有荷兰 RIVM 的 ISCOM 疫苗,ISCOM 是 1984 年瑞典 Morein 等首先报道的免疫刺激复合物,已证明用这种新型佐剂制备的麻疹疫苗可以克服母传抗体的干扰,因而有希望用于小月龄婴儿的免疫<sup>[8]</sup>。目前该疫苗还在实验室研究阶段。另一类是载体疫苗,正在研究的有用痘类病毒、BCG 及腺病毒等作载体者,其中进展比较深入的是用金丝雀痘病毒为非复制性载体的基因疫苗。该疫苗已在麻疹抗体阳性的成年人中进行一期临床试验,并与 Schwarz 疫苗株进行了比较,下一步将给 12~15 月龄小儿注射。初步印象是该疫苗主要诱生细胞介导免疫,而体液抗体滴度偏低。至于在有母传抗体的幼

婴中是否可免疫成功尚待进一步研究。另一类新型疫苗是亚单位疫苗,有人提出设想用亚单位疫苗初免可望逃避母传抗体的干扰,随后再用减毒活疫苗加强的方案。关于疫苗的剂型提出有微胶囊疫苗、载体疫苗、联合疫苗及口服疫苗等。总之,随着对麻疹病毒变异的发现,对麻疹流行中一些新特点的认识,世界上不少实验室又激起了对麻疹病毒及麻疹疫苗再次研究的兴趣。研究的近期目标是提高疫苗的免疫原性,使小婴儿早获免疫,远期目标是要生产出一种全新的,能给出生后一个月婴儿接种(注射或口服)的,有效的麻疹疫苗。

## 三、麻疹流行病学中的几个问题:

1. 麻疹疫苗的免疫覆盖率问题:我国 EPI 疫苗的计划免疫接种率要求分三步,分别于 1989、1993 及 1995 年按省、县及乡达到 85%。这一要求对促进我国计免工作起到积极推动作用。但是,不要误认为对这几种疾病的免疫覆盖率只要达到 85% 已够了。也不等于这几种疾病的免疫覆盖率的要求是相同的。1993 年 WHO 已明确提出:“麻疹疫苗的免疫覆盖率必须按最基层地区计算至少达到 90% 以上<sup>[9]</sup>。如果要阻止麻疹病毒在人群中传播,则要求更高的免疫覆盖率”。这一决定是完全正确的,国内外已有很多资料证明,由于麻疹病毒对人传染性极强,易感者一旦接触野病毒基本上均为显性感染的特点,进一步控制麻疹发病要求更高的免疫覆盖率。这给消灭麻疹带来更为艰难的任务。

2. 初免与再免的效果:由于麻疹病毒在免疫学方面的特点,它能在人体免疫系统的多种细胞中生长繁殖,这种广泛而深入的感染使接种疫苗者获得极牢固的免疫力<sup>[10]</sup>。研究资料证明,麻疹疫苗初免成功后其免疫力可持续 15 年以上,在此期间用目前常规疫苗给予再接种并不能引起加强免疫的作用<sup>[11]</sup>。这也正反映了初免成功后的持久性效果。但是,从群体来说,由于每年都有一定比例人群因漏种、母传抗体干扰及各种原因引起的无效接种,由这些人形成的易感人群逐年在积累。为了减少易感人群,初免后隔若干年进行再接种的主要作用是补漏而不是加强免疫,明确这点有利于避免盲目的复种。

3. 接种麻疹疫苗后的反应:众所周知,常规麻疹疫苗接种后的反应是轻微的,仅 5%~10% 的人于接种后一周左右发生一过性发热及皮疹。近几年来,为了克服小月龄婴儿接种时母传抗体的干扰,于 80 年代末,文献报道了用高滴度的 EZ 麻疹疫苗给小月龄婴儿接种,认为可克服母传抗体而获免疫成

功。该措施得到 WHO 的推荐,但是,在 90 年代初发现这些免疫儿童有晚期病死率升高的现象。WHO 立即表明不应再使用这种疫苗<sup>[12]</sup>。1994 年最新的研究资料表明,EZ 株的某些生物学性状与麻疹野病毒相似。作者比较了 EZ (Edm-Zagrab) 及 EM (Edm-Moraten) 2 株疫苗并与麻疹野病毒作对比,结果表明,EZ 株在人工感染人白血球的多种免疫性状均与野病毒的表现极相似,而 EM 株则明显不同。因此认为,上述晚期病死率升高的问题是与 EZ 疫苗的特性有关<sup>[13]</sup>。看来对不同疫苗株的性状还有更深入的必要。

4. 轻型麻疹问题:在麻疹疫苗问世前,为了保护体弱小儿暂时免于感染可以注射母血或  $\gamma$  球蛋白,如注射得早、剂量足够时,该小儿受被动免疫保护而免于发病,如注射时间太晚或剂量不足,则只能延长潜伏期、减轻症状。在接种疫苗时代,是否会出现轻型麻疹的问题,一直受到学者们极大的关注,但资料极少。1985 年在我国某研究基地内的一次麻疹流行中,观察到 4 例免疫史清楚的轻型麻疹病例,其临床特征为一过性低热、轻度卡他及少量皮疹,全身情况良好,可坚持上学,经血清学及流行病学结合临床诊断为轻型麻疹。轻型麻疹的出现说明患者经疫苗免疫后虽已不能完全抵御麻疹野病毒的侵袭,但仍保留一定的抵抗力,因此病毒在体内只能有限繁殖。由于麻疹疫苗免疫后具有持久的免疫力,一些 HI 抗体已降到多年测不出的人在密切接触野病毒后仍有极强的抗病能力,因此轻型麻疹是极少见的。在缺乏血清学诊断的情况下把一些出疹病人当成轻型麻疹是不妥的。

### 参 考 文 献

- Hall WW, Choppin PW. Measles-virus proteins in the brain tissue of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *New Engl J Med*, 1981, 304 (19) : 1152.
- Meulen VT, Loffler S, Carter MJ, et al. Antigenic characterization of measles and SSPE virus haemagglutinin by monoclonal antibodies. *J Gen Virol*, 1981, 57(2) : 357.
- Norrby E, Chena SN, Togashi T, et al. Five measles virus antigens demonstrated by use of mouse hybridoma antibodies. *Arch Virol*, 1982, 71(1) : 1.
- Taylor MJ, Godfrey E, Baczko K, et al. Identification of several different lineages of measles virus. *J Gen Virol*, 1991, 72(1) : 83.
- Sakata H, Kobune F, Takeshi A, et al. Variation of measles virus observed during an 8-year period in Japan. Theses of the 1st China-Japan International Congress of Virology, 1992. 81.
- Rota JS, Hummel KB, Rota PA, et al. Genetic variability of the glycoprotein genes of current wild-type measles virus. *Virology*, 1992, 188 (1) : 135.
- Sheng J, Watanabe M, Tanaka Y, et al. Nucleotide sequence of neurovirulent measles virus. Theses of the 1st China-Japan International Congress of Virology, 1992. 78.
- WHO Document. Measles control—a global battle in progress recommendations for the remainder of the decade. WHO EPI update, 1993 February.
- Katz SL, Gellin BG. Measles vaccine: Do we need new vaccines or new programs? *Science*, 1994, 256(17) : 1391.
- Dagan R. Cellular immunity and T-lymphocyte subsets in young children with acute measles. *J Med Virol*, 1987, 22(2) : 175.
- Dai Bin, Chen Zhihui, Liu Qichang, et al. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine. *Bull WHO*, 1991, 69(4) : 415.
- Garenne M, Leroy O, Beau JP, et al. Child mortality after high-titer measles vaccines: Prospective study in Senegal. *Lancet*, 1991, 338 (8772) : 903.
- Wyde P, Attibele NR, Kemp WL. Infection of leucocytes by measles vaccine viruses Edmonston-Zagreb and Enders-Moraten has different consequences: potential mechanism for increased vaccine efficacy or aberrant activity in field trials. *Vaccine*, 1994, 12(8) : 715.

(收稿: 1995-11-13 修回: 1995-12-20)