

国产新型人用狂犬病疫苗临床观察及免疫学效果评价

刘增顺 郑海发 董关木

1994 年后 ,我国部分狂犬病疫苗的生产厂家在中国药品生物制品检定所的倡议下 ,开始研究纯化狂犬病疫苗 ,现完成新药临床观察的有十余家企业。笔者就这些疫苗的临床效果进行综合评价。

1. 纯化原代地鼠肾细胞狂犬病疫苗 近几年来我们对已完成的 9 家企业的 9 批纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗的临床观察进行综合分析。这些临床研究由中国药品生物制品检定所主持 ,邀请地方防疫站参加现场工作 ,人体血清抗体水平测定和总结由中国药品生物制品检定所完成。这 9 批疫苗除第 9 号为未加佐剂疫苗 ,其余均为加入氢氧化铝佐剂的疫苗。临床研究受试人群基本上随机选择 ,不分性别年龄。有的临床研究依新药临床批件要求设立对照组 (多为法国产 Vero 细胞狂犬病疫苗 ,商品名维尔博)。研究一般分两阶段 ,第一阶段注射少量受试者 ,观察无严重的副反应 ,再进行第二阶段的扩大观察。第二阶段通常分 3 组即全量组、减半剂量组和大人群众体观察组 ,前两组采血测定免前和免疫最后一针 2 周后的人血清抗狂犬病抗体水平 (每组的 30 人)。大人群众体观察组不采血 ,只观察副反应。人血清抗体阳转标准为 WHO 规定的 ≥ 0.5 IU/ml ,低于此值则为阴性。

受试者注射疫苗采用 5 针法或 3 针法。5 针法 ,即暴露后免疫程序 ,指在第 0 (当天)、3、7、14 和 28 d 注射疫苗。3 针法 ,即暴露前免疫程序 ,指在第 0、7 和 28 d 注射疫苗^[1]。现场观察人员在每个受试者注射疫苗后的 12、24、48 h 甚至 72

h 观察并详细记录副反应。副反应分全身和局部反应。

9 批 按不同厂家产品编号)纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗的副反应率和人体中和抗体水平及阳转率见表 1 和表 2。

(1) 安全性 在观察中未发现中、重度反应 (表 1)。国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗的副反应率在 0% ~ 31.5% ,扩大人群观察后副反应率为 0.9% ~ 21.7% ,而对照组维尔博疫苗为 16.7% ~ 33.3%。结果显示国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗的副反应率同于甚至低于目前先进的 Vero 细胞狂犬病疫苗。我们观察到疫苗的效价增加 ,副反应亦有增加的趋势 ,如 1 号和 6 号疫苗。再如 2 号和 3 号的对照品维尔博疫苗效价高 ,则其副反应率也高于其他两组维尔博受试者。另一方面 ,高效价苗随剂量减半其副反应率也下降 ,如 1、5、6、7 号 ,但低效价疫苗其副反应率并不随剂量减半而降低 ,显示当疫苗效价达到一定程度后 ,增加抗原量则副反应率提高。疫苗的免疫程序不同其副反应亦不同 ,5 针免疫使受试者接受的抗原频率和总量增加 ,其副反应率似乎高于 3 针免疫组。我们还发现国产纯化地鼠肾细胞疫苗在多数情况下其副反应以局部反应为多。

9 号疫苗为不加佐剂的疫苗 ,其对照组疫苗为同批号补加氢氧化铝佐剂的疫苗。9 号疫苗副反应率在 0% ~ 8.3% ,远远低于其同批加佐剂的对照组的 35.9% ,显示氢氧化铝佐剂是国产狂犬疫苗产生副反应的重要因素之一。

以上 1 ~ 9 号疫苗若去除主观因素 ,其副反应的临床指

表1 不同厂家人用纯化狂犬病疫苗(地鼠肾细胞)副反应率

厂家 编号	对照疫苗			国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗					
	疫苗 名称	免疫 针数	副反应率 (%)	全量组		半量组		大人群众体(全量)	
				免疫针数	副反应率(%)	免疫针数	副反应率(%)	免疫针数	副反应率(%)
1	维尔博	3	16.7	(5)	17.6(20.6)	5	(11.8)	(3)	(9.5)
2	维尔博	3	33.3	(5)	23.0(30.0)	5	30.0	3	8.5
3	维尔博	3	30.3	(5)	20.0(25.7)	5	30.0	3	9.9
4	维尔博	3	21.2	(5)	18.9(14.3)	5	14.3	3	7.1
5	-	-	-	(5)	0.0(13.3)	5	10.0	5	8.2
6	-	-	-	(5)	0.0(31.5)	5	12.5	3	21.7
7	-	-	-	(5)	15.0(10.0)	5	6.9	3	0.9
8	-	-	-	(5)	15.0(5.7)	5	5.7	3	4.8
9	*	5	35.9	(5)	0.0(8.3)	-	-	5	5.6

注 :- 表示未设立 ,括号内数字为疫苗二期免疫针数和副反应结果 ,副反应是指排除主诉临床上可测到与客观反应指征(如发热、晕厥、皮疹、红肿、硬结等);* 为同批号加佐剂疫苗

表2 不同厂家人用纯化狂犬病疫苗(地鼠肾细胞)抗体水平及阳转率

厂家 编号	对照疫苗				国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗					
	疫苗 名称	免疫 针数	抗体 GMT (IU/ml)	阳转率 (%)	全量组			半量组		
					免疫 针数	抗体 GMT (IU/ml)	阳转率 (%)	免疫 针数	抗体 GMT (IU/ml)	阳转率 (%)
1	维尔博	3	17.7	100.0	3(5)	24.2(39.78)	100.0(100.0)	(5)	(19.9)	(100.0)
2	维尔博	3	11.3	100.0	3(5)	9.8(9.3)	100.0(100.0)	(5)	(7.4)	(100.0)
3	维尔博	3	9.7	100.0	3(5)	12.0(5.7)	100.0(100.0)	(5)	(4.2)	(100.0)
4	维尔博	3	17.8	100.0	3(5)	15.2(18.7)	100.0(100.0)	5	19.8	100.0
5	维尔博	-	-	-	5	22.7	100.0	(5)	(22.0)	(100.0)
6	维尔博	-	-	-	5	15.5	100.0	5	11.5	100.0
7	维尔博	-	-	-	5	35.2	100.0	5	31.4	100.0
8	维尔博	-	-	-	5	10.8	100.0	5	10.7	100.0
9	*	5	0.1,1.2,16.5**	8.1,59.5,100.0**	5	0.4,2.3,17.5**	45.2,100.0,100.0**	-	-	-

注:同表1;* * 分别表示第一针后 7、14、45 d 采血

征率为 0%~1.4% ,而对照组为 0%~3.3% ,9 号对照组为 12.8%。

(2)有效性 国产纯化疫苗 3 针免疫中和抗体 GMT 水平在 9.8~24.2 IU/ml(1~4 号),对照组维尔博中和抗体 GMT 在 9.7~17.8 IU/ml(表 2),表明国产纯化地鼠肾细胞狂犬疫苗在对人体保护水平上与先进的 Vero 细胞狂犬病疫苗持平或略优。国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗 5 针免疫的中和抗体 GMT 为 5.7~39.8 IU/ml。所有国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗阳转率均为 100%。

不同批号纯化疫苗效价高者,中和抗体 GMT 亦增高(但并不平行)。同一批纯化疫苗减半量免疫后(除 1 号外),其中和抗体 GMT 并未明显降低。说明中和抗体 GMT 随疫苗效价变化而同向变化。但并不平行变化(即不呈线性关系),同一批疫苗其 5 针免疫和 3 针免疫在最后一针免后两周其人体中和抗体水平基本上达到相同水平,但其抗体产生的快慢应有差别。9 号疫苗为不加佐剂疫苗,其中和抗体 GMT 升高和阳转较加佐剂疫苗来得早。故无佐剂狂犬病疫苗可使人更早获得保护。

2.纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗 我国现在申报的 Vero 细胞狂犬病疫苗其生产毒种为两株:1~3 号疫苗采用传统的 aG 株经适应 Vero 细胞而来。4、5 号疫苗的生产毒株,系为中国药品生物制品检定所提供的 CTN-1 Vero 细胞适应株^[2,3]。

(1)安全性 国产纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗副反应率 0%~39.4% ,对照组维尔博副反应率 0%~43.0% ,基本持平或略优(表 3)。除 2 号疫苗外,其他疫苗半量组副反应明显低于全量组。就不同免疫程序比较而言,3 针免疫副反应低于 5 针免疫。除 4 号外,国产纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗的局部反应高于全身反应。4 号疫苗与其他 4 批疫苗不同之处在于 4 号疫苗为无佐剂冻干疫苗。因无佐剂,故 4 号疫苗局部副反应率低于全身副反应率,且在五批疫苗中副反应率较低。

(2)有效性 所有国产纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗在最后一针免疫后 2 周抗体阴转率均为 100%。国产疫苗中和抗体

GMT 在 2.9~17.4 IU/ml,对照组维尔博在 2.1~12.4 IU/ml ,国产疫苗略优(表 4)。国产纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗中和抗体 GMT 似乎与免疫疫苗剂量关系不大,而与免疫针数有关。其似乎随免疫疫苗剂量降低不显著,而随免疫针数的减少而减少。

表3 不同厂家人用 Vero 细胞狂犬病疫苗副反应率

厂家 编号	对照疫苗			国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗					
	疫苗 名称	免疫 针数	副反 应率 (%)	全量组		半量组		大人群(全量)	
				免疫 针数	副反应 率(%)	免疫 针数	副反应 率(%)	免疫 针数	副反应 率(%)
1	维尔博	3	0	3(5)	0(36.2)	(5)	(14.0)	(3)	(8.1)
2	-	-	-	3(5)	38.1(26.3)	(5)	(27.5)	(3)	(26.9)
3	-	-	-	3(5)	15.0(28.6)	(5)	(17.1)	(3)	(4.8)
4	维尔博	5	11.8	5	9.4	5	2.9	5	19.2
5	维尔博	5	43.0	5	39.4	5	27.3	5	7.9

注:同表 1

3.与国外同水平疫苗比较:人二倍体狂犬病疫苗(HDCV)1974 年开始小量使用,至 80 年代注射剂量已超 600 万人份,据调查发现接种后无严重副反应,局部反应轻,严重反应很少发生。但最近几年,美国发现注射 HDCV 后出现一种全身性变态反应。Droesen 等(1986 年)报告,220 名 2 年前接种 HDCV 者在加强注射 1 针后 3~13 d,10.2% 的人发生免疫复合性变态反应。另有报告在接受加强免疫的 962 人中有 67 人(7%)发生类似的全身性变态反应。德国埃林大学医学院 WHO 合作中心、慕尼黑大学等 6 个单位^[4]对 88 例健康志愿者接种鸡胚细胞狂犬病疫苗(PCEC)后全身和局部副反应分别为 16.4% 和 15.1%。另外,Soheiermann 等^[5]报道 219 例接种 PCEC 的局部副反应达 35%。

本文所列维尔博对照组副反应率为 0%~43% ,其中全身反应 0%~27.3% ,局部反应为 0%~30.3%。而国产纯化地鼠肾细胞狂犬病疫苗和纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗副反应率分别为 0%~31.5% 和 0%~39.4% ,两者的全身和局部副反应分别为 0%~23.3%、0%~31.5% 和 0%~18.2%、0%~38.1%。未发现变态反应和其他严重反应。由此可见,我

国的两种纯化狂犬病疫苗其安全性是可靠的。国产纯化狂犬病疫苗与国际先进疫苗的免疫有效性比较具有相同的有效性。

4. 评价 我国自行研究的人用纯化狂犬病疫苗(地鼠肾细胞)和人用 Vero 细胞狂犬病疫苗在疫苗的生物学特性方面具有很好的安全性和有效性,基本上达到了国际先进疫苗的

水平。这也与我国目前的发展水平相适应。新疫苗对狂犬病暴露相关人群的用药安全有效有了更大保障,使我国的人用狂犬病疫苗水平大大向前迈进了一步。我们相信随着生产厂家的 GMP 认证,SPF 地鼠的应用或 Vero 细胞微载体培养的应用,国产人用狂犬病疫苗必将达到世界先进水平。

表4 不同厂家人用 Vero 细胞狂犬病疫苗抗体水平及阳转率

厂家 编号	对 照 疫 苗						国产 Vero 细胞狂犬病疫苗					
	疫苗 名称	疫苗 效价 (IU/剂)	免疫 针数	抗体 GMT (IU/ml)	阳转率 (%)	疫苗效价 (IU/剂)	全量组			半量组		
							免疫 针数	抗体 GMT (IU/ml)	阳转率 (%)	免疫 针数	抗体 GMT (IU/ml)	阳转率 (%)
1	维尔博	3.9	3	2.1	100.0	7.7	3(5)	2.9(4.4)	100.0(100.0)	(5)	(5.3)	100.0
2	-	-	-	-	-	7.5	5	3.1	100.0	5	5.3	100.0
3	-	-	-	-	-	10.6	5	17.4	100.0	5	16.4	100.0
4	维尔博	无资料	5	12.4	100.0	7.0	5	15.4	100.0	5	5.9	100.0
5	维尔博	8.8	5	10.0	100.0	4.3	5	10.5	100.0	5	6.0	100.0

注:同表1

参 考 文 献

- WHO. Requirements for rabies vaccine for human use. In WHO export committee on biological standardization. WHO Technical Report Series, No. 658. Geneva, WHO, 1981. 368.
- 李宏玲, 李河民, 俞永新, 等. 狂犬病毒在 Vero 细胞上的传代适应. 生物制品学杂志, 1989 2: 22-25.

- 董关木, 刘增顺, 严子林, 等. 狂犬病毒 CTN-1 株在 Vero 细胞上的适应传代研究. 微生物学免疫学进展, 1995 23: 82-85.
- 张云兰. 狂犬疫苗致变态反应 81 例分析. 济宁医学院学报, 1995, 18: 68-69.
- Scheiermann N, Bear J, Hiffenhaus J, et al. Reactogenicity and immunogenicity of the newly developed purified chick embryo cell (PCEC) - rabies vaccine in man. Zbl Bakt Hyg A, 1987 265: 439-450.

(收稿日期 2000-10-07)