

· 现场调查 ·

A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗在 C 群流脑暴发中应急接种效果的研究

龚健 李翠云 董柏青 黄景枝 权怡 陆万专 罗成慧 毛伟成 廖和壮
方锦嵩 崔莹林 谢贵林 吴兴华 蓝荣伟

【摘要】 目的 报告 A + C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(A + C 群 MPV)在 C 群流行性脑脊髓膜炎(流脑)暴发疫情中应急接种的安全性、免疫原性和保护效果。**方法** 在 2002 年广西来宾市发生 C 群流脑局部暴发接种 A 群 MPV 人群中约 6 周后应急接种 A + C 群 MPV,观察接种对象局部和全身反应。选择疫点人群 71 人和非疫点人群 43 人于应急接种前和接种后 1 个月采血,用 ELISA 检测脑膜炎球菌 C 群和 A 群多糖抗体 IgG。随访接种人群流脑发病情况至免疫后 5 年。**结果** A + C 群 MPV 应急接种率为 97%,接种后未观察到严重不良反应。疫点人群、非疫点人群、应急接种前 C 群抗体阴性者和阳性者的 C 群流脑抗体阳性率为 97.67% ~ 100%,几何平均浓度(GMC)为 30.81 ~ 37.44 $\mu\text{g/ml}$,各组人群抗体水平差异无统计学意义。流脑罹患率在及时接种学校(218.58/10 万)比不及时接种学校(705.72/10 万)减少 69.02%。接种人群随访 15 760 人年未发现流脑临床确诊病例。**结论** 国产 A + C 群 MPV 应急接种可成功扑灭 C 群流脑暴发疫情,与 A 群 MPV 仅间隔 6 周接种仍然安全,对易感人群可诱导产生高水平的特异性抗体,对已有抗体者可显著提高抗体水平,保护效果至少持续 5 年。

【关键词】 流行性脑脊髓膜炎;疫苗;应急接种;保护效果

Effectiveness of an immunization campaign with group A and C meningococcal polysaccharide vaccine in controlling an outbreak of group C meningococcal disease GONG Jian*, LI Cui-yun, DONG Bai-qing, HUANG Jing-zhi, QUAN Yi, LU Wan-zhuan, LUO Cheng-hui, MAO Wei-cheng, LIAO He-zhuang, FANG Jin-song, CUI Xuan-lin, XIE Gui-lin, WU Xing-hua, LAN Rong-wei. *Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China

【Abstract】 Objective To assess the safety, immunogenicity and efficacy of group A and C meningococcal polysaccharide vaccine (A/C MPV) in response to an outbreak of group C meningococcal disease. **Methods** A vaccination campaign with A/C MPV was prompted 6 weeks after the use of group A MPV in Laibin city, Guangxi, where an outbreak of group C meningococcal meningitis occurred in 2002. Vaccinees were observed for local and systemic reactions after the vaccination and followed up for the meningococcal disease for 5 years. Blood samples were collected from 71 people in the epidemic and 43 in the non-epidemic areas before and 1 month after the vaccination and examined by ELISA to detect IgG antibodies to group A and C polysaccharides. **Results** The vaccination coverage was 97%. No significant adverse reactions were observed. The positive rates of group C antibodies after vaccination was between 97.67% and 100% among the populations in the epidemic and non-epidemic areas, as well as among those negative and positive for group C antibodies prior to the vaccination. The geometric mean anti-C concentrations ranged 30.81 $\mu\text{g/ml}$ to 37.44 $\mu\text{g/ml}$, showing no significant difference between groups. The incidence rate of meningococcal disease in students with timely immunization (218.58/100 000) dropped by 69.02%, when compared to that in those with delayed immunization (705.72/100 000). No clinical cases were identified during the follow-up period of 15 760 person-years. **Conclusion** The vaccination campaign with the Chinese group A/C MPV seemed successful in controlling the group C meningococcal outbreak. The vaccine was shown to be safe even administered after the group A vaccine only 6 weeks apart. It could induce high levels of antibodies in vulnerable population and significantly increase antibody levels in seropositive individuals, thus providing a protection of at least 5 years.

【Key words】 Meningococcal meningitis; Vaccine; Vaccination campaign; Efficacy

作者单位:530028 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(龚健、李翠云、董柏青、权怡、廖和壮、方锦嵩、吴兴华);广西壮族自治区来宾市疾病预防控制中心(黄景枝、陆万专、毛伟成、蓝荣伟);海南省卫生学校(罗成慧);兰州生物制品研究所(崔莹林、谢贵林)

流行性脑脊髓膜炎(流脑)是起病急、病情发展快、病死率高的急性呼吸道传染病。长期以来我国流脑暴发以 A 群脑膜炎球菌为主要病原^[1], A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(A 群 MPV)成为我国流脑的主要预防控制措施^[2]。2001 年底,我国 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(A+C 群 MPV)获准上市^[3],其安全性和免疫原性良好^[4],但应急接种的现场效果不清楚。2002 年,我国 C 群流脑局部暴发首次出现在广西地区,在按惯例采取针对 A 群流脑的控制措施失败后,在国内首次采用国产 A+C 群 MPV 实施应急接种,本文报告该疫苗首次用于 C 群流脑暴发发现场应急接种的安全性、免疫效果和保护效果。

材料与方法

1. 疫情概况:广西来宾市良塘乡人口 3.6 万,乡政府所在地有 3 所学校(良塘第一、二中学和乡中心小学)。2002 年 1 月 13-26 日,该乡发生 6 例流脑临床病例,死亡 1 例,均为良塘第一中学学生且系 2001 年 12 月未接种 A 群 MPV 者。1 月 28 日至 2 月 3 日,在全县 1 岁以上人群重点是中小學生应急接种 A 群 MPV,1~15 岁人群接种率>90%,同时良塘第一中学学生实施预防服用磺胺类药物,此期间(1 月 28 日至 2 月 1 日)又发生 5 例流脑临床病例,1 例死亡,5 例中 4 例是良塘第一中学学生,其中 2 例是 2001 年 12 月 A 群 MPV 接种者,2 例在发病前已服磺胺类药物 2 d。2 月 4-24 日学生放寒假离校,该期间无流脑病例发生。2 月 25 日学生返校开学,3 月 1 日和 6 日又发生 3 例流脑临床病例,1 例死亡,其中 2 例(6 日发病)为乡中心小学学生,均为 1-2 月份初接种 A 群 MPV 者。3 月 9 日从 3 月份发病死亡病例血标本中分离培养出 C 群脑膜炎球菌,药敏试验显示该菌对磺胺类药物耐药,拟采用 A+C 群 MPV 应急接种控制疫情。鉴于疫情病例中 85.7% (12/14) 为良塘第一中学或乡中心小学学生,决定将乡政府所在地的全部 3 所学校人群作为目标人群。接种和随访工作获得学生本人及其家长或监护人同意。3 月 23 日实施 A+C 群 MPV 应急接种,目标人群接种率 97% (3077/3164 人)。接种部位为上臂外侧三角肌附着处,每人 1 剂,疫苗为卫生部兰州生物制品研究所生产,每剂含量 100 μg ,其中 A 群 MPV 和 C 群 MPV 各 50 μg 。

2. 研究对象:免疫原性分析选择良塘第一中学初中一年级曾发生 1 例临床病例且班内人数较多的

一个班全部学生作为疫点人群,选择未发生流脑疫情的良塘第二中学相同年级的一个班全部学生作为非疫点人群。两组人群平均年龄分别为 14.9 岁和 15.0 岁,应急接种 A+C 群 MPV 之前均无该疫苗接种史,A 群 MPV 最近一次接种时间分别是 2001 年 12 月 24 日至 2002 年 2 月 2 日和 2002 年 1 月 30 日,接种率分别是 96.1% 和 100%。于应急接种 A+C 群 MPV 前和接种后 1 个月无菌采集肘静脉血 2.5 ml,分离血清后置冰箱 -70℃ 保存。

3. 研究方法:

(1) 安全性观察:所有接种对象均进行接种登记,经知情同意后接种疫苗。于疫苗接种后 30 min、6 h、24 h、48 h、72 h 观察注射部位及全身反应,采用自动报告方式收集第 4-30 天任何不良反应事件。

(2) 实验室检测:采用 ELISA 检测血清标本中 C 群脑膜炎球菌多糖抗体 IgG 含量和 A 群脑膜炎球菌多糖抗体 IgG 含量。试剂采用北京绿竹生物技术有限责任公司生产的 A 群脑膜炎球菌多糖抗体(IgG)检测试剂盒(定量)和 C 群脑膜炎球菌多糖抗体(IgG)检测试剂盒(定量),操作步骤和血清抗体含量的计算严格按照试剂盒使用说明书进行。标本由相同人员在同一时期内检测,检测人员不了解分组情况。

(3) 保护效果观察:实施 A+C 群 MPV 接种后,对全部接种者随访流脑发病情况至 2007 年 5 月,以年计算流脑发病率和保护效果。

4. 病例诊断:参照《中华人民共和国国家标准流行性脑脊髓膜炎诊断标准和处理原则(GB 16884-1997)》,凡在冬春季节(12 月至次年 5 月)有发热、头痛、呕吐症状并有皮肤出血点(斑)和/或脑膜刺激征阳性,为临床确诊流脑病例;从脑脊液或急性期血液中分离到脑膜炎奈瑟菌者为确诊病例。

5. 统计学分析:因人体对脑膜炎奈瑟菌的血清抗体 $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 即有保护作用^[5],故本研究以血清抗体含量 $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 者作为阳性。经比较各组人群中抗体阳性率和几何平均浓度(GMC)在性别上的差异无统计学意义,故男女性合并统计。

结 果

1. 疫苗安全性:A+C 群 MPV 应急接种后 3 天内测量体温和随访,未观察到严重不良反应和与疫苗相关病例。接种期间和接种后也未接到过敏反应或接种部位感染的报告。

2. 免疫应答:人群中 C 群抗体阳性率和 GMC 在应急接种后分别为 98.25% 和 33.79 $\mu\text{g/ml}$ 。其中疫点人群的 C 群抗体阳性率 (98.59%) 和 GMC (34.60 $\mu\text{g/ml}$) 与非疫点人群 (97.67% 和 32.49 $\mu\text{g/ml}$) 的差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.1307$, $P = 0.717$; $t = 0.1994$, $P = 0.842$), 见表 1。

C 群抗体阴性者在应急接种后阳转率为 100% (60/60), GMC 由接种前 0.37 $\mu\text{g/ml}$ 升至 30.81 $\mu\text{g/ml}$; C 群抗体阳性者在接种后抗体浓度 ≥ 4 倍增长率为 64.81% (35/54), GMC 由 5.08 $\mu\text{g/ml}$ 升至 37.44 $\mu\text{g/ml}$, 与阴性者接种后的 GMC 差异无统计学意义 ($t = 0.637$, $P = 0.525$)。人群中 C 群抗体阳转或 ≥ 4 倍增长率合计为 83.33% (95/114)。

A 群抗体阳性率和 GMC 在 A + C 群 MPV 应急接种后 (94.74% 和 15.09 $\mu\text{g/ml}$) 均高于应急接种前, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.3333$, $P = 0.004$ 和 $t = 5.609$, $P = 0.000$), 见表 1; 但应急接种后 A 群抗体 GMC (15.09 $\mu\text{g/ml}$) 低于 C 群 (33.79 $\mu\text{g/ml}$) ($t = 4.803$, $P = 0.000$), 仅增加 38.90%。

3. 免疫保护效果: 良塘乡中心小学在 3 月上旬出现流脑病例后于当月应急接种 A + C 群 MPV, 之后未再出现病例, 该校流脑罹患率 (218.58/10 万, 2/915) 比 1 月中旬出现流脑病例后至 3 月才接种 A + C 群 MPV 的良塘第一中学罹患率 (705.72/10 万, 10/1417) 减少 69.02%。A + C 群 MPV 应急接种前 (2002 年 1—3 月上旬), 接种目标人群中流脑临床确诊病例 12 例, 罹患率 316.06/10 万。实施 A + C 群 MPV 应急接种后直至 2007 年, 接种人群共随访 15 760 人年, 未发现流脑临床确诊病例。

讨 论

我国流脑暴发在近几十年来一直以 A 群脑膜炎球菌为主要病原^[1], 接种 A 群 MPV 是我国流脑的主要防控措施。但此次疫情采取针对 A 群流脑

控制措施不能有效遏制疫情发展, 有 4/10 病例在接种 A 群 MPV 后抗体达到峰值时 (即接种后约 1 个月^[6]) 发病, A + C 群 MPV 则有效, 因此尽管仅从 1 例而不是全部病例分离到 C 群脑膜炎球菌, 但仍然认为此疫情应由 C 群脑膜炎球菌引起。

以往大规模现场研究证实, A + C 群 MPV 是安全的, 但这些是在间隔 A 群 MPV 接种半年以上至 3 年后接种 A + C 群 MPV 进行的观察^[6-8]; 而在间隔 A 群 MPV 接种约 6 周后接种 A + C 群 MPV 是否安全罕见报道, 这也是我们用该疫苗控制此疫情时只对重点人群而不像 A 群 MPV 那样大面积应急接种的原因之一。结果显示, 在这种特殊情况下接种 A + C 群 MPV 也是安全的。

本研究中, A + C 群 MPV 应急接种后, C 群抗体阳性率为 98.25%, 与该疫苗在国内其他地区观察结果 (97.92%) 相似^[9]; 疫点人群与非疫点人群之间、C 群抗体阴性者与阳性者之间均差异不大, 说明无论是否 C 群流脑疫点人群, 无论人群是否已因自然感染产生 C 群抗体, A + C 群 MPV 应急接种均能达到相同水平的免疫效果。

A + C 群 MPV 应急接种后, A 群抗体 GMC (15.09 $\mu\text{g/ml}$) 显著低于 C 群抗体 GMC (33.79 $\mu\text{g/ml}$) ($P = 0.000$), 与其他学者观察到的 A + C 群 MPV 接种后 A 群与 C 群抗体水平差异不大的结果不同^[4,9,10]。此外, A 群抗体 GMC 的增高幅度 (38.90%) 亦低于其他报道^[9,10], 这可能与本文中 A + C 群 MPV 与 A 群 MPV 间隔接种时间较短有关。但应急接种后 A 群抗体阳性率和 GMC 仍高于应急接种前 ($P = 0.0039$ 和 $P = 0.000$), 说明 A + C 群 MPV 间隔 A 群 MPV 6 周接种也能提高 A 群抗体水平, 但增幅不大。

良塘第一中学疫情发生于 1 月中旬至 2 月初, 由于一直未能分离到病原菌, A + C 群 MPV 因此未在疫情早期及时接种, 病例陆续发生达到 10 例, 罹

表1 A + C MPV 应急接种前后疫点人群和非疫点人群中抗体水平变化

人群	应急接种	C 群流脑抗体				A 群流脑抗体			
		检测人数	阳性例数	阳性率 (%)	GMC ($\mu\text{g/ml}$)	检测人数	阳性例数	阳性率 (%)	GMC ($\mu\text{g/ml}$)
疫点	前	71	43	60.56	2.12	71	61	85.92	9.32
	后	71	70	98.59	34.60	71	68	95.77	16.57
非疫点	前	43	11	25.58	0.61	43	37	86.05	9.07
	后	43	42	97.67	32.49	43	40	93.02	12.92
合计	前	114	54	47.37	1.28	114	98	85.96	9.22
	后	114	112	98.25	33.79	114	108	94.74	15.09

患率 705.72/10 万;乡中心小学疫情因迟于良塘第一中学,在校内刚出现 2 例病例时立即采样分离明确病原,及时实施了 A+C 群 MPV 应急接种,阻止了病例继续出现,由此该校罹患率为 218.58/10 万,比良塘第一中学减少了 69.02%。此后该乡持续 5 年未再出现流脑病例,提示 A+C 群 MPV 应急接种能有效控制疫情发展及其在该地区可能发生的扩大蔓延。

C 群 MPV 免疫效果与年龄关系密切,在 5 岁以上人群效果最好^[4,11]。澳大利亚在控制一起 1~10 岁儿童的 C 群流脑暴发中,采用 A+C 群 MPV (Mencevax AC, 史克公司)对 1~15 岁人群应急接种,接种后 6 个月 C 群多糖抗体阳性率为 78% (167/213);抗体阴性者平均年龄 7.5 岁,接受再次接种 6 个月后抗体阳性率为 78% (36/46)。接种后 1 年内接种者与未接种者仍有发病,疫苗保护率为 77%^[12]。本研究中疫苗接种后 C 群抗体阳性率 (97.67%~98.59%)和保护效果均高于上述报道,除疫苗质量外,可能与接种人群全部为 5 岁以上、接种后采样时间在抗体出现峰值的时间(即接种后 1 个月^[6])有关。

在国外,A+C 群 MPV 已成功用于控制 C 群流脑暴发^[12,13],是 WHO 推荐作为应急接种控制流脑暴发的疫苗之一^[14]。本研究结果表明,国产 A+C 群 MPV 应急接种也可成功扑灭 C 群流脑暴发疫情,且接种时间间隔 A 群 MPV 仅 6 周仍然安全,对易感人群可诱导产生高水平的特异性抗体,对已有抗体者可显著提高抗体水平,保护效果至少持续 5 年。

参 考 文 献

[1] 李军宏,王晓军,梁晓峰. 我国流行性脑脊髓膜炎的流行概况

和预防控制. 疾病监测, 2005, 20(4): 169-170.

- [2] 彭文伟. 传染病学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 125-132.
- [3] 兰州生物制品研究所. 接种一针同时预防由 A 群和 C 群引起的脑膜炎. 华南预防医学, 2002, 28(5): 11.
- [4] 崔萱林, 曹俊, 杨明, 等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的制备及其接种人体后的血清学效果. 微生物学免疫学进展, 2001, 29(2): 18-21.
- [5] 卢锦汉, 章以浩, 赵铠. 医学生物制品学. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 372-385.
- [6] 何莉, 李荣成, 李亚南, 等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性研究. 中华流行病学杂志, 2007, 28(5): 422-425.
- [7] 董柏青, 叶强, 崔萱林, 等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性评估. 中华流行病学杂志, 2007, 28(5): 417-421.
- [8] 李万军, 胡红安, 杨明, 等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性观察. 中国计划免疫, 2007, 13(3): 210-211.
- [9] 张晓春, 蔡军, 王杰. 成都市健康人群流脑 A 群和 C 群抗体水平监测及 A+C 群流脑疫苗免疫效果分析. 现代预防医学, 2007, 34(4): 822-824.
- [10] 王晓萍, 靳玉惠. 合肥市 18~25 岁健康人群流脑免疫水平及 A+C 流脑疫苗免疫效果检测分析. 安徽预防医学杂志, 2005, 11(4): 193-194.
- [11] Gonzalez EJ, Garcia CL, Alcaide Jimenez JF, et al. Efficacy of the meningococcal vaccine from group C capsular polysaccharide. Rev Esp Salud Publica, 1997, 71(2): 103-126. PMID: 9546855 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- [12] Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, et al. Control of group C meningococcal disease in Australian Aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. Lancet, 1995, 346: 20-23.
- [13] Masterton RG, Youngs ER, Wardle JC, et al. Control of an outbreak of group C meningococcal meningitis with a polysaccharide vaccine. J Infect, 1998, 17: 177-182.
- [14] 王真行, 史久华. WHO 关于脑膜炎球菌疫苗的意见书. 国外医学 预防、诊断、治疗用生物制品分册, 2003, 26(3): 108-111.

(收稿日期: 2008-01-31)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊 2008 年开始实行网上在线投稿

《中华流行病学杂志》自 2008 年 1 月 1 日起启动网上投稿平台。投稿网址: <http://zhlx.medline.org.cn> 各位作者可登录本网站注册后即可在线投稿。单位介绍信请从邮局寄出, 来稿需付稿件处理费 20 元/篇(邮局汇款), 凡未寄单位介绍信和稿件处理费者, 本刊将对文稿不再做进一步处理, 视为退稿。新的网上投稿平台可以做到: ①投稿过程一步到位, 稿件处理进程一目了然; ②随时在线查询稿件处理情况; ③缩短稿件处理时滞; ④避免稿件寄失, 退修后作者修回不及时, 编辑部送审时间过长等弊端。

本刊编辑部