

【论著】

冻干人用狂犬疫苗接种后安全性和免疫原性结果分析

李帆¹, 吕强¹, 祝小平¹, 王戈², 周兴余¹

[摘要] 目的 评价冻干人用狂犬疫苗(人二倍体细胞)在健康人群中使用的安全性和免疫原性。方法 采用盲法,随机,平行对照方法选取 2 组 10~60 岁健康志愿者人群共 214 人,按照 0、3、7、14 和 28 d 程序分别接受冻干人用狂犬疫苗和地鼠肾细胞人用狂犬疫苗接种,观察每针次接种后 72 h 内局部和全身反应并采用 WHO 认可的 REFIT 法检测 0 d、7 d、14 d 和 42 d 的血清中和抗体。结果 实验组 104 人,对照组 110 人,实验组全身和局部不良反应率分别为 2.30% 和 0.63%,对照组全身和局部不良反应率分别为 4.18% 和 2.85%。两组之间局部反应率差异有统计学意义($\chi^2=7.06$, $P=0.008$),全身反应率差异无统计学意义($\chi^2=2.81$, $P=0.09$),总体反应率差异有统计学意义($\chi^2=8.80$, $P=0.003$)。194 人接种 5 针疫苗,共采集有效标本 175 份,其中实验组 85 例,对照组 90 例,实验组与对照组各针次抗体阳转率之间差异无统计学意义。免疫后第 7 天、14 天血清抗体滴度实验组高于对照组,免疫后第 42 天两组血清阳转率均为 100%。结论 两组疫苗未观察到严重反应和严重不良事件。两组不良反应多为轻微性,在 48 h 和内症状消失,免疫效果较好。人二倍体疫苗不良反应率更低,产生中和抗体时间更早。

[关键词] 狂犬疫苗接种; 安全性; 免疫性

[中图分类号] R186; R392 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-4028(2019)01-0038-05

Immunization Safety and Immunogenicity Result of Freeze-Dried Rabies Vaccine for Human Use

LI Fan¹, LYU Qiang¹, ZHU Xiaoping¹, WANG Ge², ZHOU Xingyu¹

1 Sichuan Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, Sichuan Province, China.

2 Mianzhu County Center for Disease Control and Prevention, Deyang 618200, Sichuan Province, China.

Abstract Objective To evaluate the safety and immunogenicity of the freeze-dried rabies vaccine for human use (human diploid cells) in healthy people. **Methods** Chose blind method, random, parallel-group methods and selected 214 healthy volunteers, age from 10 to 60, according to 0, 3, 7, 14 and 28 day immune procedure to accept freeze-dried rabies vaccine and rat renal cell rabies vaccine for human use, observed the local and systemic reaction of body after every dose vaccination within 72 h, and the REFIT method which was recognized by WHO was used to detect 0 d, 7 d and 14 d, 42 d of serum neutralizing antibody. **Results** There were 104 people in the experimental group, 110 people in the control group, in the experimental group, systemic and local adverse reaction rate were 2.3% and 0.63% respectively, in the control group, systemic and local adverse reaction rate were 4.18% and 2.85%. The difference of local reaction rate between two groups was statistically

significant ($\chi^2=7.06$, $P=0.008$), the difference of the whole body reaction rate was not statistical significant ($\chi^2=2.81$, $P=0.09$), the difference of the overall reaction rate was statistically significant ($\chi^2=8.80$, $P=0.003$). 194 people were completed with 5 vaccinations, we got a total of 175 valid samples, 85 samples were came from

作者单位: 1 四川省疾病预防控制中心 (成都 610041)

2 绵竹市疾病预防控制中心 (四川 绵竹 618200)

作者简介: 李帆(1986-) 男 硕士 主管医师 流行病学

通信作者: 周兴余 E-mail: 17203409@qq.com

experimental group ,and 90 samples were came from control group ,the difference of the antibody positive seroconversion rate between two groups had no statistical significant. The day 7 ,day 14 after vaccination ,serum antibody degrees in the experimental group was higher than that in the control group ,42 days after immunization ,serum positive rate of the two groups was both 100%. **Conclusion** There was no severe reaction and serious adverse event observed in two groups. The adverse reactions of two groups were mild ,symptoms disappeared within 48 hours. Compared with the rabies vaccine of the rat kidney cells ,the human diploid rabies vaccine has lower adverse reaction and producing neutralizing antibody time earlier

Key words rabies vaccination; security; immunity

狂犬病是由狂犬病毒感染引起的人兽共患的中枢神经系统疾病,一旦发病,死亡率为 100%^[1],目前预防狂犬病最有效的措施是在发生狂犬病暴露后进行规范处置,及时、全程、足量、接种狂犬病疫苗和免疫球蛋白,接种有效的狂犬病疫苗,使人体产生有效抗体是预防狂犬病成败的重要环节^[2]。为探讨不同狂犬疫苗在健康人群中产生抗体水平差异及安全性,于 2014-07/12 在两组健康人群实施暴露前接种狂犬病疫苗,采用快速荧光灶抑制试验(RFFIT)测定其抗体滴度并观察接种后反应,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 经过四川省疾病预防控制中心伦理委员会审查通过,并以签订人用狂犬病疫苗预防接种知情同意书方式,按照知情、自愿能配合进行随访观察原则,选取 10~60 岁健康志愿者,选取条件为无发热、自身免疫性疾病、糖尿病、高血压、肝肾疾病等慢性病,采血容易,无狂犬疫苗接种史及疫苗接种禁忌症。利用 Excel“随机数发生器”对所选全部人员名单产生 400 以内的不重复的整数,产生的随机数字为奇数者编入实验组,随机数字为偶数者编入对照组。

1.2 疫苗与免疫程序 试验组接种成都某公司生产冻干人用狂犬病疫苗,批号: 20130602,规格: 1 ml/瓶,有效期至 2015-06。对照组接种河南省某公司生产地鼠肾细胞人用狂犬病疫苗,批号: 20141352,规格: 1.0 ml/瓶,有效期至 2014-12。两种疫苗均在 2℃~8℃保存和运输,在使用前将两种疫苗放置室温几分钟,实验疫苗先复溶、摇匀后在上臂三角肌部位接种 1 ml,对照疫苗摇匀后在上臂三角肌部位接种 1 ml。按 WHO 推荐的“5 针法”即 0、3、7、14 和 28 d 接种方案对两组人群各接种 1 针

剂疫苗。

1.3 标本及检测 两组人群分别于免疫前、第 7 d、14 d 和 42 d 静脉采血共 4 次,每次采血 3 ml,测中和抗体以评估免疫原性效果。共采集 192 例血清标本,其中 15 例免疫前抗体为阳性,2 例抗体检测出现异常值,剔除后共 175 例纳入分析。实验组 85 例,采样率 81.7%,对照组 90 例,采样率 81.8%。免疫原性有效标准:接种后狂犬病毒中和抗体的滴度不低于 0.5 IU/ml 为具有保护性抗体^[1]。血清抗体检测由中国药品生物制品检定研究院开展。

1.4 安全性观察 每次接种后现场 30 min、6 h、24 h、48 h 和 72 h 观察疫苗接种反应。所有接受 1 剂及以上注射的受试者均进行安全性评价。

1.5 统计分析 用 EpiData 3.0 建立数据库,使用 SPSS 15.0 软件进行分析,对病例血清中和抗体(取对数)和疫苗安全性采用卡方检验,检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 本期实验共筛选 232 人,其中男性 78 人,女性 154 人。经体检、问卷共剔除 18 人,其中药物过敏 7 人,食物过敏 4 人,1 年前接种过狂犬疫苗 3 人,1 年内使用过免疫抑制剂,晕针晕血、淋巴结切除和有癫痫病史各 1 人。最终纳入安全性观察实验 214 人,其中实验组 104 人,对照组 110 人。男性 65 人,女性 149 人,性别比为 0.44:1,平均年龄 45.6 岁,最大年龄 59.5 岁,最小年龄 15.7 岁(表 1)。

表 1 实验组和对照组受试者人口学和基线情况

分类	男性	女性	男/女比例	平均年龄/岁	SD	χ^2 值	P 值
实验组 (n=104)	39	65	0.60	44.9	9.57	4.85	0.03
对照组 (n=110)	26	84	0.31	46.3	8.41		

2.2 安全性分析 所有接受 1 剂及以上注射的受试者均进行安全性评价。实验以全身和局部不良反应为安全性观察指标。全身反应观察指标为: 发热、头痛、疲劳/乏力、恶心/呕吐、腹泻、肌痛、皮疹/瘀点、紫癜、嗜睡、烦躁和厌食等。局部反应观察指标为: 局部红、肿、硬结、瘙痒、疼痛等。实验组全身和局部不良反应率分别为 2.30% 和 0.63% ,对照组全

身和局部不良反应率分别为 4.18% 和 2.85% ,实验组和对照组的全身和局部反应以轻度反应为主 ,症状均在 48 h 内消失。两组之间局部反应率差异有统计学意义($\chi^2=7.06$ $P=0.008$) ,全身反应率差异无统计学意义($\chi^2=2.81$ $P=0.09$) ,总体反应率差异有统计学意义($\chi^2=8.80$ $P=0.003$) (表 2 表 3)。

表 2 实验组和对照组不良反应率/%

症状	实验组					对照组				
	第 1 针 (n=104)	第 2 针 (n=99)	第 3 针 (n=93)	第 4 针 (n=92)	第 5 针 (n=91)	第 1 针 (n=110)	第 2 针 (n=104)	第 3 针 (n=104)	第 4 针 (n=104)	第 5 针 (n=104)
体温(37.1℃~37.5℃)	1.92	1.01	0.00	0.00	0.00	0.91	0.96	0.96	0.00	0.96
头痛(轻度)	0.96	1.01	0.00	0.00	0.00	0.91	2.88	1.92	0.00	0.00
疲倦(轻度)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.82	1.92	0.96	0.00	0.96
恶心(轻度)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.82	0.00	0.00	0.00	0.00
肌痛(轻度)	0.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
咳嗽(轻度)	0.00	0.00	1.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
咳嗽(中度)	0.96	1.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腹泻(轻度)	0.00	0.00	1.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
全身瘙痒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.00	0.00
心悸(轻度)	0.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.91	0.00	0.00	0.96	0.00
非接种部位疼痛 (中度)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.96	0.00	0.00
接种部位疼痛 (轻度)	0.00	0.00	1.08	1.09	0.00	13.64	0.00	0.00	0.00	0.00
硬结(<15 mm)	0.00	0.00	1.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
合计	5.77	3.03	4.30	1.09	0.00	20.91	5.77	4.81	0.96	1.92

表 3 试验组和对照组反应分析

类型	组别	接种人次数	总反应				中度以上反应*		
			人数	率/%	χ^2 值	P 值	人数	率/%	P 值
全身反应	试验组	479	11	2.30	2.81	0.090	2	1.90	0.61
	对照组	526	22	4.18			1	0.90	
局部反应	试验组	479	3	0.63	7.06	0.008	0		
	对照组	526	15	2.85			0		
总反应	试验组	479	14	2.92	8.80	0.003	2	1.90	0.61
	对照组	526	37	7.03			1	0.90	

注: * Fisher 确切概率法。

2.3 免疫原性分析

2.3.1 受试者免后抗体阳转率和抗体水平 实验组免疫第 2 针后血清抗体阳转率为 17.6% ,对照组为 11.1%。免疫第 3 针后实验组抗体阳转率为

100.0% ,对照组为 98.2% ,全程免疫后两组抗体阳转率均为 100.0%。实验组与对照组各针次抗体阳转率之间差异无统计学意义(表 4)。

表 4 实验组和对照组抗体阳转率

采血时间/d	实验组(组别 1)				对照组(组别 0)				分析	
	完成人数	阳转数	阳转率/%	GMT	完成人数	阳转数	阳转率/%	GMT	χ^2 值	P 值
0	85				90					
7	34	6	17.65	1.11	36	4	11.11	0.65	0.193	0.66
14	81	81	100.00	19.54	85	84	98.82	7.19		1.00**
42	85	85	100.00	11.72	90	90	100.00	9.06		

注: ** Fisher 确切概率法。

2.3.2 175 例免疫前抗体为阴性受试者免疫后血清抗体几何滴度水平情况 实验组与对照组比较,免疫 2 针后、3 针后血清抗体几何滴度差异有统计学意义,免疫 2 针、3 针后实验组血清抗体滴度高于对照组。全程免疫后血清几何抗体差异无统计学意义(表 5)。

表 5 实验组与对照组抗体 GMT 分析

采血时间/d	分组	例数	GMT/ IU · ml ⁻¹	95% CI	t 值	P 值
0	实验组	85				
	对照组	90				
7	实验组	34	1.11	0.85~1.46	2.21	0.03
	对照组	36	0.65	0.43~0.98		
14	实验组	81	19.54	15.14~25.22	5.51	0.00
	对照组	85	7.19	5.57~9.27		
42	实验组	85	11.72	9.05~15.07	1.64	0.10
	对照组	90	9.06	7.53~10.91		

3 讨论

世界卫生组织狂犬病专家委员会确定注射疫苗后血清中和抗体达到 0.5 IU/ml 能产生有效保护作用^[1] ,因此机体能否产生足够中和抗体是判断狂犬疫苗免疫成功的关键。

本次实验入选人群来看,女性高于男性,源于采取整群抽样法选取农村地区居民,而农民地区年龄结构为女性高于男性,但 WHO 明确宣布狂犬疫苗

免疫原性及安全性与性别无关^[2] ,其他有关研究结果也显示与性别、年龄无关^[3]。结果显示实验组和对照组的全身和局部反应以轻度反应为主,症状均在 48 h 内消失,两种疫苗接种均是安全的,与相关报道一致^[2,4]。实验组全身和局部不良反应率分别为 2.30% 和 0.63% ,主要表现为腋温轻度上升、轻度头痛、中度咳嗽及接种部位轻度疼痛;对照组全身和局部不良反应率分别为 4.18% 和 2.85% ,主要表现为接种部位轻度疼痛、头痛、疲倦。经检验冻干人用狂犬疫苗注射部位不良反应率低于地鼠肾细胞人用狂犬疫苗,也低于相关无佐剂人用狂犬病疫苗^[2,5-7]。

世界卫生组织狂犬病疫苗建议书中指出,在健康的疫苗接种人群中,不分年龄或是否同时接种了狂犬病免疫球蛋白,大多数人应当在暴露后免疫接种的第 14 天血清最低滴度应达到 0.5 IU/ml^[8]。本次试验共采集 175 例血清检测分析,实验组 85 例,对照组 90 例。结果显示,两种疫苗在接种完第 3 针后均能产生较好的免疫效果,其中实验组血清抗体全部阳转,高于有关报道^[9] ,与报告的人二倍体细胞疫苗人体接种后具有较好的抗体应答,人二倍体细胞疫苗被人们视为狂犬病防治中的金标准,任何其他疫苗的免疫效果均与人二倍体细胞疫苗进行比较相一致^[5]。本次实验结果提示两种国产狂犬疫苗均具有较好的安全性和免疫原性,但人二倍体疫苗不良反应率更低,产生中和抗体时间更早。

参考文献

[1] 彭文伟. 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 692

-695.

- [2] Rabies WECO. WHO Expert Consultation on Rabies: first report [M]. World Health Organization, 2005.
- [3] 杨裕华, 苏军英, 崔嵩, 等. 狂犬病疫苗不同免疫方法的实验研究 [J]. 现代预防医学, 1996, 23(3): 149-151.
- [4] 钱瑞雨, 速存芬, 任桂琼, 等. 1649 例狂犬病疫苗免疫者的流行病学调查分析 [J]. 中华医学与健康, 2007(9): 16-17.
- [5] 肖东楼. 狂犬病防治手册 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [6] 王余俊, 王晓昱, 石建方, 等. 53 例人用狂犬病无佐剂纯化疫苗接种后抗体检测结果分析 [J]. 现代预防医学,

2012, 39(11): 2826-2828.

- [7] 赵珍谊, 余刚, 郑艳微, 等. 不同年龄人群接种人用狂犬病疫苗的接种反应及免疫应答 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(10): 1349-1351.
- [8] WHO. WHO Technical Report Series 931, WHO expert consultation on rabies, First Report, 2005, Geneva, Switzerland.
- [9] 林平. 狂犬病疫苗免疫后血清抗体的检测结果 [J]. 现代预防医学, 2005, 32(6): 629-629.

(收稿日期: 2017-09-18)

(上接第 37 页)

实验后, 各剂量组血红蛋白含量均高于对照组, 高剂量组与对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 各剂量组大鼠红细胞中游离原卟啉含量均呈下降趋势, 高剂量组与对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。并且 3 个剂量组大鼠血红蛋白的增加达到平均 10 g/L 或更高; 验证了本实验所采用的缺铁性贫血大鼠造模方法与基本理论相符, 该复方软胶囊具有改善大鼠缺铁性贫血的作用。本研究结果为进一步研究和开发复方补血补铁产品提供了新思路, 为进一步探讨其作用机制奠定一定的研究基础。

参考文献

- [1] 王雪莲, 孙丽华. 补充铁剂治疗对缺铁性贫血患者免疫功能的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54(20): 68-69.
- [2] 陈艳红, 李慧英, 袁改兰, 等. 铁剂配合食疗治疗幼儿缺铁性贫血的临床观察 [J]. 中医药导报, 2011, 17(11): 50-51.
- [3] 王凯平, 陈志祥, 张玉, 等. 当归多糖铁复合物治疗缺铁性贫血大鼠的实验研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(6): 413-416.
- [4] 马俊杰, 张以来. 基于归脾丸对 MHD CKD 贫血患者微炎症状态调节探讨“培土生血”内涵 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 634-637.

- [5] 赵刚, 吕承恬, 陈兴, 等. 健脾生血颗粒治疗缺铁性贫血模型大鼠的机理 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(11): 2335-2340.
- [6] 黄聪. 刺梨多糖铁络合物的合成及对缺铁性贫血的初步药效学研究 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2012.
- [7] 李翠玲. 血液检验在地中海贫血和缺铁性贫血中的诊断价值探析 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(12): 51-52.
- [8] 张红. 乳酸亚铁治疗缺铁性贫血及给药方法探讨 [J]. 临床军医杂志, 2000, 28(3): 65.
- [9] 刘培民, 秦玉峰, 蔡宝昌. 复方阿胶浆对 S180 肉瘤抑瘤增效延长生存期实验 [J]. 中成药, 2011, 28(9): 1366-1367.
- [10] 叶剑. 浅议中药阿胶的临床应用及药理作用 [J]. 现代中医药, 2012, 32(5): 79-81.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 72-73.
- [12] 刘冲, 刘荫贞, 乐智勇, 等. 乌梢蛇本草考证及研究概况 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(24): 82-84.
- [13] 沈杰, 鲍建芳, 张之澧, 等. 乌梢蛇水解液对大鼠胶原性关节炎的防治作用 [J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(4): 257-259.

(收稿日期: 2018-08-30)