

文章编号:1006-3110(2007)06-1768-03

## A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的安全性和免疫原性研究

伍传宏<sup>1</sup>, 王跃进<sup>1</sup>, 杭纪红<sup>1</sup>, 徐建芳<sup>1</sup>, 袁卫建<sup>1</sup>, 马福宝<sup>2</sup>, 陶红<sup>2</sup>, 荀鹏程<sup>3</sup>

**摘要:** 目的 评价2岁以上正常人群接种A、C、W135、Y群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的安全性和免疫原性效果。

**方法** 2006年在江苏丹阳市对国内生产的A、C、W135、Y群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的安全性和免疫原性进行系统研究,并以兰州生物制品研究所生产的A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗作对照,用微量杀菌力试验(TTC法)进行A群、C群、W135群、Y群脑膜炎球菌的杀菌抗体检测。 **结果** A、C、W135、Y群脑膜炎球菌多糖疫苗和A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗分别接种600人和300人,其发热反应率分别为3.5%和3.0%,局部反应率分别为0.83%和1.67%,两组的差异无统计学意义。两组分别有480人和240人采血做杀菌抗体检测,试验疫苗免疫后,各年龄组A群、C群、W135群、Y群杀菌抗体4倍增长率均>90%,与对照疫苗A、C群抗体4倍增长率>90%差异无统计学意义,与对照疫苗W135群、Y群抗体4倍增长率10%及20%左右差异有统计学意义。各年龄组试验疫苗免疫后A群、C群、W135群、Y群杀菌抗体GMT分别为1:351、1:384、1:170和1:280,均达到人群保护水平。 **结论** A、C、W135、Y群脑膜炎球菌多糖疫苗反应轻微,安全性好,免疫原性亦好,可以推广使用。

**关键词:** A、C、W135、Y群脑膜炎球菌多糖疫苗;A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗;临床安全性;血清学免疫效果;杀菌抗体

中图分类号:R186

文献标识码:B

流行性脑脊髓膜炎(简称流脑)是侵袭儿童的主要传染病,在世界范围内仍是危害儿童健康严重的传染病之一。由于致病菌群具有菌群漂移的特点<sup>[1,2]</sup>,随着我国与其它国家人员交往的增多,我国有可能会发生除A群以外其它菌群的流行,因此,A、C、W135、Y群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的应用显得尤为重要。为研究华兰生物工程股份有限公司生产的A、C、W135、Y群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的临床安全性和血清学免疫效果,论证其在国内推广使用的可行性,选择江苏省丹阳市为研究现场,于2006年4-8月对该疫苗进行了临床研究,现将结果报告如下。

### 1 对象与方法

**1.1 观察对象** 选择无流脑感染史、3个月内无流脑疫苗接种史、无疫苗接种禁忌症的2~30岁健康人群中以知情同意,自愿参加者为观察对象。

#### 1.2 疫苗

**1.2.1 试验疫苗** 华兰生物工程股份有限公司研制的A、C、W135、Y群脑膜炎球菌多糖疫苗,冻干剂型,规格为0.5 ml/人剂,每剂含A、C、W135、Y群多糖抗原各50 ug,批号:20040601,有效期至2006年6月。

**1.2.2 对照疫苗** 兰州生物制品研究所生产的A+C群脑膜炎球菌多糖疫苗,冻干剂型,规格为0.5 ml/人剂,每剂含A群

和C群多糖抗原各50 ug,批号:20050805,有效期至2007年8月24日。

**1.3 安全性观察(I期临床)** 采用开放性试验,在成人组(16~30岁)、少年组(7~15岁)和少儿组(2~6岁)中依次进行试验疫苗的接种,并系统观察局部反应和全身反应情况。先成人组接种后,经72 h观察未见严重接种反应的情况,继续开展少年组的接种,经观察72 h未见严重接种反应的情况,最后开展少儿组的接种,对试验疫苗的安全性进行初步评价。

#### 1.4 安全性和免疫原性研究(III期临床)

**1.4.1 随机与双盲** 本次临床研究对试验疫苗和对照疫苗随机编盲。由江苏省疾病预防控制中心组织编盲,应用Epicalc 2000统计软件按观察对象2:1随机编码,观察对象以2:1的比例随机分别接种试验疫苗和对照疫苗。

**1.4.2 分组与疫苗接种** 成人组、少年组和少儿组共3组,每组300人,其中200人接种试验疫苗,100人接种对照疫苗。每人于上臂外侧三角肌附着处皮下注射疫苗一次,剂量0.5 ml。

**1.4.3 临床安全性研究** 对每个观察对象于接种后30 min内观察反应,并于6、24、48及72 h观察局部和全身反应,对有反应的观察对象,追踪至反应消失。并且对每个观察对象,从接种疫苗后第4 d起至第4周止,每周定期随访一次,同时结合观察对象的自动报告,对疫苗接种后的不良事件/反应发生情况进行观察。

**1.4.4 免疫原性研究** 观察对象于疫苗免疫前及免疫后4周分别采集血样,分离血清置-20℃以下保存。由中国药品生物制品检定所用微量杀菌力试验(TTC法)<sup>[3]</sup>分别进行A、C、

作者单位:1 江苏省丹阳市疾病预防控制中心(江苏 丹阳 212300);

2 江苏省疾病预防控制中心; 3 南京医科大学

作者简介:伍传宏(1965-),男,安徽庐江县人,本科学历,副主任医师,主要从事传染病预防和控制工作。

W135、Y群脑膜炎球菌的杀菌抗体检测。

1.4.5 统计分析方法 根据国家食品药品监督管理局颁布的《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》要求,统计所有观察对象接种疫苗后的局部和全身反应情况。免疫原性以统计观察对象接种疫苗后的杀菌抗体,免疫前抗体滴度<1:2为阴性,免疫后抗体滴度≥1:4或免疫后较免疫前抗体≥4倍增长者为阳转;分别统计试验组和对照组间抗体阳转率和抗体 GMT,并进行统计分析。

1.4.6 统计分析软件及有关参数 统计分析采用 SAS9.1.3 软件编程分析。所有假设检验采用双侧检验(two-sided test)。取 α=0.05。P≤0.05 者,为有统计学意义。可信区间的可信度为 95%。

2 结果

2.1 疫苗的安全性

2.1.1 I期临床研究 共接种试验疫苗 60 人,分 3 个年龄组,每组 20 人,于接种后 30 min、6、24、48 及 72 h 观察局部及全身反应,并每周定期随访一次。I 期 60 名观察对象中,有一名成人于接种试验疫苗后 24 h 出现接种部位疼痛,为轻度(1 级),未经任何处理于 48 h 内消失,其余 59 名观察对象在接种后 72 h 内及每周一次的定期随访中未观察到任何其它异常反应。

2.1.2 III期临床研究 共 900 名观察对象接种疫苗,其中试验组 600 人,对照组 300,疫苗接种后 30 min 内均未观察到即时反应。表 1 可见,体温反应:试验组发生发热反应有 21 人,反应率为 3.5%(21/600)。其中轻度发热反应 9 人,体温在 37.1℃~37.5℃间,分别为少儿组 7 人,少年组 2 人;中度发热反应 12 人,分别为少儿组 7 人,少年组 2 人,成人组 3 人,最高体温为 39.0℃。对照组发生发热反应有 9 人,反应率为 3.0%(9/300)。其中轻度发热反应 3 人,体温在 37.1℃~37.5℃间,均为少儿组;中度发热反应 6 人,分别为少儿组和少年组各 3 人,最高体温 38.5℃。所有发生发热反应的对象于接种后 6~24

h 开始发热,经对症处理于 72 h 内退热。试验组和对照组发热率经检验无统计学意义(Fisher's 确切概率法, P>0.05)。局部反应:试验组发生中度反应有 5 人,反应率为 0.83%(5/600),主要表现为接种部位疼痛、发红和肿胀,直径最大为 2.5 cm,无硬结;在发生的中度局部反应中,少儿组 3 人,少年组和成人组各 1 人。对照组发生轻中度反应 5 人,反应率为 1.67%(5/300),表现为接种部位疼痛、发红和肿胀,无硬结。其中少儿组轻度局部反应 1 人,直径为 1.3 cm;中度局部反应 4 人,其中少儿组和成人组各 2 人,最大直径为 2.5 cm。局部反应经对症处理在 72 h 内消退。试验组和对照组局部反应率经检验无统计学意义(Fisher's 确切概率法, P>0.05)。

表 1 2006 年 4-8 月受试者接种流脑四价多糖疫苗后全身反应及局部反应率(%)

分组	全身发热反应			局部反应		
	试验疫苗	对照疫苗	P 值	试验疫苗	对照疫苗	P 值
少儿组	7.00(14/200)	6.00(6/100)	0.811	1.50(3/200)	3.00(3/100)	0.404
少年组	2.00(4/200)	3.00(3/100)	0.690	0.50(1/200)	0.00(0/100)	1.000
成人组	1.50(3/200)	0.00(0/100)	0.553	0.50(1/200)	2.00(2/100)	0.259
合计	3.50(21/600)	3.00(9/300)	0.844	0.83(5/600)	1.67(5/300)	0.315

注:统计分析用 Fisher's 确切概率法

2.2 疫苗的免疫原性 900 名观察对象中,共采集免疫前免疫后系列有效的血清样本 720 对,其中试验组 480 对(男性 240 人,女性 240 人),对照组 240 对(男性 120 人,女性 120 人)。

2.2.1 少儿组、少年组、成人组免疫后杀菌抗体 4 倍增长率比较 表 2 可见,A 群和 C 群杀菌抗体 4 倍增长率,各年龄组试验疫苗组和对照疫苗组免疫后均>95%,差异无统计学意义。W135 群和 Y 群杀菌抗体 4 倍增长率,各年龄组试验疫苗免疫后均>95%,而对照疫苗免疫后在 20%左右,各年龄组两种疫苗免疫后抗体 4 倍增长率差异有统计学意义。

表 2 2006 年丹阳市受试者接种流脑四价多糖疫苗后杀菌抗体 4 倍增长人数及增长率(%)

组别	试验疫苗				对照疫苗				P 值					
	检测人数	A 群	C 群	W135 群	Y 群	检测人数	A 群	C 群	W135 群	Y 群	A 群	C 群	W135 群	Y 群
少儿组	160	159(99.38)	154(96.25)	155(96.88)	155(96.88)	80	79(98.75)	78(97.50)	9(11.25)	7(8.75)	1.000	0.722	0.000	0.000
少年组	160	158(98.75)	146(91.25)	157(98.13)	156(97.50)	80	79(98.75)	75(93.75)	6(7.50)	18(22.50)	1.000	0.617	0.000	0.000
成人组	160	159(99.38)	155(96.88)	157(98.13)	159(99.38)	80	79(98.75)	76(95.00)	11(13.75)	16(20.00)	1.000	0.486	0.000	0.000
合计	480	476(99.17)	455(94.79)	469(97.71)	470(97.92)	240	237(98.75)	229(95.42)	26(10.83)	41(17.08)	0.691	0.857	0.000	0.000

注:统计分析用 Fisher's 确切概率法

2.2.2 少儿组、少年组、成人组免疫后杀菌抗体 GMT 比较 A 群杀菌抗体 GMT:试验疫苗组和对照疫苗组免疫后 GMT 为 1:351.2 和 1:452.2。各年龄组两种疫苗免疫后杀菌抗体 GMT 均较高,滴度>1:300 以上,两种疫苗免疫后抗体 GMT 差异均无统计学意义(t=1.12, P>0.05)。C 群杀菌抗体

GMT:试验疫苗组和对照疫苗组免疫后 GMT 为 1:384.1 和 1:431.8。各年龄组两种疫苗免疫后杀菌抗体 GMT 均较高,滴度在>1:300 以上,各年龄组两种疫苗免疫后 C 群抗体 GMT 差异均无统计学意义(t=1.46, P>0.05)。W135 群杀菌抗体 GMT:试验疫苗组和对照疫苗组免疫后 GMT 为 1:166.9 和 1:

1.8. 试验疫苗组免疫后杀菌抗体 GMT 均  $>1:120$ , 对照疫苗组免疫后 W135 群杀菌抗体 GMT 均低。各年龄组两种疫苗免疫后 W135 群抗体 GMT 差异均有统计学意义 ( $t' = 48.04, P < 0.01$ )。Y 群杀菌抗体 GMT: 试验疫苗组和对照疫苗组免疫后 GMT 为 1: 279.9 和 1: 2.6。试验疫苗组免疫后杀菌抗体 GMT 均  $>1:200$ ; 对照疫苗组免疫后杀菌抗体 GMT 均低。各年龄组两种疫苗免疫后 Y 群抗体 GMT 差异均有统计学意义

( $t' = 51.37, P < 0.01$ )。

2.2.3 免疫后杀菌抗体平均增长倍数比较 表 3 可见, A 群杀菌抗体平均增长倍数, 少儿组和少年组的试验疫苗组与对照疫苗组无统计学意义, 成人组有统计学意义; C 群杀菌抗体平均增长倍数, 各年龄组试验疫苗组与对照疫苗组无统计学意义; W135 群、Y 群杀菌抗体平均增长倍数, 各年龄组试验疫苗组与对照疫苗组相比差异有统计学意义。

表 3 观察对象免疫后 A、C、W135 及 Y 群杀菌抗体增长倍数 ( $G \pm S$ )

组别	试验疫苗					对照疫苗					$t$ 或 $t'$				P 值			
	检测人数	A 群	C 群	W135 群	Y 群	检测人数	A 群	C 群	W135 群	Y 群	A 群	C 群	W135 群	Y 群	A 群	C 群	W135 群	Y 群
少儿组	160	253.79	163.14	117.38	130.24	80	326.29	156.23	1.48	1.45	1.49	0.17	29.62	30.45	$>0.05$	$>0.05$	$<0.01$	$<0.01$
少年组	160	218.09	36.28	189.03	203.48	80	286.52	39.74	1.37	1.90	1.53	0.13	37.11	30.66	$>0.05$	$>0.05$	$<0.01$	$<0.01$
成人组	160	216.20	68.89	174.10	223.83	80	349.71	121.52	1.73	1.93	2.55	1.94	30.22	32.09	$<0.05$	$>0.05$	$<0.01$	$<0.01$
合计	480	228.73	74.16	156.91	181.02	240	319.76	91.03	1.52	1.75	3.25	1.26	55.20	53.28	$<0.05$	$>0.05$	$<0.01$	$<0.01$

注: G 为几何均数, S 为标准差

### 3 讨论

流脑流行在全球的地域分布极广, 几乎遍及各大洲。据 WHO 保守估计, 每年发生流脑约有 30~35 万例<sup>[2]</sup>, 发病主要为 5 岁以下儿童。我国是流脑的高发区, 华中、华南历次流行均高于东北和华北, 一般非流行年发病率为 3~10/10 万; 小流行年为 30~50/10 万; 大流行年可高达 100~500/10 万。自广泛应用流脑多糖疫苗后, 发病率在各个不同流行强度年份中均大幅度下降。

由于流脑的流行具有菌群漂移的特点, 因此 A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌多糖疫苗的研制和应用, 给人们预防流脑带来了福音。本次报道的是国产四价流脑多糖疫苗在我国进行的临床试验研究, 并且取得了良好的结果。

本次研究结果显示: 在 I 期 60 名观察对象接种 A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌多糖疫苗后, 仅有一名成人于接种疫苗后 24 h 发生短间接种部位轻度疼痛, 未经任何处理即于 48 h 内消失。在 III 期临床研究中, 接种 A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌多糖四价疫苗和 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗的轻中度发热反应率分别为 3.5% 和 3.0%, 轻中度局部反应率分别为 0.83% 和 1.67%。两组的全身及局部反应差异无统计学意义, 说明国产四价流脑多糖疫苗的安全性良好。

观察的血清学效果表明, 试验疫苗免疫后, 各年龄组 A 群、C 群、W135 群、Y 群杀菌抗体 4 倍增长率均  $>90\%$ 。由于疫苗免疫主要是为了保护免前阴性以及滴度低的人群免遭疾病的侵袭, 而免前抗体已经较高的人由于已有保护作用因此不需再接种疫苗, 因此考核疫苗的效果如何主要是看免前阴性以及滴度低的人群接种疫苗后的抗体 4 倍增长情况。此次如将免疫前 C 群杀菌抗体滴度  $\geq 1:64$  的高滴度不列入统计的话, 结果: 试验疫苗免疫后各年龄组 A 群、C 群、W135 群、Y 群杀菌抗体 4

倍增长率均  $>95\%$ 。杀菌抗体 4 倍增长率试验疫苗组与对照疫苗组 A 群、C 群相比差异无统计学意义; W135 群、Y 群相比差异有统计学意义。

流脑疫苗判定标准以杀菌抗体滴度  $>1:8$  为有预防发病的保护力, 受种者产生高于 2.0 ug/ml 的特异性抗体<sup>[4]</sup>。此次 A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌多糖疫苗免疫后, 各年龄组 A 群、C 群、W135 群、Y 群免疫后杀菌抗体 GMT 均达到保护水平以上。

因此认为, 国产的 A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌四价多糖疫苗对 2 岁及以上人群具有很好的免疫效果; A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗也具有很好的免疫效果。并提示 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗接种人体后对 W135、Y 群脑膜炎球菌则没有保护效果, 但 W135 群与 Y 群免疫后杀菌抗体 4 倍增长率也有百分之十几和二十几, 滴度不高。可能 Y 群、W135 群多糖分子都含有唾液酸, 部分结构与 C 群相似, 而有微弱交叉免疫有关, 具体原因有待于进一步研究分析。

(致谢: 本文承蒙上海生物制品研究所王树巧高级工程师的大力帮助, 在此表示感谢!)

### [参考文献]

- [1] 胡绪敬. 流行性脑脊髓膜炎的流行病学监测与预防[J]. 中国计划免疫, 2001, 7(5): 300-303.
- [2] 李军宏, 王晓军, 梁晓峰, 等. 我国流行性脑脊髓膜炎的流行概况及预防控制[J]. 疾病监测, 2005, 20(4): 169-170.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 三部. 北京: 化学工业出版社, 2005. 34-36.
- [4] 张延龄, 张晖. 疫苗学[M]. 北京: 科学出版社, 2004. 945.

(收稿日期: 2007-07-23)