

地鼠肾细胞培养流行性乙型脑炎灭活疫苗的效果

北京生物制品研究所 (北京)

安阳市卫生防疫站 (安阳) 江苏省卫生防疫站 (南京)  
无锡市卫生防疫站 (无锡) 南京市卫生防疫站 (南京)  
湖南省卫生防疫站 (长沙) 北京市卫生防疫站 (北京)

- 1. 地鼠肾细胞培养乙脑灭活疫苗接种学龄儿童 232 名, 未发现不良反应, 发热 38℃ 或以上者 4 例, 局部红肿直径在 3 厘米或以上者 5 例。大面积人群接种可出现以皮疹为主的过敏反应, 包括荨麻疹和个别的血管神经性水肿。
- 2. 免疫对象经疫苗两次间隔 7 天免疫后, 中和抗体阳转率为 79.8%。对乙脑流行区或免疫后采取的人或动物中和抗体指数范围在 10—49 之间的血清应认为是弱阳性, 进行了讨论。
- 3. 无锡、南京、湖南、北京 4 个观察地区的某些点上免疫 1—10 岁儿童约 30 万人, 在相应点上以未经免疫的 17 万多儿童作为对照。流行病学效果观察数据表明, 地鼠肾疫苗明显能降低乙脑发病率, 免疫组保护比在 1:4—1:8 之间。在无锡曾比较观察, 显示地鼠肾与鸡胎两种细胞培养疫苗的效果, 数据表明地鼠肾疫苗效果优于鸡胎疫苗。

预防流行性乙型脑炎(乙脑)的疫苗最初为鼠脑制剂<sup>[1]</sup>。由于鼠脑含有可能引起变态反应性脑脊髓炎的髓素成分<sup>[2]</sup>, 国外于 1962 年曾研究酒精-鱼精蛋白超速离心纯化疫苗<sup>[3]</sup>。我们在 1958 年开始试制鸡胎细胞培养疫苗, 1960 年人群使用<sup>[4]</sup>。为提高疫苗质量, 1967 年文化大革命中制备地鼠肾细胞培养疫苗成功。本文将报导这种疫苗临床反应、血清学反应和流行病学调查结果。

临床学反应

(一) 试点观察

观察对象为安阳市两个小学三、四年级学生。每人皮下注射疫苗两次, 每次各 1.0 毫升, 间隔 7 天。第一次注射后 24 小时, 检查反应情况, 结果见表 1。在 232 个观察对象中, 38℃ 以上发热者 4 人、红肿直

表 1 人体反应观察结果\*

观察项目	四年级学生	三年级学生	合计
总人数	114	118	232
体温			
≤37	98	111	209
37.1—37.3	10	4	14
37.4—37.6	4	1	5
≥38	2	2	4
全身反应			
荨麻疹	1		1
头晕	1		1
头痛	2	1	3
局部红肿			
1—2 厘米	6	4	10
3—4 厘米	2	1	3
>5 厘米	1	1	2

\* 免疫后 24 小时观察结果

径在 3 厘米以上者 5 人, 另有一例荨麻疹。

(二) 大面积观察

预防接种前, 先接种小量人群细致观

本文于 1975 年 4 月 25 日收到。

察身体反应。结果与试点观察相似。1967年在无锡大面积人群注射中，发生两例局部血管神经性水肿，接种后第3天发展达顶峰，红肿范围可波及上臂甚至前臂，局部灼热、搔痒、全身无热，约一周消退。1968年南京第一次人群预防接种中，又发生8例，过程与无锡发生的相同。这8例中有2例又接受第2次免疫，其中1例再次出现局部血管神经性水肿。看来这是属第一型超敏反应。

疫苗成分中最可能的致敏原是牛血清。细胞生长液中含牛血清5—8%，在接种病毒前单层细胞虽经洗涤然后加不含牛血清的维持液，但细胞上难免仍附着有微量的残存牛血清。1968年以来，加强了制造疫苗过程中的细胞洗涤措施，血管神经性水肿的发生机会有所降低，但未彻底根绝，除以上原因外，还可能与同一机体连年使用乙脑疫苗或用牛血清培养细胞所制备的其它疫苗有关。

### 血清学反应

临床反应试点观察的部分对象，在接种疫苗前及第二针接种后第50天各采肘静脉血3—5毫升。分离血清以小白鼠脑内感染法，同时进行血清中和试验<sup>[5]</sup>。结果(表2)表明：①抗体由阴性转为阳性的

阳转率为79.8%；②免疫前弱阳性血清转为阳性的阳转率高达91.7%。

免疫前中和抗体指数范围不同的血清，经免疫后抗体指数显著增长(表3)。

表2 免疫前后血清抗体反应结果

免疫前 中和抗体	观察 例数	免疫后中和抗体			
		阴性 例数 (%)	弱阳性 例数 (%)	阳性 例数 (%)	阳性总 例数 (%)
阴 性	129	26 (20.2)	41 (31.8)	62 (48.0)	103 (79.8)
弱 阳 性	24		2 (8.3)	22 (91.7)	24 (100.0)

对乙脑中和抗体阴性、阳性的指数标准，国外认为指数<10者阴性，≥50者阳性，在10—49之间为可疑<sup>[6]</sup>。从免疫前血清192分检查结果，有24分指数在10—49范围，占12.5%，我们认为这24分血清应视为中和抗体弱阳性。理由：第一，24分血清相对应的免疫后血清中，有22分转为阳性，阳转率91.7%，其中11例指数增高达≥10,000，抗体强度增加200—1,000倍以上显然此种抗体大幅度的增加是由于免疫回顾反应，而不是免疫初次反应。第二，在乙脑流行地区隐性感染经常发生，抗体阳性与阴性之间，在强度上必然有中间发展过程；这与非流行地区人群对乙脑病毒中和抗体普遍阴性，在血清试验偶尔发

表3 免疫后中和抗体反应结果

免疫前中和 指数范围	观察例数	免疫后中和指数范围(例数)						
		<1	1—9	10—49	50—99	100—999	1,000—9,999	≥10,000
<1	47	1	9	19	5	7	4	2
1—9	82	1	15	22	9	11	13	11
10—49	24			2	1	4	6	11
50—99	5			1			1	3
100—999	22						6	16
1,000—9,999	11						1	10
≥10,000	1							1
合 计	192	2	24	44	15	22	31	54

现个别指数在 10—49 之间的情况不同。

周明先等<sup>[7]</sup>曾以脑内和皮下途径接种小鼠对比,检查乙脑流行区的正常人血清中和抗体水平,发现以小鼠脑内法得到的中和指数范围 5 例在 12—47 之间,其相应的小鼠皮下中和指数则在 50—10,000 之间;这也说明,在乙脑流行地区正常人中和指数虽然处在“可疑”范围内,应该认为是属于弱阳性的抗体水平,或阴性向阳性发展的过渡阶段。

汪美先等<sup>[8]</sup>以小鼠脑内法检查正常人群和家畜、家禽的乙脑中和抗体水平。结果为:成人阳性率为 73.3% (22/30),学龄儿童为 17.7% (9/51),但成人血清的中和指数无在“可疑”范围的,而学龄儿童则有 4 例,占 7.9% (4/51)。狗的阳性和“可疑”比分别为 3/5、2/5;幼犬为 3/8、2/8;牛为 24/74、24/74;猪为 20/45、21/45;骡为 15/15、0/15;马为 18/18、0/18;山羊为 19/28、0/28。家禽中鸭、鸡、鹅、鸽分别为 1/17、0/17; 2/57、1/57; 0/9、1/9; 0/31、4/31。以上这些“可疑”范围的血清,难于想象都是由于操作或试验误差而引起的,其中大多数极可能是弱阳性中和抗体的具体表现。

顾佩韦等<sup>[9]</sup>在小鼠免疫试验中,也曾发现脑内法检查中和抗体阴性或“可疑”(指数 32)的免疫血清,而腹腔法试验则呈现明显的阳性(中和指数 500、5,000)结果。

## 流行病学效果

### (一)观察方法

1. 选点:根据历年来流行病学资料,选择乙脑发病率高、疫情报告制度完备、医疗诊断力量较强的地区,作为疫苗效果观察的地点。

2. 疫苗和剂量:疫苗为北京生物制品

研究所当年制造产品。分两次接种,间隔 7—10 日,两次剂量相同,1—5 岁为 0.5 毫升,6—10 岁为 1.0 毫升。

3. 对象和分组:观察的接种对象全部为 1—10 岁的儿童。为防止影响疫苗效果的判定,接种组与未接种组在年龄上有意识地作到均匀分布。

先将拟定观察的 1—10 岁儿童登记卡片。凭卡片注射,注射后及时填写注射卡片。凡由种种原因未能注射的儿童,作为疫苗效果观察的对照组。

4. 病例诊断标准:主要依据临床症状、体征及实验检验结果,按既定标准由诊治乙脑经验丰富的医生确诊、分型。

5. 病例收集:在乙脑流行季节,各观察地区设有疫情报告网,并指定医院收治乙脑可疑病例。根据疫苗报告卡片和医院病历记录,收集流行期间发生的 1—10 岁的确诊病例。抽取卡片,以确定该病例曾否接种疫苗;对照组的病例亦必须以抽取到有登记卡片者为准。无卡片的病例,一律不列为疫苗效果调查对象。

### (二)观察结果

流行季节和病例年龄组分布,符合历年乙脑流行病学规律。90% 以上的病例出现在 7—8 月。绝大部分病例在 10 岁以下的年龄组内。现将各观察地区接种组及未接种组的观察结果列于表 4。

据表 4 结果,4 个观察地区都是注射组明显低于未注射组。无锡、南京、湖南、北京 4 个观察地区的疫苗保护比分别为 1:6.77、1:7.41、1:4.21、1:7.85,受接种组的保护率在 76—87% 之间。

由病例病型轻重及转归来分析疫苗的效果中,从表 5 可以看出,注射组的病例属于轻型或中型,没有重型或极重型,全部痊愈;而在对照组中,半数以上属重型和极重型,有 3 例死亡和 6 例后遗症。

表 4 1967—1969 年乙脑疫苗流行病学免疫效果调查

时 间	地 区	免 疫 别	观 察 总人数	发 病 数	发 病 率 (每 10 万)	疫 苗 保 护 比	免疫人群 保 护 率 (%)
1967 年	无 锡	二 针	38,482	3	7.8	1:6.77	85
		一 针	7,469	2	26.8	1:1.97	
		对 照	34,182	17	52.8		
1968 年	南 京	二 针	52,004	3	5.8	1:7.41	87
		一 针	11,594	0	0	—	
		对 照	18,584	8	43.0		
1968 年	湖 南	二 针	75,038	7	9.3	1:4.21	76
		一 针	22,804	1	4.4	1:8.88	
		对 照	48,543	19	39.1		
1969 年	北 京	二 针	86,847	3	3.5	1:7.85	87
		一 针	8,062	4	49.6	1:0.55	
		对 照	76,260	21	27.5		

表 5 乙脑疫苗免疫对病型、转归的影响

时 间 地 区	组 别	发 病 例 数	病 型 分 布 例 数				病 例 转 归 例 数		
			轻 型	中 型	重 型	极 重 型	痊 愈	死 亡	后 遗 症
1967 年 无 锡	二 针	3	1	2	0	0	3	0	0
	对 照	17	2	5	9	1	14	3	0
1968 年 南 京	二 针	3	1	2	0	0	3	0	0
	对 照	8	2	1	2	3	2	0	6

表 6 1967 年无锡地鼠肾与鸡胎两组细胞培养疫苗流行病学免疫效果比较

观察组别	观 察 总人数	发病例数	发 病 率 (每 10 万)	疫 苗 保 护 比	显著性测定(与对照组)结果		
					$\chi^2$	P	差 别
地肾二针 一 针	38,482	3	7.8	1:6.77	12.67	<0.01	非常显著
	7,469	2	26.8	1:1.97	0.88	>0.05	不 显 著
鸡胎二针 一 针	38,339	11	28.7	1:1.78	2.54	>0.05	不 显 著
	7,451	5	67.1	1:0.79	0.24	>0.05	不 显 著
对 照	32,182	17	52.8	—	—	—	—

上述结果表明，地鼠肾乙脑疫苗不仅可以降低乙脑的发病率，而且对乙脑病例的转归也有良好的影响。

(三)地鼠肾与鸡胎两种疫苗效果比较

1967 年在无锡市观察点上将 1—10 岁儿童随机等量登记红、黑两种卡片，严格规定分别注射地鼠肾及鸡胎两种疫苗。这两种疫苗的流行病学效果比较见表 6。

结果说明，地鼠肾疫苗二针组比对照组的发病率明显降低，保护比为 1:6.77，经显著性测定  $P < 0.01$ ，表明这两组发病例数的差别有统计学上的显著意义。地鼠肾疫苗效果明显优于鸡胎疫苗。

在我国台湾省儿童（3—7 岁）使用酒精-鱼精蛋白超速离心纯化鼠脑灭活疫苗的观察报告中<sup>[10]</sup>，接种疫苗 13 万人，接种

破伤风类毒素者 13 万人,未接种对照组 14 万人,各组病例分别为 6、24、35 例,保护比为 1:4:6,保护率 81%。自地鼠肾细胞培养疫苗使用以来,各地进行流行病学效果调查,观察总人数 170 万,接种疫苗者 120 万人,余为对照组,保护比为 1:4—1:20,保护率 76—98%,多数在 85% 以上。本文报导的四个地区保护率在 76—87% 之间。

历年来效果调查表明,乙脑疫苗保护人群的效果在很大程度上取决于观察流行中发病率的高低。发病率高则疫苗保护比就高;发病率低,保护比也低。实际上,可能是与病例的诊断根据有关;因为病例诊断大部分是根据临床表现、常规临床化验结合流行病学特点而作出的。仅部分或极少部分进行病原学(分离病毒)或血清学(血清抗体检查)的特异性诊断。这样在乙脑病例中就难免混有乙脑流行季节中类似乙脑临床表现侵犯中枢神经系统的其它病毒性感染存在,如小儿麻痹及其它肠道病毒感染,或散在的腮腺炎等。在乙脑发病率不高的流行中,混淆在乙脑病例中非乙脑的病例在比例上就会大些;因此判定乙脑疫

苗的特异性保护效果、保护比就低些。反之,在乙脑发病率高的流行中判定疫苗效果时,非乙脑病例所占的比例就低,从而保护比就显得高些。在乙脑发病率低的流行中判定疫苗效果时,必须强调特异性诊断在确诊病例中的重要性。

### 参 考 资 料

- [1] Sabin, A. B.: *J. A. M. A.*, **122**: 477, 1943.
- [2] 王用楫等: *微生物学报*, **9**: 1, 1963.
- [3] 金子顺一: *最近医学*, **17**: 1334, 1962.
- [4] 王用楫等: *微生物学报*, **10**: 31, 1964.
- [5] 王用楫等: *微生物学报*, **14**: 191, 1974.
- [6] Hammon, W. McD. & Sather, G. E.: *Arboviruses in E. H. Lennette and N. J. Schmidt Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections* 4th Ed., p. 275, 1967.
- [7] 周明先等: *微生物学报*, **6**: 445, 1958.
- [8] 汪美先等: *微生物学报*, **4**: 357, 1956.
- [9] 顾佩韦等: *生物制品通讯*, **5**: 289, 1964.
- [10] Hsu, T. C. et al.: A completed field trial for an evaluation of the effectiveness of mouse brain Japanese encephalitis vaccine, in W. McD. Hammon, M. Kitaoka and W. G. Downs: *Immunization for Japanese encephalitis*, p. 258, Igaku Shoin Ltd. Tokyo, 1971.

## THE EFFECTIVENESS OF THE JAPANESE B ENCEPHALITIS INACTIVATED VACCINE OF HAMSTER KIDNEY CELL CULTURE TYPE

NATIONAL VACCINE AND SERUM INSTITUTE

(*Beijing*)

ANYANG MUNICIPAL HEALTH STATION

(*Anyang*)

JIANGSU PROVINCIAL HEALTH STATION

(*Nanjing*)

WUXI MUNICIPAL ANTI-EPIDEMIC STATION

(*Wuxi*)

NANJING MUNICIPAL HEALTH STATION

(*Nanjing*)

HUNAN PROVINCIAL HEALTH STATION

(*Changsha*)

BEIJING MUNICIPAL HEALTH STATION

(*Beijing*)

1. Two hundred thirty two children were inoculated subcutaneously with the Japanese B encephalitis inactivated vaccine of hamster kidney cell culture type. Among the vaccinated subjects four cases with body temperature rising to  $38^{\circ}\text{C}$  or higher and five cases with local redness measuring 3 cm or greater in diameter were observed. In mass vaccinations certain hypersensitivity reactions occurred principally of cutaneous rashes including urticaria as well as angioneurotic edema.

2. The seroconversion rate in the group vaccinated twice seven days apart appeared to be 79.8%. It was discussed that the sera, with neutralization indices ranging from 10 to 49, of human or animals in Japanese B encephalitis epidemic area or collected post immuniza-

tion should be regarded as weak positive rather than equivocal.

3. In some investigation areas such as Wuxi, Nanjing, Hunan and Beijing, about 300,000 children from one to ten-year-old children were vaccinated and more than 170,000 nonvaccinated of the same age in the corresponding areas served as controls. The data obtained from the epidemiological investigations showed that this vaccine was capable of reducing the morbidity of Japanese B encephalitis with a protection ratio between 1:4 and 1:8. In wuxi investigation area a comparison in epidemiological effectiveness of both hamster kidney and chick embryo cell culture types of the vaccine were undertaken and the results obtained suggested that the former type was superior to the latter.