

口服脊髓灰质炎活疫苗儿童免疫力 維持時間的研究*

顧方舟 王 政

(中国医学科学院病毒学研究所, 北京)

脊髓灰质炎活疫苗所产生的抗体水平維持時間, 有些人研究过, 所得結果不甚一致^[1-4]。对腸道組織免疫力持續時間研究得尚不多。上述問題的研究对解决活疫苗是否需要重复免疫具有重要意义。

在这方面, 我們做了一些初步的工作, 测定了 28 名 1960 年服过国产 I、II 型脊髓灰质炎活疫苗的兒童 3 年后同型中和抗体水平, 腸道抵抗力及再服疫苗后的抗体反应情况。现将結果报告如下:

材 料 和 方 法

1. 研究对象 5—6 岁兒童 28 名, 1960 年 4 月及 5 月分別口服国产 I 型及 II 型脊髓灰质炎活疫苗。疫苗为液体剂型。服用剂量 I 型 72 万 TCD₅₀、II 型 8.9 万 TCD₅₀。以后未曾再次服用。所在幼儿园从 1960 年至 1963 年 4 月无脊髓灰质炎病例发生。1963 年 3 月按試驗要求分別给予 I 型及 II 型糖丸疫苗, 每型糖丸疫苗病毒含量约 10 万 TCD₅₀。服用间隔为 1 个月。

2. 标本收集及处理 血清标本: 服前 1 周及服后 1 个月取血。分离血清后在 56℃ 灭活 30 分钟, 然后置 -15℃—-20℃ 低温保存。粪便标本: 服前 1 周及服后第 1、2、3、4 周各取粪便 1 次。处理方法: 称取 1 克粪便以 Hanks 溶液制成 20% 悬液, 3000 转/分离心 30 分钟。吸取上清液, 加入 0.2 毫升抗菌素(每毫升含青霉素及链霉素各 1 万单位), 混匀后放置 4℃ 过夜, 然后置 -15℃—-20℃ 低温保存。

3. 試驗方法 所有試驗均在人胚肾原代细胞进行。以细胞病变为观察指标。(1) 中和抗体测定, 按常规方法进行。血清按 4 倍间隔作一系列稀释(1:4—1:1024)。所用毒株为 Sabin 活疫苗毒株。(2) 病毒分离及繁殖滴度测定方法与我们过去所用的方法基本相同^[7,8]。(3) 服前及服后分离的毒株均用脊髓灰质炎免疫血清定型。定型方法同前一报告^[8]。

此 28 名兒童 1960 年初次服用疫苗前后抗体水平及腸道中疫苗病毒繁殖的結果系引自本实验室已发表资料^[7,9]。

結 果

1. 中和抗体測定 28 名兒童血清中脊髓灰质炎中和抗体測定的結果見表 1。表 1 指出, 經過 3 年約半数兒童血清中 I、II 型脊髓灰质炎中和抗体水平, 与初次免疫后 1—2 个月中和抗体水平相比有一定程度下降。28 名兒童中 I 型中和抗体 4 倍下降的有 9 例,

* 技术协助: 曲风珍、孙日英。
本文 1964 年 10 月 12 日收到

表 1 口服 I 型及 II 型脊髓灰质炎活疫苗的儿童初次服后第 3 年及于第 3 年再次服用后血清中和抗体水平变动

时间	单 位	人数	I 型						II 型					
			维持原水平		增 长 [△]		下 降 [△]		维持原水平		增 长 [△]		下 降 [△]	
			人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
初次服后第 3 年	邮局幼儿园	18	2	11*	5	28	11	61	5	28	7	39	6	33
	××幼儿园	10	2	20	5	50	3	30	2	20	2	20	6	60
	总 计	28	4	14	10	36	14	50	7	25	9	32	12	43
再服后 1 个月	邮局幼儿园	16	7	44†	9	56	0	0	—	—	—	—	—	—
	××幼儿园	9	—	—	—	—	—	—	1	11	8	89	0	0

△ 4 倍或 4 倍以上增长或下降； * 系与初次服后 1—2 月水平相比； † 系与再服前（即初次服后第三年）抗体水平相比。

16 倍下降的有 4 例，64 倍下降的有 1 例，共 14 例，占总数 50%。其余 14 例(50%)中，10 例抗体有 4 倍增长；4 例维持原水平。II 型中和抗体显示出 4 倍下降者 12 例(43%)；4 倍增长者 9 例(32%)；7 例(25%)维持原水平。各种水平抗体的人数比较见表 2。从表 2 可以看出，3 年后各种水平抗体的人数与初服后 1—2 月相比，显示了抗体水平的下降。I 型抗体在服后 1 个月有 3 名儿童抗体滴度为 1:1024，滴度在 1:64 的人数最多(7 名)。3 年后 1:1024 水平抗体的人数降至零，1:16 水平抗体的人数最多(8 名)。II 型也有类似趋势。

表 2 免疫前及免疫后 1—2 月、3 年、再次服用后 1 个月抗体水平的比较

抗体水平 [△]	I 型 (人数)				II 型 (人数)			
	服 前	服后 1—2 月	服后 3 年	再服后 1 月*	服 前	服后 1—2 月	服后 3 年†	再服后 1 月
≥1024	0	0	0	2	0	1	0	6
1024	0	3	0	2	1	4	3	2
256	0	1	3	4	6	4	3	0
64	0	7	4	4	1	1	2	1
16	2	3	8	2	0	0	1	0
4	3	3	2	2	0	0	0	0
<4	13	1	1	0	2	0	0	0

△ 血清稀释度倒数； * 有两名儿童未取到血清标本； † 有一名儿童未取到血清标本。

测定服后 3 年抗体水平的同时，也测定了再次服用后 1 个月的抗体水平。再次服后，抗体水平有明显增长，与服前（即服后 3 年）抗体水平相比，其 4 倍增长百分率 I 型为 56%；II 型为 89%；其余维持原水平(表 1)。从抗体滴度的各个水平来看，再服后抗体滴度比再服前有所增长。II 型抗体再服前仅 3 例滴度达 1:1024，余 6 例均在 1:1024 以下，没有 ≥1:1024 水平的抗体。再服后除 1 例为 1:64 外，其余 2 例为 1:1024，6 例为 ≥1:1024。I 型抗体再服后水平与再服前比较也有类似的上升。

2. 肠道抵抗力测定 28 名儿童再服前粪便组织培养分离病毒除 1 例带有非脊髓灰质炎病毒外，均为阴性。再服后，18 名服 I 型疫苗儿童中 7 例(39%)肠道有脊髓灰质炎病

表 3 28 名再次服用脊髓灰质炎活疫苗儿童肠道中疫苗病毒繁殖滴度及其血清中和抗体水平

标本号	型别	病毒繁殖滴度*				抗体滴度†		标本号	型别	病毒繁殖滴度*				抗体滴度†	
		1†	2	3	4	服前	服后			1†	2	3	4	服前	服后
126	I	2.20	0	0	0	16	16	154	I	0	0	0	0	<4	—
130	I	0	3.20	0	0	64	≥1024	159	I	0	0	0	0	16	64
137	I	2.45	0	0	0	4	4	161	I	0	0	0	0	64	64
156	I	0	3.20	0	0	16	≥1024	165	I	0	0	0	0	4	4
166	I	1.70	2.93	0	0	64	256	865	II	2.87	0	0	0	64	≥1024
175	I	0	4.33	0	0	16	1024	884	II	2.37	0	0	0	1024	≥1024
176	I	2.15	0	0	0	16	—	893	II	1.95	0	0	0	256	≥1024
127	I	0	0	0	0	256	256	894	II	4.27	0	0	0	64	≥1024
131	I	0	0	0	0	256	1024	861	II	0	0	0	0	—	—
139	I	0	0	0	0	16	64	869	II	0	0	0	0	1024	≥1024
141	I	0	0	0	0	64	256	871	II	0	0	0	0	16	64
142	I	0	0	0	0	256	256	879	II	0	0	0	0	256	1024
150	I	0	0	0	0	16	64	889	II	0	0	0	0	1024	1024
153	I	0	0	0	0	16	16	895	II	0	0	0	0	256	1024

* 单位为 log₁₀ TCD₅₀/每克粪便；+ 能中和 100 TCD₅₀ 同型病毒的最高血清稀释度的倒数；† 服后周次；“0” 未分离到病毒；“—” 未做。

毒排出，11 例（61%）肠道无脊髓灰质炎病毒排出。10 名服 II 型疫苗儿童，4 例（40%）肠道有病毒排出，6 例（60%）肠道无病毒排出。肠道有病毒排出的儿童，如图 1 所示。其排毒时间较短，排出病毒浓度也较低。服 I 型疫苗儿童除 1 例排出病毒 2 周外，余皆排毒 1 周，平均排毒时间 11 天。每克粪便中病毒浓度第 1 周为 1.70—2.45（平均 1.92）log₁₀ TCD₅₀，第 2 周为 2.93—4.33（平均 3.47）log₁₀ TCD₅₀。服 II 型活疫苗儿童仅服后第 1 周排毒，平均排毒时间 7 天。每克粪便中病毒浓度为 1.95—4.27（平均 3.64）log₁₀ TCD₅₀（表 4）。

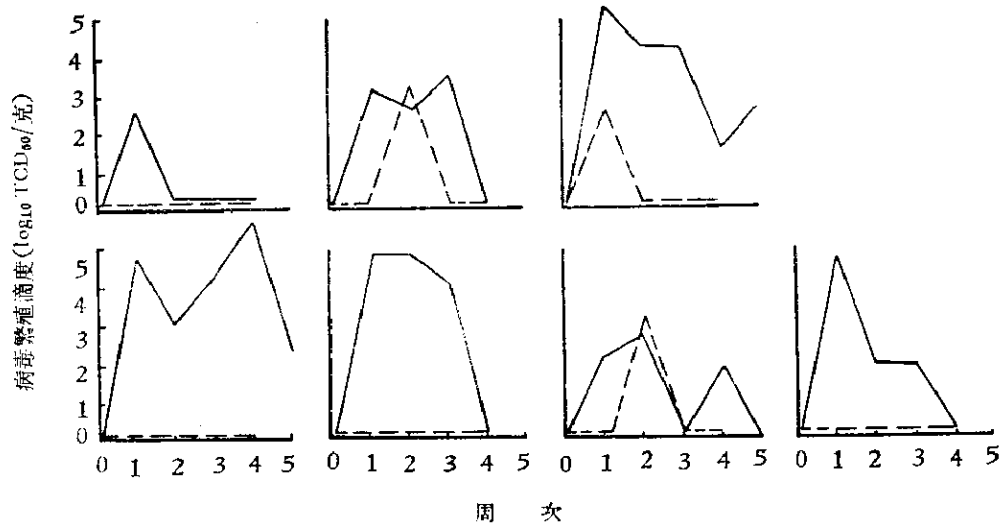


图 1 7 例 I 型活疫苗免疫儿童初次免疫及再次免疫后肠道中疫苗病毒繁殖动态。
—— 初次免疫后病毒繁殖曲线； ---- 再次免疫后病毒繁殖曲线。

表4 免疫后3年肠道中同型疫苗病毒的繁殖

型 别	检查人数	有脊髓灰质炎病毒繁殖		平均繁殖滴度及繁殖率				平均排毒时间 (天)
		人数	%	第1周	第2周	第3周	第4周	
I	18	7	39	1.92* 4/7+	3.47 4/7	0†	0	11
II	10	4	40	3.64 4/4	0	0	0	7

* 单位为 \log_{10} TCD₅₀/每克粪便; + 分母为排毒总人数,分子为该周排毒人数; † 未分离到病毒。

脊髓灰质炎病毒在肠道中繁殖与否似不受抗体水平高低的影响。我们发现肠道有病毒排出者及无病毒排出者几乎很均衡地分散在各种抗体水平的儿童中。抗体高达 1:1024 (II 型) 的部分儿童,服用同型疫苗后肠道发现有病毒排出。反之,抗体水平仅达 1:4 (I 型) 的部分儿童,服 I 型疫苗后,却没有排出病毒,显示了较强的抵抗力。

讨 论

对脊髓灰质炎中和抗体维持时间的早期研究,一般认为自然感染引起的中和抗体水平可以长期不变。Paul 等^[1]指出,脊髓灰质炎中和抗体可以维持 20—40 年,滴度仍在 1:100 以上。近年的研究表明,中和抗体虽可维持较长时间,但仍有部分损失。Lennette 及 Schmidt^[2]指出,大多数患者感染后 1—2 年中和抗体滴度下降 4—20 倍。Le Bouvier^[3]对居民抗体水平的研究也证明,经过若干年抗体水平逐渐下降。在口服减毒活疫苗产生的抗体方面,Plotkin 报告^[4]7 名服 II 型减毒病毒 (TN 株) 的儿童,服后抗体可维持 8 年,但滴度比服后 1—2 月下降 8 倍。对 Sabin 减毒活疫苗, Sabin^[5]曾观察 5 名儿童及 6 名成人,服疫苗后 2 年中和抗体滴度无明显变化。Smorodintsev 报告^[6]8 名儿童服疫苗后 18 个月抗体水平下降,但 I、III 型仍维持在 1:16—1:64 之间,III 型下降较快,300 天后有些儿童抗体消失。

我们的结果表明,服用国产 Sabin 减毒活疫苗 I、II 型后 3 年,43—50% 儿童中和抗体有 4 倍(绝大部分)以至 16—64 倍下降,其余维持原水平或有增长。但总的来看,80% 以上儿童抗体水平仍在 1:16 以上。部分儿童中和抗体有 4 倍或 4 倍以上增长,其原因可能与隐性感染有关。一些作者报告^[2,6],儿童在发病或免疫后 3—4 月抗体方始升达最高水平,因此这种增长也可能是抗体在免疫 1 个月以后继续上升的结果。

脊髓灰质炎中和抗体的下降,并不意味着全部免疫力的减弱。Le Bouvier^[3]及 Sabin^[10]指出脊髓灰质炎中和抗体并不是代表脊髓灰质炎免疫力的唯一指标。许多血清中查不到抗体或抗体滴度较低的成年人对脊髓灰质炎病毒肠道感染有完全的抵抗力^[10—12]。从发病机制角度上来看,肠道抵抗力似占有更为重要的地位。

未受脊髓灰质炎病毒感染的儿童,肠道对疫苗病毒是极其敏感的。初次服用疫苗后,所有儿童肠道均有良好的病毒繁殖,排毒持续 6—7 周,平均排毒时间 I 型 26.3 天,II 型 32 天。第 1 周排毒浓度较高,在 3.4—4.4 (I 型), 3.2—4.9 (II 型) \log_{10} TCD₅₀ 左右^[7]。

经过一次免疫的儿童,肠道产生了不同程度的抵抗力。3 年后再次给予疫苗,约 60% 儿童不排病毒,显示有较强的抵抗力。其余约 40% 儿童肠道虽有病毒排出,但与初服后

相比,排毒時間較短(I型11天、II型7天),病毒滴度也較低(除个别例达 $4 \log_{10}$ TCD₅₀外,余均在 $1-3 \log_{10}$ TCD₅₀之間)。說明这些儿童具有一定程度的腸道抵抗力。此外值得注意的是,血中抗体水平較高(1:256—1:1024)的儿童中,有的有較高的腸道抵抗力,有的却比較敏感。另一些儿童血中抗体滴度很低(1:4),也有上述腸道抵抗力参差不齐的情况。这再次証明了 Sabin^[5,10] 指出的現象,即腸道抵抗力強弱与血中抗体水平高低之間无明显关系。其机制有待进一步研究。

綜上所述,可以认为在一次免疫后經過3年免疫力仍維持在一定水平。鉴于40%儿童仍可受感染,从控制脊髓灰质炎野毒散播方面考虑,一次免疫恐怕不够。从我們的結果来看,再次免疫对加强免疫力有肯定的作用。为了使儿童获得更加充分的免疫力以及控制自然界野毒的散播,再次免疫还是必要的。

摘 要

1. 活疫苗初次免疫后3年与初次免疫后1—2月中和抗体水平相比,43—50%儿童血清中脊髓灰质炎I型、II型中和抗体下降4—64倍,但83—100%仍維持在1:16以上;50—57%儿童血清中,該两型中和抗体維持初次免疫后原有水平或稍有增长。

2. 活疫苗初次免疫后經過3年,所有儿童腸道对同型疫苗病毒均具有抵抗力。其中60—61%儿童有較高的抵抗力,即腸道沒有病毒排出;39—40%儿童具有一定程度的抵抗力,即病毒在腸道中虽有繁殖,但排毒時間短,排毒浓度較低。

3. 腸道抵抗力的強弱与血清中和抗体滴度高低之間似无明显关系。

4. 再次給予疫苗可引起良好的抗体反应,中等度及高水平抗体者显著增加,超过初次服后1—2月时的水平。

参 考 文 献

- [1] Paul, J. R. et al.: *Amer. J. Hyg.*, **54**:275, 1951.
- [2] Lennette, E. H. & Schmidt, N. J.: *Amer. J. Hyg.*, **65**:210, 1957.
- [3] Le Bouvier, G. L.: *Amer. J. Hyg.*, **66**:342, 1957.
- [4] Plotkin, S. A. et al.: *J. A. M. A.*, **170**:8, 1959.
- [5] Sabin, A. B.: *Live Poliovirus Vaccines*, 1st International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Washington, D. C. P. 14, 1959.
- [6] Smorodintsev, A. A.: *Live Poliovirus Vaccines*, 1st International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Washington, D. C. P. 312, 1959.
- [7] 毛江森等: *中华医学杂志*, **48**:414, 1962.
- [8] 中国医学科学院脊髓灰白质炎组: *中华医学杂志*, **47**:55, 1961.
- [9] 毛江森等: *中华医学杂志*, **48**:411, 1962.
- [10] Sabin, A. B.: *Brit. Med. J.*, **663**, 1959.
- [11] Sabin, A. B.: *J. A. M. A.*, **162**:1589, 1956.
- [12] Sabin, A. B.: *J. A. M. A.*, **164**:1216, 1956.

STUDIES ON THE DURATION OF PERSISTENCE OF IMMUNITY IN CHILDREN VACCINATED WITH LIVE ATTENUATED POLIOVIRUS VACCINE

KU FANG-CHOU AND WANG CHENG

(Institute of Virology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking)

The level of homotypic neutralizing antibody, the resistance of intestinal tract and the antibody response following revaccination were studied in twenty-eight children three years after vaccination with China-produced types I and II live attenuated poliovirus vaccine given in 1960.

1. In 43—50% of these children the titer of neutralizing antibody for types I and II Poliovirus showed a reduction of 4—64 times. However, it still persisted at a level of 1:16 or higher in 83—100% of them. In the rest of these children, the titer was maintained at its original level or even showed a slight increase.

2. The intestinal tract in all these children was shown to be resistant to homotypic live Poliovirus vaccine, 60—61% of them showed a higher resistance without excretion of the virus, whereas 39—40% possessed a certain degree of resistance. Among the latter, although the virus multiplied in the intestinal tract, the duration of its excretion was short and its concentration in stool was low.

3. It seems that the resistance of intestinal tract is apparently not related to the titer of neutralizing antibody.

4. Revaccination induced a good antibody response. Those with moderate or high level of antibody showed marked increase in titer beyond the level 1—2 months after the first vaccination.