

Zagreb 方案接种国产人二倍体细胞狂犬病疫苗的免疫原性观察

陈直平¹, 吕华坤¹, 王慎玉¹, 李玉华²

1.浙江省疾病预防控制中心,杭州 310051;2.中国食品药品检定研究院虫媒病毒疫苗室

摘要:目的 评价人二倍体细胞狂犬病疫苗(human diploid cell rabies vaccine, HDCV)在中国10~60岁健康人群中使用时 Zagreb(2-1-1或4针法)方案免疫的免疫原性。方法 狂犬病疫苗接种按照《狂犬病暴露后预防处置工作规范(2009版)》操作,中国10~60岁常住健康人群600人,其中 Zagreb组300人,Essen(1-1-1-1-1或5针法)组300人。Zagreb组受试者第0天左右上臂外侧三角肌各肌内(intramuscular, IM)注射1针次,第7、21天各IM注射1针次;Essen组受试者第0、3、7、14、28天于上臂外侧三角肌各肌内各注射1针次。分析比较 Zagreb组和 Essen组首针免疫后第14天血清狂犬病病毒中和抗体(rabies virus neutralizing antibody, RVNA)阳转率和几何平均滴度(geometric mean titer, GMT),以评价 Zagreb方案的免疫效果。结果 首针免疫后第14天,Zagreb组和 Essen组的 GMT分别为19.29 IU/mL(95% CI:17.27~21.71 IU/mL)和22.94 IU/mL(95% CI:20.53~25.63 IU/mL), Zagreb组非劣效于 Essen组($t=10.66, P < 0.001$)。首针免疫后第14天,Zagreb组和 Essen组均100%获得免疫保护。结论 Zagreb方案接种 HDCV的免疫效果不劣于 Essen方案接种的免疫效果。

关键词: 狂犬病;狂犬病疫苗;免疫原性;狂犬病病毒中和抗体;几何平均滴度

中图分类号: R392 文献标识码: A 文章编号: 1673-6966(2018)11-1069-03

Immunogenicity of human diploid cell rabies vaccine vaccinated with Zagreb regimen

*CHEN Zhi ping, LYU Hua kun, WANG Shen yu, LI Yu hua. *Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding author: CHEN Zhi ping, Email: zhpchen@cdc.zj.cn

Abstract: Objective To evaluate the immunogenicity of human diploid cell rabies vaccine (HDCV) immunized with Zagreb regimen in healthy chinese population aged 10 to 60 year. **Methods** Vaccination of rabies vaccine was carried out in accordance with the Regulations on Rabies Post-exposure Prophylaxis (2009 Version). Total 600 healthy subjects aged 10 to 60 year were involved, 300 subjects in Zagreb group and 300 subjects in Essen group. Zagreb group was subjected to 2-1-1 immunization procedure. The first needle was injected on 0 day with each dose vaccinated in the bilateral deltoid muscle of upper arms, and one dose was injected on the 7th and 21st day. Essen group was immunized with 1-1-1-1-1 immunization procedure, vaccinated in the lateral deltoid muscle on the 0, 3rd, 7th, 14th, and 28th day with one dose, respectively. The serum conversion rate and geometric mean titer (GMT) of rabies virus neutralizing antibody (RVNA) on the 14th day after the initial injection were analyzed to evaluate the immunogenicity vaccinated with Zagreb regimen. **Results** On the 14th day after the first needle, GMT of RVNA in Zagreb group was 19.29 (95% CI: 17.27-21.71) and GMT of RVNA in Essen group was 22.94 (95% CI: 20.53-25.63). The result of Zagreb group was not inferior to that of Essen group ($t=10.66, P < 0.001$). The serum conversion rates on the 14th day after initial injection were 100% in Zagreb and Essen groups. **Conclusions** The immunogenicity of Zagreb regimen is not inferior to that of Essen regimen for HDCV.

Key words: Rabies; Rabies vaccine; Immunogenicity; Rabies virus neutralizing antibody; Geometric mean titer

狂犬病是由狂犬病病毒引起的人畜共患疾病,犬是主要传染源。多种野生动物和家畜之间等可以发

生狂犬病病毒的自然感染与传播,人感染狂犬病病毒主要通过犬伤途径。规范的狂犬病暴露后预防处置

通信作者: 陈直平, Email: zhpchen@cdc.zj.cn

(post-exposure prophylaxis, PEP)可以有效预防狂犬病的发生,接种人用狂犬病疫苗是其中的重要环节。国产人二倍体细胞疫苗(human diploid cell vaccine, HDCV)具有良好的免疫原性和记忆性应答^[1-3],近年来逐步在国内推广应用。国产HDCV开始应用Essen(1-1-1-1-1或5针法)方案进行接种,为了减少接种针次和节约门诊次数,本研究2016年3-11月开展了一项单中心、随机、对照、非劣效设计的开放性临床试验,对Zagreb(2-1-1或4针法)方案和Essen方案接种HDCV进行比较,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 从2016年3月开始,就诊于浙江省衢州市开化县疾病预防控制中心、江山市疾病预防控制中心的10~60岁受试者,男女性别比1:1,经伦理批准,自愿报名,知情同意,筛选健康受试者600人。所有受试者均为只需要接种人用狂犬病疫苗而不需要使用狂犬病免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG)的狂犬病I、II级暴露者,体检证实身体健康,无导致机体免疫功能受损的疾病。狂犬病PEP依照《狂犬病暴露后预防处置工作规范(2009版)》进行。

1.2 狂犬病疫苗及接种方法

1.2.1 狂犬病疫苗。人用狂犬病疫苗为成都康华生物制品股份有限公司研制的HDCV,经中国药品生物制品检定所检定,并取得生物制品批签发合格证,冻干粉针剂,西林瓶包装,规格:复溶后1.0 mL/瓶,有效期:2016年12月24日,批号:20141209。应保存于2~8℃暗处,在冷藏条件下运输。

1.2.2 狂犬病疫苗的接种。将筛选的受试者按照1:1的比例随机分配进入Zagreb组或Essen组,分别按照Zagreb法、Essen法免疫程序接种HDCV。Essen法于0、3、7、14、28 d各肌内注射1剂,接种周期28 d,就诊5次;Zagreb法于0、7、21 d注射,其中第0天接种2剂,接种周期21 d,就诊3次。在PEP过程中注意伤口清洗、消毒要及时和彻底,同时疫苗注射要及时、全程、足量。

1.3 抗体检测 600名受试者由SPSS统计软件随机编码分配至Essen组和Zagreb组各300名。对所有受试者在首针免疫后第0天、14天分别肘静脉采集全血不少于4.0 mL,分离血清,分成2份,每份至少0.5 mL,-20℃保存,冷链运输至中国食品药品检定研究院,采用WHO推荐的快速荧光灶抑制试验(rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT)检测狂犬病病毒中和抗体(rabies virus neutralizing antibody, RVNA),计算RVNA

血清阳转率及几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)。受试者血清RVNA效价 ≥ 0.5 IU/mL为达到有效保护水平,即血清阳转。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0统计学软件进行统计学分析,Zagreb组和Essen组RVNA水平(GMT)的比较采用采用 t 检验,血清阳转率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 本研究入组600名受试者,Zagreb组300人中297名、Essen组300人中298名完成免疫前采血和首针接种。Zagreb组274人(91.0%)、Essen组258人(86.0%)完成全程免疫,其中Zagreb组273人、Essen组256人完成首针免疫后第14天采血。

2.2 免疫原性 免疫前,Zagreb组和Essen组受试者血清RVNA阴性。首针免疫后第14天,Zagreb组和Essen组所有受试者血清RVNA效价 ≥ 0.5 IU/mL,即两组RVNA血清阳转率均为100%。Zagreb组RVNA效价2.42~405.18 IU/mL,GMT值为19.29 IU/ml(95% CI: 17.51~22.16 IU/mL);Essen组RVNA效价2.73~463.00 IU/mL,GMT值为22.94 IU/mL(95% CI: 20.53~25.63 IU/mL),两组RVNA的GMT值比较,差异无统计学意义($t=10.66, P < 0.001$)。

3 讨论

由于人用狂犬病疫苗质量不断提升等因素,人用狂犬病疫苗免疫程序趋向简化。Essen(1-1-1-1-1或5针法)方案自1970年开始实施,Zagreb(2-1-1或4针法)方案自1980s开始实施,这两种免疫程序都被WHO推荐在全球应用。2010年,美国疾病预防控制中心批准简化4针法(1-1-1-1或简易Essen法),此法便捷经济,深受医护工作者和患者的支持^[4-6]。目前我国批准的狂犬病疫苗免疫程序是Essen和Zagreb法。自2018年4月20日起WHO狂犬病专家第三次磋商报告中推荐的暴露后免疫程序是简易Essen法和Zagreb法^[7]。我国自2004年开始研制HDCV,2014年由原国家食品药品监督管理局批准上市,首先使用的接种程序是Essen法^[1,8]。本研究显示国产HDCV采用Zagreb方案接种的免疫原性不劣于Essen方案,为国产HDCV采用Zagreb方案接种提供了数据支持。

我国上市狂犬病疫苗有4种:纯化Vero细胞疫苗(purified Vero cell rabies vaccine, PVRV)、原代地鼠肾细胞疫苗(primary hamster kidney cell vaccine, PHKCV)、纯化鸡胚细胞疫苗(purified chicken embryo

cell vaccine, PCECV)、HDCV。HDCV采用人二倍体细胞(人胚肺成纤维细胞MRC-5)为基质培养狂犬病病毒PM疫苗株制备。人二倍体细胞为正常核型细胞,制备的HDCV不良反应轻,安全有效,是目前国际公认的金标准狂犬病疫苗,常作为新研发狂犬病疫苗的标准对照疫苗^[9,10]。国产HDCV采用了生物反应器微载体培养技术、超滤浓缩和层析纯化技术,质量指标突出,免疫原性和安全性良好^[1,2,11-13]。本研究尚未全部完成,但是免疫原性数据显示,国产HDCV采用Zagreb方案接种免疫原性良好,同Essen方案相比,该接种方案减少1剂接种2次就诊,对HDCV推广应用意义较大。此外,探索国产HDCV的简化4针法(1-1-1-1或简易Essen法)也具有现实价值,也是国产HDCV未来研究方向之一。国产HDCV的成熟及推广应用将有助于我国“2030年消除犬传人的狂犬病”目标的实现^[14]。

参考文献

- [1] 蔡勇,周蓉,李声友.国产冻干人用狂犬病疫苗(人二倍体细胞)的安全性及免疫原性观察[J].中国生物制品学杂志,2015,28(5):510-513.
- [2] 朱加宏,吴小红,李玉华.人二倍体细胞狂犬病疫苗免疫8年后加强免疫效果研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(3):233-236.
- [3] Fayaz A SS, Janani A. Antibody persistence, 32 years after post-exposure prophylaxis with human diploid cell rabies vaccine (HDCV) [J].Vaccine, 2011,29(21):3742-3745.
- [4] 周航,李昱,陈瑞丰.狂犬病预防控制技术指南(2016版)[J].中华流行病学杂志,2016,37(2):161-188.
- [5] Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J].MMWR Recomm Rep,2010,59(2):1-9.
- [6] 王传林.狂犬病疫苗免疫程序的演变[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(4):440-444.
- [7] WHO. WHO Expert Consultation on Rabies: WHO[EB/OL].[2018-04-20]. http://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/.
- [8] 中国食品药品监督管理局.人二倍体细胞狂犬病疫苗[EB/OL].[2014-10-02]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=124356560303886909015737447882>.
- [9] Dreesen DW. A global review of rabies vaccines for human use[J]. Vaccine,1997(15):2-6.
- [10] Moro PL, Jane WE, Wendy P, et al. Post-Marketing Surveillance of Human Rabies Diploid Cell Vaccine (Imovax) in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the United States, 1990-2015[J].PLoS Negl Trop Dis,2016,10(7):4846.
- [11] 王传林.狂犬病疫苗研究进展[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(3):323-327.
- [12] 闫玉英,杜晓亚,刘军青.人二倍体细胞狂犬病疫苗接种后安全性观察研究[J].预防医学情报杂志,2018,34(5):636-638.
- [13] 许婧,周蓉.国产人二倍体细胞狂犬病疫苗用于儿童和老人的安全性观察分析[J].医学动物防制,2016(11):1234-1237.
- [14] 王传林,殷文武.开创我国狂犬病暴露后预防处置工作的新局面[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(3):225-227.

收稿日期:2018-10-22