

国产吸附破伤风疫苗用于成人加强免疫的安全性及免疫原性观察

梁 祁¹,戴启刚¹,顾晟年²,王诗远³,李洪光⁴,彭志行⁵,胡月梅¹

(¹江苏省疾病预防控制中心急性传染病防制所,江苏 南京 210009;²盐城市盐都区疾病预防控制中心,江苏 盐城 224000;³东南大学公共卫生学院,江苏 南京 210009;⁴成都欧林生物科技股份有限公司,四川 成都 611731;⁵南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:评价成都欧林生物科技股份有限公司研制的吸附破伤风疫苗用于成人加强免疫的临床安全性与免疫原性。方法:分两阶段开展:第一阶段采用开放性设计,评价试验疫苗的安全性,在确认安全性的情况下开展第二阶段试验;第二阶段采用单中心、随机、盲法、同类制品平行对照的试验设计,选择 18~30 岁的常住健康人群,按 1:1 的比例随机接种试验疫苗和阳性对照疫苗,使用日记卡记录接种后 28 d 内的不良反应/事件发生情况。采集免疫前和免疫后 28 d 的血液标本,使用标准酶联免疫吸附试验方法进行破伤风类毒素抗体浓度检测。结果:第一阶段招募 30 名受试者,试验疫苗接种后 7 d 内总体不良反应为 33.3%;第二阶段试验组和阳性对照组各入组 600 人,总体不良反应发生率分别为 30.7%和 31.5%,以轻中度不良反应为主,最常见接种局部和全身不良反应分别为疼痛和发热,不良反应的发生在组间差异无统计学意义($P \geq 0.05$)。加强免疫后试验组与阳性对照组均诱导较强的免疫反应:破伤风抗体浓度达到保护性水平的受试者比例均达到 100%,GMC 分别为 3.38、3.16 U/ml。结论:成都欧林生物科技股份有限公司研制的吸附破伤风疫苗具有良好的安全性和免疫原性,适用于成人进行加强免疫和进一步进行联合疫苗的研制。

[关键词] 吸附破伤风疫苗;安全性;免疫原性;加强免疫

[中图分类号] R186

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)01-051-07

doi:10.7655/NYDXBNS20150111

Safety and immunogenicity of booster dose of adsorbed tetanus vaccine in adults

Liang Qi¹, Dai Qigang¹, Gu Shengnian², Wang Shiyuan³, Li Hongguang⁴, Peng Zhihang⁵, Hu Yuemei¹

(¹Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009; ²Yandu District Center for Disease Control and Prevention, Yancheng 224000; ³School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009; ⁴Olymvax Biological Technology Co., LTD, Chengdu 611731; ⁵School of Public Health, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and immunogenicity of booster immunization of adsorbed tetanus vaccine developed by Olymvax Biological Technology co., LTD in adults. **Methods:** This study was divided into two phases. For the first phase, openly design was adopted to evaluate the safety of experimental vaccine and the second phase would be performed if the vaccine was confirmed to be safety. The second phase of this study was designed to be a single center, randomized, double-blinded, paralleled controlled clinical trial. Health residents aged 18 to 30 years old were recruited to receive one dose of experimental adsorbed tetanus vaccine and control vaccine. Daily diary was used to collect safety data. Blood samples were collected right before and 28 days after vaccination for Tetanus toxoid antibody detection through standard enzyme linked immunosorbent assay. **Results:** Thirty participants were enrolled in the first phase of clinical trial. Frequency of total adverse reactions (AR) observed within 7 days after vaccination was 33.3%. In the second phase of clinical trial, 1 200 participants were enrolled with 600 participants in experimental vaccine and control group, respectively. Incidences of total AR were 30.7% and 31.5% for vaccine and control group, respectively. Most common injection-site AR was pain, while most common systemic AR was fever. No statistically significant differences of frequencies of AR were found between treatment groups. For both group, good immunological response was induced, with proportion of participants with antibody concentration ≥ 0.1 U/ml for both groups up to 100% and GMCs were 3.38 U/ml and 3.16 U/ml, respectively. **Conclusion:** Adsorbed tetanus vaccine developed by Olymvax Biological Technology co., LTD showed good safety and immunogenicity, which is applicable for booster immunization for adults, and for further developing of combined vaccine.

[Key words] adsorbed tetanus vaccine; safety; immunogenicity; booster immunization

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(01):051-057]

破伤风杆菌(*Clostridium tetani*)是在土壤中无处不在的芽孢厌氧菌,侵入人体后可产生强神经毒素作用于中枢神经系统(central nervous system, CNS)^[1],导致以肌紧张性收缩(肌强直、发硬)和阵发性强烈痉挛为典型症状的急性疾病——破伤风,严重危害人类生命健康。破伤风可在任何年龄发病,病死率从 10%~75%不等^[2],与患者医疗保健、免疫状态、年龄等风险因素有关。绝大多数破伤风病例与生育相关,多发于发展中国家,主要见于不洁分娩和产后卫生条件较差的新生儿和孕产妇^[3-4],在大部分发展中国家仍然是一个重要的公共卫生问题。破伤风可以通过适当的伤口处理以及常规免疫进行有效预防,破伤风类毒素是已知最有效的免疫原之一,接种破伤风类毒素制破伤风疫苗可保护受种者至少 5~10 年不被破伤风感染导致发病^[5]。

成都欧林生物科技股份有限公司研制的吸附破伤风疫苗可用于破伤风的免疫预防。为研究其临床安全性与免疫原性,论证其在国内推广使用以及进行进一步联合疫苗研制的可行性,根据国家食品药品监督管理局 2012L02132 号《药物临床试验批件》有关要求,在 18~30 岁健康人群中开展针对该疫苗临床研究与评价。

1 对象与方法

1.1 对象

以知情同意、自愿参加为原则,招募年龄在 18~30 岁,且既往 3 年内无破伤风疫苗、百白破疫苗、破伤风毒素结合多糖疫苗接种史和无疫苗接种禁忌证的常住健康人群为受试人群。本研究设计分为两个阶段:第一阶段采取开放性试验设计,遵循国家食品药品监督管理局《疫苗临床试验技术指导原则》要求,选择男女各半、30 名受试者。受试者全部接种试验疫苗以观察试验疫苗安全性,在确认试验疫苗安全性良好的基础上开展第二阶段临床试验;第二阶段采用单中心、随机、盲法、同类制品平行对照的非劣效试验设计。针对免疫后第 28 天血清中破伤风抗体达到保护性水平(≥ 0.1 U/ml)的百分比(保护率),以 90%的把握度进行单侧($\alpha=0.025$)假设检验。零假设为:免疫后 28 d 试验组的保护率低于对照组。备择假设为:免疫后 28 d 试验组保护率

不低于对照组的保护率。预计阳性对照组的保护率为 99%以上,保守考虑实差-4%,非劣效界值为-8%,按试验组和对照组样本量比例为 1:1,计算获得每组样本量至少 377 例,结合国家食品药品监督管理局《疫苗临床试验技术指导原则》以及基于受试者脱落率的考虑,扩大样本量为每组 600 例,共 1 200 例。

1.2 方法

1.2.1 随机与盲法

本研究中受试者按照到达接种现场的顺序依次入组后,按 1:1 的比例随机接种试验疫苗和阳性对照疫苗,该随机化过程主要通过试验疫苗和阳性对照疫苗的随机化分组来实现,即由独立的统计第三方应用 SAS 统计软件采用随机化方法产生随机编码,对试验和阳性对照疫苗按照 1:1 的比例进行随机编码。

对所有试验疫苗和阳性疫苗均使用随机化方法生成的唯一随机编码作为疫苗编号。用于本次临床试验的试验疫苗和对照疫苗遵循有关试验疫苗针剂包装的标准操作规程进行外包装,但因其内部包装不同,在本研究中设有非盲操作人员,仅负责根据随机分配给受试者的疫苗编号取用和抽取 1 人次使用剂量(0.5 ml)的相应疫苗,除此以外不参与研究中的任何其他流程并不得与研究者和其他操作者交流疫苗的相关内容。

1.2.2 试验疫苗和阳性对照疫苗的接种

试验疫苗为成都欧林生物科技股份有限公司研制的吸附破伤风疫苗(批号 20120702),西林瓶包装,规格:0.5 ml/瓶(每 1 人次用剂量 0.5 ml,含破伤风类毒素效价不低于 40 U)。阳性对照疫苗为上海生物制品研究所生产的吸附破伤风疫苗(批号 2010030102),安瓿瓶包装,规格:5.0 ml/支(每 1 人次用剂量 0.5 ml,每 0.5 ml 含破伤风类毒素效价不低于 40 U)。所有疫苗均保存于 2~8℃暗处,并在冷藏条件下运输。

疫苗接种途径为上臂外侧三角肌肌肉注射,每人单剂接种 0.5 ml 试验疫苗或阳性对照疫苗,共 1 针次。

1.2.3 安全性评价

对所有受试者的安全性观察采用受试者自行记录、自动报告与研究医生定期随访相结合的方法。疫

苗接种后研究医生现场进行 30 min 即时反应观察,随后由受试者自我观察并在日记卡上自行记录第 0~7 天发生的征集性症状和体征(包括接种局部的疼痛、硬结、红、肿等,以及全身性的发热、头痛、疲倦乏力、恶心呕吐等),第 0~28 天发生的非征集性症状和体征,以及严重不良事件。加强免疫后 3 d 内村医生进行入户随访,第 28 天研究医生进行集中面访,调查核实并记录安全性观察资料。

局部不良反应、全身不良反应及生命体征的分级主要参考国家食品药品监督管理局《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》、美国国立卫生研究院(NIH)过敏和传染病研究所(NIAID)的评价标准。

1.2.4 免疫原性评价

采集所有受试者免疫前和免疫后第(28 ± 3)天的血液标本(不少于 3.0 ml),采用标准酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法进行抗破伤风类毒素(tetanus toxoid, TT)IgG 抗体浓度检测。计算试验组与阳性对照组免疫后血清中破伤风抗体浓度达到保护性水平(≥ 0.1 U/ml)^[6]的受试者比例(保护率)为免疫原性评价主要终点;同时计算破伤风抗体阳转率、几何平均增长倍数、几何平均浓度(geometric mean concentration, GMC),作为次要评价指标评价免疫原性结果。

以破伤风抗体浓度达到 0.1 U/ml 为保护性水平,以免疫前血清破伤风抗体浓度 <0.1 U/ml,免疫后抗体浓度 ≥ 0.1 U/ml 或免疫前抗体浓度 ≥ 0.1 U/ml,免疫后抗体浓度较免疫前增长 4 倍或 4 倍以上为阳转标准。

1.3 统计学方法

采用卡方检验或 Fisher's 精确概率法分析比较试验组和对照组的疫苗接种 0~28 d 内所有不良反应、各全身/注射部位(局部)症状及不良反应/事件的发生率。免疫原性指标中抗体浓度的分析进行对数转换,以几何均数(GMC)、标准差、中位数、最大值和最小值及 95%可信区间表示,若组间方差齐则采用 t 检验,反之采用 t' 检验,组间分类指标的比较如破伤风抗体浓度达到保护性水平的受试者比例及抗体阳转率采用 $R \times C$ 表的 χ^2 检验,必要时用 Fisher 精确概率法。

所有统计计算用 SAS9.1 统计分析系统进行处理,统计分析检验用双侧检验,给出检验统计量及其对应的 P 值, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 第一阶段临床试验安全性观察结果

按照方案要求,第一阶段招募并筛选入组 30 名受试者,男女各 15 例,平均年龄(25.6 ± 3.5)岁,全部完成接种和安全性观察。试验疫苗接种后 7 d 内,总体不良反应发生率为 33.3%(10/30),其中全身不良反应发生率为 33.3%(10/30),局部不良反应发生率为 10.0%(3/30),未观察到非征集性不良事件。接种局部最常见的症状为疼痛(30.0%)和红(13.3%),最常见的全身不良反应则为肌肉痛(6.7%);从严重程度来看,除观察到 1 例主要表现为接种局部红、肿和硬结的 3 级(重度)不良反应外,其余不良反应均为 1 级(轻度)不良反应。依据本阶段安全性观察结果,表明试验疫苗在目标人群中具有良好的耐受性和安全性,可以扩大人群进行第二阶段临床试验。

2.2 第二阶段临床试验受试者队列以及人口学基本特征

第二阶段临床试验中共 1 233 例签署知情同意书,经体格检查、纳入/排除标准筛查,最终符合受试条件入组 1 200 例,试验组和阳性对照组各 600 例。1 200 名受试者均完成安全性观察并回收日记卡,全部纳入安全性分析数据集。

所有受试者均采集免疫前血液标本,1 170 例采集免疫后血液标本,总体血液采集率为 97.5%,所有血液标本均送检,并有检测结果。1 170 例按照方案要求接种 1 针次试验疫苗或阳性对照疫苗、采集免疫前、免疫后血液标本,并有完整检测结果的受试者纳入免疫原性符合方案集,作为免疫原性分析的主要数据分析集(图 1)。

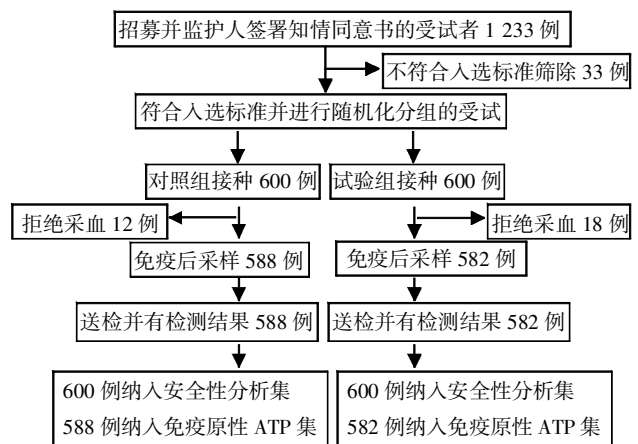


图 1 第二阶段受试者分配、脱落情况

Figure 1 Flow chart of the second phase

入组的 1 200 例受试者中, 试验组平均年龄为 (25.4 ± 3.1) 岁, 男女性别比为 1.5:1, 阳性对照组为 (25.2±3.1) 岁, 男女性别比为 1.5:1, 年龄、性别在组间均衡分布, 差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$)。

2.3 第二阶段临床试验安全性分析

2.3.1 征集性不良反应发生情况分析

第二阶段临床试验中共有 373 例 (试验组 184 例, 阳性对照组 189 例) 报告至少 1 次征集性不良反应, 试验组与阳性对照组总体不良反应发生率分别为 30.7% 和 31.5%, 征集性全身不良反应发生率分别为 17.5% 和 17.7%, 征集性局部不良反应发生率分别为 20.0% 和 18.8%, 总体、局部以及全身不良反应的发生在两组均衡分布, 差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$, 表 1)。

征集性总体不良反应严重程度以轻度(1 级)、中度(2 级)为主, 重度(3 级)不良反应发生率较低, 仅为 0.3%, 试验组和阳性对照组各发生 2 例, 未观察到 4 级, 即“潜在的生命威胁”程度的不良反应。轻、中、重度总体、局部以及全身征集性不良反应的发生在试验组和对照组中均衡分布, 差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$, 表 2)。

第二阶段临床试验中, 最常见的全身不良反应症状为体温异常 (发热)(试验组 *vs.* 阳性对照组: 12.2% *vs.* 12.7%), 其次为肌肉痛(试验组 *vs.* 阳性对照组: 3.3% *vs.* 2.2%); 最常见的局部不良反应症状为疼痛(试验组 *vs.* 阳性对照组: 16.7% *vs.* 15.5%), 其次为局部红(试验组 *vs.* 阳性对照组: 3.0% *vs.* 2.7%)。各类型全身、局部不良反应症状的发生在试验组和阳性对照组间均衡分布, 差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$), 发生率 >1% 的症状详细情况列在表 3 中。

加强针次接种后 0~28 d 内非征集性事件表现以单纯流涕症状、感冒等为主, 总体发生率为 1.4% (17/1 200), 试验组和阳性对照组分别为 1.5% (9/600) 和 1.3% (8/600); 从严重程度分级情况来看, 试验组和阳性对照组所观察的不良事件均为轻、中度, 均未观察到 3 级及以上不良事件; 非征集性不良事件的总体发生及分级别不良事件的发生在组间差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$)。

2.4 第二阶段临床试验免疫原性分析

试验组与阳性对照组免疫前破伤风抗体 GMC 分别为 0.12 U/ml 和 0.11 U/ml, 破伤风抗体浓度达到保护性水平的受试者比例分别为 61.9% (360/582) 和 64.3% (378/588), 组间均衡可比, 差异无统计学意义 ($P \geq 0.05$, 表 4)。

表 1 各组总体、全身、局部征集性不良反应发生率比较
Table 1 Comparison of the overall, systemic and injection-site solicited adverse reactions in each group

不良反应类型	总人数	发生人数	发生率(%)	95%CI	P 值
局部不良反应					0.610
试验组	600	120	20.0	16.9~23.4	
对照组	600	113	18.8	15.8~22.2	
全身不良反应					0.940
试验组	600	105	17.5	14.5~20.8	
对照组	600	106	17.7	14.7~21.0	
总体不良反应					0.755
试验组	600	184	30.7	27.0~34.5	
对照组	600	189	31.5	27.8~35.4	

表 2 征集性不良反应严重程度分析
Table 2 Analysis of intensity of solicited adverse reactions

不良反应类型	总人数	发生人数	发生率(%)	95%CI	P 值
局部不良反应					
1 级(轻度)					0.940
试验组	600	110	18.3	15.3~21.7	
对照组	600	109	18.2	15.2~21.5	
2 级(中度)					0.130
试验组	600	8	1.3	0.6~2.6	
对照组	600	3	0.5	0.1~1.5	
3 级(重度)					0.563
试验组	600	2	0.3	0.0~1.2	
对照组	600	1	0.2	0.0~0.9	
全身不良反应					
1 级(轻度)					0.751
试验组	600	96	16.0	13.2~19.2	
对照组	600	92	15.3	12.5~18.5	
2 级(中度)					0.389
试验组	600	9	1.5	0.7~2.8	
对照组	600	13	2.2	1.2~3.7	
3 级(重度)					1.000
试验组	600	0	0.0	0.0~0.6	
对照组	600	1	0.2	0.0~0.9	
总体不良反应					
1 级(轻度)					0.748
试验组	600	166	27.7	24.1~31.4	
对照组	600	171	28.5	24.9~32.3	
2 级(中度)					1.000
试验组	600	16	2.7	1.5~4.3	
对照组	600	16	2.7	1.5~4.3	
3 级(重度)					1.000
试验组	600	2	0.3	0.0~1.2	
对照组	600	2	0.3	0.0~1.2	

加强针次疫苗接种后, 试验组与阳性对照组均诱导较强的免疫反应(表 4), 破伤风抗体浓度达到保护性水平的受试者比例均达到 100%, GMC 分别为 3.38 (95%CI: 3.19~3.58)U/ml 和 3.16 (95%CI:

表 3 征集性全身和局部不良反应症状分析

Table 3 Symptoms of injection-site and systemic adverse reactions

不良反应类型	例数	反应人数	发生率(%)	95%CI	P 值
全身不良反应					
发热					0.793
试验组	600	73	12.2	9.7~15.1	
对照组	600	76	12.7	10.1~15.6	
肌肉痛					0.217
试验组	600	20	3.3	2.1~5.1	
对照组	600	13	2.2	1.2~3.7	
疲倦乏力					0.197
试验组	600	8	1.3	0.6~2.6	
对照组	600	14	2.3	1.3~3.9	
头痛					0.197
试验组	600	14	2.3	1.3~3.9	
对照组	600	8	1.3	0.6~2.6	
腹泻					0.282
试验组	600	5	0.8	0.3~1.9	
对照组	600	9	1.5	0.7~2.8	
咳嗽					0.762
试验组	600	6	1.0	0.4~2.2	
对照组	600	5	0.8	0.3~1.9	
局部不良反应					
疼痛					0.582
试验组	600	100	16.7	13.8~19.9	
对照组	600	93	15.5	12.7~18.7	
红					0.728
试验组	600	18	3.0	1.8~4.7	
对照组	600	16	2.7	1.5~4.3	
肿					0.363
试验组	600	18	3.0	1.8~4.7	
对照组	600	13	2.2	1.2~3.7	
硬结					0.069
试验组	600	17	2.8	1.7~4.5	
对照组	600	8	1.3	0.6~2.6	
瘙痒					0.436
试验组	600	6	1.0	0.4~2.2	
对照组	600	9	1.5	0.7~2.8	

2.98~3.34)U/ml, 阳转率分别为 99.83% (95% CI: 99.05%~100.00%) 和 99.32% (95% CI: 98.27%~99.81%), 两组间差异无统计学意义($P \geq 0.05$)。试验组的抗体平均增长倍数 (GMI) (29.65, 95% CI: 27.90~31.51) 略高于阳性对照组的 GMI 为 (27.05, 95% CI: 25.43~28.78), 两组的差异有统计学意义($P = 0.038$)。

3 讨论

破伤风杆菌在自然环境中普遍存在, 容易通过伤口侵入人体, 导致发病, 并且人体感染后不能获得终身免疫力, 须通过多次接种类毒素疫苗以达到预防的目的。虽然自 1989 年 WHO 号召全球消灭破伤风以来, 全球新生儿破伤风死亡数已从上世纪 80 年代的每年 80 万例降到 2002 年的 18 万例, 但到 1995 年消灭新生儿破伤风的初期目标和到 2005 年消灭母亲和新生儿破伤风(MNT)的嗣后目标均仍未能达到^[6]。适当的伤口护理能够有效保护多数伤者发生破伤风, 有效措施包括针对无破伤风疫苗免疫史或免疫史不详的伤者积极实施被动免疫。然而, 鉴于慢性疾病患者以及意外伤害亦与破伤风的发生密切相关, 预防破伤风的最佳途径仍为常规接种和及时加强免疫破伤风疫苗。

不同的研究中, 破伤风疫苗接种后的局部不良反应发生情况差异较大, 一般来说, 50%~85%接种吸附破伤风加强针次的受种者会出现接种局部的疼痛或红斑, 20%~30%的受试者会发生水肿和皮疹, 严重水肿的发生率则低于 2%^[7-8]。有研究结果表明免疫前预存中和抗体水平越高, 接种后局部不良反应的发生率越高^[9-10], 且随着接种次数增加, 接种局部更容易因沉积毒素形成免疫复合物(阿图斯反应)而导致大面积的局部肿胀^[9,11]; 发热通常为主要的全身不良反应, 可伴随严重的接种局部不良反应

表 4 受试者免疫前、后抗体浓度达到保护性水平的受试者比例、抗体浓度、阳转率及 GMI

Table 4 Ratio of subjects whose antibody concentration achieved protective level before and after immunization, as well as GMC of antibody concentration, positive conversion rate and GMI

组别	总人数	保护率(%)			抗体浓度(U/mL)			阳转率(%)			抗体增长倍数		
		百分比	95%CI	P 值	GMC	95%CI	P 值	百分比	95%CI	P 值	GMI	95%CI	P 值
免疫前													
试验组	582	61.86	57.77~65.82		0.11	0.11~0.12							
阳性对照组	588	64.29	60.26~68.16		0.12	0.11~0.12							
免疫后													
试验组	582	100.00	99.37~100.00	-	3.38	3.19~3.58	0.099	99.83	99.05~100.00	0.182	29.65	27.90~31.51	0.038
阳性对照组	588	100.00	99.37~100.00		3.16	2.98~3.34		99.32	98.27~99.81		27.05	25.43~28.78	

发生,总体来说,加强针次的破伤风疫苗接种者中发热的发生率为 0.5%~7.0%,但体温超过 39.0℃的较少,较少发生头痛和乏力^[10]。本研究中观察到的主要局部不良反应为疼痛和红斑,主要全身不良反应为发热,与已有报道基本一致,但相对而言,本研究中观察到的试验组和阳性对照组不良反应发生率均较低,说明试验疫苗和阳性对照疫苗均具有良好的安全性,而本研究中观察到的 3 例接种局部 3 级不良反应则均表现为肿胀和硬结,其免疫前中和抗体水平与其余受试者相比未见差别,但也可能因为本研究中观察到的严重不良反应例数较少而未能观察到接种局部严重的不良反应与免疫前预存抗体之间的关系。此外,本研究中观察到的发热发生率高于既有研究中的一般水平,则可能与本研究在冬季开展有关。

破伤风的免疫由抗体介导,鉴于导致发病的毒素量并不足以诱导机体产生免疫反应,发病后并不能产生持久的免疫保护^[12],而感染破伤风二次发病的情况亦有多项研究报道^[13-16]。因此,机体仅能通过多针次主动或应急被动免疫获得免疫力,接种后抗体浓度和保护作用持续时间则取决于包括年龄、免疫程序在内的多种因素。有研究表明,破伤风抗体水平随年龄增长逐渐衰减,6~11 月龄儿童有 90%达到保护性水平,70 岁以上人群中则仅有 31%可以达到保护性水平^[17]。而尽管在发展中国家破伤风主要发生在新生儿中,基础免疫或加强免疫针次接种不全使得儿童和青少年也是较易发生破伤风的人群,因此本次临床试验主要选择 18~30 岁,且具有较完整的含破伤风类毒素生物制品免疫史的人群进行加强免疫。

美国食品药品监督管理局针对含破伤风毒素类生物制品使用标准 ELISA 检测下的 0.1 U/ml 作为中和抗体浓度达到保护性水平的替代终点,即当机体血清中破伤风抗体浓度达到 0.1 U/ml 时,可保护受种者预防破伤风^[5],WHO 亦推荐使用同样的值^[6]。从本次临床试验受试者免疫前破伤风抗体水平来看,试验组和阳性对照组免疫前破伤风抗体 GMC 分别为 0.11 U/ml 和 0.12 U/ml,提示较完整针次的含破伤风类毒素生物制品免疫后,可使机体破伤风抗体的保护性水平持续至成年期,与其他研究中观察到的基础免疫后诱导的保护性抗体水平可持续至少 10 年,最长可达 25 年的现象类似^[18]。为提高婴幼儿的存活率,WHO 推荐发展中国家使用百白破(DTP)的理想免疫程序为儿童时期完成 5 针次含

破伤风类毒素成分疫苗的接种,在成年初期进行 1 针次加强免疫以提升保护性水平^[19],而美国亦推荐在完成 3 针次基础免疫后应每 10 年进行 1 次加强免疫^[20-21]。鉴于本研究中观察到的免疫前抗体浓度已接近 0.1 U/ml 的临界值,且受试人群总体仅 6 成达到保护性水平,而其中仍有 10%受试者抗体浓度虽然达到 0.1 U/ml 却仍未达到 0.11 U/ml,亦提示在成年初期应再次进行破伤风疫苗的加强免疫以进一步保持抗体水平和达到长期保护效果。

从免疫原性分析结果来看,试验疫苗和阳性对照组疫苗均诱导了较强的免疫反应,免疫后抗体浓度达到保护性水平的受试者比例均为 100.0%,GMC 水平由免疫前的 0.11 U/ml 和 0.12 U/ml 上升至免疫后的 3.38 U/ml 和 3.16 U/ml,99%以上的受试者均发生了破伤风抗体的阳转,而试验组的 GMI 高于阳性对照组,提示试验疫苗诱导了不劣于甚至是略优于已上市且较为成熟的阳性对照疫苗的免疫反应,具有良好的免疫原性。

针对免疫规划工作有效开展的国家,WHO 推荐在 4~7 岁和 12~15 岁时使用破伤风和白喉类毒素(diphtheria and tetanus toxoids,Td)联合疫苗进行加强免疫,并且建议使用 Td 替代单一破伤风类毒素疫苗进行成人的加强免疫。而美国免疫实施咨询委员会(The Advisory Committee on Immunization Practices,ACIP)亦建议,完成推荐的儿童白喉、破伤风类毒素和百日咳/白喉、破伤风类毒素和无细胞百日咳(diphtheria and tetanus toxoids and pertussis/diphtheria and tetanus toxoids and acellular tertussis,DTP/DTaP)联合疫苗免疫程序的 11~18 岁人群和之前未接种 Td 的 19~64 岁成人应接种一剂 Td;与<12 月龄婴儿有(或可能有)密切接触、且之前未接种过 Tdap 的≥65 岁的成人接种一剂 Td。因此,相较于单一成分的破伤风疫苗,能够有效减少免疫针次的 Td 联合疫苗更适用于将来的免疫规划需要。

综上,成都欧林生物科技股份有限公司研制的吸附破伤风疫苗应用于成人加强免疫的免疫原性和安全性均较为良好,可以进行人群推广使用,亦适用于进一步进行联合疫苗的研发。

[参考文献]

- [1] Link E,Edelmann L,Chou JH,et al. Tetanus toxin action:inhibition of neurotransmitter release linked to synaptobrevin proteolysis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1992,189(2):1017-1023
- [2] Quddus A,Luby S,Rahbar M,et al. Neonatal tetanus:

- mortality rate and risk factors in Loralai District, Pakistan [J]. *Int J Epidemiol*, 2002, 31(3):648-653
- [3] Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 5:CD002959
- [4] Bergdoll MS, Reiser RF, Crass BA, et al. A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock-syndrome *Staphylococcus aureus* isolates [J]. *Lancet*, 1981, 317(8228):1017-1021
- [5] Wassilak SGF, Kretsinger K. Tetanus [M]//*Bacterial Infections of Humans*. Springer US, 2009:813-832
- [6] World Health Organization. Tetanus vaccine [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2006, 81(20):198-208
- [7] Macko MB, Powell CE. Comparison of the morbidity of tetanus toxoid boosters with tetanus-diphtheria toxoid boosters [J]. *Ann Emerg Med*, 1985, 14(1):33-35
- [8] Jones AE, Melville-Smith M, Watkins J, et al. Adverse reactions in adolescents to reinforcing doses of plain and adsorbed tetanus vaccines [J]. *J Public Health*, 1985, 7(2):99-106
- [9] McComb JA, Levine L. Adult immunization: Dosage reduction as a solution to increasing reactions to tetanus toxoid [J]. *New Engl J Med*, 1961, 265(23):1152-1153
- [10] White WG, Barnes GM, Barker E, et al. Reactions to tetanus toxoid [J]. *J Hygiene*, 1973, 71(2):283-297
- [11] Levine L, Edsall G. Tetanus toxoid: what determines reaction proneness? [J]. *J Infect Dis*, 1981, 144(4):376
- [12] Reingold AL, Hargrett NT, Dan BB, et al. Nonmenstrual toxic shock syndrome: a review of 130 cases [J]. *Ann Intern Med*, 1982, 96(6 Pt 2):871
- [13] Ikejima T, Dinarello CA, Gill DM, et al. Induction of human interleukin-1 by a product of *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrome [J]. *J Clin Invest*, 1984, 73(5):1312
- [14] Linnemann Jr CC, Knarr D. Increasing incidence of toxic shock syndrome in the 1970s [J]. *Am J Public Health*, 1986, 76(5):566-567
- [15] Markowitz LE, Hightower AW, Broome CV, et al. Toxic shock syndrome: Evaluation of national surveillance data using a hospital discharge survey [J]. *JAMA*, 1987, 258(1):75-78
- [16] Petitti DB, Reingold AL. Recent trends in the incidence of toxic shock syndrome in northern California [J]. *Am J Public Health*, 1991, 81(9):1209-1211
- [17] Jacobson JA, Kaswortm EM, Crass BA, et al. Nasal carriage of toxigenic *Staphylococcus aureus* and prevalence of serum antibody to toxic-shock-syndrome toxin 1 in Utah [J]. *J Infect Dis*, 1986, 153(2):356-359
- [18] Tierno JRPM, Hanna BA, Davies MB. Growth of toxic-shock-syndrome strain of *Staphylococcus aureus* after enzymic degradation of Rely tampon component [J]. *Lancet*, 1983, 321(8325):615-618
- [19] Wagner G, Bohr L, Wagner P, et al. Tampon-induced changes in vaginal oxygen and carbon dioxide tensions [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148(2):147-150
- [20] Schlievert PM, Blomster DA. Production of staphylococcal pyrogenic exotoxin type C: influence of physical and chemical factors [J]. *J Infect Dis*, 1983, 147(2):236-242
- [21] Todd JK, Todd BH, Franco-Buff A, et al. Influence of focal growth conditions on the pathogenesis of toxic shock syndrome [J]. *J Infect Dis*, 1987, 155(4):673-681

[收稿日期] 2014-05-12

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。