

肠道病毒 71 型灭活疫苗 (Vero 细胞) 分别与乙肝、乙脑疫苗联合接种的免疫原性研究

张尚孝¹, 夏伟¹, 高立冬¹, 占代红², 张秀梅², 宋立新¹, 李放军¹

1. 湖南省疾病预防控制中心, 湖南 长沙 410005; 2. 石门县疾病预防控制中心, 湖南 常德 415399

摘要: 目的 评价、探索肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 灭活疫苗与免疫规划疫苗中的重组乙型肝炎疫苗 (hepatitis B vaccine, HepB)、乙型脑炎减毒活疫苗 (live-attenuated Japanese encephalitis vaccine, LJEV) 联合接种的效果及可行性, 为 EV71 灭活疫苗与免疫规划疫苗联合接种提供科学依据。方法 采用随机、对照、多中心的研究方法, 通过分层区组随机化方法给符合标准的对象分配研究编号入组, 评价各组 6/8 月龄婴儿 EV71 灭活疫苗第 1 剂与重组 HepB 第 3 剂、LJEV 第 1 剂联合接种的免疫原性及可操作性。结果 EV71 灭活疫苗与重组 HepB 第 3 剂联合免疫组 (HepB:3+EV71 组) 和重组 HepB 单独接种组 (HepB:3 组) 的 HBsAb 浓度的中位数免疫前分别为 575.19 mIU/mlh 和 592.97 mIU/ml, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 免疫后两组中位数分别为 2 766.11 mIU/ml 和 2 153.63 mIU/ml, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); EV71 灭活疫苗与 LJEV 联合免疫组 (LJEV+EV71 组) 和 LJEV 单独接种组 (LJEV 组) 乙脑中和抗体滴度几何均值免疫前分别为 1:5.00 和 1:5.13, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 免疫后两组乙脑中和抗体滴度几何均值分别为 1:11.55 和 1:9.75, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); HepB:3+EV71 组 HBsAb 阳转率为 48.08%, HepB:3 组 HBsAb 阳转率为 51.85%, 两组差异无统计学意义 ($P>0.05$); LJEV+EV71 组乙脑抗体阳转率为 67.92%, LJEV 组乙脑抗体阳转率为 59.26%, 两组差异无统计学意义 ($P>0.05$); 所有试验组 (联合接种组) 和 EV71 灭活疫苗单独接种组 (EV71 组) 免疫后 EV71 中和抗体均阳转, 免疫前 EV71 组的 EV71 中和抗体滴度几何均值为 1:4.21, HepB:3+EV71 组为 1:4.62, 两者差异无统计学意义 ($P>0.05$), LJEV+EV71 组为 1:4.16, 与 EV71 组差异无统计学意义 ($P>0.05$); 免疫后 EV71 组的 EV71 中和抗体滴度几何均值为 1:612.93, HepB:3+EV71 组为 1:1 169.45, LJEV+EV71 组为 1:1 156.49, 均高于 EV71 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 EV71 灭活疫苗单独接种及 EV71 灭活疫苗分别与重组 HepB、LJEV 联合接种, 其免疫后 EV71 中和抗体阳转率均为 100%; EV71 灭活疫苗与重组 HepB、LJEV 联合接种不会降低 EV71 中和抗体产生水平, 也不会影响 HBsAb、乙脑抗体的产生。EV71 灭活疫苗与重组 HepB、LJEV 联合接种能有效提高接种效率与接种的及时性。

关键词: EV71; 灭活疫苗; 联合接种; 免疫原性

中图分类号: R725.1; R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2022)01-0066-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.01.016

Immunogenicity of combined immunizing of inactivated enterovirus 71 vaccine (Vero cells) and hepatitis B, live-attenuated Japanese encephalitis vaccines respectively

ZHANG Shang-xiao¹, XIA Wei¹, GAO Li-dong¹, ZHAN Dai-hong², ZHANG Xiu-mei², SONG Li-xin¹, LI Fang-jun¹

1. Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changsha, Hunan 410005, China;

2. Shimen County Center for Disease Control and Prevention, Changde, Hunan 415399, China

Corresponding author: LI Fang-jun, E-mail: 646022285@qq.com

Abstract: **Objective** To evaluate and explore the effects and feasibility of combined immunizing of inactivated enterovirus 71 (EV71) vaccine and recombinant hepatitis B (HepB) vaccine, live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (LJEV) respectively so as to provide a scientific basis for combined vaccination with inactivated EV71 vaccine and vaccines covered by immunization program. **Methods** A randomized, controlled and multicenter study was conducted. Subjects who met the inclusion criteria were assigned study numbers by stratified block randomization, and then we evaluated the immunogenicity and operability of combined immunizing of the first dose of inactivated EV71 vaccine and the third dose of recombinant HepB vaccine (HepB:3), the first dose of LJEV respectively in infants aged 6/8 months in each group. **Results** The median concentration of HBsAb in the HepB:3+EV71 group and the HepB alone immunization group (HepB:3 group) before the immunization was 575.19 mIU/ml and 592.97 mIU/ml, respectively, and no statistically significant difference was found ($P>0.05$). The median

作者简介: 张尚孝 (1990-), 女, 硕士研究生, 医师, 主要从事疫苗临床研究相关工作。

通信作者: 李放军, E-mail: 646022285@qq.com。

concentration in the above-mentioned two groups after the immunization was 2,766.11 mIU/ml and 2,153.63 mIU/ml, respectively, showing no statistically significant difference ($P > 0.05$). The geometric mean titers of pre-vaccination EV71 neutralizing antibody in the EV71+LJEV group and the LJEV single immunization group (LJEV group) were 1:5.00 and 1:5.13, respectively, and no statistically significant difference was found ($P > 0.05$). The geometric mean titers of post-vaccination EV71 neutralizing antibody in the above-mentioned two groups were 1:11.55 and 1:9.75, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). No statistically significant difference was found in the positive conversion rate of HBsAb between the HepB:3+EV71 group and the HepB:3 group (48.08% vs. 51.85%, $P > 0.05$). No statistically significant difference was observed in the positive conversion rate of antibody against JE virus between the LJEV+EV71 group and the LJEV group (67.92% vs. 59.26%, $P > 0.05$). The post-vaccination EV71 neutralizing antibody showed positive conversion in all the experimental groups (the combined vaccination groups) and the EV71 group. No statistically significant difference was found in the geometric mean titer of pre-vaccination EV71 neutralizing antibody between the EV71 group and the HepB:3+EV71 group (1:4.21 vs. 1:4.62, $P > 0.05$) as well as between the LJEV+EV71 group and the EV71 group (1:4.16 vs. 1:4.21, $P > 0.05$). The geometric mean titer of post-vaccination EV71 neutralizing antibody was higher in the HepB:3+EV71 group (1:1,169.45) and the LJEV+EV71 group (1:1,156.49) as compared with the EV71 group (1:612.93), with statistically significant differences (both $P < 0.05$).

Conclusion The positive conversion rate of post-vaccination EV71 neutralizing antibody was 100% when inactivated EV71 vaccine was inoculated either alone or combined with recombinant HepB vaccine and LJEV respectively. Combined immunization with inactivated EV71 vaccine and recombinant HepB vaccine or LJEV will not lead to a decrease in EV71 neutralizing antibody as well as the production of HBsAb and JE antibody, but will effectively improve the efficiency and timeliness of vaccination.

Keywords: enterovirus 71; inactivated vaccine; combined vaccination; immunogenicity

随着新疫苗的不断研发和上市,一方面婴幼儿将获得更多、更好的有效保护,免受疾病之苦;另一方面同一时间段所需接种的疫苗种类和次数也逐步增加,家长/监护人和婴幼儿往返接种门诊的次数和成本也将增加。多联疫苗是其中一种解决办法,本研究探讨在没有多联疫苗的情况下单苗间联合接种的免疫效果情况。手足口病是严重危害我国婴幼儿身体健康的丙类传染病。由于肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 主要通过接触传播,儿童普遍易感且隐性感染比例高,常规卫生学预防措施实施难度大、防控效果差。EV71 灭活疫苗是我国自主研发的全球首个 EV71 灭活疫苗^[1],武汉生物制品研究所有限责任公司的 EV71 灭活疫苗已于 2016 年 12 月获国家食品药品监督管理总局批准上市 (批件号:2016S00596)。该疫苗对目的疾病流行可产生有效遏制作用^[2],但上市后的使用情况成为业内高度关注的问题,目前仅有该疫苗上市前的临床试验效果及家长接种意愿方面的研究报道,接种后调查较少,人群中引入该疫苗,有可能导致免疫程序不全程、不完整,进而影响免疫接种覆盖率及预防效果的提升,若 EV71 灭活疫苗与免疫规划疫苗中的重组乙型肝炎疫苗 (hepatitis B vaccine, HepB)、乙型脑炎减毒活疫苗 (live-attenuated Japanese encephalitis vaccine, LJEV) 联合接种的免疫原性及可行性均有满意效果,则可提供儿童群体优化免疫效果的策略选择。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 试验一的研究对象 为入组当天月龄 ≥ 6 月,其合法监护人签署知情同意书,已完成 2 剂重组 HepB 的基础免疫,并有完整登记记录,未曾接种过 EV71 灭活疫苗,没有 EV71 感染发病,没有 HepB 针对疾病史,与最近 1 次疫苗接种时间间隔 ≥ 14 d,体温 ≤ 37.0 $^{\circ}\text{C}$ 。排除标准:有过敏、惊厥、癫痫、脑病和精神病等病史或家族史者;对疫苗中任一成份过敏者,既往有任何疫苗接种严重过敏史者;患免疫缺陷症、恶性肿瘤治疗期间、接受免疫抑制剂治疗或 HIV 导致的免疫力低下者,或密切接触的家庭成员中有先天性免疫疾病者;入组前 1 个月内注射非特异免疫球蛋白;患急性发热性疾病体温 > 37.0 $^{\circ}\text{C}$ 者及传染病者;有明确诊断的血小板减少或其他凝血障碍病史,可能造成皮下注射禁忌者;已知或怀疑同时患有的疾病包括:呼吸系统疾病、急性感染或慢性病活动期;患严重心血管疾病如肺心病、肺、肝肾疾病、有并发症的糖尿病;各种感染性、化脓性及过敏性皮肤病的婴儿。

1.1.2 试验二的研究对象 为入组当天月龄 ≥ 8 月,其合法监护人签署知情同意书,未曾接种过 EV71 灭活疫苗、LJEV,没有 EV71 感染发病,没有 LJEV 针对疾病史,与最近 1 次灭活疫苗接种时间间隔 ≥ 14 d,最近 1 次注射的减毒活疫苗时间间隔 28 d 以上,体温 ≤ 37.0 $^{\circ}\text{C}$,不符合试验一排除标准的健康婴儿。

1.2 试验疫苗

1.2.1 肠道病毒 71 型灭活疫苗 (Vero 细胞), 即 EV71 灭活疫苗, 武汉生物制品研究所有限责任公司生产, 每瓶 0.5 ml, 批号: 201707034, 有效期至 2020 年 7 月 22 日, 基础免疫程序为 2 剂次, 间隔一个月, 每次接种剂量为 0.5 ml。

1.2.2 重组乙型肝炎疫苗 深圳康泰生物制品股份有限公司生产, 每支 0.5 ml, 含 HBsAg 10 μ g, 批号: C201609103, 有效期至 2019 年 9 月 8 日, 第一针注射后, 于 1 个月和 6 个月后重复注射, 总共 3 次, 每次接种剂量为 0.5 ml。

1.2.3 乙型肝炎减毒活疫苗 成都生物制品研究所有限责任公司生产, 每 1 次人用剂量为 0.5 ml, 批号: 201708A133(1-2), 有效期至 2019 年 2 月 27 日, 8 月龄儿童首次注射 0.5 ml; 分别于 2 岁和 7 岁再各注射 0.5 ml。

1.3 研究方法

1.3.1 调查方法 本研究由中国生物技术股份有限公司和武汉生物制品研究所有限责任公司联合发起, 方案编号为 EV71-2017-03, 采用多中心、随机、对照的研究方法, 旨在评价 6/8 月龄婴儿首剂接种 EV71 灭活疫苗时分别与重组乙型肝炎疫苗、A 群脑膜炎球菌多糖疫苗、麻疹风疹联合减毒活疫苗、乙型肝炎减毒活疫苗联合接种的免疫原性和安全性。本文就本中心研究的部分结果进行整理、分析。所有研究对象采用分层区组随机化方法分配入组。

1.3.2 研究分组及设计 试验一 (HepB:3+EV71): 即 EV71 灭活疫苗与重组 HepB 联合接种试验。试验组 1 (HepB:3+EV71 组) 入组 56 人, 入组当天免疫前均需采血用于抗体检测。6 月龄同时接种重组 HepB 第 3 剂和 EV71 灭活疫苗第 1 剂, 7 月龄接种 EV71 灭活疫苗第 2 剂, 8 月龄采全程免疫后血液用于抗体检测; 对照组 1 (HepB:3 组) 入组 56 人, 6 月龄单独接种重组 HepB 第 3 剂, 间隔 2 个月采全程免疫后血液用于抗体检测; 对照组 3 (各试验单独接种 EV71 灭活疫苗合并后归为 EV71 组) 入组 54 人, 6 月龄受试者在 6 月龄单独接种 EV71 灭活疫苗第 1 剂, 7 月龄接种 EV71 灭活疫苗第 2 剂, 8~10 月龄采全程免疫后血液用于抗体检测; 8 月龄受试者在 8 月龄接种 EV71 灭活疫苗第 1 剂, 9 月龄接种 EV71 灭活疫苗第 2 剂, 10 月龄采全程免疫后血液用于抗体检测。

试验二 (LJEV+EV71): 即 EV71 灭活疫苗与 LJEV 联合接种试验。试验组 2 (LJEV+EV71 组) 入组 56 人, 入组当天免疫前均需采血用于抗体检测。8 月龄同时接种 LJEV 第 1 剂和 EV71 灭活疫苗第 1 剂, 9 月龄接

种 EV71 灭活疫苗第 2 剂, 10 月龄采全程免疫后血液用于抗体检测; 对照组 2 (LJEV 组) 入组 56 人, 8 月龄单独接种 LJEV 第 1 剂, 10 月龄采全程免疫后血液用于抗体检测。对照组 3 (EV71 组) 为试验一同一人群组别。

1.3.3 实验室方法 EV71 灭活疫苗血清抗体检测采用培养微量中和试验 (细胞病变抑制法), 阳转定义为接种前中和抗体滴度 $<1:8$ (以 $1:4$ 计算抗体增长倍数), 接种后中和抗体滴度 $\geq 1:8$; 或接种前中和抗体滴度 $\geq 1:8$, 接种后中和抗体滴度出现 ≥ 4 倍的增长。

重组 HepB 接种后采用化学发光法检测 HBsAb。乙肝疫苗血清阳转定义为接种前 HBsAb <10 mIU/ml, 接种后 HBsAb ≥ 10 mIU/ml; 接种前 HBsAb ≥ 10 mIU/ml, 接种后抗体滴度出现 ≥ 4 倍增长为阳转。

LJEV 接种后血清样品采用 PRNT 试验检测血清乙脑中和抗体水平, 接种前抗体滴度 $\leq 1:5$, 接种后 $\geq 1:10$, 或接种前 $\geq 1:10$, 接种后抗体滴度出现 ≥ 4 倍增长为阳转。

1.4 质量控制 所有参与研究的工作人员均经过培训和授权, 确保所有参与本研究的工作人员均具有相应资质, 明确各自所承担的工作, 并掌握和执行相关的标准操作规程。数据采用双人录入核对。

1.5 伦理审查 项目实施前, 试验方案、知情同意书、安全性监测日记卡等均经湖南省疾病预防控制中心伦理委员会审核批准 (湘疾控: IRB2018002)。

1.6 统计学分析 数据采用 Epi Data 3.02 录入, SPSS 20.0 进行统计分析。对性别分布均衡性以及免疫后抗体阳转率比较采用 χ^2 检验, HBsAb 浓度采用非参数检验, 乙脑抗体滴度、EV71 抗体滴度进行对数转换后采用 t 检验进行比较, 检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 本研究筛选入组 278 人, 完成接种 275 人, 完成免疫前、免疫后采血 262 人, 最终纳入分析 262 人。试验一: 试验组 1 (HepB:3+EV71 组) 52 人, 对照组 1 (HepB:3 组) 54 人, 对照组 3 (EV71 组) 49 人。3 组男性人数百分比分别为 40.38%、50.00% 和 59.18%, 各组间比较, 性别差异无统计学意义 ($\chi^2=3.570, P=0.168$)。试验二: 试验组 2 (LJEV+EV71 组) 53 人, 对照组 2 (LJEV 组) 54 人, 对照组 3 (EV71 组) 49 人。3 组男性人数百分比分别为 49.06%、59.26% 和 59.18%, 各组间比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.466, P=0.480$), 见表 1。

表 1 研究对象基本情况及性别均衡性比较

研究类型	组别	年龄(月龄)	总数	男性(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
试验一	试验组 1	6	52	21(40.38)	3.570	0.168
	对照组 1	6	54	27(50.00)		
	对照组 3	6/8	49	29(59.18)		
试验二	试验组 2	8	53	26(49.06)	1.466	0.480
	对照组 2	8	54	32(59.26)		
	对照组 3	6/8	49	29(59.18)		

2.2 免疫规划疫苗的免疫原性和效果

2.2.1 试验一 试验组 1(HepB:3+EV71 组)和对照组 1(HepB:3 组) HBsAb 浓度的中位数免疫前分别为 575.19、592.97 mIU/ml, 差异无统计学意义($Z = -0.215, P = 0.830$); 免疫后两组中位数分别为 2 766.11、2 153.63 mIU/ml, 差异无统计学意义($Z = -0.720, P = 0.471$), 见表 2。

表 2 试验一 HepB:3+EV71 组和 HepB:3 组 HBsAb 浓度比较

检测项目	组别	HBsAb 浓度 $[M(P_{25}, P_{75})]$	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
免疫前 HBsAb	试验组 1	575.19(304.85, 1 136.39)	-0.215	0.830
	对照组 1	592.97(304.41, 1 140.41)		
免疫后 HBsAb	试验组 1	2 766.11(1 446.96, 6 356.31)	-0.720	0.471
	对照组 1	2 153.63(1 025.88, 6 450.20)		

2.2.2 试验二 试验组 2(LJEV+EV71 组)和对照组 2(LJEV 组)乙脑中和抗体滴度几何均值免疫前分别为 1:5.00 和 1:5.13, 差异无统计学意义($t = -1.000, P = 0.322$); 免疫后两组乙脑中和抗体滴度几何均值分别为 1:11.55 和 1:9.75, 差异无统计学意义($t = 1.180, P = 0.241$), 见表 3。

表 3 试验二 LJEV+EV71 组和 LJEV 组乙脑中和抗体滴度比较

检测项目	组别	几何均值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
免疫前乙脑中和抗体	试验组 2	1:5.00	-1.000	0.322
	对照组 2	1:5.13		
免疫后乙脑中和抗体	试验组 2	1:11.55	1.180	0.241
	对照组 2	1:9.75		

2.2.3 试验一 试验组 1(HepB:3+EV71 组) HBsAb 阳转率为 48.08%, 对照组 1(HepB:3 组) HBsAb 阳转率为 51.85%, 两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.151, P = 0.698$); 试验二, LJEV 接种前除对照组 2 中 1 人抗体为阳性外, 均为阴性, 试验组 2(LJEV+EV71 组)乙脑抗体阳转率为 67.92%, 对照组 2(LJEV 组)乙脑抗体阳转率为 59.26%, 两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.867, P = 0.352$), 见表 4。

表 4 不同研究类型免疫规划疫苗免疫后抗体阳转率比较

研究类型	组别	人数	阳转数	阳转率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
试验一	试验组 1	52	25	48.08	0.151	0.698
	对照组 1	54	28	51.85		
试验二	试验组 2	53	36	67.92	0.867	0.352
	对照组 2	54	32	59.26		

2.3 EV71 灭活疫苗免疫原性和效果 试验一和试验二的所有试验组(联合接种组)和对照组 3(EV71 组)免疫后 EV71 中和抗体均阳转。对不同研究类型免疫前 EV71 中和抗体滴度分析结果显示: 对照组 3 的 EV71 中和抗体滴度几何均值为 1:4.21, 试验组 1(HepB:3+EV71 组)为 1:4.62, 与对照组 3 差异无统计学意义($t = -1.224, P = 0.225$), 试验组 2(LJEV+EV71 组)为 1:4.16, 与对照组 3 差异无统计学意义($t = 0.314, P = 0.754$)。免疫后 EV71 中和抗体滴度分析结果显示: 对照组 3 的 EV71 中和抗体滴度几何均值为 1:612.93, 试验组 1(HepB:3+EV71 组)为 1:1 169.45, 与对照组 3 差异有统计学意义($t = -2.462, P = 0.016$), 试验组 2(LJEV+EV71 组)为 1:1 156.49, 与对照组 3 差异有统计学意义($t = -2.556, P = 0.012$), 见表 5。

表 5 不同研究类型不同检测时间 EV71 中和抗体滴度比较

检测时间	组别	几何均值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
免疫前	试验组 1	1:4.62	-1.224	0.225
	试验组 2	1:4.16		
	对照组 3	1:4.21		
免疫后	试验组 1	1:1 169.45	-2.462	0.016
	试验组 2	1:1 156.49		
	对照组 3	1:612.93		

3 讨论

手足口病是由肠道病毒引起的病毒性传染病, 引发手足口病的肠道病毒有多种型别, 其中以 EV 71 和柯萨奇病毒 A 组(CVA) 16 型最为常见。该病具有传染性较强、传播途径多和传播范围广的特点。对于中国儿童公共卫生安全隐患极大, 尤其是 5 岁以下儿童^[3]。近年来的监测数据显示, EV71 所致的手足口病比例在全部手足口病中呈下降趋势, 但其仍是引起重症手足口病和患儿死亡的主要病原体^[4]。实施常规卫生学预防措施难度大且防控效果差, EV71 疫苗可降低社区 EV71 感染水平, 并减少重症和死亡的发生率, 成为该病目前防控的主要有效手段^[5]。本研究所用 EV71 灭活疫苗适用于 6 月龄~3 岁的婴幼儿, 为了能尽早发挥保护作用, 鼓励孩子在 12 月龄前完成接种程序, 免疫程序为 2 剂次, 中间间隔 1 个月。1 岁内婴

儿的免疫规划疫苗较多,接种频次也较多, EV71 灭活疫苗在儿童接种过程中有可能与重组 HepB 第 3 剂、LJEV(首剂)、A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(首剂)、麻疹风疹联合减毒活疫苗(首剂)冲突,是否能在不同接种部位同时接种是本次研究关注的重点,本研究仅对 6 月龄/8 月龄婴儿 EV71 灭活疫苗与重组 HepB 第 3 剂、LJEV(首剂)的联合接种结果进行了分析。

EV71 灭活疫苗与重组 HepB 第 3 剂联合接种人群的 HBsAb 浓度和单独接种重组 HepB 的 HBsAb 浓度均达到较高水平,且效果前者非劣效于后者,联合接种并不会降低乙肝疫苗的抗体水平。EV71 灭活疫苗与 LJEV(首剂)联合接种研究中, LJEV 接种第 1 剂次前抗体大多为阴性, EV71 灭活疫苗、LJEV 联合接种组与单独 LJEV 组的免疫后乙脑中和抗体阳转率分别为 67.92%、59.26%,略高于秦涌等^[6]研究结果(52.18%)。EV71 灭活疫苗与 LJEV 联合接种非劣效于 LJEV 单独接种。从试验一和试验二的结果来看, EV71 灭活疫苗与重组 HepB、LJEV 联合接种组及 EV71 灭活疫苗单独接种组的 EV71 中和抗体均转阳,且联合接种的免疫后 EV71 中和抗体均显示更高,考虑可能是疫苗互相增强作用,也可能是与本研究将试验一和试验二的单独 EV71 灭活疫苗接种组的数据合并分析有关,研究对象的免疫月龄及 2 剂后的采血间隔时间不同,将来可以优化研究设计来深入探讨。Wei 等^[7]报道了中生集团 EV71 灭活疫苗 III 期临床试验情况,人群免疫后 2 年内疫苗对 EV71 引起手足口病的总保护率为 94.84%;第 2 年的保护率为 100%。从 EV71 中和抗体产生情况看,所有接种了 EV71 灭活疫苗的人群中和抗体均转阳,联合接种的 EV71 中和抗体水平更高。可能由于分析时单独 EV71 组以多试验中 EV71 组合并统计,情况较复杂。以往研究显示^[8],使用 EV71 灭活疫苗完成 2 剂次全程免疫的 6~35 月龄儿童,中和抗体在全程接种疫苗 3 个月左右达到高峰,持续 6 个月后会下降。在今后的研究中可以优化研究设计,以获得更具说服力的依据。

自 EV71 灭活疫苗上市以来,重症手足口病得到了有效控制,陈成连等^[9]研究发现,2017 年 EV71 感染引起手足口病重症比例低,重症率下降,2018—2019 年无重症手足口病病例报告,3 年均无手足口死亡病例报告。我国上市的 EV71 灭活疫苗为防控 EV71 感染引起的手足口病提供了有效工具^[10]。虽然 EV71 灭活疫苗接种率从 2017 年开始逐年上升,但仍处于较低水平。杨波等^[11]研究发现,愿意接种者最终

实际接种疫苗的可能性是不愿接种者的 4.684 倍,肯定还有其他因素影响家长将意愿付诸行动。考虑到婴幼儿在一岁半前疫苗种类多,频次多,愿意接种者由于接种频次太多而导致较低的接种率,联合接种是降低此影响的重要措施。EV71 灭活疫苗与免疫规划疫苗的联合接种不仅能获得相关疾病的有效保护,还能减少因其他疫苗接种冲突或没时间带孩子前来接种所造成的漏种、迟种,提高了接种效率和及时性,减少接种者及监护人往返接种点次数。将来联合疫苗的研发生产也将踏上征程。为提高婴幼儿对 EV71 的群体免疫, EV71 灭活疫苗应考虑适时纳入国家免疫规划。WHO 建议,低龄儿童在接种疫苗时,在不影响免疫应答的情况下,疫苗可以进行联合接种,以便尽快适应国家免疫规划的时间和程序^[12]。研究结果表明, EV71 灭活疫苗与重组 HepB 联合接种, EV71 灭活疫苗与 LJEV 联合接种,均是有效可行的,可提高儿童接种效率,为将来 EV71 灭活疫苗纳入儿童免疫规划及现实中多种疫苗联合接种提供了依据。

参考文献

- [1] 中国生物工程杂志编辑部.我国自主研发的肠道病毒 EV71 灭活疫苗获批上市[J].中国生物工程杂志,2015,35(12):116.
- [2] Zeller M, Rahman M, Heylen E, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium[J]. *Vaccine*, 2010, 28(47):7507-7513.
- [3] 包丽娟,许富民,梁兴业.国内手足口病流行病学特征及疫苗研究进展[J].微生物学免疫学进展,2020,48(6):82-86.
- [4] 戴济安,陶勇,刘开泰.手足口病流行病学及其疫苗的研究进展[J].慢性病学杂志,2018,19(4):407-410.
- [5] 杨芬,梁文佳,孙立梅,等.广东省 EV71 疫苗接种水平与手足口病流行分析[J].中国公共卫生,2020,36(3):351-354.
- [6] 秦涌,刘丽珺,刘宇,等.2018 年四川省健康人群乙脑抗体水平抽样监测结果分析[J].预防医学情报杂志,2020,36(5):586-589.
- [7] Wei M, Meng F, Wang S, et al. 2-year efficacy, immunogenicity, and safety of vigoo enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a randomized open-label study[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(1):56-63.
- [8] 唐金芳.肠道病毒 71 型及其疫苗研究应用概况[J].内科,2019,14(2):184-187.
- [9] 陈成连,陈阿群,李昕韵,等.2017—2019 年江门市肠道病毒 71 型灭活疫苗接种水平与手足口病流行病学分析[J].华南预防医学,2020,46(4):424-426.
- [10] 孙管爽,董兆鹏,臧昊,等.2011—2018 年上海市金山区手足口病病原学监测结果及柯萨奇病毒 A6 型分离株 VP1 基因特征分析[J].实用预防医学,2020,27(1):33-37.
- [11] 杨波,王军,郭钜旋,等. EV71 疫苗接种意愿与接种行为差异分析[J].中国公共卫生,2017,33(6):861-866.
- [12] World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper—June 2013[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2013, 88(27):269-283.