

· 论 著 ·

水痘减毒活疫苗两针免疫程序、加强免疫的血清学效果及大样本的安全性研究[▲]

吕慧瑜 唐帅 秦卫文 刘霞 黄晓璐

广西壮族自治区疾病预防控制中心,南宁市 530021

【摘要】 目的 评价水痘减毒活疫苗(VarV)两针免疫程序、加强免疫的血清学效果及大样本的安全性。方法 于2016年7月至2021年7月,(1)选取武鸣区没有接种过VarV的健康儿童300人作为两针组,已接种过1剂VarV的健康儿童300人作为加强组,比较两针组接种前、接种第1剂及第2剂后42 d抗体滴度及2剂次免疫成功率,加强组接种前及接种后42 d抗体滴度,并记录其免疫成功率;观察两组接种后3 d内、接种后42 d内的不良反应;(2)招募横州市、桂平市、扶绥县及宁明县健康儿童53 626人,也分为两针组和加强组进行疫苗接种,记录其接种后30 d内的不良反应。结果 (1)武鸣区剔除脱落者后,实际纳入研究的受试儿童中,两针组为281人,加强组为297人,纳入疫苗安全性评价887剂次。两针组接种前抗体几何平均滴度(GMT,1:)为19.95(95%CI:18.62~21.88),接种第1剂后为186.20(95%CI:173.78~204.17),接种第2剂后为501.18(95%CI:469.73~549.54),增长倍数分别为9.33倍(接种第1剂后/接种前)、25.12倍(接种第2剂后/接种前)、2.69倍(接种第2剂后/接种第1剂后),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两针组第1剂免疫成功率为86.83%,第2剂免疫成功率为98.93%,差异有统计学意义($P<0.05$)。加强组接种前抗体GMT为44.66(95%CI:40.74~50.13),接种后为338.99(95%CI:309.02~371.54),增长7.58倍,差异有统计学意义($P<0.05$);免疫成功率为100%。接种后3 d内,共发生不良反应14例,其中全身性反应(发热)8例(9.02%),局部反应(接种部位红肿、皮疹等)6例(6.76%)。接种后42 d内,共发生不良反应25例,其中全身性反应(发热)14例(15.78%),局部反应(接种部位红肿、皮疹等)11例(12.40%)。(2)横州市、桂平市、扶绥县及宁明县的受试儿童接种疫苗56 287剂次。接种后30 d内,共发生不良反应35例(6.22/万),其中全身性反应(发热)16例(2.84/万),局部反应(接种部位红肿、皮疹等)19例(3.38/万)。结论 VarV两针免疫程序和加强免疫均可提高保护效果,安全性较好,适合在适龄儿童中推广大规模免疫接种。

【关键词】 水痘减毒活疫苗;两针免疫程序;加强免疫;安全性;大样本;儿童

【中图分类号】 R 186+.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2025)02-0153-05

Serological efficacy and large-sample safety study of two-dose immunization schedule and booster immunization with Varicella attenuated live vaccine

LYU Huiyu, TANG Shuai, QIN Weiwen, LIU Xia, HUANG Xiaolu

Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530021, Guangxi, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the serological efficacy and large-sample safety of a two-dose immunization schedule and booster immunization with Varicella attenuated live vaccine (VarV). **Methods** The following study was performed from July 2016 to July 2021. (1) 300 healthy children without prior VarV vaccination in Wuming were selected as the two-dose group, and 300 healthy children who had received one dose of VarV were selected as the booster group. Antibody titers before vaccination, 42 days after the first dose, and 42 days after the second dose, as well as the immunization success rates of the two doses, were compared in the two-dose group. Antibody titers before and 42 days after the vaccination were compared in the

▲基金项目:广西壮族自治区疾病预防控制中心科研课题(201509;202010)

通信作者:唐帅,秦卫文

booster group, and the immunization success rate was recorded. Adverse reactions within 3 days and 42 days after vaccination were observed in both groups. (2) A total of 53,626 healthy children from Hengzhou, Guiping, Fusui, and Ningming were recruited and divided into two-dose and booster groups for vaccination, with adverse reactions recorded within 30 days after vaccination. **Results** (1) After excluding dropouts in Wuming, 281 children were actually included in the two-dose group and 297 in the booster group, with 887 vaccine doses evaluated for safety. In the two-dose group, the geometric mean titer (GMT, 1:) of antibodies was 19.95 (95%CI: 18.62–21.88) before vaccination, 186.20 (95%CI: 173.78–204.17) after the first dose of vaccination, and 501.18 (95%CI: 469.73–549.54) after the second dose of vaccination; the increase folds were 9.33-fold (after the first dose of vaccination vs pre-vaccination), 25.12-fold (after the second dose of vaccination vs pre-vaccination), and 2.69-fold (after the second dose of vaccination vs after the first dose), with statistically significant differences (all $P<0.05$). The immunization success rate was 86.83% after the first dose of vaccination and 98.93% after the second dose of vaccination in the two-dose group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). In the booster group, the pre-vaccination antibody GMT was 44.66 (95%CI: 40.74–50.13), increasing to 338.99 (95%CI: 309.02–371.54) after vaccination, representing a 7.58-fold increase, with a statistically significant difference ($P<0.05$); the immunization success rate was 100%. Within 3 days after vaccination, 14 adverse reactions occurred, including 8 systemic reactions (fever) (9.02%) and 6 local reactions (redness/swelling at the injection site, rash, etc.) (6.76%). Within 42 days after vaccination, 25 adverse reactions occurred, including 14 systemic reactions (fever) (15.78%) and 11 local reactions (redness/swelling at the injection site, rash, etc.) (12.40%). (2) A total of 56,287 vaccine doses were administered to children in Hengzhou, Guiping, Fusui, and Ningming. Within 30 days after vaccination, 35 adverse reactions (6.22 per 10,000) occurred, including 16 systemic reactions (fever) (2.84 per 10,000) and 19 local reactions (redness/swelling at the injection site, rash, etc.) (3.38 per 10,000). **Conclusion** Both the two-dose immunization schedule and booster immunization with VarV can improve protective efficacy with good safety, making them suitable for large-scale immunization in vaccination-aged children.

【Key words】 Varicella attenuated live vaccine; Two-dose immunization schedule; Booster immunization; Safety; Large sample; Children

水痘是由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染引起的急性呼吸道传染病,多见于幼儿及小学生,其主要临床特征为头面部、躯干等部位出现瘙痒性水泡疹并伴有发热。水痘减毒活疫苗(Varicella attenuated live vaccine, VarV)对水痘易感者有较好的保护效果,可降低水痘的发生率。然而接种VarV虽可提供长期保护,但其产生的免疫力可随着时间的推移逐渐下降^[1-2]。近年来许多地方开展的VarV两针免疫研究均推荐VarV两针免疫程序^[3-4]。基于此,本研究评价VarV两针免疫程序、加强免疫的血清学效果及大样本的安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2016年7月至2021年7月,本研究在武鸣区,以及横州市、桂平市、扶绥县及宁明县,以儿童和家长自愿接种为原则,选取没有接种过VarV的健康儿童作为两针组,已接种过1剂VarV的健康

儿童作为加强组。其中在武鸣区进行血清学保护效果研究和安全性研究,在横州市、桂平市、扶绥县及宁明县进行大样本的安全性研究。纳入标准:(1)无水痘或带状疱疹病史;(2)两针组儿童无VarV接种史,加强组儿童7d内无灭活疫苗接种史,1个月内无减毒活疫苗接种史;(3)无疫苗接种禁忌证;(4)近3个月未输注过免疫球蛋白制剂;(5)当日体检体温 $\leq 37^{\circ}\text{C}$;(6)严格遵守本研究方案各项要求。脱落标准:(1)未完成全部随访;(2)主动退出本研究;(3)失访。所有研究对象及其家属均对本研究知情同意。

1.2 方法 疫苗选用长春百克生物科技股份有限公司生产的无明胶冻干水痘减毒活疫苗,规格为0.5 mL/剂,批号:201502-012-1。两针组儿童于入选后第0天接种第1剂疫苗、第90~100天接种第2剂疫苗;加强组儿童于入选后第0天加强接种1剂疫苗。疫苗接种方法为上臂外侧三角肌附着处皮下注射,剂量为0.5 mL/剂。

1.3 血清学保护效果 分别于接种前及接种第1剂、第2剂后42 d采集武鸣区两针组儿童静脉血,分别于接种前、接种第1剂后42 d采集武鸣区加强组儿童静脉血,分离血清备检。采用膜抗原荧光抗体法测定免疫球蛋白G抗体滴度。接种前抗体滴度 $<1:4$ 为易感人群。接种前抗体滴度 $\geq 1:4$,接种后抗体滴度呈 ≥ 4 倍增长为免疫成功。

1.4 安全性观察 对于武鸣区儿童,分别记录其接种后3 d内和接种后42 d内的不良反应;对于其余四县市儿童,记录其接种后30 d内的不良反应。

1.5 统计学处理 应用Excel 2007软件进行数据录入,采用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验。计量资料以几何平均数及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示,比较采用 t 检验或配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 武鸣区受试儿童VarV有效性和安全性

2.1.1 纳入儿童的基本情况 选取武鸣区6个研究点,计划接种水痘疫苗900剂次(两针组接种600剂次,加强组接种300剂次);实际接种水痘疫苗887剂次,接种率达98.56%(887/900)。其中两针组接种587剂次,接种率达97.83%(587/600);加强组接种

300剂次,接种率达100.00%(300/300)。纳入疫苗安全性评价887剂次。本研究共脱落22人,其中两针组脱落19人,脱落率为6.33%(19/300);加强组脱落3人,脱落率为1.00%(3/300)。缺失数据剔除后,共578人纳入血清学检测,其中两针组281人。

2.1.2 两组VarV有效性比较 接种前,两组均无易感人群。两针组接种前抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT, 1:)为19.95(95%CI: 18.62~21.88),接种第1剂后为186.20(95%CI: 173.78~204.17),接种第2剂后为501.18(95%CI: 469.73~549.54),增长倍数分别为9.33倍(接种第1剂后/接种前)、25.12倍(接种第2剂后/接种前)、2.69倍(接种第2剂后/接种第1剂后),差异均有统计学意义(接种第1剂后与接种前, $t=49.54, P<0.001$; 接种第2剂后与接种前, $t=71.54, P<0.001$; 接种第2剂后与接种第1剂后, $t=21.99, P<0.001$);两针组第1剂免疫成功率为86.83%,第2剂免疫成功率为98.93%,差异有统计学意义($P<0.05$)。加强组接种前抗体GMT为44.66(95%CI: 40.74~50.13),接种后抗体GMT为338.99(95%CI: 309.02~371.54),增长7.59倍,免疫成功率为100.00%。加强组接种前后抗体GMT差异有统计学意义($t=35.99, P<0.001$)。两组接种前后抗体滴度分布情况见表1。

表1 武鸣区加强组和两针组接种前后抗体滴度的分布情况 (n)

抗体滴度	加强组($n=297$)		两针组($n=281$)		
	接种前	接种后	接种前	接种第1剂后	接种第2剂后
$<1:4$	0	0	0	0	0
1:4	7	0	1	0	0
1:8	18	0	48	0	0
1:16	42	0	134	1	0
1:32	63	0	64	3	0
1:64	113	15	28	38	2
1:128	33	46	3	93	7
1:256	17	102	1	95	37
1:512	3	82	2	42	132
1:1 024	0	44	0	9	85
1:2 048	1	8	0	0	18

2.1.3 两组VarV安全性 接种后3 d内、接种后42 d内,加强组和两针组的全身反应和局部反应情况,见

表2和表3。

表2 两组接种后3 d内不良反应发生情况 [n(%)]

组别	观察针次数	发热				腹泻	恶心呕吐	咳嗽	皮疹	头痛	疫苗相关疾病
		37.1~37.5 °C	37.6~39.0 °C	>39 °C	合计						
加强组	300	0(0.00)	3(1.00)	1(0.33)	4(1.33)	0(0.00)	1(0.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.33)	0(0.00)
两针组	587	0(0.00)	3(0.51)	1(0.17)	4(0.68)	2(0.34)	1(0.17)	0(0.00)	1(0.17)	0(0.00)	0(0.00)
合计	887	0(0.00)	6(0.68)	2(0.23)	8(0.90)	2(0.23)	2(0.23)	0(0.00)	1(0.11)	1(0.11)	0(0.00)

表3 两组接种后42 d内不良反应发生情况 [n(%)]

组别	观察针次数	发热				腹泻	恶心呕吐	咳嗽	皮疹	头痛	疫苗相关疾病
		37.1~37.5 °C	37.6~39.0 °C	>39 °C	合计						
加强组	300	0(0.00)	5(1.67)	1(0.33)	6(2.00)	0(0.00)	1(0.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.33)	0(0.00)
两针组	587	0(0.00)	5(0.85)	3(0.51)	8(1.36)	3(0.51)	2(0.34)	1(0.17)	1(0.17)	0(0.00)	2(0.34)
合计	887	0(0.00)	10(1.13)	4(0.45)	14(1.58)	3(0.34)	3(0.34)	1(0.11)	1(0.11)	1(0.11)	2(0.23)

2.2 横州市、桂平市、扶绥县及宁明县受试儿童VraV安全性 在横州市、桂平市、扶绥县及宁明县招募受试儿童53 626人,接种疫苗56 287剂次。接种后30 d内,共发生不良反应35例,不良反应率为6.22/万(35/56 287)。其中全身性反应(发热)16例,发生率

为2.84/万(16/56 287),局部反应(接种部位红肿、皮疹等)19例,发生率为3.38/万(19/56 287)。横州市、桂平市、扶绥县及宁明县受试儿童基本资料及不良反应分布情况见表4。

表4 横州市、桂平市、扶绥县及宁明县受试儿童基本资料及不良反应分布情况 (n)

指标	横州市	桂平	扶绥	宁明	合计
受试者人数	10 815	12 471	5 468	24 872	53 626
接种疫苗剂次	10 830	13 265	7 320	24 872	56 287
加强组剂次	0	2 456	3 616	22 133	28 205
两针组剂次	10 830	10 809	3 704	2 739	28 082
两针组接种第1剂人数	10 815	10 015	1 852	2 739	25 421
两针组接种第2针人数	15	794	1 852	0	2 661
不良反应例数	0	2	4	29	35
两针组第1剂后不良反应例数	0	2	0	0	2
两针组第2剂后不良反应例数	0	0	0	0	0
加强组接种后不良反应例数	0	0	4	29	33

3 讨论

水痘是由VZV引起的急性呼吸道传染病,以全身症状和皮肤黏膜分批出现斑点疹、水疱、痂疹为特征,主要通过飞沫传播,传染性强,水痘患者为主要传染源。水痘主要于冬春两季发病,主要发病人群为1~14岁的儿童;幼儿园、小学等集体单位易引起暴发流行。目前,水痘无特效治疗药物,接种水痘疫苗是预防水痘最经济、有效的方法^[5]。国内的观察性研究表明,接种水痘疫苗可显著降低水痘发生率;然

而随着时间的延长,疫苗的保护效果逐渐下降^[1,2,5]。因此,本研究选择武鸣区,以及横州市、桂平市、扶绥县及宁明县作为研究现场,以儿童和家长自愿接种为原则,选取没有接种过VarV的健康儿童作为两针组,已接种过1剂VarV的健康儿童作为加强组,评价VarV两针免疫程序、加强免疫的血清学效果及大样本的安全性。

本研究中,两针组接种前抗体GMT(1:)为19.95(95%CI: 18.62~21.88),接种第1剂后为186.20

(95%CI: 173.78~204.17), 接种第2剂后为501.18 (95%CI: 469.73~549.54), 增长倍数分别为9.33倍(接种第1剂后/接种前)、25.12倍(接种第2剂后/接种前)、2.69倍(接种第2剂后/接种第1剂后), 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 两针组第1剂免疫成功率为86.83%, 第2剂免疫成功率为98.93%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。加强组接种前抗体GMT为44.66 (95%CI: 40.74~50.13), 接种后为338.99 (95%CI: 309.02~371.54), 增长7.58倍, 差异有统计学意义($P<0.05$); 免疫成功率为100.00%。这表明VarV两针免疫程序和加强免疫均可提高血清学保护效果, 与有关文献报告一致^[3,6-7]。本研究结果表明, 相较于仅接种1剂疫苗或未进行加强免疫的儿童, 严格按照免疫规划完成2剂次疫苗接种, 或在基础免疫后追加1剂加强针的儿童, 其免疫屏障更为完善, 获得的免疫保护效果更理想。开展VarV两针免疫程序和加强免疫或可降低水痘发病率。因此, 为控制水痘的流行, 应加强水痘流行病学监测和疫苗接种工作, 将VarV纳入儿童免疫规划, 采用2剂次疫苗的接种程序。

在安全性方面, 本研究的不良反应发生率明显低于有关研究结果^[3,8], 表明VarV两针免疫程序和加强免疫具有良好的安全性。另外, 本研究结果显示, 两针组受试者中全部为非易感人群, 接种前抗体GMT为19.95, 根据国外研究结果推测^[9-10], 该现象可能与VZV隐性感染有关。国内作者孙海燕^[11]和周桦^[12]等的血清流行病学研究也提示存在VZV隐性感染情况。本次试验所发现的VZV隐性感染情况, 进一步提示我们, 要深入开展水痘流行病学和病因学的调查研究工作, 才能更好地控制水痘的流行。

综上所述, VarV两针免疫程序和加强免疫均具有较好的免疫保护效果, 安全性良好, 应大力推广使用。

参 考 文 献

[1] 蔡军芳, 罗凤基, 李书明, 等. 高水痘疫苗覆盖率幼儿园中的水痘暴发调查[J]. 现代预防医学, 2010, 37(19): 3634-3636.

- [2] 贾秀岩, 由海强. 1998—2007年大连市水痘突破病例资料分析[J]. 预防医学论坛, 2009, 15(8): 749-750.
- [3] 张倩, 费洁, 钟培松, 等. 国产冻干水痘减毒活疫苗2剂法安全性及免疫原性研究[J]. 上海预防医学, 2017, 29(1): 59-61.
- [4] 黄竹航, 张吉凯, 汤妍, 等. 3岁以下儿童接种2剂次水痘减毒活疫苗的免疫原性和安全性观察[J]. 华南预防医学, 2018, 44(3): 265-268.
- [5] 傅传喜. 疫苗与免疫[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 186-189.
- [6] 潘兴强, 马瑞, 方挺, 等. 宁波市2剂水痘疫苗免疫策略实施对水痘发病率的影响[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(4): 434-436.
- [7] 唐田, 黄胜天, 姜晓飞. 北京市丰台区水痘疫苗两剂接种程序实施前后水痘流行病学特征分析[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(1): 46-50.
- [8] 黄腾, 司国爱, 李长贵, 等. 国产和进口冻干水痘减毒活疫苗两针免疫程序在12岁以上中国健康人群中的安全性和免疫原性比较[J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(6): 610-615.
- [9] Toi CS, Lay MJ, Lucas R, et al. Varicella zoster virus quantitation in blood from symptomatic and asymptomatic individuals[J]. J Med Virol, 2013, 85(8): 1491-1497.
- [10] Levin MJ. Varicella-zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active Varicella-zoster virus infections[J]. J Clin Virol, 2014, 61(4): 487-495.
- [11] 孙海燕, 袁家麟, 王树巧. 人群中水痘-带状疱疹病毒流行率及其疫苗免疫效果[J]. 中华流行病学杂志, 2001, 22(1): 28-30.
- [12] 周桦, 王树巧, 储艳, 等. 上海市部分地区健康人群水痘-带状疱疹病毒感染率调查报告[J]. 中国计划免疫, 2006, 12(2): 137-139.

(收稿日期: 2025-01-05 修回日期: 2025-03-14)

引用本文: 吕慧瑜, 唐帅, 秦卫文, 等. 水痘减毒活疫苗两针免疫程序、加强免疫的血清学效果及大样本的安全性研究[J]. 内科, 2025, 20(2): 153-157.

DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2025.02.06