

# 100 例献血者水痘疫苗免疫前后抗体水平检测

魏宪义, 陈光清, 韩婷, 杨渝蓉

**摘要:** [目的] 研究健康献血人群水痘抗体血清流行病学数值及免疫球蛋白效价量值, 为临床上使用特异或非特异人免疫球蛋白对水痘感染的治疗及预防提供药效学研究依据。[方法] 使用水痘疫苗免疫 100 例健康献血者, 采用国际单位量化方法以 ELISA 法检测免疫前后不同时间采集的血清的抗体。[结果] 93% 的健康献血者疫苗免疫前水痘抗体均为阳性, 免疫后抗体效价均值达峰时间前移为 14 d, 疫苗免疫前、后 14 d 抗体均值相差为 3.468 倍, 免疫后 30 d 76 例献血者的抗体效价 4.1 IU/ml 的占 78.95%, 抗体效价维持在 4.0 IU/ml 的时间约为 90 d。水痘特异性免疫球蛋白效价 (IU/g) 较普通肌肉、静脉注射用人免疫球蛋白分别高 8.9 与 20.8 倍。[结论] 本研究的结果为水痘免疫球蛋白产品研究及临床上使用特异或非特异人免疫球蛋白对水痘感染的治疗及预防提供了药效学研究依据, 指出了国外文献水痘抗体血清学指标量可能存在误差。

**关键词:** 水痘免疫球蛋白; 国际单位; 被动免疫治疗

RESULTS OF SPECIFIC ANTIBODY IgG LEVEL FROM 100 BLOOD DONORS BEFORE AND AFTER IMMUNIZED WITH VARICELLA-ZOSTER VIRUS VACCINE WEI Xian-yi, CHEN Guang-qing, HAN Ting, et al. (Schuan yuanda shuyang medicine industry limited company, Chengdu 610063, China)

**Abstract:** [Objective] To investigate the specific antibody IgG level from blood donors before and after immunized with varicella-zoster virus vaccine. [Methods] 100 blood donors were immunized with varicella-zoster virus vaccine, the specific titer of sera which collected from the blood donors before and after immunized with the vaccine at different times were detected by ELISA. [Results] 93% blood donors were regarded positive before immunized with the vaccine, after being immunized, the time of antibody titer reaching to peak value was 14 days, and the mean value of titer of specific antibody activity increased 3.468 times. 30 days after being immunized with the vaccine, the blood donors' titer of specific antibody activity 4.1 IU/ml were 78.95%, the surviving time during which the titer 4.1 IU/ml was 90 day. The titer of antibody of varicella-zoster virus were 8.9, 20.8 times higher than common intramuscular and intravenous injection immunoglobulin products. [Conclusion] By screening out the blood plasma according to the specific antibody level of 10IU/ml, we can prepare the product of antibody of varicella-zoster virus.

**Key words:** Antibody of varicella-zoster virus; International unite; Passive immunoprophylaxis

水痘—带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VSV) 是全世界性存在的高度接触传染性病毒, 在病原学上与单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒属于同一类人疱疹病毒群<sup>[1]</sup>。

人免疫球蛋白具有广泛的抗病毒、抗细菌感染作用, 临床上有较多对 VZV 感染取得减轻症状、缩短病程的疗效文献报道<sup>[2-5]</sup>。其药效学理论依据是人免疫球蛋白是以数千份经过严格筛选的健康人血浆为原料分离制造, 约含 107 价抗原特异性 IgG 的混合物<sup>[6]</sup>。临床上需要其标准单位量化的药效学研究数据来科学的指导使用特异或非特异人免疫球蛋白对水痘感染的治疗及预防应用。所以, 采用国际单位量化的方法研究人群水痘抗体血清流行病学及特异、非特异人免疫球蛋白水痘特异性抗体数据是重要的。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 冻干水痘减毒活疫苗 (Freeze-dried Live Attenuated Varicella Vaccine) 中国生物技术集团长春生物制品研究所生

产, 批号: 200503043。

1.1.2 水痘—带状疱疹病毒 IgG 定量检测试剂盒 (SERON ELISA classic VARICELLA-ZOSTER VIRUS IgG Kit) Institut Virion\Serion GmbH 生产, 批号: SMU.BF、SDV.CR。

1.1.3 被检血清 来自 100 例四川省广汉市血站献血者, 免疫前采血时间: 2005 年 6 月 21 日。

### 1.2 方法

1.2.1 疫苗免疫 100 例四川省广汉市血站健康献血者经签署冻干水痘减毒活疫苗知情同意后, 在冻干疫苗中加入疫苗附带的灭菌注射用水 0.5 ml 重溶后, 待完全溶解摇匀后上臂外侧三角肌附着处皮肤用酒精消毒, 待干后皮下注射 0.5 ml。

1.2.2 被检血清 100 例四川省广汉市血站献血者, 疫苗免疫前与后 14、30、40、85 d 分别由肘静脉采血分离血清, -20 保存备检。

1.2.3 抗体检测 按水痘-带状疱疹病毒 IgG 定量检测试剂盒说明书<sup>[7]</sup>进行。

### 1.2.4 试验评估

1.2.4.1 有效的标准 底物空白 OD 405 nm < 0.25; 标准血清参考 OD 值为 0.85 时, 阴性血清 OD 值 < 0.23。

1.2.4.2 F 因子 为了纠正实验间误差使不同实验条件 (如时

作者简介: 魏宪义 (1954-), 男, 副研究员, 研究方向: 生物制品

作者单位: 四川远大蜀阳药业有限公司, 成都, 610063

间) 的量值在同一基线上比较, 采用 F 因子校正所有样品测量值。  
 1.2.4.3 效价的确定 标准血清加量 100  $\mu$ l (推测含 25 IU/ml 的 WHO 参考血清 10  $\mu$ l), OD 测量值为 0.85, 效价确定为 0.224 IU/ml。免疫前、后被检血清实际应用量分别为 1  $\mu$ l、0.2  $\mu$ l, 则被检血清 OD 测量值分别乘以 10、50, 查质控标准曲线得出被检血清效价。

2 结果

2.1 健康献血者疫苗免疫前水痘抗体定性构成比

健康献血者疫苗免疫前水痘抗体阳性、临界与阴性构成比分别为 86%、7%和 7%, 见表 1。

2.2 水痘疫苗免疫前、后抗体效价均值

健康献血者疫苗免疫前及免疫后 14 d 水痘抗体均值分别

为 2.73 与 9.467, 免疫后效价较免疫前增高 3.468 倍; 抗体水平定性判断均为阳性。免疫后 85 d 时效价均值下降为 4.23, 与免疫前效价均值比较相差 1.55 倍; 此时抗体水平定性判断也均为阳性, 见表 2。

表 1 献血者疫苗免疫前的水痘 IgG 阳性构成比 ( $\times 10^{-2}$ )

定性判断	量值 (IU/ml)	检测例数	构成比
阳性	> 1.01	86	86.0
临界	0.5 ~ 1.0	7	7.0
阴性	< 0.5	7	7.0
合计		100	100.0

表 2 水痘疫苗免疫前、后抗体均值 (IU/ml) 变化

时间 (d)	例数	均值	标准差	标准误	95% CI
免疫前	100	2.730	1.570	0.157	2.419 ~ 3.041
免疫后					
14	91	9.647	1.356	0.142	9.924 ~ 9.360
30	76	7.560	2.890	0.331	6.900 ~ 8.220
40	58	7.060	4.090	0.537	5.986 ~ 8.134
85	62	4.230	3.970	0.504	3.230 ~ 5.230

2.3 水痘疫苗免疫前、后抗体量值分布

免疫前 100 例献血者的抗体 1.0 IU/ml 为 15%, 1.1~4.0 IU/ml 为 72%, 4.1~10.0 IU/ml 为 13%。免疫后 30 d 76 例献血者的抗体 4.0 IU/ml 为 13.15%, 4.1~20.0 IU/ml 为 76.32%, > 20.0 IU/ml 为 2.63%。免疫后 85 d 62 例献血者的抗体 4.0 IU/ml 为 64.5%, 见图 1。

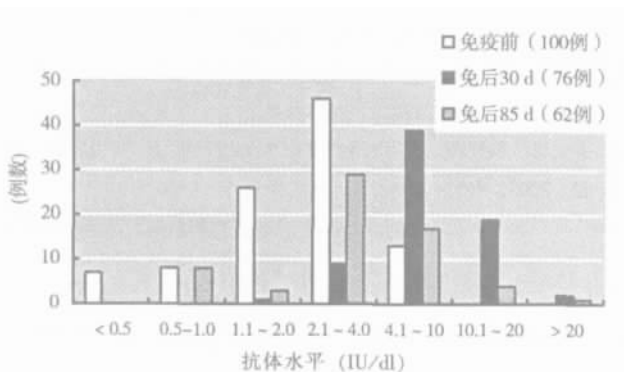


图 1 免疫前与免疫后 30 d、85 d 抗体水平分布 (IU/ml)

2.4 水痘疫苗免疫前与免疫后不同时间抗体效价变化

免疫前抗体均值为 2.73 IU/ml。在检测时段内, 免疫后 14 d 抗体均值达峰值 (9.647 IU/ml), 以后抗体均值随时间的延长而较快的衰减: 免疫后 30、40 d 抗体均值分别为 7.56、7.06 IU/ml, 免疫后 85 抗体均值降为 4.23 IU/ml, 仅略高于免疫前抗体均值, 见图 2。

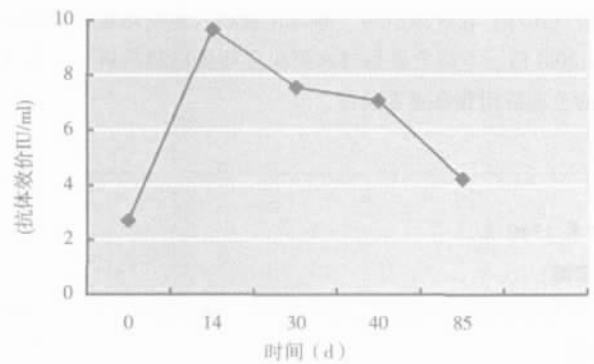


图 2 水痘疫苗免疫前、后抗体水平变化 (d)

3 讨论

根据实验中使用的标准血清检量为 100  $\mu$ l, OD 参考值为 0.85, 查质控标准曲线效价确定为 0.224 IU/ml 的结果推测: 标准血清使用液 100  $\mu$ l 中含 WHO 推荐的 25 IU/ml 标准血清原液 10  $\mu$ l, 因为唯有此时才能合理解释检量为 100  $\mu$ l 的标准血清使用液用 0.224 IU/ml 来表达效价单位的理由及说明书中载明的 WHO 推荐的 50IU/瓶 (25 IU/ml) 标准血清原液与标准血清使用液的量值换算平衡关系。此外, 欧洲药典收录的药品水痘特异性免疫球蛋白效价标示量为 100 IU/ml, 水痘疫苗免疫后人群血清效价均值为 10 IU/ml 左右才是制备原料血浆合理效价。若以上论证无误, 那么水痘-带状疱疹病毒 IgG 定量检测试剂盒说明书中 IgG 定性判断标准可能出现了量值缩小 10 倍的系统误差<sup>[1]</sup>。

本文 100 例健康献血者, 水痘疫苗免疫前特异性抗体若临界也按阳性计算, 则阳性率为 93%, 符合成人健康成人 VZV 血清抗体阳性率接近 92%的水平<sup>[7]</sup>。疫苗免疫前血清抗体阴性率为 7%, 疫苗免疫后血清抗体阳性率为 100%, 高于阴性人群疫苗免疫后阳转率为 92.5%的报导<sup>[8]</sup>。

健康献血者疫苗免疫前及免疫后 14 d 水痘抗体均值分别为 2.73 与 9.467IU/ml, 免疫后效价较免疫前增高 3.468 倍。有报导血清抗体阴性人群疫苗免疫后几何平均滴度 (GMP) 为 11.42, 血清抗体阳性人群疫苗免疫后 GMP 由 8.65 升至 27.57, 增高 3.18 倍<sup>[9]</sup>。GMP 与 IU/ml 比较为相对定量指标, 加之检测方法 (条件) 不同相互比较意义不大, 但疫苗免疫前、后抗体效价均值增高倍数的比较是有意义的。

本文免疫后抗体效价均值达峰时间前移为 14 d (相当于继发免疫), 免疫后 30 d 76 例献血者的抗体效价 4.1 IU/ml 的构成比为 78.95%, 免疫后 85 d 62 例献血者的抗体 4.1 IU/ml 为 35.5%, 抗体效价维持在 4.0 IU/ml 的持续时间约为 90 d。

6 批肌注免疫球蛋白 (102 g/L) 的水痘特异性抗体效价均值为 8.6 IU/ml (84.3 IU/g), 六批静注免疫球蛋白 (56 g/L) 的水痘特异性抗体效价均值为 2.02 IU/ml (36.07 IU/g)。中国药典破伤风人免疫球蛋白质控标准的蛋白含量为 180 g/L<sup>[10]</sup>, 欧洲药典收载水痘免疫球蛋白制品的国际标准的效价标示量 100 IU/ml<sup>[11]</sup>。若水痘免疫球蛋白蛋白含量按 160 g/L、效价 120 IU/ml 计算, 相当于 750 IU/g 蛋白。水痘特异性免疫球蛋白效价 (IU/g) 较普通肌肉、静脉注射用人免疫球蛋白分别高 8.9 与 20.8 倍。本研究数据对水痘免疫球蛋白制品研究<sup>[12]</sup>与临床上的合理应用存在重要价值。

参考文献:

[ 1 ] Enzyme Immunoassay for detection of human antibody product instruction ( SERON ELISA classic VARICELLA - ZOSTER VIRUS IgG Kit) Institut Virion\Serion GmbH Lot: SMU.BF, SDV.CR.

[ 2 ] 项涛译. 妊娠期水痘一带状疱疹病毒感染 [J]. 德国医学, 2000, 17(3): 167-168.

[ 3 ] 何瑛, 陈晓燕. 丙种球蛋白在皮肤科的临床应用 [J]. 中国药业, 2005, 14(1): 76.

[ 4 ] 高小俐. 高效价免疫球蛋白治疗重症水痘 15 例 [J]. 现代医药卫生, 2003, 19(4): 431.

[ 5 ] 毕国春, 李春雨, 王传力, 等. 静脉注射丙种球蛋白治疗重症水痘疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2002, 31(4): 336-337.

[ 6 ] Wood D J, Cobitt G. Viral infections in childhood leukemia [J]. J Clin Pathol, 1985, 38(2): 266-273.

[ 7 ] 马燕. 儿童白血病合并暴发型水痘带状疱疹病毒感染临床分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2004, 3(2): 141-142.

[ 8 ] 王稳, 刘丹, 李德钧. 4 城市人群水痘一带状疱疹病毒抗体阳性率调查[J]. 预防医学情报杂志, 2004, 20(2): 155-156.

[ 9 ] 沈月根, 姜霞玲, 顾信君, 等. 国产水痘减毒活疫苗的接种反应及免疫效果[J]. 中国生物制品学杂志, 2003, 16(5): 314-315.

[ 10 ] 中国生物制品标准化委员会编. 人破伤风免疫球蛋白制造及检定规程[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 345-347.

[ 11 ] Human varicella immunoglobulin 01/2005: 0724 European Pharmacopoeia 5 [J]. 5th edition Volume 2, 2004, 1752-1753.

[ 12 ] Core SPC for human varicella immunoglobulin for intramuscular use CPMP/BPW- G/3726/02 EMEA London, 19 March 2003.

(收稿日期: 2006-05-15)

(上接第 1346 页)

参考文献:

[ 1 ] 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.

[ 2 ] 万漠彬. 甲型肝炎和戊型肝炎的研究进展 [J]. 肝脏, 2001, 6 (增刊): 2-7.

[ 3 ] 章洁, 沈莉. 上海市长宁区 1996~2003 年急性病毒性肝炎流行及分型状况分析[J]. 疾病监测, 2005, 20(2): 73-75.

[ 4 ] 穆卫明, 张宏. 苏州市甲、戊型病毒性肝炎流行特征比分析[J]. 实用预防医学, 2003, 10(5): 689-690.

[ 5 ] 劳向前, 邵瑞太, 王若涛. 戊型肝炎危害状况研究进展[J]. 中国公共卫生, 2002, 18(2): 243-244.

[ 6 ] 王文琦, 杨建萍. 74 例老年戊型肝炎特点分析[J]. 实用肝病杂志, 2005, 8(5): 283-284.

(收稿日期: 2006-07-05)

(上接第 1349 页)

发生和流行主要传播途径的调查结果, 以及对 2 起发生在寄宿学校的典型介水传播肠道传染病暴发疫情的流行因素进行分析, 科学的论证了广西农村寄宿学校饮水存在严重微生物污染, 以及未能对饮水进行有效净化消毒是多年来广西寄宿学校屡屡发生肠道传染病暴发疫情的重要原因。必须采取有效的消毒措施以保证农村寄宿学校师生饮水安全。

参考文献:

[ 1 ] 钟格梅, 陈莉, 李裕利, 等. 广西农村生活饮用水微生物污染状

况调查. 实用预防医学[J]. 2004, 11 (3): 556-557.

[ 2 ] 谭春梅, 董柏青, 黄林, 等. 广西校园内突发公共卫生事件原因分析及控制措施[J]. 广西预防医学, 2002, 8 (6): 342-345.

[ 3 ] 唐振柱, 林玫, 曾峻, 等. 广西壮族自治区 14 起学校重大伤寒、副伤寒疫情分析[J]. 中国学校卫生, 2004, 25 (6): 680-681.

[ 4 ] 林玫, 龚健, 董柏青, 等. 广西某中学甲型副伤寒暴发的流行特征及原因[J]. 实用预防医学, 2005, 12 (1): 98-100.

[ 5 ] 麦浩, 杨涛, 张颖, 等. 一起甲型副伤寒暴发疫情的现场流行病学研究[J]. 广西预防医学, 2006, 12 (1): 16-18.

(收稿日期: 2006-05-30)