

• 专家论坛 •

对我国结核病免疫预防策略的探讨

卢锦标 赵爱华 王国治 徐苗

【摘要】 目前国内外对结核病的预防控制的设想基本达成共识,即在现用卡介苗无可替代的情况下,积极研究新的初免用疫苗、卡介苗初免后加强免疫用疫苗,以及结核分枝杆菌潜伏感染人群用疫苗。这 3 种类型的结核病新疫苗针对的人群具有各自不同的免疫标识,如何筛查出这些不同类型的人群并采取相应的疫苗进行免疫预防是结核病控制中的重点。作者就上述问题展开探讨,尝试对我国结核病免疫预防策略提出建议。

【关键词】 结核/预防和控制; 卡介苗; 接种

Discussion on the immunoprophylaxis strategy of tuberculosis in China LU Jin-biao, ZHAO Ai-hua, WANG Guo-zhi, XU Miao. *Division of Tuberculosis Vaccines, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China*
Corresponding author: XU Miao, Email: xumiaobj@126.com

【Abstract】 At present, the domestic and foreign researchers basically reached an agreement on the ideas for the tuberculosis prevention and control. That is, in the case of no substitutes for currently used BCG, researchers should explore new prime vaccines, BCG prime-boosting vaccines and the vaccines for latent tuberculosis infection. These three types of new tuberculosis vaccines will focus on the populations with different immune markers. Therefore, how to screen the different types of people and then vaccinate with the corresponding vaccines is a key point in the TB control. The authors discussed on the above issues and try to propose the views on the immunoprophylaxis strategy of tuberculosis in China.

【Key words】 Tuberculosis/prevention & control; BCG vaccine; Vaccination

结核病难以控制的主要原因之一是缺乏有效疫苗。长期以来,研究者们试图研制出新型结核病疫苗,以取代目前保护效果存在争议的卡介苗(BCG),但遗憾的是迄今尚未获得成功。研究者们逐渐意识到 BCG 存在的缺陷并非单一因素,任何一种单一新疫苗都无法满足结核病防控需要。要达到预防结核病的目的,应研究不同类型、有不同用途的疫苗,目前结核病新疫苗的研究主要集中在 3 个方面:(1)针对 BCG 丢失部分保护性抗原导致其免疫原性不足,研制重组 BCG 作为现用 BCG 替代的初免用疫苗;(2)针对现用 BCG 保护周期短,研制 BCG 接种后加强免疫用疫苗;(3)针对 BCG 对已经感染结核分枝杆菌(Mtb)的人群无效,研制 Mtb 潜伏感染者预防用疫苗。

由于疫苗接种对象的 BCG 免疫背景与 Mtb 感染状况不同,研究者们对如何鉴别不同免疫与感染

状态人群,以及不同人群采用何种疫苗进行免疫尚未达成共识,笔者将就以上问题进行探讨。

一、结核病免疫预防对象的筛查与分类

通常传染性疾病的免疫预防主要针对未感染人群,而新型结核病疫苗的接种对象存在未接种 BCG 或 BCG 接种后阴性人群、BCG 接种后依然维持阳性人群,以及 Mtb 潜伏感染三类人群。这三类人群中免疫状态与感染状态不同,采用的免疫策略也将不同。目前结核病免疫预防对象的筛查方法主要有:(1)PPD 皮肤试验。PPD 试剂主要用于结核病辅助诊断、Mtb 感染率调查,以及 BCG 接种后阳转率考核。该方法适合大规模流行病学调查,但无法鉴别 Mtb 感染、非结核分枝杆菌感染及 BCG 接种,用于结核病免疫预防对象的筛查特异性较差。(2) γ 干扰素释放试验(IGRAs)。IGRA 利用 Mtb 存在而 BCG 缺失的抗原刺激外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)产生 IFN- γ 用于检测 Mtb 感染,具有高敏感度和高特异度,并且不受 BCG 和大多数非致病分枝杆菌的影响,理论上可区分 BCG 接种与感染,具有特异度高的特点,但因操作复杂、价格昂贵,不适于疫苗接种时大规模人群筛选。(3)鉴别用超敏反应原(identification allergen, IA)。该技术选择 Mtb 中存在,但

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.11.001

基金项目:国家“十二五”重大科技专项(2012ZX10004701)

作者单位:100050 北京,中国食品药品检定研究院结核病疫苗室

通信作者:徐苗,Email: xumiaobj@126.com

BCG 中丢失的特异性抗原[如早期分泌抗原靶 6(early secretory antigenic target 6, ESAT-6)和培养滤液蛋白 10(culture filter protein 10, CFP-10)]作为皮肤超敏反应原试剂,用于鉴别 Mtb 感染和 BCG 接种,以及结核病辅助诊断^[1-2]。IA 制剂既有传统 PPD 皮试方法操作简便的特点,又有 IGRAs 技术的特异性;动物实验结果还表明 IA 制剂对 Mtb 活菌感染动物呈阳性,对 Mtb 死菌致敏动物为阴性^[3]。

结核病免疫预防对象的筛查可集中上述试验方法的优点,采用自体双臂方式以 PPD 与 IA 皮试结果为免疫标识,区分未接种 BCG 或 BCG 接种后阴性人群、BCG 接种后依然维持阳性人群及 Mtb 潜伏感染三类人群。PPD 与 IA 皮试均阴性鉴别为未接种 BCG 或接种后阴性人群;PPD 阳性与 IA 皮试阴性鉴定为接种 BCG 后维持阳性人群;IA 皮试阳性鉴定为 Mtb 潜伏感染人群。

二、不同预防措施的实施及相应新疫苗的评价

(一)未感染人群或 BCG 接种后阴性人群的免疫预防

目前多数学者认为 BCG 对成人无效,大量文献也不支持 BCG 复种。但鉴于目前尚无新疫苗保护力能或明显能超过 BCG,且早期研究在设计上尚存在缺陷,BCG 依然是未感染人群或 BCG 接种后阴性人群的免疫预防用候选疫苗,理由如下:(1)目前文献报道的 BCG 对新生儿的保护力最高可达到约 80%^[4-6],保护期一般认为不超过 15 年^[7],在 BCG 接种后呈逐年下降的趋势。(2)BCG 对成人的保护力研究资料常相互矛盾,多数研究结果展示 BCG 具有保护性,如巴西的一项研究认为 BCG 保护力可持续 20 年^[8],美国一项 Meta 分析则显示 BCG 保护力可持续 50~60 年^[9]。而历来用于证明 BCG 对普通人群无效的证据主要是印度南部大规模临床研究。但如对该临床试验的设计和数据进行认真分析,不难看出:该现场 15 岁以上人群以 3 IU PPD 做皮肤试验,硬结平均直径 ≥ 12 mm 阳性率高达 71.0%;非结核分枝杆菌感染率在 90%以上^[10]。该研究结果仅证实 BCG 对已感染 Mtb 或非结核分枝杆菌的人群无效^[11-12],对未感染 Mtb 或非结核分枝杆菌人群无效的证据并不充分。(3)分析我国曾进行的 BCG 复种效果观察^[13],以及巴西^[14]与马拉维^[15]进行的 BCG 复种研究,可以发现这些研究中的入选对象均是接种过 BCG 有卡痕者,而非非结核菌素阴性人群。因此,这些结果恐难证明 BCG 对结核菌素阴性人群(包括未曾感染 Mtb 者、未接种过 BCG 和

BCG 接种后皮试阴性人群)的预防效果。(4)目前新研发疫苗动物保护效果并不能超过 BCG,部分疫苗超过 BCG 保护效果的研究是基于所用对照 BCG 无效或保护效果欠佳的情况。而我院长期对我国目前所用的 BCG 动物保护力监测结果表明,以 1/10 BCG 人用剂量即可达到良好的保护效果^[16]。

因此,现阶段对未感染 Mtb 人群或 BCG 接种后阴性人群进行 BCG 免疫预防效果的评价研究具有必要性,可为确定 BCG 的保护力提供数据;同时,在对未感染人群用新疫苗进行研究时,应采用 BCG 作为阳性对照,以验证新疫苗的保护效果。

(二)BCG 接种后皮试阳性人群的免疫预防

研究 BCG 加强免疫的依据主要是 BCG 免疫原性不足和 BCG 接种后保护期短。目前动物药理学研究的文献中,多数研究者认为疫苗加强免疫的效果优于单纯 BCG 免疫的效果,但通过对已进入临床研究的结核病疫苗的实验室和临床研究数据进行分析,发现免疫后短期内加强免疫的效果并不明显^[11]。如 2009—2012 年在南非完成的 MVA85A(modified vaccinia Ankara 85A)疫苗 II b 临床结果显示接种 BCG 初次免疫 4~6 个月后采用 MVA85A 疫苗加强免疫无效^[17]。WHO 也认为,该疫苗是在婴儿期接受了 BCG 接种后数月才使用的,此时 BCG 已经带来了最高程度的保护,而由 MVA85A 疫苗带来的额外保护作用即便有,也寥寥无几(<http://www.who.int/tb/vaccinesfaqs/zh/>)。

鉴于 BCG 接种后短期内加强免疫效果可能不佳,建议加强免疫应以 BCG 接种后数年甚至数十年的人群为研究对象。同样,在临床前动物药效学研究中,也应尽量延长初次免疫和加强免疫间的时间间隔。此外,从传统意义上对曾经接种过 BCG 者再次免疫可被认为是加强免疫;但本研究中,BCG 加强免疫人群定位为曾经接种过 BCG 且结核菌素皮试维持阳性并排除 Mtb 潜伏感染的人群。

(三)Mtb 潜伏感染人群的免疫预防

我国是 Mtb 高感染国家,Mtb 感染人数高达 5.5 亿^[18],在 Mtb 感染人群中 5%~10%的人可能会发生结核病。因 Mtb 潜伏感染人群的数量庞大、发病人数多,在我国结核病新疫苗研究中,应将 Mtb 潜伏感染人群预防用疫苗列为优先对象。在对 Mtb 潜伏感染人群的预防研究中,如下几个问题应引起注意:(1)传统疫苗免疫通常针对未感染个体实施免疫形成保护力,而对于 Mtb 潜伏感染人群的免疫预防,由于免疫对象已经感染 Mtb,机体对 Mtb 的致敏状态及免疫标识与非感染人群完全不

同,疫苗接种后机体产生的免疫应答和免疫指征的变化也不同。通常用于评价疫苗免疫原性的一系列免疫指标在疫苗接种前已为阳性,疫苗免疫后这些指标无论升高或降低均可得到合理的解释,难以用于疫苗免疫原性的评价。因此,常规以评价疫苗免疫原性的Ⅱ期临床研究可能不适合 Mtb 潜伏感染人群的免疫预防研究。建议在进行此类疫苗临床研究时,增加Ⅰ期临床研究评价人数,在保证疫苗接种安全的前提下,直接进入以流行病学保护率为指标的临床研究。(2)由于 Mtb 潜伏感染人群已经过 Mtb 致敏,当再次接触 Mtb 抗原时(如疫苗接种),可能产生有害病理变化的“Koch”反应。因此,对 Mtb 潜伏感染人群采用疫苗的评价,除了考虑其应有较强的诱导机体清除胞内 Mtb 的能力外,还应考虑疫苗免疫原性过强可能导致的免疫损伤^[19]。

三、小结

结核病免疫预防体系的核心要素是:通过对接种人群进行 Mtb 感染与 BCG 接种效果的筛查,对未接种 BCG 或 BCG 接种后阴性人群、BCG 接种后依然维持阳性人群及 Mtb 潜伏感染人群应该分别采用不同的免疫预防措施预防结核病。

参 考 文 献

- [1] Aggerbeck H, Gienza R, Joshi P, et al. Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of *M. tuberculosis* infection. PLoS One, 2013, 8(5): e64215.
- [2] Du WX, Chen BW, Lu JB, et al. Preclinical study and phase I clinical safety evaluation of recombinant *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6 protein. Med Sci Monit Basic Res, 2013, 19: 146-152.
- [3] 都伟欣, 陈保文, 卢锦标, 等. 重组结核分枝杆菌 ESAT6-CFP10 蛋白与 PPD 皮肤试验的动物实验比较. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(12): 911-915.
- [4] Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Br Med J, 1977, 2(6082): 293-295.
- [5] Tverdal A, Funnemark E. Protective effect of BCG vaccination in Norway 1956-1973. Tubercle, 1988, 69(2): 119-123.
- [6] Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics, 1995, 96(1Pt 1): 29-35.
- [7] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuberc Lung Dis, 1998, 2(3): 200-207.
- [8] Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis, 2005, 9(10): 1171-1173.
- [9] Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. JAMA, 2004, 291(17): 2086-2091.
- [10] Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report Tuberculosis Prevention Trial. Bull World Health Organ, 1979, 57(5): 819-827.
- [11] 赵爱华, 卢锦标, 王国治. 我国结核病新疫苗研究策略的探讨. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(12): 885-892.
- [12] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Infect Dis, 2014, 58(4): 470-480.
- [13] 王化金, 周长山, 隗合平, 等. 停止卡介苗复种后儿童青少年结核感染及发病的研究. 中国防痨杂志, 2001, 23(2): 81-84.
- [14] Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, et al. Effect of BCG re-vaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. Lancet, 2005, 366(9493): 1290-1295.
- [15] Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. Lancet, 1996, 348(9019): 17-24.
- [16] 陈保文, 沈小兵, 都伟欣, 等. 我国卡介苗保护力评价参考体系建立的探讨. 中国防痨杂志, 2012, 34(3): 150-153.
- [17] Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet, 2013, 381(9871): 1021-1028.
- [18] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(1): 3-7.
- [19] Orme IM. Safety issues regarding new vaccines for tuberculosis, with an emphasis on post-exposure vaccination. Tuberculosis (Edinb), 2006, 86(1): 68-73.

(收稿日期:2014-10-16)

(本文编辑:薛爱华)

《中国防痨杂志》协办单位名单

(名单顺序按照协议签署时间排列)

1. 北京金之路医药科技有限公司
2. 北京结核病控制研究所
3. 山东省胸科医院
4. 武汉市结核病防治所

5. 沈阳双鼎制药有限公司
 6. 西安市结核病胸部肿瘤医院
 7. 深圳市龙华新区慢性病防治中心(精神卫生中心)
- 本刊编辑部

作者: 卢锦标, 赵爱华, 王国治, 徐苗, LU Jin-biao, ZHAO Ai-hua, WANG Guo-zhi, XU Miao
作者单位: 中国食品药品检定研究院结核病疫苗室, 北京, 100050
刊名: 中国防痨杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Antituberculosis
年, 卷(期): 2014, 36(11)
被引用次数: 2次

参考文献(19条)

1. Aggerbeck H;Giemza R;Joshi P Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (Tb) for diagnosis of M. tuberculosis infection 2013(05)
2. Du WX;Chen BW;Lu JB Preclinical study and phase I clinical safety evaluation of recombinant Mycobacterium tuberculosis ESAT6 protein 2013
3. 都伟欣,陈保文,卢锦标,邓海清,沈小兵,苏城,杨蕾,王国治 重组结核分枝杆菌 ESAT6-CFP10蛋白与 PPD 皮肤试验的动物实验比较[期刊论文]-中华微生物学和免疫学杂志 2013(12)
4. Hart PD;Sutherland I BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life 1977(6082)
5. Tverdal A;Funnemark E Protective effect of BCG vaccination in Norway 1956 1973 1988(02)
6. Colditz GA;Berkey CS;Mosteller F The efficacy of bacillus Calmette Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis:met-analyses of the published literature 1995(1Pt 1)
7. Sterne JA;Rodrigues LC;Guedes IN Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination 1998(03)
8. Barreto ML;Cunha SS;Pereira SM Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil 2005(10)
9. Aronson NE;Santosham M;Comstock GW Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives:A 60 year follow up study 2004(17)
10. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention:first report Tuberculosis Prevention Trial 1979(05)
11. 赵爱华,卢锦标,王国治 我国结核病新疫苗研究策略的探讨[期刊论文]-中华微生物学和免疫学杂志 2013(12)
12. Mangtani P;Abubakar I;Ariti C Protection by BCG vaccine against tuberculosis:a systematic review of randomized controlled trials 2014(04)
13. 王化金,周长山,魏合平,阎久龄,李军 停止卡介苗复种后儿童青少年结核感染及发病的研究[期刊论文]-中国防痨杂志 2001(2)
14. Rodrigues LC;Pereira SM;Cunha SS Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school aged children in Brazil:the BCG-REVAC cluster-randomised trial 2005(9493)
15. Randomised controlled trial of single BCG repeated BCG or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi Karonga Prevention Trial Group 1996(9019)
16. 陈保文,沈小兵,都伟欣,苏城,杨蕾,卢锦标,王国治 我国卡介苗保护力评价参考体系建立的探讨[期刊论文]-中国防痨杂志 2012(3)
17. Tameris MD;Hatherill M;Landry BS Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo controlled phase 2b trial 2013(9871)
18. 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[期刊论文]-中华结核和呼吸杂志 2002(1)
19. Onne IM Safety issues regarding new vaccines for tuberculosis, with an emphasis on post-exposure vaccination 2006(01)

引证文献(2条)

1. 向群勇 孝昌县2005-2014年肺结核流行特征分析[期刊论文]-社区医学杂志 2015(18)
2. 孙学林,邹春雷 接种卡介苗预防结核病价值分析[期刊论文]-医药前沿 2015(10)

引用本文格式: 卢锦标, 赵爱华, 王国治, 徐苗, LU Jin-biao, ZHAO Ai-hua, WANG Guo-zhi, XU Miao 对我国结核病免疫预防策略的探讨[期刊论文]-中国防痨杂志 2014(11)