

• 综述 •

水痘-带状疱疹病毒疫苗的评价与研究进展

伊兴旭¹, 甘霖¹, 陈敬贤^{1,2}, 王明丽¹

1. 安徽医科大学微生物学教研室, 合肥 230032; 2. 美国哥伦比亚大学病理与细胞生物学系, 纽约 10032

摘要:水痘-带状疱疹病毒(VZV)属疱疹病毒α亚科, 即人类疱疹病毒3型, 为双链DNA病毒。原发感染可引起具有高度传染性的全球流行性疾病——水痘; 潜伏病毒的再激活感染可引发典型的疼痛性皮肤病——带状疱疹及不典型的内脏器官感染。日本和美国分别自1987年和1995年开始实行给全体儿童预防接种水痘减毒活疫苗(vOka)后, 两国儿童的水痘发病率和病死率显著降低。但VZV疫苗的不良反应, 包括二次传播和突破感染等时有发生, 因此有必要研发更为有效、安全的新型疫苗。本文就VZV相关疫苗的有效性、安全性及其新型疫苗的研究进展进行综述。

关键词:水痘-带状疱疹病毒; 疫苗; 有效性; 安全性

Evaluation and research progress on varicella-zoster virus vaccines

YI Xing-Xu¹, GAN Lin¹, CHEN Jing-Xian^{1,2}, WANG Ming-Li¹

1. Department of Microbiology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University, New York 10032, USA

Abstract: Varicella-zoster virus (VZV), or human herpes virus type 3, is a member of the Herpesviridae family. VZV causes varicella (chickenpox) as primary infection which is a highly contagious epidemic disease globally. VZV reactivation from latency results in herpes zoster (shingle) which is a painful skin disease. Japan and the United States started to vaccinate all children in 1987 and 1995 respectively, which has reduced varicella-related morbidity and mortality significantly. However, adverse events following administration of vaccine occur occasionally including secondary transmission and breakthrough infections. The research for safer VZV vaccine has been progressing with foreseeable advances.

Key words: Varicella-zoster virus; Vaccine; Efficacy; Safety

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)原发感染可引起水痘(chickenpox), 是儿童时期常见的一种急性、高传染性疾病, 患儿出现全身性皮疹, 伴有发热、全身乏力等表现。除了先天性水痘综合征会导致胎儿皮肤出现瘢痕、四肢畸形、神经功能障碍甚至死亡外, 水痘的病死率很低。待皮疹

消退、患儿痊愈后, 有少量残存的病毒会终身潜伏于宿主的脊髓后根神经节、脑神经节及肠道神经节的神经细胞中^[1]。成人罹患水痘常表现为重症型, 病毒常入侵内脏器官而引起肺炎、脑炎等严重并发症。日后当机体免疫力降低时, 潜伏在神经细胞中的病毒会被再激活, 经感觉神经纤维(肠道神经除外)外

基金项目:国家自然科学基金(30872253),安徽省科技厅科技攻关项目(08010302179)

通信作者:王明丽

Corresponding author. WANG Ming-Li, E-mail: 1952987441@qq.com

行至所支配的皮肤区,在此大量增殖,破坏基底和表层皮肤细胞,损伤局部神经,导致疼痛性的皮肤疾病——带状疱疹^[2](herpes zoster)。带状疱疹大多出现在50岁以上人群,年轻人也时而可见。典型的临床表现是身体一侧的疼痛性红疹水疱,并沿某一支神经支配的皮区分布。特征性皮肤疱疹具有自限性,但少部分患者的疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia)会持续数月甚至数年^[3]。这种目前尚无有效药物干预的疱疹后神经痛严重影响生活质量。

水痘是婴幼儿期VZV通过飞沫传播感染所致,具有典型的冬、春季节性。但带状疱疹是由潜伏在患者体内的病毒再激活所致,故其发病没有明显的季节性。带状疱疹的发病率约在50岁后明显上升,50岁时发病率约为每年3‰,而80岁时约为10‰^[4,5]。

1 水痘减毒活疫苗预防接种后的有效性和安全性评价

水痘疫苗最早由日本的高桥(Takahashi)研究组于1974年研发成功。他们从1例3岁名叫Oka的水痘患儿体内分离出一株VZV,将其在人胚胎成纤维细胞34℃传11代,在豚鼠成纤维细胞37℃传12代和人二倍体成纤维细胞37℃传5代(WI-38和MRC-5),成功减毒为活疫苗,称为Oka疫苗(vOka)。结果显示,vOka的安全性非常好,即使在免疫力部分损伤的白血病儿童^[6]和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染儿童中也没有出现严重不良反应^[7],还显示出良好的免疫保护效果。在美国加利福尼亚、德克萨斯和宾夕法尼亚3个州的哨点地区曾对接种疫苗后的水痘发病情况进行监测,结果显示接种疫苗后这3个州的水痘发病率下降近80%,与水痘相关的住院率下降88%,水痘引起的病死率下降66%。不仅如此,vOka的使用还大大降低了带状疱疹的发病率^[8]。澳大利亚自1999年开始已普遍使用vOka,1~4岁儿童中与水痘相关的住院病例呈逐年下降趋势^[9]。

自日本和美国分别于1987年和1995年开始实行给全体儿童接种vOka并显示水痘发病率大幅下降后,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议在水痘相对严重的国家或地区普及疫苗接种。目前,已有德国、加拿大、美国、澳大利亚、乌拉圭、西西里岛、卡塔尔、以色列、日本、韩国等国

家和中国台湾地区普遍应用vOka接种预防水痘。中国城市儿童接种vOka逐步增加,但城镇和农村儿童接种率相对很低。

虽然接种vOka能引起较为持久的VZV特异性抗体和细胞免疫应答,但也发现一次接种的免疫保护时间不够持久,且少数个体经一次接种未能达到有效保护状态。对那些年龄稍大如青春期的青少年,vOka的免疫效果低于1~12岁的儿童。因此,美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention,CDC)在2006年推荐给予所有对水痘缺乏免疫的人群进行二次预防接种^[10]。

接种疫苗后机体大多无明显不良反应,少数人在接种后6周内出现轻微皮疹,一般无需治疗会自行消退。引发脑膜炎等严重并发症者极少见,仅发生于细胞免疫损伤者。据美国疫苗不良反应事件报告系统(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)统计,1995~2005年水痘疫苗所导致的严重不良反应发生率为2.6/10万^[11]。

近年来研究发现,有2%~5%的疫苗接种者在密切接触水痘患者或VZV野毒株后,仍可能发生感染,称为突破感染(breakthrough infection)。尽管这种感染通常是轻症型,且较少出现并发症,但时有发生^[12]。随着vOka的常规接种,人群血清中VZV抗体效价逐渐降低,而vOka株在体内持续存在,导致病毒被激活的可能性增加^[13,14]。这是因为vOka株与野生VZV毒株同样可在感觉神经节潜伏,均有可能日后引发带状疱疹,并进一步传播给易感人群。此种案例已在美国、中国等有报道^[15,16]。最近还发现,在接种疫苗后发生带状疱疹的儿童中,分离出若干VZV Oka株与野生株发生基因重组的新病毒^[17]。由此可知,人们仍需继续监测vOka的安全性。同时,作为迄今疱疹病毒家族中唯一的疫苗,vOka还有不少需改进的地方,有必要研究保护效果更高、不良反应更少的新一代疫苗。

2 带状疱疹疫苗的有效性和安全性评价

带状疱疹疫苗(Zostavax)是针对带状疱疹的vOka活疫苗,但病毒含量是水痘疫苗的14倍^[18]。Zostavax由默克公司2005年生产,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2006年予以批准,应用于≥60岁人群预防带状疱疹,但不适用于带状疱疹或疱疹后神经痛的

治疗,也不宜用于预防原发性水痘感染。美国 CDC 和免疫实践预防咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建议,无论之前是否发生过带状疱疹,均应注射单剂量的 Zostavax。2011 年 3 月,默克公司宣布,FDA 已批准将 Zostavax 的适用人群扩大至年龄 ≥ 50 岁的成人。

30 多年前,人们就观察到 50~90 岁人群中带状疱疹的发病率逐年升高。在这些人群的血清中,虽然 VZV 抗体依然显示阳性,但相应的特异性细胞免疫大多已缺失。进一步分析发现,并不是那些带状疱疹患者缺乏 VZV 特异性细胞免疫,而是所有 ≥ 50 岁人群一般都检测不到该细胞免疫(除了那些不久前罹患过带状疱疹的老人)。因此,特异性细胞免疫缺失并不是导致带状疱疹的唯一因素。给这些老人接种水痘疫苗,并不能提高其特异性细胞免疫,也不能预防带状疱疹。但如果给予高剂量 Zostavax 注射,这些老人对带状疱疹的预防率达 51%,带状疱疹所致的疼痛和不适降低 61%,疱疹后神经痛的发生率降低 67%,但该保护效果随年龄继续增大而有所降低^[19]。

Morrison 等^[20]于 2013 年发表了关于 Zostavax 安全性的一项新试验结果。该试验在先前试验^[21]中的一部分安慰剂受试者中进行。在这组自愿者中,有 13 681 例选择接种 Zostavax,其中 420 例有带状疱疹病史、13 261 例没有带状疱疹病史。接种疫苗后的 28 d 中,有带状疱疹病史者与无带状疱疹病史者中出现严重不良反应的人数无统计学差异,证实疫苗是安全的,且具有良好的耐受性。

据观察, ≥ 60 岁人群中约 1/3 在其以后的生命中会出现至少一次带状疱疹,估计美国每年 ≥ 60 岁带状疱疹发病人数为 100 万左右。我国 ≥ 60 岁人口统计数为 1.85 亿,以此保守推算,该人群带状疱疹发病人数约为每年 250 万左右。如果能给这一大批人群接种有效疫苗,无疑将有利于保护他们的健康,并有助于减低我国 VZV 的感染率。

3 VZV 糖蛋白 E 亚单位疫苗的研制

VZV 基因组共有 71 个开放读码框架(open reading frame, ORF),编码糖蛋白 E(gE)、gB、gH、gI、gC、gL、gK 和 gM 共 8 种糖蛋白。其中 gE 由 ORF68 基因编码,属于 I 型膜蛋白,是生成感染性病毒颗粒的必需糖蛋白,也是 VZV 包膜和感染细

胞膜中含量最丰富、抗原性最强的糖蛋白^[22],存在于病毒颗粒的表面及被感染细胞的表面和胞质内,在病毒不同成熟阶段以不同的含糖多肽形式存在。在处于恢复期的水痘和带状疱疹患者血清中,VZV 抗体主要针对 gE、gB 和 gH,尤其是以 gE 为主要靶点诱导的细胞免疫和体液免疫,能保护动物免受病毒攻击。已有研究表明,VZV gE 单克隆抗体可介导抗体依赖性的细胞毒性,在有外源性补体的情况下能中和病毒的感染性^[23]。

已有多篇文献报道采用基因重组技术表达该亚单位疫苗。Vafai^[24] 的研究是将编码 511 个 gE 氨基酸残基的 1 642 bp DNA 片段克隆至 pSC11(或 EBI)质粒,再插入痘苗病毒基因组,感染 BSC-1 细胞。结果在培养上清液及细胞裂解液中检测到 VZV gE 蛋白。纯化的 gE 蛋白片段可作为 VZV 亚单位疫苗的候选物。实验初步表明,这种疫苗安全性高,不含病毒 DNA 和感染性物质;而且与 vOKa 不同,它不会导致潜伏感染。Kimura 等^[25]研究发现,在豚鼠体内重组 gE 疫苗诱导的 T 细胞免疫应答高于其他 VZV 疫苗,用重组 VZV gE 和 gI 疫苗免疫豚鼠,其产生的保护性抗体应答能有效清除病毒。鉴于 VZV gE 具有很强的免疫原性,已作为亚单位疫苗的候选抗原之一。

4 结语

vOKa 是迄今第 1 个也是唯一得到国际广泛应用的疱疹病毒疫苗。尽管带状疱疹疫苗已由美国 FDA 批准上市,但其尚未在我国推广和应用。VZV gE 的亚单位疫苗正在研发中,并进入Ⅱ期临床试验,其有效性和安全性还有待进一步确定。2005 年 9 月 FDA 批准了默克公司生产的复合疫苗 ProQuad (measles-mumps-rubella-varicella, MMRV; 四联活疫苗)第 1 次接种用于 2~15 个月的儿童,第 2 次接种用于 4~6 岁儿童,以预防麻疹、腮腺炎、风疹和水痘。Kuter 等^[26] 对其安全性和免疫原性进行研究,显示 ProQuad 具有良好的免疫原性和耐受性,建议纳入常规的免疫接种项目。但 2008 年 2 月美国 CDC 发布的报告显示,与传统的三价疫苗相比,接种 ProQuad 四价疫苗引发的发热性惊厥发生率更高^[27]。

因此,人们不仅要对水痘疫苗的剂型展开广泛研究,还需加强疫苗应用后的相关研究,才能更好地

认识和使用水痘疫苗,并可能拓展其使用范围。由于DNA疫苗尚存在许多问题,如DNA载体是否会整合至宿主基因组、诱发肿瘤或导致宿主细胞功能改变,DNA疫苗能否有效诱导机体的体液和细胞免疫,以及其他安全性等尚不清楚,因此对VZV DNA疫苗的研究鲜有报道。

VZV潜伏感染再激活的机制目前尚不清楚。病毒如何逃脱机体免疫系统的监测?被激活的VZV如何进入复制状态?从神经细胞向易感成纤维细胞的传播方式是什么?这些问题的解决将有助于对疫苗免疫效果的评价及更好地开展基因工程疫苗的研究。

参考文献

- [1] Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster [J]. *J Clin Virol*, 2010, 48(Suppl 1): S2-S7.
- [2] Oliver SL, Sommer MH, Reichelt M, Rajamani J, Vlaycheva-Beisheim L, Stamatis S, Cheng J, Jones C, Zehnder J, Arvin AM. Mutagenesis of varicella-zoster virus glycoprotein I (gI) identifies a cysteine residue critical for gE/gI heterodimer formation, gI structure, and virulence in skin cells [J]. *J Virol*, 2011, 85(9): 4095-4110.
- [3] Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in young and older adults [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(8): 1280-1290.
- [4] Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales [J]. *Vaccine*, 2001, 19 (23-24): 3076-3090.
- [5] Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Rémy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom [J]. *Epidemiol Infect*, 2009, 137(1): 38-47.
- [6] Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, Galasso G, Borkowsky W, LaRussa P, Farrara A. Live attenuated varicella vaccine. Efficacy for children with leukemia in remission [J]. *JAMA*, 1984, 252(3): 355-362.
- [7] Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Song LY, Fentin T, Nowak B; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 265 Team. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4⁺ T cells [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(2): 247-255.
- [8] Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 2): S224-S227.
- [9] Macartney KK, Burgess MA. Varicella vaccination in Australia and New Zealand [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 (Suppl 2): S191-S195.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [S/OL]. <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>.
- [11] Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, Seward JF. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005 [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 2): S170-S177.
- [12] Leung J, Rue A, Lopez A, Ortega-Sanchez IR, Harpaz R, Guris D, Seward JF. Varicella outbreak reporting, response, management, and national surveillance [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 2): S108-S113.
- [13] Krause PR, Klinman DM. Varicella vaccination: evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children [J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 451-454.
- [14] LaRussa P, Steinberg SP, Shapiro E, Vazquez M, Gershon AA. Viral strain identification in varicella vaccines with disseminated rashes [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (11): 1037-1039.
- [15] Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, Wells ME, Stephenson WP, Gershon AA. The postmarketing safety profile of varicella vaccine [J]. *Vaccine*, 2000, 19(7-8): 916-923.
- [16] Gan L, Wang M, Yang S, Gershon AA, Chen JJ. Transmission of varicella vaccine virus to a non-family member in China [J]. *Vaccine*, 2011, 29(11): 2015-2017.
- [17] Norberg P, Liljeqvist JA, Bergström T, Sammons S, Schmid DS, Loparev VN. Complete-genome phylogenetic approach to varicella-zoster virus evolution: genetic divergence and evidence for recombination [J]. *J Virol*, 2006, 80(19): 9569-9576.
- [18] Flatt A, Breuer J. Varicella vaccines [J]. *Br Med Bull*, 2012, 103(1): 115-127.
- [19] Oxman MN, Levin MJ; Shingles Prevention Study Group. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 2): S228-S236.
- [20] Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Guatelli JC, Betts RF, Gelb LD, Pachucki CT, Keay SK, Menzies B, Griffin MR, Kauffman CA, Marques AR, Toney JF, Simberkoff MS, Serrao R, Arbeit RD, Gnann JW, Greenberg RN, Holodniy M, Keitel WA, Yeh SS, Davis LE, Crawford GE, Neuzil KM, Johnson GR, Zhang

- JH, Harbecke R, Chan IS, Keller PM, Williams HM, Boardman KD, Silber JL, Annunziato PW; Shingles Prevention Study Group. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(4): 559-563.
- [21] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults [J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(22): 2271-2284.
- [22] Cole NL, Grose C. Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus [J]. *Rev Med Virol*, 2003, 13(4): 207-222.
- [23] Grose C, Litwin V. Immunology of the varicella-zoster virus glycoproteins [J]. *J Infect Dis*, 1988, 157 (5): 877-881.
- [24] Vafai A. Boosting immune response with a candidate varicella-zoster virus glycoprotein subunit vaccine [J]. *Vaccine*, 1995, 13(14): 1336-1338.
- [25] Kimura H, Wang Y, Pesnicak L, Cohen JI, Hooks JJ, Straus SE, Williams RK. Recombinant varicella-zoster virus glycoproteins E and I: immunologic responses and clearance of virus in a guinea pig model of chronic uveitis [J]. *J Infect Dis*, 1998, 178(2): 310-317.
- [26] Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, Williams WR, EvesiKaren A, Black S, Shinefield H, Reisinger KS, Marchant CD, Sullivan BJ, Thear M, Klopfer S, Xu J, Gress JO, Schödel F; Study Group for ProQuad. Safety and immunogenicity of a combination: measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad) [J]. *Hum Vaccin*, 2006, 2 (5): 205-214.
- [27] Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008, 57(10): 258-260.

(收稿日期:2014-03-26)