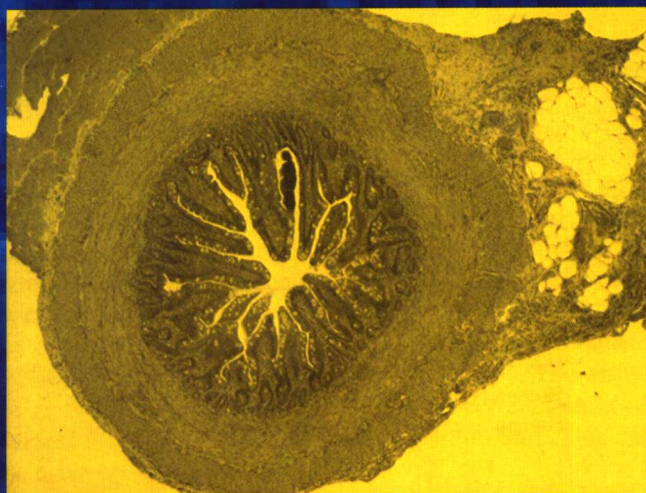


【原著第二版】
【Second Edition】

疫苗 关键技术详解 Vaccine Protocols

[英] A. 罗宾逊 M. J. 赫德森 M. P. 克拉尼奇 编
Andrew Robinson Michael J. Hudson Martin P. Cranage

李琦涵 刘龙丁 车艳春 等译



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

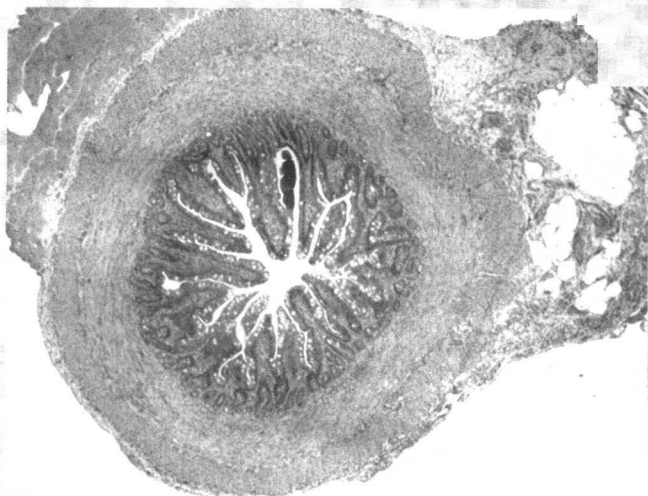
R979.9
LBX

【原著第二版】
Second Edition

疫苗 关键技术详解 Vaccine Protocols

【英】 A. 罗宾逊 M. J. 赫德森 M. P. 克拉尼奇 编
Andrew Robinson Michael J. Hudson Martin P. Cranage

李琦涵 刘龙丁 车艳春 等译



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

疫苗关键技术详解: 第二版/[英] 罗宾逊, 赫德森, 克拉尼奇编; 李琦涵等译. —北京: 化学工业出版社, 2006. 9

书名原文: Vaccine Protocols, Second Edition

ISBN 7-5025-8792-6

I. 疫… II. ①罗…②赫…③克…④李… III. 疫苗-技术 IV. R979. 9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 053030 号

Vaccine Protocols, Second Edition/by A. Robinson, M. J. Hudson, M. P. Cranage

ISBN 1-58829-140-5

Copyright©2003 by Humana Press. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by HUMANA PRESS Totowa New Jersey. U. S. A

本书中文简体字版由 Humana Press 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2005-1966

疫苗关键技术详解

(原著第二版)

[英] A. 罗宾逊 M. J. 赫德森 M. P. 克拉尼奇 编

李琦涵 刘龙丁 车艳春 等译

责任编辑: 杨燕玲

责任校对: 凌亚男

封面设计: 关 飞

*

化学工业出版社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市万龙印装有限公司装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 27½ 字数 550 千字

2006 年 9 月第 1 版 2006 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8792-6

定 价: 58.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

翻译人员名单
(按翻译章节排序)

孙雯佳	李琦涵	姜 莉	俞建昆	刘龙丁
施海晶	李剑峰	侯宗柳	马绍辉	车艳春
寸 韡	胡云章	刘建生	李卫中	洪 敏
梁 燕	李平忠	董承红	李一濛	

英文版前言

进入新世纪以来,疫苗的研究与开发正以前所未有的速度发展,这些发展以对疫苗作用分子机制的深入了解为基础,更强调其研发设计的合理性及科学性。因此,本书的目的就是为刚进入这一个领域的,或是经验丰富的研究者提供一套具有应用意义的、最新的疫苗研发的技术方案。当然,我们非常清楚,设计、研发、生产及评估一种新的疫苗所涉及的技术领域是极其广泛的,它可能涵盖了化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学及免疫学等学科。因此,一本著作是不可能将这些相关的知识都囊括其中的。在这里,我们期望的是提供一部有关方法学的资料书,作为读者的案头操作手册。而相关的背景知识及补充材料则可以在本书的系列丛书——《分子医学的方法学》的其他分册中找到。而与本书尤其相关的是《树突状细胞操作指南》、《淋巴毒素操作指南》、《疫苗佐剂》、《DNA疫苗》。

自本书的第一版发行以来,在疫苗研究的相关内容如细菌基因组学、抗原特异性T细胞定量技术、疫苗载体的基因操作技术、免疫反应相关的自然调控分子的应用以及DNA疫苗学等方面均有了很大的进展。因此,新版专门扩充增加几个新的章节,如“活病毒疫苗载体”、“减毒细菌疫苗”、“免疫调节因子”、“MHC-多肽四聚体复合物”、“利用基因分析对基因候选株的鉴定”。另外,书中的每章都增补了自第一版以来疫苗学相关领域中所出现的最新方法。本书结构完整,由以下3方面内容构成:①在应用特定技术研制疫苗方面的细节描述,包括利用基因操作技术对病毒或细菌进行减毒制备、载体制备、灭活毒素制备以及合成肽疫苗的制备和佐剂疫苗的制备;②对疫苗剂型和递送系统以及免疫反应评价方面进行了更为全面的技术描述;③在几个章节中,还对疫苗的规模化生产、疫苗的质量保证、临床试验等进行了全面的讨论,以便于为读者提供相关的背景知识。总之,通过这些对疫苗研发的综合讨论,本书应该能为那些致力于研究制备改进的或是新的疫苗的人们提供有价值的相关信息。

Andrew Robinson
Michael J. Hudson
Martin P. Cranage

目 录

1 疫苗概述	孙雯佳 李琦涵 译	1
1.1	感染过程的模型	2
1.2	疫苗的类型	2
1.3	疫苗的安全性	6
1.4	有效性	8
1.5	改良疫苗与新疫苗的前景	9
1.6	疫苗改良的新方法	10
1.7	免疫系统不同组分的功能和特征	12
1.8	影响疫苗开发难易程度的部分因素	14
1.9	大有希望的疫苗开发	14
	参考文献	16
2 利用温度敏感突变技术制备的疫苗	姜 莉 李琦涵 译	19
2.1	引言	20
2.2	材料	22
2.3	方法	23
2.4	注释	36
	参考文献	38
3 活病毒载体：具有复制缺陷特性的重组腺病毒的构建		
	姜 莉 李琦涵 译	41
3.1	引言	42
3.2	材料	44
3.3	方法	46
3.4	注释	50
	参考文献	51
4 活病毒载体：痘苗病毒	俞建昆 刘龙丁 译	55
4.1	引言	57
4.2	材料	57
4.3	方法	61
4.4	注释	71
	致谢	74
	参考文献	74

5	活病毒载体：西门利启森林病毒	刘龙丁 施海晶 译	77
5.1	引言		78
5.2	材料		80
5.3	方法		83
5.4	注释		87
	参考文献		89
6	减毒沙门菌表达外源抗原的技术	李健峰 施海晶 译	91
6.1	引言		92
6.2	材料		97
6.3	方法		99
6.4	注释		107
	参考文献		109
7	乳酸菌用于异源性抗原的表达和递送	侯宗柳 刘龙丁 译	111
7.1	简介		112
7.2	材料		114
7.3	方法		116
7.4	注释		123
	参考文献		124
8	合成肽	施海晶 李琦涵 译	127
8.1	引言		128
8.2	材料		129
8.3	方法		130
	参考文献		140
9	细菌毒素的遗传脱毒	马绍辉 车艳春 译	145
9.1	引言		146
9.2	材料		148
9.3	方法		152
9.4	注释		162
	参考文献		163
10	多糖结合疫苗的制备	刘龙丁 施海晶 译	165
10.1	引言		166
10.2	材料		172
10.3	方法		174
10.4	结论		178
	参考文献		178
11	实验性疫苗的佐剂配方	施海晶 车艳春 译	185
11.1	引言		186

11.2	材料	190
11.3	方法	192
11.4	注释	196
	参考文献	199
12	质粒 DNA 疫苗中联合使用免疫调节剂 寸 粹 施海晶 译	205
12.1	引言	206
12.2	材料	207
12.3	方法	208
12.4	注释	216
	致谢	219
	参考文献	219
13	微囊疫苗抗原 刘龙丁 施海晶 译	221
13.1	引言	222
13.2	材料	224
13.3	方法	225
13.4	注释	228
	参考文献	231
14	疫苗的冻干剂型：当前的趋势 胡云章 车艳春 译	235
14.1	引言	237
14.2	冻干工艺的原理	237
14.3	设备设计和操作	241
14.4	冷冻干燥模式开发	242
14.5	模式化的生物学重要性	245
14.6	微生物对冻干过程的敏感性	247
14.7	干燥状态下的损伤	247
14.8	产品的稳定性	248
14.9	冻干疫苗的遗传变异	250
14.10	复溶	250
14.11	安全性	251
14.12	冻干周期的开发	251
	参考文献	252
15	黏膜免疫刺激 刘建生 车艳春 译	257
15.1	引言	258
15.2	材料	259
15.3	方法	261
15.4	注释	264
	参考文献	266
16	T 细胞反应的诱导及检测 寸 粹 李琦涵 译	269

16.1	引言	270
16.2	材料	275
16.3	方法	277
16.4	注释	290
	参考文献	292
17	构建 MHC I 类分子-肽四聚体复合物分析 T 细胞介导的	
	免疫应答 李卫中 刘龙丁 译	295
17.1	引言	297
17.2	材料	298
17.3	方法	300
17.4	注释	305
	致谢	306
	参考文献	306
18	对功能性抗体应答的评价 李卫中 李琦涵 译	307
18.1	引言	308
18.2	材料	312
18.3	方法	314
18.4	注释	316
	参考文献	316
19	利用基因组全序列设计疫苗 洪 敏 刘龙丁 译	319
19.1	引言	321
19.2	从基因组选择候选疫苗	323
19.3	评价基因潜在的功能	323
19.4	表面蛋白的鉴定	326
19.5	在研究工作早期具有的实验性数据	328
19.6	高通量策略的相关专题	329
19.7	以基因组为基础的方法实例和新出现的难题	329
19.8	评价候选疫苗在人群中的保护性	330
19.9	在模式系统中采用基因组二次筛选进行候选疫苗的	
	选择	331
	致谢	331
	参考文献	331
20	重症联合免疫缺陷鼠在疫苗评价中的应用 梁 燕 李琦涵 译	333
20.1	引言	334
20.2	材料	340
20.3	方法	343
20.4	注释	349
	参考文献	351

21	临床试验	李平忠 董承红 译	355
21.1	引言		356
21.2	评价过程		356
21.3	注释		365
	参考文献		370
22	疫苗质量和安全性的保证	马绍辉 李琦涵 译	373
22.1	引言		374
22.2	疫苗的标准化、检定和管理		375
22.3	保证不同类型疫苗的质量和安全性		382
22.4	疫苗质量和安全性评价的方法		386
	参考文献		393
23	DNA 免疫进展	刘龙丁 施海晶 译	397
23.1	引言		398
23.2	DNA 摄入、转录和表达		398
23.3	佐剂		400
23.4	递送途径及递送方案		401
23.5	应用		402
23.6	安全性		404
	参考文献		404
24	从研究到生产：疫苗研究者指南	李一萍 姜 莉 译	409
24.1	引言		410
24.2	原材料		412
24.3	菌株的选择		412
24.4	生长制备		416
24.5	下游工艺流程		417
24.6	剂型		422
24.7	分析方法		422
24.8	文件系统		424
24.9	摘要		425
	参考文献		426

1 疫苗概述

Gordon Ada 孙雯佳 李琦涵 译

1.1 感染过程的模型	2
1.1.1 胞内模式与胞外模式的感染/2	
1.1.2 急性感染与持续感染/2	
1.2 疫苗的类型	2
1.2.1 减毒活疫苗/3	
1.2.2 灭活的完整病原体/5	
1.2.3 亚单位疫苗/5	
1.3 疫苗的安全性	6
1.4 有效性	8
1.5 改良疫苗与新疫苗的前景	9
1.6 疫苗改良的新方法	10
1.6.1 抗独特型/10	
1.6.2 寡肽和多肽（参见第8章）/10	
1.6.3 DNA/cDNA 转染细胞表达外源抗原/10	
1.6.4 活病毒载体和细菌载体/11	
1.6.5 裸 DNA/11	
1.7 免疫系统不同组分的功能和特征	12
1.7.1 淋巴细胞的分类/12	
1.7.2 识别模式/13	
1.7.3 不同免疫反应的功效/13	
1.7.4 选择性诱导不同免疫反应/13	
1.8 影响疫苗开发难易程度的部分因素 ...	14
1.9 大有希望的疫苗开发	14
1.9.1 联合疫苗/15	
1.9.2 在二次免疫中混合使用不同形式的疫苗/15	
1.9.3 复杂感染原的基因分析/15	
参考文献	16

1.1 感染过程的模型

绝大部分疫苗的设计，是为了使机体在以后接触到相应的特异性感染物质时，能够刺激机体产生一个持续的免疫反应，并且使感染的危险性降低到不至于引起疾病发生的程度^[1]。应该说，目前疫苗设计的热点，更倾向于使疫苗成为有效的治疗手段——免疫治疗。

这里对比了两组相反的感染过程。

1.1.1 胞内模式与胞外模式的感染

对于某些病原微生物，包括所有的病毒和一些细菌，它们均属于专性的胞内感染生物，因为它们只在易感细胞中复制。一些寄生虫，如疟原虫，其生命周期的一部分亦存在一个胞内阶段。与此相反的是，大多数细菌和寄生虫在胞外进行复制。因此，控制这些不同的感染模式所必需的免疫反应就会有所不同。

1.1.2 急性感染与持续感染

在急性感染的情况中，未致敏个体在接触亚致死剂量的病原微生物感染时，就可能导致相应疾病的出现，但一般来说，机体产生的免疫反应将会在几天或几周后清除这一感染。不过，如果病原微生物感染剂量非常之高，使得免疫反应无法在质或量上阻止病原微生物的持续复制增殖，那么，其结果将导致宿主的死亡。相反，许多病原微生物的感染过程在一定程度上逃避或者是破坏了通常有效的免疫控制反应，则感染可以持续几个月或者几年。

目前，现有疫苗中的绝大多数均已在发达国家注册使用，这些疫苗均可用于预防人类的急性感染。下面，我们将对其作一简单的介绍。

1.2 疫苗的类型

目前使用的绝大部分疫苗，都是用于预防病毒或细菌的感染（表 1-1）。它们主要包括三种类型的疫苗：减毒活疫苗；灭活的全菌体或全病毒疫苗；组分疫苗——亚单位疫苗、多糖疫苗或结合型疫苗、类毒素等。

表 1-1 目前已经注册的病毒和细菌疫苗

病 毒 类	细 菌 类
减毒活疫苗类	
牛痘(天花)	卡介苗
脊髓灰质炎(OPV)	伤寒沙门菌(Ty21a)
黄热病	
麻疹	
流行性腮腺炎	
病毒性风疹	
腺病毒	
水痘	
全菌体或全病毒的灭活疫苗类	
流行性感冒	弧菌
狂犬病	百日咳杆菌
日本脑炎	鼠疫耶尔森菌
甲型肝炎病毒	伯纳特立克次体
亚单位疫苗类	
流行性感冒	伯氏包柔螺旋体
乙型肝炎病毒	伤寒沙门菌Ⅵ
	无细胞百日咳
多糖疫苗类	
	脑膜炎球菌(A,C,Y,W135)
	肺炎链球菌
结合型疫苗类	
	b 型流感嗜血杆菌
	肺炎链球菌
	脑膜炎球菌(C)
类毒素	
	白喉杆菌
	破伤风杆菌
复合疫苗类	
麻疹,腮腺炎,风疹(MMR)	白喉、破伤风、百日咳全部组织(DTPw)
	白喉、破伤风、百日咳无细胞的(DTPa)
	DTPa,b 型流感嗜血杆菌、乙型肝炎病毒

1.2.1 减毒活疫苗

迄今,使用最为成功的人类疫苗是一些已被广泛应用的活病毒疫苗(见 1.4“有效性”),这些疫苗只需使用 1~2 次就能够诱导产生长效的免疫力,而开发这类疫苗一般可以使用以下 4 种方式。

① 这是一种由爱德华·琴纳首创的方法，是将能够感染某种哺乳动物宿主的天然病原体作为人用疫苗使用于人类。例如，人类使用的牛痘和副流感病毒、雏鸡使用的土耳其疱疹病毒。最近，不能感染人类的禽痘和金丝雀痘病毒亦已被改造成为可用于人的携带编码其他感染病毒抗原 DNA 的载体^[2]。

② 第二种方式的代表是脊髓灰质炎、麻疹、黄热病疫苗。其基本方法是将野生型病毒在组织培养物/动物宿主中经过连续繁殖传代，直至其变异成为在人体内丧失其感染性毒力，但仍能够保持其免疫原性的可接受的表型。

③ 第三种方法是从天然减毒株中筛选疫苗株。脊髓灰质炎病毒疫苗 II 型株即是一种非常成功的天然减毒毒株。另外，最近在轮状病毒流行期，从托儿所的儿童身上筛选得到的低毒力的轮状病毒毒株也是一例^[3]。

④ 第四种方法是筛选能在低温条件下生长，但在 37℃ 条件下难以生长的突变体（见第 2 章）。例如，一种冷适应的流感病毒毒株能在 25℃ 条件下生长，而且有 4 种特定的病毒基因发生变异^[4]。有关这种毒株的报道见于 20 世纪 60 年代晚期，迄今在前苏联已经成功用作疫苗；在美国，这类工作亦正在进行大规模的临床试验。

与这些成功的例子所不同的是已经使用多年的，针对结核病的卡介苗（BCG）。它作为一种减毒活细菌疫苗，虽然在 WHO 针对婴儿的扩大免疫规划（EPI）中仍然在大量使用，但事实上，BCG 已经在成年人的临床应用中已出现了很高的不确定性。一般而言，已有大量的经验证明，要研制高效的减毒细菌疫苗是很困难的，而且，许多病原菌针对抗生素的拮抗作用也在不断增加，因而仍有必要付出更多的努力去解决这类疫苗的问题。目前常用方法是，选择性地删除或灭活细菌中的一部分或一组基因来制备减毒活细菌疫苗（见参考文献 5，本书第 9 章）。例如，目前制备的沙门菌株 Ty21a 存在一个有缺失的半乳糖代谢酶基因，除此之外还制备成功了有其他相关基因缺失的毒株。最新的方法是，通过测定细菌基因组序列，选择性地制备特定的基因缺陷株用于疫苗研究，该方法已经在很多不同的细菌中使用（见第 19 章）。

对某些复杂的病毒来说，基因修饰也是一个有用的方法。例如，从来自哥本哈根的牛痘病毒株基因组中选择性地删除 18 个开放阅读框，包括涉及核苷酸代谢的 6 个基因，可以形成一个毒力非常低，但依然保持免疫原性的毒株^[5]。在猴类免疫缺陷病毒（SIV）中同样使用了这种方法，首先报道的是删

除了 *nef* 基因的毒株^[7]，最近又报道了删除 *env* 一段基因（V2 和 V3 环）序列而得到的病毒株^[8]。

减毒活疫苗的作用在于能够有效地刺激机体产生一个范围较广的免疫应答，而该免疫应答能够在大部分接种个体中有效地阻止或清除以后的感染。

1.2.2 灭活的完整病原体

对于病毒和细菌来说，都可以使用不同的处理方法以破坏其感染力（即灭活），而以这样的方法制备的产品，亦可以形成具有不同效果的疫苗（表 1-1）。和减毒疫苗相比，灭活疫苗的应用一般需加大剂量和使用频率。在通常情况下，灭活的病毒疫苗对于预防疾病是有效的，但灭活的流感病毒疫苗的效率则相对较低，这可能是由于流感病毒具有抗原性持续漂变的结果^[9]。相反，目前依然在使用的一种细菌疫苗——百日咳疫苗应该说是相当有效的，但是为了避免不良反应，目前世界上很多发达国家已经用无细胞的亚单位疫苗取代了该种全细胞疫苗^[10]。

灭活的完整病原体疫苗通常能够诱导机体产生较好的预期免疫反应，特别是产生具有中和和病原感染能力的中和抗体。但是，它们不能诱导典型的受 MHC I 类分子限制的细胞毒性 T 细胞反应，而细胞毒性 T 细胞反应是清除很多病毒、细菌和寄生虫引起的胞内感染的主要反应。

1.2.3 亚单位疫苗

疫苗的首要作用是诱导机体产生抗体，而这些抗体应该能够同时阻止由胞外和胞内微生物引起的感染。对病原体来说，被这些抗体所识别的表位通常局限为一种或几种表达在其表面的蛋白质或糖类分子。而最初的病毒和细菌亚单位疫苗即来自这些分离（或合成）得到的表面蛋白质或糖类分子。有如由流感表面抗原、血凝素和神经氨酸酶组成的病毒亚单位疫苗以及由乙型肝炎表面抗原（HBsAg）组成的病毒亚单位疫苗。细菌亚单位疫苗则含有来自于细菌包膜上的不同寡糖（见第 10 章）。若将半抗原组分（糖类）结合到一个蛋白载体上，即可使 T 辅助细胞参与不同类型的免疫球蛋白（Ig）、尤其是 IgG 的产生，从而提高疫苗的免疫原性，当用于两岁以下的儿童时，这种情况更加明显。近些年来，这类方法正越来越受到人们的关注^[11,12]。目前正在应用的两种细菌类毒素，即破伤风和白喉类毒素疫苗，就代表了这类特定的亚单位疫苗，它们诱导

机体产生的抗体可以迅速中和入侵细菌所分泌的毒素。这类疫苗的制备,过去通常使用化学方法,如今已能用遗传学技术来完成(见第9章)。

由于HBsAg特异地存在于感染乙型肝炎病毒(HBV)人群的血液中,因此,具有感染性的血液是第一代针对乙型肝炎的疫苗抗原的原料来源。而通过在酵母细胞中转染编码这个抗原的DNA所制备的抗原产物,引发了基因工程疫苗时代的到来^[13]。但统计表明,仍有约17%接受该疫苗的成年人,可能对其不产生免疫应答,这可能是由于他们的基因组成的特异性和/或他们年纪较大的缘故^[14]。另外,第二种基因工程亚单位疫苗,来源于*B. burgdorferi*菌株,用于预防莱姆病的疫苗目前已经获准使用^[15]。

1.3 疫苗的安全性

目前,任何一种候选疫苗在作为新药申报之前,都要由管理当局对其所有有效性和安全性的相关资料进行全面的评价(见第22章)。在这一阶段,那些发生频率可能高于1/5000的潜在安全性问题都将被严加检测与分析(见第21章)。而出现频率较低,无法预期的副作用则由临床申报后的免疫学检测作出进一步的判断。例如,在使用流感疫苗之后出现的格林-巴利综合征的频率一般为百万分之一,但在1976~1977年间,美国进行的人群群体接种猪流感病毒疫苗过程中,该病的发生率达到了1/60000^[16]。另外,麻疹病毒感染后出现脑部病理学改变的发生率大约是1/1000,但在使用麻疹疫苗过程中,这种病理改变的发生率则为百万分之一^[17]。再者,在美国使用脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)的过程中,疫苗接种者的百万分之一出现了麻痹症状,其原因是OPVⅢ型毒株的毒力回复所致。因此,根据疾病控制中心(CDC)的免疫规划顾问委员会和美国儿科学会(AAP)的建议,美国自2000年1月1日之后,在其本土只使用脊髓灰质炎灭活疫苗(IPV)^[18]。

在使用疫苗而取得大大降低很多感染性疾病的发生这一划时代的成功之后,疫苗使用中的一些较少发生的非预期副作用开始为人们所指责。在美国,当儿童使用某些病毒性或细菌性疫苗时,将由医学研究所(IOM)的专家委员会对疫苗引起的不良副反应及其起因的所有表现进行全面的评价^[19]。其中,尤其对神经方面的异常反应特别关注,另外,其他有如过

敏性反应和迟发型超敏反应等免疫学反应亦要加以细致的检查。当然,在绝大多数接种者中,若无明确的证据提示可能存在的因果关系,而且其资料又是有说服力的,则该疫苗的可能风险即可认为是微乎其微的。

麻疹疫苗在安全性这一方面提供了一个有意义的例子,就 WHO 计划免疫程序的经验而言,这个疫苗具有很好的安全性^[20]。虽然自然的麻疹感染可能诱导一种机体免疫抑制状态,但即使是在免疫功能低下的儿童中,出现接种后免疫抑制状态的概率仍是极其低微的^[19]。另外,在发展中国家,计划免疫规划通常将儿童的初次麻疹接种延至 9 月龄,其目的是让婴儿体内母体来源的抗体降至尽可能低的水平,以保证疫苗接种的有效性。但在少数婴儿中,这种母体抗体的消除时间大约会在 6 月龄,这种特殊的情况就可能导致这些儿童在随后的 2~3 个月内因麻疹感染而死亡。对此,研究者开发了相应的“高效价”疫苗,该疫苗更适用于 6 月龄的婴儿。虽然这种疫苗在几个国家中的临床试验中表现了明确的安全性和有效性,但在 WHO 将其在更大范围内推广应用后却发现,一些不发达国家的年轻女性因接种该疫苗而出现不明原因的死亡,这由此导致了该疫苗被停止使用^[21]。究其原因,人们发现,这种高效价的疫苗引起了一定程度的免疫抑制,从而导致了其他原因的感染^[22]。

但是,尽管在疫苗开发时进行了全面细致的分析,在疫苗进入应用后仍然有可能出现一些难以预料的副作用。1998 年,美国市场批准使用了一种轮状病毒疫苗,但在其用于 150 万名儿童之后,却在 1999 年被撤回,其原因是该疫苗在一些地方的接种者中,出现了约万分之一的条件性肠套叠,这显然是无法令人接受的副作用水平。

当然,要确定在接种疫苗后的若干个月内发生的某些特殊疾病是由疫苗接种引起,确实是一件很困难的事,一旦有这样的问题提出,国家的相关管理当局或者 WHO 就会建立一个专家委员会来分析所有的证据。事实上,的确有一些这样的申诉发生,它们少部分是根据医疗记录,更多的是来自一些反对使用疫苗的组织。这些申诉认为,使用疫苗会引起突发性婴儿死亡综合征(即 SIDS),多发性硬化症、自闭症、哮喘或者是特定的过敏状态。但并没有明确的医学、科学或流行病学证据来支持这些申诉,例如,迄今至少有 11 个针对麻疹、腮腺炎、风疹三联疫苗(即 MMR)接种者所出现的炎性肠病和自闭症的不同调查,但它们均没有发现任何与疫苗相关的证据^[23,24]。