

# 免疫出生错误预防接种现状和进展

刘安娜, 张志勇\*

重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

免疫出生错误患者易患感染且病情往往较重, 严重者甚至可能死亡, 预防接种对于IEI有重要意义。研究发现, 预防接种不仅可用于预防传染性疾病, 还可以通过疫苗反应评估各种综合征表型并对某些感染进行治疗。由于缺乏对IEI免疫应答机制的了解, 预防接种作为诊断及治疗某些IEI的一种方法, 其作用有待进一步深入研究。

## 关键词

免疫出生错误, 原发性免疫缺陷病, 预防接种, 疫苗

# Current Status and Progress of Inborn Errors of Immunity

Anna Liu, Zhiyong Zhang\*

Department of Rheumatology Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Patients with inborn errors of immunity are prone to infection and often have severe disease, and severe cases may even die, and vaccination is of great significance for IEI. Studies have found that vaccination can be used not only to prevent infectious diseases, but also to assess various syndromes and treat certain infections through vaccine response. Due to the lack of un-

\*通讯作者。

derstanding of the immune response mechanism of IEI, the role of vaccination as a method of diagnosis and treatment of some IEIs needs to be further studied.

## Keywords

Inborn Errors of Immunity, Primary Immunodeficiency Diseases, Vaccinations, Vaccine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

免疫出生错误(inborn errors of immunity, IEI)是指由遗传或先天性因素导致免疫结构或功能障碍所致的一类疾病[1],可累及固有免疫和(或)适应性免疫。2022年IEI分类共纳入485种IEI,分为十大类疾病,包括:①联合免疫缺陷;②具有综合征特点的联合免疫缺陷;③以抗体缺陷为主的免疫缺陷;④免疫失调性疾病;⑤先天性吞噬细胞数量和/或功能缺陷;⑥固有免疫缺陷;⑦自身炎症性疾病;⑧补体缺陷;⑨骨髓衰竭综合征;⑩PID拟表型[2]。感染是IEI最常见最重要的临床表现,可引起严重后果,甚至导致死亡[2][3]。预防接种对于IEI而言具有重要意义[4]。但需要注意的是IEI患儿在注射疫苗后可能出现异常免疫反应,发生疫苗相关异常反应,有学者[5]对2010年~2017年新诊断为PID的患儿进行了调查发现:对于该研究中的SCID患儿而言,约51%在接种后出现卡介苗相关并发症,其中2/3表现为播散性卡介苗病,其余则表现为局部反应。所以IEI患儿接种疫苗需要引起高度重视。

## 2. IEI 预防接种现状

我国儿童的预防接种主要由基层医疗机构实施及管理,但目前仍存在基层诊疗能力不足、部分负责接诊的儿科医生在免疫接种方面认识不足、对接种不良反应判断处理不及时,导致各类疫苗疑似预防接种异常反应、延迟接种、预防接种差错时有发生,进一步加重了患儿家长对疫苗接种的顾虑[6][7],导致IEI患儿预防接种率明显低于正常儿童[8]。在一项关于重庆市特殊健康状态儿童计划免疫影响因素的研究中发现[9]:神经系统疾病、免疫系统疾病、出生缺陷是预防接种延迟最长、延迟率最高的疾病类型。依据国内外相关资料,预防接种异常反应的分类是多种多样的,其中常见的异常反应包括发热、皮疹、头痛、头晕、乏力、过敏反应等[10][11][12][13]。目前关注较多的是接种卡介苗及口服脊髓灰质炎疫苗(OPV)引发的预防接种异常反应。截至今日,卡介苗依然是预防和控制结核的最有效方式之一。但有学者对2017年~2019年间进行IEI筛查的儿童进行了调查[14]:有88%存在BCG并发症的患儿被证明有潜在的IEI。OPV是用于控制脊髓灰质炎疫苗流行的一种疫苗,从20世纪60年代开始在我国推广。在过去十年中,全世界已向近30亿儿童接种了100多亿剂口服脊髓灰质炎疫苗,从而使脊髓灰质炎减少了99%以上。但对IEI患儿来说,他们在确诊之前可能已经按照计划免疫程序接种了OPV,但患者体内往往不能产生足够抗体,病毒可在其体内长期存在,并且排出的疫苗衍生脊灰病毒还可以感染其他易感者,最终形成循环。有学者对IEI合并疫苗相关性脊髓灰质炎进行了回顾性分析发现[15]:与疫苗相关的脊髓灰质炎病毒感染神经系统表现可能是一些IEI患者的首发症状,IEI患与疫苗相关的脊髓灰质炎的风险比正常人高至少100倍,尤其是在无丙种球蛋白血症和低丙种球蛋白血症患者中尤为突出。与此同时,随着消灭脊灰工作的进展和灭活脊髓灰质炎疫苗的使用,IEI患者排出的脊灰相关病毒终将成为脊灰病毒的主要来

源, 对全球消灭脊髓灰质炎病毒造成威胁[16] [17]。目前我国疾病预防控制中心也在开展 IEI 患者脊髓灰质炎病毒携带状况的监测, 从而了解 IEI 患者中脊髓灰质炎病毒的携带状况和发生与疫苗相关的脊髓灰质炎的潜在危险, 为我国在全球消灭脊髓灰质炎后期免疫策略和脊髓灰质炎防控措施的制定提供依据。

### 3. IEI 预防接种预防性应用

#### 3.1. IEI 预防接种意义

IEI 由于其自身类型的多样性可以在不同的个体上表现出不同的临床表现, 其中感染是最常见的临床表现, 也是影响 IEI 预后的关键因素。IEI 患儿由于自身疾病特点及常常出入医疗场所等原因, 他们较健康儿童更容易发生某些感染, 可引起严重后果, 甚至导致死亡[2] [3]。预防接种对于 IEI 而言具有重要意义。美国疾病控制和预防中心等组织均建议 IEI 患者进行合理的预防接种, 以期降低 IEI 患者中疫苗可预防感染的发病率和死亡率[18]。

#### 3.2. IEI 预防接种原则

原则上 IEI 患者可以接种灭活疫苗, 接种活疫苗需要根据不同的 IEI 种类决定, 总之无论接种何种疫苗都需要经预防接种医生与免疫科医生充分权衡接种后的收益和风险后做出抉择[1] [3] [19]。

IEI 患者的预防接种是需要谨慎的, 接种前需要对 IEI 的免疫功能进行评估, 常见的检查包括免疫球蛋白、免疫球蛋白亚群水平和特异性抗体水平(如破伤风和白喉)。细胞免疫状态的检查包括淋巴细胞数(即全血细胞分类计数), 淋巴细胞亚群计数和比例(即 T 淋巴细胞和 CD4+ T 淋巴细胞与 CD8+ T 淋巴细胞比值), 以及检测特异性或非特异性刺激后 T 淋巴细胞功能试验(如淋巴细胞增殖实验)等[19]。国内关于 IEI 患者预防接种的资料相对较少, 目前大多认为 IEI 原则上可以进行灭活疫苗的接种, 但活疫苗的安全性取决于免疫缺陷的程度; 无论进行何种疫苗的接种, 都需要明确诊断后对患者的免疫状态进行充分的评估, 对接种后的利弊进行权衡后方可进行接种, 具体建议如下(见表 1) [1] [3] [8] [19]。

### 4. IEI 预防接种诊断性应用

人们试图通过评估疫苗的有效性(在接种疫苗前后测量抗体)来实现 IEI 预防接种的诊断性应用。IEI 疫苗接种的诊断性应用研究较多的是肺炎球菌结合疫苗以及多糖疫苗。肺炎球菌多糖疫苗(PPV)可以用来预防肺炎和侵袭性肺炎球菌疾病[20], 目前的指南建议使用 PPV IgG 来评估怀疑抗体缺乏的个体[21]。有研究[22]对丹麦 2011 年至 2016 年在单个三级中心疑似 IEI 的 229 名成年患者的诊断性疫苗接种进行了统计, 发现只有 39 名患者完全符合美国过敏、哮喘和免疫学学会(AAAAI)指南。另一方面疫苗的有效性主要通过是否产生特异性的 IgG 来评估, 若想最大限度利用疫苗对 IEI 进行诊断, 不仅需要知道疫苗在正常人群中的血清转换率, 也需要知道其在免疫出生错误人群中的转换率, 但不是所有疫苗都能得到这些数据[23], 并且通过疫苗反应诊断免疫缺陷的临床标准尚未完全建立[24], 因此 PID 疫苗接种的诊断性应用价值是有限的。

### 5. IEI 预防接种治疗性应用

治疗性疫苗是用于治疗疾病的一类疫苗[25], 目前的研究显示可以用于治疗肿瘤[26]、自身免疫疾病以及许多不同种类的传染病, 如宫颈癌、艾滋病、结核病等, 其中研究较多的是人乳头瘤病毒(HPV)疫苗。HPV 常通过性传播感染, 是宫颈癌、生殖器官的常见致病原因[27]。由于宿主对 HPV 的防御是依赖于完整和有效的细胞免疫, 包括 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞毒性, 所以当患者出现严重或顽固难以清除的疣时, 应提高对 IEI 的警惕。重症联合免疫缺陷病(SCID)、普通变异型免疫缺陷病(CVID)等固有和适应性

**Table 1.** Inborn errors of immunity vaccination recommendations**表 1.** 免疫出生错误预防接种建议

类型	可以接种	暂缓接种	建议接种	禁忌接种
T/B 细胞联合免疫缺陷(如 SCID)	灭活疫苗	/	肺炎链球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗、流感灭活疫苗	卡介苗、口服脊髓灰质炎疫苗等活疫苗
次要抗体缺陷者(非 IgG 抗体缺陷)	灭活疫苗	在给予活疫苗前进行充分评估	肺炎链球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗、流感灭活疫苗	口服脊髓灰质炎疫苗
特异性多糖抗体缺陷	灭活疫苗	/	蛋白 - 多糖结合疫苗	口服脊髓灰质炎疫苗
不完全型抗体缺陷	灭活疫苗	/	流感疫苗	口服脊髓灰质炎疫苗
吞噬细胞数量和(或)功能缺陷	灭活疫苗	/	肺炎链球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗、流感灭活疫苗	细菌类减毒活疫苗。 LAD 和 CHS 避免病毒类减毒活疫苗。
其他已明确的免疫缺陷综合征如 DGS、WAS、ATM	灭活疫苗。 胸腺发育不全者应免疫评估其淋巴细胞亚群及增殖试验, 决定是否接种减毒活疫苗: CD3+ T $\geq 500 \times 10^6/L$ 、CD8+ T $\geq 200 \times 10^6/L$ 和增殖试验正常者应接种麻疹 - 风疹 - 流行性腮腺炎联合疫苗(MMR)。	/	/	胸腺发育不全者 CD3+ T 细胞 $< 500 \times 10^6/L$ , WAS 禁忌接种减毒活疫苗。
免疫失调性疾病(如: 家族性噬血淋巴组织细胞增生症等)	灭活疫苗	/	/	减毒活疫苗(尤其是 X 连锁淋巴增殖综合征 XLP 和家族性噬血细胞综合征)
固有免疫缺陷(如: 疣状表皮发育不良)	灭活疫苗	/	/	卡介苗。 干扰素- $\gamma$ 或白细胞介素-12 轴缺陷及干扰素产生缺陷者应避免接种病毒和细菌类减毒活疫苗。
补体缺陷	灭活疫苗	/	遗传性经典途径补体(C3、备解素、D 因子、H 因子或 C5-C9) / 缺陷者发生侵袭性脑膜炎球菌疾病的风险较正常人高出 1 万倍, 应强调接种肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌疫苗。	

SCID: 重症联合免疫缺陷病; DGS: DiGeorge 综合征; LAD: 白细胞黏附分子缺陷; CHS: Chediak-Higashi 综合征; WAS: Wiskott-Aldrich 综合征; ATM: 共济失调毛细血管扩张症。

免疫缺陷患者曾有合并疣的报道[28]。研究表明在 IEI 患者中存在一些疫苗用于治疗明确感染而非预防的案例[23]。据报道[29]一名 17 岁的特发性免疫缺陷病的男性患者既往有持续 7 年的手部疣和类似的足疣, 但在接种四价的 HPV 疫苗之后疣开始消退, 并在接种第三剂疫苗后几周内发现所有疣完全消退。但由于治疗性疫苗的研究时间尚短, 仍然存在很多问题, 例如怎样进行免疫调节, 如何延长疫苗的作用时间等, 故在大范围使用前仍需要大量工作来证明治疗性疫苗的有效性[25]。

## 6. 讨论与展望

过去的30年里[30], 预防接种取得了显著成果, 全世界约85%的儿童进行了预防接种, 减少了麻疹、白喉、破伤风等传染性疾病的侵害。IEI预防接种对于IEI患者健康的维持同样重要[4]。免疫低下的患儿进行不恰当的预防接种后可能会发生相应的预防接种异常反应, 有研究对2007年至2019年转诊至印度医学研究理事会(ICMR)国家免疫血液学研究所的IEI患儿进行了数据统计, 其中有57.7%患有BCG并发症的患者存在IEI, 这表明BCG相关并发症可能是某些IEI的首发症状[14]。这也进一步提示新生儿筛查对早期发现IEI及合理预防接种非常重要。在美国, 新生儿SCID的早期筛查工作取得良好效果。我国人口众多, 大范围实现新生儿筛查的难度不容小觑, 但新生儿IEI筛查对提高出生人口质量具有重大意义。我国广大医生应加强对IEI的了解和相关预防接种知识的学习, 对有家族史并再次怀孕的家庭进行遗传咨询从而避免患病胎儿的出生[31]; 对疑似IEI的患儿和家庭而言, 完善相关检查, 在明确IEI类型之后, 由医生和疫苗接种人员共同负责, 评估患儿的免疫状态后进行适当的预防接种。目前我国已通过建立IEI登记数据库、开设特殊健康状态儿童预防接种门诊、增加预防接种培训宣教等方式提高各级医生及患儿家长对IEI预防接种知识的了解学习, 未来仍需加大以上措施执行力度, 力求切实有效地推进IEI的合理预防接种。

## 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 姚开虎, 杨永弘. 原发性免疫缺陷病患儿的疫苗接种[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(9): 647-650.
- [2] Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., *et al.* (2022) Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- [3] 孙金岍. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之三——原发性免疫缺陷病的预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(10): 740-742.
- [4] 蔡晓岚, 尹晓波, 吴秀清. 我国儿童预防接种的现状[J]. 沈阳医学院学报, 2020, 22(4): 352-355.
- [5] Jesus, N.S.C.D. and Rosenzweig, S.D. (2018) Bacille Calmette-Guerin Complications in Newly Described Primary Immunodeficiency Diseases: 2010-2017. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1423. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01423>
- [6] 王琳, 郝利新, 白云骅. 医防融合, 促进特殊健康状态儿童免疫接种[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(6): 673-678.
- [7] 韩英, 胡丹丹, 韦茹, 等. 广东省特需人群接种门诊特殊健康状态儿童预防接种探索[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(6): 678-683.
- [8] 宋红梅. 免疫功能异常患儿的预防接种专家共识(试行稿): “原发性免疫缺陷病”解读[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(12): 903-906.
- [9] 古吉燕, 王念蓉, 张龙娇, 等. 重庆市特殊健康状态儿童计划免疫影响因素研究[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(12): 1989-1993.
- [10] 骆晓艳, 高志刚, 李永成, 等. 天津市6-71月龄儿童肠道病毒71型灭活疫苗疑似预防接种异常反应主动监测[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(3): 326-328.
- [11] Azarpanah, H., Farhadloo, M., Vahidov, R., *et al.* (2021) Vaccine Hesitancy: Evidence from an Adverse Events Following Immunization Database, and the Role of Cognitive Biases. *BMC Public Health*, **21**, Article No. 1686. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11745-1>
- [12] Dudley, M.Z., Halsey, N.A., Omer, S.B., *et al.* (2020) The State of Vaccine Safety Science: Systematic Reviews of the Evidence. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, E80-E89. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30130-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30130-4)
- [13] Des Roches, A., Graham, F., Begin, P., *et al.* (2021) Evaluation of Adverse Reactions to Vaccines. *The Journal of Al-*

- lergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 3584-3597. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.002>
- [14] Yadav, R.M., Dalvi, A., Gupta, M., *et al.* (2021) Spectrum of Inborn Errors of Immunity in a Cohort of 90 Patients Presenting with Complications to BCG Vaccination in India. *Scandinavian Journal of Immunology*, **93**, E13010. <https://doi.org/10.1111/sji.13010>
- [15] Shaghghi, M., Parvaneh, N., Ostad-Rahimi, P., *et al.* (2014) Combined Immunodeficiency Presenting with Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis: A Case Report and Narrative Review of Literature. *Immunological Investigations*, **43**, 292-298. <https://doi.org/10.3109/08820139.2013.859156>
- [16] Yao, N., Liu, Y., Xu, J.W., *et al.* (2022) Detection of a Highly Divergent Type 3 Vaccine-Derived Poliovirus in a Child with a Severe Primary Immunodeficiency Disorder—Chongqing, China, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **71**, 1148-1150. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7136a2>
- [17] Shulman, L.M., Weil, M., Somech, R., *et al.* (2021) Underperformed and Underreported Testing for Persistent Oropharyngeal Poliovirus Infections in Primary Immune Deficient Patients—Risk for Reemergence of Polioviruses. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **10**, 326-333. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa053>
- [18] Rubin, L.G., Levin, M.J., Ljungman, P., *et al.* (2014) 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*, **58**, E44-E100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
- [19] 广东省医师协会儿科医师分会. 特殊状态儿童预防接种(广东)专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(6): 401-410.
- [20] Chen, H., Huang, Z., Chang, S., *et al.* (2022) Immunogenicity and Safety of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Sinopharm BBIBP-CorV) Coadministered with Quadrivalent Split-Virion Inactivated Influenza Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in China: A Multicentre, Non-Inferiority, Open-Label, Randomised, Controlled, Phase 4 Trial. *Vaccine*, **40**, 5322-5332. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.033>
- [21] Robbins, A., Bahuaud, M., Hentzien, M., *et al.* (2021) The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Elicits Serological Response and Lasting Protection in Selected Patients with Primary Humoral Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 697128. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697128>
- [22] Hansen, A.T., Söderström, A., Jørgensen, C.S., *et al.* (2021) Diagnostic Vaccination in Clinical Practice. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 717873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717873>
- [23] Bonilla, F.A., 周钦华. 进展: 预防接种与原发免疫缺陷病[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(2): 247-254.
- [24] Bonilla, F.A. (2020) Vaccines in Patients with Primary Immune Deficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **40**, 421-435. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.004>
- [25] 鲁晓伍. 治疗性疫苗的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(4): 486-490.
- [26] Sobhani, N., Scaggiante, B., Morris, R., *et al.* (2022) Therapeutic Cancer Vaccines: From Biological Mechanisms and Engineering to Ongoing Clinical Trials. *Cancer Treatment Reviews*, **109**, Article ID: 102429. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102429>
- [27] Shapiro, G.K. (2022) HPV Vaccination: An Underused Strategy for the Prevention of Cancer. *Current Oncology*, **29**, 3780-3792. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102429>
- [28] Gernert, M., Kiesel, M., Fröhlich, M., *et al.* (2021) High Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection in Patients with Primary Immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 789345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.789345>
- [29] Smith, S., Baxendale, H. and Sterling, J. (2017) Clearance of Recalcitrant Warts in a Patient with Idiopathic Immune Deficiency Following Administration of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Clinical and Experimental Dermatology*, **42**, 306-308. <https://doi.org/10.1111/ced.13038>
- [30] Mao, H.H. and Chao, S. (2020) Advances in Vaccines. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, **171**, 155-188. [https://doi.org/10.1007/10\\_2019\\_107](https://doi.org/10.1007/10_2019_107)
- [31] 孙碧君, 孙金峤. 新生儿原发性免疫缺陷病筛查进展[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(8): 654-658.