

接种天花疫苗对猴痘病毒感染的保护作用研究进展

侯浚杰

北京生物制品研究所有限责任公司，北京 102600

摘 要： 猴痘是我国法律规定的乙类传染病，属于人兽共患病，致病原因为感染猴痘病毒，患者主要临床症状为发热、水疱、脓疱疹、淋巴结肿大等。猴痘病毒可通过动物与人、人与人、母婴等途径传播，对人体健康威胁严重，为此需采取有效的预防措施。大量临床研究证实，接种天花疫苗是预防猴痘病毒感染的有效措施，本研究总结分析接种天花疫苗对猴痘病毒感染保护作用的研究进展，以期为相关人员提供参考信息。

关 键 词： 天花疫苗；猴痘病毒；感染；保护

Research Progress on the Protective Effect of Smallpox Vaccination against Monkeypox Virus Infection

Hou Junjie

Beijing Institute of Biological Products Co., LTD. Beijing 102600

Abstract： Monkeypox is a Class B infectious disease stipulated by Chinese law. It is a zoonotic disease. The cause of the disease is infection with the monkeypox virus. The main clinical symptoms of patients are fever, blisters, pustular rash, lymph node enlargement, etc. The monkeypox virus can be transmitted through animal-to-human, human-to-human, mother-to-child and other routes, posing a serious threat to human health. Therefore, effective preventive measures need to be taken. A large number of clinical studies have confirmed that smallpox vaccination is an effective measure to prevent monkeypox virus infection. This study summarizes and analyzes the research progress on the protective effect of smallpox vaccination against monkeypox virus infection, with the aim of providing reference information for relevant personnel.

Keywords： smallpox vaccine; monkeypox virus; infection; protect

相关临床研究资料表明，猴痘主要在非洲国家流行，在亚洲国家发病率呈现出升高的趋势，对我国公共卫生安全也造成一定影响。目前，我国尚无批准用于预防猴痘病毒感染的疫苗，部分研究表明，接种天花疫苗可对猴痘病毒感染产生交叉保护作用，但关于其保护力仍存在一定争议。

一、猴痘的研究进展

（一）猴痘综合分析

猴痘主要指感染猴痘病毒后引发的人畜共患病，多在热带雨林附近发现病例，相关研究人员在不同种类猴身上均发现感染猴痘病毒。相关研究证实，猴痘可在人与人之间的传播，其传播的方式为皮肤、体内、血液、呼吸道飞沫、母婴等，其中尿液、唾液、粪便、精液等体液中病毒的载量较高^[1]。

（二）猴痘的临床症状综合分析

猴痘的临床症状与天花近似，性质相对温和。临床研究表明，猴痘感染的潜伏期约为7-14d，最长能够达到21d，症状及各种体征能够维持2-5周，最为典型的临床症状是寒战、发热、头痛、肌肉疼痛等，患者多伴有腹股沟淋巴结肿大、上颌及颈部淋

巴结肿大等症状，发热后面部、口腔、舌部产生皮疹，并迅速扩散至全身，感染后期多表现为进食及饮水困难症状。猴痘属于自限性疾病，病情严重程度与接触病毒程度、患者自身的健康状况相关，感染猴痘病毒患者如未接种天花疫苗，则容易产生各类后遗症及并发症，如角膜炎、肺炎、脑炎、继发性细菌感染等。

二、猴痘病毒预防及治疗研究进展

（一）抗病毒药物研究进展

相关研究证实，TPOXX、西多福韦、溴西多福韦等小分子抗病毒药物可能对于感染猴痘病毒有效，但仍无明确结论。西多福韦的主要作用机理是抑制病毒DNA复制，动物试验证实猴子暴露在大剂量猴痘病毒24h后采用西多福韦治疗可获得理想的效果，

但容易引发糜烂等不良反应。溴西多福韦作用于西多福韦近似，但肾脏毒性更低，是相关机构批准的口服治疗天花药物，通过感染动物模型证实该药物对于猴痘病毒感染有效。

（二）抗体

痘苗免疫球蛋白属于高免疫求代表，是FDA批准的应用于痘苗接种并发病治疗的抗体，适用于痘苗脑炎、全身性痘苗、痘苗湿疹等疾病的治疗。痘苗免疫球蛋白在预防天花感染中具有较强的活性，动物实验证实其对于猴痘病毒感染也具有良好的保护作用^[2]。

（三）疫苗

权威机构在1980年宣布天花根除，此后对于天花疫苗的研制处于停滞状态，导致1980年前接种天花疫苗的人群疫苗免疫力降低，未接种过天花疫苗的个体如合并免疫缺陷则容易感染正痘病毒。某种正痘病毒感染后产生的免疫反应能够识别其他类型正痘病毒，并可结合不同类型正痘病毒密切程度形成不同的交叉保护。相关研究人员研发发出多种类型天花病毒感染动物模型，以测试疫苗及抗病毒药物的效果，而交叉保护的的决定性因素为不同正痘病毒之间序列高度同源性，免疫相关蛋白间存在大量共享免疫表位，反应范围较广，抗体针对24种异常结构蛋白与膜蛋白，T细胞反应能够识别多种病毒蛋白表位，CD8+T细胞靶向病毒生命周期的早期能够产生独立因子，CD4+T细胞能够优先完成结构蛋白的识别。早期临床研究表明，痘苗产生的特异性反应能够有效预防猴痘，对猴痘病毒感染者交叉保护的有效率约为85%。目前应用于临床的天花疫苗主要包括JYNNEOS、ACAM2000，前者是非复制类减毒活疫苗，安全性较高，是FDA等权威机构批准的猴痘疫苗，在多个国家中得到应用。后者的主要优势是在暴露于猴痘病毒后也能够发挥良好的保护作用，其在美国猴痘流行期间发挥出中药的作用，但该疫苗属于活痘苗病毒，可在人体内复制，极易诱发不良反应^[3]。日本政府批准的天花疫苗为LC16m8，仅允许在日本使用，其终于要作用是预防生物恐怖。MVA-BN也是FDA批准的非复制类型病毒疫苗，其预防猴痘的有效率达到85%，但关于该疫苗的具体机制及安全性仍存在一定争议。近年来，伴随基因疫苗研究的逐渐深入，4pox DNA疫苗得到日益广泛的应用，动物实验证实其主要作用是阻断病毒释放，减轻致命病毒感染的影响。

三、天花疫苗及猴痘病毒天坛株的研究现状分析

（一）天花疫苗的研究现状分析

WHO在1980年宣布天花彻底根除，受无天然宿主因素的影响，尚未出现具有疫苗抗性的天花病毒。天花疫苗停止接种后，容易感染正痘病毒的人群数量明显增加，猴痘等人畜共患病的爆发，使正痘病毒保护性免疫及治疗成为临床研究的热点问题。初代天花活疫苗是在小牛及其他动物皮肤表面繁殖病毒后获得的痘苗病毒制剂，受免疫缺陷人群数量增多等因素的影响，接种后容易引发严重的不良反应，导致其无法大规模推广接种。目前，提升免疫原性、减毒已成为痘苗病毒疫苗研究的热点领域，此类疫

苗主要包括组织培养获取的活疫苗、减毒活病毒疫苗、亚单位疫苗及其他类型的疫苗。ACAM2000属于病毒分离无中分离形成的疫苗，研发生产过程中需在Vero细胞中培养，经人体临床试验证实，该疫苗接种者中与Dryvax近似的免疫力，并能够诱导同等水平的T细胞、淋巴细胞、中和抗体增殖，神经毒性较低^[4]。痘苗病毒毒株中，MVA属于高度减毒毒株，是鸡胚呈纤维细胞传代后获得，在暴露前进行疫苗接种可有效预防感染，在猴痘病毒高危暴露后接种也可发挥预防效果，相关研究证实，采用以MVA为基础方案的初步免疫结合加强免疫方案给他要能够诱导T细胞反应及中和抗体，进入达到良好的免疫原性。最新研究表明，四种类型的痘苗病毒蛋白疫苗均可避免人体受到猴痘病毒的影响。部分研究人员提出蛋白质与DNA疫苗技术结合的初次及加强免疫方案，可单一通过T细胞表位诱导完成对感染痘苗病毒小鼠的保护免疫。

（二）猴痘病毒天坛株的研究现状分析

我国应用范围最广的天花疫苗是VTT，其主要特点是免疫原性良好，并具有中等反应原性，并发症发生率较低。通过遗传学领域的研究证实，VTT属于痘苗毒株，并非天花病毒突变株，VTT克隆均属于紧密聚集的混合物，克隆之间多样性较NYCBH更高。通过对VTT序列的分析研究能够发现，WR毒株在內的痘苗病毒具有多种遗传特征。VTT的细胞趋向性比较明显，能够感染不同类型、不同宿主来源的细胞，在不同类型细胞中的复制能力也存在较大差异，在小鼠脑组织内部能够高效完成复制，使小鼠发生颅内感染后死亡。通过综合分析研究能够发现，VTT的抗原毒性较弱，具有一定的神经毒性，如将其作为疫苗，则需要进行传代减毒处理，以保证其安全性及有效性。与其他痘苗病毒基因结构相同，VTT基因长度中最短的VTT8为1893666，最长的VTT11为191144，其中包含ORFs数量为273个，在整个基因中存在插入、缺失、点突变等情况，蛋白具有多样性的特征。基因组中高度保守的中心区域包含大部分VTT基因组，在病毒复制的过程中具有重要作用。在基因组两端区域的基因主要作用是识别宿主或物种的特性，并能够调控具有毒性抑制的蛋白质及免疫系统。关于VTT的基因研究也证实，部分基因与病毒复制无关，对其进行必要的调整能够改善疫苗的效果及安全性^[5]。

四、接种天花疫苗对猴痘病毒感染的保护作用研究进展

（一）天花疫苗免疫持久性研究进展

天花根除是在免疫学及病毒学研究取得重大进展之前，因此无法深入了解接种天花疫苗后的保护基础情况。相关研究认为，根除天花的主要原因是多种正痘病毒具有相同的抗原特征及遗传特征。天花疫苗主要成分为活痘苗病毒，而痘苗病毒属于痘病毒的重要组成部分，与其他正痘病毒近似，具有低毒性、高度保守的结构蛋白、高免疫圆形，因此多应用于猴痘病毒的交叉免疫中。

1. 天花疫苗诱导体液免疫持久性研究进展

关于接种疫苗后机体产生的抗病毒免疫反应持久性的研究多

为抗体领域，不同疫苗及病原体存在较大差异。关于常见疫苗的研究表明，抗体半衰期中破伤风为11年，麻疹可达到200余年。体液免疫时间的影响因素较为复杂，考虑与目标抗原、载体具有相关性，并可能受到抗原交叉才反应的影响。接种天花疫苗的人群中，多产生较强的抗痘病毒抗体反应，并产生针对IVM、EEV的中和抗体。相关研究表明，接种天花疫苗后的抗体反应持续时间较长，接种后首年抗体峰值反应降低，随后抗体水平逐渐稳定，并在接种受70年内保持不变。研究认为对多次接种疫苗人群的免疫反应进行分析，结果显示重复接种疫苗可导致短期免疫反应强化，但未显著提高体液免疫及细胞免疫水平，感染天花幸存者个体均保留抗痘病毒的免疫力，其抗痘病毒抗体水平与接种疫苗的人群接近。

2. 天花疫苗诱导细胞免疫持久性研究进展

接种疫苗的主要目的是诱导机体产生记忆细胞库，长期免疫保护抗病原体。天花根除后，人群中大规模的免疫接种结束，在缺少天花及痘苗病毒的前提下深入研究分析影响细胞免疫持久性的因素具有重要意义。关于痘苗病毒的研究表明，抗体反应在疾病预防中具有重要作用，T细胞反应则能够有效阻断及控制痘病毒感染，但在缺乏抗原刺激的状态下是否具有是否能够发挥良好的保护作用仍需要进行深入的研究。过往研究表明，接种天花疫苗后5周左右能够检测到较强的病毒特异性CD8+T细胞反应，此类T细胞占比约为3%，随后能够观察到循环痘苗病毒特异性CD8+T细胞反应呈现出下降的趋势，但下降幅度较小。另据研究表明，接种疫苗后，90%人群对于痘苗病毒保持T细胞免疫或体液免疫，半衰期最长能够达到15年。最新临床研究证实，在确保抗原刺激的状态下，病毒特异性T细胞记忆的持续时间能够达到50年，也有研究证实23-30年前接种天花疫苗的人群中能够检测到痘苗病毒特异性免疫记忆T细胞反应，而在31年前接种天花疫苗的人群则无法检测到特异性免疫记忆T细胞反应，产生这种差异的原因尚不清楚^[6]。

（二）天花疫苗猴痘病毒感染的研究进展

1. 天花疫苗可降低感染猴痘病毒后病情严重程度

大量研究表明，接种天花疫苗可有效预防天花，也可预防猴痘。研究人员对猴痘患者观察分析发现，接种天花疫苗的猴痘患者病情相对轻微。既往研究报告中显示，接种天花疫苗的个体感染猴痘病毒几率较未接种天花疫苗的个体降低85%，接种天花疫

苗个体猴痘年初次平均发病率约为0.004‰，未接种天花疫苗个体猴痘年初次平均发病率约为17‰。通过对天花疫苗接种相关数据的纵向分析研究证实，大部分健康人群接种天花疫苗后能够获得终身免疫，对于感染猴痘病毒可产生85%的交叉保护作用。另据研究表明，接种天花疫苗的猴痘患者死亡率较低，并发症及长期不良影响相对少见。研究人员对非洲地区进行统计分析表明，接种天花疫苗的人群感染猴痘病毒的风险降低约5.5倍。

2. 接种天花疫苗可有效预防猴痘病毒感染

相关研究数据证实，人体血清中病毒中和抗体滴度需达到1/20方可有效预防猴痘病毒感染。关于接种天花疫苗后长期免疫力的研究证实，人体接种天花疫苗后能够获得20年以上的免疫力，因此部分先前接种过天花疫苗的个体能够保持对于猴痘病毒的免疫力。最新研究数据显示，感染猴痘后及接种天花疫苗后可在体内检测发现猴痘病毒中和抗体。国外研究表明，针对目前部分国家发生的猴痘疫情，采用JYNNEOS、ACAM2000疫苗能够诱导机体产生较强的交叉免疫反应。MVA属于减毒类痘苗病毒，在哺乳动物体内鸣啊完全复制，接种疫苗后在致命剂量猴痘病毒的攻击下仍能够保持存活，但此类疫苗对于T细胞功能严重下降的灵长类动物保护作用有限。最新研究中认为，通过适宜技术改造的LC16m8疫苗能够有效抑制病毒复制，在灵长类动物中能够发挥出良好的预防猴痘作用。动物实验证实，VTT诱导形成的抗体能够结合猴痘病毒的保护性抗原，使机体产生交叉免疫反应，据此可认为天花疫苗对于猴痘的预防具有良好的效果。相关研究证实，通过肌肉注射mRNA-B-LNP、mRNA-A-LNP疫苗，可诱导机体产生猴痘病毒特异性IgG抗体，也可产生痘苗病毒强效中和抗体，可在人体内形成持久作用的记忆B细胞免疫、猴痘病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞。

五、结语

近年来，猴痘感染率呈现明显升高的趋势，该疾病可对人体健康及公共卫生安全造成较大的威胁，为此需采取有效的预防措施。通过大量研究证明，天花疫苗对于猴痘病毒感染具有良好的保护作用，但关于具体机制、适合接种的疫苗类型等仍需要进行更为深入细致的研究。

参考文献

- [1] 李丹, 任振勇, 窦相峰, 等. 幼年接种天花疫苗对成年猴痘病例临床特征的影响分析 [J]. 国际病毒学杂志, 2024, 31(1): 75-78.
- [2] 徐韵韶, 姜明月, 曹琰琳, 等. 接种天花疫苗对猴痘病毒感染的保护作用研究进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(4): 673-676.
- [3] 相洪琴, 林乾. 美疾控中心建议接种天花疫苗预防猴痘 [J]. 国外医学情报, 2004, 25(2): 35.
- [4] 王新宇, 张文宏. 输入性猴痘传入我国的风险及防治应对 [J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(9): 522-526.
- [5] 王铭婷, 崔富强. 猴痘的流行病学特征及预防控制现状 [J]. 江苏预防医学, 2023, 34(1): 8-11.
- [6] 杨慧勤, 郑海鹏, 陈旭丹, 等. 广州市猴痘患者临床和实验室特征分析 [J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(11): 695-700.