

experimental diabetic nephropathy *in vivo* and *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2009, 75 (14) :1470-1475.

[4] SHU X S, GAO Z H, YANG X L. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Smilax china* L. aqueous extract [J]. *J Ethnophar*, 2006, 103 (3) :327-332.

[5] HUANG H L, LIU R H, SHAO F. Structural determination of two new steroidal saponins from *Smilax china* [J]. *Magn Reson Chem*, 2009, 47 (9) :741-745.

[6] LI Y L, GAN G P, ZHANG H Z, et al. A Flavonoid glycoside isolated from *Smilax china* L. rhizome *in vitro* anticancer effects on human cancer cell lines [J]. *J Ethnophar*, 2007, 113 (1) :115-124.

[7] 徐燕, 梁敬钰, 邹忠梅. 菝葜的化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33 (21) :2497-2499.

[8] HUANG H, CHEN G, LU Z, et al. Identification of seven metabolites of oxyresveratrol in rat urine and bile using liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24 (4) :426-432.

[9] 赵克森. 白藜芦醇的一般生物学作用 [J]. *国外医学: 卫生学分册*, 2002, 29 (6) :374-375.

[10] 李苏翠, 舒孝顺, 杨祥良. 菝葜根茎活性部位的抗炎作用及其对环氧化酶活性影响的研究 [J]. *亚太传统医药*, 2009, 5 (7) :16-21.

[11] 舒孝顺, 高中洪, 杨祥良. 菝葜醋酸乙酯提取物对大鼠和小鼠的抗炎作用 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31 (3) :239-243.

[12] 赵钟祥, 金晶, 方伟, 等. 菝葜多酚类成分抗氧化活性的研究 [J]. *医药导报*, 2008, 27 (7) :765-767.

[13] 陈东生, 华小黎, 于丽秀, 等. 菝葜对大肠埃希菌诱导大鼠慢性盆腔炎的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27 (8) :1023-1025.

[14] LORENZ P, ROYCHOWDHURY S, ENGELMANN M, et al. Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells [J]. *Nitric oxide*, 2003, 9 (2) :64-76.

[15] 臧宝霞, 金鸣, 吴伟, 等. 山柰酚拮抗血小板活化因子与其受体结合的作用 [J]. *中国中药杂志*, 2004, 29 (8) :789-791.

[16] 佚名. 金刚藤软胶囊 [J]. *中国医药技术与市场*, 2007, 7 (2) :52-53.

[17] 干国平, 晏绿金, 文莉, 等. 菝葜不同药用部位的抗炎活性 [J]. *中国实用医药*, 2007, 2 (19) :71-73.

[18] JIANG J, XU Q. Immunomodulatory activity of the aqueous extract from rhizome of *Smilax glabra* in the later phase of adjuvant-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnophar*, 2003, 85 (1) :53-59.

[19] 晏绿金, 文莉, 干国平, 等. 菝葜活性部位抗炎机制研究 [J]. *中药材*, 2008, 31 (8) :1235-1237.

DOI 10.3870/yydb.2012.06.030

带状疱疹疫苗——ZOSTAVAX

赵宏艳¹, 高景利², 白秋江²

[1. 河北省唐山市路北区疾病预防控制中心, 063000; 2. 唐山开滦(集团)有限责任公司医院, 063000]

摘要 ZOSTAVAX 是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的水痘带状疱疹病毒灭活疫苗, 能够强化水痘带状疱疹病毒特异性免疫, 可以预防带状疱疹及其并发症。临床试验显示, ZOSTAVAX 可明显降低带状疱疹的发生率及疱疹后神经痛。接种后 6 周, 水痘带状疱疹病毒抗体水平明显升高。常见不良反应为头痛和注射部位反应, 但反应轻微。禁用于原发性水痘、哺乳期妇女、孕妇及正在使用免疫抑制药者。该文就其药理学、不良反应、相互作用及临床试验做一综述。

关键词 ZOSTAVAX; 水痘带状疱疹病毒; 带状疱疹

中图分类号 R979.5 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2012)06-0765-03

人是水痘带状疱疹病毒的唯一宿主, 病毒经呼吸

道黏膜进入血液形成病毒血症, 发生水痘或呈隐性感染, 以后病毒可长期潜伏在脊髓后根神经节或者脑神经感觉神经节内。当机体受到某种刺激(如创伤、疲劳、恶性肿瘤或病后虚弱等)导致机体抵抗力下降时, 潜伏病毒被激活, 沿感觉神经轴索下行到达该神经所支配区域的皮肤内复制产生水疱, 同时受累神经发生炎症、坏死, 产生神经痛。本病好发于成人, 年龄愈大, 神经痛愈重。春秋季节多见。发病率随年龄增大而呈

收稿日期 2011-08-19 修回日期 2011-11-25

作者简介 赵宏艳(1969-), 女, 河北唐山人, 副主任医师, 学士, 研究方向: 疾病预防。电话: (0) 13931528866, E-mail: zhy202@163.com。

通讯作者 白秋江(1969-), 男, 河北唐山人, 主任药师, 硕士, 研究方向: 医院药学。电话: 0315-3025729, E-mail: bqj1969@yahoo.com.cn。

显著上升^[1]。ZOSTAVAX 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的水痘带状疱疹病毒灭活疫苗,用于预防带状疱疹,尚未在国内上市。笔者对其药理学、药动学、不良反应及其临床试验等做一综述。

1 药理作用

带状疱疹在无或低免疫力的人群,如婴幼儿中引起原发感染,即为水痘。病毒感染后以潜伏形式长期存在于脊神经或脑神经的神经节细胞中,被某些因素激活后,病毒从一个或数个神经节沿相应的周围神经到达皮肤,引起复发感染,即带状疱疹。

带状疱疹的发病危险与水痘带状疱疹病毒特异性免疫降低有关^[2]。带状疱疹常呈散发性,与机体免疫功能有关。在老年人,局部创伤后,系统性红斑狼疮、淋巴瘤、白血病以及较长期接受糖皮质激素、免疫抑制药和放射治疗的患者,较正常人明显易感,且病程迁延,病情较重,后遗神经痛也较突出。

疼痛可能为前驱症状,也可出现于急性出疹期及疱疹后期,疱疹后期疼痛称为带状疱疹后神经痛。严重的并发症包括:被动海曼肾炎、瘢痕、细菌性继发感染、异常性疼痛、头皮和运动神经元麻木、肺炎、脑炎、视觉障碍、听力丧失及死亡。

ZOSTAVAX 能够强化水痘带状疱疹病毒特异性免疫,可以预防带状疱疹及其并发症。临床试验中,接种后 6 周,测定水痘带状疱疹病毒抗体水平(几何平均滴定度),结果治疗组较安慰药组抗体水平高 2.3 倍[95% CI (2.2,2.4)]^[3]。

2 适应证

年龄>50 岁者预防接种,防治带状疱疹。

3 用法用量

ZOSTAVAX 是冻干的 Oka/Merck 系减毒水痘带状疱疹病毒活疫苗,稀释后呈供皮下注射的混悬液。每支 0.65 mL,包含不低于 19 400 PFU(噬斑形成单位)水痘带状疱疹病毒。每剂含蔗糖 31.16 mg、L-谷氨酸 15.58 mg、磷酸氢二钠 0.57 mg、磷酸氢钾 0.10 mg、氯化钾 0.10 mg。残留物质包括 MRC 5 细胞(DNA 和蛋白)、痕量的新霉素及小牛血清,无防腐剂。

如首剂发生致命的变态反应,不能接种第 2 剂^[4]。接种后仔细观察不良反应,如需接种加强剂量,必须告诉医生之前接种后的任何不适。

ZOSTAVAX 是活的减毒疫苗,用于>50 岁的人群预防带状疱疹,不能用于治疗带状疱疹及带状疱疹后神经痛,不能用于治疗水痘。仅用于皮下注射,不能静脉注射和肌肉注射。0.65 mL 皮下注射于上臂三角肌区。

注射器应无防腐剂、抗菌药物和洗涤剂,以免使疫

苗减效。ZOSTAVAX 需冷冻储存,从冷藏器皿拿出后应即稀释,稀释后呈半透明的、类白色至淡黄色的混悬液。稀释必须用提供的专用溶媒,吸取全部溶媒至一注射器,缓慢将溶媒注入冻干疫苗管形瓶中,轻轻振荡,避免过多产生泡沫。吸取全部药液,皮下注射。稀释后应立即给药,以减少药效的损失,如 30 min 内未进行注射,弃去稀释好的疫苗,不能再用。疫苗稀释后不可再进行冷冻。

存储于-50~-15℃。在稀释前可在 2~8℃ 存储或运输 72h,但不能再冷冻储存,应该废弃。溶媒应储存于室温(20~25℃)或冷藏(2~8℃)。

4 不良反应

发生率≥1%的不良反应为头痛和注射部位反应。在 ZEST 研究中^[4],11 184 例患者接受 ZOSTAVAX,11 212 例患者接受安慰药。两组患者种族分布相似:白人 94.4%,黑人 4.2%,其他 1.4%。两组性别比例相同,疫苗接种后两组在 42 d 内不良反应发生率相似,ZOSTAVAX 组为 0.6%,安慰药组为 0.5%。疫苗接种后,5 d 内注射部位反应明显高于安慰药组(ZOSTAVAX 组 63.6%,安慰药组 14.0%)。注射部位疼痛分别为 53.9%和 9.0%,红斑分别为 48.1%和 4.3%,肿胀 40.4%和 2.8%。

在 SPS 试验中^[5],接受 ZOSTAVAX 的患者报告发生充血性心力衰竭或肺水肿 58 例(0.3%),安慰药组报告 45 例(0.2%)。

其他不良反应:呼吸道感染、发热、流感样症状、腹泻、鼻炎、皮肤病、无力。上市后有报道发生恶心、注射部位皮疹、关节痛、肌痛、发热、荨麻疹、一过性注射部位淋巴结病等。

5 相互作用

在双盲的对照试验中,374 例>60 岁的患者(中位年龄 66 岁)随机接受三价灭活流感疫苗,同时接种 ZOSTAVAX,或者在接种 ZOSTAVAX 后 4 周再接种三价灭活流感疫苗,接种 ZOSTAVAX 后 4 周抗体形成反应相似^[6]。

在双盲的对照试验中,>60 岁的患者(中位年龄 66 岁)随机接受 PNEUMOVAX 肺炎疫苗,同时接种 ZOSTAVAX,或者在接种 ZOSTAVAX 后 4 周再接种 PNEUMOVAX,接种 ZOSTAVAX 后 4 周后,同时接种者水痘带状疱疹病毒 gE 蛋白抗体水平较分别接种者明显降低^[7]。未进行 ZOSTAVAX 接种与同时接受抗病毒药的有效性试验。

6 注意事项

可发生高敏反应,应立即注射肾上腺素注射液

(1 : 1 000)。

急性疾病(如存在发热)或活动性结核,应推迟接种。疫苗不可能对所有接种者有效,接种后 4 年的预防作用未知,是否需重复接种尚不明确。

孕妇、哺乳期妇女禁用。ZOSTAVAX 不能用于原发性水痘感染,不能用于儿童和青少年。

禁用于对明胶、新霉素或对疫苗其他成分过敏者,新霉素过敏表现为接触性皮炎者不在此列。

正在使用免疫抑制药或免疫缺乏者禁用,包括原发的或获得性免疫性缺乏、白血病、淋巴瘤或其他影响骨髓或淋巴系统的肿瘤患者、艾滋病或人类免疫缺陷病毒感染及正在使用免疫抑制药治疗的患者。

孕妇禁用:尚不明确 ZOSTAVAX 是否对胎儿有害,自然感染水痘带状疱疹病毒有时可引起胎儿损害。因此妊娠期妇女不能接种,且接种后 3 个月内避免怀孕。

7 临床试验

50 ~ 59 岁患者 ZOSTAVAX 有效性及安全性试验^[4]中,与安慰药比较,ZOSTAVAX 明显降低发生带状疱疹的概率。治疗组的发病率为 1.994/1 000,安慰药组为 6.596/1 000。疫苗有效率 69.8%。随机选取 10% 的受试患者(ZOSTAVAX 组 1 136 例,安慰药组 1 133 例),在接种后 6 周,测定水痘带状疱疹病毒抗体水平,结果治疗组较安慰药组抗体水平高 2.3 倍。

对 >60 岁患者的预防作用研究^[5]:安慰药对照双盲试验,19 270 例患者接受皮下注射单剂量 ZOSTAVAX,19 276 例患者接受安慰药。患者随访中位时间为 3.1 年(31 d ~ 4.90 年)。排除标准:免疫功能受损者、长期使用皮质激素者、有带状疱疹病史者及存在影响评估的情况者,包括认知损害者、严重听力损失者、长期卧床者及预计生命不足 5 年者。怀疑带状疱疹病毒感染的病例经由聚合酶链反应(PCR)、病毒培养或未检出病毒但经临床评价委员会诊断确诊。发生带状疱疹后使用泛昔洛韦治疗,如需要给予镇痛药。

结果,与安慰药比较 ZOSTAVAX 明显降低带状疱疹的发生率,对 60 ~ 69 岁年龄段的预防作用最好,随年龄增长预防作用减弱。

治疗组总体发病率为 5.4/1 000,安慰药组为 11.1/1 000,接种 ZOSTAVAX 60 ~ 69 岁年龄组、70 ~ 79 岁年龄组、80 岁以上年龄组的发病率分别为 3.9/1 000,6.7/1 000 和 9.9/1 000,而给予安慰药的 3 个

年龄组分别为 10.8/1 000,11.4/1 000 和 11.2/1 000。

确诊病例临床上有明显疼痛者,接种 ZOSTAVAX 者中位疼痛持续时间为 20 d,安慰药组为 22 d。接种 ZOSTAVAX 后,在发生带状疱疹的 ≥70 岁患者中疱疹后神经痛的发生率降低。其他带状疱疹的并发症也明显降低。

8 结束语

带状疱疹多发于年龄 >50 岁者,患者会出现多种不适症状,神经疼痛明显。如治疗不当或体质虚弱诸多因素等,会转为带状疱疹后神经痛,少则年余,多则数年,患者将长期忍受痛苦折磨,影响生活质量。对人体有严重的危害性,有些可致失明、耳聋,甚至死亡。ZOSTAVAX 能有效预防带状疱疹,降低患者痛苦和高额费用,值得大力推广应用。

参考文献

- [1] YAWN B P, SADDIER P, WOLLAN P C, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(11): 1341-1349.
- [2] GILDEN D. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Intern Med*, 2011, 269(5): 496-506.
- [3] SCHMADER K, LEVIN M, GNANN J, et al. Efficacy, immunogenicity, safety, and tolerability of zoster vaccine (ZV) in subjects 50 to 59 years of age [C]. *Infectious Diseases Society of America. The 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America*. 2010-10-21.
- [4] ZOSTAVAX [EB/OL]. [2011-07-25/2011-08-14]. <http://www.rxlist.com/ZOSTAV-AX-drug.htm>.
- [5] Oxman M N, Levin M J, Shingles Prevention Study Group. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 2): 228-236.
- [6] KERZNER B, MURRAY A V, CHENG E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(10): 1499-1507.
- [7] TSENG H F, SMITH N, SY L S, et al. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine [J]. *Vaccine*, 2011, 29(20): 3628-3632.

DOI 10.3870/yydb.2012.06.031