

流脑口服联合菌苗的效果观察

黑龙江省卫生防疫站
河南省卫生防疫站

东宁县卫生防疫站
南阳地区流脑协作组

既往流脑菌体菌苗虽有一定预防效果〔1〕，但注射后反应较重；甚至有原因不明的死亡〔1, 2〕，给大面积使用带来不少困难。鉴于口服免疫的新发展及其应用的简便性、以及中草药预防的可取性和人工非特异性免疫〔3〕抗感染〔4~6〕、增强特异性抗体产生〔4, 5, 7〕和脱敏〔3~5〕等多能作用的优越性，我们用流脑菌苗、中药大青叶和高热灭活奈氏菌苗试制了一种新型的兼有特异性自动免疫、人工非特异性免疫和药物预防作用的流脑口服联合菌苗，经观察初步结果是满意的，兹报告如下：

流脑口服联合菌苗的制备及其使用方法

一、口服联合菌苗-1(菌苗片)：流脑菌苗5亿个菌体(系用6730株自制)、高热灭活奈氏菌苗20亿个菌体、大青叶生药末2克混匀加赋型剂打制成6片(每片0.35克)；服法：每天6片，连服3天，隔7天后再连服3天。服前查体并按流脑菌苗使用说明书除外禁忌者。

二、联合口服菌苗-2(改进菌苗片)：流脑菌苗15亿个菌体(长春生物制品研究所供给)、高热灭活奈氏菌苗15亿个菌体、大青叶2.5克三煎成羔为0.25克；三者混匀加赋型剂打制成一片(每片0.35克)；服法：口服I组每天服用1片、口服II组每天2片，连服三天停七天再连服三天，六岁以下儿童剂量减半，服前亦查体并除外禁忌者(同上)。

结果与讨论

一、服后反应与安全性问题：从表1可以看出，884名9~11岁儿童服用本菌苗-1后临床反应是轻微的。如首剂反应率为4.1%，第二

表1 流脑口服联合菌苗-1人体反应的观察

剂次	观察人数	反应人数	反应率(%)
1	884	37	4.1
2	874	12	1.3
3	864	0	0
4	876	0	0
5	875	0	0
6	875	2	0.2

表2 流脑口服联合菌苗-1血清学效果*

免疫区(天)	组别	观察例数	抗体4倍以上增长者	
			数	%
22	无反应组	184	18	9.7
	有反应组	12	4	33.3
	小计	196	22	11.2
53	无反应组	196	147	75.0
	有反应组	11	11	100.0
	小计	207	158	76.1

* 细菌凝集试验，常规微量法。

表3 流脑口服联合菌苗-2与多糖提纯注射菌苗预防效果的比较

菌苗	观察人数	发病例数	发病率(‰)	效果指数	人群保护率(%)	显著性测验
口服I组*	4398	5	11.36	1:2.99	66.62	$\chi^2 = 0.1091$
口服II组*	4374	3	6.86	1:4.96	79.84	$P > 0.10$
注射组	4385	4	9.12			$\chi^2 = 0.1403$
对照组	4406	15	34.06	1:3.73	72.91	$P > 0.1$
						$\chi^2 = 5.2746$ $P < 0.05$

* 口服一片 * 口服二片

剂为1.3%，第六剂为0.2%；反应的主要症状是一些一过性头痛、头迷、恶心、呕吐、腹痛，并逐渐减轻不治均自愈。其中有12名平素好腹痛、9名好头痛的儿童全程服用本剂后均未见

任何异常反应。改进后的联合菌苗-2服后反应进一步减轻，反应率只占0.02%〔8〕；在河南省南阳地区的观察也证明联合口服菌苗服用安全，无不良反应；而与之同时进行对比观察的流脑多糖提纯菌苗（北京批号76-2）接种215人24小时注射局部中强反应率为42.13%，全身（体温）中强反应率为15.38%。菌体菌苗远较多糖提纯菌苗反应为重。如黑龙江省自开始试用注射流脑菌苗以来先后还有：过敏性紫癜、继发性血小板减少性紫癜、接种后脑炎、癫痫样发作、过敏性疱疹、休克等。其中哈尔滨市6例中有过敏性疱疹2例、继发性血小板减少性紫癜1例、癫痫样发作1例、休克1例、死亡1例〔2〕。而本组菌苗全无此类反应，表明口服联合菌苗临床反应轻微，服用是安全的。

二、血清学效果问题：流脑双球菌经口免疫可以产生特异性抗体，已由上海生物制品研究所的动物实验所证实〔9〕。本组从表1可看出：196名服用本菌苗-1者22天后有22人血清抗体呈4倍以上增长，占11.2%；53天后在207名服用者当中有158人血清抗体呈4倍以上增长占76.1%；抗体几何平均滴度免疫后（53天为66.07）较免疫前（5.248）亦有明显增长，结果进一步表明流脑菌苗在伍用中药大青叶和高热灭活奈氏菌苗给人经口免疫是可以产生特异性抗体的。且发现服后有临床反应者较无反应组抗体产生更好些，似表明这些反应可能与本剂的免疫反应有关，尚待进一步证实。此外有的还观察到口服本联合菌苗可使已经注射流脑菌免疫者血清抗体再度明显增高，激发率为82.0%，这一点对于预防流脑或许是有用的，尚待进一步研究〔10〕。

三、流行病学预防效果问题：1977年在河南省南阳地区根据疫情预测，选择当年有可能出现流脑流行的西峡县城关和五里桥等11个公社部分大队，对其中1~15岁的健康儿童随机分为4组：1为口服联合菌苗1片组、2为口服联合菌苗2片组、3为A群冻干多糖提纯针剂菌苗组（每人皮下注射0.5毫升含多糖蛋白抗原150微克）、4为对照组。所观察的各自然村屯

或学校班级儿童均按此随机分组，每组各占总观察人数的四分之一，每组近5,000人，共近20,000人。结果在当地历史罕见的流脑大流行（1977年1~6月共发生流脑2,129人）中，口服2片组保护率最高，为79.84%；冻干提纯多糖菌苗次之，保护率为72.91%；口服一片组保护率为66.62%（表3），三个免疫组与对照组相比较 $df=3$ $\chi^2=13.5066$ $p<0.01$ ，有非常显著性差异。针剂提纯菌苗与对照组相比， $\chi^2=5.2746$ ， $p<0.05$ ，二者有显著性差异。针剂提纯菌苗与口服一片组或口服2片组相比 $p>0.10$ ，均无显著性差异，结果表明本流脑口服联合菌苗与多糖提纯针剂菌苗均具有同样较好的流行病学预防效果。

四、关于口服联合菌苗的优点及其作用机理的讨论：特异性自动免疫的优点在于它的长效期和特异性，但起效迟缓，故多不能用于应急预防。而药物预防则有起效迅速和抗感染范围较广的优点，但维持有效时间较短。笔者设想二者可以结合以求其速效和长效，并超越某些病原体型别特异性的限制。既往由于用于预防的药物常是一些抗菌素或磺胺类或可能有影响于生物制品的免疫原性而不得进展；而今随着免疫学的发展，特别是中药免疫学作用的发掘，相信某种既具有药物预防作用又具有直接或间接辅佐免疫作用的中西药物将一定会被发现和应用。同时人工非特异性免疫的研究日益为人们所重视〔3~5〕。如细菌脂多糖（如本剂奈氏菌121°C 1小时灭活菌苗〔10、11〕）通过机体所产生的广谱抗感染作用〔4~6〕可以补充药物预防；它的增强特异性抗体产生的作用〔4, 5, 7〕可以作为特异性自动免疫的佐剂；它的脱敏作用〔3~5〕又会有助于消除由于预防接种所招致的超敏反应的发生。因此应当认为它是特异性免疫的最佳补充品。特别是由于本剂在服法上系采用连服3天隔7天后再服3天的方法使其有效作用一开始就出现高峰并一直维持至特异性抗体的产生。由此可见三者的结合是理想的。

其次由于本剂具有快速起效作用（药物的

和人工非特异性免疫的),因此可以考虑应用于疫情发生后的应急预防,有的结果是满意的[8]。

最后,口服不仅远较注射方便,而且可防止交叉感染(如乙型肝炎等)的发生,且本剂制备简单、便于贮运,实为一有研究前途的免疫预防剂。

小 结

我们用流脑菌苗、高热灭活奈氏菌苗和中药大青叶试制了一种新型的流脑口服联合菌苗,经大面积观察,服用安全,一般反应率为0.2~4.1%,无异常反应,服后22天可见有血清抗体的产生,53天后抗体增长4倍以上者达76.1%;经一历史罕见的流脑大流行中验证本口服联合菌苗保护率可达79.84%,与同时对比观察的冻干多糖提纯注射菌苗保护率72.91%,具有相同的流行病学预防效果。此外本文还就流脑口服联合菌苗的优点及其作用原理进行了初步讨论。(张大山、王淑秋、刘仲玉、张志

武、常淑芹、金成律、魏荣泰 整理)

(工作中承蒙中国医学科学院流行病学微生物学研究所、上海和长春生物制品研究所大力协助,特此致谢)

参 考 文 献

1. 长春生物制品研究所菌苗二室:关于流脑菌苗异常反应和效果情况简述,内部资料,1975。
2. 哈尔滨市卫生防疫站:卫生防疫,3:41~44,黑龙江省卫生防疫站,1975。
3. 谢少文:非特异性免疫,内部资料,1974。
4. 臧人杰等:免疫学进展,上海科技出版社,1962。
5. 胡祥壁等:中国微生物学会1963年学术报告会议论文集摘要,哈尔滨市微生物学会,1964。
6. 刘隽湘等:中国微生物学会1963年学术会议论文摘要,中国微生物学会编,北京,1963。
7. 杨贵真:微生物学报,11(1):35,1965。
8. 牡丹江市卫生防疫站等:全国流脑防治科研经验交流会论文交流资料,湖南湘潭,1977。
9. 上海生物制品研究所:生物制品参考资料,1~2,流脑专辑,北京生物制品研究所,1973。
10. 黑龙江省卫生防疫站等:流行性脑脊髓膜炎中草药免疫合剂服后反应与效果的初步观察,内部资料,1975。
11. 黑龙江省卫生防疫站等:奈氏菌口服菌苗治疗慢性气管炎的效果观察及其有效因子的初步探讨,内部资料,1973。
12. 长春生物制品研究所:两种哮喘菌苗的形态学、化学和免疫化学的研究(摘要),内部资料,1973。

瑶族乙型肝炎感染情况调查

广西都安瑶族自治县卫生防疫站

为了摸清乙肝及其HBsAg在瑶族中的感染及分布情况,于1980年9~10月对800余瑶族社员进行了调查和检查,其结果:

1. HBsAg: 阳性率为21.0% (171/814), 其中1~9岁(19.2~50.0%)、15~35岁(31.0~25.6%)为两个携带高峰,其它随年龄增长而下降;男(21.4%)与女(20.6%)无显著差异;幼儿阳性率最高,其次为小学生、农民、医务人员、干部和中学生;84例肝炎患者(包括甲、乙型)阳性率为94.4%,远高于一般人群携带率;父亲阳性者子女阳性率45.8%,母亲阳性者子女阳性率36.8%,父母均阴性者子女阳性率22.8%;肝大66人中阳性17人(25.8%);171例阳性中adr亚型10例(5.9%),adw亚型39例(22.9%),非此二亚型3例(1.8%),混合感染37例(21.6

%);

2. 抗-HBs: 阳性率为14.3% (116/811), 父亲阳性者子女阳性率25.0%, 母亲阳性者子女为阴性, 父母均阴性者子女阳性率14.0%; 7和70岁组阳性率最高; 男女差别不显著;

3. 与血型关系: 不同血型HBsAg和抗-HBs的检出率不同, 如AB型分别为25.6%、14.3%; 0型分别为21.2%、13.3%; B型分别为18.9%、11.8%; A型分别为18.7%、18.7%。

本文认为HBsAg可以作为检测乙肝的重要指标之一,讨论了该少数民族地区乙肝感染率较高的原因,对今后防治工作有一定参考价值。

(韦美丰 整理)