

# 液体精制白喉类毒素及白破二联滴鼻 免疫反应与血清学效果

武汉生物制品研究所

卢其才 汪玉兰 冯瑞征 顾锦芬 喻润桐 许宏祥 沈丽娟

鉴于目前接种白喉类毒素是用注射的方法,使用不够方便,有改进的必要。过去有人曾试用口服法<sup>[1]</sup>,但因用量过大,效果不佳,不能应用。曾有人试验企图通过粘膜吸收,如口含白类片剂法,虽有一定效果,但用量仍然过大,不经济<sup>[2~4]</sup>。1972年北京药品生物制品检定所血清室报告用小剂量白类(40Lf)对小动物灌胃作加强免疫获得良好效果<sup>[5]</sup>。可惜以后未见有人体使用效果的报告。滴眼滴鼻免疫也有人试过,但未见有成功可行的报告,这可能是当时所用的白类效价不高或抗原用量过大有关。1978年我们和广西自治区防疫站,柳州地区和象州县防疫站协作,用液体精制白类进行滴鼻免疫98人,观察其反应和效果,结果令人鼓舞<sup>[6]</sup>。为了进一步证实这些结果,于1979年在湖北沙市进行了732名儿童白类和白破二联滴鼻免疫反应与效果观察,现将结果总结如下:

## 材料和方法

**制品:**浓缩精白类,是我所常规生产精制品,再经聚乙二醇(PEG)浓缩制成。批号7704,效价为16,000Lf/毫升,纯度为1860Lf/毫升TN。

**精破类:**我所常规产品,批号7801,效价为860Lf/毫升,纯度为3,000Bu/毫升TN。

**滴鼻对象:**①选择从未注射过白类或白类联合制剂者,年龄多为3岁以下幼儿,作为滴鼻基础免疫之对象。②选择曾接受过白类或白类联合制剂基础免疫或全程免疫者,年龄7~8岁学龄儿童,作为滴鼻法加强免疫之对象。

**分组:**如表1。

**滴鼻量:**每个免疫对象一个鼻孔滴一滴共二滴,每滴所含的抗原量,视不同组别而定

表1 两种免疫法所用剂量和人数比例

类型	组别	制品	免疫剂量	免疫人数
基础免疫	A	白类	50Lf	89
	B	白类	100Lf	91
	C	白破二联	白类25Lf + 破类12Lf	78
加强免疫	D	白类	25Lf	151
	E	白类	50Lf	173
	F	白破二联	白类25Lf + 破类12Lf	151

(用生理盐水稀释不同浓度),如A组每滴约含25Lf, B组每滴约含50Lf, C组每滴约含白类12.5Lf和破类6Lf,其余类推。

**抗体水平测定:**基免者于免前及免后一个月采血,加免者于免前及免后一周采血,用我们常用的间接血凝法<sup>[7]</sup>进行抗体测定。

**观察内容:**①滴鼻前对全部对象询问有无慢性鼻炎史、过敏史,迁有感冒、发烧者不给予免疫。②选择E组作为反应观察的重点,于滴鼻前和滴鼻后48小时量体温,其它组别均以询问方式于滴后24小时、48小时了解反应情况。

③血清学效果观察:各组分别于免前、免后采集耳血进行白喉血凝抗体测定,其中C与F组同时进行白喉和破伤风血凝抗体测定。

## 结果

**一、滴鼻免疫反应观察:**精白类及白破二联共免疫人数为732名, E组为重点观察,其反应见表2。从表2可看出,免疫之173人中,均无任何局部反应,无全身反应者为140人占81%,弱反应者28人占16.1%,中反应者为5人占2.9%,无强反应出现。以询问方式观察的600多人中,未发现有任何异常反应和

发烧影响学生上学情况的, 因此我们认为精白类及白破二联滴鼻免疫是安全的, 反应是很轻微的。

表2 精白类(50Lf)滴鼻免疫48小时全身反应

观察人数	体 温 (°C)			
	正常	弱	中	强
		37.1~37.5°C	37.6~38.5°C	38.5°C以上
173	140	28	5	0
%	81	16.1	2.9	0

二、血清学效果: 精白类及白破二联滴鼻免疫, 血清中白喉血凝抗体单位见表3。从表3看出: D、E、F三组为加强免疫者, 此三组儿童有一定基础免疫史, D、E两组用白类滴鼻, 免前白喉抗体几何平均单位为0.041~0.042 HAU/毫升, 血凝抗体单位大于0.016HAU/毫升者占69.6~69.9%, 免后一周抗体几何平均

表3 精白类(白破)滴鼻免疫后血清中白喉血凝抗体单位(HAU)

组别	免疫剂量(Lf)	测定日期	血清份数	抗体单位		>0.016 HAU/毫升占总数%
				GMT	比免前提高倍	
A	50	免前	90	0.002406		14.5
		免后一月	72	0.01398	4.8	44.5
		免后一年加免后	17	0.02044	7.4	41.5
B	100	免前	91	0.002818		19.9
		免后一月	72	0.02420	7.5	50
		免后一年加免后	29	0.09610	33.1	79.4
C	白25破12	免前	78	0.001830		10.3
		免后一月	45	0.002572	0.4	15.5
		免后一年加免后	14	0.003807	1.1	14.3
D	25	免前	136	0.04291		69.9
		免后一月	142	0.8061	17.8	94.4
		免后一年	133	0.3118	6.2	96.2
E	50	免前	158	0.04171		69.6
		免后一月	161	0.9194	21	98.2
		免后一年	156	0.3183	6.6	94.9
F	白25破12	免前	145	0.02876		64.9
		免后一月	133	0.4480	14.5	91.6
		免后一年	132	0.08366	1.9	81.9

单位上升至0.8~0.9HAU/毫升, 比免前抗体增长17.8~21倍, 血凝单位大于0.016HAU/毫升者占94.6~98.2%, 免后一年抗体水平稍有下降趋势, 但仍为免前抗体水平的1.9~6.6倍, 几何平均单位为0.08~0.03HAU/毫升。A、B、C三组为基免对象, A、B两组用白类滴鼻, 免前白喉抗体几何平均单位为0.002~0.0028HAU/毫升, 血凝单位大于0.016HAU/毫升占14.5~19.9%, 经二次(间隔一个月)滴鼻免疫一个月抗体略有上升, 只上升4.8~7.5倍, 血凝抗体单位大于0.016HAU/毫升者占44~79%, 其抗体水平远不如加免组。从此看出, 滴鼻免疫效果以加免者比基免者好。C与F两组是用白破二联滴鼻破伤风抗体单位见表4, 同样看出加免者抗体几何平均单位大大高于基免者, 此结果与白喉抗体增长是相似的, 但抗体水平较白喉低一倍。基免组抗体水平基本没有提高, 加免组抗体单位几何平均值为0.2085HAU/毫升, 血凝抗体单位大于0.016An/毫升占74%, 一年后下降至45.8%。

### 讨 论

滴鼻免疫首先要考虑制品对鼻粘膜不能刺激太大, 而精白类制品往往含甲醛量较多, 经过我们试验, 如果精白类中甲醛含量控制在0.02%以下, 即无局部刺激反应, 这次观察732人也无局部反应, 全身反应也极其轻微, 未发现过敏与其它异常反应。在滴鼻免疫中, 抗原通过粘膜慢慢吸收, 有可能大大减少变态反应的发生。从1,685份血清血凝单位可看出, 滴鼻作为基础免疫效果不够好, 这可能和我们滴鼻抗原量太少有关, 故我们认为进一步提高免疫剂量, 对基础免疫可能会收到理想效果。对于加免者, 滴鼻免疫一周抗体上升10倍以上, 说明免疫效果很好。因此用本报告所采用的免疫剂量作滴鼻免疫可用于加强免疫。从三种不同免疫剂量看出, 抗原量大者, 免疫效果好, 抗体水平随抗原量增加而递增。作为加强免疫, 白类用25Lf, 破类用12Lf即可, 但因未作其它剂量比较, 尚不清楚最适剂量。在D与F组

中，白类免疫量虽相同，而抗体增长以D组最好，这是一种偶然结果(因观察人数不多)，还是因二种抗原配比不够适合有关，值得进一步探讨。在我们完成本项工作时，看到 Mayr 等人在1978年“发展中国家预防接种会”上作的一篇报告<sup>[8]</sup>，指出用破类对76名成人滴鼻免疫能很好地刺激抗体产生，比免前提高10倍，他们用1000Lf滴鼻作基础免疫和加强免疫，其效果不次于常规肌肉注射法。我们认为效果虽好，但剂量过大，等于我们常规用量80倍，不合经济原则，如果将本报告所用的剂量略提高一至数倍，对基础免疫有可能收到满意效果。在滴鼻免疫法中，我们认为季节选择很重要，最好于较暖季节进行，在冬、春季呼吸道感染较多，鼻腔分泌物多，不利抗原吸收。此免疫法操作简便，又可避免注射法产生的疼痛感，深受使用部门和群众欢迎，值得在预防白喉和破伤风加强免疫方面推广使用。至于作为基础免疫，对抗原浓度(剂量)和滴鼻次数还需作进一步探讨。

### 小 结

1. 白类用滴鼻法接种作为加强免疫，一次滴鼻25~50Lf，可使白喉抗体水平提高17.3~21倍，血凝单位几何平均值为0.89~0.91HAU

/毫升。一年后血凝单位几何平均值维持在0.08~0.3HAU/毫升。

2. 白类滴鼻法接种作为基础免疫，两次滴鼻间隔一个月，每次滴鼻50~100Lf，白喉抗体水平比免前提高4.8~7.5倍，血凝单位几何平均值只有0.013~0.024HAU/毫升，一年加免后血凝几何平均值维持在0.003~0.09HAU/毫升，效果不佳。

3. 白破二联(白类25Lf,破类12Lf)，滴鼻接种作为加强免疫，白喉抗体可提高14倍，血凝单位几何平均值为0.448HAU/毫升；破伤风血凝单位几何平均值为0.208HAU/毫升。

(本项工作由沙市卫生防疫站协助完成，特此致谢)

### 参 考 文 献

1. Greenberg L et al: Can J Pub Hlth 41: 445, 1950.
2. Bousfield G: Brit Med J, 1: 833, 1945.
3. Masucci p et al: J Pediat, 32: 35, 1948.
4. Cockburn WC et al: J Hyg, 61: 425, 1963.
5. 北京药品生物制品检定所血活室: 白喉类毒素豚鼠口服免疫试验, 内部资料, 1972.
6. 武汉生物制品研究所血清毒素室: 精白类滴鼻免疫反应与效果观察, 内部资料, 1978.
7. 武汉生物制品研究所血清毒素室: 精白类间接血凝试验操作细则, 内部资料, 1976.
8. Mayr A et al: Develop Biol Standard, 41: 31, 1978.

## 牛羊混合型布氏菌病疫区的调查报告

哲里木盟地方病防治站 姜继春 牛树德 李少丰 高连旭 王秀英

科左中旗教本台公社为典型的半农半牧区，既养羊又养牛。1972年以来，人畜间布病疫情连绵不断，逐年增加。1980年成羊感染率上升到52.6%(120/228)，成牛感染率为25.0%(18/72)。1972年查出可疑病人181例，阳性99例(54.8%)，其中青壮年占66.6%。在检查的1,557份羊不同材料(流产羔、死羔、正产胎盘、阴道分泌物、关节积液)中，分离出

布氏菌155株(10%)，其中牛种菌与羊种菌几乎相等。对142株作了变异检查，66株有变异(46.2%)。通过对12个菌株的毒力测定结果表明均为弱毒株。

本文通过调查和检查肯定了该公社为牛羊混合型布氏菌病疫区，并认为出现这种情况可能与牛羊混群放牧并进而易发生种间转移有关。