

吸附精制百白破混合制剂两针接种 的血清学效果免疫持久性观察

谢广中¹ 刁连东² 王树巧¹ 周立¹ 金志宽³
黄浦泉² 周生华⁴ 李金营⁴ 李明娟¹ 何洪江⁴

百白破混合制剂多年来广泛用于儿童免疫,对控制百日咳、白喉、破伤风的发病起到了一定的作用。为了提高免疫效果,我们应用氢氧化铝吸附精制百白破混合制剂进行两针接种并作了血清学效果观察,结果报告如下。

材料与方法

一、材料:氢氧化铝吸附精制百白破混合制剂,含百日咳菌150亿/毫升,精白类50Lf/毫升,精破类78Bu/毫升,批号7825。由卫生部上海生物制品研究所供给。

二、对象与分组:

1.对象:选择东海县部分农村6个月~2岁无百白破混合制剂接种史,且未患过三种相应疾病的健康儿童,详细登记造册,分列个案卡。

2.分组:间隔一个月组,观察对象基础免疫(以下简称基免)二针,剂量均为0.2毫升,三角肌附着处肌肉注射,一年后加强免疫(以下简称加免)一针,剂量0.2毫升。间隔二个月组,基免二针,观察对象、剂量、方法同上。

三、采血时间:对每个接种对象分别于基免前、基免后一个月、基免后一年(加免前)、加免后一个月、基免后三年和五年各采血一次,进行血清学效果测定,其中选择部分儿童于基免后六个月采血一次,以测定百日咳抗体。

四、采血方法:破伤风和百日咳观察对象,每次采末梢血0.2毫升,加入含有0.4%枸橼酸钠生理盐水0.9毫升。白喉的现场观察对象以同法采血0.2毫升,置于相同浓度枸橼酸钠

生理盐水0.4毫升中,均于当日分离血清,零下20°C保存备用。基免前后和加免前后的双份血清,分两次进行测定,以保持方法的可比性。

五、抗体测定方法:白喉采用Lr/10000家兔皮内法;破伤风采用Lf/5000小鼠法;百日咳采用定量凝集试管试验(菌液每毫升25亿个菌)。

结果

一、不同间隔期免疫后白喉、破伤风、百日咳抗体水平比较:分别统计不同间隔期免疫前后白喉、破伤风、百日咳三种抗体的阳转率和GMT(表1)。

从表1可以看出:

1.两组对象基免后白喉抗体GMT显著高于基免前水平,抗体上升的程度有显著差别($t=3.058, P<0.01$)。基免后一年,两组抗体水平均有不同程度的下降,经加免后一个月抗体增长非常明显,抗体GMT均显著高于加免前水平,但两组无显著差别($t=1.57, P>0.05$)。

2.两组对象基免后破伤风抗体GMT亦显著高于免前水平,且有显著差别($t=6.49, P<0.01$)。基免后一年,两组抗体水平均有不同程度的下降,加免后一个月抗体GMT又显著高于加免前水平,但无显著差别($t=$

1 卫生部上海生物制品研究所

2 江苏省东海县卫生防疫站

3 江苏省卫生防疫站

4 原徐州地区卫生防疫站

表 1 吸附精制百白破混合制剂不同间隔期免疫前后百白破血清学效果比较

组别	免疫时间	白喉(IU/ml)		破伤风(IU/ml)		百日咳(1·)	
		人数	GMT	人数	GMT	人数	GMT
间隔一个月	基免前	59	0.005	91	0.005	92	58.74
	基免后一月	59	0.81	91	0.16	92	865.11
	基免后一年	59	0.22	91	0.03	92	158.78
	加免后一月	59	7.62	91	0.87	92	165.71
间隔二个月	基免前	80	0.005	85	0.005	87	51.62
	基免后一月	80	2.51	85	0.63	87	1172.58
	基免后一年	80	0.29	85	0.03	87	151.53
	加免后一月	80	5.84	85	0.91	87	1968.16

0.188, $P > 0.05$)。

3. 两组对象基免后百日咳抗体GMT均显著高于免前水平, 一年后抗体明显下降, 加免后两组抗体又复明显上升, 与加免前相比均有非常显著意义, 但两组间无显著差别($t = 1.61$,

$P > 0.05$)。

二、吸附制剂免疫后白喉抗体持久性测定: 基免前白喉抗体 ≥ 0.01 IU/毫升者作免疫持久性观察, 抗体测定结果统计于后(表2):

表 2 吸附精制百白破混合制剂免疫前后白喉血清学效果

免疫情况	观察人数	不同抗体滴度(IU/ml)人数											GMT ≥ 0.01 IU/ml	
		<0.01	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	10	15	20	25	IU/ml	(%)
基免前	119	119											0.005	0
基免后一月	119		2	1	25	25	45	11	10				1.521	100.00
基免后一年*	119	2	24	17	50	8	10	3	5				0.259	98.32
加免后一月	119				3	2	42	31	13	12	14	2	6.449	100.00
基免后三年	119	1	2	1	37	35	34	8	1				0.933	99.76
基免后五年	119	2	9	17	47	18	13	9	1		1	2	0.459	98.32

* 加免前

从表2可以看出: 基免后一个月白喉抗体全部阳转, 抗体GMT高于免前水平304.2倍。基免后一年抗体滴度下降, 且有2例阴转。加免后一个月抗体水平又明显增长, 高于加免前4.7倍, 并有非常显著差别($t = 13.92$, $P < 0.01$)。基免后3~5年抗体虽较加免后有所下降, 但阳转率仍高达98%以上。基免后抗体滴度多分布在0.1~1IU/毫升, 有相当数量高达5~10IU/毫升以上。一年后下降, 在0.01~0.1IU/毫升, 加免后大多分布在1~20IU/毫升, 3~5年除个别阴转外, 大多分布在0.01以

上, 且多在0.05~5IU/毫升。

三、吸附制剂免疫后破伤风抗体持久性测定: 观察了166例免疫后破伤风抗体的持久性, 结果见表3:

基免后一个月破伤风抗体阳转率达96.99%, 抗体GMT为免前的6.2倍。一年后抗体水平下降, 阳转率仅达73.4%, 经加免后阳转率上升至98.19%, GMT达0.91, 为加免前的30倍, 有非常显著性差别($t = 20.24$, $P < 0.01$)。基免后3~5年抗体水平下降, 但阳转率在85~92%间, 抗体GMT仍高于保护水平5~10倍。基免

表 3

吸附精制百白破混合制剂免疫前后破伤风血清学效果

免疫情况	观察人数	不同抗体滴度(IU/ml)人数							GMT \geq 0.01IU/ml	
		<0.01	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	5.0	IU/ml	(%)
基免前	166	115							0.005	0
基免后一月	166	5	17	24	61	31	26	2	0.34	96.99
基免后一年*	166	44	65	29	24	3	1		0.68	73.49
加免后一月	166	3	4	12	37	27	77	6	0.91	98.19
基免后三年	166	24	43	22	57	11	9		0.09	85.54
基免后五年	166	12	72	33	26	12	11		0.06	92.77

* 加免前

后一月抗体滴度分布在0.01~1IU/毫升,一年后下降至0.01~0.1IU/毫升。加免后一月上,后移在0.05~1IU/毫升。3~5年下降至0.01~0.1IU/毫升。

四、吸附制剂免疫后百日咳抗体持久性测定:对象免前大多具有低滴度百日咳抗体水平,考虑到 $\geq 1:40$ 样本较小,故仅将 $\geq 1:320$ 者剔除,测定结果见表4:

表 4

吸附精制百白破制剂免疫前后百日咳血清学效果

免疫情况	观察人数	不同抗体滴度人数(1:)									GMT $\geq 1:320$	
		<40	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	人数	(%)
基免前	127	24	38	51	14						54.00	0
基免后一月	127				1	13	35	60	18		995.81	99.21
基免后一年*	127	7	3	30	29	37	12	9			189.50	45.67
加免后一月	127			1	3	4	11	27	38	43	2114.85	96.85
基免后三年	127			5	13	32	40	37			525.83	85.83
基免后五年	127		7	9	32	38	21	9	11		321.75	62.20

* 加免前

从表4可以看出:基免后阳转率($\geq 1:320$)达99.21%,抗体GMT上升为免前的18.4倍。一年后,抗体水平明显下降,有半数对象转阴。加免后一月抗体显著上升,阳转率提高至96.85%,抗体GMT与加免前相比有非常显著的意义($t=20.0, P<0.01$)。基免后3~5年抗体阳转率和GMT又复下降。但仍较加免前为高。基免后抗体滴度分布在1:320~1:2560,一年后抗体滴度一半以上小于1:320。加免后分布后移,有43例达1:5120以上。3~5年又复前移,大多分布在1:160~1:1280,但仍有11例高达1:2560。

讨 论

英国自1968年采用氢氧化铝为佐剂以提高百日咳菌苗效果,百日咳发病率逐年下降^[1]。本次采用氢氧化铝吸附精制百白破混合制剂,进行了两针免疫后的血清学效果观察,取得了良好的效果。

本次试验表明,基免后百日咳、白喉、破伤风三种抗体均显著上升,其中以白喉最佳,破伤风次之,百日咳较差。一年后都有不同程度的下降,并出现抗体转阴,白喉、破伤风的抗体仍在保护水平以上,而百日咳已低于保护

水平，加免后三种抗体又非常显著地高于保护水平。由此说明加免是非常重要的。

将本次试验与近年来威海市卫生防疫站等进行的三针组资料进行了比较，其中白喉、百日咳抗体GMT在基免后均显著优于三针组，加免后则无明显差别；破伤风GMT基免后二针组亦优于三针组，加免后三针组却较二针组为好^[2]。上述结果表明，两针免疫法可产生满意的血清学效果。本文报告与1978年菲律宾用浓缩百白破混合制剂两针免疫法结果相似^[3]。尽管二针法在破伤风加免后抗体GMT不如威海市卫生防疫站等进行的三针法为好，但其保护水平和阳转率仍较高。基免后3~5年白喉抗体水平仍占首位，其阳转率及GMT均较理想；破伤风次之，阳转率下降至10%以上，但GMT尚可；百日咳抗体三年内大多数仍能达到保护水平。考虑到百日咳发病率大多数集中在这一年龄组，这对保护该年龄组免受百日咳侵袭是极为有利的。但至五年阳转率仅为62.2%，说明效果还不够理想。

百白破混合制剂中百日咳的效果不够理想，已为许多实践所证明。福建龙岩地区卫生防疫站等报道，加入吸附剂后百日咳抗体优于非吸附制品^[4]。为了解其维持情况，这次另对59名儿童基免后六个月进行百日咳凝集效价测定，结果表明抗体几何平均滴度为1:470.3，有98.49% ≥ 1:320，但一年后下跌到1:226.2，仅有44.4% ≥ 1:320。说明百日咳抗原质量在基免后不能维持一年；同时表明吸附精制百白破混合制剂的加强时间在基免后一年为宜。

加入佐剂两针间隔应适当延长，以利抗原不间断地刺激机体产生较好的免疫效应。间隔两个月和一个月在近期结果上三种抗体均有一定差别，说明延长间隔有利抗体增长。资料还表明，不同间隔所产生抗体水平上的差别，经加免后即不复存在，3~5年后结果亦支持这一观点。

本次观察百日咳抗体水平不能达到较好水平，国内外许多报告认为，其原因可能与抗原量

不足有关。世界卫生组织规定每次每一人用剂量应达到4个国际单位^[5]，但目前使用的制剂尚难达到这一标准，故目前以提高本制品质量为重点的研究工作正在进行中。

摘 要

预防百日咳、白喉、破伤风的方法是注射百白破混合制剂，共注射三针，吸附制剂注射两针，每针间隔一个月。于1978~1984年在江苏省东海县应用吸附精制百白破混合制剂进行两针注射观察。经血清学效果测定表明：白喉、破伤风、百日咳三种抗体均显著上升，且达到保护水平以上，百日咳抗体仅能维持六个月左右，一年后大多数低于保护水平，但经加强免疫后又能达到保护水平以上。基免三年至五年结果表明，两针免疫后白喉和破伤风可产生满意的血清学效果，百日咳抗体水平上升尚可。

Observation of the Serological Effect and Immune Resistance of Two-dose Immunization with Adsorbed DTP Xie Guangzhong, et al., Shanghai Institute of Biological Products etc.

The effective control of diphtheria, tetanus and pertussis is through active immunization with three-dose of combined DTP and two-dose of adsorbed DTP, at one month interval. During 1978~1984, investigation on the effect of two-dose immunization with adsorbed DTP was carried out in Donghai County of Jiangsu Province. Serological results showed that the protection level against diphtheria, tetanus and pertussis was obtained. Although the level of the pertussis antibody was below the protection level one year later, it would exceed several times after giving a booster dose. The results of 3-5 year observation on primary immunization showed that two-dose immunization could give a satisfactory serological results for diphtheria and tetanus and an increased antibody level for pertussis.

参 考 文 献

1. Perkins FT. Vaccination against whooping-cough. Brit Med J. 1969;4: 429.
2. 卫生部上海生物制品研究所, 等. 精制百白破混合制剂减少针次可能性的试验观察. 卫生部上海生物制品研究所学术论文汇编 1984: (46-51).
3. Mangay-Angara A, et al. A two-dose schedule for immunization of infants using a more concentrated DPT-vaccine. Develop Biol Stand. 1978;41: 15.

4.福建省龙岩地区卫生防疫站,等.百日咳菌苗及百白破混合制剂的百日咳血清学效果观察.生物制品通讯 1980,

9(1):41~45.

5.WHO Tech. Rep Ser.1978;No.638.

食物性高碘地甲病流行及临床特点的研究

山东省地方病防治研究所 杨英奎 张希宁 卢传华 张华芳

为了探讨食物性高碘地甲病的流行病学及临床特点,进而为今后防治工作提供科学依据,我们进行了本调查。现将结果分析报告如下:

一、材料和方法:

1.调查地区:选择居民食用海带盐及其腌制的咸菜等高碘食物的日照市石臼镇为调查点,而自然条件相同,饮食习惯不同的涛雒镇为对照点。

2.检验项目:水、尿及食物含碘量,用我所常规法检验,分别以微克/升、微克/克肌酐及微克/公斤表示。甲状腺吸¹³¹I率在当地测定。T₃、T₄及TSH用RIA法。

3.诊断标准按“全国地方性甲状腺肿防治标准”执行。

二、结果分析:

1.居民甲状腺肿患病率、肿大率:本次调查食用高碘食物的居民3163人(调查村总人口为3491人),生理肿大697人,患者525人,患病率为16.5%,肿大率为38.63%;对照点调查3064人(总人口为3318人),生理肿大113人,患者为16人,患病率为0.52%,肿大率为4.20%。调查点与对照点有显著性差异(P<0.01)。

2.水碘:调查点居民饮水碘均值为20.19微克/升,对照点水碘均值为21.06微克/升。

3.食物含碘量:海带盐含碘量为36.25mg/kg,是对照点食盐含碘量(2.26mg/kg)的16倍,其腌制的咸菜含碘量(191.2mg/kg)为对照点咸菜含碘量(0.00295mg/kg)的64814倍。

4.居民食用海带盐的时间越长,其甲状腺肿患病率越高。

5.临床特点:①食物性高碘地区居民不论男性或女性,各年龄甲状腺肿患病率、肿大率均高于对照点。而两组女性患病率者均高于男性;②高碘区患病率年龄有两个高峰值,5~35岁为第一峰值,10~19岁,

多发,40~55岁为第二峰值,但较峰值低。对照点发病年龄多在5~35岁之间。③高碘甲状腺肿的质地较韧或坚韧。525例患者中,弥漫型523例,占99.61%,结节型1例,占0.19%,混合型1例,占0.19%;I度476例,占90.6%,II度43例,占8.19%,III度6例,占1.43%。对照点16例患者均为I度,弥漫型15例,占93.75%,结节型1例,占6.25%。④甲状腺吸¹³¹I率:高碘地区居民吸¹³¹I率(查32例,3小时均值为 $6.32 \pm 1.75\%$,24小时为 $8.76 \pm 2.65\%$)明显低于对照点(查61例,3小时为 $10.52 \pm 1.42\%$,24小时为 $23.36 \pm 1.38\%$),两者有显著性差异(P<0.01)。而同一高碘区的正常人和患者无明显差异(P>0.05)(查病人21例,3小时为 $6.04 \pm 1.76\%$,24小时为 $7.94 \pm 2.45\%$)。⑤高碘地区的居民(包括正常人和患者)以及对照点居民的血清T₃、T₄及TSH的值均在正常范围[高碘区T₃为146.29毫微克/dl(35例)、T₄为12.9微克/dl(35例)、TSH为1.98微单位/ml(26例);患者T₃142.3毫微克/dl(34例),T₄12.52微克/dl(34例);对照点T₃132.11毫微克/dl(39例)、T₄12.79微克/dl(50例),TSH3.96微单位(48例)]。⑥高碘地区居民尿碘均值为 67250.86 ± 1.96 微克/克肌酐(查126例)明显高于对照点(查84例,尿碘为 98.74 ± 2.11 微克/克肌酐),两组有显著差异(P<0.01)。但同一高碘地区正常人和患者的尿碘无明显差异(查60正常人,尿碘均值为 80939.40 ± 2.13 微克/克肌酐;26例患者,尿碘值为 81930.27 ± 2.66 微克/克肌酐,P>0.05)。

通过上述调查表明,日照市石臼镇当地居民由于长期食用海带盐及其腌制的咸菜等高碘食物,而使居民甲状腺肿患病率明显增高,且具有一定的流行病学和临床特点,可称为“食物性高碘地甲病”,建议沿海地区做进一步的调查研究。