

儿童计划免疫使用的“四苗”联合免疫的安全性及免疫应答研究

李立¹ 刘志良¹ 刘文科¹ 阎建平¹ 严志平¹ 付梓宾¹ 廖寿恒¹ 张月花¹
涂建宁¹ 陈前进¹ 曾贞元² 郑金凤³ 苏用年³ 高霞献³ 包伟民⁴ 朱玉茂⁴
徐林⁴ 李佛发⁵

提要 本文报告了卡介苗 (BCG)、百白破 (DPT)、脊髓灰质炎三价活疫苗 (TOPV)、麻疹活疫苗 (MV) 联合免疫(即在不同部位同时接种)的安全性及免疫应答研究的结果。现场将3~24月龄的337名初免儿童随机分为8组, 系统观察疫苗接种的临床反应及免疫应答, 肯定了四苗或三苗联合免疫与接种单苗的结果相似, 即免疫后的临床反应轻微、免疫效果良好。联合免疫既能简化免疫程序, 又可节省人力物力和经费开支, 有较大的社会效益, 尤其适宜于边远山区及少数民族地区推广。

关键词 联合免疫 临床反应 免疫应答

近年来, 国内外都致力于疫苗联合免疫的研究, 但BCG、DPT TOPV MV (简称四苗) 同时接种是否会增加异常反应? 各疫苗的免疫应答如何? 尚缺乏系统的文献报告。我们于1986年9月至1987年1月在上杭县卢丰乡选择初免儿童进行四苗或三苗联合免疫, 系统观察其接种后的临床反应及免疫效果, 现将结果报告如下。

材料和方法

一、制品来源: 现场使用的BCG (批号86011)、DPT (860624)、MV (860503)均系上海生物制品研究所提供, TOPV(86310)由昆明生物医学研究所提供, 同种疫苗各次使用批号相同。锡克氏试液 (86014)、结核菌素 (86923) 及血清学检验试剂由上海生物制品研究所及省防疫站提供。各制品均系冷藏保存运输在有效期内使用。

二、观察对象分组: 将未接种四苗中任何一苗、未患过相应六种传染病且无禁忌症3~24月龄的健康儿童列入观察。按月龄相近、性别相同、居住相邻等条件作随机区组设计分三苗、四苗联合免疫组, 设两个相应空白对照组

及4个单苗对照组。四苗组系8~24月龄儿童同时接种BCG、DPT、TOPV、MV, 三苗组系 $\geq 3 \sim < 8$ 月龄儿童同时接种BCG、DPT、TOPV。

三、接种方法: 执行卫生部1986年4月颁布的计划免疫程序。接种途径及剂量按常规。四苗同时接种系在左右上臂三角肌附着处分别接种BCG、DPT, 右上臂下1/3外缘接种MV, 并口服TOPV。三苗及各单苗组接种方法参照上述程序进行。空白对照组系在右上臂下1/3外缘注射维生素B₁₂ 0.2毫升。

四、观察指标: 临床反应系观察接种后24、48、72小时各组受试者全身反应与局部反应^[1], 对接种MV组及相应空白对照组于接种后第5天起继续观察6天。测量体温使用肛表, 用前经标化误差不超过0.1℃, 测量局部红肿反应用三角尺统计其纵横平均直径。免疫应答检测方法除BCG用结核菌素试验外, 其余各苗

1 福建省龙岩地区防疫站

2 卫生部上海生物制品研究所

3 福建省卫生防疫站

4 上杭县卫生防疫站

5 卢丰乡卫生院

系采集免前及免后一个月各受试者的末梢血清置-20℃冻存，双份血清同时检验，实验方法及判定标准均按全国统一制定的标准化法^[2]。临床反应程度系统统计各针次观察值中最高的一次数值，免疫应答以均数与率为分析指标，并作差异显著性检验。

结 果

一、联合免疫的安全性：以高热及红肿浸润强反应率为评价疫苗接种安全性的指标。高热反应者(肛温 $\geq 39.6^{\circ}\text{C}$)仅见四苗联合免疫组占3.30% (2/60)，单种百白破组占2.60% (1/38)，两组间无统计学显著意义 ($P>0.05$)，其余各组均无高热反应。各免疫组接种后局部

红肿浸润直径未见强反应，中反应(红肿直径为2.6~5.0cm)仅见三苗、四苗及单种百白破组，分别占3.33% (2/60)、9.10% (4/44)和5.20% (2/38)，各组间无统计学显著差异 ($P>0.05$)。提示高热及局部红肿浸润反应均与接种百白破有关。但联合免疫与各疫苗单独接种的情况相似，临床反应均甚轻微。

二、四种疫苗的免疫应答：

1. MV在联合免疫中的免疫应答：从表1可见四苗联合免疫与单种MV后同时测定HI抗体阳转率及抗体GMT在统计学上皆无显著意义 ($P>0.05$)，免疫组与对照组比较充分显示了联合免疫应答是理想的 ($t=15.38, P<0.01$)。

表1

联合免疫与单种MV抗体比较

组 别	观察人数	抗体阳转人数(%)	HI抗体分布(倒数)										GMT+SD
			<2	2	4	8	16	32	64	128	256		
四苗联合	57	55(96.49)	2	1	3	5	11	12	14	3	6	29.75±3.70	
四苗对照	39	1(2.56)	38							1		2.23	
单 苗 组	43	40(93.02)	3	1	5	11	4	5	1	7	6	20.71±5.32	

两免疫组GMT: $t=1.18, P>0.05$

2. TOPV在联合免疫中的免疫应答：从表2可见经全程服苗后一个月检测I、II、III型中和抗体阳转人数及GMT分别较对照组增加13~34倍，在统计学上有非常显著差别 ($P<$

0.01)，表明经三次服苗后血清学效果是良好的。而三苗或四苗组与单纯服苗组之间的抗体阳转率及GMT均无显著差别 ($P>0.05$)。

表2

联合免疫与单服TOPV各型中和抗体比较

组 别	观察人数	I		II		III	
		阳性率%	GMT	阳性率%	GMT	阳性率%	GMT
四苗联合	15	86.67	61.11	93.33	88.44	86.67	53.20
四苗对照	20	25.00	2.67	30.00	2.98	30.00	2.98
三苗联合	33	84.34	38.05	90.62	61.29	90.62	43.34
三苗对照	34	26.47	2.82	35.29	3.01	29.41	2.66
单 苗 组	32	87.87	36.30	90.93	85.88	87.87	46.70

3. DPT在联合免疫中的免疫应答：DPT的联合免疫与单种DPT的抗体水平大致相近似，百日咳、白喉、破伤风抗体GMT较相应对照组高6.86~23倍，在统计学上有非常显著意义 ($P<0.01$)。四苗、三苗组与单苗组比较，

仅见单苗组的白喉抗体水平略高于三苗组 ($P<0.05$)。总的情况是白喉、破伤风免疫效果较好，百日咳较差(表3)。锡克氏试验阴转率大致与血凝试验阳转率呈平行关系，总符合率达95.16%，表明DPT在联合免疫中免疫应答良好。

表3

联合免疫与单种DPT免疫抗体比较

组别	观察人数	百日咳		破伤风		白喉		锡克氏试验	
		≥1.320%	GMT	≥0.01IU%	GMT	≥0.01IU%	GMT	阴转人数 (%)	
四苗联合	52	55.76	117.75	92.30	0.506	94.23	0.985	49 (94.23)	
四苗对照	31	—	11.96	6.45	0.0034	8.57	0.006	—	
三苗联合	36	44.44	106.79	94.44	0.444	86.11	0.630	33 (91.66)	
三苗对照	36	—	15.57	5.56	0.0035	11.63	0.007	1 (2.77)	
单苗组	31	61.29	200.09	90.32	0.665	96.77	1.329	31 (100.00)	

4. BCG在联合免疫中的免疫应答: 四苗、三苗及单种BCG组于接种后12周结核菌素试验阳转率分别为90.14% (64/71)、89.80% (44/49) 和84.21 (32/38), 三组间阳转率无统计学显著差异 ($P > 0.05$), 三组结试皮肤反应直径均值 (mm) 分别为 10.12 ± 0.41 、 9.70 ± 0.39 和 10.02 ± 0.32 , 各组间皆无显著差异 ($P > 0.05$), 表明联合免疫与单种BCG同样获得了良好的免疫应答。而同期观察四苗及三苗对照组人群结试阳性率分别为2.63% (1/38) 和2.00% (1/50), 提示当地儿童存在一定比例自然感染。

讨 论

长期以来, 限于对免疫理论的认识和缺少实践经验, 在疫苗说明书中都规定接种两种死疫苗之间必须间隔14天, 两种活疫苗接种必须间隔一个月^[3]。随着免疫理论和实践的深化, 近年来国内外都致力于有关疫苗联合免疫的研究。

我们从现场对3~24月龄初免儿童接种疫苗后临床反应系统观察发现, 低中度发热者较多, 但对照组同期发热者所占比例亦较高, 主要系观察过程时值冬季, 与人群上呼吸道感染较多有关。但高热反应者仅见于四苗组有2名儿童发热高达 $39.6 \sim 40.5^{\circ}\text{C}$, 单种DPT组亦有一例高热 40°C , 经服退热片后恢复正常体温。各免疫组接种后未见局部红肿浸润强反应, 仅见四苗三苗组及单种DPT组有3.33~9.10%的中度反应。因此可以认为无论四苗或三苗同

时接种与各疫苗单独接种出现的反应率大致呈同一水平, 皆属于国家规定的安全指标内, 表明联合免疫是安全的。但应注意DPT是可引起强反应的主要制剂, 接种过程应严格掌握禁忌症, 并重视及时处理出现的反应。

本文研究结果证明: 四苗或三苗同时接种与单苗接种的免疫效果皆是良好的。MV在四苗联合免疫中的抗体阳转率及GMT略高于单种MV组; 全程口服TOPV后免疫组各型中和抗体阳转率及GMT均非常显著地高于对照组, 联合免疫与单服TOPV的免疫应答很近似; DPT在联合免疫中显示了百日咳、白喉、破伤风抗体均较对照组有非常显著上升, 与单种DPT的抗体水平大致接近, 其中以白喉、破伤风较好, 百日咳较差, 与国内文献报告相符^[4]。百日咳抗体水平较低的原因, 可能与抗原的免疫原性较差有关; BCG在联合免疫中也证明其免疫学效果并不差于单苗组, 各免疫组接种后结核菌素试验阳转率及皮肤反应平均直径均达到国家要求的指标。以上结果表明几种菌苗疫苗的联合免疫不致引起免疫拮抗或产生抗体干扰。

应用联合免疫简化了免疫程序。将计划免疫使用的四苗或三苗同时接种可将接种频次从以往常规8次减少至3~4次, 既可节省人力物力和经费开支, 又有效地解决既往疫苗接种时间间隔的矛盾, 增加了接种机会, 可加速完成儿童基础免疫, 确保儿童在母传抗体消失之初即获得人工免疫抗体, 因此, 联合免疫尤其适宜在边远山区及少数民族地区推广应用。

A Study on the Safty of Four Vaccines of Children EPI at the Same Time and the Results of the Immunological Responses after Vaccination *Li Li, et al., Anti-epidemic Station of Longyan District, Fujian Province*

The safty of the synthetic immunization of BCG, DPT, TOPV and MV and the results of studying on the immunological responses were reported. 337 preliminary immunized children of 3-24 month-age were voluntarily classified. The clinical reactions and the serological results of vaccination were systematically analysed. It was identified that the effect of the synthetic immunization of four vaccines or three vaccines was similar to that of the individnal immunization, i.e, the clinical reactions were slight and the effect was good after immunization. It was confirmed that the synthetic immunization could simplify the procedure of immunization

and save manpower and cost. And it could solve the contradiction of the time space of vaccination, increase the vaccination coverage. It had comparative high social and economic benefit and fit for spreading in remote mountain area and minority nationality areas.

Key words Synthetic immunization Clinical reaction Immunological responses

参 考 文 献

1. 卫生部计划免疫专题委员会. 传染病免疫预防—计划免疫. 第2版. 1986: 63.
2. 卫生部计划免疫委员会. 传染病免疫预防—计划免疫. 第2版. 1986: 321~336.
3. 苏万年, 等. 关于实施新的儿童免疫程序问题, 中国公共卫生计划免疫专辑. 1986: (1) 12.
4. 谢广中, 等. 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. 中华流行病学杂志 1987; 8(3): 141.

(参加本次现场调查的工作人员还有张小平、杨家标、兰龙贵和邱桂新同志及部分乡村医生, 谨此致谢)

一起钩端螺旋体病爆发的调查报告

广西桂林地区卫生防疫站 陈忠德 邓曼玲 张昭林
永福县堡里卫生院 韦庆日 韦萍

1987年6~11月, 永福县堡里乡发生钩端螺旋体病(钩体病)爆发。全乡12个大队, 11个队有病人, 总人数24 482人, 发病512人, 病死1人, 发病率为209/万, 病死率0.2%。

从6月中旬开始出现病人, 8月达高峰, 7、8月占总病例数75.4% (386/512), 至11月上旬流行终止。发病最小年龄4.5岁, 最大75岁, 以青少年儿童为主。据281例统计, 4~岁组占35.2%, 15~岁组47.0%, 25~岁12.1%, 35~岁2.5%, 45~岁组占3.2%。男性发病286人, 女性225人, 两者之比为1:1.3。患者主要是农民和学生。

病人起病急, 畏寒、发烧、头痛、头晕、全身酸痛、球结膜充血; 部分病例咳嗽, 痰中带血。乏力, 多数患者体力恢复慢, 少数视物模糊。83例重病人住院治疗, 占同期住院数77.5% (83/107)。

采集发病两个月内患者血116份, 用TR/Patocl

玻凝检测, 阳性检出率为77.6% (90/116), 用显凝检测, 滴度 $\geq 1:400^{++}$ 者占75.0% (87/116)。计检出九个血清群, 其中黄疸出血占39.1%, 流感伤寒32.2%, 犬13.8%, 秋季、爪哇各占4.6%, 七日热2.3%, 拜伦、巴达维亚、波摩那群各占1.1%。采发病3日内患者血4份, 培养分离出3株钩体(黄疸出血1株, 七日热2株)。

流行原因分析表明, ①钩体菌型复杂, 从病人检出9个血清群; ②传染源广泛存在, 当地鼠类多, 群众养犬普遍, 猪有放养习惯; ③本次疫情主要是稻田型和雨水型, 今年夏秋季降雨量和降雨天数较往年多, 群众多是赤脚下地, 感染机会增加; ④人群免疫力问题, 近几年有散在钩体病发生, 免疫注射都是无计划的一针次注射, 免疫效果差。

(广西壮族自治区卫生防疫站协助显凝检测, 并对病人分离的菌株进行复核, 谨致谢意)