

百白破混合制剂免疫持久性研究

刁连东¹ 谢广中² 王树巧² 周立² 王爱莲³ 周生华⁴ 梁曰志⁵ 黄浦泉⁶ 周玉芹⁷

提要 70~80年代末,在观察基地比较吸附DPT间隔1月、2月接种2针和未吸附DPT接种3针、2针的免疫效果和免疫持久性,经血清学效果测定表明,四组儿童基免后能产生良好的白喉、破伤风抗体应答,而接种非吸附DPT儿童的百日咳抗体产生较差。加免后,三种抗体明显上升,白喉抗体至少可持续8年,破伤风抗体可维持5年左右,而百日咳抗体仅能维持3年左右。另对吸附DPT间隔2月接种2针与未吸附DPT接种3针比较,基免后白喉、破伤风、百日咳三种抗体均以吸附DPT效果较好,加免后则无显著差异。

关键词 百白破混合制剂 血清学效果 免疫持久性

为了比较不同剂型DPT的免疫效果及免疫持久性,并探讨使用吸附DPT接种减少针次的可能性,我们于1978年选择观察基地,采用不同剂量、不同针次、不同间隔对儿童进行接种,并观察其血清学效果。现将基础免疫后8年的结果报告如下。

材料与方法

一、制剂:

1. 吸附DPT: 每毫升制剂内含百日咳杆菌150亿,精白类50Lf,精破类78Bu,氢氧化铝1.5mg。批号7825。

2. 非吸附DPT: 每毫升制剂内含百日咳杆菌120亿,精白类70Lf,精破类70Bu。批号7702。

以上两种制剂均由卫生部上海生物制品研究所供应。

二、对象与分组:

1. 对象: 6~23月龄无DPT接种史、且未患过三种相应疾病的健康儿童作为观察对象。在观察期间,除非吸附DPT观察基地于基础免疫后5年发生白喉流行外,均无其它相应疾病流行。

2. 分组:

①吸附DPT: 分为间隔1月组和2月组,观

察对象基础免疫(以下简称基免)2针,间隔1个月和2个月,剂量均为0.2ml,上臂三角肌肌肉注射。1年后加强免疫(以下简称加免)1针,剂量同上。

②非吸附DPT: 分为基免2针组和3针组,间隔1个月,剂量均为0.5ml,上臂三角肌附着处皮下注射,1年后加免1针,剂量同上。

三、抗体测定方法: 白喉采用Lr/10000家兔皮内中和法,破伤风采用小鼠中和法,百日咳采用定量凝集试验(每毫升菌液含25亿个菌)。

白喉和破伤风抗毒素均以 ≥ 0.01 IU/ml判为阳性,百日咳凝集素以 $\geq 1:320$ 判为阳性。

结 果

一、吸附DPT不同间隔期接种的免疫持久性: 不同间隔期观察对象基免后白喉抗体全部阳转,两组抗体GMT分别为基免前的162倍和

1 江苏省卫生防疫站,南京,邮政编码210009

2 卫生部上海生物制品研究所

3 山东省卫生防疫站

4 徐州市卫生防疫站

5 烟台市卫生防疫站

6 江苏省东海县卫生防疫站

7 威海市卫生防疫站

502倍。基免后1年有不同程度下降,并有个别儿童抗体转阴。加免后抗体全部阳转,抗体GMT分别为加免前的31.4倍和20.1倍。基免后3年、5年、8年抗体明显持续下降,抗体GMT与加免后比较均有极显著性差异,但基免后8年两

组抗体GMT仍分别高达保护水平的59倍和32倍。两组不同免疫间隔的抗体GMT比较,除基免后1月似以间隔2月组抗体水平较高外($t=3.71, P<0.01$),其余各年间均无显著差异(表1)。

表1 吸附DPT不同间隔期免疫前后白喉、破伤风、百日咳血清学效果比较

组别	免疫间隔	白 喉			破 伤 风			百 日 咳		
		观察人数	阳性率 (%)	GMT (IU/ml)	观察人数	阳性率 (%)	GMT (IU/ml)	观察人数	阳性率 (%)	GMT (IU/ml)
一 月 组	基免前	59	0	0.005	91	0	0.005	92	0	58.74
	基免后1月	59	100.0	0.81	91	94.5	0.16	92	100.0	865.11
	基免后1年*	59	98.3	0.22	91	71.4	0.03	92	37.0	158.80
	加免后1月	59	100.0	6.90	91	98.9	0.87	92	93.5	1653.71
	基免后3年	59	100.0	0.86	91	89.0	0.13	72	86.1	592.57
	基免后5年	51	98.0	0.58	91	93.4	0.11	81	63.0	348.60
	基免后8年	30	96.7	0.59	74	66.2	0.045	67	44.3	271.18
二 月 组	基免前	80	0	0.005	85	0	0.005	87	0	51.62
	基免后1月	80	100.0	2.51	85	98.8	0.63	87	100.0	1172.58
	基免后1年	80	98.8	0.29	85	74.1	0.03	87	47.2	151.33
	加免后1月	80	100.0	5.84	85	97.7	0.91	87	95.4	1968.16
	基免后3年	80	98.8	0.76	85	83.5	0.06	79	64.6	346.29
	基免后5年	67	98.5	0.51	75	92.0	0.04	66	48.5	214.71
	基免后8年	44	97.7	0.32	70	64.3	0.026	66	33.3	172.21

*加免前,下同

两组儿童基免后均有95%左右观察对象破伤风抗体阳转,抗体GMT分别为基免前的32倍和126倍,除基免后1年、8年无显著差异外,其余时间均有显著性差异(表1)。

两组儿童基免后百日咳抗体全部阳转,基免后1年,各有63.0%和52.8%的观察对象缺乏保护性抗体。经加免后抗体迅速上升,分别为加免前的10.4倍和13倍。基免后3年两组抗体GMT仍在保护水平以上,基免后8年两组仅有44.8%和33.3%的儿童有保护性抗体,且抗体GMT均在保护水平以下。两组不同免疫间隔的抗体GMT比较,除基免后1年、5年与8年比较无显著差异外,其余时间均有显著性差异(表1)。

久性:观察对象基免后,3针组和2针组白喉抗体GMT分别为基免前的48.5倍和32倍,基免后1年抗体下降。经加免后抗体水平明显上升,为加免前的93.6倍和156.7倍。基免后3年抗体下降较快。在基免后3~5年间,由于观察基地发生白喉病例,观察对象抗体全部阳转,抗体滴度明显上升,至基免后8年,3针组均有保护性抗体,2针组92.6%的儿童有保护性抗体。两组不同免疫时间的抗体GMT比较,均有显著性差异(表2)。

两组观察对象基免后,3针组和2针组破伤风抗体GMT分别为基免前的23.5倍和7.25倍。基免后1年抗体GMT下降,接近临界保护水平。加免后两组抗体GMT显著升高,但无明显差异($t=1.99, P>0.05$)。基免后3~5年,3针组

二、非吸附DPT不同针次接种的免疫持

抗体GMT仍维持较高水平，2针组抗体下降较大。基免后8年抗体GMT接近临界保护水平。两组不同免疫时间的抗体GMT比较，除基免后8年无明显差异外，其余时间均有显著性差异（表2）。

两组观察对象基免后，3针组百日咳抗体

GMT在保护水平以上，2针组在保护水平以下。基免后1年抗体下降，加免后两组儿童抗体全部阳转。基免后3年，两组儿童抗体GMT均降至保护水平以下。基免后5年和8年抗体在较低水平。两组在不同免疫时间进行抗体GMT比较，均无明显差异（表2）。

表2 非吸附DPT不同针次免疫前后白喉、破伤风、百日咳血清学效果比较

组别	免疫时间	白 喉			破 伤 风			百 日 咳		
		观察人数	阳性率 (%)	GMT (IU/ml)	观察人数	阳性率 (%)	GMT (IU/ml)	观察人数	阳性率 (%)	GMT (IU/ml)
三 针 组	基免前	44	0	0.004	41	0	0.004	49	14.3	113.94
	基免后1月	44	93.2	0.194	41	95.1	0.034	49	59.2	333.88
	基免后1年	44	75.0	0.057	41	61.0	0.026	49	44.9	203.50
	加免后1月	44	100.0	5.335	41	100.0	1.956	49	100.0	1956.63
	基免后3年	44	88.6	0.430	41	97.6	0.207	49	51.0	231.52
	基免后5年	32	100.0	4.317	40	75.0	0.049	39	43.6	212.63
	基免后8年	32	100.0	0.791	40	72.5	0.027	48	58.3	210.51
二 针 组	基免前	35	0	0.004	39	0	0.004	45	22.2	125.05
	基免后1月	35	82.9	0.128	39	66.7	0.029	45	48.9	228.03
	基免后1年	35	65.7	0.033	39	28.2	0.011	45	46.7	201.60
	加免后1月	35	100.0	5.017	39	100.0	1.049	45	100.0	1796.25
	基免后3年	35	91.4	0.208	39	74.5	0.076	45	46.7	217.73
	基免后5年	27	100.0	2.000	36	50.0	0.021	41	39.0	189.48
	基免后8年	27	92.6	0.277	34	52.9	0.017	41	36.6	152.08

三、吸附DPT与非吸附DPT免疫持久性比较：对吸附DPT接种两针间隔两月组与非吸附DPT3针组的白喉、破伤风、百日咳免疫持久性进行比较。

由于3针组观察基地在基免后3~5年间出现白喉病例，因此，对基免后3年的白喉抗体GMT作了比较。基免后和加免前以2针组较高（基免后： $t=9.67, P<0.01$ ；加免前： $t=4.80, P<0.01$ ）。在加免后1月和基免后3年，两组抗体GMT则无差异（加免后1个月： $t=0.41, P>0.05$ ；基免后3年： $t=1.76, P>0.05$ ）。

在不同免疫时间内破伤风抗体GMT比较表明，基免后两组有显著性差异，以间隔2月组效果较好（ $t=6.94, P<0.01$ ）。加免后3针组抗体上升幅度较大 加免后1月和基免后3

年两组均有极显著差异（加免后1月： $t=2.70, P<0.01$ ；基免后3年： $t=4.53, P<0.01$ ），但在基免后5年和8年，两组则无显著差异。

百日咳的免疫效果比较表明，基免后间隔2月组抗体上升幅度较大，两组抗体GMT有极显著性差异（ $t=10.72, P<0.01$ ）。基免后1年两组抗体GMT均低于保护水平。加免后两组抗体GMT全部高于保护水平。两组加免前、后抗体GMT均无显著差异（加免前： $t=1.65, P>0.05$ ；加免后1月： $t=0.04, P>0.05$ ）。基免后3年以2月组抗体GMT较高（ $t=2.31, P>0.05$ ），但基免后5年和8年两组无明显差异（基免后5年： $t=0.05$ ；基免后8年： $t=0.98, P>0.05$ ）。

讨 论

用氢氧化铝作佐剂以提高百日咳菌苗的效果,在60年代末期英国已作出结论^[1]。同时由于接种吸附DPT的反应较轻^[2],因此,许多学者研究用加佐剂的DPT来代替普通的非吸附制剂。为了探讨DPT免疫接种的最佳方案,研究减少接种针次,简化免疫程序的可能性,我们进行了长期血清学追踪观察。

研究表明,无论是使用吸附DPT间隔1月或2月接种2针,还是采用非吸附DPT3针或2针的免疫接种方案,均以白喉效果最好,至基免后8年仍有92.6~100%的儿童具有保护性抗体,据此分析,白喉的免疫持久性至少可维持8年。破伤风的效果次之,至基免后5年抗体均有明显下降,接种吸附苗组儿童仅有少数抗体转阴,接种非吸附苗组儿童则有1/2~1/4抗体转阴,抗体GMT接近临界保护水平,表明破伤风抗体可维持5年左右。

百日咳的血清学效果不尽理想。基免后,接种吸附苗组儿童抗体全部阳转,接种非吸附苗组则只有50~60%的儿童抗体阳转。加免后抗体能明显上升,并全部阳转,可见加强免疫对提高儿童的百日咳抗体水平至为关键^[3]。至基免后3年,各组儿童的抗体下降均极为显著。基免后5年约有一半的儿童仍有保护性抗体。这与国外有关百日咳的保护作用可持续2~3年的结果是基本一致的^[4]。

国外报道^[4,5]用吸附DPT每2月注射1针的两针免疫方案,其效果等于每月接种1针未吸附DPT3针免疫方案。本次试验比较吸附DPT间隔2月接种2针与未吸附DPT接种3针的白喉、破伤风、百日咳的血清学效果,结果表明基免后三种抗体的增长均以接种吸附DPT2月组较高,加免后这种差异已不明显。但是接种吸附DPT组所使用的抗原量,百日咳仅为未吸附DPT的1/3,白喉为1/5,破伤风为1/3左右。提示基免以使用吸附DPT较好。这种结论已为国内外很多报告所证实。

Study on Immune Persistency of Combined Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DPT) Triple Vaccine Diao Liandong, et al., Jiangsu Health and Anti-epidemic Station, Nanjing

Immune efficacy and persistancy were studied by comparison of two-dose immunization of adsorbed DPT at one and two month interval and two & three dose immunization of unadsorbed DPT during 1970s and 1980s. Serological investigation showed that antibody response to diphtheria, tetanus were elicited in four groups of children after primary immunization, but, the antibody response to pertussis was poor in children immunized with unadsorbed DPT. Three kinds of antibody titres were increased significantly after booster immunization. Antibody persist more than eight years for diphtheria, about five years for tetanus and only three years for pertussis. Comparison of two-dose immunization of adsorbed DPT at two months interval and three dose immunization of unadsorbed DPT showed that antibody response to diphtheria, pertussis and tetanus were satisfied in adsorbed DPT than in unadsorbed one after primary immunization, and there is no difference between primary and booster immunization.

Key words Diphtheria-Pertussis-Tetanus triple vaccine Serological effect Continuity of immunization

参 考 文 献

1. Perkins FT. Vaccination against whooping cough. *Brit Med J* 1969; 4: 429.
2. 王树巧,等.百白破混合制剂的百日咳血清效果分析. *中华流行病学杂志* 1990; 11(特刊2号): 35~36.
3. 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): 139~142.
4. Orenstein WA, et al. Questions Regarding The Administration of EPI Antigens. A Literature Review PAHO/WHO 1980; 31.
5. 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.

(1991年3月5日收稿,同年5月10日修回)