



白喉防治研究的现状及展望

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 张荣珍 综述

卫生部北京生物制品研究所 苏万年 审校

白喉类毒素的问世和成功地应用于预防接种,有效地控制了白喉的流行,挽救了千千万万儿童的生命。目前,不少国家和地区已经基本控制了白喉的发病。

但是,白喉这一曾经给人类带来巨大灾难的烈性传染病并未被消灭,有些地区和国家还有疫情发生,甚至还有爆发流行。因此,WHO将白喉列为扩大免疫规划(EPI)重点控制的六种疾病范畴,我国也把白喉列为计划免疫要控制的六种疾病之一。

为进一步搞好白喉的防治研究工作,落实国家对白喉计划免疫工作的要求,本文简要回顾近几年国内外所开展的有关工作内容,希望对该工作的开展有所帮助。

一、当前白喉的发病情况:

1. 由于预防接种和计划免疫的开展,大幅度降低了白喉的发病率、死亡率和病死率,不少先进国家和地区已经达到了基本控制白喉的水平。例如,美洲加勒比和南美温、热带三个地区自1977~1981年,白喉发病率基本控制为1~4/10万[1]。沙特阿拉伯1985年调查表明,该国94%儿童和全部调查儿童的75%均接受了六种EPI主要疾病的全程免疫接种。白喉发病率已下降到1/10万以下[2]。匈牙利的白喉从五十年代中期的10/10万左右降至1970年的约0.01/10万。近几年仅在未接种或不完全接种的儿童中观察到散发病例和局部小爆发[3]。泰国白喉的发病率在过去14年期间下降10倍以上,年龄高移[4]。新加坡由于全面免疫接种工作的进行,已使百白破及脊髓灰质炎得到了根除[5]。巴基斯坦在EPI引入之前3年期间(1974~1976)和引入后3年期间(1982~1984)在八所大医院收集的资料表明,发病率出现了全面下降,白喉下降93%。这与疫苗接种率从1982年的约低于20%上升到1984年的约60%有关[6]。我国1985年全国计划免疫工作会议(长沙)对我国白喉疫情的基本估计是:1984年白喉发病率较1983年下降

54%,无病例报告的有1973个县(区),占79%,达到了1985年发病率控制指标的有2505个县(区),占89%。从1949~1985年,白喉发病率从23.1/10万下降至0.14/10万。例如:天津市由于开展计划免疫,白喉发病率几乎下降100%。又如杭州市,1965年开始制订消灭白喉预防接种空白点的计划,其后每年全程接种率均维持在90%以上。因此,二十年来未发生白喉的流行。河北省自1969年以来,白喉发病率均在1/10万以下,自1974年以来一直在0.1/10万以下,1979年无病例发生。

2. 散发与爆发流行仍有发生:不少国家和地区白喉疫情尚未得到控制,发病率和死亡率仍然很高,散发与爆发流行还时有发生。我国个别地区疫情有回升的趋势。例如,1982年通辽市一所收容所17~51岁共81人,发病36人,咽白喉34例、喉白喉及鼻白喉各1例,共死亡3例[7]。1984年春、夏,南京市区及郊区县共发生白喉43例,某医院占35例[8]。许昌地区间隔5年(1980~1984)无白喉,1985年又相继发生6例白喉病人[9]。1984年9月,沈阳市同一家庭中发生5例白喉患者(4个患儿及其母亲)[10]。德州地区还出现了罕见的皮肤白喉病例[11]。

3. 近年来白喉流行的特征:①发病年龄高峰向后推移:由于儿童普遍进行了百白破疫苗免疫,一些地区发病年龄相对推迟,出现了青少年或成人发病。如湖南某市1955年白喉在6个月~3岁组发病占61.23%,15岁以上者仅占13.23%,而1975年发病统计中15岁以上者竟占总数的77.07%。又如广州市传染病院18年前10岁至成人组发病仅占8.6%,而1973~1974年则增至68.6%。这些事实说明在过去百白破免疫接种不普及的地方应考虑对青少年进行加强预防接种。②农村易感人群比例增高:近些年来,较大规模的城乡人群锡克氏反应调查资料反映,农村居民阳性率比城市高,如保定市阳性率仅为12.8%,而保定地区其它7个县(以农村为主)阳性率为22.65~

70.00%。有些地区学龄儿童或15岁以上组的阳性率高达40~60%。③大城市发病率增高：在大城市中由于人口密集、交往频繁、传染源多、接触机会多、易于传播，加之过去未普遍对适龄对象进行预防接种，易感者多，因此发病率较高。而农村或交通不便的城市(镇)，由于人员来往稀少，传染源又不经常存在，即使未作预防接种，仍可能长期无病例发生。但一旦有传染源进入，则会引起流行或爆发。这在与外界隔绝的偏僻地区尤为突出。④特殊人群爆发流行：如前所述一个收容所发生白喉爆发流行，1986年北京市一所福利院也发生一起白喉爆发流行等，应引起重视。

二、白喉防治研究的概况：近年来，由于白喉发病率明显降低，不少国家和地区白喉疫情基本控制，因而其防治研究工作也基本上是属于预防性或监视的范畴。

1. 免疫接种率的调查：

①免疫接种率调查的意义：有计划地对易感人群进行白喉类毒素接种是一项最重要的根本性防疫措施。接种率达90%以上时，可使儿童和成人有足够的免疫力。也有人报告，70%以上人群有免疫力才可控制白喉流行，90%以上人群有免疫力可基本控制白喉发生。因此，目前扩大免疫规划监测利用三个主要指标：即相应疾病的发病率、免疫接种率和应用疫苗的质量。

②WHO对全球免疫接种率形势分析：根据1986年10月13~17日，在东南亚地区办事处新德里召开的EPI顾问组第九次会议提供的资料，EPI在国家、地区及全球范围已经取得不断进步。据1986年8月WHO管辖区现有的情报资料估计，1岁以内百白破三个剂量接种的百分率为：非洲22%、美洲52%、东南亚38%、欧洲82%、东地中海地区46%、西太平洋地区70%，全球为47%。

EPI顾问组对世界上发展中国家免疫接种率形势的估计是：达到百白破三个剂量的百分率是：印度44%、印尼16%、尼日利亚7%、巴基斯坦30%、孟加拉国2%、巴西62%、墨西哥40%、伊朗51%、越南29%、菲律宾59%、埃及95%、埃塞俄比亚8%、土耳其67%、扎伊尔37%、缅甸8%、泰国61%、肯尼亚58%、坦桑尼亚52%、南朝鲜76%、摩洛哥46%、哥伦比亚61%、苏丹8%、阿尔及利亚33%、阿根廷63%、其它发展中国家38%、中国74%、包括中国在内全部发展中国家44%；总计发达国家62%，全球合

计47%。

过去15年里，公共卫生事业已取得较大进展，但进展显然不够。每年仍有350万人死于EPI要控制的几种重点疾病。有13个最不发达的国家注射百白破第三次剂量覆盖率不到15%，而这些国家现存的活婴儿数大约占整个发展国家的10%（中国不包括在内）。这些国家包括：布基纳法索、中非共和国、乍得、埃塞俄比亚、几内亚比绍、尼日尔、乌干达、海地、孟加拉国、民主也门、索马里、苏丹及也门〔12〕。

2. 人群易感性和带菌率调查：

①调查人群易感性的意义：通过锡克氏试验，可测出人群免疫水平，对推测流行的可能性、流行史和评价免疫措施的效果等都有重要的实用价值。但有的地区锡克氏试验阳性率很高，却无白喉流行或病例发生，这可能因为没有传染源存在或菌株毒力不强的缘故。

②不同年龄组易感性的差异：不同年龄组人群对白喉的易感性有明显差异。易感人群如不进行免疫接种就容易发生白喉流行。

新生儿通过胎盘及初乳从母体获得免疫。目前发现有些地区成人免疫水平较低，有些母体缺乏免疫，新生儿则易感。即使从母体获得了免疫，但在出生后数月也会逐渐消失，至生后10~12个月锡克氏试验100%阳性，及时进行免疫接种是很重要的。

上海市蓬莱区对居民各年龄组锡克氏反应与发病关系调查结果表明：0~3岁组锡克氏反应阳性率高达70%，其发病率也最高。这说明免疫力与发病有明显关系。

③预防接种搞得好，易感人群则少：根据伊宁市中小学生对白喉免疫水平调查表明，由于主要抓了百白二联疫苗的基础免疫及白类的适时复种，用锡克氏试验检查2837例7~15岁学生，阴性率为93.4%〔13〕。又如广西共检查6个月~20岁2737人，锡克氏试验阳性418人(15.27%)，有明确接种史的阳性率为1.23%，无接种史的阳性率为18.5%，二者有明显差别〔14〕。

④一些省、区易感人群比例较高：河北省对全省10个地区，43,899人进行一次白喉易感性监测，锡克氏试验阳性率为46.4%〔15〕。又如兰州市城关区已10年无白喉(至1984年止)，1984年为了解儿童白喉免疫水平，对6个月~15岁儿童813人进行锡克氏试验，结果271人阳性(阳性率波动在0~50%之间)〔16〕。广西全区及新疆尼勒克县对部分人群的调查均证明锡克氏试验阳性率较高。

⑤带菌率调查的重要性：20%白喉是由病人传播的，几乎80%左右是由无症状的带菌者传播的。这就提示带菌者调查的重要性，特别是对托幼工作者。1980年湖南攸县在白喉锡克氏试验基础上，对1233人作了白喉带菌的调查，带菌率为1.05%，全属有毒株[17]。

鼻白喉带菌率高，带菌时间长，在病后第11~12周带菌率仍有2.3%甚至10%以上。但应指出，早期应用抗毒素治疗可大大缩短排菌期。例如，广州报告655例病人，用白喉抗毒素与青霉素联合治疗，4天内90%的病人白喉杆菌的培养转为阴性。

对流行区与非流行区人群进行带菌调查，证明流行区阳性率显著高于非流行区。

为了提高培养的阳性率，可采用二氧化硅作为白喉杆菌的运送培养基。

3. 血清流行病学效果调查及其试验方法的改进：

①间接血凝试验：这是检查白喉免疫水平常用的方法。近年来，该法已作为检查人群抗体水平的常规方法。国际公认血清中具有白喉抗毒素0.01IU/毫升即视为保护水平。湖南省衡阳县防疫站用锡克氏试验和间接血凝试验两法同时测定233名对象，结果证明两者阳性符合率为91.7%，阴性符合率为86.7%[18]。李殊光等采用冻干白喉抗原诊断血球作微量间接血凝试验，检测不同人群免疫水平，结果理想，证明该血球适于广大基层单位使用，以代替锡克氏试验[19]。

②酶联免疫吸附试验：1977年Svenson等应用ELISA定量测定免疫动物白喉抗毒素，测得的抗体为具有中和能力的IgG，比较接近体内的中和试验。李秉权等采用微量ELISA间接法测定43名儿童血清中白喉抗体水平与锡克氏试验比较符合率为70%[20]。证明ELISA的特异性、敏感性和重复性均较好、简便、微量血清（10微升）即可。又如四川省绵竹县七年来未发生白喉病人。1983年，对3个月~49岁的892人用锡克氏试验和ELISA法监测，两者符合率为73.21%[21]。

黄其全等采用酶标葡萄球菌A蛋白ELISA法定量检测人群血清白喉抗毒素水平时证明，该法敏感性略高于间接微量血凝试验，重复性明显高于血凝试验。

③固相放射免疫分析：北京市防疫站刘玉兰等于1985年应用固相放射免疫分析法（SPRIA）检查白喉抗体水平。经用46份样品的检测，SPRIA的阳性率（84.78%）比间接血凝（45.65%）高[22]。

④对流免疫电泳：张清福等用对流免疫电泳检查白喉杆菌产生的毒素，结果每毫升中含标准菌株白喉杆菌1~10万，经48~72小时培养可查出毒素。健康者（30名）无一例阳性。此法简便、成本低、不需特殊设备、特异性高，适于大量的流行病学监测。检查患者或带菌者时取白喉患处分泌物或咽部分泌物接种于白喉杆菌增殖液中，经37℃培养48~72小时，用培养液与白喉抗毒素（1万单位/毫升）作对流免疫电泳，如果阳性就可出现沉淀线[23]。

4. 接种适应症、禁忌症和副反应调查：

①适应症和禁忌症：EPI第五次顾问组会议认为，接种EPI疫苗后所引起不良反应的危害是很低的。营养不良的儿童不应列为禁忌对象。

咳嗽、腹泻和发烧不是预防接种的禁忌症。预防接种时对一个病儿及健康儿童同样有效。在百白破疫苗接种后体温短期升高，不能作为不接种的理由。

但对菌苗成分过敏、进行性神经失调、或在一个剂量接种后（通常48小时内）有严重反应史者可作为百白破接种的禁忌症。严重反应包括：虚脱或休克、持续哭闹、体温在40.5℃或以上、痉挛、严重意识障碍、全身和/或局部神经体征，或系统性变态反应。过去曾把溶血性贫血和血小板减少性紫癜作为禁忌症，但对其因果关系尚未确定。

②副作用与并发症：副反应一般包括：一般反应、变态反应、类中毒及类变态反应及技术差错导致的异常反应。民主德国1946~1976年调查百白破和白破接种副作用的总数分别为13.5/100万和4.8/100万。

卫生部北京生物制品研究所逄文远等使用2Lf白喉类毒素给13~18岁的青少年免疫，接种反应轻微，可以提高人群免疫力。

但也有副反应较严重的实例。如开化县人民医院发现注射百白破疫苗引起小儿血小板减少性紫癜一例。谢振民等发现引起一过性面瘫一例及周立龙等见到引起过敏反应一例。

5. 免疫接种程序和方法的探讨：

①免疫程序：白喉预防接种的年龄和时间，应根据白喉免疫制剂的免疫学特点和白喉的流行病学作出合理的安排。最主要的是应按规定的剂量、次数和间隔完成基础免疫，并定期加强免疫。过去多用百白破混合制剂对6个月以上婴儿进行基础免疫，到2岁左右加强免疫，4~5岁再注射一针，到7岁入学前则只注射一针单价吸精白类与一针单价的吸精破类或一针吸精破类或一针吸精白破二联类毒素。也可对12岁

儿童加强一次吸精白类接种。1985年全国计划免疫工作会议提出的白喉免疫程序是：出生后3个月初种百白破混合制剂，4、5个月和1岁半至2岁时分别再用同样制剂各加强接种一次，7岁时复种一次吸附精制白破制剂。

美国的免疫程序是在完成基础免疫后，每10年进行一次白破加强接种，坚持到老。

②接种方法：出生后第一周即可接种百白破。生后第一周时，婴儿的免疫系统就能对百白破所有3种组成有所反应。初次接种不能产生保护性水平的抗体，但为以后打下基础。这种基础免疫的效果在生后第4~6周开始免疫接种，可产生对该菌苗所有组成成分非常高的抗体水平。此外，广东省流研所及武汉生物制品研究所曾用精制白喉类毒素进行滴鼻免疫，结果证明此法对加强免疫的血清效果较好。有人曾试用口服法，但因用量过大、效果不佳，不能应用。也有人试图通过粘膜吸收，如口含白类片，有一定效果，但用量仍过大，不经济。黄其全等采用小剂量(0.2及0.1毫升)接种，结果接种人群均未出现全身不良反应。小剂量接种不但反应轻，且受机体原有免疫水平的影响不大，对锡克氏阳性和阴性的人群均可应用。因此，认为是一种较为简便、安全、有效的方法。汉中市防疫站1981年对1156名11~18岁学生作了吸附白类应急接种效果观察。结果表明，血清中白喉抗体几何平均滴度已达到了保护水平。说明应急接种是有效的。

三、今后白喉防治研究的任务：对于那些已经基本控制白喉的国家或地区来说，应该继续保持高的免疫接种率，并进一步加强监测活动，以防疫情传入或发生。目前尚未控制白喉的国家和地区，除完成上述任务之外，还应加强对已发病例和疫情的管理，防止疫情继续蔓延和扩大。例如，1983年6月27~28日在哥本哈根举行了一次关于在欧洲消除白喉、新生儿破伤风及脊髓灰质炎等一次非正式会议，认为维持和加强免疫接种，到2000年在欧洲地区能够也应该完成呼吸道白喉的消除。EPI顾问组第6次会议提出，在许多发展中国家，对白喉的监测和控制尚待改进。控制措施应着重于病例和爆发的调查，特别是在城市地区应着重提高免疫接种率。

虽然整个人群白喉发病率和死亡率是评价措施效果的一项指标，但年龄发病专率可能更敏感，在测定免疫计划的早期效果中可能特别有用。爆发的出现和其程度可能也是一个有用的指标。

EPI第七次顾问组会议建议：改进疫苗分发系统的能力，以降低发病率和死亡率，减少百白破第一针至第3针漏掉率。研究更简单、有效的给予疫苗的方法。除此之外，对EPI所属疾病的防治也提出了一些原则要求，这些均适用于白喉，此处不再赘述。

综上所述，由于计划免疫的普遍实施，使白喉的发病率大幅度降低，不少先进国家和地区基本达到控制和消除的水平。但是，距离彻底消灭白喉这一目标还相差很远。为此，必须继续落实WHO的扩大免疫规划，加强控制与消除白喉的理论与实践研究，为在全球早日消灭白喉而努力工作。

参 考 文 献

1. WHO. Weekly Epidemiological Record 1983; 58 (37):281.
2. WHO. Weekly Epidemiological Record 1986; 61 (7):45.
3. WHO. Weekly Epidemiological Record 1983; 58 (11):77.
4. WHO. Weekly Epidemiological Record 1985; 60: (19):141.
5. WHO. Weekly Epidemiological Record 1982; 57(29):217.
6. WHO. Weekly Epidemiological Record 1986; 61 (19):141.
7. 王新国, 等. 通辽市某收容所白喉爆发流行调查. 中华预防医学杂志 1986; 20(14):219.
8. 白鹤鸣, 等. 一次白喉爆发流行. 中华传染病杂志 1986; 4(3):177.
9. 温伟, 等. 间隔五年又发生白喉疫情分析. 河北卫生防疫 1986; 3:34.
10. 赵春媛, 等. 一个家庭中发生五例白喉报告. 中华流行病学杂志 1986; 7(6):331.
11. 单永明, 等. 德州地区一例皮肤白喉报告. 中华流行病学杂志 1986; 7(4):236.
12. WHO. Weekly Epidemiological Record 1985; 60 (34):261.
13. 刘伟东. 伊宁市中小学生抗白喉免疫水平调查. 中华预防医学杂志 1984; 18(1):46.
14. 何金生, 等. 广西城乡儿童白喉免疫水平及带菌调查. 中华预防医学杂志 1982; 16(2):87.
15. 河北省白喉易感性监测协作组. 河北省白喉易感性监测报告. 中华流行病学杂志 1981; 2(1):8.
16. 兰州市城关区卫生防疫站. 兰州市城关区813名儿童白喉免疫水平的调查报告. 中华流行病学杂志 1985; 6(6):377.
17. 王恒龙. 1233人份的人群白喉带菌调查. 中华流行病学杂志 1985; 6(3):158.
18. 湖南省衡阳市卫生防疫站, 等. 间接血凝试验和锡克氏试验测定白喉免疫力的比较. 中华预防医学杂志 1985; 19(3):131.
19. 李殊光, 等. 以冻干白喉抗原诊断血球测定人群白喉免疫水平. 中华流行病学杂志 1986; 7(1):22.
20. 李秉权, 等. 微量ELISA吸附试验检测白喉毒素抗体的初

- 步应用。中华流行病学杂志 1985; 6(1): 47.
21. 刘汉军, 等. 两种方法监测白喉人群免疫力. 中国公共卫生 (基层版) 1985; 1(2): 4.
22. 刘玉兰, 等. 固相放射免疫法检测白喉抗体的探讨. 中华流

- 行病学杂志 1986; 7(3): 187.
23. 张清福, 等. 用对流免疫电泳检查白喉杆菌的探讨. 中华流行病学杂志 1982; 3(1): 32.

一起水型甲型肝炎爆发报告

黄诚孝¹ 叶小娜¹ 陈惠峰²

1983年11月, 浙江省义乌市凡村发生肝炎流行。经流行病学、血清学和病原学调查, 证实为一起水型甲型肝炎爆发流行, 简报如下。

一、流行特征: 该村有197户, 777人, 发病20例, 发病率为2.6%; 最小年龄1岁, 最大10岁。83年11月27日首例, 12月7日至27日猛增到12例, 至84年2月25日最后2例流行终止。

二、临床特点: 黄疸型13例, 无黄疸型7例。全部病例有急性肝炎症状体征及SGPT升高。

三、免疫学及病原学检查: 对18例患者和48名密切接触者, 检测抗HAV-IgM(ELISA法), 其阳性率分别为66.7%(12/18)与47.9%(23/48)。在1例5岁女孩粪便中, 用免疫电镜观察到甲肝病毒颗粒。

20例甲肝患者检测HBsAg(RPHA法), 阳性7例, 判断为甲乙肝重叠感染。

四、爆发原因分析: 1. 本次爆发具有病例集中, 以儿童为主, 病人分布同饮用不洁井水相一致, 发病曲线有一明显流行波等水型传播特点。2. 该村有3口井, 调查认为发病同饮用1号井水(水质细菌学指标显著超标)有关。1号井是塘中井, 同清洗粪桶不洁物水塘紧密相连, 本次疫情爆发日期正是种麦施肥季节, 群众洗刷粪桶次数增多, 造成1号井频繁污染, 饮用1号井与发病关系有极显著性意义($\chi^2=20.4$, $P<0.001$)。经落实防疫措施, 疫情及时得到控制。

1 浙江省义乌市卫生防疫站

2 浙江省卫生防疫站

乙型肝炎和肝细胞癌关系的调查

王增慧¹ 芦天林² 刘存声³

142例AFP阳性的肝细胞癌患者中, 检出HBsAg者73例, 阳性率为51.4%; 10803例健康人中, 检出HBsAg者427例, 阳性率为3.95%。前者检出率比后者高13倍, $P<0.001$ 。

配对作前瞻性观察的20对肝炎患者, 在十年观察期间, 20例HBsAg阳性的乙肝患者中, 已有4例转为肝细胞癌而死亡, 而20例HBsAg阴性的黄疸性肝炎患者, 尚无1例转为肝细胞癌而健在。由此得出十分深刻的印象, 乙肝容易转成肝细胞癌。当然其余病例仍需继续观察比较。

983例HBsAg阳性肝炎患者中, 慢迁、慢活和肝硬化共占34.48%, 而822例HBsAg阴性的肝炎患者中, 慢迁、慢活和肝硬化共占8.39%。前者比后者高4

倍。

50例肝细胞癌患者, 50例其他消化道癌患者和100例健康人的血清, 用乙型肝炎病毒DNA杂交技术和反向血凝进行检测。肝癌组两种检测方法阳性率分别为26%和24%, 其它消化道癌组仅1例检出HBsAg, 健康人组两种检测方法均为阴性。

上述几项调查结果均佐证乙型肝炎病毒是肝细胞癌的重要发病因素之一。

1 山西省肿瘤研究所

2 山西省卫生防疫站

3 太原市传染病医院