

# 百日咳防治研究进展

连文远

【作者简介】 连文远,男,1931年6月出生,江苏金湖人。1959年毕业于山西医学院卫生系,现任北京生物制品研究所流行病研究室主任、研究员,兼任卫生部计划免疫专家咨询委员会委员《中国计划免疫》杂志副主编。长期从事疫苗流行病学、计划免疫学的研究工作,主要论著:主编《计划免疫学》、《预防接种手册》(1997年版),参加编写《流行病学》(第二版)、《实用流行病学》、《医学生物制品学》、《免疫预防传染病》、《变态反应学》等,曾在《中华流行病学杂志》、《中国公共卫生杂志》、《中国计划免疫》等杂志发表论文、述评、综述、讲座数十篇。

百日咳是由百日咳杆菌引起的急性呼吸道传染病,典型的临床症状为持续性阵发性痉挛性咳嗽,带有吸气尾声及呕吐,通常病程持续数周,易并发肺炎、脑病。病原菌通过飞沫经呼吸道传播,局限于呼吸道繁殖,不产生菌血症。人是百日咳菌唯一宿主,其传染性极强,人群普遍易感,但发病仍以婴幼儿多见,是威胁儿童健康的主要传染病之一。据WHO报告,81个发展中国家(不包括中国)在实施扩大免疫规划(expanoled programme on immunization, EPI)前每年大约有300万儿童死于百日咳,我国发病最高峰年份(1959年,1963年)也有近万例儿童死亡。在WHO倡导EPI后,发病率和死亡率都大幅下降。

## 一、我国百日咳的发病率

自1951年有完整的疫情记载以来,50~70年代平均年发病分别为102.20/10万、167.61/10万、159.48/10万。进入80年代年平均发病率下降为18.20/

10万,90年代降至1/10万以下(图1)。

## 二、成人及青少年百日咳

百日咳为世人公认的儿童传染病,在我国实施普及白喉、百日咳、破伤风疫苗(DPT)接种后的1997年发病年龄组构成10岁以下占总病例数的88.6%,其中<1岁婴儿占15.5%。青少年中百日咳病例偶有报告,而成人的百日咳病例以及在流行病学中意义国内的研究甚少。据Wirsing Uon Koning等用前瞻性研究方法对122个有传染源家庭中的265名19~83岁成人中有84人(31.7%)经实验室诊断患有百日咳,其中有81%的人呼吸道症状持续时间≥21d。又据Aoyama对89个至少有一个百日咳病例的家庭进行调查,成人作为传染源的有10个家庭,经实验室证实有17个成人作为亚临床感染,感染率为25%(17/68)。成人百日咳的临床症状与幼儿比要轻的多,白细胞和淋巴细胞均升高不明显,但可产生高滴度抗百日咳毒素(pertussis toxin, PT)、丝状血凝素(filamentous hemagglutinin, FHA)和百日咳凝集原(agglutinogens, AGG)等抗体。

## 三、百日咳的免疫

1. 体液免疫:人们最先发现的是百日咳自然感染或接种全菌体疫苗后血清中均可产生抗AGG抗体。Miller(1943年)和Sako(1947年)先后报道血清中AGG抗体凝集效价≥1:320可以完全保护免于发病,此结论并为英国医学委员会(MRC)(1956年)临床实验中所证实。此后,国内外均把≥1:320的血清凝集效价作为免疫体液保护水平。随着人们对百日咳菌的生物学活性物质的新认识及组分疫苗研究的进展,百日咳自然感染和接种疫苗后的体液抗体也可检测到多种。

2. 细胞免疫:既往对百日咳研究主要检测体液抗体,而近年来对百日咳的细胞免疫有广泛性研究。特别是百日咳组分疫苗的研究与应用后,人们更为关注机体细胞免疫的动态。Ryan等对无既往百日咳病史及疫苗免疫的儿童,用百日咳全菌体疫苗刺激其外周单核淋巴细胞,可出现增殖反应,并分泌干扰素(IFN-γ)和低水平的白介素(IL),此种现象在百日咳患者急性期、恢复期和无细胞百日咳疫苗免疫后均有此现象发生。该项研究还表明百日咳自然感染后主要

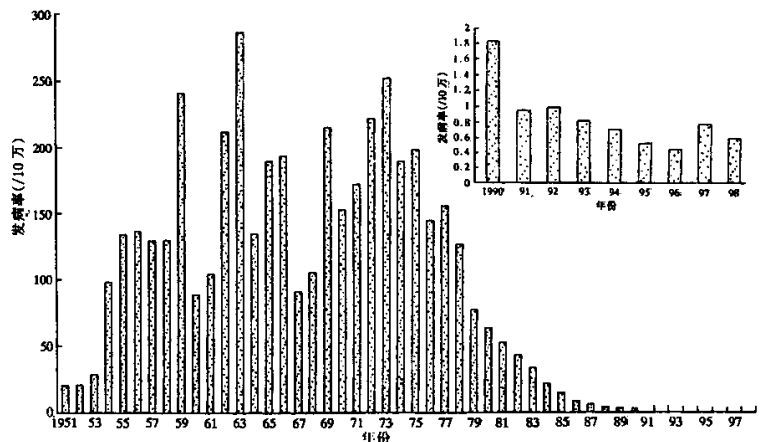


图1 1951~1998年我国百日咳发病率

本文为我刊庆祝建国50周年特邀系列综述第33篇

作者单位:100024 卫生部北京生物制品研究所流行病研究室

激活 CD<sub>4</sub>Th<sub>1</sub> 细胞。

#### 四、百日咳人工自动免疫的研究与应用

##### 1. 百日咳菌体疫苗的研究与应用 :

20 世纪初人们获得百日咳菌纯培后,即致力于疫苗的研究,初期由于疫苗的毒性反应大,免疫效果差而未能广泛应用。1932 年 Kendrick 用羊血包裹氏培养基培养细菌,经硫柳汞灭活,低温保存制成疫苗,证明能预防百日咳。后经确立疫苗含菌量及疫苗效力试验方法,经 MRC 在 1951 年和 1956 年的现场流行病学效果评价证明临床保护效果与疫苗效力试验有平行关系,同时也证明免疫后血清凝集效价( $\geq 1:320$ )即据有保护作用。

##### 2. 百日咳组分疫苗的研究与应用 :

全细胞百日咳疫苗虽然安全有效但其接种副反应除一过性一般反应外,偶见发生率极低的神经系统并发症如脑病、脑炎、癫痫、惊厥、惊叫等。所谓组分疫苗即应用生物化学方法提取百日咳菌培养物中具有生物学活性物质,依不同的生物化学分析方法有 25 种之多,其中有免疫保护作用的抗原也只有 3~5 种,其它多种生物学活性物有的与免疫保护不起主要作用,甚至对接受免疫的机体有害。现就免疫保护有关的主要几种保护性抗原分列如下:

(1) AGG 为百日咳菌的表面抗原,可分为 1~6 个因子血清型,AGG 1~3 是常见的血清型,一个菌体常有 1、2 型和 1、3 型。自然感染或接种百日咳菌体疫苗均可产生抗 AGG 抗体(凝集素),其免疫保护与抗体水平和血清型有关。

(2) FHA 存在于百日咳培养物上清液中蛋白抗原,为一种无毒性的大分子多肽,与百日咳菌在上呼吸道纤毛细胞的粘附有关,是百日咳菌保护性抗原也是无细胞百日咳疫苗的主要组分之一。

(3) PT 存在于百日咳菌培养物的上

清液中的毒性蛋白抗原,具有促淋巴细胞增多、组胺致敏等多种生物学活性,是百日咳菌的主要毒力因子和保护性抗原之一。经化学或基因工程方法脱毒后才能作为无细胞百日咳疫苗的组分之一。

(4) Pertactin (PRN) 是百日咳菌的一种分子质量为  $69 \times 10^3$  的外膜蛋白,为非纤毛凝集原,具有粘附毒的作用,是百日咳的保护性抗原也是无细胞百日咳疫苗的组分之一。

3. 无细胞百日咳疫苗的开发:自 1981 年日本首先批准在 2 岁儿童中使用,有效地控制了百日咳的流行。继而在 1986 年 WHO 在瑞典对日本国立卫生研究院研制的两个不同组分的无细胞百日咳疫苗进行临床研究,证明疫苗安全有效,到 1991~1995 年美国国立变态反应传染病研究所主持,在不同国家对不同厂家生物的无细胞百日咳疫苗进行临床研究,其研究结果均证明疫苗效果与有细胞疫苗类同。

现在工业化国家对百日咳的免疫预防趋向于应用无细胞百日咳菌的组成与白喉、破伤风类毒素制成百白破三联疫苗(DPaT)以取代百日咳菌体三联疫苗(DPwT),最近美国 FDA 又批准了北美疫苗公司生产的第四个商品名称称之为 Certive™ 的 DPaT,用于 6 周龄至 6 岁儿童,并规定儿童按 2、4、6 和 15~20 月龄的接种程序。

我国亦在致力于 DPaT 的研制,最先研制并进行临床试验的是卫生部北京生物制品研究所目前已可提供市售产品,但尚未过渡到工业生产规模,产量和质量均有待进一步提高。

#### 五、人工免疫的预防效果

百日咳疫苗通常是和白喉、破伤风类毒素制成三联疫苗(DPT)。

1. 全细胞百日咳疫苗:自 50 年代广为应用特别是 WHO 倡导在全球实施 EPI 以来,百日咳的发病和死亡率均显

著下降,英国和日本等国家由于顾虑到 DPwT 的接种副反应,而一度停止疫苗接种使百日咳再度肆虐,又不得不又恢复 DPwT 的接种。

2. 无细胞百日咳疫苗:自 80 年代无细胞百日咳制剂问世,引起人们的关注,对其确切的流行病学效果仍在人们的关注之中,疫苗的组分也没有完全定型。生产工艺也未固定,但据已获的研究结果证实 DPaT 疫苗具有与 DPwT 基本类同的流行病学效果。

#### 六、疫苗的安全性

全菌体疫苗的安全性一直为人们所关注,对于 DPwT 的一般反应(发热、局部红肿)明显高于白破(DT)二联疫苗。对发生率极低的神经系统并发症,国内外对此有很多的研究,几十年来,与百日咳疫苗的关系没有确切的结论。此外,DPwT 疫苗中的吸附剂( $Al(OH)_3$ )难以避免致使接种局部无菌性化脓,其发生率的高低因生产厂家和批号而异。

无细胞百日咳疫苗问世期短,其一般反应甚微,至今未发现有神经系统并发症。

#### 七、疫苗免疫效果的持久性

百日咳自然感染不能获得终生免疫力,已被证实,百日咳在一些青少年中流行与疫苗免疫力的衰退有关联。

百日咳是一种疫苗可预防的疾病,切实做好免疫预防工作,百日咳可以得到完全的控制,特别在那些发展中国家,将会显著地降低婴幼儿死亡率。据新近免疫研究的进展,DPaT 疫苗的应用将对免疫实施提供更为完满的前景,人们可以逐步获得更为安全有效的疫苗。

鉴于百日咳的流行病学的特点,自然感染和免疫接种均不能获得持久的免疫力,成人可以作为传染源的存在,以免疫预防为主导实施,恐不能消除百日咳。

(收稿日期:1999-06-24)