

# 百日咳、白喉、破伤风的血清流行病学 监测及方法学研究

张荣珍<sup>1</sup> 王克安<sup>2</sup> 王宏<sup>1</sup> 张兰香<sup>1</sup> 柴锋<sup>1</sup> 张见麟<sup>1</sup> 刘霞<sup>2</sup> 刘牧<sup>2</sup>

渡边治雄<sup>3</sup> 近田俊文<sup>3</sup> 高桥元秀<sup>3</sup> 弘贞省二<sup>3</sup>

**摘要** 1993~1994年应用日本国立卫生研究所研制的明胶颗粒凝集试验(PA)对我国DPT的诊断方法进行了研究,同时对人群DPT的抗体水平进行了监测。此次调查1993年采血900人份,1994年采血300人份,结果表明PA法使用方便,结果稳定,易于观察,可弥补我国被动血凝试验(PHA)存在的缺陷,检测白喉和破伤风与国内PHA法有较好的相关性,但PHA法似更敏感,检测百日咳PA法与国内微量凝集试验(MA)相关性较差,MA法较PA法敏感得多。人群DPT抗体水平检测结果表明,人群抗体水平不是很高,分别为百日咳阳性率为95.0%, $\geq 1:320$ 的为4.7%,GMT为1:121;白喉阳性率为62.9%,GMT为0.0280IU/ml;1993年破伤风阳性率为70.5%,GMT为0.1410IU/ml;1994年破伤风阳性率为75.7%,GMT为0.3281IU/ml,提示应重视加强基础免疫和强化免疫。调查结果还显示,抗体水平城市高于农村,并随年龄增高而下降,大年龄组抗体水平较低,造成目前大年龄组发病较高。

**关键词** 百白破 抗体 监测

**Seroepidemiological Surveillance and Methodological Study of Pertussis, Diphtheria and Tetanus**  
Zhang Rong-zheng, Wang Ke-an, Wang Hong, et al. Institute of Epidemiology and Microbiology, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing 102206

In this paper, we studied the diagnostic method of DPT using PA method developed by Japanese National Institute of Health (NIH) in 1993-1994, meanwhile we surveyed the antibody level of DPT. We collected 900 sera samples and 300 sera samples from Hebei province in 1993 and 1994. The result showed that PA method was simple, reliable and easy to observe, which can make up the shortages existed in PHA method. The antitoxin titers obtained by the PA method correlated well with the PHA method, while the latter was more sensitive. The antibody level of pertussis obtained through PA method did not correlate well with MA method. The result also showed that the antibody level of DPT was not high, with a 95.0% positive rate of pertussis. The rate of titers higher than 1:320 was 4.7% with GMT 1:121; the positive rate of diphtheria was 62.9% with GMT 0.0280 IU/ml, in 1993 the positive rate of tetanus was 70.5% with GMT 0.1410 IU/ml, in 1994 the positive rate was 75.7% with GMT 0.3281IU/ml. The titers in urban areas were higher than in rural areas and a decrease was observed with the increase of age. The titers in males was similar to in females. According to this result, a routine immunization followed by booster program should be emphasized.

**Key words** DPT Antibody Surveillance

百日咳、白喉、破伤风(DPT)是WHO扩大免疫规划(EPI)针对疾病,为研制诊断

1 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所  
102206 北京

2 中国预防医学科学院

3 日本国立卫生研究所

DPT 的简易方法和建立 DPT 的监测网络, 中国预防医学科学院与日本国立卫生研究所合作, 对 DPT 的诊断方法进行了研究, 同时对人群 DPT 的抗体水平进行了监测, 目的是为制定预防、控制以至消除 DPT 的对策提供科学的依据。

### 材料与方法

一、样本来源: 根据计划免疫工作的开展情况, 在河北省选择了6个监测点, 分别为 A、B、C、D、E 和 F, 其中 A、B 为城市地区, C、D、E 和 F 为农村地区。每个区县采集6个年龄组的血清, 分别为1~、2~、4~、7~、10~、15~24岁, 每个年龄组采集25人份血清, 每个县采血150人份, 样本量总计为900人份。连续监测2年(1993年和1994年), 根据1993年的结果, 1994年减少了样本量, 只选择了 A 县和 C 县, 年龄组同1993年, 样本量总计为300人份。

二、检测方法: 对每份血清分别用日方提供的明胶颗粒凝集试验 (PA) 和国内常规方法——被动血凝试验 (PHA) 和微量凝集试验 (MA) 进行 DPT 血清抗体的测定, 1994 年只进行破伤风抗体的测定。具体方法如下:

1. PA 法: 由日方提供试剂盒, 血清抗体滴度  $\geq 1:32$  为阳性。

2. PHA 法: 采用全国计免监测标化会规定的方法, 用以检测血清中白喉和破伤风的抗毒素水平, 抗毒素含量  $\geq 0.01\text{IU/ml}$  为保护水平。试剂购于武汉生物制品研究所。白喉标准抗毒素的含量为  $10\text{IU/ml}$ , 破伤风标抗的含量为  $4\text{IU/ml}$ , 均购于中国药品生物制品检定所。

3. MA 法: 采用全国计免监测标化会规定的方法, 用以检测血清中百日咳的抗体水平, 抗原为 I 相百日咳杆菌, 含量为  $3 \times 10^9$  个/ml, 抗体水平  $\geq 1:20$  为阳性, 抗体水平  $\geq 1:320$  者为具保护水平。试剂购于中国药品生物制品检定所。

### 结果

#### 一、PA 与 PHA、MA 法的比较:

1. PA 法和 PHA、MA 法检测 DPT 的 GMT 和阳性率结果及比较: 从表1结果可看出, 百日咳抗体水平和阳性率两法检测结果比较, 差异均有显著性, 且 MA 法结果明显高于 PA 法; 1993年破伤风结果两法比较差异有显著性, 1994年结果两法比较 GMT 有差别, 阳性率无差别, 但总的来看, 1994年破伤风结果与1993年结果相比 GMT 和阳性率都相差不大, GMT 均为 PHA 法明显高于 PA 法; 白喉结果两法比较 GMT 和阳性率差异均无显著性。

表1 PA 和 PHA、MA 法测定 DPT 的 GMT 和阳性率结果及比较

	GMT <sup>#</sup>		P	阳性率(%)		P
	MA/PHA	PA		MA/PHA	PA	
百日咳	121	71	0.0000*	95.0	39.4	0.0000*
白喉	58	46	0.1727	62.9	64.1	0.6532
破伤风93	144	30	0.0000*	70.5	60.1	0.0001*
破伤风94	168	66	0.0000*	75.7	72.0	0.3073

#GMT 为血清抗体滴度的倒数, 因 PA 法 DPT 三者检测结果均以  $\geq 1:32$  为阳性结果判断标准, 为便于比较故均采用抗体滴度。

\* 表示  $P < 0.001$ , 结果差异有非常显著性。

#### 2. PA 和 MA、PHA 法检测结果的符合率及相关性:

(1) PA 和 MA、PHA 法检测结果的符合率: 从表2结果见, 白喉和破伤风的总符合率较高, 分别为 91.6% 和 86.3% (1993年)、95.7% (1994年), 阳性符合率也较高, 分别为 94.7% 和 83.1%、94.7%, 百日咳两法的符合率则较低为 41.8%, 阳性符合率也低为 37.1%。从表1结果也可以看出, MA 法测定百日咳的阳性率为 95.0%, PA 法仅为 39.4%。

表2 PA 和 MA、PHA 法检测结果的符合率

	阳性符合率 (%)	阴性符合率 (%)	总符合率 (%)
百日咳	39.1	93.3	41.8
白喉	94.7	86.4	91.6
破伤风93	83.1	93.2	86.3
破伤风94	94.7	98.6	95.7

(2) PA 与 MA、PHA 法的相关性: 百、白、破三者的相关系数分别为  $r_p=0.28$ 、 $r_d=0.92$ 、 $r_{t1}=0.78$ 、 $r_{t2}=0.95$ ,  $P<0.001$ , 说明两法间均有相关性, 但从  $r$  值大小来看, 白喉和破伤风的相关性较好, 百日咳的相关性较差, 与表2结果是一致的。

二、人群中 DPT 血清抗体水平的监测结果: 表3中所示结果均为 MA 法/PHA 法检测结果。

1. 不同年龄组间 DPT 的抗体水平、阳性率及比较:

(1) 不同年龄组间百日咳的抗体水平、阳性率及比较: 596例不同年龄组(1~24岁)人群百日咳抗体水平及阳性率检测结果表明, 阳性率及 GMT 比较  $P$  值均  $>0.05$ , 说明不同年龄组间阳性率及 GMT 无差别。

(2) 不同年龄组间白喉的抗体水平、阳性率及比较: 不同年龄组间白喉抗体水平及阳性率比较结果表明, 阳性率及 GMT 比较  $P$  值均  $<0.001$ , 说明不同年龄组间阳性率及 GMT 差异有显著性, 从表3可见, 结果随年龄的增高而降低。

表3 不同年龄组白喉的抗体水平

年龄组(岁)	检测人数	阳性率*(%)	GMT
1~	100	88.8	0.2031
2~	96	84.4	0.1875
4~	100	67.0	0.0259
7~	100	62.0	0.0308
10~	100	54.0	0.0112
15~24	100	23.0	0.0017
合计	596	62.9	0.0280

\*  $\geq 0.01$  IU/ml

(3) 不同年龄组间破伤风的抗体水平、阳性率及比较: 不同年龄组间破伤风抗体水平

及阳性率比较结果表明, 1993年和1994年结果  $P$  值均  $<0.001$ , 说明不同年龄组间阳性率及 GMT 差异有显著性, 1993年结果阳性率及 GMT 均以2~岁组最高, 1994年结果以1~岁组较高, 此外, 7~岁组 GMT 有较大增高。

表4 1993年和1994年不同年龄组破伤风的抗体水平

年龄组 (岁)	1993年			1994年		
	检测人数	阳性率 (%)	GMT	检测人数	阳性率 (%)	GMT
1~	100	83.0	0.3838	50	90	1.2324
2~	96	91.7	1.2051	50	82	0.5273
4~	100	84.0	0.3516	50	80	0.3789
7~	100	80.0	0.2129	50	88	1.3203
10~	100	61.0	0.0586	50	78	0.2676
15~24	100	24.0	0.0039	50	36	0.0144
合计	596	70.5	0.1410	300	75.7	0.3281

2. 不同区县 DPT 抗体水平的比较:

(1) 不同区县百日咳抗体水平比较: 不同县间阳性率和 GMT 比较  $P$  值均  $>0.05$ , 说明差别没有显著性。

(2) 不同区县百日咳抗体水平比较: 不同县间阳性率和 GMT 比较  $P$  值均  $<0.05$ , 说明差异有显著性, 从表5可见 A 县明显高于其它区县。

表5 不同区县白喉抗体水平比较

区、县名	检测人数	阳性率(%)	GMT
A	149	70.5	0.0732
B	147	64.6	0.0273
C	150	63.3	0.0190
E	150	53.3	0.0166
合计	596	62.9	0.0280

(3) 不同区县百日咳抗体水平比较:

1993年不同县阳性率和 GMT 比较  $P$  值均  $<0.05$ , 表明不同县间有区别, 从表6可见 A、C 县高于 B、D 县, 1994年结果阳性率比较  $P>0.05$ , 无差别, GMT 比较  $P<0.05$ , A 县高于 C 县。

表6 不同区县破伤风抗体水平比较

区、县名	1993年			1994年		
	检测人数	阳性率 (%)	GMT	检测人数	阳性率 (%)	GMT
A	149	68.5	0.2236	150	78.7	0.6113
B	147	70.1	0.0986			
C	150	84.0	0.2861	150	72.7	0.1778
D	150	59.3	0.0625			
合计	596	70.5	0.1410	300	75.7	0.3281

3. 不同性别间 DPT 抗体水平的比较: 结果男女间抗体水平未见明显差别。

### 讨 论

一、我国目前用于检测人群中百、白、破抗体水平和检测 DPT 联合制剂免疫效果的方法为被动血凝试验和微量凝集试验, 但是国内目前所用方法, 特别是被动血凝试验有较大的缺陷, 有待改进。此次与日本国立卫生研究所 (NIH) 细菌部合作的目的之一, 就是拟改进目前我国所用方法, 此次日方提供的新的 DPT 检测方法——明胶颗粒凝集试验 (PA), 其基本原理与我国所用的 PHA 法是一致的, 所不同的是用明胶颗粒 (gelatin particle) 代替我国方法所用的绵羊红血球。

结果显示, 用 PA 法检测白喉其 GMT 和阳性率与 PHA 法结果比较差异均无显著性, 两法结果的总符合率为 85.7%, 阳性符合率 94.7%, 相关系数为  $r=0.92$ , 说明两法的相关性很好, 且敏感性也相似。

破伤风结果两法比较, 符合率 1993 年为 86.3%, 1994 年为 95.7%, 相关系数分别为  $r_{1993}=0.78$ ,  $r_{1994}=0.95$ , 说明两法的相关性较好, 但从 GMT 和阳性率比较来看, PHA 结果较 PA 结果高, 特别是 GMT 结果 PHA 法高于 PA 法较多, 说明 PHA 法较 PA 法敏感。

PA 法用于检测百日咳, GMT 和阳性率结果与 MA 法比较有显著性差异, 且两法的符合率也较低, 为 41.8%, 阳性符合率为 39.4%, MA 法检测结果是阳性者, PA 法结果有许多为阴性, 相关系数  $r=0.28$ , 也说明

两法的相关性较差。探讨原因可能是抗原不同所致, PA 法是用百日咳毒素 (pertussis toxin) 致敏明胶颗粒, 与日本国内所用组分疫苗的组分是一致的, 组分疫苗的主要成分为 PT 和 FHA<sup>[1]</sup>, 但我国目前所用 DPT 疫苗的百日咳部分为全菌抗原——I 相百日咳杆菌, 其免疫后产生的抗体主要为凝集素抗体<sup>[2]</sup>, 与组分疫苗免疫后产生的抗体不同, 因此用 PA 法检测我国人群中百日咳抗体水平不适合, 检出率很低。但 PA 法用以检测白喉和破伤风的抗体水平与 PHA 法有很好的相关性, 因其所用抗原是相同的, 均是用白喉和破伤风的类毒素致敏的, 虽然 PHA 法在检测破伤风抗体时较 PA 法敏感, 但 PA 法较 PHA 法有许多优点, 如方法简便, 结果稳定, 重复性好, 结果易观察, 正好可弥补我国方法的一些缺陷, 不失为适用于现场使用的较好的方法, 所以建议可用 PA 法代替我国目前使用的 PHA 法。

二、百、白、破联合制剂是预防百日咳、白喉、破伤风的有效制剂, 我国现行免疫程序规定是儿童出生 3 个月开始, 间隔至少 28 天, 周岁内完成三针基础免疫, 1 岁半~2 岁加强一针, 7 岁加强白破二联。接种百白破疫苗在控制相应疾病的发生中发挥了重要作用, 本次研究从河北省不同区县进行抽样, 测定了不同年龄组人群百、白、破的抗体水平, 反映了不同年龄、不同地区的抗体消长动态。

1. 本次调查对 596 份不同年龄正常人进行了百日咳抗体的测定, 阳性率为 95%, 保护率为 34.7%, GMT 为 1:121, 这种高阳性率低保护率的结果与其它省市的调查结果基本一致<sup>[3]</sup>, 均低于国家要求的 75% 的指标, 因此建议国家考虑百日咳疫苗问题, 现在已有许多国家使用无细胞百日咳疫苗代替全菌疫苗。调查结果还显示百日咳抗体水平 GMT 和阳性率在不同年龄组间区别不大, 保护率以 2~ 岁组最高, 与 1 岁半~2 岁加强免疫有关。

对 596 份血清白喉抗体的测定, 阳性率为

62.9%，抗毒素水平为0.028IU/ml，与其它省市健康人群白喉抗体水平的测定结果相比，结果偏低；不同年龄组间GMT和阳性率相比差异均有显著性，总趋势随年龄的升高而降低，这正是近年来我国白喉主要发生在成人中的原因。结果提示随年龄的增高易感人群增加，应加强7岁时白破二联疫苗免疫。

破伤风检测结果，1993年阳性率为70.5%，GMT为0.1410IU/ml，1994年阳性率为75.7%，GMT为0.3281IU/ml，1993年结果阳性率和GMT均是2~岁组最高，说明1岁半~2岁时加强一针有效果，但7~岁组抗体水平没升高反下降，说明7岁时加强免疫效果不好，与1993年白喉结果是一致的，1994年7~岁组抗体水平明显升高，说明加强了7岁时的加强免疫工作，1994年GMT明显高于1993年，也表明1994年计免工作较1993年有所改进，与其它省市结果比较1993年结果较差，1994年较好。

## 2. 不同地区百白破抗体水平的测定结果

表明，百日咳不同县间抗体水平无差别，白喉、破伤风均为A县抗体水平较高，其次B县较高，C和E县则较低，而A、B县均为城市地区，分析可能是城市接种周期短，冷链运储条件好，工作人员素质好，群众易接受等有关。

3. 不同性别DPT抗体水平比较，男女间抗体水平无显著性差异。

(本工作承蒙河北省卫生防疫站的大力支持，谨此致谢)

## 参 考 文 献

- 1 Yuji S, Hiroko S. Further characterization of Japanese a cellular pertussis vaccine prepared in 1988 by 6 Japanese manufacturers. Tokai J Exp Clin Med, 1988, 13: 79.
- 2 刁连东, 孙凯华, 何勇革, 等. 计划免疫. 上海科技出版社, 1988, 99.
- 3 李怀文. 河北省12-24月龄儿童百日咳抗体监测. 中国疾病监测, 1990, 12: 183.

(收稿: 1995-01-27 修回: 1995-02-18)

# 北京郊区一起稻田型钩端螺旋体病爆发的调查

邓长英<sup>1</sup> 时曼华<sup>2</sup> 房兴胜<sup>1</sup> 聂一新<sup>2</sup> 张启瑞<sup>1</sup> 段建国<sup>1</sup> 李春好<sup>2</sup>  
席涛<sup>1</sup> 张英<sup>1</sup> 茆长春<sup>1</sup>

1994年6月中旬在北京顺义县某农场发现3例钩端螺旋体病(简称钩体病)患者,后陆续发病4例。8月上旬,我们作了现场调查,经流行病学调查及实验室检测证实为一起稻田型钩体病爆发,现报告如下。

**一、流行病学调查:**该农场有稻田330亩,下田插秧及进行田间管理者52人。插秧时间从5月28日至6月15日,后期是田间管理。6月17日发现首例病人,8月23日疫情终止,持续67天。6月中旬发现病人3例,7月2例,8月2例。先后发病7例,总罹患率13.4%。8月25日在稻田周围捕鼠24只(黑线姬鼠18只、褐家鼠2只、背纹仓鼠4只),并作了鼠肾分离培养。农场猪圈远离稻田,猪排泄物积肥后使用。

**二、临床特点:**经血清显微镜凝集试验确诊为钩体病者7例,皆为男性,年龄17~22岁。临床表现:发

热7例、寒战5例,热程3~7天,咳嗽4例,咯血2例,呼吸困难1例;腓肠肌疼痛4例,惊厥1例。腹股沟淋巴结肿大1例,肝脾均不肿大。胸片示双肺密布斑片阴影1例。上述7例均用大剂量青霉素治愈。

**三、实验室检查:**采血39人(50人份)作血清显微镜凝集试验,其中7例恢复期血清黄疸出血群抗体滴度均为1:800~1:1600之间。24只鼠肾分离培养结果:从黑线姬鼠中分离出5株钩体,已经鉴定4株为黄疸出血群,皮下注射金黄地鼠,3~5天肺出血死亡。

(收稿: 1995-01-28 修回: 1995-04-09)

1 武警北京总队医院 100027

2 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所