

# 伤寒 Vi 多糖菌苗流行病学效果观察

王志高<sup>1</sup> 周伟忠<sup>1</sup> 史 鉴<sup>2</sup> 王同来<sup>3</sup>

**摘要** 对我国研制的伤寒 Vi 多糖菌苗进行接种反应及流行病学效果观察, 并以其稀释液作为对照, 对 777 名接种者的反应观察结果表明, 菌苗组发热弱、中反应率分别为 16.93% 和 0.05%, 对照组分别为 15.01% 和 0.03%, 两者发热反应率无显著差异。菌苗组仅出现 2 例局部轻反应。对 81 506 名接种者观察, 以血培养伤寒杆菌阳性作为病人诊断标准, 菌苗的保护指数为 3.49, 保护率为 71.35%。临床资料显示, 接种组发病者的发热强度明显低于对照组发病者。作者认为该苗全身、局部反应轻微, 安全性好, 保护率较高, 发病者可降低发热强度, 且初免只需注射一针, 是一种值得推广使用的新一代菌苗。

**关键词** 伤寒杆菌 伤寒 Vi 多糖菌苗

**Efficacy and Side Effects Following Immunization with *Salmonella typhi* Vi Capsular Polysaccharide Vaccine** Wang Zhi-gao\*, Zhou Wei-zhong, Shi Jian, et al. \* Jiangsu Provincial Hygiene and Epidemic Prevention Station, Nanjing 210024

**Abstract** Efficacy and side effects following the immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine (Vi) were assessed. The diluted solution (DS) of Vi was used as placebo. A total number of 777 children and adults were observed for side effect response. Mild and moderate fever appeared 16.93% and 0.05% in Vi group, 15.01% and 0.03% in DS group, respectively (statistically significant). Two cases with mild local reaction were observed in Vi group. A total number of 81506 vaccinees were investigated on the efficacy of Vi vaccine, using positive blood culture of *Salmonella typhi* as a diagnostic criterion. The protective rate and index of vaccine were 71.35% and 3.49% respectively. If 2 cases of positive Widal's test were included in, the protective rate would come up to 78.17% with a protective index 4.85. Clinical data showed that fever seen in the cases in Vi group was much lower than that of DS group. The systematic and local reaction of Vi vaccine were mild. The vaccine is safe and has high protective rate. It can also decrease the degree of fever with only one single dose as primary immunization. We believe Vi vaccine may serve as a vaccine of new generation to be promoted.

**Key words** *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine

现行的伤寒副伤寒三联菌苗和伤寒单价菌苗接种后全身反应和局部反应均较明显, 且初免需注射三针, 大面积接种有一定难度。为研究新一代菌苗, 北京、长春、成都、兰州、上海、武汉生物制品研究所及中国药品生物制品检定所, 成立了伤寒 Vi 多糖菌苗研制协作组, 1992 年获得成功。本文在 I、II<sup>[1]</sup>期

临床观察的基础上, 选择江苏省宝应县 10 个伤寒高发乡进行 III 期临床观察(流行病学效果考核), 以进一步评价其安全性和保护效果, 现将结果报告如下。

## 材料与方法

### 一、制品:

1. 伤寒 Vi 多糖菌苗(以下简称 Vi 苗): 规格 300μg/5ml, 批号 94031, 失效期 1996 年 3 月 2 日, 由协作组集中生产, 长春生物制品

1 江苏省卫生防疫站 南京 210009  
2 扬州市卫生防疫站  
3 宝应县卫生防疫站

研究所提供。

2. 安慰剂(Vi 苗稀释液):规格 5ml 装,批号 9403,失效期 1996 年 3 月 2 日,由长春生物制品研究所提供。

## 二、观察对象及分组:

1. 接种反应观察:在大面积接种前,先进行 777 人的反应观察,按随机双盲原则,选择身体健康的小学生(7~12 岁)、初中生(13~15 岁)、高中生(16~18 岁)与成人(20 岁以上)为观察对象,分成两组,一组接种 Vi 苗,另一组接种安慰剂。全身反应以发热反应为主,于接种前、接种后 6~8、24、48 小时以标化的体温表测口温,同时观察有无全身自觉症状。局部反应则在接种后 24、48 小时测量局部红晕大小。反应强度按常规分类标准统计<sup>[2]</sup>。

2. 流行病学观察:观察对象为 5~55 岁的健康人,无肝、肾、心疾患、高血压,无急性感染、精神性疾患,非过敏性体质和孕妇,无伤寒发病史,近两年内未接种过伤寒菌苗。

观察点逐户人口登记,而后按性别分层,再以机械随机方法分为两组,一组接种 Vi 苗(菌苗组),另一组接种安慰剂(对照组)。

三、接种时间与方法:接种时间为 5 月 23~30 日。接种方法为在无菌操作下,于上臂三角肌肌肉注射,剂量 0.5ml。

四、病例和诊断标准:病例收集为 6 月 25 日始,至次年 6 月 25 日结束。诊断标准:①病人具有症状和体征,血培养伤寒杆菌阳性;②病人具有伤寒的主要症状和体征。双份血清肥达试验“H”和“O”均有 4 倍增长或双份血清“H”和“O”有成倍增长,并达到“O” $\geq 1:80$ ，“H” $\geq 1:160$ 。

细菌培养由宝应县卫生防疫站分离,扬州市卫生防疫站鉴定复核,血清学检测方法按常规进行。

上述标准以血培养伤寒杆菌阳性为准,肥达试验供辅助诊断用。

## 结 果

一、两组接种对象均衡性:本次观察菌苗组 41 118 人,男性 18 988 人,女性 22 130 人。对照组 40 388 人,男性 18 414 人,女性 21 974 人。

以性别分层进行均衡性比较,男性菌苗和对照两组相比,卡方值为 4.98,女性两组相比,卡方值为 14.10,差异均无显著性。

以不同性别的接种对象,划为五个年龄组即 5~、15~、25~、35~、45~55 岁,进行比较,其中男性菌苗和对照两组卡方值为 6.74,女性两组卡方值为 8.33,差异均无显著性。

## 二、接种反应结果:

1. 全身反应:本次观察 777 人,其中菌苗组接种后 6~8 小时,轻反应 65 人,中反应 2 人,未见强反应;接种后 24 小时明显减少(轻反应 6 人,中反应 2 人),接种后 48 小时,反应全部消失。两组均未出现全身自觉症状。

2. 局部反应:菌苗组 384 人,接种后 24 小时出现两名轻反应,未见中反应。接种后 48 小时反应全部消失。对照组 393 人中,接种后 24 小时与 48 小时均未出现反应。

## 三、实验室检测结果:

1. 细菌学:本次对 925 份血标本进行细菌学检测,其结果从 31 例病人的血中,检出 31 株伤寒杆菌。其中菌苗组 7 株,对照组 24 株。

2. 血清学:对 842 份双份血清进行检测,检出符合病人诊断标准的 24 份,其中第二份血清较第一份血清有抗体四倍增长的有 7 份,第二份血清有成倍增长,且“H”、“O”均达到诊断标准的有 17 份。这 24 份阳性血清中,菌苗组为 3 份,对照组为 21 份。

## 四、流行病学结果:

1. 发病率及差异性:本次一年观察期中,菌苗组血培养阳性的发病率为 17.02/10 万,连同肥达试验阳性统计,总发病率为

24.32/10万。对照组血培养阳性的发病率为59.42/10万,总发病率111.42/10万。

用二项分布检验方法对菌苗和对照两组血培养阳性发病率进行比较,结果 $P = 1.42 \times 10^{-3}$ ,有非常明显的差别。两组总发病率比较,则 $P = 7.45 \times 10^{-7}$ ,差别更有显著性。

2. 保护效果:菌苗组血培养阳性的发病率17.02/10万,效果指数为3.49,保护率为71.35%。菌苗组总的发病率24.32/10万,效果指数为4.58,保护率为78.17%(附表)。

附表 伤寒 Vi 菌苗保护效果

	病例数		保护指数	保护率(%)
	菌苗组	对照组		
血培养阳性	7	24	3.49	71.35
肥达反应阳性	3	21	7.13	85.97
合计	10	45	4.58	78.17

五、病人最高体温统计:菌苗组的高值为40.0℃,低值为39.0℃,平均体温39.3℃。对照组高值41.0℃,低值39.0℃,平均值39.8℃。两组差别有显著性( $t = 2.43, P < 0.05$ )。

## 讨 论

伤寒单价或三联菌苗的免疫效果是肯定的,但接种后的副反应一直困扰着人们。直到 Vi 苗问世,才使这一局面得到改变。本次观察结果表明, Vi 苗体温的轻反应率16.92%,中反应率仅0.52%,无重反应。48小时反应全部消失。流行病学效果观察的41118名 Vi 苗接种对象中,未发现一例明显全身症状。对照组轻反应率15.01%,中反应率0.03%,与菌苗组相比差异无显著性( $\chi^2 = 0.68, P > 0.05$ )。1989年4月我们在昆山市观察接种三联苗后24小时弱反应率38.1%,中反应率6.3%,非常明显高于本次( $\chi^2 = 23.57, P < 0.01$ ),且至48小时反应率仍有17.46%。单价苗弱反应率44.1%,中反应率1.5%,也显著高于 Vi 苗( $\chi^2 = 26.98, P < 0.01$ )。本次观察384名接种对象中,局部仅出现2例轻反应。昆山市观察

三联苗第一针局部轻、中反应率分别为14.3%和4.8%,单价苗轻、中反应率均为7.3%,三联苗和单价苗局部反应率均显著高于 Vi 苗( $\chi^2 \geq 4.65, P < 0.05$ )。接种后48小时三联苗弱、中反应率分别为4.8%和6.3%,单价苗弱、中反应率均为7.3%。以上结果显示 Vi 苗的全身反应与局部反应,较三联苗和单价苗反应强度低,持续时间短。

本次观察结果显示,菌苗组的血培养阳性发病率和总发病率均明显低于对照组,菌苗的保护指数为3.49,保护率为71.35%。总的保护指数为4.58,保护率为78.17%。南非和尼泊尔观察<sup>[3,4]</sup>, Vi 苗的保护率分别为75%和64%,说明我国生产的 Vi 苗与国外苗相比毫不逊色。多年来做为常规使用的三联苗,国内外许多报告认为其保护率为70%左右。上海市卫生防疫站曾于1990年进行现场考核,以肥达反应作为诊断主要依据,全程接种保护率为70.41%。本次实验研究表明 Vi 苗的保护效果不比三联苗差。

伤寒病人的发热反应主要和菌体裂解,释放内毒素(即 O 抗原)有关,发热强度是衡量伤寒症状轻重的重要标志之一。本文以病人最高体温统计,对照组的平均体温39.8℃,菌苗组39.3℃,统计学处理差异明显,表明注射 Vi 苗后有降低病人发热强度作用。

Vi 苗注射后局部和全身反应轻微,保护率较高,发病者发热强度降低,而且耐热、稳定,初免只需注射一针,它用于伤寒预防具有广阔的前景。

(参加本项调查的还有伤寒 Vi 多糖菌苗协作组谢广中、辜清吾、王秉瑞、王立亚、王洪飞、丁兆松、杨跃、沈玉霖、王薇媛、王祥初)

## 参 考 文 献

- 1 王志高,陈信超,辜清吾,等. 伤寒 Vi 多糖菌苗人体接种反应观察. 微生物学免疫学进展, 1995, 23:22.
- 2 谢广中,刁连东,范瑛,等. 预防接种的反应和处理. 上海科技出版社, 1988, 49.
- 3 Acharya VL. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi - A

preliminary report. N Engl J Med, 1987, 317:1101.

1987, 2:1165.

4 Kiugman K. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. Lancet,

(收稿:1996-07-02 修回:1996-09-21)

## 青海黄南藏族自治州 30 年流行性脑脊髓膜炎流行特征分析

李承宁

为探索流行性脑脊髓膜炎(以下简称流脑)在边远少数民族地区的流行规律,将 30 年(1966~1995 年)疫情资料分析如下。

**一、流行概况:**30 年来我州流脑发病呈阶梯形下降,共出现过 3 次流行高峰。第一流行阶段(1966~1972 年)发病率波动在 0~48.03/10 万之间,平均发病率为 13.92/10 万,1967 年为流行最高峰。第二流行阶段(1973~1979 年)发病率波动在 2.71~32.54/10 万,1977 年为高峰年,与第一个高峰相隔 10 年。第三个流行阶段(1980~1995 年)发病率波动在 0.53~9.81/10 万,平均发病率为 6.05/10 万,1985 年为流行高峰年,与第二个流行高峰年相隔 8 年。3 个流行阶段发病率平均指数之比为 1:0.98:0.47,整个流行趋势为流行→下降→散发→流行,往复循环。由于流脑多糖体菌苗的广泛使用,1987 年后发病率大幅度下降,1988~1995 年连续 8 年维持在最低水平。

**二、流行特点:**流脑在我州每隔 8~10 年为一个流行周期,1967、1977、1985 年出现 3 个高峰年,与国内大流行年基本一致。但普遍使用流脑多糖体菌苗后打破了这一流行规律,流脑发病几乎处于散发状态。流脑在流行前 2~3 年发病指数上升或成倍升高,流行高峰后逐渐下降,上升与下降呈阶梯形,若以 1973 年发病指数为 1,则 1974~1980 年发病指数变化依次为 1.09、8.11、10.27、12.01、7.42、2.09 和 1.21。流脑在我州有较固定的流行高峰季节,病例于 12 月开始上升,流行高峰集中在 1~4 月,5 月开始下降,6 月后降至正常发病水平,7~9 月发病最少。为此,笔者整理了自治州 1961~1995 年各月平均气温和降雨量的资料,试图探索与流脑发病关系。

当 11 月份降雨量 0.53mm、气温 -6.6℃ 时,流脑发病上升;3 月份降雨量 8.49mm、气温 1.39℃ 时,发病达到高峰;5 月降雨量 61.22mm、气温升至 11.92℃ 时,发病反而下降。我州 3 月份最低温度为 -12.46℃,相对湿度为 45% 左右,根据脑膜炎球菌存活特性,反映出与我州大自然气候不相称的流脑流行曲线。此现象可能归咎于室内微小气候的变化,由于气温寒冷,室内生火使温度、湿度高,构成了流脑球菌的传播条件。因此开窗通风,改变微小气候,无疑是预防流脑的重要环节。在我州流脑主要发生在人口密集、交通便利的尖扎县,每年都有病例发生,而牧业县由于自然屏障等因素,30 年中有 18 年无流脑病例。通常农业区流行比牧业区出现的时间早,并逐渐向偏僻山村和牧区传播扩散。

发病年龄以男女儿童为主,15 岁以下分别占发病总数的 82.71% 和 80.29%,0~3 岁占总病例数的 14%,7 岁以下占 67%,表明流脑防治的重点仍然是 15 岁以下人群,尤其是婴幼儿。我们对 64 名流脑患者或密切接触者进行病原学检查,分离到 25 株流脑菌,其中 A 群 22 株,占 88%,B 群 3 株,占 12%,表明引起我州流脑流行的菌群属于 A 群。健康人群带菌状况调查表明以 B 群为主,占 60.77% (381/627),其次 A 群占 13.56% (85/627),1892 占 7.66% (48/627),其它菌群比例较少。

**三、防治措施:**在未采取任何防治措施前流脑呈自然消长趋势。当人群中易感者积累到一定程度并有传染源进入后就会出现流行,流行过后又处于低发病或散发水平。广泛应用流脑多糖体菌苗后打破了 8~10 年的流行周期,削平了流行高峰,特别是开展计划免疫以来其发病得到持续有效的控制。

(收稿:1996-08-20 修回:1996-10-30)

作者单位:青海省黄南藏族自治州卫生防疫站 811300