

综述

联合自动免疫接种

上海崇明港沿医院 祖丕烈

将多种免疫制剂联合应用,可简化接种程序,节省人力、物力,减少受免者伤痛与接种反应的次数,避免错过最佳免疫季节等优点。联合免疫时的原则是:不加重接种副作用;不发生免疫原之间的相互干扰;可提高各制剂免疫效果或对一种有增效作用。

联合自动免疫的方式

一、多种抗原的混合制剂:如百白破混合疫苗;

二、在注射器内临时混合多种免疫制剂:如伤寒、副伤寒甲、乙菌苗与破伤风类毒素等;

三、左右臂分别接种不同类的免疫原制剂:通过不同途径(如口服与注射、气雾免疫与注射或口服等)作不同免疫原的联合免疫。

联合自动免疫的种类

一、菌苗之间联合免疫:

1.伤寒、副伤寒甲、乙与霍乱菌苗多年使用,公认可行。伤寒三联与痢疾(早年为志贺氏与福氏、晚年为福氏与宋内氏)化学菌苗,有成功希望[1]。

2.土拉与布氏菌苗皮上免疫动物,Пилипенко等证实与单独接种免疫反应相同。布氏、土拉、鼠疫、炭疽四联疫苗联合免疫人体获得成功[2]。

3.疖肿疫苗系白色葡萄球菌与金黄色葡萄球菌菌液的混合死菌苗,上海生研所生产并应用于临床。

4.卡介苗与加热灭活的人麻风菌混合物、皮内注射治疗某些类型的麻风或亚临床隐性瘤型麻风前期感染,并对易感者非常有效。Convit等证实,接种一个月后活检,可见局部免疫肉芽肿形成并消化、消除全部抗酸杆菌;但单独人麻风灭活菌苗无此作用[4]。

二、类毒素之间联合免疫:

1.白喉与破伤风类毒素联合免疫,效果与单独接种雷同或更好[3]。

2.白喉类毒素与猩红热毒素混合物,荷兰曾于1930~37年三次接种,使猩红热发病率下降2/3,与后者五次注射效果相当。Палей(1940)报告,

莫斯科在第五次猩红热毒素接种时,加白喉类毒素60Lf,注射组3,190名儿童,对照组3,426名,使该病发病率下降1/2.5~1/3,2年后差别缩小[1]。

3.Glenhey以四种毒素免疫马匹,只测出三种抗毒素,且效价各有差异:单独破伤风类毒素注射、破伤风毒素与产气荚膜杆菌或腐败梭状芽孢杆菌共同注射、破伤风毒素与产气荚膜杆菌和腐败梭状芽孢杆菌联合注射,可分别产生破伤风抗毒素1,000、600及400μ/毫升,可见一种抗原产生的抗体能减低另一种抗体反应。

4.И.Е.Агапова发现,以四种厌气菌毒素注射马匹,若为二种都是弱的毒素可相互促进;如为二种都是强的毒素可相互抑制;若为一强一弱,强者抗原性增强,弱者不受抑制。

三、病毒疫苗之间联合免疫:

1.据顾孝之报告[6],麻苗和痘苗同时接种,高热反应率与抗体升高率均较单独接种无显著差异。

2.麻苗、腮腺炎苗与风疹减毒活疫苗联合接种,为美国正常婴儿与儿童的计划免疫之列。罔秀[8]在日本采用麻苗与腮腺炎苗混种,不仅反应与血清抗体与单种无异,且219名一年内接种者,虽与患者有不同程度接触,但仅2例(0.9%)发病,可见效果甚为明显。Ehren Kranz等[9]对900余名小儿以麻苗、腮腺炎苗、风疹苗混种,其中72名三种病毒抗体均阴性者,抗体阳转率分别为99%、94%与93%,抗体几何平均滴度分别为35.6、3.9与34.4,与单价疫苗一致。他们还引证Landrigan等用麻苗,风疹苗混合接种791名1~6岁儿童,8周内皆无严重的临床反应,抗体阳转率分别为96%与93%,与单价疫苗雷同以及Swartz等以麻疹、腮腺炎、风疹三联及风疹、腮腺炎二联疫苗接种2~7岁儿童,皆产生满意的免疫效果,未见严重临床反应。

3.麻苗与灰质炎减毒活疫苗(下称灰苗),Parkman等[10]用I或II型灰苗与Edmonston B水平的麻苗,同时给予人免疫血清球蛋白,21名9个月~6岁小儿接种后,两种抗体阳性率均为95.2%。灰苗,

麻苗与痘苗同时接种并不增加接种反应亦不影响各自的免疫反应〔2〕。

4. 麻苗、腮腺炎苗、灰苗和牛痘苗联合接种100名9个月~3岁小儿，麻疹抗体阳转率为98%，而麻苗单独接种者为94%；灰质炎抗体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型均有显著升高，接种反应未增强〔10〕。

5. 麻疹、腮腺炎、风疹三联疫苗与灰苗单独或同时接种200多名1~4岁儿童，麻疹与灰质炎抗体阳转率均无显著差异，接种反应亦未增强〔10〕。

6. 牛痘苗与灰苗同时免疫后一个月再予麻苗接种，据北京与山西省防疫站观察，获最佳免疫效果，未增加接种反应〔2〕。

7. 痘苗与黄热苗干燥粉剂，滴加阿拉伯胶溶液混匀，联合皮上接种和单独接种效果相同，不增加接种反应〔10〕。

8. Meyer等以麻苗(Edmoston B-水平)、痘苗和黄热苗(17-D)联合接种，与单价疫苗比较，麻疹抗体应答相同，而黄热抗体略低(85%:97%)。Ruber等发现、Gateff等复试证实，如换用进一步减毒麻苗(Schwartz株)，黄热抗体阳转率可达97%，显示不受抑制或干扰〔10〕。

9. 灰苗Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型同服则相互干扰，Ⅱ型在肠道内繁殖最好，Ⅰ、Ⅲ型受抑制；Ⅱ型服后一个月再服Ⅰ+Ⅲ型则完全避免干扰，且对肠道其它病毒有生理消除作用，减少其对灰苗Ⅰ、Ⅲ型的干扰。增加灰苗Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型同服次数(2~3次)，亦可克服干扰，效果与先服Ⅰ型、再服Ⅱ+Ⅲ型相似〔2〕。灰苗与卡介苗同时接种，并不增加接种反应，亦不影响各自的免疫反应〔2〕。

10. Melnick等给予年满1岁婴儿口服Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型活灰苗4次及Ⅰ型活灰苗1次，皮下注射灭活灰苗2次，使加沙与约旦河西岸地区灰质炎发病率由1978年前的0.72%与0.67%分别下降为1978年的0/44,300和1/46,800。在仅口服活灰苗的以色列则发生12例患者。死活灰苗同时接种，可克服肠道病毒对活灰苗的干扰，使消灭灰质炎有望〔11〕。

四、菌苗与类毒素联合免疫：

1. Ramon最早应用百白破混合疫苗，可显著提高白喉与破伤风抗毒素滴度。

2. Ramon曾惊喜地发现，伤寒、副伤寒甲、乙菌苗与白喉类毒素联合免疫，白喉抗毒素滴度可升高至30~50μ/毫升，而单独使用白类时是不可能达到如此高滴度的白喉抗毒素水平的。

3. 伤寒三联与破类混合接种，在基础免疫结束后所产生的破伤风抗毒素比单独破类接种提高5倍滴度，接种反应并不增加。

4. 伤寒三联、破类与白类混合，1930年在法军士兵与护士中应用，血清抗体比单独接种为高，免疫效果增强，唯接种反应较大，乃白类所致。

5. Guld等动物实验证实，卡介苗与白类、破类联合接种，无不良反应。初免效果较氢氧化铝吸附类毒素稍差，复种则效果一致〔12〕。

6. Toomey报告，伤寒三联、百日咳菌苗、白破二联与猩红热毒素混合注射，副反应太大；删除后者获满意的免疫效果，不加重接种反应。

7. Resnick等给家兔接种霍乱弧菌鞭毛与类毒素混合剂，起到抗菌、抗毒二种免疫作用，比霍乱死苗保护力有所提高，且无副作用〔13〕。

五、菌苗与病毒疫苗联合免疫：

1. Parkman等指出，卡介苗与进一步减毒的麻苗同时接种，与分别单独应用的接种反应与免疫应答无差异〔10〕。

2. 百日咳与布氏菌苗联合免疫，可诱发干扰素，抑制病毒复制。霍乱菌苗第一针与麻苗混合接种，亦因产生干扰素，使麻疹抗体降低(Gateffze, 1974)。Ajjan等发现，流脑A或流脑A+C群多糖体菌苗与麻苗(Schwarz株)混合接种，流脑抗体不受影响，而麻疹抗体受到抑制，由100%阳转，分别下降至76%与68.75%〔14〕。

3. Mufson等报告，肺炎球菌1、3、4、7、8、12型多糖体菌苗与灭活流感A+B疫苗混合，仅3、4、12型抗体滴度较单独肺炎菌苗增长倍数为低；但若同时间不同部位接种，不但反应轻，且效果与单独接种一样良好〔15〕。Austrian也证实，分左右臂接种相互无干扰〔25〕。

4. 伤寒、霍乱菌苗在成人可与牛痘苗同时接种〔16〕。日本采用精制牛痘苗与伤寒、霍乱菌苗混合注射。

5. 1954年陈正仁、何观清分别报告，卡介苗和牛痘苗联合接种，与各自单独接种相比，牛痘发痘率与种后8周结核菌素阳转率均显著较低〔17,18〕，而于仲英引用北京结核病防治所观察结果，卡介苗与牛痘苗联合接种，免疫应答无显著差异，也不加重接种反应〔19〕。Dan等指出，只要卡介苗剂量及接种途径(皮内)正确，即可与牛痘苗同种；许多国家均系两者同种。

在联合免疫接种时,已知一种免疫原对另一种的抑制或增强免疫应答的措施是:

1.将不同免疫原分左右臂不同部位注射,以避免局部免疫活性细胞“抗原饱和”或病毒抗原间相互干扰〔2〕。

2.不同免疫原以不同途径接种,如注射与口服、气雾免疫与口服等,有相辅相成之效。灰苗株在试管内对T淋巴细胞有抑制作用,如与白百破联合注射,免疫抑制很少发生,口服灰苗抵达肠道内复制与扩散时,白百破苗已经激发了特异性免疫反应;灭活灰苗皮下注射,机体产生以血清IgG为主抗体;而口服减毒活灰苗后,能在原野毒株感染部位(咽及肠道)诱发分泌性IgA,产生局部免疫,且病毒血症亦可激发体液性抗体(IgG为主,也有IgM和IgA)。因此,死、活灰苗联合接种,可获最佳免疫效果。

3.不同免疫原临用时混匀接种,可避免防腐剂对其免疫稳定性的影响。

4.调整各免疫原的剂量配合比例,可解决“免疫竞争”,竞争机制与B淋巴细胞协同作用时竞争T淋巴细胞协助者有关,具有剂量依赖性特点〔7〕。当破类由60Lf增量为120Lf时,可解除对麻疹抗体的抑制。

5.加免疫佐剂可增强免疫应答,百日咳杆菌是一种很好的免疫佐剂,可活化T淋巴细胞;卡介苗可活化巨噬细胞;许多微生物内毒素和糖类细胞壁成分,可活化巨噬细胞;磷酸铝、氢氧化铝、明矾、福氏佐剂,通过吸附、沉淀免疫原,可延迟其被破坏的时间并激发炎症反应;分枝杆菌可诱发肉芽肿形成,促进T和B淋巴细胞的活性升高。这就是Ramon氏早年提出的免疫协同作用。

6.当菌苗与活病毒疫苗联合免疫时,宜在菌苗的第二次接种时,进行活病毒疫苗的联合免疫。已知霍乱菌苗、百日咳菌苗、布苗、流脑苗以及白百二联,在注射第一针时会诱发干扰素的产生,它能抑制病毒的复制,从而对减毒活疫苗的抗体形成产生干扰〔6〕。

7.Douhring发现,在多次注射混合疫苗后,虽加强接种时缺少某一免疫原,却可获得相同的抗体水平。对此,谢少文曾试图以巴甫洛夫的大脑活动定型学说来解释〔23〕;也可认为某些免疫原间有共同抗原

而产生交叉免疫。

Philip (1958)〔5〕、Parkman (1981)〔10〕等在综述有关文献后指出:除少数例外,联合免疫的增强反应和干扰免疫应答的理论均可成立。多种抗原同时免疫大量人群,可偶见某些抗原应答减低的现象,但差异不显著。由于机体对各种免疫原的应答反应时间次序有别,故需在不同间距时间内多次检测体液与细胞的免疫反应,但此类研究报告尚不多见;至于大量人群联合免疫的流行病学效果评价,更是凤毛麟角,尚待各学科进一步研究证实。

参 考 文 献

- 1.伊瓦申佐夫:急性传染病学教程,351,人卫,1956。
- 2.耿贯一主编:流行病学,人卫,1980。
- 3.王凤连译:免疫学丛刊,1:3,1951。
- 4.Convit J et al: Int J Lepr, 48(1): 62, 1980。
- 5.Philip L.C等著,林飞卿等译:免疫学和血清学,80,科技卫生出版社。
- 6.顾孝之:中华儿科杂志,19(2): 81, 1981。
- 7.张素雅编译:免疫学原理,113,上海科技出版社,1979。
- 8.岡秀等:国外医学,生物制品分册,6: 32, 1979。
- 9.Ehren Kranz et al: 国外医学,生物制品分册,2: 6, 1979。
- 10.Parkman P D et al: 国外医学,生物制品分册,6: 256, 1981。
- 11.Melnick et al: 国外医学,生物制品分册,3: 135, 1981。
- 12.Guld J et al: 国外医学,生物制品分册,2(1): 31, 1979。
- 13.Resnick I G et al: 国外医学,生物制品分册,4(4): 178, 1981。
- 14.Ajjan N et al: Develop Biol standard, 41: 209, 1978。
- 15.Mufson MA et al: 国外医学,生物制品分册,2: 78, 1981。
- 16.卫生部生物制品委员会:苏联疫苗血清制造检定法规汇编, 1957。
- 17.陈正仁:防痨通讯,5(4): 10, 1954。
- 18.何观清:中华卫生杂志,5: 380, 1954。
- 19.于仲英:中华结核病学杂志,4: 395, 1957。
- 20.应元岳:热带病学,85,人卫,1954。
- 21.徐志一等译:流行病学教程,人卫,1960。
- 22.林全胜:中华预防医学杂志,5(2): 126, 1981。
- 23.谢少文:人民军医,12: 815, 1954。
- 24.Jube A: 中华卫生杂志,1: 15, 1954。
- 25.Austrian R et al: 国外医学,生物制品分册,2: 58, 1981。