

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，Пилиненъ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. 痢疾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。Палеи (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、破伤风毒素与产气夹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.Агашова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。岡秀[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(Edmonston 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、抗毒两种免疫作用，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)。Ajian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。

6. 黄热疫苗与卡介苗同时接种，效果也好[2]。

六、病毒疫苗与类毒素联合免疫：

牛痘苗与白类可分两臂同时接种[20]；有认为牛痘脱痂后始可接种白类，但牛痘复种时可与白类同种，若牛痘复种为原发反应，则第二次白类暂停[21]。

七、病毒疫苗、菌苗与类毒素的联合免疫：

1. Parkman等指出，麻苗与白百破三联疫苗同种，无论血清抗体阳转率或抗体几何平均滴度，前者均不受后者影响[10]。另一报告指出，上述制剂与牛痘、黄热活疫苗混合接种，麻疹抗体阳转率为70.9%，如减去白百破三联，该阳转率高达89.5%。如用高效价(120Lf)破类，对麻疹或破伤风抗体阳转率无影响[10]。

2. 麻苗、破类、流脑A苗混合接种，对麻疹的免疫应答是满意的，但所有观察对象种前已有较高的流脑A抗体。

3. Baston(1948)提出，灭活灰苗与百白破三联混合后接种，解决了灰苗免疫应答不稳定的问题。以四种免疫原，给1岁以下婴儿作不同组合接种，接种反应比单项接种稍大，但是多数持反对意见；四联疫苗的免疫应答与单独接种相仿或稍有增强。

4. 据湖南省和沙市防疫站(1977)、北京生研所与山西省防疫站研究，减毒灰苗与白百破三联接种，既不增加接种反应，亦不影响免疫效果[2]。林全胜等对6~15月小儿以第一次白百破三联加灰苗I型，4~6周后以第二次白百破三联加灰苗II+III型与牛痘苗接种，接种反应不显著，免疫效果与单项疫苗相近[22]。

5. 顾孝之以第一针白百二联加种麻苗，麻疹抗体滴度(1:19.2)较麻苗单种(1:35.4)显著为低；但第二针白百二联时加种麻苗时，可提高麻疹抗体滴度至1:43.6，与麻苗单种差异不显著；至于白百二联免疫反应不受麻苗影响[6]。

6. 痘苗、麻苗、黄热苗、白百破三联，经Ruber在尼日利亚观察，各病抗体均与单独接种无显著差异[2]。

7. Parkman等引述Teller(1969)观察，痘苗、麻苗、黄热苗、白百破和三价灰苗联合免疫2周，发热率与单用痘苗、麻苗相同，70名受种儿童无严重并发症[10]。

8. 喀麦隆对6~8周婴儿22,000名，接种三价灰苗、白百破与卡介苗，检查84名，卡介苗疤痕率达91%[10]。

9. 白百破第一针加麻苗分左右臂注射、同时口服灰苗，一个月后白百破第二针接种时加痘苗接种，1年后白百破加强注射与灰苗I、II、III型加免口服，长春生研所观察100余人，仅第二针发热率稍高；除灰苗外，免疫效果也无明显差别[2]。

10. 破类、黄热苗二联及破类、黄热苗、痘苗、麻苗、卡介苗五联免疫，黄热病抗体阳转率为84%，平均滴度为 1.56Log_2 ，与痘苗、黄热苗联种的阳转率86.7%，平均滴度为 1.68Log_2 相仿。破伤风抗毒素阳转率、五联组为84%，较单独破类接种者略低，但差别无显著意义。总的看来，五联免疫可获足够的免疫应答[10]。

百日咳菌苗、肺炎球菌与链球菌苗、流感疫苗联合接种，美国报道可籍此联免而提高各自的免疫应答。

八、菌苗、类毒素与立克次体疫苗联合免疫：

二次大战期间，驻北非法军受斑疹伤寒威胁，用白类、伤寒三联、破类与斑疹伤寒疫苗6种抗原混合接种，流行病学效果很好[3]。Jube的类似观察，亦获得满意的抗体效价[24]。

结语

综上所述，进行多种抗原联合自动免疫接种，虽不能经常地分别产生所有免疫原的对应抗体，但可产生大多数免疫原的对应抗体或其中一种免疫抗体虽效价稍低，但仍有保护意义。表明人体淋巴系统可同时接受各种免疫原的刺激，表现出相应的免疫应答反应，产生特异性免疫力。各种免疫原联合自动免疫的相互配伍见附图。

狂犬病疫苗									
3	百日咳菌苗								
3		霍乱菌苗							
3	2	2	伤寒副伤寒甲乙丙菌苗						
3	2	2		痢疾菌苗					
3				鼠疫菌苗					
3				2	布氏菌苗				
3				2	2	炭疽菌苗			
3				2	2	2	土拉菌苗		
3	2						卡介苗		
3								流行性脑脊髓膜炎菌苗	
3	2								肺炎球菌菌苗
3	1	2	2			2		白喉类毒素	
3	1	2	1	2		2	2	破伤风类毒素	
3		3				2		猩红热毒素与类毒素	
3	2	2	2	2		2	2	2	牛痘苗
3	2	2				2	2	2	麻疹疫苗
3	2					2	2	2	灰质炎疫苗
3							2	2	流行性腮腺炎疫苗
3								2	2
3	-								风疹疫苗
3	2	2				2			流感疫苗
3	2					2	2		斑疹伤寒疫苗
3	2					2	2		黄热病疫苗

附图：各种自动免疫接种用免疫原联合使用时的配伍

注：1. 可联合免疫，有增效作用，无不良接种反应 2. 可联合免疫，无增效作用，无不良接种反应 3. 不宜合，并免疫，有抑制作用或可发生不良接种反应。

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: Derelop 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,