

卡介苗接种手册

鄭 宝 云 編 著

上海衛生出版社

推行全民性防癆接種是消滅結核病的有效手段之一。關於卡介苗預防結核病的效果，近數十年來，世界各國已有許多研究，證明卡介苗對人類接種具有良好的抗結核的免疫作用。為了更有效地大量運用這一抗結核病的有力武器，迫切需要把這門知識在我國普及起來，使每一個醫務工作者特別是廣大的防癆工作者和婦幼保健工作者都能掌握它。

在我們這樣一個世界上人口最多的國家里，如按主要接種對象來計算，在城市地區至少有3—4%的新生兒（按人口數）應當首先得到接種，如按目前六億人口的3%計算，每年就有1,800萬新生兒，單從城市人口約一億人口的3%計算，每年亦至少出生300萬新生兒。如此龐大的數字，可以看出這個防癆接種工作，是多麼艱巨而重要。爭取這個接種目標，應當和我國幾年來已超過一億以上的人接種的牛痘那樣，由於種痘的普及，天花感染在我國已絕跡。種痘在我國已有幾十年的歷史，在人民群眾中有很堅固的信仰，但卡介苗大規模接種還限於城區，一般居民對它的效果還缺乏應有的認識。無可置疑，結核病在我國內全部消滅的可能性，因為有無比優越的社會主義制度，故只是時間和方法上的問題。因為物質基礎、經濟條件是隨着社會主義工業與農業的建設過程而逐步建立起來的。按照這個規律，用最經濟最有效的預防方法，就是我們結核科醫師及全體防癆工作者的首要任務。

这本手册就是为了普及卡介苗接种技术而编写的，并企图将它来作为训练和培养中级医务人员的讲义。自然，卡介苗问题目前已有新的发展，某些观点也有了改变，可是就我们自己的研究工作来说，还作得不够充分、系统和深入，累积的经验亦还不足，因而在编写过程中，尽可能以实用为主，而且还考虑到 1957 年全国卡介苗座谈会的全部意见。只要这本手册能够在大规模防痨接种工作中，起着应有的作用，那就是我们的莫大希望。至于本手册的内容，可能还存在着缺点和错误，尚望读者和同志们予以指正。

大連 結核病防治院 郑宝云

1957 年 8 月于北京

目 次

第一章 卡介苗的历史簡介	1
第二章 卡介苗接种的理論基础	3
(一) 先天性免疫	4
(二) 获得性免疫	5
1. 自然获得性免疫	5
2. 人工获得性免疫	6
(三) 卡介苗接种的免疫机制	6
(四) 結核菌素变态反应与免疫	8
(五) 郭霍氏現象与卡介苗接种的关系	11
(六) 加速反应与变换反应	12
(七) 变态反应前期与隔离	13
(八) 外加感染	13
(九) 討論	14
第三章 卡介苗的制造	15
(一) 新鮮液体卡介苗	15
(二) 干燥卡介苗	16
第四章 卡介苗接种的安全性及免疫效果	17
(一) 安全性	17
(二) 免疫效果	18
1. 口服新鮮液体卡介苗的免疫效果	18
2. 皮內注射新鮮液体卡介苗的免疫效果	19
3. 皮上划痕法接种卡介苗的免疫效果	20
(三) 討論	24
第五章 結核菌素在防癆工作中的应用	25

(一)历史概述	25
(二)結核菌素的种类与制造	26
1.旧結核菌素	26
2.稀釋結核菌素	26
3.結核菌素的純蛋白衍化物	27
(三)結核菌素試驗方法	27
1.皮上划痕法(披耳凱氏法)試驗	28
2.皮內注射法(孟都氏法)試驗	29
(四)看結核菌素反应的标准	30
1.一般看結核菌素反应的标准	31
2.卡介苗接种后看結核菌素反应标准	31
(五)結核菌素反应的处理	33
(六)結核菌素試驗禁忌	34
(七)結核菌素試驗对象	35
(八)討論	36
第六章 卡介苗接种技术	37
(一)新鮮液体卡介苗接种	37
1.口服法	37
(1)接种史演进 (2)口服法的接种技术 (3)禁忌	
(4)注意事項 (5)并发症	
2.皮內注射法	40
(1)接种技术 (2)接种后的正常反应 (3)再接种后的正常反应	
(4)皮內注射卡介苗的并发症 (5)局部并发症的治疗方法 (6)注意事項 (7)禁忌	
3.划痕法	46
(1)接种史演进 (2)划痕法所用卡介苗的溫度	
(3)接种技术 (4)局部反应与并发症	
(二)干燥卡介苗接种	49
1.接种史演进	49

2. 使用法說明	50
(1) 供口服用的方法 (2) 供皮上划痕用的方法	
(三) 影响接种反应的一些因素	51
(四) 討論	51
第七章 接种对象的选择	53
(一) 城市地区接种对象	54
(二) 結核病傳染源家庭的接种对象	55
(三) 农村地区接种对象	55
(四) 討論	55
第八章 卡介苗与其他預防接种的問題	57
(一) 牛痘苗与卡介苗接种	57
(二) 白喉类毒素与卡介苗接种	59
(三) 百日咳菌苗与卡介苗接种	59
(四) 流行性乙型脑炎菌苗与卡介苗接种	60
(五) 伤寒菌苗或伤寒与副伤寒(三联)混合菌苗和 卡介苗接种	60
(六) 胎盘丙种球蛋白与卡介苗接种	61
(七) 討論	61
第九章 接种工作的錯誤	62
(一) 接种卡介苗的錯誤	62
(二) 結核菌素試驗的錯誤	63
(三) 討論	64
第十章 卡介苗接种組織工作	65
(一) 組織工作	65
(二) 宣教工作	66
(三) 登記和統計	66
(四) 接种后的隨訪和效果觀察	68
(五) 卡介苗的保存与影响	69
(六) 討論	69

附录(一) 卡介苗接种工作方案	71
附录(二) 接种卡介苗报表(附表式)說明	80
附表	83
主要参考資料	86

第一章 卡介苗的历史簡介

卡介苗的原身是結核桿菌。早在 1902 年法国 諾卡德 (Nocard) 医生从患結核病的牛的乳房分离出一株牛型結核桿菌，保存在实验室内。后經法国卡美德 (Calmette) 和介兰 (Guérin) 二位医生用含牛胆汁的馬鈴薯培养基来培养，并在犏牛身上作实验。当他們发现了連續人工接种試驗后，这株原来毒力（致病力）很强的結核桿菌便逐漸消失了。他們把这一菌株每隔两星期移植接种一代，直到第 15 代时，該菌株已不能使豚鼠（即荷兰猪）发病，即使用此菌 100 毫克由靜脈注入动物体内使其感染，亦未使豚鼠致死。当培养移种到第 13 代时，用大量的菌液注射到犏牛身上，同样不能使牛发病。过了一个时期，再用有毒力的結核桿菌注射到犏牛身上亦未見死亡，但在这以前未經注射毒力已被减弱的那株結核桿菌的犏牛，注射同等剂量的毒菌后，这些牛不久就发生結核病而死亡。从 1906—1919 年他們連續了 13 年的研究，經過 230 代反复移植接种，由于生活环境的影响，結核桿菌发生了变异，不但在形态上有了变异，而且在特性方面也显著地有了改变，使原来毒力很强的結核桿菌，变成完全无致病毒力的結核桿菌了。

卡美德和介兰証明，将这株已經失去致病毒力的結核桿菌注射到犏牛体内，能产生抗結核病的免疫力（或称抵抗力），对任何动物如豚鼠、家兔、牛、馬、羊及猴子等均不能使其患結核病。

他們这一个科学研究的成功，在消灭人类結核病中起

到莫大的作用，人們为了紀念他們的功績，因此将这株无毒力（无致病力）的結核桿菌，用他們的名字来命名，法文名“Bacille Calmette Guérin”，用字母的首字簡称为“BCG”；苏联字簡写为“БЦЖ”，中文譯名为“卡介苗”。

自从这株結核桿菌失去了致病力，并經許多动物实验成功后，卡美德和介兰二氏即用培养方法制成抗結核病的免疫菌苗。1921年7月制成的菌苗，首次交由巴黎小儿科医生 Weil-Hallé 氏在同年7月1日开始試用于人。在最初試用于人的接种方法是口服法，当时适有一嬰兒出生后其母亲因患結核病死亡，而这个嬰兒又只能在一家有結核病人的家庭中哺养，韦豪理医生給該嬰兒口服卡介苗，随后观察的結果，不但沒有发现这个嬰兒患結核病，就是服后亦未見有不良反应，从此，卡介苗在法国推广，之后又逐漸推行到欧洲各国。

在卡介苗的历史过程中，曾发生过一件惊动全世界的大事，1930年在德国呂城（Lübeck）的一个实验室內，因制造卡介苗不慎，將有毒性的一株人型結核桿菌混入了卡介苗內，使249名受口服卡介苗的儿童，有73名患粟粒性結核病而死亡。这件严重錯誤事件的发生，当时的确使卡介苗的推行受到影响，欧洲許多国家聞訊而停止使用卡介苗。

事件发生后，法国政府動員了許多科学家从各方面进行調查研究。Bruno Lange 氏檢查了尸体解剖的材料，并用实验动物作了彻底的毒力試驗，培养出有毒性的人型結核桿菌。因此証明，这些死亡的嬰兒生前口服的菌苗是被毒菌污染的卡介苗。

卡美德氏正式声明，深信取自法国巴黎巴斯德研究院的卡介苗原菌株是无致病作用的，因在同一时期送出的菌株所制成的菌苗在 Riga 城接种了100多个儿童其結

果无害。无论怎样，经过了若干年，卡介苗接种的威信才逐渐树立起来，以二十多年的长期考验，世界各国学者提供了卡介苗对人类的安全性及其效力的科学证据。

从1921年以后所接种的卡介苗，是一种新鲜液体菌苗，由于活菌生存时间短，因而保存的效期亦短。1933年 Harri 及 Lange 二氏实验，将结核菌保存于真空器内，置于冰箱内保存11个月，之后再移种于培养基内，经过4周，其菌落仍生长良好。Glover 氏将牛型结核菌保存于零下76°C的温度中，可保存180日，菌仍不死亡，此证明如将结核菌置于无空气的低温中可保存甚久。直到1937年苏联学者 E. H. Лишинская 等氏根据这个实验原理着手研究冷冻干燥卡介苗获得成功。自此干燥卡介苗逐渐在欧洲各国推行接种。

我国虽在1936年才有小量的新鲜液体卡介苗的接种，由于反动统治政府对人民健康视若无睹，防痨接种根本就不重视。1949年中华人民共和国成立后，共产党和人民政府即大力支持防痨工作，现几乎全国所有大城市已大规模在推行接种，它将为我国消灭结核病的巨大任务中起极重要的作用。

第二章 卡介苗接种的理论基础

要想正确地掌握卡介苗的接种技术和它的特点，以及它的效果，就必须懂得结核病的生物免疫学知识；因为这些知识是经过各国研究者在无数次科学实验中总结出来的事实根据。

接种卡介苗的目的，就是要提高人类抗结核的免疫力，

預防感染和发病,降低結核病的患病率和死亡率。

什么叫做免疫?簡單举例來說,例如患过伤寒病的人不再生伤寒,种过牛痘的人不再出天花;出过麻疹的人,不再出麻疹,这就叫免疫。

結核病的免疫分为先天性免疫和获得性免疫两类。

(一) 先天性免疫

当結核菌感染了人体后,只是造成患病的一个条件,但并不是所有受到結核菌感染的人都可能发病。当然,沒有結核菌的感染就不会得結核病这是肯定的。

在結核病的发病过程,細菌与机体是相互作用着的,而且展开极其复杂的斗争;当机体在斗争中失败时才会发病。这种发病机制,不仅决定于細菌的毒力、菌量、侵入机体的頻度,而且还要决定于机体本身抗疾病的生理特性;决定于机体对外界环境的适应性。机体对抗傳染病病原侵襲的作用,这种抗疾病的生理功能,就叫做免疫力(或叫做抵抗力)。

在由于非結核病而死亡的人的尸体解剖材料中早就发现有結核病的痕跡,这种情形,系根据生前的年龄及个体健康状况而不同,即使种族相同而这个人與那个人之間的对疾病的抵抗力亦有差異。許多研究者的調查工作証明,用結核菌素試驗方法也可測知結核病在人类中的感染情况,絕大多数受过感染的人群有不少人在他們的机体内具有解剖学上治愈的結核病变,而在临床上并未发现有結核病,这种事实表明,大多数人的机体对結核性傳染具有相当程度的稳定性,这种稳定性实际上是“先天性免疫”,不过严格地区別,尤其是在临床上区别先天性免疫与后天获得性免疫是很困难的。

机体对某些病原体傳染的不感受性,是这种动物和人

类特有的先天性(遺傳的)属性,先天性免疫和这种属性有关。人类和动物机体对結核桿菌的感受性程度是不完全相同的,象实验动物中的大白鼠、小白鼠和馬对結核菌具有抵抗力;狗、貓和山羊的抵抗力較小,对結核菌最敏感的动物是豚鼠(即荷兰猪)。家畜中常見受結核感染的是牛,牛結核病可感染人;人結核病可感染牛,人对結核病具有相对性抵抗力。直到今日为止,根据医学科学研究的事实,在絕大多数情况下,人类的原发性結核病,可以有完全良好的预后,只有在大量的毒菌感染,以及不良的生活劳动条件影响下,使机体抵抗疾病的生理机能削弱时,可能使結核病变发生恶化經過。

机体对結核菌的易感性是存在的,特別在从来没有接触过結核病人地区的居民更为显著,造成結核病爆发的机会也較大。但这种易感性与生活因素所促使机体免疫力的提高有关。机体与傳染病之間有斗争,斗争的胜败是取决于健康水平、生活状况、劳动条件、营养及其他因素。

(二) 获得性免疫

获得性免疫分为两种:一种是自然获得性免疫;另一种就是人工获得性免疫。

1. 自然获得性免疫

什么叫做自然获得性免疫?人体感染了致病型結核桿菌經過一个时期以后,可对再次感染結核桿菌产生抵抗力,这就是自然获得性免疫。細菌免疫学家通常称为特异性免疫。这意思就是說,凡能以对曾感染过的同类病原体再感染后不引起的免疫性現象,叫做特异性免疫。又如,結核菌素阳性反应的人,虽然他們中曾受过結核菌感染,或得过結核病,但并没有所有的人都再发病,这一事实同样可以証实自然获得性免疫的存在,不过,自然获

得性免疫是相对性的。

2. 人工获得性免疫

人工获得性免疫是指用人工的方法，例如注射菌苗的方法，使人体产生对某种传染病的免疫力而言。卡介苗接种就是人工免疫的方法之一，因为卡介苗接种能促使机体抗结核病的生理机能提高，是用人工感染的方法，使进入机体的活菌发生作用。但，人工获得性免疫同样是相对性的。

(三) 卡介苗接种的免疫机制

早在 1921 年卡介苗首次应用于人体，关于卡介苗人工免疫机制的研究即已开始。免疫机制是很复杂的，卡介苗进入机体后的作用，从实验过程所观察到的一些现象，例如在血液方面特别是血细胞的变化，生理机能的改变，机体反应的增高和降下等等，各国细菌免疫学家和病理学家几十年来已累积了大量而丰富的实验证据。但在理论上仍各持学派，迄今还没有完全得到统一。

卡美德氏在实验中，曾将卡介苗用静脈注射的方法把菌苗注入家兔体内，从第一次注射的 24 小时起直到 200 天，分别杀死家兔观察内脏的病理变化，他证实：注射卡介苗的家兔，其肺脏发生肺泡炎（结核菌经呼吸道感染肺脏同样有这种病变化），有结节形成，支气管周围炎及胸膜反应等不同程度的病理变化，肝、脾、淋巴结亦均受到影响，但这些病变是非致病性的，亦无干酪样病灶形成，经显微镜检查，已经痊愈的组织没有看到明显的破坏疤痕。

卡美德氏学派认为，活菌进入机体内保持有足量，才能产生免疫，卡介苗接种之所以能产生获得性免疫，是因为机体内有活菌存在的原故，如活菌逐渐死去，免疫性亦逐

漸隨之消失。

但是，有許多學者近年來根據自己的實驗得到更進一步的結果：

蘇聯學者 А. И. Каграманов 及 Пузык 等氏的研究證明，機體內臟存在結核病灶和活的結核菌，以及接種卡介苗活菌的存在，並非是免疫的必要條件。

證明實驗動物體內卡介苗活菌可保存 3—5 個月；當用皮下和皮內方法注入大劑量菌苗時能生存較長的時間，但不超過 1—1½ 年 (А. И. Тогунова 等氏)。

又證明，許多兒童屍體解剖材料，用細菌學與組織學的方法仔細分析，確定卡介苗接種於小兒體內後不能久活，一般至 5 個月即消失 (Зейланд 等氏)。又有一些學者用特殊的檢查法檢查了 60 例接種過卡介苗的兒童，在他們的淋巴結內能分離出確是卡介苗菌者僅有 4 例 (М. В. Триус 等氏)。А. И. Каграманов 氏從 65 例接種過卡介苗的小兒中只有 3 例在他們的腸系膜淋巴結中分離出卡介苗菌，另一個是從 5 個月的小兒頸部淋巴結中分離出來的。

多數文獻報告，由於用卡介苗接種所產生的人工免疫，能保持 3—5 年，可能更長些，但無論如何要比卡介苗活菌在體內生存的時間長得多。

雖然由於接種方法的不同，但接種後在機體內臟所引起的病理變化，多發生於網狀內皮系 (淋巴結、肝、脾、肺組織等)。這種人工感染過程與毒性結核桿菌所引起的原發感染過程的病理變化有本質上的不同，卡介苗活菌在組織形成的病灶無干酪樣物質，炎性反應過程較短，亦不會惡化、病灶破潰而造成播散；而毒性結核菌所形成的病灶，往往形成干酪樣性變，這種結核病灶尤其是在支氣管淋巴結內，可能成為播散性結核的根源。

現在看来,已經愈合的原发性結核,后来仍有人死于結核病,这証明自然感染并不能保护晚年的結核病不发生,这种自然获得性免疫,它可以被过度的濃厚感染,以及不良的生活环境条件所摧毁。

根据上述理論,我們进一步观察到,凡是接种过卡介苗的人,即使后来得了結核病要比未接种过的人輕得多,并且一般重演的原发性結核病变亦較自然感染后所发生的原发性結核那样的病理过程来得短暫,由于原发綜合征与支气管淋巴結結核这两个基本类型很快地得到治愈,机体对結核菌的敏感性降低了,因而就不易再发生象急性粟粒型結核、干酪性肺炎、血行播散型肺結核、結核性脑膜炎等严重結核病,因为这些严重結核病的来源主要是由支气管淋巴結結核恶化,淋巴結干酪样病灶崩溃侵入血流播散所造成的后果。

由此可見,接种卡介苗的抗結核免疫机制,一方面改变了机体对結核菌侵襲的反应性,从高度感受性改变低感受性的生理过程;一方面使机体的生理防御机能,特别是网状內皮系統的防御机能提高了活动性。因此,人工获得性抗結核免疫机制过程联系着机体各个系統的复杂的生理因素。

(四) 結核菌素变态反应与免疫

什么叫做“結核菌素变态反应”?变态反应(Allergy)这一术语是披耳凱(von Pirquet)氏在1905年观察結核菌素試驗皮肤出現反应时,为了标志机体这种特异性蛋白质反应能力的改变而提出的。

当机体遭受結核菌感染后,大約經過6—8星期時間,用結核菌素皮肤試驗时,可見到局部皮肤呈現紅潤的炎性浸潤反应,这种反应叫做“結核菌素变态反应”。但对

于从来未受过結核菌感染者，用一般常用剂量的結核菌素試驗皆不出現反应。也有这样的情形，感染者对結核菌素不起反应，甚至一些人对結核菌素試驗始終是无反应的。

变态反应可受許多因素而改变的，例如患麻疹的儿童或正患某种急性傳染病时，即使是用刺激濃度較大的結核菌素試驗亦不引起反应，这是因为机体生理反应性被抑制，一旦疾病好轉，如果这个人曾感染过結核病的，則結核菌素反应又重新出現。

机体感染結核菌后，网状系統細胞活动頻度可以用細胞学与血液学的方法測定，由于在机体生理防御机能性质的改变的过程，抗結核的防御反应以不同程度表現出来，即产生了特異性变态反应，这种反应出現有免疫性存在的意义，例如接种卡介苗后出現的結核菌素变态反应，或自然感染病理过程終止后所出現的結核菌素变态反应均属于获得性免疫反应。因为現代医学科学尚无更好的直接測定結核免疫反应的方法，在实验中有采用細胞学和血液学的方法，一般均慣用結核菌素来測定机体有否感染的表現的反应。

自然感染后产生的对結核菌素的反应，有人認為可能保持終身，但从活菌免疫学說来探討，此說似有矛盾。而人工感染(卡介苗接种)后产生的結核菌素变态反应經過若干年又会消失，当再接种后这种反应又随之出現。

关于机体为什么会产生結核菌素变态反应的机制問題，迄今还没有完全揭示它的本质，但根据許多学者的論点，机体(某些动物和人)經結核菌感染后对結核菌抗原物质(結核菌素)刺激而引起的反应，是由于結核菌素内含蛋白質所致。从这一观点出发，有些学者曾进行結核菌素提純物的研究，例如1934年 Seibert 氏創制的結核

菌素的純蛋白衍化物，同樣可以使感染過的機體引起反應，而且其敏感度較未經提純的結核菌素為高。現在看來，結核菌素變態反應與免疫的相互關係，除細菌本身的生物化學特性與機體相互作用外，是和機體內部的生理反應性有密切關聯，並服從於生理一般規律。這就是說，免疫反應過程是依照機體生理調節機能為轉移的，當機體接受生物刺激物的作用時，具有一定的特異性。因此，我們可以認識到，為什麼結核菌素對從未感染過結核菌的人不引起反應。

結核菌素變態反應在卡介苗接種工作中有什麼意義呢？

當然，全面回答這個問題目前還有困難，這是因為目前還沒有獲得更多的實驗證明。已經知道的，如果未遭到毒性結核菌感染者，接種卡介苗後可觀察到結核菌素變態反應的出現；又可觀察到此反應在相隔一定時間而消失，但陽轉反應的消失，並不能證明免疫性亦隨之消失，一般把它看作是免疫性降低，並作為再次接種的標志。

在未受自然感染的人中，對卡介苗接種後用結核菌素試驗所呈現的局部皮膚反應，這種反應我們確切地稱之為“人工的原發性結核菌素變態反應”。如這種反應在後來重複的相隔一定長時間試驗仍保持陽性，而且反應顯著，我們就不能把自然感染影響的可能因素除外。雖然現在有些學者正在作人工感染與自然感染後局部皮膚變態反應的鑑別診斷的詳細研究，但還未獲得精確的結果。

正確地理解結核菌素變態反應與免疫的相互關係，應當考慮到機體的生理或病理的反應性，以及可能影響這種反應的內外環境的各種條件因素，如結核菌素試驗用的方法、劑量、次數、操作技術、看反應時間、局部皮膚反