

Recent Advances in Immunization

免疫工作新进展

卫生部医学科学委员会
计划免疫专题委员会



71022

免疫工作新进展

Neal A. Halsey Ciro A. de Quadros 著

苏万年 译 章以浩 审校

C0089825



卫生部医学科学委员会

全国计划免疫专题委员会

译 后 记

近些年来，计划免疫工作正在我国广泛深入开展。不仅众多从事计划免疫的工作人员，而且广大临床特别是儿科方面的人员都迫切需要了解WHO EPI现行所规定的脊髓灰质炎、麻疹、百白破及卡介苗等四种疫苗免疫实施方面的有关知识及国际上的最新进展。为此，全国计划免疫专题委员会将新近获得的《免疫工作新进展》一书请苏万年同志译成中文以飨读者。

这本书是1983年底泛美卫生组织邀请有关方面专家所撰写的。全书共分七章八万言。综述了国际上最新有关文献409篇，内容广泛地涉及到四种疫苗的适宜免疫方案，联合免疫，人群的免疫应答及其影响因素。此外，还阐述了免疫接种可能产生的异常反应以及免疫实施的经济效益评价等内容。

到目前为止，我国尚无这方面的专门著译。为争取本书能早日与广大读者见面，全国计划免疫专题委员会组织内部发行。由于时间匆促及译审者的水平限制，错误之处，实属难免，谨希读者批评指正。

全国计划免疫专题委员会

秘 书 组

1984.7.8.

2680/13

前 言

世界上大多数国家都参加了实施扩大免疫规划活动。扩大免疫规划的基本原则之一是集中针对两个相对讲比较小的人群，即1岁以下的婴儿和怀孕妇女进行免疫活动。按照规划所提出的降低六种儿童传染病（脊髓灰质炎、麻疹、白喉、破伤风、百日咳和结核）发病率和死亡率的目标以及需要尽可能减少因免疫与卫生服务单位接触的机会，而免疫程序是至关重要的。

全世界发达国家和发展中国家推荐的免疫程序显著的不同。这些区别引起了关于在发展中国家应该采用何种免疫程序为宜的争论。扩大免疫规划全球顾问小组每年聚会一次就实施规划问题向世界卫生组织秘书处提出咨询意见。顾问小组在1979年建议卫生组织应该“根据疫苗的最新改进和免疫学领域的进展检阅当前的免疫程序，以便可以推荐和卫生服务单位接触次数最少的为一岁以内的儿童提供免疫的程序”。

这本论述企图回答参与规划实施的卫生人员提出的极为共同的若干问题。例如，关于第一次免疫的月龄问题：世界卫生组织推荐百白破和口服脊髓灰质炎疫苗免疫应在三个月龄起始，但是，很多发展中国家在两个月就开始免疫了，而某些非洲国家建议一个月时就免疫。具有多高的白喉和破伤风母体抗体滴度能降低婴儿对类毒素的免疫应答？在发达国家和发展中国家什么月龄是麻疹疫苗最适宜的起始免疫月龄？这些问题在本书中都进行了讨论。

各次接种百白破和脊髓灰质炎疫苗之间推荐的间隔时间为4周到12周，而趋势是鼓励间隔4周。推迟间隔时间，

(因为在百白破针次之间如果间隔6—8周,能改进免疫应答)而在采取延长间隔的期间,儿童仍会易于感染,这样做会更好吗?此外,在营养不良儿童中脊髓灰质炎病毒疫苗引起的肠道感染可能拖长。

在生后第一年给儿童提供基础免疫一直是放在最优先的地位,而对较大婴儿和儿童给予另外的接种的问题是否给予了足够的重视?百日咳成份能减少较大儿童的轻型感染,由此而防止了对婴儿的传播。基于这样的前提,有人建议应该进行另外的百白破免疫。某些国家注意到麻疹免疫后的免疫持久性并观察到在较大儿童中发生麻疹病例,推荐给大年龄儿童再免疫,而再免疫是否需要呢?

考虑到第1次,第2次和第3次百白破和脊髓灰质炎免疫的作用,某些国家推荐两次初免而不给第三次百白破和脊髓灰质炎疫苗,而每次免疫的效果如何等,在本书中都进行了讨论。

很多广泛使用的抗原同时接种似乎是安全有效的。本书对几种疫苗同时接种时每种疫苗的效果和增加反应的潜在危险进行了综述。

营养不良、疟疾及其它寄生虫感染对某些疫苗引起的免疫有不良作用。百白破疫苗对营养不良儿童引起的发热要比一般所见的为重。

在发展中国家除了接种后引起化脓或肝炎的传播外,很少听到免疫的有害作用,本书对与疫苗和类毒素有关的异常反应进行了综述。

由于本书并非免疫学的教科书,其它的问题就未包括在内,本书的重点放在发展中国家实施免疫规划中确实存在着的潜在的和实际的益处方面。

应该对本书完整性方面的某些问题作一个声明：任何文献综述无疑地会忽略一个或一些有关的著作。此外，本书中多数综述是局限于英语的刊物。

某些问题尚无最后答案，在某些方面，本书的文章还有争论的余地，有可能有更好的答案。

希望在发达国家和发展中国家的卫生部和研究单位承担推荐的研究工作，这样可澄清一些问题。

最后，在本综述完成直至出版后与读者见面之前的期间，可能会有进一步的资料，而这些资料有可能改变本书中的某些结论。

(编 者)

免疫工作的最近进展文献综述

Neal A. Halsey

Ciro A. de Quadros

泛美卫生组织

泛美卫生局, 世界卫生组织泛美办事处

绪 言

扩大免疫规划(EPI)的总政策是到1990年给全世界儿童提供免疫服务的目标,此外,1978年11月阿拉木图宣言突出地把EPI列为初级保健和母婴卫生工作的一个重要组成部分。EPI是泛美卫生组织和世界卫生组织要达到在2000年前实现人人享有卫生保健目标的这个基本策略的重要组成部分,因此,对于正在努力开展的免疫工作,EPI就需要有一个长期的任务安排。

为了实现这一任务,EPI已制定的长期目标:1)1990年前给全世界儿童提供针对白喉、破伤风、百日咳、麻疹、脊髓灰质炎、结核的免疫以降低这些疾病的发病率和死亡率。2)促进这些国家自力更生地实施免疫服务作为他们总的卫生保健工作的一部分。3)促进区域性组织自力更生地生产和进行疫苗的质量检定。

在一些发展中国家,免疫规划并未广泛的开展,之所以这样,并不是因为那些国家缺乏必要的基础知识,而是由于他

他们没有认真的实施，同时，他们在技术细节方面和具体实施方面还存在着差距，因此还需要进行许多研究工作。最重要的是对负责农村实施规划的技术人员传播他们已具有的知识和技术。

在这本书中，泛美卫生组织请了许多杰出的专家收集与免疫规划有关的不同方面的最新进展知识，以便把这些知识传播给实施国家级规划的这些人。

泛美卫生组织感谢提供文章的这些作者们的合作。

目 录

- 一、在发展中国家麻疹疫苗适宜的免疫
年龄..... (1)
- 二、口服脊髓灰质炎病毒疫苗在发展中
国家的实施..... (17)
- 三、白喉、破伤风类毒素和百日咳疫苗
联合制剂..... (33)
- 四、在发展中国家应用破伤风类毒素对
新生儿破伤风的预防..... (59)
- 五、疫苗的同时接种..... (76)
- 六、营养不良和寄生虫感染对免疫应答
的影响, 营养不良儿童接种疫苗危
险性的评价..... (93)
- 七、扩大免疫规划项目中与疫苗有关的
异常反应..... (104)

一、在发展中国家麻疹疫苗 适宜的免疫年龄

Neal A. Halsey

在生后的头2个月内, 婴儿由于从他们母亲获得抗体可以免于麻疹感染。某些婴儿早在5月龄时即失去母体抗体而变成麻疹的易感儿⁽¹⁻⁴⁾。而发展中国家另一些婴儿直到大约生后9个月仍保持低水平的母体抗体⁽⁵⁻⁷⁾。在发达国家, 少部分婴儿母体抗体一直保持超过12个月龄⁽⁸⁻¹⁰⁾。由于母体抗体干扰麻疹疫苗的免疫反应, 理想的常规免疫时间应推迟到儿童失去母体抗体而又在感染麻疹之前。遗憾的是在很多国家, 由于经常的暴露麻疹感染, 一旦他们失去母体抗体之后即引起发病^(3,4,6,11-14)。由于儿童在不同月龄失去母体抗体, 因此正象Griffith⁽¹⁵⁾所说的要想使所有儿童预防麻疹, 对麻疹免疫来说没有一个“完美的”月龄。

麻疹疫苗效果的评价

评价麻疹疫苗效果有两种可用的方法: 一是血清阳转率研究, 另一是在暴露麻疹后保护效果的研究。

常规的血清学技术如血凝抑制(HI)试验对测定能干扰麻疹免疫的低水平的母体抗体并不敏感⁽⁸⁾。测定母体抗体下降能导致错误的结论, 即认为给6~7个月龄婴儿免疫就

有效。所以,由于预防麻疹方面没有一个完美的月龄⁽¹⁵⁾,究竟儿童什么时候免疫,必须根据不同月龄免疫后免疫应答反应决定。表1总结了有关不同月龄免疫应答反应现有的资料。这个表仅仅包括发展中国家应用进一步减毒活疫苗所作的研究的结果。遗憾的是很多发表的研究没有包括不同月龄的血清阳转率,仅仅用6~10月龄或8~12月龄当作一个单独组。这些材料不能用来确定不同月龄免疫应答反应的不同,所有不同的月龄的血清阳转率都有相当的变化。另外,在某些研究中低的血清阳转率也可能是由于检测抗体技术敏感性不够所致。例如,在一个研究中以测定补体结合抗体代替血凝抑制抗体⁽³⁾。某些儿童在有低水平的母体抗体存在情况下进行免疫可能也产生应答反应,但其产生的HI抗体低于那些没有母体抗体免疫的儿童^(8,6-18)。不敏感的测定HI抗体技术有可能遗漏一些血清阳转的人,在多数研究中,每一个月龄组中的儿童人数少,也是造成阳转率波动的原因。在这些研究中出现结果不同的原因可能包括其他因素如所用疫苗毒种和剂量的不同。

尽管有以上所说的条件限制,但从这些材料中仍能得出一些结论。在发展中国家多数的研究结果表明在9月龄或稍大于9月龄免疫时有最高的血清阳转率。美国、加拿大和意大利一致发现在9~11月龄时免疫血清阳转率低和免疫失败率高^(16,19-24)。为什么在发展中国家给一岁以下的婴儿免疫比发达国家给同样月龄的婴儿免疫所得的血清阳转率高,其原因还不清楚,推测,这种区别可能由于发展中国家在9月龄时婴儿的母体被动抗体水平低所致,这些婴儿也可能是从母亲获得较低的抗体,但这似乎也不象。另外,不太明确的一些遗传因素也可能解释为什么母体抗体很快消失,营养

表 1 麻疹疫苗免疫月龄的血清阳转率

参考文献	作者	国家	年 度	不同月龄血清阳转率(%)									
				5	6	7	8	9	10	11	12	≥13	
6	卫生部	肯尼亚	1977	60	90.3	66.6	100	92.5					100
66	医学研究中心 ^a	肯尼亚	1979	24—48	40	93	90	93	94	100	100		
7	Dick	南非	1975		23	45	57	86 ^b	71	86 ^b	80 ^b		
67	Burrowes	罗得西亚	1976 ^c		71.4			93.9					
31	泛美卫生组织和 卫生部	巴西象牙海岸 智利厄瓜多尔	1981 ^d		58.0	69.4	81.7	84.6	91.5	88.5	92.4		
28	McMurray	哥伦比亚	1979		71.1	87.4	85.3	85.0	88.8	89.3	85.7		
5	Hayden	肯尼亚	1972 ^c		98				100				
68	Hendrickse	尼日利亚	1968 ^c						95.7				
69	Breman	象牙海岸	1975			84.3				94.7			
70	Wallace	尼日利亚	1976 ^c										
71	Ruben	尼日利亚	1973			63.6		39.3—63.3					
40	King	坦桑尼亚	1978	0			50 ^c			89.4			
72	Hendrickse	尼日利亚	1966					86.7		83.3			
27	Westley	南非	1979			83							

注 a. 本研究的某些材料来自参考文献 6

b. 少于 10 个儿童

c. 某些儿童接受的减量的疫苗

d. 上一行血清阳转率结果是体重相当于同年龄的 ≥ 85% 的儿童
下一行血清阳转率结果是体重相当于同年龄的 < 85% 的儿童

不良或许更易于解释；事实上，营养不良的儿童为了选择性的保存他们自己的蛋白质，代谢了获得的母体抗体。虽然，营养不良与免疫应答反应有关（见Katz93页）可是给营养不良的儿童免疫麻疹疫苗是安全有效的⁽²⁵⁾。过去的一些研究有的报告⁽²⁵⁾，营养不良的儿童麻疹免疫后不能抗体阳转；有的报告可以产生正常水平的中和抗体但不能产生分泌性IgA抗体⁽²⁶⁾；有的报告营养不良的儿童比正常的儿童产生血清抗体慢⁽²⁷⁾。然而，总的应答反应与营养正常的儿童相比是相等的。其它的研究表明，营养不良的儿童可早在10月龄时对麻疹疫苗就可引起正常的应答反应⁽²⁸⁻³⁰⁾。遗憾的是大多数的研究没有作不同月龄的营养不良儿童与营养条件好的儿童血清学反应的比较。最近在拉丁美洲完成的一项研究指出⁽³¹⁾体重比相应月龄正常儿童的85%还轻的6—8月龄儿童，免疫后比那些体重正常的儿童的血清阳转率明显高。月龄体重并不是营养不良的最好标志，但是，这些资料有力地提出，营养不良似乎最能解释为什么在发展中国家一岁以内的婴儿可以产生较高的血清阳转率。

虽然，某些卫生人员不愿意对危险儿童进行免疫，但是没有证据表明一些轻的疾病干扰免疫应答反应，而且这些儿童并未因疫苗反应增加危险性^(32,33)，最近在Haiti完成的一项研究，对于急性呼吸道传染病、皮肤或肠道传染病的儿童进行麻疹免疫观察不同年龄的血清阳转率并未受影响（作者未发表的材料）。Wesley等⁽²⁷⁾报告为严重营养不良儿童免疫，除其中一名例外，其余都没有引起严重的合并症^(25,26,28,-30,34)。

对疫苗的最终的考核是疫苗能否保护个体不感染患病。多数的麻疹疫苗效果的研究表明给12个月龄儿童免疫，90%

或90%以上的儿童可以得到保护⁽³⁵⁾。而在美国所作的给12个月以下的儿童免疫的类似研究,发现保护率较低,这也符合前面所叙述的这个年龄组免疫所得的血清阳转率也低的情况^(23,36,37),发展中国家的研究已经证明了给8个月~6岁儿童进行麻疹疫苗免疫总的保护效果⁽³⁸⁾。然而,与较大月龄免疫的效果研究相比,作过对6、7或8个月龄免疫研究的人不多。在冈比亚作了给6~8月龄儿童免疫与给 ≥ 9 个月龄儿童免疫进行比较研究,发现6、8月龄免疫疫苗保护效果仅仅是37%,而 ≥ 9 月龄免疫者疫苗保护效果是89%⁽¹⁴⁾。**Brown**的研究表明在肯尼亚给6~9月龄儿童免疫,免疫失败非常普遍⁽³⁹⁾,然而这个研究没有明确这些不同月龄免疫儿童的百分比,因此,无法计算真正的保护效果,失败率也可能未必高于较大月龄免疫者。疫苗效果的研究可另外在那些很难或不可能抽血做血清学试验的人群中进行。

一些国家为解决一项接种出现的问题已经建议或开始施行两针免疫的方案⁽⁴⁰⁻⁴⁸⁾。第一针通常在6~8月龄时免疫,第二针在4~6个月以后。想象的是,第二针可使第一针免疫失败或没接受第一针免疫的儿童获得免疫。然而,已经观察到在6~9月龄接受麻疹免疫没有产生HI抗体的儿童对第二针可能仍然不引起免疫应答反应^(49,50),同一个作者认为第一针封闭了第二针免疫应答反应,使这些儿童成为自然麻疹的易感儿。用更敏感的血清学技术检测表明这些儿童具有低水平的中和抗体。但不知道这种低水平的抗体能否提供抵抗麻疹的巩固的免疫。在美国只给那些在9—12个月龄进行初免的儿童再免疫,这种方法可以明显增加能抵抗自然麻疹的儿童百分比^(19,21,49)。(Heymann和Nolan未发表材料)

捷克斯洛伐克实施二针免疫的方案已取得显著的成效,

当地麻疹的传播至少连续 8 个月被消除了⁽⁴²⁾。同样的，在哥斯达利加广泛的实施一针免疫方案之后，又实行了二针免疫方案，也显著的降低了麻疹发病率⁽⁴⁷⁾。然而实施二针免疫方案还存在几个潜在的问题。由于实行二针免疫方案，如果第一针是为只能有 30~70% 发生免疫应答的年龄组儿童免疫的话，结果免疫保护水平降低，同时也浪费了疫苗。而且在 6—8 月龄时免疫由于免疫失败率高，致使社会上的某些家庭怀疑疫苗免疫规划和降低接受免疫的热情。已发现随年龄增长而减少了接受免疫的人数的情况。因此，某些儿童在一岁以后可能不接受第二针免疫。从象牙海岸扩大免疫规划 (EPI) 总结的材料可以看出，仅有 26% 小于 9 个月龄 免疫的儿童接受推荐的第二针免疫，大多数的儿童都是在 24 个月以后才接受第二针免疫。(1979 年象牙海岸在 Adidjan 作的免疫评价)，这个材料使象牙海岸改变了政策，即在 9 个月时实行一针免疫。

某些研究人员提出麻疹的免疫力在若干年之后即衰退^(17,51—56)，Krugman 的研究表明麻疹疫苗免疫后血清阳转的儿童在几年后 36% 具有 $<1:8$ 的 HI 抗体⁽⁵⁷⁾ 然而，所有的儿童都具有中和抗体并且在再免疫后都产生二次抗体应答 (加强反应)。Krugman 的结论是这些儿童在再免疫前都具有抵抗自然麻疹的抵抗力。他的结论与其它研究人员正好相反，其它人则认为这些免疫过的儿童可能对麻疹是易感的。虽然，某些研究人员对再免疫提出了疑问⁽⁵⁸⁾，然而这种再免疫的方案对易感的或已有免疫力的儿童都是安全的^(17,51,52,59)。已经证明某些免疫过的儿童当他们暴露于自然麻疹时即产生临床麻疹并产生二次抗体应答^(53,54)。有些研究人员观察到在免疫过的儿童中产生温和的麻疹 (轻

型) (53,60,61)。有人观察到一个免疫后血清阳转的儿童当他暴露自然麻疹时引起轻型麻疹并具有二次抗体应答。(K. Herrmann个人通信)中国的学者报告了在免疫后血清阳转的儿童中,经过六年之后在一次暴发流行时,有22名儿童发病⁽⁴⁶⁾。上述这些材料提出在疫苗免疫后若干年某些儿童抗体可能消失。小于1岁时免疫的儿童比 ≥ 12 个月免疫的儿童产生的抗体低,可能正是这些儿童在几年后抗体丢失。假如确实存在抗体消失的话,用一针免疫方案消除麻疹的规划即成为问题。在发展中国家,重要的问题是在二岁以内发生的严重麻疹,当务之急的是控制麻疹而不是消除麻疹。如果免疫过的儿童在较大年龄时患麻疹,可能很少产生象婴儿患麻疹所引起的严重的合并症。因此,免疫衰退对于防止婴幼儿严重的发病率和死亡率来说不算一个重要问题。如果有进一步的材料支持消除麻疹的可能性和证明存在免疫衰退的话,那么,在较大年龄就需要考虑再免疫问题。

如果儿童体内尽管存在母体抗体,还能有效地免疫以抵抗麻疹的话,这样上面讨论的问题就解决了,Sabin等的初步材料⁽⁶²⁾提出用人二倍体细胞制备的疫苗气雾免疫有可能达到上述目的。他们发现给4—6月龄的墨西哥儿童免疫,86—100%的免疫儿童产生HI抗体。与此相反,用标准的进一步减毒活疫苗皮下免疫的相似月龄儿童仅有39%产生HI抗体。假如这种疫苗在其它的研究中证实有效的话,在发展中国家根除麻疹有可能成为一个实际的目标。

扩大免疫规划涉及的问题

给6—12月龄进行麻疹免疫血清阳转率是变化不定的,

因此，想为所有国家只推荐一个接种麻疹疫苗的年龄是不可能的。现有的资料支持当前推荐的在多数发展中国家实行9个月龄的一针免疫方案。然而，这并不排除卫生人员给营养不良的6—8月龄儿童进行免疫，因为这些儿童一旦感染自然麻疹即有发生合并症的危险，而且这些儿童在9月龄时可能不回来接受麻疹免疫，如果这些儿童确实能再回来，则在9月龄之后越快接受第二次免疫越好。

应收集每个国家的一岁以内不同月龄麻疹发病专率。根据这个资料以及各该国的血清阳转率材料，就可以修改上述推荐的常规免疫月龄。一般来说，应尽量减少由于免疫月龄太小引起的免疫失败率，以保持公众对免疫规划的支持和信心。

对于大多数开始麻疹免疫规划的国家来说，血清学研究的代价似乎太高，因此应尽快搞清楚在一岁以内影响不同血清阳转率的因素。

由于很多儿童只有在他们患病时才被带到诊所去，因此，应利用这机会给他们进行麻疹疫苗免疫（同时给其它的疫苗）Wesley等人⁽²⁷⁾推荐对住院的营养不良儿童注射免疫球蛋白（丙种球蛋白）以防止他们感染麻疹，但是，这在很多情况下是不现实的，而麻疹疫苗对预防麻疹是更有效的⁽⁴⁷⁾。

常规的麻疹免疫方案应针对那些由于感染麻疹而极有可能患合并症的婴幼儿。在许多发展中国家，大多数三岁以上的儿童都已患过麻疹，给这些人进行免疫是浪费资源⁽⁶³⁾。麻疹的合并症最容易发生在二岁以内儿童，因此，在多数的发展中国家应尽量不要给三岁以上的儿童进行免疫是有根据的。如果有资料证实年龄较大的麻疹易感儿占百分比明显增