

有关麻疹免疫接种的几个问题

郭茂福 何南祥

(浙江医科大学传染病研究室, 杭州)

目前, 世界各地已普遍采用麻疹免疫接种的方法, 并收到了显著的效果。美国从 1963 年批准使用麻疹疫苗以来, 现在麻疹病例数已减少 90% 以上, 麻疹后脑炎病例也相应减少。然而也还存在着一些问题, 主要表现在局部地区还有麻疹暴发^[1]。引起暴发的原因何在? 是否与接种后历时较久、抗体下降有关? 接种麻疹活疫苗以后是否需要再免疫? 都有待探讨。我国普遍接种麻疹活疫苗已有十年历史, 目前也遇到了同样问题。因此, 有必要将国外学者对这些问题的看法作一介绍, 以资借鉴。

局部地区还有麻疹暴发

在过去 4—5 年内, 美国个别地区的青年及儿童中还有麻疹暴发, 大部分发生在未曾免疫过的小儿中。突出的例子是 1975 年上半年, 美国加利福尼亚州有两个地区共报告 1181 例麻疹, 而在 1974 年的同期则仅 37 例。在美国其它州中, 也曾有类似的暴发^[2,3]。在 Dakota 印第安人居住地区, 还曾发生一次严重的麻疹流行^[4], 各年龄组的总发病率为 0.9%, 而 7 岁以下儿童的发病率竟高达 4.29%。

一、地区性暴发受害者的分析^[5]

受害者包括下列几部分人:

(一) 过去未患麻疹、也未曾用减毒麻疹活疫苗接种者。

据统计^[1,2], 在 1974 年, 美国 1 至 13 岁的儿童有麻疹免疫接种史的只有 67.8%。最近进

行的免疫学调查^[1], 也发现在 1—4 岁的儿童中, 约有 35% 的人尚未进行免疫接种。这些有易感性的人群, 已足以使麻疹呈周期性暴发。

(二) 过去曾接种过灭活麻疹疫苗、或接种灭活疫苗后不久就再接种麻疹活疫苗者。

由于灭活疫苗存在着种种缺点, 现已少用。然而在西德及瑞典, 于接种活疫苗以前仍大规模使用灭活疫苗^[6]。据说这样做, 并无不良反应, 且能减少活病毒繁殖时所引起的临床症状, 并使中和及血凝抑制抗体的反应加强。

(三) 接种过减毒麻疹活疫苗(并用免疫血清球蛋白或否)而接种时年龄还不满周岁者。

国外接种麻疹活疫苗定在 12 个月龄时进行, 是因为 1965 年 Krugman 等发现在 11 个月龄时的婴儿中还有 8% 的人含有由母体转移的麻疹血凝抑制抗体, 而在 12 个月龄的婴儿中即未检得。然而在 12 个月龄时免疫接种的人中, 后来仍有麻疹病例发生。最近, Yeager 等^[7]的一个重大发现, 是在 12 个月龄时免疫接种过的儿童中, 以后有 14.6% 的人不能检出血凝抑制抗体(即滴度 $<1:4$), 而在 13 个月龄或更大时免疫接种的, 则以后血凝抑制抗体 $<1:4$ 者仅 5.2%。他们的研究结果, 已由另三组研究者证实^[1,5]。美国有关机构审查了这些发现, 建议在麻疹不流行的地区, 将婴儿的麻疹免疫接种推迟到 15 个月龄左右时进行。但在麻疹暴发时, 则 6 个月龄以上的婴儿即应随时接种麻疹疫苗。鉴于 Krugman 最近发现 6 个月龄以上的婴儿已有 28% 缺乏保护性抗体^[7], 此项应急接种颇有必要。但在婴儿达 15 个月龄以后, 必须再次接

种。

关于母体抗体及在接种麻疹疫苗时并用丙种球蛋白对免疫反应的影响,最近也有一些新的报道^[7,8]:

1. 母体抗体高时,婴儿免疫易遭失败。Yeager 等^[7]曾在 11—13 个月龄时免疫接种后血凝抑制抗体 $<1:4$ (即免疫失败)的 8 名儿童之母亲进行检查,发现其抗体的几何平均滴度 (GMT) 为 $1:108$,而免疫成功的 11 名儿童的母亲之抗体 GMT 则仅 $1:39$ 。说明在母体抗体高、最近又无麻疹流行的地方,推迟免疫接种更有意义。

2. 在 7—12 个月龄时进行麻疹免疫接种者,早产儿易获成功。Wilkins 等^[7,8]曾观察到,给 7—12 个月龄的早产儿及足月儿接种麻疹疫苗时,早产儿血清阳转率较高。这是因为早产儿中原来的抗体水平较低,故消失也较早。但在 13 个月龄或更大时进行免疫接种,早产儿的血清学阳转率 (90.9%) 反而略低于足月儿的血清学阳转率 (93.5%)。

3. 长期进行麻疹免疫接种后,母体的抗体水平下降。由于十多年来广泛应用麻疹疫苗以致麻疹病例急剧减少,母体中的抗体水平也已有所下降。因此,最近几年以来麻疹免疫成功的百分率较高的情况,也可用来自母体抗体的干扰较少加以解释。

4. 母亲是否患过自然麻疹,对麻疹免疫接种有影响。已经证明,在幼年时曾接种过麻疹疫苗而未患自然麻疹的妇女所生的婴儿接种麻疹疫苗时,可在月龄较少时即获得成功。这是因为接种麻疹疫苗后所产生的抗体滴度较患自然麻疹后为低,故在较短期间内即趋下降。

5. 接种麻疹疫苗时并用丙种球蛋白对免疫反应有影响。最近 Yeager 等^[7]的实验结果表明,不到 13 个月龄的儿童,在接种减毒麻疹活疫苗 (Edmonston B 株麻疹活疫苗) 时并用丙种球蛋白 (0.22 毫升/公斤),可导致免疫失败 (即接种后没有 $1:4$ 或更高滴度的麻疹血凝抑制抗体长期存在),而在 13 个月龄或更晚一些免疫的儿童,则并用上述剂量的丙种球蛋白,并不会影响免

疫效果 (以后血凝抑制抗体滴度 $<1:4$ 者,并用丙种球蛋白者为 6.7%,不并用者为 7.5%)。

(四) 过去接种进一步减毒的麻疹活疫苗,例如 Schwarz 疫苗时,曾并用一剂免疫球蛋白 G,而该项剂量原来是准备与反应较大的减毒麻疹活疫苗例如 Edmonston B 疫苗并用者^[1]。

(五) 所用的麻疹活疫苗冷藏不当,或曾与光或热过分接触,以致疫苗失效者^[9,10]。

不过,即使在合适的条件下进行免疫接种,也有 5% 左右的受接种者不产生麻疹抗体,这叫作“原发性”免疫失败^[9]。

二、地区性暴发的特点

局部地区麻疹暴发的特征是大部分发生在未曾接种麻疹疫苗的儿童中,发病者的年龄较高。Rand 等^[2]曾对加里福尼亚州几个时期内麻疹病例的年龄分布进行分析,发现自 1964 年以来,5—9 岁组的病例率有明显减少,而向 10—14 岁组转移,并证明有统计学意义。麻疹的发病高峰由学龄前转移到青春期,是一个引人注意的变化,在这些对麻疹有易感性的青年中,有许多是由各种原因而致免疫失败的,只是因为社会上的麻疹控制得好,才使他们在幼年时免于得病,但在以后与麻疹病人接触时仍可得病。

值得注意的是美国旧金山 Bay 地区 1975 年麻疹暴发时,成年人也有罹患麻疹的^[2],最大的达 54 岁。又在 4 名有并发症的成年病例中,有 2 名曾接受免疫抑制化学疗法的,都死于巨细胞肺炎。这 4 例成人麻疹的发疹都不典型,确诊系借助特异的病毒学及免疫血清学技术。

三、对麻疹有易感性的人群占多少比例时可造成流行?

在加里福尼亚局部地区麻疹暴发时^[2],现在还不能查明有多少病人是已经免疫过的。不过,根据以往的经验,有 80% 的儿童曾在 1 岁或稍大时免疫过的学校中,仍可发生麻疹流行。在另几次麻疹暴发中,已经免疫过的儿童在总病例中也占相当大的比率^[2,11]。

检测人群对麻疹的易感性,通常用血凝抑制试验。过去作调查时,血清的稀释度常从 1:10 开始^[9]。然而将所谓试验阴性(即滴度 <1:10)的血清改用 1:2 稀释开始再作血凝抑制及中和试验时,则可发现真正没有抗体,即血凝抑制抗体及中和抗体都 <1:2 的只是极少数。这一观察结果颇为重要,因为最近的资料表明,只要能检出一点麻疹抗体,似即表示对麻疹具有免疫力^[1]。故过去一些血清学调查采用 1:10 稀释,往往错误地认为在人群中存在着非常多的易感者。

四、地区性麻疹暴发是否与抗体下降有关?

有人发现,以往曾经免疫接种的儿童患麻疹时,大多只见 IgG 升高,与回忆性反应相同^[2,12],表明系由于免疫成功以后抗体下降而受感染。但 Yeager 等^[7]进行的研究中,则未能找到初次免疫成功以后抗体又降至 1:4 以下的证据。因此,他们认为接种麻疹疫苗以后抗体滴度 <1:4 的,大部分可能是由于免疫失败所致。

因免疫失败而发生初次感染时,患者血清中应含有 IgM。

区别 IgM 和 IgG 的方法,常用的是二巯基乙醇(2-ME)试验^[12],而 Ankerst 和 Yeager 等^[7,13]则发现血清用 Cowan 株葡萄球菌吸收以后,能除去 IgG 而留下 IgM 或 IgA,可借以区别原发的及继发的反应。此法简单可行, Ross 等^[14]亦曾采用。

关于非典型麻疹

非典型麻疹一词,原系用于描述以往曾接种过麻疹死疫苗的儿童患自然麻疹时的临床表现^[15,16]。但据报道^[9],曾用减毒麻疹活疫苗免疫的人以后再患麻疹时,也可发生相似的病情,惟较轻。最近 Weiner 等^[3]报告的青春期麻疹病例中,有两例的临床所见与非典型麻疹相符,此两例病人都曾注射过二剂死疫苗。

非典型麻疹虽有其临床特点,但面临具体病例时往往难予确诊。最可靠的途径须依赖特

异的病毒学及血清学诊断^[2,16]。本病易与风疹混淆,如能找到传染源,可与患者同样采取急性期及恢复期血清,同时检测麻疹及风疹的抗体。如两人对麻疹的补体结合抗体均见有诊断意义的升高,而对风疹的血凝抑制抗体则保持恒定,即可诊断为麻疹。又最近 Gerna 等^[17]报道,用免疫过氧化酶技术检测风疹抗体,方法简单,而灵敏度与血凝抑制及间接荧光抗体技术相等。

关于再免疫问题

一、再免疫是否必要?

近年来,由于活病毒疫苗(包括麻疹、风疹及腮腺炎疫苗)的应用逐渐增多,已提出了是否必需再免疫的问题。Bass 等^[9]证明,接种麻疹疫苗后的抗体水平随着接种后间隔时间的加长而下降。在接种后 8 年以上时,血凝抑制抗体消失(即 <1:2)者已增至 27.5%。他们还证实,在再免疫时能引起抗体显著上升的人逐年增多。在 8 年多前接种过疫苗的人中已增至 38%。原来抗体滴度低的,再免疫后有显著升高者较多。而原来抗体滴度 >1:10 的,及曾患自然麻疹而且在接种疫苗前有中和抗体的,则再免疫后血凝抑制抗体均无显著升高,表明有坚强持久的免疫力。因此,他们认为宜在初次免疫接种后 4—6 年进行加强免疫。然而另外一些学者则认为可能不需要,理由是:

1. 活病毒疫苗中,除天花以外,黄热病疫苗及灰质炎疫苗都未肯定必需再免疫^[18]。

2. 如果只根据抗体的滴度低,及再次注射疫苗后能引起抗体滴度上升,就认为是应该进行再免疫的理由,那是有问题的。因为这两种情况,都未必就意味着对临床感染有易感性^[18]。在 Krugman^[5]的述评中提到的两项已观察 15 年的研究,也支持这种看法。其中的一项研究,是在偏僻的集体机构内进行的,那里的人除患自然麻疹者外,所有易感儿都已用减毒麻疹活疫苗(并用丙种球蛋白或否)或进一步减毒的麻疹活疫苗免疫。自 1963 年底以来,麻疹即已在该地区绝迹。在用进一步减毒的麻疹活疫苗

(Schwarz 株)免疫的一组中,有 7 名免疫成功的儿童在 12 及 14 年后已不能检出抗体(即滴度 $<1:2$),当再给他们接种一剂减毒麻疹活疫苗时,也出现加强反应。然而所有 7 名儿童都未发热,也不出现症状。证明对麻疹仍有免疫力。

另一项研究是在人口众多的地区进行的。观察对象是家居儿童。在接种进一步减毒的麻疹活疫苗以后,在学校或家庭内与麻疹有反复接触的机会,在 14 年随访期中,也无一例麻疹发生。值得注意的是这些家居儿童麻疹血凝抑制抗体的 GMT,比上述偏僻地区集体机构内的儿童要高 4 倍(接种后 14 年分别为 1:32 及 1:8),而且在免疫接种后 14 年,还有 99% 的儿童能检出抗体,这无疑是由于反复再感染所致。这些已届青春期的儿童,在 1976 年该地区麻疹暴发时都仍然得到保护。

3. Linnemann 等^[18]还提到以往在黄热病疫苗中曾污染肝炎病毒及禽白血病病毒、和灰质炎病毒中污染猴病毒 40 的经验教训,而最近在活病毒疫苗中又发现有噬菌体。因此,认为在确定是否需要“再免疫”时,应持慎重态度。然而 Krugman^[1]则认为过去已接种过麻疹疫苗、或已自然免疫的人进行再免疫时,并未见到有害的作用,故免疫史可疑时,可再接种一次。至于所谓亚急性硬化性全脑炎可能与对已有免疫力的人接种疫苗有关的推测,已查明并无根据。

二、哪些人需要再免疫?

上述资料表明,对于免疫已获成功的人,似不必急于进行再免疫。但对于抗体非常低的儿童,仍有必要用标准的血凝抑制试验,查明其与易感性的关系。

目前认为必须再免疫的人有:

1. 未满周岁时就接种麻疹活疫苗者。
2. 因种种原因而致免疫失败者。

3. 过去曾用灭活麻疹疫苗接种者。他们之中,有 2/3 的人被认为易患非典型麻疹,故也应再用减毒麻疹活疫苗免疫^[16]。

小 结^[1,18]

从目前的情况看来,适当使用现在能够得到的进一步减毒的麻疹活疫苗,即有可能防止麻疹暴发。为了达到这个目的,必须使大量 15 个月龄的儿童得到免疫,对于初次免疫失败的人则必须进行再免疫。对于有关的问题,还须继续进行研究。

参 考 文 献

- [1] Krugman, S.: *J. Pediatr.*, 90:1, 1977.
- [2] Rand, K. H. et al.: *J. A. M. A.*, 236:1028, 1976.
- [3] Weiner, L. B. et al.: *J. Pediatr.*, 90:17, 1977.
- [4] McCornick, J. B. et al.: *J. Pediatr.*, 90:13, 1977.
- [5] Krugman, S.: *J. A. M. A.*, 37:366, 1977.
- [6] Norrby, E. et al.: *J. Infect. Dis.*, 132:262, 1975.
- [7] Yeager, A. S. et al.: *J. A. M. A.*, 237:347, 1977.
- [8] Wilkins, J. et al.: *Amer. J. Dis. Child.*, 123:190, 1972.
- [9] Bass, C. J. W. et al.: *J. A. M. A.*, 235:31, 1976.
- [10] Lerman, S. J. et al.: *J. A. M. A.*, 216:1311, 1971.
- [11] Linnemann, C. C.: *Amer. J. Epidemiol.*, 97:365, 1973.
- [12] Linnemann, C. C. et al.: *J. Pediatr.*, 82:798, 1973.
- [13] Ankerst, J. et al.: *J. Infect. Dis.*, 130:268, 1974.
- [14] Ross, L. R. et al.: *J. Pediatr.*, 90:156, 1977.
- [15] Brodsky, A. I.: *J. A. M. A.*, 222: 1415, 1972.
- [16] Haas, E. J. et al.: *J. A. M. A.*, 236:1050, 1976.
- [17] Gerna, C. et al.: *J. Infect. Dis.*, 133:469, 1976.
- [18] Linnemann, C. C.: *J. A. M. A.*, 235:63, 1976.