

傷寒副傷寒甲乙菌苗注射前後 抗體與反應的關係*

丁鳳華 高潤泉 蔣豫圖

(中國醫學科學院衛生學系)

注射傷寒、副傷寒甲、乙(三聯)菌苗後,常發生較強的全身和局部反應。發生強的反應與機體產生抗體的關係如何,文獻上報告不多。1941年 Felix 氏^[1]的報告中曾提到有些學者認為注射傷寒、副傷寒甲、乙菌苗後發生強反應,能增加抗體的產生。他引證了1926年法國學者 Ramon 氏在馬身上所作的實驗:用人工的方法在馬的注射局部造成一個無菌的膿腫以增加反應。他又引證了1940年 Bensted 氏的發現:當人被注射傷寒、副傷寒甲、乙菌苗後,發生強反應,在短時期內有時可刺激機體產生一定量的 Vi 抗體。爲了證實上述的主張, Felix 氏同時也分析了 70 名接受傷寒、副傷寒甲、乙菌苗者在注射後發生的全身和局部反應與 Vi 抗體的關係,但未能證實該抗體與反應有何關係。

爲了解答這個問題,我們分析了 318 名受注射者在注射前原有保護抗體與反應的關係,及注射後機體增加的保護抗體與反應的關係,現將結果報告如下。

材 料 與 方 法

1. 對象:所有接受三聯菌苗注射的人都是新入伍的士兵,他們大部分來自農村,年齡在 18—20 歲之間。在注射菌苗前每人都經過健康檢查並通過詢問知道他們以往未曾接受過三聯(或四聯)菌苗注射或患過類似傷寒、副傷寒的熱性病。發現可疑者,不作本次研究的對象。

2. 菌苗:三聯菌苗是衛生部生物製品研究所 1956 年 2 月第 140—3 批出品。其中每毫升含傷寒桿菌 5 億、副傷寒甲、乙桿菌各 2.5 億。

3. 注射劑量和方法:每人注射 3 次,每次間隔 7—10 天(有少數人因注射前體溫高於 37.4°C 推遲注射,所以間隔時間有 10—14 天的)。所有接受注射者共分為三組:皮下全量(0.5、1.0、1.0 毫升),皮下半量(0.25、0.5、0.5 毫升)和皮內(0.1 毫升 3 次)。注射部位,皮下注射的二組是在左臂三角肌下部和左肩胛骨內下側。皮內組是在左前臂屈部上中 1/3 交界處。分組的方法,第一次注射是接受注射者各單位先後進入注射地點的次序,在同一班、排內三組都有,並無選擇性。第二、三次注射的組別同第一次。

4. 檢查反應:按體溫上升的程度不同分為強、中、弱三種反應。強反應是體溫超過 38.5°C,中反應是 37.5—38.5°C,弱反應是 37.1—37.5°C。局部反應按照紅腫及浸潤的

1957 年 3 月 15 日收到。

* 本報告是衛生部生物製品委員會關於傷寒菌苗研究工作中的一部分。

面積計算;檢查反應的方法是在注射後經 24 小時每人測量體溫及局部紅腫和浸潤。體溫用攝氏口表,局部反應用公尺量最長和最短的直徑,然後計算其面積。

5. 保護效價的測定*: 從 318 人抽血作保護效價的測定,每人抽血 2 次;第一次在第一次注射前一天,第二次是在第三次注射完畢後的第 14 天。抽血的次日分離出血清測定效價。保護效價的測定方法詳見另一報告^[2]。

6. 按照 Reed 氏和 Muench 氏^[3]的方法,將每個人注射前後所測得的,由於各絕對致死量的傷寒菌而造成的小白鼠死亡數和生存數累積起來。在累積時有一假定,即若一組小鼠在某絕對致死量生存時,比它小的絕對致死量,也將生存。若一組鼠在某絕對致死量死亡時,則比它大的絕對致死量也死亡。所以累積時生存數是自大的絕對致死量往小的絕對致死量累積,死亡數是從小的絕對致死量往大的累積。然後計算死亡的百分比,再求出 0.2 毫升血清保護 50% 小白鼠抵抗傷寒菌液的絕對致死量(以後簡稱保護抗體滴度)。

分析不同注射途徑和劑量,在注射後機體所產生的保護抗體的滴度,與反應的關係是先求各組保護抗體的平均滴度及標準差,然後與各組反應的情況比較,用 χ^2 試驗測定其差別是否有顯著性。

分析的結果

(一)注射前原有保護抗體與反應的關係

1. 注射前原有保護抗體與全身反應的關係:

注射三聯菌苗全身反應主要是表現在體溫的上昇。用 3 次注射後,其中體溫最高的一次,作為反應的分類。

從表 1 可見注射前原有保護抗體滴度與體溫反應是沒有關係的($.50 > P > .30$)**。同樣的,從皮下全量、半量及皮內三組的分析也是沒有關係(皮下全量組 $.50 > P > .30$,

表 1 注射前原有保護抗體滴度與反應的關係

| 反 應 | | 抗 體 | | 0—0.5 | 0.5—1 | 1—1.5 | 1.5—2 | 2 以 上 | 總 計 |
|--------|----------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| | | 人 數 | 滴 度 | | | | | | |
| 全身反應 | 中 強 | | | 37 | 18 | 12 | 11 | 14 | 92 |
| | 弱 無 | | | 74 | 58 | 37 | 36 | 21 | 226 |
| | 合 計 | | | 111 | 76 | 49 | 47 | 35 | 318 |
| 局部紅腫反應 | 2 平方厘米以上 | | | 87 | 59 | 38 | 33 | 27 | 214 |
| | 2 平方厘米以下 | | | 24 | 17 | 11 | 14 | 8 | 74 |
| | 合 計 | | | 111 | 76 | 49 | 47 | 35 | 318 |
| 局部浸潤反應 | 1 平方厘米以上 | | | 17 | 17 | 12 | 17 | 2 | 65 |
| | 1 平方厘米以下 | | | 8 | 12 | 5 | 10 | 2 | 37 |
| | 合 計 | | | 25 | 29 | 17 | 27 | 4 | 102 |

* 保護效價的測定工作是中央衛生部生物製品檢定所、衛生部生物製品研究所、上海生物製品研究所的工作同志們共同進行的。

** $P =$ 機率, $.50 > P > .30$ 即機率小於 0.5 而大於 0.3, 以後同。

皮下半量組 $.30 > P > .10$, 皮內組 $.90 > P > .70$)。

2. 注射前原有保護抗體與局部紅腫及浸潤反應的關係:

注射後局部紅腫反應和浸潤反應以面積來分組: 紅腫分爲 2 平方厘米以上及 2 平方厘米以下兩組。浸潤分爲 1 平方厘米以上及 1 平方厘米以下兩組。同樣以 3 次注射後最大的面積的一次作反應的分類。浸潤反應僅皮內組有此反應, 故只測定 102 人。

從表 1 可以看到, 原有保護抗體的滴度, 與局部紅腫和局部浸潤反應是沒有關係的 ($.90 > P > .70$, $.70 > P > .50$)。

從皮下全量、半量及皮內三組的分析來看, 保護抗體滴度與局部反應是沒有關係的 (皮下全量組 $.90 > P > .70$, 皮下半量組 $.90 > P > .70$, 皮內組 $.90 > P > .70$)。

(二) 注射後保護抗體滴度的增加與反應的關係

1. 注射後保護抗體滴度的增加與全身反應的關係:

注射後增加的保護抗體滴度是以注射後機體產生的保護抗體滴度減去注射前原有的保護抗體滴度而得到的。

從表 2 可以看到, 注射後增加的保護抗體的滴度與全身反應也是沒有關係的 ($.50 > P > .30$)。

從皮下全量、半量及皮內三組的分析結果同樣的也是沒有關係的 (皮下全量組 $.90 > P > .70$, 皮下半量組 $.70 P > .50$, 皮內組 $.70 P > .50$)。

表 2 注射後保護抗體滴度增加與反應的關係

| 反 應 | 抗 體 | | 滴 度 | | | | | | | | | | 合 計 | |
|-------------------|----------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|------|
| | 中 | 強 | 0—0.5 | 0.5—1 | 1—1.5 | 1.5—2 | 2—2.5 | 2.5—3 | 3—3.5 | 3.5—4 | 4—4.5 | 4.5—5 | | 5 以上 |
| 全 身 反 應 | 中 | 強 | 10 | 9 | 6 | 11 | 13 | 10 | 3 | 4 | 10 | 6 | 10 | 92 |
| | 弱 | 無 | 30 | 20 | 30 | 25 | 26 | 19 | 19 | 12 | 17 | 8 | 20 | 226 |
| | 合 | 計 | 40 | 29 | 36 | 36 | 39 | 29 | 22 | 16 | 27 | 14 | 30 | 318 |
| 局 部 紅 腫 反 應 | 2 平方厘米以上 | | 27 | 20 | 26 | 28 | 33 | 19 | 15 | 13 | 17 | 10 | 24 | 228 |
| | 2 平方厘米以下 | | 13 | 9 | 10 | 8 | 6 | 10 | 7 | 3 | 10 | 4 | 6 | 90 |
| | 合 | 計 | 40 | 29 | 36 | 36 | 39 | 29 | 22 | 16 | 27 | 14 | 30 | 318 |
| 局 部 浸 潤 反 應 | 1 平方厘米以上 | | 9 | 4 | 10 | 8 | 6 | 5 | 6 | 2 | 5 | 1 | 7 | 63 |
| | 1 平方厘米以下 | | 6 | 4 | 3 | 7 | 5 | 6 | 1 | 3 | 2 | 2 | | 39 |
| | 合 | 計 | 15 | 8 | 13 | 15 | 11 | 11 | 7 | 5 | 7 | 3 | 7 | 102 |

2. 注射後增加保護抗體滴度與局部紅腫和局部浸潤反應的關係:

從表 2 可見, 注射後增加保護抗體滴度與局部紅腫和浸潤反應也是沒有關係的 ($.50 > P > .30$)。

分析皮下全量、半量及皮內三組局部反應與增加保護抗體滴度的結果, 同樣證明它們之間是沒有關係的 (皮下全量組 $.30 > P > .10$, 皮下半量組 $.30 > P > .10$, 皮內組 $.50 > P > .30$)。

3. 注射途徑與劑量的不同所增加保護抗體滴度與反應的關係：

從表 3 各組的血清保護抗體滴度可以看出它們之間的差別在統計學上是不顯著的，反應方面差別是顯著的。所以不同劑量(全量與半量)與注射途徑(皮下與皮內)所產生保護抗體滴度的增加與反應亦可以從這方面間接證明它們之間是沒有關係的。

表 3 三組注射後保護抗體滴度增加與全身和局部反應的關係

| 組別 | 檢 查 人 數 | 保護抗體 平均滴度 | 體溫反應 | | 局部紅腫反應 | | | | 局部浸潤反應 | | | | 淋巴腺或淋 巴管發炎 | |
|------|------------------|--------------|------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|---------------|------|
| | | | 中 強 | | 2 平方厘米 以上 | | 2 平方厘米 以下 | | 1 平方厘米 以上 | | 1 平方厘米 以下 | | 人數 | % |
| | | | 人數 | % | 人數 | % | 人數 | % | 人數 | % | 人數 | % | | |
| 皮下全量 | 106 | 2.64±0.77 | 44 | 41.5 | 90 | 84.9 | 16 | 15.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 63 | 58.4 |
| 皮下半量 | 110 | 2.47±0.15 | 30 | 27.2 | 64 | 58.1 | 46 | 41.8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 44 | 40.0 |
| 皮內組 | 102 | 2.29±0.15 | 18 | 17.6 | 74 | 72.5 | 28 | 27.4 | 63 | 61.7 | 30 | 38.2 | 53 | 51.9 |
| 總計 | 318 | | 92 | 28.9 | 243 | 76.4 | 93 | 29.2 | 63 | 19.8 | 39 | 12.2 | 160 | 50.3 |

討 論

在各種常用的預防注射菌苗中，以傷寒、副傷寒甲、乙菌苗注射入體後，發生較大的全身和局部反應。對於注射三聯菌苗後發生強反應與機體產生抗體的關係問題，各國學者尚未獲得統一的認識。從這次分析的結果來看：

(1) 所有接受三聯菌苗注射者，發生全身和局部反應與注射前機體原有保護抗體滴度是沒有關係的。

(2) 注射菌苗後，機體增加的保護抗體滴度不僅與全身反應(體溫)沒有關係，而且與局部紅腫和浸潤反應都是沒有關係的。

上述的結果是與 Felix 氏所分析 70 名接受傷寒、副傷寒甲、乙菌苗注射者，在注射後發生的強反應與 Vi 抗體沒有關係的結果是一致的。所不同者，本次分析的抗體是保護效價，而 Felix 氏用凝集效價。

(3) 從注射劑量的大小(皮下全量與半量)所產生保護抗體滴度來看，不同劑量的三聯菌苗注射後所產生的保護抗體與反應並不是成比例的。這與 1947 年 Luippold 氏^[4]所得皮下注射修訂量(0.5, 0.5, 0.5)比全量(0.5, 1.0, 1.0)的保護效價為低，而反應則相反，這一結果是一致的。

(4) 從不同注射途徑(皮下與皮內)所產生的平均保護抗體滴度來看；皮下與皮內組的差別並不顯著，但反應方面的差別却顯著。1945 年陳少伯等^[5]所報告對 20 人進行皮內注射一次(0.1 毫升)與皮下一次(0.5 毫升)凝集試驗的結果，證明凝集效價是相似的。後來他又報告了皮內 2 次(0.1 毫升)、皮下 2 次(0.5 毫升及 1.0 毫升)及皮下 3 次(0.5、1.0、1.0 毫升)的結果，證明皮內組較皮下組(不論 2 次或 3 次)凝集效價為高，這些事實足以證明皮內注射量僅及於皮下量的 1/5 至 1/12 而凝集效價相等。但是皮內注射組的全身和局部反應都較皮下組為輕而少。1956 年史鵬達^[6]氏報告在 112 人中進行濃縮 10 倍之傷寒、副傷寒甲、乙菌苗皮內注射與另一組同樣人數的皮下注射作對照，兩組凝集效價的增加率和平均增加滴度無顯著的區別，但皮內組的反應比皮下組少。他們所做的結果，與我們這次

分析的結果是相同的。所以從不同的注射途徑所產生的保護抗體滴度與反應，可以間接看出，它們之間也是沒有關係的。

因此，根據三聯菌苗注射後所產生保護抗體與反應關係的分析結果，我們認為三聯菌苗注射前原有的保護抗體和增加的保護抗體，與全身反應和局部反應都沒有關係。有的學者認為注射三聯菌苗後，局部及全身反應較大則產生的抗體較多。這種說法的證據是不夠的。

注射三聯菌苗後發生強反應與什麼有關係呢？根據 Н. В. Сергеев 及 Д. Т. Липницкий^[7] 報告用溴劑、咖啡因和匹拉米凍試驗的結果指出反應與中樞神經的興奮和抑制的關係。因此反應是否與當時人的神經活動有關，尚須進一步的研究。

結 論

1. 本文分析了 318 名接受三聯菌苗者注射前和注射後的保護抗體與全身和局部反應的關係。
2. 注射三聯菌苗後所發生的全身和局部反應與機體注射前原有保護抗體和注射後增加的保護抗體是沒有關係的。
3. 從不同的注射劑量與途徑所產生的保護抗體與局部和全身反應也是沒有關係的。

參 考 文 獻

- [1] Felix: *B.M.J.* 1941 年, 435—440.
- [2] 蔣俊圖、陳宗賢: *生物製品通訊*, 2 (1): 92, 1956.
- [3] Reed & Muench: *Am. J. Hyg.*, 27: 493, 1938.
- [4] Luippold: *Am. J. of Pub. H.*, 45: 355, 1947.
- [5] 陳少伯等: *中華醫學雜誌*, 31: 343—347, 1945.
- [6] 史鵬達: *中華衛生雜誌*, (3): 181, 1956.
- [7] Сергеев, Н. В. 及 Липницкий, Д. Т.: *微生物學譯報*, 3 (3): 56—57, 1956.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTIBODY CONTENT AND REACTION TO TAB INOCULATIONS

TING, F. H., KAO, J. C. and CHIANG, Y. T.

Chinese Union Medical College, Peking

Some authors were of the opinion that the severe reactions that occur following the inoculations with TAB vaccine are of value in enhancing antibody production. Others denied such a correlation. In order to study this problem, the authors analyzed the results of examination for the general and local reactions following various methods of TAB vaccinations, and compared with the titre of mouse protection antibodies both before and after these inoculation. They found that there was no definite correlation between the severity of the reaction either with the antibody content present before or produced by the inoculations.