

病毒性疾病的免疫问题

王用楫

(北京生物制品研究所,北京)

远在细菌、病毒等病原体发现以前,劳动人民从生活实践中早已察觉到许多传染病患者,在病愈后终身不再感染同种疾病,这是人工免疫的重要基础。近千年前,我国宋代已采用“种花”,用以毒攻毒的办法来预防天花^[1]。以后这种“种花”技术传到欧洲,为1796年英国琴纳医生总结群众种牛痘防天花的经验,开辟了道路。

当然,免疫并不是预防各种传染病的唯一途径。对各种传染病流行的三个环节——传染源、传播途径、易感人群——的了解,与防病、灭病有密切关系。从理论上讲,三者之中只要绝对控制其一,就可以控制流行甚至消灭疾病。但是,绝对控制是不现实的,事实上,多是采取综合性措施,只不过随疾病不同侧重点不同。对国内已经消灭了的疾病如天花、霍乱,入境者要预防接种或进行检疫;对流行性或季节性传染病,要设立传染病医院或特种病医院,以隔离病人。检疫和隔离这两种措施的目的,都是控制传染源。对虫媒病毒或立克次氏体的疾病,控制传播途径应该是重点措施。为控制肠道传染病,环境卫生和个人卫生是十分重要的。有些疾病,特别是人与人可以相互传染的病,广泛人群预防接种,可收到控制甚至消灭疾病的效果。

目前已获得多种疫苗的制备方法和使用经验。随着疫苗种类的增加和质量的提高,人工自动免疫对防病、灭病起着越来越大的作用。为控制传染病流行所采取的措施中,预防接种占有极为重要的地位。免疫学发展史充分说明,若干年前流行广泛的一些疾病,在自动免疫方法建立之后,迅速得到控制或消灭。

解放以来,全国各族人民,在伟大领袖毛主席的革命卫生路线指引下,先后消灭了天花,控制了小儿麻痹、麻疹等病毒性疾病,其它传染病发病率也在大幅度下降,在防病、灭病的战线上,不断取得新的胜利。

本文将讨论以免疫方法来控制病毒性疾病的問題,关涉到的有病毒性疾病的感染、免疫,以及病毒性疫苗的应用、发展等内容。

一、疫苗发展

病毒性疾病与细菌性疾病不同,特效疗法目前较少,通常药物并不能中断病毒感染,因此预防措施就显得更为重要。其中有效的主要措施之一就是接种疫苗。

抗病毒感染最早的疫苗为牛痘苗。1884年巴斯德研究小组制成狂犬病疫苗。在这两个工作的启发下,1900—1930年间细菌性疫苗有一系列进展而病毒性疫苗则停滞不前。关键问题在于病毒没有体外的培养方法。1930年以后建立了小鼠^[2]、鸡胎^[3]的病毒培养方法,从而制成和使用了小鼠或鸡胎培养的黄热病、流感、乙型脑炎和斑疹伤寒等疫苗。1949年病毒培养技术又有新的突破,以离体的细胞培养方法来培养病毒^[4];1950—1970年间研制成功和广泛应用了小儿麻痹、麻疹、风疹、腮腺炎等疫苗。

1970年以来,许多新的疫苗已逐步提到日程上来。呼吸道病毒感染的病原体种类很多,从临床学和流行病学方面考虑,仅少数病原体有重要意义,值得制备疫苗。抗呼吸道合胞病毒和付流感病毒疫苗的研究已有进展。虫媒病毒血清型别繁多,流行地区比较局限,所引起的疾病几乎全部为自然疫源性疾。除黄热病、乙型脑炎、森林脑炎已有疫苗应用外,其它虫媒病毒感染是否需要制备疫苗,随疾病的严重程度、流行病学需要和地区而异。疱疹类病毒组内,单纯性疱疹病毒已在试制疫苗,水痘疫苗已开始初期临床试验,巨细胞病毒感染和传染性单细胞增多症看来终究也要制备疫苗。病毒性肝炎疫苗必须等待病原体分离成功和在细胞培养中大量繁殖后,才能研制、试用。

人的癌症已到达开始研究疫苗防治阶段。有几种病毒可能是一些癌症的病原体。死、活两种疫苗都在开始探索中。病毒引起的慢性病毒感染,在动物中研究较多,人类的慢性病毒感染正在研究和观察,将来很可能采用疫苗进行有效的预防。

二、两类疾病

从流行病学观点,根据病原体所寄生的宿主

本文1974年12月13日收到。

不同,可将传染性疾病分为两大类。

1. 由人感染的人类疾病

这类疾病只感染人而不感染其它动物。换句话说,人是引起感染病毒的唯一宿主。经呼吸道传播的这类疾病如天花、麻疹、腮腺炎、风疹、水痘,经消化道传播的有小儿麻痹、病毒性肝炎。针对真正的人类疾病进行预防接种时,不但可以保护个体,减少易感人群,而且还有控制传染源的作用,从而在流行病学上可以收到更为明显的防病效果。

2. 人类和动物相互传染的疾病

已知此类疾病达 150 种以上,病原体包括病毒、细菌或其它病原微生物^[1]。依病原体贮存宿主为人或低等脊椎动物,可将这类疾病再分为两组:一组以人为主要贮存宿主,可将病原体传播至其它动物,如人型结核菌;另一组即动物和人共患的疾病。在流行病学上,第二组疾病具有更为重要的意义,其病原体的贮存宿主为人以外的其它脊椎动物,主要是家畜或鼠类,而人类只不过是病原体的偶然宿主,一般是完全不起传染作用的,例如狂犬病、出血热、森林脑炎、乙型脑炎等。在非病毒性疾病中,炭疽、鼠疫、布氏病、野兔热、钩端螺旋体病、沙门氏菌病等也属于第二组。对于这一组疾病,仅仅给人进行预防接种,只能收到减少敏感人群、降低发病率的效果,几乎或完全不能控制传染作用。

为控制动物传染源以减少对人类的威胁,有些国家对狗进行狂犬病的预防接种;日本用乙脑疫苗在流行期前免疫猪,也可间接受到保护人类的效果。

在自然条件下,有些动物和人共患的疾病可暂时变为人间相互传染的疾病,如进入森林的人可能受到丛林黄热病病毒的感染,作为该病毒的偶然宿主,从而将病毒携带到城市内,引起城市黄热病的流行。这是因为城市有传播媒介埃及伊蚊和大量敏感人群存在。一旦将病毒从丛林引到城市,传染病流行的三个环节具备,自然就可能引起黄热病在人间流行。鼠间鼠疫、兽间炭疽、鸟间鹦鹉热的感染,在一定情况下,也都可能暂时转变为在人间互相传染的疾病。

三、病毒性感染

1. 先天性病毒感染

1941 年在澳大利亚最先观察到孕妇在怀孕

早期罹患风疹,与所生婴儿先天畸形之间有相应关系^[6]。这一发现早经广泛证实,且扩展到风疹还可诱发其它先天缺陷及另外一些病毒的孕期感染,同样也具有致婴儿畸形或其它先天缺陷的有害作用。目前已知,在母体孕期病毒感染中,至少有十种病毒能引起胚胎先天性感染,并使其受到损害^[7,8]。观察证明,风疹、巨细胞、疱疹三种病毒可引起畸形和精神迟钝,在胎儿出生后,这三种病毒随婴儿成长可持续感染数月、数年。

先天性病毒对胚胎、婴儿所产生的有害影响或先天缺陷,可归纳为三类:①畸形,即结构异常,属解剖学上的缺陷;②功能异常,具有生理学上的缺损,组织学病变可有可无;③隐性或潜伏感染,在动物中已观察到,在胚胎发育成熟出生之后,甚至达成年期或老年期才诱发临床疾病或肿瘤。目前对先天畸形虽有一定了解,但对先天功能异常,隐性或潜伏感染的有害影响知道得很少。

2. 一般性(后天性)病毒感染

机体所获得的一般性病毒感染可区分为:潜伏(潜在)、隐性(亚临床)、临床非典型和临床典型四个类型,其病毒活动和宿主免疫反应、临床表现的差别列于表 1。

表 1 病毒自然感染的类型

感染类型	病毒存在	病毒繁殖	产生免疫	临床症状	特异性征象
潜在(潜伏)	+	-	-	-	-
隐性(亚临床)	+	+	+	-	-
临床非典型	+	+	+	+	-
临床典型	+	+	+	+	+

全身性病毒感染的典型发病过程,即病毒由进入机体至到达该病毒的特异性定位的标靶器的全部经过,可分为五个阶段。以小儿麻痹为例,这五个阶段依次为:①病毒由肠壁侵入,在局部淋巴结内繁殖;②繁殖的病毒进入血流,称第一次病毒血症;③病毒侵犯全身网状内皮系统,并进行繁殖;④病毒再次进入血道,称第二次病毒血症;⑤最后病毒侵犯标靶器官——脊髓和脑。故小儿麻痹的临床典型感染的特异性表现为中枢神经系统受累的症状。各种全身性病毒感染的全部过程都有这五个阶段,惟第一与第五阶段,即入侵门户和标靶器官有所不同。黄热病病毒最初在受蚊虫叮咬的局部淋巴结内繁殖,最后侵犯肝脏,出现肝脏受累症状。同样,一些发疹性病毒由呼吸道侵入,

最终以全身皮肤作为靶器官，特异性症象为全身发疹。

随病毒入侵的深入，机体可作出相应的防御反应，所以并非全部感染必然到达靶器官。发病过程可理解为病毒侵袭与身体防御二者间相互斗争的过程。这种斗争决定病毒侵犯至适当阶段而中止。依病毒中止部位不同，在机体中呈现隐性感染、临床非典型或临床典型感染。在自然情况下，小儿麻痹或乙型脑炎病毒感染大都为隐性，在受感染的人中隐性感染率特别高；反之，在天花、麻疹等病毒感染中，属于隐性者却极少，即隐性感染率极低；水痘、腮腺炎的自然感染中，部分属于隐性。现将各种病毒感染的隐性感染率列入表 2。

表 2 各种病毒临床与隐性感染比较

病毒种类	隐性感染率 (%)	临床感染率 (%)	注
小儿麻痹	>99(高)	<1	其它隐性感染率高的有肠道病毒、肝炎、单细胞增多症等。
乙型脑炎	>99(高)	<1	
水痘	50(中)	50	其它隐性感染率中等的有流感、伤风、腺病毒感染、疱疹、风疹等。
腮腺炎	30—40(中)	60—70	
麻疹	<1(低)	>99	其它隐性感染率低的有疣、狂犬病等。
天花	<1(低)	>99	

一些潜伏感染的病毒，在机体内由于生理或病理原因抵抗力暂时降低的情况下，可表现为临床感染，如口唇局部潜在的疱疹病毒可反复发作。最近报告，一些接受肾移植的病人中出现巨细胞病毒感染的临床症象，表现为巨细胞病毒性肺炎、肝炎等^[9]。此种病毒以潜伏状态广泛存在于人群，当肾移植病人由接受抗免疫治疗而导致正常免疫功能受到抑制时，从而激活了潜伏感染的病毒。目前已有有人提出制备抗巨细胞病毒疫苗的必要性。

3. 慢性病毒感染和肿瘤

在动物中已发现有多种病毒可引起慢性感染和肿瘤，其发病机理与一般性或急性病毒感染截然不同。借助于动物的慢性病毒感染及病毒引起的肿瘤作为模型，对人类的这类疾病正在研究观察中。

(1) 一般病毒在特殊情况下引起的慢性感染或疾病：有一种中枢神经系统的慢性变性疾病，

过去称之为 A 型包涵体性脑炎，即现在所说的亚急性硬化性全脑炎 (SSPE)，是一种迟发和慢性麻疹病毒脑炎，已分离出麻疹病毒^[10]。发病机理未明。在森林脑炎之后，极少数病例发生灶性癫痫的慢性脑炎，脑细胞内有胞浆性病毒型包涵体^[11]。病毒性肝炎有时亚急性可转为慢性活动性肝炎，这可能是一般病毒引起慢性疾病的另一个例子。

(2) 非一般病毒在一般情况下引起的慢性感染或疾病^[12]：新几内亚岛上某部族流行一种震颤病 (Kuru)，是一种慢性进行的中枢神经系统致死的变性疾病，无发热，不侵犯其它系统^[13]。黑猩猩和某些灵长动物对本病有敏感性，证明病原体有过滤性，感染滴度达 10⁷/毫升，灵长动物间可传代，第一代潜伏期一年半至八年半。另一种疾病即早老性痴呆，或称亚急性胶质型 (Spongiform) 脑病，病原体也是一种病毒，亦可传递至黑猩猩和其它灵长动物^[14]。

(3) 可能由病毒引起的肿瘤疾病：目前已证明有 100 种以上的病毒直接或间接在各种动物，包括非人的灵长动物，能引起癌瘤。下列人类癌瘤可能与病毒有关：① 宫颈癌与 2 型疱疹病毒，二者在流行病学上有伴随性，且宫颈癌及癌前病变的妇女中感染 2 型疱疹病毒的百分数高^[15,16]；② 从非洲 Burkitt 氏淋巴瘤^[17]和东南亚鼻咽癌^[18]能分离出 EB (Epstein-Barr) 病毒，且病人对该病毒的抗体滴度亦较高，目前已认为 EB 病毒是传染性单核细胞增多症的病原体^[19]；③ 在乳腺癌^[10]和白血病^[21]的材料中，均已查到与相当动物肿瘤病毒形态相似的颗粒，且证明有类似小鼠乳腺癌和小鼠白血病病毒的核酸存在。

产生动物肿瘤的病毒可通过接触传染，或通过卵、胎盘、哺乳而传播到子代。如果某些人类肿瘤是由病毒引起，其传播途径极可能相似。

病毒引起的慢性感染和肿瘤的发病机理，与急性病毒感染不同。前二者间有一定相似性，其发病机理除病毒因素外，与宿主的免疫性异常可能有关。或者是在病毒感染中宿主淋巴组织受到病毒的侵犯而免疫性发生异常或者机体本来就有某种免疫缺陷存在。

在分离出慢性病毒感染的病原体和证明肿瘤的病毒性病因学之后，就可用免疫学方法进行诊断、预防或治疗，包括考虑采用活疫苗、死疫苗或亚单位疫苗进行预防的可能性。

四、获得免疫的方式

1. 自动获得性免疫

在自然条件下, 机体所获得对病毒性疾病的自动免疫大都来自自然感染。所谓自然感染除临床症状感染外, 还包括隐性感染在内。

人工自动免疫获得的方式可通过使用灭活疫苗或减毒活疫苗。

(1) 灭活疫苗: 灭活疫苗是“死的”, 表明其感染性已被破坏, 常用甲醛来灭活。目前广泛使用的灭活疫苗, 国内有乙脑疫苗, 国外有流感疫苗。灭活狂犬病疫苗只在应急情况下对疯狗咬伤的对象使用。灭活的小儿麻疹、麻疹疫苗目前已为减毒活疫苗所代替。

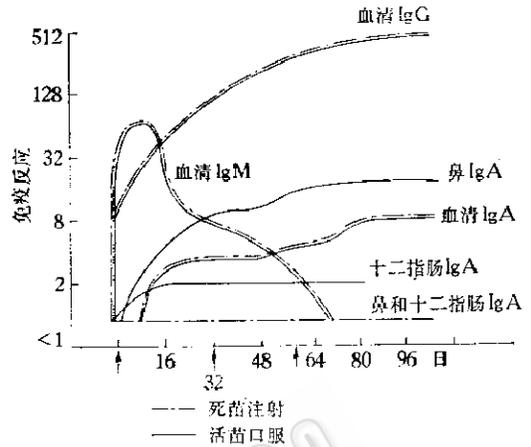
今后预防一些呼吸道病毒性疾病, 多价灭活疫苗可能较活疫苗有一定优越性, 因经鼻使用活疫苗可能出现相互干扰, 而多价灭活疫苗可保证各种疫苗成分的有效剂量。展望将来的灭活疫苗, 可能由具有免疫原性的蛋白质组成, 而不是灭活的病毒体, 所以需要发展浓缩和纯化病毒抗原的新技术。灭活疫苗的效力由于应用佐剂可以得到加强。

(2) 减毒活疫苗: 许多全身性病毒感染可产生持久或终身免疫。隐性感染后的免疫亦相当坚固而维持长久。制备活疫苗的首要工作就是要选择减毒毒株, 接种至机体产生模拟自然发生的隐性感染过程。减毒的疫苗毒株应达到不引起症状, 但足以生产免疫的水平。

人用病毒性疫苗中, 痘苗应用最早而效果良好。当前所用的其它活疫苗毒株都是来源于野生病毒, 经历了人工减毒过程, 如黄热病、小儿麻痹、麻疹、流感、风疹、腮腺炎、乙型脑炎等。前三种疫苗通过广泛使用, 证明效果很好; 风疹、腮腺炎疫苗看来同样有效。我国选育的乙脑活疫苗毒株^[22], 受免疫者以百万人计, 安全、有效。

活疫苗与灭活疫苗各有长短。从多方面来看, 前者优于后者。活疫苗可使机体产生亚临床症状, 特别是当采用自然感染的途径免疫时, 可引起广谱的免疫, 产生局部和全身抗体, 局部免疫可能排斥野毒在机体的侵入门户存在; 活疫苗一般免疫一次, 有些可采取口服、喷鼻或气雾途径, 可以避免一些由注射而引起的反应或合并症。在呼吸道和消化道病毒感染的免疫中, 局部产生的免疫球蛋白 A (IgA) 特别重要。口服小儿麻疹

活疫苗或注射灭活疫苗后, 血清中所产生的三种免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 虽然相同, 但只有口服活疫苗者的鼻和十二指肠分泌物中有 IgA 存在。两种疫苗免疫反应的比较参看下图^[23]。



口服小儿麻疹活苗和注射死苗 Ig 反应比较 (血清 IgG、IgM 和 IgA 反应相同; 鼻和十二指肠 IgA 只在口服活苗后产生)

--- 死苗注射 — 活苗口服

2. 被动获得性免疫

自然获得的被动免疫是母体抗体传递到子体, 使子体获得被动免疫。各种动物的传递机理不尽相同。人类的传递机理主要为 IgG 通过胎盘而到达子体^[24]; 而羊羔、牛犊、马驹于出生后由哺乳的途径获得被动免疫^[25]。自然获得的被动免疫, 能保护幼小动物, 不受在其环境中常见的病毒或细菌的感染, 在流行病学上有重要意义。反之, 先天性免疫的存在, 可以影响有些病毒性活疫苗的成功接种, 因此, 这些疫苗必须待婴儿出生后半年甚至一年以上才能使用。

人工获得的被动免疫, 是采用已经制备好的抗体, 如免疫血清或由免疫血清精制的免疫球蛋白或混合正常人的免疫球蛋白以及疾病恢复期的血清。通常用于传染病的接触者, 处于潜伏期的对象。

五、人工免疫的应用问题

1. 自动免疫的应用问题

自动免疫可使机体获得比较长久的保护, 以抵抗有关病毒的感染。一般来讲, 很难事先预期受到感染的时间, 特别是消化道或呼吸道感染。为保护人体和防止疾病流行, 必须采用人工自动免

疫措施,使个体和集体获得长久的抵抗力。

据免疫学原理可以认为,经自然感染或人工接种获得免疫的个体与未经感染或人工免疫者有两点不同:第一,经免疫者血清中含有可以测出的特异性免疫抗体,未经免疫者则否;第二,用自然感染或人工免疫再接触相应的抗原时,曾经免疫者的免疫反应发生迅速且程度强烈;而对未经免疫者,则系初次接触,免疫反应较慢而弱。由此可以理解,在免疫者的生活过程中,每次接触传染源的机会,都可视为一种抗原刺激的再接种,从而可能促使特异性免疫抗体的增加。

应用病毒性活疫苗所获得的自动免疫,在持续时间上,认为比较长久。但准确的持续时间难以测知。这是因为:第一,受免疫者不能完全摆脱人群中的自然传染源;第二,不能将人工接种所产生的免疫与自然感染所得到的免疫区别开来。就目前所知,除黄热病等少数疾病外,几乎各种病毒性疾病都曾有过再次感染的记载;由此可以设想,人工免疫的持续时间未必极为长久。例如,痘苗是一种活疫苗,以往认为免疫持续时间极为长久,甚至可达终身。但在天花完全受到控制的地区,带天花病毒者非常少见,因而接触此种病毒的机会很少,免疫水平就比预期的下降更快。当前,痘苗应每5—6年接种一次^[26]。麻疹、小儿麻痹疫苗都有再次接种的间隔时间问题。

在免疫计划执行之前,必须考虑免疫对象选择和使用疫苗两个问题。

(1)对象的选择:为完全控制某种传染病,对易感者应全部接受预防接种,对不易感者就无需免疫。确定人群中的易感者有两类方法:一类为易感性试验,包括皮肤试验和血清抗体检查试验。皮肤试验是利用皮肤变态反应(第四型超敏感反应)以确定是否感染过某种疾病,如腮腺炎的皮肤试验;血清抗体检查采用补体结合、血凝抑制、中和试验等方法以测知血清有无抗体。另一类方法为人群选择。从流行病学资料可以知道,某些年龄组或地区的人群易感比例较高,可作为选择免疫对象的标准。

通常都是根据流行病学资料选择免疫对象的。只有在制备新疫苗或改进旧疫苗的研究观察中,才在免疫前进行易感性试验,以便精确地判定疫苗的效果。

(2)疫苗的选择:为防病灭病需要,选择疫苗,应考虑以下因素:1)需要性:麻疹、小儿麻痹

广泛存在,应广泛进行人群免疫;由于天花在许多地区已经绝迹,有些国家或地区已经停止使用痘苗;特殊地区或人群有特殊的需要,就应使用相应的疫苗,如黄热病疫苗、森林脑炎疫苗。2)有效性:对灭活疫苗来讲,就是必须含有足够量的抗原物质,活疫苗必须能够适当繁殖,使机体获得保护。3)安全性:制备活疫苗的减毒毒株必须保证不恢复毒力,绝对排除使用疫苗发生疾病的危险性。4)临床反应:有些疫苗虽有绝对的安全性,尚可能产生一定程度的临床反应。5)接种次数和途径:接种次数多少,取决于对产生免疫水平的要求。在保证达到一定免疫水平的前提下,接种次数愈少,愈能为群众所接受。灭活疫苗至少要注射两次,最好三次或三次以上。活毒疫苗多采皮肤划刺、口服、喷鼻或气雾等免疫途径,而且一般使用一次,因而群众是乐于接受的。

在不同具体情况下,难以提出固定的标准来确定应否进行自动免疫。但必须首先考虑需要性、有效性和安全性。

2. 被动免疫的应用问题

(1)抗病毒血清:包括免疫动物血清和恢复期人血清。机体接触感染后,及时注射抗病毒血清,可以迅速而确实地得到特异性保护。这是保护个体越过危险关头的一种紧急措施。例如注射抗腺病毒免疫血清防止婴儿的腺病毒肺炎;在处理疯兽咬伤的病人时,抗狂犬病毒血清与狂犬病疫苗联合使用,所得到的保护优于单用疫苗。来源于动物如马的抗病毒血清的被动免疫,在人体内维持时间短暂,仅2—4周,待免疫消失后机体仍恢复其原有的易感性。为长久保持机体的抵抗力,显然不宜采取每隔数周反复多次注射抗病毒血清的办法,因为多次注射异种动物血清可引起速发性第一与第三型的超敏感反应——血清病。

(2)正常人混合免疫球蛋白:即由正常人血液或胎盘制备的混合球蛋白,其中含有抗常见的全身性病毒疾病的抗体,对多种疾病可提供被动保护。经验证明,混合球蛋白对预防甲型(即传染性)肝炎最属有效,常用于肝炎患者的密切接触者或到肝炎流行区的旅行者。免疫球蛋白在麻疹接触后5—6天内大剂量使用,可制止发病;小剂量使用则缩短病程、减轻疾病严重程度。混合球蛋白还曾用于被动保护小儿麻痹、腮腺炎、风疹的接触者。由于甲型肝炎尚无自动免疫方法,混合球

蛋白当前仍然是预防甲型肝炎的唯一措施。注射剂量为每公斤体重 0.05 毫升,在与急性肝炎接触后十天内使用。

(3)被动自动免疫:这是混合免疫球蛋白(或抗病毒血清)与活的病毒二者同时在机体内存在而产生的自动免疫。在最初试用黄热病疫苗时,由于考虑疫苗毒株的毒力可能太强,曾采用先注射抗黄热病免疫血清,而后接种活病毒的办法进行自动免疫。此法证明能获得有效的免疫。以后此法扩展用到小儿麻痹、麻疹、肝炎的接触者中,即在接触传染源后给以混合的免疫球蛋白。所谓被动自动免疫,就是在同一机体内被动免疫和活动的病原体都发挥一定作用,前者能制约感染的发展,后者仍可适当繁殖从而产生自动免疫。混合丙种球蛋白预防甲型肝炎,可能就是这样的作用机理。

六、预防接种的效果

1. 传染病的控制和消灭

前已谈到,预防接种对于由人传染到人的疾病可收到事半功倍的效果。事实证明,人群只有一定比例的易感者获得免疫,就可限制疾病的流行。流行中病例所减少的幅度远远超过易感者中受到保护者的比例。换句话说,就是一部分易感者以人工免疫获得了保护,另一部分易感者虽然没有直接得到免疫,但间接由传染源数目的减少从而也免除了感染。如麻疹或白喉的易感者中,只要有半数得到人工免疫,就可以有效地控制流行。当然,为控制或消灭某种疾病,不但必须尽可能多地免疫人群,而且还要在相当长久的一段时期内连续进行免疫。

可以认为,人源感染疾病、疫苗安全有效和领导、群众与卫生人员相结合,是用接种疫苗消灭疾病的三个重要条件。天花在全国内已经消灭,在世界范围内将来也会彻底清除。小儿麻痹活疫苗在 60 年代初开始使用^[27,28],麻疹活疫苗 1965 年以后才逐步推广^[29,30]。目前这两种疾病在国内许多地区已受到控制,全国范围内也已基本控制,最终可能完全消灭。从长远看,其它人源疾病如腮腺炎、风疹等也可能将被清除。

2. 疫苗效果的判定方法

为判定疫苗、新疫苗毒株或改进的旧疫苗的免疫效果,通常先进行血清学免疫反应的检查,然后观察预防接种后人群流行病学保护的效果试

验。前者即在免疫前和免疫后间隔一定时间各采取血液,用适当的血清学试验方法,两份血清同时测定抗体,比较免疫前、后血清抗体强度,从而得出抗体阳转或抗体强度明显增高的比率。依比率的高低判定疫苗免疫效果的水平。后者即根据有关疾病发病率的高低免疫适当数目的人群,在同一地区内选定一定人数作为对照组人群。在流行期过后,计算免疫组与对照组的发病率、发病者的病死率或观察其它情况。比较两组发病率等观察项目是否有明显差别及差别程度,从而对疫苗的效果作出评价。血清学试验方法的优点在于,观察人数少、无论疾病流行与否均可得到结果,但结果只能作为疫苗保护人群的间接指标。流行病学方法所得到的结果,是免疫人群受到保护的比率,是使用疫苗的最终目的,其缺点在于,如当年没有疾病流行或发生病例过少,就得不到观察结果,当年无从评定疫苗价值。

七、自动免疫的前景

1. 努力方向

研究、制备或改进疫苗的奋斗目标为三效、三小、五方便。三效即高效、速效、长效;三小即剂量小、反应小、毒性小;五方便即制造、保存、运输、携带、使用五个方面都要方便。现有的各种疫苗或多或少都还存在这样或那样的不足,应该努力研究,不断提高。

疫苗的研究方面应该根据轻重缓急,主要针对常见病、多发病,如上呼吸道感染、病毒性肝炎、肿瘤疾病等。疫苗应面向农村,为广大工农兵服务,努力作到三效、三小、五方便的指标。

2. 疫苗的制备

各种疫苗的发展方向,在培养病毒制造疫苗的培养基方面,目前已出现由动物疫苗、鸡胎疫苗向细胞培养发展的趋向,例如痘苗和乙型脑炎疫苗,已由原始的动物疫苗,经过鸡胎疫苗,到现在广泛使用的细胞培养疫苗;腮腺炎疫苗亦由鸡胎转为细胞培养;狂犬病疫苗现在虽然仍用动物苗或鸡胎苗,但细胞培养疫苗已接近成功。还有一些用动物或鸡胎不能制备的疫苗如小儿麻痹和麻疹,应用细胞培养技术繁殖病毒已制得有效的疫苗,并在消灭或控制疾病中正起着积极的作用。另外,还有两个发展趋向,一个是死疫苗向活疫苗过渡,明显的例子是小儿麻痹和麻疹,在死苗制出后数年内即为活苗所代替。另一发展趋向是单价向

多价疫苗过渡。

现在只有乙脑、流感两种灭活疫苗在使用。流感病毒株抗原性易于变异，育出适宜的活疫苗毒株时间紧迫；乙脑活疫苗尚未育出免疫原性高的毒株。但这两种疫苗目前也都有活苗在使用，并有明显的免疫效果。流感灭活疫苗已制成亚单位疫苗，与佐剂同时注射，可产生良好的免疫反应。在研究的还有腺病毒亚单位灭活疫苗，此种疫苗可排除其核酸致癌的可能性。由于肿瘤病毒即使灭活后仍可能致癌，将来研制预防肿瘤的疫苗时，亚单位疫苗也是一个努力方向。

3. 疫苗的使用

在活疫苗代替灭活疫苗的情况下，免疫途径也由注射转变为口服、喷鼻或气雾。特别是口服和气雾值得研究、观察、推广。口服群众乐于接受，气雾对呼吸道传播的疾病的免疫效果较好，接种效果也高，符合多、快、好、省地建设社会主义的总路线。

随着灭活疫苗过渡到活疫苗，免疫次数由多次变为一次。灭活疫苗由于使用佐剂也可减少免疫次数。近年又有几种单一制品同时使用的发展趋向。

传染病流行的三个环节，对选择应采取的防病措施有密切的关系。预防接种有效的疫苗，对控制或消灭某些来源于人感染的人类疾病可起到决定性的作用。这是因为易感者由所获得的免疫，既得到了个体保护，又免除了作为传染源的可能。但是，预防接种毕竟是防病措施之一，对人和动物共患的疾病不应忽视其它方法，如虫媒病毒疾病，应以灭虫为主。

以往了解的病毒与宿主间关系的知识，大都属于一般的病毒性感染。目前已逐渐注意到慢性病毒感染和先天性病毒感染。这两类感染的发病机理比一般病毒感染要复杂得多，可能与宿主的免疫状态或其它未知因素有关。有些原因不明的慢性疾病，精神、神经或免疫异常和肿瘤疾病，可能是这两类感染的晚期表现。在原因肯定后，则有采用相应疫苗进行预防的可能性。

研究病毒性感染免疫问题的总的目标，是为控制和消灭病毒性感染，保障人民健康，为建设社会主义服务。

参 考 资 料

- [1] 陈邦贤：中国医学史，371页，上海商务印书馆，1937。
- [2] Theiler, M.: *Ann. Trop. Med.*, **24**: 249, 1930.
- [3] Woodruff, A. M. and Goodpasture, E. W.: *Am. J. Path.*, **7**: 209, 1931.
- [4] Enders, J. F. et al.: *Science*, **109**: 85, 1949.
- [5] ———, *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.*, No. 378, 1967.
- [6] Gregg, N. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.*, **3**: 25, 1941.
- [7] Sever, J. L. and White, L. R.: *Ann. Rev. Med.*, **19**: 471, 1968.
- [8] Blattner, R. J. et al.: *Progr. Med. Virol.*, **15**: 1, 1973.
- [9] Criaghead, A. M. et al.: *J.A.M.A.*, **201**: 725, 1967.
- [10] Horta-Barbosa, L. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **132**: 272, 1969.
- [11] Chumakov, M. P. et al.: *Neuropath. Psychiat.*, **13**: 63, 1944.
- [12] Marx, J. L., *Science*, **184**: 44, 1973.
- [13] Gajdusek, D. C. et al.: *Am. J. Med.*, **26**: 442, 1959.
- [14] Gibbs, C. J. et al.: *Science*, **161**: 388, 1968.
- [15] Peterson, E. E. et al.: *Dtsch. Med. Wschr.*, **97**: 1936, 1972.
- [16] Sprecher, G. S. et al.: *Am. J. Epidem.*, **97**: 103, 1973.
- [17] Suzuki, I.: *Gann (Tokyo)*, **63**: 629, 1972.
- [18] Miller, D. et al.: *Arch. Otolaryng.*, **74**: 104, 1971.
- [19] Henle, G. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* **59**: 94, 1968.
- [20] Feller, W. F. and Chopra, H. C.: *Cancer (Philadelphia)* **24**: 1245, 1969.
- [21] Dmochowski, L. et al.: *Cancer (Philadelphia)* **18**: 1345, 1965.
- [22] 俞永新等：微生物学报，**13**: 16, 1973.
- [23] Ogra, P. L. et al.: *New Engl. J. Med.*, **279**: 893, 1968.
- [24] Fred, V. J.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **84**: 1756, 1962.
- [25] Jeffcott, L. B.: *Biol. Rev.*, **47**: 439, 1972.
- [26] 中华人民共和国卫生部发布种痘办法，1962。
- [27] 顾方舟等：中华医学杂志，**47**: 423, 1961。
- [28] 毛江森等：中华医学杂志，**48**: 411, 1962。
- [29] 朱既明等：中华医学杂志，**50**: 7, 1964。
- [30] 余鼎新等：中华医学杂志，**51**: 203, 1956。