

# 傷寒、副傷寒甲、乙三聯菌苗接種 動物後的反應及免疫效價的測定\*

應詩敏 馬占瑞 吳金福 李光祖

(大連生物製品研究所流行病學科)

目前三聯菌苗的一般預防接種都採用皮下注射法。皮下接種常引起劇烈的全身和局部反應，因而在開展預防注射時，不獨被注射者往往拒絕接受接種，而預防接種人員也時時擔心反應強烈影響工作，甚至發生人身事故。因而對生物製品工作人員來說，除了要努力提高菌苗質量之外，還應從接種方法方面來謀求降低反應。在這個思想指導下，我們於 1956 年做了後一目的的試驗研究，以不同劑量不同的接種途徑接種菌苗研究引起家兔全身和局部反應以及凝集素產生的情況。

## 試驗材料及方法

這次試驗共用家兔 29 匹，每匹體重平均約 2500 克。在試驗前曾做了一星期的體溫及體重測定和一般觀察。根據注射途徑不同分成三組：皮下組、皮內組及對照組。皮下組和皮內組又因劑量不同各分成下列三組：

組 別	注射劑量(毫升)	家兔匹數
皮下第一組(簡稱皮下 <sub>1</sub> )	0.25—0.5—0.5	4
皮下第二組(簡稱皮下 <sub>2</sub> )	0.5—1—1	4
皮下第三組(簡稱皮下 <sub>3</sub> )	1—2—2	4
皮內第一組(簡稱皮內 <sub>1</sub> )	(菌數) 0.1(0.25 億)—0.2(0.5 億)—0.2(0.5 億)	4
皮內第二組(簡稱皮內 <sub>2</sub> )	0.1(0.5 億)—0.2(1 億)—0.2(1 億)	4
皮內第三組(簡稱皮內 <sub>3</sub> )	0.1(1 億)—0.2(2 億)—0.2(2 億)	4
對 照 組		5

所用菌苗係大連生物製品研究所出品之傷寒、副傷寒甲、乙混合菌苗，檢定合格號為試 14。本菌苗係用 1954 年製的地方菌種原液(各 1 株)與 1955 年製的國際菌種原液(各 1 株)混合而成。每毫升含菌 10 億個，其中，傷寒菌五億，副傷寒甲、乙各二億五千。失效期為 1957 年 2 月 5 日。但有兩組皮內接種用的是經滅菌生理鹽水稀釋的，即稀釋成 2.5 億/毫升和 5 億/毫升兩種。

每次接種間隔一星期。接種後每經 2、4、8、12、16、20、24 小時觀察一次反應情

\* 1957 年 2 月 18 日收到。

况。觀察項目包括體溫、體重、白血球總數、分類、局部反應。

爲了了解免疫家兔產生抗體的情況，曾於接種前檢查了家兔的自然抗體的滴度，並於第一、二、三次接種後的一星期及全程接種後一、二、三個月採血進行血清凝集試驗，以觀察各組凝集素量的變化。

## 試驗結果

### I. 反應觀察結果

#### 1. 全身反應：

(1) 一般情況：接種後家兔一般無特殊反應。體溫稍有升高、食慾不振、局部發現紅腫浸潤，未見有顫抖、喘息或死亡的情況。

(2) 各組體溫上升情況：從表 1、2、3 及圖 1、2 可以看到各組家兔第一次接種後體溫升降的趨勢是一致的，以注射後 2—4 小時體溫較高，以後體溫逐漸下降，接近於正常並且可以明顯的看出第三組體溫高於第二組，第二組又高於第一組。第二次及第三次接種後，結果相類似。這是與 Н. И. Ковалева<sup>[1]</sup> 氏之實驗結果一致的。

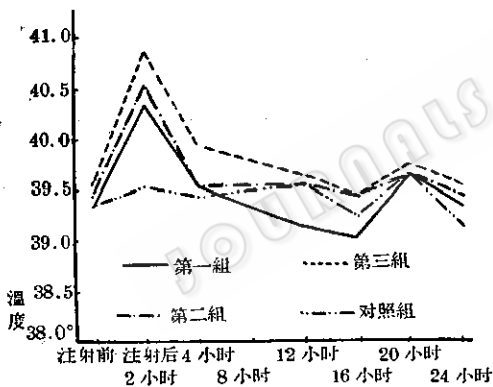


圖 1 皮下三組第一劑量與對照組平均體溫曲綫

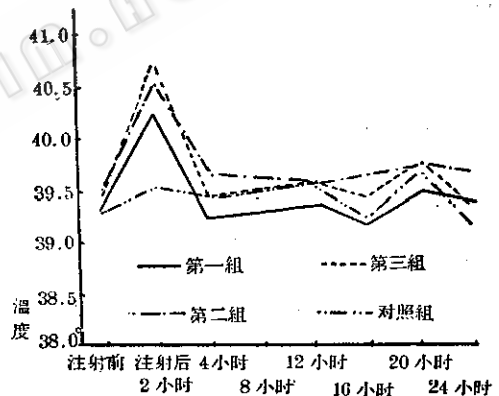


圖 2 皮內三組第一劑量與對照組平均體溫曲綫

(3) 體重：家兔接種後，體重都有下降。但 24 小時後體重又恢復並趨於正常。

2. 局部反應：從皮內接種來看，接種劑量大者反應大，但第三劑量最大，反而引起較小的反應。從皮下三組來看則是接種劑量愈大反應愈大。（第三劑量時出現不同的結果，可能是觀察標準上存在問題。）見表 4、5。

從表 1、2 中可以看出皮下接種所引起之局部紅腫範圍是較皮內接種爲大。僅第一劑量不符合此規律性。主要原因可能是操作技術不熟練，以致引起家兔整個皮膚發紅影響觀察成績。

3. 接種後家兔血象的變化白血球總數的變化：皮下三組白血球反應比較有規律性。一般都在接種後 2 小時白血球開始減少，5 小時後由白血球減少改變爲白血球增

表 1 皮 下 接 種 三 組 體 溫 反 應 情 况

時 間 次 數	接 種 前		接 種 後 2 小 時		4 小 時		8 小 時		12 小 時		16 小 時		20 小 時		24 小 時		
	皮 下 <sub>1</sub>	皮 下 <sub>2</sub>	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
第一劑量	39.3	39.4	39.5	40.3	40.5	39.5	39.9	未 測	39.1	39.5	39.6	39.0	39.4	39.6	39.6	39.7	39.5
第二劑量	39.3	39.2	39.6	40.1	40.4	39.7	40.0	39.4	39.1	39.7	39.4	39.4	39.1	39.3	39.3	39.7	39.4
第三劑量	39.4	39.2	39.7	40.2	40.7	40.2	40.7	39.4	39.2	39.5	39.0	39.0	39.3	39.3	39.2	39.3	39.4

表 2 皮 內 接 種 三 組 體 溫 反 應 情 况

時 間 次 數	接 種 前		接 種 後 2 小 時		4 小 時		8 小 時		12 小 時		16 小 時		20 小 時		24 小 時	
	皮 內 <sub>1</sub>	皮 內 <sub>2</sub>	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
第一劑量	39.3	39.5	40.2	40.5	39.2	39.6	未 測	39.3	39.3	39.5	39.1	39.6	39.4	39.4	39.3	39.6
第二劑量	39.3	39.6	39.9	40.2	39.7	39.7	39.1	39.3	39.2	39.4	39.3	39.6	39.4	39.2	39.4	39.2
第三劑量	39.2	39.4	40.2	40.4	39.9	40.1	39.1	39.4	39.0	39.3	39.0	39.2	39.4	39.4	39.3	39.4

表 3 對 照 組 體 溫 變 化 情 况

時 間 次 數	1 點 (接 種 前)		3 點 (接 種 後 2 小 時)		5 點 (4 小 時)		9 點 (8 小 時)		午夜 1 點 (12 小 時)		5 點 (16 小 時)		第二天 9 點 (20 小 時)		1 點 (24 小 時)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
第一 次	39.3	39.3	39.5	39.5	39.4	39.4	未 測	39.5	39.5	39.2	39.2	39.6	39.6	39.1	39.1	39.1
第二 次	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.3	39.3	39.3	39.3	39.3	39.2	39.2	39.1	39.1	39.1
第三 次	39.4	39.4	39.6	39.6	39.6	39.6	39.2	39.2	39.2	39.3	39.3	39.3	39.3	39.1	39.1	39.1

表 4 皮下注射三組局部反應情況

時間 組別 次數	注射後 4 小時			8 小時			12 小時			16 小時			20 小時			24 小時		
	皮下 <sub>1</sub>	皮下 <sub>2</sub>	皮下 <sub>3</sub>	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
第一劑量	—	—	—	未測			0.7	0.6	1.1	1.6	1.6	1.8	1.9	2.4	2.5	1.5	2.0	1.6
第二劑量	0.8	0.2	0.7	1.3	2.2	3.3	2.3	4.2	4.6	3.3	5.2	5.3	4.5	5.5	5.1	4.7	6.8	6.2
第三劑量	1.2	2.6	1.7	2.5	3.5	3.1	2.6	3.6	2.7	2.7	4.2	3.5	3.4	4.8	4.5	2.4	4.1	3.2

表 5 皮內注射三組局部反應情況

時間 組別 次數	注射後 4 小時			8 小時			12 小時			16 小時			20 小時			24 小時		
	皮內 <sub>1</sub>	皮內 <sub>2</sub>	皮內 <sub>3</sub>	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
第一劑量	—	—	—	未測			1.3	1.4	1.2	1.4	2.0	1.7	2.2	2.4	1.8	2.2	2.2	1.7
第二劑量	1.6	1.3	1.7	2.0	2.3	2.2	2.2	2.3	2.2	2.3	2.4	2.1	2.1	2.4	2.0	2.7	2.5	2.4
第三劑量	1.9	2.5	1.8	2.5	2.6	1.8	2.7	3.0	2.3	3.3	3.2	2.8	2.1	2.9	2.3	2.9	3.0	2.4

多。而皮內組不能明顯看到白血球的下降，但都有白血球增多階段。這和 Н. И. Ковалева 氏<sup>[1]</sup>所作的試驗結果也是一致的。可能因皮內接種劑量太小，不足以引起白血球減少反應。

白血球分類：接種 2 小時後淋巴球即開始減少，直到接種後 24 小時才開始恢復，趨於正常。而嗜伊紅白血球在注射 2 小時後開始相對增加。

II. 凝集試驗結果：從表 3 中可以明顯看出，劑量愈大，則免疫效價愈高。並且可知皮內各組的凝集素價在全程注射後一個月內較皮下組為高，但以後皮內凝集價很快的下降，二個月後凝集價就低於皮下組。凝集價曲綫高低的趨勢各組是一致的，即以第四次全程接種後一星期後最高。以後很快下降，一個月後下降減慢，致使凝集素價停留在一定水平。本次試驗由於觀察時間較短，不能得知凝集素維持的時間究有多久。但在整個材料中都說明了副傷寒甲、乙抗體產生是較少的。

## 討 論

三聯菌苗的預防接種，目前世界仍公認皮下注射是效果確實的、並被廣泛使用的方法，但其主要缺點是常能引起全身和局部劇烈的反應。減低菌苗反應問題，蘇聯索洛夫約娃<sup>[2]</sup>認為必須從以下四方面着手來解決：(1) 菌苗濃度，(2) 抗原精製，(3) 接種劑量，(4) 接種途徑。前二方面關係菌苗的製造，後二者是改變使用方法的問題。

表 6 皮下皮內、對照組凝集素滴度平均增加數

組別	抗原	接種前			第一劑量 接種後一星期			第二劑量 接種後一星期			第三劑量 接種後一星期			二 月			三 月		
		皮下	皮內	對照	皮下	皮內	對照	皮下	皮內	對照	皮下	皮內	對照	皮下	皮內	對照	皮下	皮內	對照
第一組	H	90	55	70	600	430	60	680	880	64	800	720	56	300	255	72	830	400	88
	O	120	55	70	600	840	100	880	960	80	800	1120	56	285	400	80	430	180	84
	A	40	—	15	65	25	40	125	40	32	55	130	24	40	35	24	170	30	28
	B	10	5	5	55	35	20	80	90	12	110	150	8	70	80	—	40	60	—
第二組	H	45	50	70	750	400	60	960	1120	64	1000	1600	56	500	560	72	360	300	88
	O	65	70	70	840	480	100	1200	1280	80	1080	2560	56	560	560	80	360	200	84
	A	—	25	15	27	35	40	60	85	32	60	110	24	60	70	24	25	35	28
	B	5	—	5	73	35	20	200	80	12	400	280	8	160	150	—	100	45	—
第三組	H	35	60	70	760	640	60	1360	1120	64	1600	2400	56	740	480	72	745	200	88
	O	35	65	70	800	640	100	1360	960	80	1280	2080	56	850	480	80	745	120	84
	A	—	25	15	65	40	40	130	210	32	220	460	24	185	102	24	160	40	28
	B	—	5	5	95	40	20	245	500	12	560	580	8	370	380	—	370	115	—

劑量與反應和免疫情況，根據以上材料分析，可以很明顯的說明：

(1) 劑量愈大局部或全身反應也愈大。這和瑪足林氏<sup>[3]</sup>的報告內容是一致的。至於從皮內三組局部反應來看，劑量最大的第三組反應反而小於第二組，我們認為菌苗劑量與反應大小的關係，可能只在一定範圍之內才成正比關係。如果劑量太大，超出刺激閾之外，則相反地產生抑制現象，而出現局部紅腫範圍較第二組為小。又根據 H. B. Сергеев 氏<sup>[4]</sup>材料認為出現的全身和局部反應往往是不一致的，所以在全身反應中未發現此現象。

(2) 劑量愈大，產生的凝集素價愈高，亦即代表產生的免疫力較大。由此得知減少注射劑量只能在一定許可的範圍內可以適用，而不應為了要減輕注射後的反應而單純減少注射劑量。

關於接種途徑問題，近廿年來不少學者曾在改良免疫途徑方面做了很多研究。如國內的胡修元<sup>[5][6]</sup>、毛采章<sup>[7]</sup>、史鵬達<sup>[8]</sup>、周培安<sup>[9]</sup>、國外的 Luippold 氏<sup>[10]</sup>、Siler<sup>[11]</sup> 等氏均報告了使用皮內接種方法可減少反應。根據本次試驗結果同樣也證實了這點。惟各家試驗效果頗不一致，如周培安<sup>[9]</sup>、祖丕烈<sup>[12]</sup>、胡修元<sup>[5][6]</sup> 等人的試驗都說明皮下免疫所產生的凝集效價較皮內接種法為高，只有在不適用於皮下接種者可採用皮內接種。又據 Luippold 氏<sup>[10]</sup>認為，雖然皮內接種法的全身和局部反應為小，但是我們還不能用產生凝集素較小的皮內法來代替皮下法。但是另一方面根據毛采章<sup>[7]</sup>的試驗却相反，說明皮內接種後所產生的凝集素高於皮下接種法。索洛夫約娃<sup>[2]</sup>也曾談到皮內接種所產生的免疫力是較強的，而皮什克夫斯基<sup>[13]</sup>認為皮內法是最好的方法。但是必須補充說明的一點是，每個抗原都有它最適宜的感受器。我們這次試驗證實了在全程接種後一個月內皮內組凝集素價高於皮下組，但在二、三個月後皮內組的凝集價就低於皮下組。當然根據 Luippold 氏<sup>[14]</sup>的報告認為單純利用血清凝集試驗來說明免疫力產生的大小是不够恰當的。

免疫力與反應大小的關係問題，根據 Теретьев 和 Стефанова 二氏<sup>[15]</sup>研究材料證實，接種後的發熱是建立免疫的必要條件。並且適當量的炎症可以使免疫時間提早四倍。局部有適當炎症反應，可以促使興奮自周圍傳導至中樞，可產生穩固的免疫。因而必須喚起適當的接種反應，藉以使神經受納器參予這一過程。從而促進抗原對神經系統的作用，並促進免疫力的發展。由此我們認為施行生物製品預防接種引起適當的反應可能是產生免疫力的必要條件，因而目前除提高菌苗質量降低反應外，還應大力向羣衆作宣傳。

動物在接種菌苗後和人體同樣出現了全身和局部反應，反應規律是相同的<sup>[16]</sup>。體溫變化和局部反應一般都說明了劑量愈大反應愈大。根據此現象我們認為可以利用家兔來進行菌苗反應性的研究。

## 結 論

1. 本文報告在家兔中進行不同劑量之三聯菌苗接種後的反應觀察，並經皮內、皮下接種後觀察所產生的全身、局部反應和凝集價變化情況。

2. 接種劑量愈大一般來說所產生的反應也愈大。同時產生的凝集價亦愈高。因而爲了減低反應而採用小劑量注射是不恰當的。

3. 皮內接種所出現的全身和局部反應較皮下接種法爲小。並且產生的凝集素價在接種後一個月以內較皮下法爲高，但以後很快的下降，二、三個月後凝集價就低於皮下組。由於皮內接種反應小，又能產生相當高的凝集價，同時節省菌苗，因而有繼續試驗研究，進一步觀察的必要。

4. 人體和家兔接種後的反應規律是一致的。可利用家兔來進行菌苗反應的研究。

後記：本文承蒙本所檢定科、研究室、小動物室及本科胡生才同志大力協助，特此致謝。

本文承蒙魏曦所長、陳廷祚總技師指導審閱，並承大連醫學院喬樹民教授校正，特此一併致謝。

## 參 考 文 獻

- [1] Ковалева, Н. И.: 微生物學譯報, 2: 5, 239—340, 1955.
- [2] 中央生物製品鑑定所索洛夫約娃專家在本所技術人員座談會上的報告, 內部材料。
- [3] 蘇聯專家瑪尼林: 巴甫洛夫學說與免疫的報告。
- [4] Сергеев Н. В. и Липницкий Д. Т.: “腸道傳染病自動免疫問題”, 生物製品通訊副刊號, 1956, 166—170.
- [5] 胡修元: 中華醫學雜誌, 11: 810—814, 1953.
- [6] 胡修元: 中華衛生雜誌, 3: 192—194, 1955.
- [7] 毛采章: 醫務生活, 12: 1—2, 1953.
- [8] 史鵬達: 中華衛生雜誌, 3: 181—184, 1956.
- [9] 周培安: 中華醫學雜誌, 35: (5).
- [10] Luippold G. F.: *Amer. Jour. Public Health*, 34: 1151, 1944.
- [11] J. F. Siler: *Amer. Jour. Public Health*, 29: 95, 1935.
- [12] 祖丕烈等: 中華衛生雜誌, 3: 177—180, 1956.
- [13] 皮什夫斯基: (蘇聯醫學科學代表團團員、免疫學教授) 免疫過程中神經調節的一般規律 (陳起林、華克澤), 健康報, 423—424, 1956.
- [14] Luippold G. F.: *Amer. Jour. Public Health*, 36: 354, 1942.
- [15] Терезьев Ф. А. и Стефанова Е. П.: *Ж. М. Э. Н.*, 2: 20—24, 1954.
- [16] 大連流行病學科, 三聯菌苗注射後人體反應觀察總結, 內部材料。

## REACTION AND IMMUNE RESPONSE IN RABBITS FOLLOWING TAB INOCULATIONS

YIN, S. M., MA, C. J., WU, C. C., and LI, K. C.

*Darien Serum and Vaccine Institute*

In view of the occurrence of much undesirable reactions following subcutaneous inoculations of TAB vaccines now in common use, the authors undertook to study difference in reactions and in immune responses following different doses of the vaccine given by various routes. It was found that as expected, the larger doses, either by the subcutaneous or by the intracutaneous routes gave bigger reactions, and at the same time, greater immune responses. As a rule, the reactions following intracutaneous reactions, as repeatedly reported in the case of human beings, were milder than those following subcutaneous inoculations. However, it was also found that antibody response was greater by the intracutaneous route of inoculation during the first month, but it rapidly dropped in the later months to a lower level than those following subcutaneous injections. These findings suggest that further study on the optimum dosage and route of vaccination to be routinely employed for human use requires further study in both experimental animals and in human beings.