

不同等级 2 所医院新生儿卡介苗接种效果及影响因素研究

史太平, 陈鸣, 张霞, 顾昕, 张兴
(常州市疾病预防控制中心, 江苏 常州 213002)

摘要: 目的 了解常州市不同等级的 2 所医院新生儿卡介苗接种效果及其影响因素, 为提高接种质量和人群免疫水平提供依据。方法 选择 1 个市级医院、1 个县级医院作为哨点, 监测 2013 年 1~12 月不同批次菌苗对符合条件新生儿的接种情况, 3 个月后进行结核菌素试验(PPD), 观察硬结纵横径和直径, 评价接种效果; 采用 Logistic 回归模型, 对接种效果进行多因素回归分析。结果 共接种卡介苗新生儿 2254 例, 接种成功 2090 人, 接种成功率 92.7%。单因素分析显示, 不同单位、季节、疫苗批次卡介苗接种成功率差异有统计学意义($P < 0.05$); 金坛市人民医院接种成功率为 95.15%, 明显大于市妇幼保健院 90.17%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经组间比较, 秋季接种成功率明显高于冬季 ($\chi^2=14.080$, $P = 0.000$)。疫苗批号 201003a015-1 接种成功率明显低于其他各批号, 批号 201003a012-2 接种成功率明显低于批号 201101a004-1 和 201012a083-2, 差异均有统计学意义 (均 $P = 0.000$)。多因素 logistic 回归分析, 疫苗批号($OR=1.754$, 95%CI: 1.477~2.084)是卡介苗接种成功的影响因素。结论 常州市市县不同等级医院新生儿卡介苗接种成功率均较高, 疫苗不同批次是影响接种成功的影响因素。

关键词: 新生儿; 卡介苗接种; 免疫效果; 影响因素

Effect and influence factors of neonatal BCG vaccination of two hospitals in Changzhou

SHI Tai-ping, CHEN Min, ZHANG Xia, GU Xin, ZHANG Xin-
Changzhou center for disease prevention and control, Changzhou, Jiangsu 213002, China.

Abstract: Objective To explore the effect and influence factors of neonatal BCG vaccination of two hospitals in Changzhou and improve BCG vaccination quality and immune level. **Method** two different grade hospitals were collected as sentinel point to supervise BCG vaccination effect for newborns receiving various batches of BCG from Jan. to Dec. 2013. Participants were conducted PPD 3-months after BCG vaccination and were observed vertical and horizontal diameter of BCG harden to assess vaccination effect. Influence factors were analyzed by Logistic regression. **Results** A total of 2254 cases of neonatal BCG vaccination were observed and the rate of the vaccination success was 92.7%. Univariate analysis showed that different units, season, vaccine batch were the factors influencing BCG vaccination success ($P < 0.05$); the vaccination success rate of Jintan People's Hospital was 95.15%, significantly higher than that (90.17%) of Changzhou city women and child care hospital. the difference was significant ($P < 0.05$). the vaccination success rate in autumn was significantly higher than that in winter ($\chi^2 = 14.080$, $P = 0.000$). the vaccination success rate inoculated with 201003a015-1 was significantly lower than other batches. the vaccination success rate inoculated with 201003a012-2 were significantly lower than those of the batch 201101a004-1 and 201012a083-2. The differences were statistically significant (all $P = 0.000$). Multivariate logistic regression showed revealed vaccine batch was

作者信息: 史太平 (1971,11-), 男, 籍贯: 江苏句容; 职称: 副主任医师; 学历: 硕士研究生; 研究方向: 传染性疾病预防控制

基金项目: 全国科技重大专项课题《艾滋病、乙型肝炎、结核病及新发突发传染病疫苗质量评价技术与标准化研究》(项目编号 2012ZX10004701)

the factor influencing BCG vaccination success(OR=1.754, 95%CI: 1.477~2.084). **Conclusions** the success rates of neonatal BCG vaccination of two different grade hospitals are high, and different vaccine batch is the risk factor of inoculation.

Key words: newborn; BCG ; vaccination effect; influence factor

中国是结核高负担国家，拥有活动性肺结核病人数居世界第二，十年来现患率无明显下降^[1]。卡介苗(BCG)是目前用来预防结核病的唯一疫苗，主要针对儿童结核性脑膜炎、粟粒性结核的预防。为保证卡介苗接种率和接种质量，我国针对出生24~48小时内的新生儿采用了产房随生接种的方式，但当前新生儿卡介苗仍未完全普及。资料显示，我国新生儿未接卡介苗率为10.41%，尤其是部分农村地区未接种率较高^[2]；接种成功率各地报道高低不一，尽管多数地区卡介苗接种PPD阳性结果可达到国家标准($\geq 80\%$)，但调查显示初次接种不成功者2次补种率较低，2次补种仅占初次接种失败的24.9%^[3]；卡介苗接种率、接种效果对免疫效果有重要影响，为了了解我市新生儿卡介苗接种效果，分析初次接种失败影响因素，为提高我市卡介苗接种质量，增强新生儿对肺结核的抵抗水平提供科学依据，故开展本次调查研究。

1材料与方法

1.1 对象

选择1个市级医院（常州市妇幼保健）、1个县级医院（金坛市人民医院）作为哨点，2013年1~12月在2所医院出生的新生儿纳入研究样本；排除标准：①患有严重先天性疾病；②严重早产儿或低体重儿；③其他严重疾病或营养不良、免疫应答低；④父母处于活动肺结核期；⑤未完成复查、失访儿童。所有儿童接种卡介苗或者PPD前均签署知情同意书，告知接种可能存在的不良反应和注意事项。

1.2 方法

对符合条件的新生儿在出生后24~48小时内进行初次接种卡介苗(成都生物制品，成都，批次：201003a015-1、201003a012-2、201003a013-1、201002a003-1、201012a083-2、201012a074-3)，接种部位为左上臂三角肌外缘，皮内注射0.1ml/人。6个批号卡介苗随机接种，每个批号接种时间为1个月。所有菌苗2~8℃冷藏运输保存，有效期内使用冻干卡介苗为5人份/支；各单位接种人员均固定为1~2人，经培训并持有卡介苗接种证，

1.3 接种效果检测

卡介苗接种满三个月后统一到常州市疾控中心卡介苗接种门诊检测接种效果，由卡介苗接种考核合格的护士测定接种效果。测定方法：在左前臂掌侧中央皮内注射BCG-PPD 0.1ml/人，72小时观测、记录反应硬结纵、横径，计算出平均直径（均径）。硬结均径 $\geq 5\text{mm}$ 者统计PPD阳性。同时观测、记录接种部位卡介苗疤痕（卡痕）纵、横径，计算出平均直径（均径）。卡痕均径 $\geq 3\text{mm}$ 者统计有效卡痕。硬结均径 $\geq 5\text{mm}$ 且卡痕均径 $\geq 3\text{mm}$ 为接种成功，硬结和卡痕均径有一项不符者不作为接种成功统计。

1.4 统计分析

采用EpiData 3.02软件进行平行双录入，采用SPSS 19.0软件进行统计分析，计数资料描述采用率和构成比，单因素分析采用 χ^2 检验；计量资料采用 t 检验。多因素分析采用logistic回归。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般情况

2 所医院共接种 2951 名新生儿, PPD 检测人数 2254 人, 监测卡介苗接种成功 2090 人, 接种成功率 92.7%, 其中妇幼保健院接种成功率 90.2%, 金坛市人民医院为 95.2%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。金坛市人民医院 PPD 检测率、PPD 阳性率、卡介苗接种成功率和卡介苗接种有效卡痕率均高于市妇幼保健院, PPD 监测硬结均径和卡痕均径相对较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 新生儿卡介苗接种免疫效果总体情况

单位	接种人数	PPD 检测人数	PPD 检测率 (%)	阳性人数	阳性率 (%)	硬结均径 (mm)	成功人数	成功率 (%)	有效卡痕人数	卡痕率 (%)	卡痕均径 (mm)
市妇幼保健院	1695	1099	64.84	1019	92.72	7.8±0.6	991	90.17	1046	95.18	4.3±0.5
金坛市人民医院	1256	1155	91.96	1120	96.97	7.4±0.7	1099	95.15	1128	97.66	4.1±0.4
t/χ^2 值			294.136		20.999	14.533		20.690		298.629	11.675
P 值			0.000		0.000	0.000		0.000		0.000	0.000

2.2 接种免疫效果影响因素单因素分析

结果见表 2, 不同接种单位、接种季节、接种批号的疫苗接种成功率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中, 金坛市人民医院接种成功率为 95.15% 明显大于市妇幼保健院 90.17%, 但差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 经组间比较, 秋季接种成功率明显高于冬季, 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.080$, $P = 0.000$)。疫苗批号 201003a015-1 接种成功率明显低于其他各批号, 批号 201003a012-2 接种成功率明显低于批号 201101a004-1 和 201012a083-2, 差异均有统计学意义 (均 $P = 0.000$)。见表 2。

表 2 卡介苗接种免疫效果单因素分析

因素	总数	接种成功		χ^2 值	P 值
		人数	率 (%)		
性别	男性	1130	1056	93.5	1.824
	女性	1121	1031	91.9	
户籍	本地	2176	2020	92.8	1.064
	外地	78	70	89.7	
体重(g)	<2500	2	2	100	0.581*
	2500~	321	290	90.34	
	3000~	997	929	93.18	
	3500~	701	653	93.15	
	4000~	205	190	92.68	
	4500~	28	26	92.86	
接种季节	春	649	607	93.53	18.241
	夏	226	214	94.69	

出生后接种间隔(天) [#]	秋	243	238	97.94	-	0.146*
	冬	1136	1031	90.76		
	<1	448	424	94.64		
	1~	1771	1631	92.09		
	3~	20	20	100		
	>7	15	15	100		
接种单位	市级	1099	991	90.2	20.690	0.000
	县级	1155	1099	95.2		
疫苗批号	201003a015-1	558	471	84.4	91.315	0.000
	201003a012-2	433	400	92.4		
	201003a013-1	514	487	94.8		
	201002a003-1	235	224	95.3		
	201012a083-2	153	152	99.4		
	201012a074-3	170	167	98.2		
	201101a004-1	190	188	99.0		

注：1 *确切概率法 P 值

2 #指卡介苗接种日期和出生日期的间隔时间

2.3 接种免疫效果多因素分析

运用非条件 logistic 回归分析,以接种是否成功为因变量(失败=0, 成功=1), 将以上所有单因素作为自变量。以性别(男=0, 女=1)、户籍(本地=0, 外地=1)、出生体重(<3000=1, 3000~=2, 3500~=3, >4000=4)、接种间隔(<1 天=1, 1~3 天=2, >3 天=3)、接种单位(县级=0, 市级=1)、季节(春=1, 夏=2, 秋=3, 冬=4)和疫苗批号为自变量。结果显示, 疫苗批号($OR=1.754$, 95%CI: 1.477~2.084)是影响卡介苗接种成功的因素, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 接种成功率影响因素多因素 logistic 回归分析

变量	β	$S.E$	$Wald$	P	OR	95% CI	
						下限	上限
性别	-0.222	0.170	1.691	0.194	0.801	0.574	1.119
户籍	-0.351	0.396	0.788	0.375	0.704	0.324	1.529
出生体重	0.000	0.000	0.350	0.554	1.000	1.000	1.001
时间间隔	0.023	0.075	0.095	0.758	1.023	0.884	1.185
季节	0.042	0.073	0.329	0.566	1.043	0.903	1.204
单位	0.154	0.184	0.701	0.402	1.167	0.813	1.674
批号	0.562	0.088	40.924	0.000	1.754	1.477	2.084

3 讨论

卡介苗接种时需严格按照规范, 否则很容易影响卡介苗的接种效果。接种大约3周左右, 在接种部位可以形成卡痕, 在一定程度上可以反映卡介苗接种是否成功。然而, 实际上卡痕只是一种免疫表现, 文献指出卡痕 $\geq 3\text{ mm}$ 者中PPD试验呈阴性反应的有16.53%^[5], 但疫苗受试是否获得免疫力并不能完全依此确定。目前, PPD试验, 是用来检测卡介苗接种效果的较有效的方法, 一般在卡介苗接种3个月后来检验接种是否成功: 检验后72小时内观察结果, 若局部反应直径 $\geq 5\text{ mm}$, 即可判定卡介苗是否成功。本研究结合PPD和卡痕大小, 以PPD $\geq 5\text{ mm}$ 且卡痕 $\geq 3\text{ mm}$ 为接种成功。由于本次调查受试者为新生

儿,排除父母患活动性肺结核者,研究对象患有活动性结核病可能性较低,故接种成功提示受试者体内可能已经携带抗体^[2,5]。

本研究结果显示,2所不同级别医院全年接种成功率为92.72%,市妇幼保健院为90.17%,金坛县级人民医院为92.72%,均达到国家免疫成功率要求($\geq 80\%$)[3],似高于2008年张霞等[4]报道的新生儿PPD阳转率88.1%,提示2家单位均具有较高的接种成功率,与加强了对医院卡介苗接种工作进行督促与监管有关,特别是针对接种人员接种技术的提高进行培训和督查以及人员流动性的调控。但本研究中接种成功率低于黄桥梁等[6]报道的苏州市2006~2009年市辖区医院平均PPD阳转率98.55。提示,2所医院卡介苗接种工作还有进一步提高的空间。卡介苗接种是一项要求较高的技术操作,由于受试者是新生儿,注射时挣扎,大大增加了接种的难度,容易造成注射部位不在皮内而在皮下,引起较重的不良反应。通过加强对接种人员进行专项培训提高接种水平,规范接种程序等有助于提高接种质量。另外,本次研究发现,市妇幼保健院的PPD检测儿童仅占卡介苗接种人数的64.84%,远低于金坛市县级人民医院91.96%。这可能是由于妇幼保健院的数据略不完整,检测时间跨度较大;外来流动人口多有关。

根据表2、3显示,不同批次疫苗对接种成功率有一定影响,201101a004-1和201012a083-2批次较好,均达到99%以上。提示不同批次疫苗质量可能存在一定差异,这对疫苗质量监管、疫苗采购和运输提出考验,部分批次疫苗接种效果不佳可能源于菌株差异、厂家培养和生产工艺、保存和运输条件等。世界范围内培养卡介苗所使用的菌株源于同一种原代菌株(由巴黎巴斯德研究所研制),但使用的子代菌株有所差异^[9]。资料表明,菌株传代15代次以内,分子遗传学特性稳定,有资料表明,超过15代变异几率增加,且卡介苗在培养过程中会发生一系列的遗传变异,如大量的抗原表位的丢失和单核苷酸的点突变等^[12],药典规定如果采用次代种子批,单批收获培养物的总代数应不得超过12代以保证遗传特性的稳定^[10]。疫苗有效期一般为1年,虽然保证疫苗冷链保存,但随着疫苗失效期的接近,PPD阳转率会受到影响。研究表明,同一批号的菌苗随着失效期的接近,阳转率下降,距失效期<1月时阳转率明显下降^[13]。不同批号菌苗即使均在有效期内,失效程度会有所差别,则会造成不同批号疫苗免疫效果有差异。在疫苗管理中,需要加强对疫苗技术检测报告的验收、备案存档。

接种季节在一定意义上可以影响卡介苗接种质量。由于卡介苗是活菌,对温度特别敏感,所以夏季接种卡介苗易受外界高温影响降低接种质量,而其它季节接种可提高卡介苗成功率^[13]。本次调查中,新生儿接种成功率秋季最高,达97.94%,夏季次之94.69%、冬季较低90.76%,但季节对接种成功率的影响并没有统计学意义($P>0.05$)。提示两所医院冷链运行较好,保证了疫苗的效价。

总之,市县级不别医院卡介苗接种成功率均较高,疫苗批号可能是影响接种成功的影响因素。故建议疫苗管理机构,接受疫苗时加强对各批次的疫苗检测报告的验收和备案,同时,加强疫苗冷链管理,确保疫苗的效价。

参考文献

- [1]尤爱国,杨建华,聂秩飞,等.河南省2004~2011年肺结核流行特征分析[J].中华疾病控制,2013,17(9):778~780.
- [2]阳彩虹.关于卡介苗接种成功率的调查与分析[J].中国当代医药,2010,17(12):121~122.

- [3] Pang Y, Kang W, Zhao A, et al. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccination at birth on immune response in China[J]. 2015, 33(1):209~213.
- [4]张霞,陈文字. 2008 年常州市区卡介苗预防接种免疫效果分析[J].江苏预防医学, 2010,24(4):36~37.
- [5] Alam MJ, Rashid MM, Kabir Y, et al. On birth single dose live attenuated OPV and BCG vaccination induces gut cathelicidin LL37 responses at 6 week of age: A natural experiment[J]. Vaccine ,2015, 33(1):18~21
- [6]黄桥梁,穆卫明,颜建荣等.苏州市 2006~2009 年新生儿卡介苗接种质量分析[J].现代预防医学,2012,39(2) :445~446.
- [7] 王贤玉, 方 琪,胡代玉, 等.新生儿卡介苗接种相关影响因素分析[J].重庆医学, 2014,43(4):432~434.
- [8]寇光平,李萍,杜红中,等.367 名新生儿卡介苗接种效果评价[J].实用预防医学, 2010,17(11):2214~2215.
- [9] Biraro IA, Egesa M, Toulza F, et al. Impact of co-infections and BCG immunisation on immune responses among household contacts of tuberculosis patients in a Ugandan cohort[J]. 2014, 9(11):185~189..
- [10]赵爱华,乔来艳,贾淑珍,等.我国生产用卡介菌的传代稳定性[J].中国生物制品学杂志, 2009,22(11):1102~1104,1112.
- [11]程鹏飞,刘朝阳,陈艳红等.卡介苗生产用菌株的遗传稳定性研究[J].中国生物制品学杂志, 2013,26(10):1361~1365.
- [12]张雯,张媛媛,陈晨.卡介苗各亚株间 Rv1985c 和 Rv1986 基因缺失的研究.中国医药指南, 2013,11(15):3.
- [13]张郁玲,袁勤,许丽慧,等.3841 例新生儿卡介苗接种效果分析[J].实用预防医学,2008, 15(1):239~240.
- [14]林宝妮,方琼,曹丽,等.2010~2011 年福田区新生儿预防接种情况分析[J]. 实用预防医学, 2012 ,19 (11):1658~1659,1645.