

新生儿卡介苗接种相关影响因素分析*

王贤玉¹, 方 琪^{1△}, 胡代玉², 冯天惠²

(1. 重庆市九龙坡区石桥铺街道社区卫生服务中心 400039; 2. 重庆市结核病防治所 400050)

摘要:目的 了解重庆市高新区卡介苗(BCG)接种现况,并探讨影响 BCG 转阳性的相关因素。方法 以重庆市九龙坡区石桥铺社区卫生服务中心进行 BCG 接种的 3 个月龄以下的婴儿为研究对象,通过 PPD 试验,检测 BCG 接种转阳性情况。结果 性别、出生体质量和接种年龄之间转阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),转阳性率由高到低依次为出生体质量儿、巨大儿、低出生体质量儿;1~2 个月龄、2~3 个月龄、0~1 个月龄;有卡痕转阳性率高于无卡痕,差异有统计学意义($\chi^2=80.057, P<0.01$)。结论 性别、出生体质量和接种年龄与 BCG 接种转阳性率无明显相关,而卡痕有无可从间接上反应新生儿 BCG 的转阳性情况。

关键词:卡介苗;出生体重;卡痕

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)04-0432-02

Analysis on impact factors of neonate BCG vaccination*

Wang Xianyu¹, Fang Qi^{1△}, Hu Daiyu², Feng Tianhui²

(1. Shiqiaopu Street Community Health Center of Jiulong District, Chongqing 400039, China;

2. Chongqing Tuberculosis Control Center, Chongqing 400050, China)

Abstract: Objective To know the vaccination status of BCG in Gaoxin district of Chongqing and explore the associated impact factors on seroconversion rate. Methods PPD was used to test the seroconversion status after PDG vaccination in infants under 3 months. Results There was no significant differences of seroconversion rate between different sex, birth weight and vaccination age ($P>0.05$). But the rate was significantly higher in infants with normal birth weight than that in fetal macrosomia which was significantly higher than that in low-birth weight. The rate was significantly decreased in infants of 1-2 months, 2-3 months and 0-1 months in order. The rate of infant with vaccination scar was significantly higher than that without scar ($\chi^2=80.057, P<0.01$). Conclusion There was no significant differences of seroconversion rate between different sex, birth weight and vaccination age, and the scar can indirectly show the seroconversion condition of vaccination.

Key words: BCG vaccine; birth weight; BCG scar

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, 简称结核杆菌)主要经呼吸道传播引起的全身慢性传染病,是危害人类健康的主要传染病之一。WHO 最新结核报告显示,2011 年全球新发结核病患者 870 万人,并有 140 万人死亡,其中亚洲感染结核杆菌的人数占全球感染总人数的 59%^[1]。卡介苗(bacille calmette-guerin, BCG)接种是预防儿童结核病的一项重要措施,对粟粒性结核病和结核性脑膜病效果尤为显著^[2]。WHO 推荐,在结核病高流行的国家,所有新生儿都应接种 BCG。本研究选取 2010~2011 年到重庆市九龙坡区石桥铺社区卫生服务中心进行 BCG 接种,且 3 个月龄以内的新生儿为研究对象,探讨 BCG 转阳性的影响因素,为提高 BCG 接种转阳性率提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆市九龙坡区石桥铺街道社区卫生服务中心进行 BCG 接种的 3 个月龄以内的新生儿 1 279 名,所有新生儿免疫功能正常,无其他器质性和先天性疾病。

1.2 方法 采用成都生物制品研究所生产的 BCG 和卡介菌纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)(每瓶 1 mL,每 1 mL PPD 含 50 IU PPD 的稀释制剂),每 1 人次用剂量为 0.1 mL(含 5 IU BCG-PPD)。于 BCG 接种后第 100 天进行 PPD 试验,于左前臂掌侧 1/3 处注射,注射后 72 h 检查 PPD 试验结

果和卡痕情况,并做记录;以硬结平均直径大小作为判断反应的标准。

1.3 判定标准 (1)PPD 阳性判定 硬结平均直径=(纵径+横径)/2。硬结平均直径小于 5 mm 为阴性;5~15 mm 为阳性;>15 mm,并伴有水泡、坏死、淋巴管炎等为强阳性^[3]。转阳性率=硬结平均直径大于或等于 5 mm 人数(无水泡、坏死、淋巴管炎等不良反应)/总人数×100%。(2)有无卡痕判定:卡痕平均直径=(纵径+横径)/2。卡痕平均直径小于 3 mm 为无卡痕;≥3 mm 为有卡痕^[3]。(3)新生儿体质量判定:出生体质量在 2.5~4.0 kg 为健康出生体质量;小于 2.5 kg 的为低体质量新生儿;大于 4.0 kg 的为巨大儿^[4]。

1.4 统计学处理 采用 Epidata3.02 进行数据录入,SPSS 17.0 进行统计分析,分析方法包括一般描述性分析和 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PPD 试验阳性一般情况及不同性别转阳性率 1 279 名 PPD 试验者转阳性率为 96.8%,其中一般阳性 1 112 人(86.9%),强阳性 132 人(10.3%),阴性 35 人(2.7%),不良反应 6 人(0.5%)。男婴 696 人,女婴 583 人;男婴转阳性率同女婴基本一致,且差异无统计学意义($\chi^2=0.048, P>0.05$)。见表 1。

* 基金项目:国家重大科技专项项目(2009ZX10004-803)。 作者简介:王贤玉(1968-),主治医师,本科,主要从事卡介苗的临床接种和结核病的临床研究。 △ 通讯作者, Tel:15823827283; E-mail:475694958@qq.com。

2.2 不同出生体质量转阳性率 研究结果显示,低体质量新生儿 27 人,健康体质量新生儿 1 205 人,巨大儿 47 人。转阳性率由高到低依次为健康出生体质量儿、巨大儿、低出生体质量儿,但差异无统计学意义($\chi^2=1.774, P>0.05$)。见表 2。

表 1 不同性别 PPD 转阳性率[n(%)]

| 分组 | 转阳性 | 非转阳性 | χ^2 | P |
|----|-----------|---------|----------|-------|
| 男 | 673(96.7) | 23(3.3) | 0.048 | 0.826 |
| 女 | 565(96.9) | 18(3.1) | | |

表 2 不同出生体质量转阳性率[n(%)]

| 分组 | 转阳性 | 非转阳性 | χ^2 | P |
|---------|-------------|---------|----------|-------|
| 低出生体质量 | 25(92.6) | 2(7.4) | 1.774 | 0.412 |
| 健康出生体质量 | 1 168(96.9) | 37(3.1) | | |
| 巨大儿 | 45(95.7) | 2(4.3) | | |

2.3 不同月龄 BCG 接种转阳性率 研究结果显示,0~1 个月龄接种人数为 228 人,1~2 个月龄接种人数为 940 人,2~3 个月龄接种人数为 111 人;转阳性率由到高低依次为 1~2 个月龄组、2~3 个月龄组、0~1 个月龄组,但差异无统计学意义($\chi^2=5.586, P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同接种时间转阳性率[n(%)]

| 分组 | 转阳性 | 非转阳性 | χ^2 | P |
|---------|-----------|---------|----------|-------|
| 0~1 个月龄 | 215(94.3) | 13(5.7) | 5.586 | 0.061 |
| 1~2 个月龄 | 921(97.4) | 25(2.6) | | |
| 2~3 个月龄 | 102(97.1) | 3(2.9) | | |

2.4 有无卡痕转阳性率差异 研究结果显示,有卡痕的有 1 262 人,无卡痕的有 17 人;有卡痕组转阳性率高于无卡痕组,差异有统计学意义($\chi^2=80.057, P<0.01$)。见表 4。

表 4 有无卡痕组间转阳性率差异[n(%)]

| 卡痕 | 转阳性 | 非转阳性 | χ^2 | P |
|----|-------------|---------|----------|-------|
| 有 | 1 228(97.3) | 34(2.7) | 80.057 | 0.000 |
| 无 | 10(58.8) | 7(41.2) | | |

3 讨 论

PPD 试验阳性是机体受结核人工免疫(如 BCG 接种)或自然感染后所产生的变态性反应,也是判断是否有无必要接种疫苗的重要指标^[5]。本研究结果显示,本中心 BCG 接种转阳性率为 96.8%,远远高于卫生部要求的 BCG 接种后转阳性率(农村 $\geq 75\%$,城市 $\geq 85\%$)^[6]。该结果提示小于或等于 3 个月龄 BCG 接种取得了较好的免疫效果,即绝大多数婴幼儿可产生了相应的免疫力。分析其可能原因有以下两个方面:(1)来本中心接种的婴幼儿均来自市区内经济发展水平较高的社区或街道,而城镇的结核菌素转阳性率已被证实普遍高于农村,且城镇内医疗条件也相对优良,这些因素均有利于 BCG 接种质量的提高^[7];(2)本中心常定期对接种人员进行培训和考核,保证接种人员普遍掌握接种转阳性率的技巧。本中心 BCG 接种高转阳性率结果亦提示,应进一步改善经济水平相对落后地区疫苗接种相关医疗条件,开展 BCG 接种过程中各个环节的培训,以提高 BCG 接种质量。

本研究结果显示,调查的 1 279 名接种者中,不同性别的转阳性率基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 BCG 转阳性率可能与性别无关,这与国内外其他研究报道结果一致^[8-9]。Kaur 等^[10]的研究显示,足月产儿 PPD 转阳性率明显高于早产儿,健康出生体质量儿 PPD 转阳性率也明显高于低出生体质量儿,差异有统计学意义($P<0.05$),而有无卡痕则被认为与 PPD 转阳性率无关。有趣的是,Ferreira 等^[11]的结果却显示低出生体质量儿对 BCG 的免疫反应则更好。目前,对于婴幼儿 BCG 接种的最佳年龄也同样存在争议:有研究认为,大于 12 岁儿童的 BCG 接种转阳性率显著高于年龄较小的儿童^[12];但 Soares 等^[13]的报道却提示,大于 14 周的婴幼儿接种 BCG 即可获得良好的免疫效果。因此,究竟哪一年龄段 BCG 接种的免疫效果最佳尚无定论。本研究结果显示,出生体质量、接种年龄与 PPD 转阳性率之间差异无统计学意义($P>0.05$);但转阳性率由到高低依次为健康出生体质量儿、巨大儿、低出生体质量儿;1~2 个月龄、2~3 个月龄、0~1 个月龄,而造成本次结果的原因可能是各月龄组或不同体质量组样本量相差较大,从而影响了统计的结果。此外,研究结果还显示有卡痕组转阳性率要明显高于无卡痕组,提示有无卡痕可间接反映 BCG 接种转阳性情况。尽管这些结果与既往研究报道不尽相同,但是却仍可充分表明 BCG 接种过程中年龄、出生体质量和有无卡痕都可能是影响 PPD 转阳性率的主要因素,但是具体是何种因素占主导地位,抑或是存在其他影响因素还有待进一步深入地研究。

综上所述,加强新生儿 BCG 接种,探索影响新生儿 BCG 接种阳性的影响因素,提高 BCG 接种的阳性反应率,才能最大限度的保护易感人群。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. WHO, Geneva, Switzerland[R]. WHO/HTM/TB, 2012.
- [2] 周勇,吴江南.卡介苗预防结核病的效果与策略[J].中华疾病控制杂志,2011,15(8):716-719.
- [3] 吴瑞萍,胡亚美.实用儿科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,1996:927.
- [4] 杨锡强,易著文.儿科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2006:103.
- [5] Arias GM. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection [J]. Arch Bronconeumol,2011,47(10):521-530.
- [6] 中华人民共和国卫生部.预防接种工作规范[M].北京:中国法制出版社,2005:18-20.
- [7] Liu JJ, Yao HY, Liu EY. Analysis of factors affecting the epidemiology of tuberculosis in China [J]. Int J Tuberc Lung Dis,2005,9(4):450-454.
- [8] 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):237-240.
- [9] Moyo S, Verver S, Hawkrigde A, et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings:a randomised trial [J]. Int J Tuberc Lung Dis,2012,16(2):185-191.
- [10] Kaur S, Faridi MM, Agarwal KN. BCG vaccination reaction in low birth weight infants [J]. Indian J Med Res, 2002,116:64-69.

特异性的血管内皮分裂原,可诱导血管新生增加新生血管的通透性。VEGF-C 可能通过促进淋巴管形成并增生,从而增加淋巴管与肿瘤细胞接触面积使之利于出现转移,同时通过淋巴管数目的增加及接触面积的加大产生挤压现象使淋巴管通透性和肿瘤间质间的压力增加,更利于肿瘤细胞进入淋巴管及静脉血管^[8]。Wiericnkx 等^[1]研究发现,肿瘤边缘区 LMVD 增加与淋巴结转移密切相关。王璟璐等^[9]发现,VEGF-C 不仅与肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及 Duke's 分期相关,还与癌组织中 LMVD 密切相关。Tes 等^[10]在喉鳞癌组织中通过免疫组织化学检测到 VEGF-C 高表达。大量研究证实,PTTG 可以上调 DNA 结合抑制蛋白-3(ID3),而 VEGF-C 介导血管发生的最重要介质就是 ID3,PTTG 促进 VEGF-KDR-ID3 自分泌途径,促进癌细胞生长及转移^[11-12],这与本实验结果中 PTTG 与 VEGF-C 显著正相关相印证。本研究还显示,随着 PTTG 表达的增高,VEGF-C 与 LMVD 表达亦增强,且喉癌组中 VEGF-C 表达明显高于癌旁组,且 PTTG、VEGF-C 及 LMVD 与喉鳞癌组织的淋巴结转移、临床分期、分化程度密切相关。提示在喉癌发生、发展过程中 PTTG、VEGF-C 发挥了重要作用,笔者推测该机制可能是 PTTG 高表达后通过上调生长因子受体从而诱导 VEGF-C 表达增高,即正性调节,而 VEGF-C 表达增高又通过刺激淋巴管内皮细胞数目和面积增生,从而挤压迁移促进癌组织中肿瘤微淋巴管大量生成及肿瘤淋巴道转移。PTTG 诱导 VEGF-C 表达的作用机制可能为:MAPK 级联活化增强 PTTG 反式激活作用,促进 PTTG 转移入核内,PTTG 入核后结合于 VEGF-C 转录起始位点,继而激活 VEGF-C 转录、翻译,促进肿瘤微血管淋巴管生成^[13]。

本研究采用免疫组织化学检测喉癌组织中 PTTG、VEGF-C 的表达以及肿瘤微淋巴管密度关系,结果显示,PTTG、VEGF-C 在喉癌组织中呈显著正相关表达关系,二者表达与喉癌的淋巴结转移、临床分期、肿瘤分化程度密切相关。同时,PTTG、VEGF-C 高表达的喉癌组织中 LMVD 也高的结果说明该喉癌组织内存在大量微淋巴管增生现象,且多位于肿瘤间质,LMVD 与喉癌转移、复发及预后密切相关。

综上所述,PTTG、VEGF-C 可作为喉癌转移及预后的评判标准。如能通过某种途径抑制 PTTG 表达可降低喉癌的侵袭力及抑制 VEGF-C 过度表达,从而减少癌细胞通过淋巴道转移的概率。以上或能为喉癌基因靶点治疗研究提供一定的思路。

参考文献:

- [1] Wiericnkx A, Auger C, Devauchelle P, et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(3):887-900.
- [2] Genkai N, Homma J, Sano M, et al. Increased expression of pituitary tumor transforming gene(PTTG)-1 is corre-

lated with poor prognosis in glioma patients[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6):1569-1574.

- [3] Rehfeld N, Geddert H, Atamna A, et al. The influence of the pituitary tumor transforming gene-1 (PTTG-1) on survival of patients with small cell lung cancer and non-small cell lung cancer[J]. *J Carcinog*, 2006, 20(5):4.
- [4] Yu R, Heaney AP, Lu W, et al. Pituitary tumor transforming gene causes aneuploidy p53-independent apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(47):36502-36505.
- [5] Chen L, Puri R, Lefkowitz EJ, et al. Identification of the human pituitary tumor transforming gene(hPTTG) family: molecular structure, expression, and chromosomal localization[J]. *Gene*, 2000, 248(1/2):41-50.
- [6] Kim D, Pemberton H, Stratford AL, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) induce genetic instability in thyroid cell[J]. *Oncogene*, 2005, 24(30):4861-4867.
- [7] Latham AM, Molina-Paris C, Homer-Vanniasinkam S, et al. An integrative model for vascular endothelial growth factor A as a tumour biomarker[J]. *Integr Biol (Camb)*, 2010, 2(9):397-407.
- [8] Yuan HQ, Kong F, Wang XL, et al. Inhibitory effect of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid on androgen receptor by interference of Spl binding activity in prostate cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(11):2112-2121.
- [9] 王璟璐, 邢丽娜. VEGF-C 和 VEGFR-3 在人结肠癌组织中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(16):910-913.
- [10] Tes GM, Chan AW, Yu KH, et al. Strong immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor predicts overall survival in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12):3558-3565.
- [11] Akino K, Akita S, Mizuguchi T, et al. A novel molecular marker of pituitary tumor transforming gene involves in a rat liver regeneration[J]. *J Surg Res*, 2005, 129(1):142-146.
- [12] Kim DS, Franklyn JA, Boelaert K, et al. Pituitary tumor transforming gene(PTTG) stimulates thyroid cell proliferation via a vascular endothelial growth factor/kinase insert domain receptor/inhibitor of DNA binding-3 autocrine pathway[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11):4603-4611.
- [13] Chien W, Pei L. A novel binding factor facilitates nuclear translocation and transcriptional activation function of the pituitary tumor-transforming gene product [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(25):19422-19427.

(收稿日期:2013-08-27 修回日期:2013-10-30)

(上接第 433 页)

- [11] Ferreira AA, Bunn-Moreno MM, Sant'Anna CC, et al. BCG vaccination in low birth weight newborns; analysis of lymphocyte proliferation, IL-2 generation and intradermal reaction to PPD [J]. *Tuber Lung Dis*, 1996, 77(5):476-481.
- [12] Hennessy B. Is tuberculin testing before BCG vaccination necessary for children over three months of age [J]. *Ir*

Med J, 2008, 101(3):72-74.

- [13] Soares AP, Kwong Chung CK, Choice T, et al. Longitudinal changes in CD4(+) T-cell memory responses induced by BCG vaccination of newborns [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(7):1084-1094.

(收稿日期:2013-09-15 修回日期:2013-11-07)