

# 儿童接种卡介苗 3~6 年后 PPD 结果及其对结核潜伏感染的影响

孔雯<sup>1</sup>, 丁晓艳<sup>1</sup>, 竺丽梅<sup>1</sup>, 陆峰<sup>2</sup>, 李晨<sup>3</sup>, 蒋俊<sup>4</sup>, 许祝平<sup>5</sup>, 孙建设<sup>6</sup>, 刘泓<sup>7</sup>, 蒋晖<sup>8</sup>, 缪昌东<sup>9</sup>, 陆伟<sup>1</sup>

1.江苏省疾病预防控制中心慢性传染病防制所, 南京 210009; 2.南通市疾病预防控制中心;

3.南京市疾病预防控制中心; 4.苏州市疾病预防控制中心; 5.无锡市疾病预防控制中心;

6.徐州市疾病预防控制中心; 7.扬州市疾病预防控制中心; 8.镇江市疾病预防控制中心; 9.泰州市疾病预防控制中心

**【摘要】 目的** 了解卡介苗接种后的学龄前儿童结核菌素试验(PPD)结果,为精确推测卡介苗接种对学龄前儿童的保护效果提供参考。**方法** 2018 年 1—11 月,选取江苏省 8 个直辖市 14 所幼儿园的学龄前儿童 1 359 名进行结核菌素试验(PPD)检测,并对 PPD 结果强阳性儿童进行胸部 X 线检查。**结果** 江苏省学龄前儿童 PPD 阳性率为 23.33%,其中强阳性和中度阳性率(PPD $\geq$ 10 mm)合计为 6.47%。男童阳性反应 149 例(21.29%),女童阳性反应 168 例(25.50%),不同性别儿童 PPD 阳性反应结果差异无统计学意义( $\chi^2=3.36, P>0.05$ )。苏北地区儿童阳性反应 201 例(25.35%),苏南地区 116 例(20.50%),不同地区 PPD 阳性反应差异有统计学意义( $\chi^2=4.35, P<0.05$ )。3 岁儿童 PPD 中度及以上阳性 1 例(0.71%),4 岁儿童 19 例(3.89%),5 岁儿童 31 例(8.96%),6 岁儿童 37 例(9.63%),不同年龄组之间 PPD 阳性反应结果差异有统计学意义( $\chi^2=21.69, P<0.01$ )。**结论** 江苏省学龄前儿童的 PPD 中度及以上阳性率较低,PPD 可以作为儿童潜伏结核感染的检测手段。卡介苗接种对学龄前儿童的保护作用已经在明显下降,应采取相应措施保护易感儿童,有效防控儿童结核病。

**【关键词】** 接种;卡介苗;结核菌素试验;结核;感染;儿童

**【中图分类号】** R 186 R 521 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2019)09-1366-03

**PPD results after 3–6 years of BCG vaccination and its effect on latent tuberculosis infection in children/KONG Wen\*, DING Xiaoyan, ZHU Limei, LU Feng, LI Chen, JIANG Jun, XU Zhuping, SUN Jianshe, LIU Hong, JIANG Hui, MIAO Changdong, LU Wei.\* Jiangsu Center for Disease Control and Prevention, Nanjing(210009), China**

**【Abstract】 Objective** To understand the results of tuberculin skin test (PPD) in preschool children after the vaccination of BCG, and to analyze the effect of BCG vaccination on latent tuberculosis infection in children. **Methods** From January to November 2018, a total of 1 359 preschool children from 14 kindergartens in 8 districts and cities of Jiangsu Province were selected for tuberculin test(PPD), and chest X-ray examination was performed on children with strong PPD results. **Results** The positive rate of PPD in preschool children in Jiangsu Province was 23.33%, of which strong positive and moderate positive (PPD $\geq$ 10 mm) were totaled 6.47%. There were 149 boys (21.29%) with PPD positive reactions and 168 girls(25.50%) with PPD positive reactions, and differences of PPD positive reactions with different genders were of no statistical significance ( $\chi^2=3.36, P>0.05$ ). And there were 201 children (25.35%) with PPD positive reactions in northern Jiangsu, 116 children (20.50%) with PPD positive reactions in southern Jiangsu. There were significant differences in the results of PPD positive and negative reactions between different regions ( $\chi^2=4.35, P<0.05$ ). There was 1 case of PPD positive reactions among 3-year-old children(0.71%), 19 cases among 4-year-old children(3.89%), 31 cases among 5-year-old children(8.96%), and 37 cases among 6-year-old children(9.63%), and the differences of PPD positive reactions of different age groups were of statistical significance( $\chi^2=21.69, P<0.01$ ). **Conclusion** The positive rate of PPD in preschool children in Jiangsu Province is very low, indicating that PPD can be used as a detection method for latent infection in children. The overall positive rate of PPD in preschool children in Jiangsu Province is also low, and appropriate measures should be taken to protect susceptible children and effectively prevent and control childhood tuberculosis.

**【Key words】** Vaccination; BCG vaccine; Tuberculin test; Tuberculosis; Infection; Child

结核病是严重威胁人类健康的重大传染病,WHO 估计 2017 年全球新发结核病患者 1 000 万,导致 160 万人死亡<sup>[1]</sup>。近年来,全球儿童结核病报告例数明显增加<sup>[2]</sup>,2017 年新发儿童结核病约 104 万例,占全球新发结核病总患者数的 6.9%<sup>[3]</sup>。我国儿童结核病疫情也不乐观,2016 年 WHO 报道我国儿童结核病发病人数为 7.5 万<sup>[4]</sup>。有效的预防、及时的诊断、正确的治

**【基金项目】** 结核病感染筛查新技术及其在结核病主动发现中的应用研究课题项目(LGY2017083)。

**【作者简介】** 孔雯(1975–),女,河南郑州人,大学本科,副主任医师,主要研究方向为结核病诊治、学校结核病处置。

**【通讯作者】** 陆伟, E-mail:1968494313@qq.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.09.024

疗对控制儿童结核病至关重要。接种卡介苗对儿童结核病有确切的预防效果<sup>[5]</sup>。卡介苗的接种质量直接影响儿童结核病尤其是重症结核的发病情况,而判断卡介苗接种的效果主要是通过查验结核菌素试验(PPD)的阳转情况。同时 PPD 试验也是判断结核杆菌感染的主要手段之一,卡介苗接种又会干扰 PPD 试验对结核感染状态的判断。本研究于 2018 年 1—11 月对江苏省 8 个直辖市学龄前儿童 PPD 试验结果进行分析,以期了解卡介苗接种对儿童结核潜伏感染的影响,推测卡介苗接种对学龄前儿童的保护效果。

## 1 资料来源与方法

**1.1 资料来源** 数据来源于江苏省 8 个省辖市幼儿园常规体检数据。共选取 14 所幼儿园的 1 437 例 3~6 岁学龄前儿童作为研究对象。纳入标准:参照 2017 版“学校结核病防控工作规范”中“新生入学和教职员工常规体检结核病检查方案”<sup>[6]</sup>,研究对象均有卡介苗接种史。排除标准:拒绝接受 PPD 检查、有 PPD 接种禁忌症及接种 PPD 后未在 72 h 及时查验的儿童。共纳入分析 1 359 名儿童,其中男童 700 名,女童 659 名;3 岁儿童 140 名,4 岁儿童 489 名,5 岁儿童 346 名,6 岁儿童 384 名;苏北地区 793 名,苏南地区 566 名。本研究经过江苏省疾病预防控制中心伦理委员会验证通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 试验方法** 由各幼儿园所属区疾病预防控制中心专业人员对学龄前儿童进行 PPD 接种。试剂为成都生物制品研究有限责任公司生产的卡介菌纯蛋白衍生物(BCG-PPD)50 IU/支。注射前询问儿童身体状况,急性传染病(如麻疹、百日咳、流行性感冒、肺炎等)、急性眼结合膜炎、急性中耳炎、多种药物过敏史、瘰疬史及全身性皮肤病等禁忌的儿童均予排除。选择左前臂掌侧中、下 1/3 交界处的皮肤内为注射部位。常规剂量为 0.1 mL(含 5 个结素单位),接种成功后告知 72 h 后到规定地点进行结果测量。

**1.2.2 评价方法** 注射部位硬结平均直径<5 mm 为阴性(-)或无反应; $\geq 5$  mm 者为阳性(+),5~10 mm 为一般阳性,10~15 mm 为中度阳性, $\geq 15$  mm 或局部出现双圈、水泡、坏死及淋巴管炎者为强阳性<sup>[7]</sup>。一般情况下,无卡介苗接种和无非结核分枝杆菌干扰时,PPD 反应硬结平均直径 $\geq 5$  mm 为结核分枝杆菌潜伏感染;在卡介苗接种地区、非结核分枝杆菌感染流行地区,PPD 反应硬结平均直径 $\geq 10$  mm 作为潜伏结核感染标准<sup>[7]</sup>。对强阳性的儿童进一步行胸部 X 线的检查,如果有肺部异常情况,送往结核病定点医院继续诊治。

**1.3 统计方法** 采用 Excel 软件收集数据,应用 SPSS 25.0 软件分析数据,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同性别儿童结核菌素皮肤试验阳性反应率** 学龄前儿童结核菌素阳性反应 317 例(23.33%)。男童阳性反应 149 例(21.29%),女童阳性反应 168 例(25.5%),不同性别儿童结核菌素试验结果差异无统计学意义( $\chi^2=3.36, P>0.05$ ),见表 1。阳性试验结果中,女童 PPD 中度及以上阳性率(48 例,28.57%)略高于男童(40 例,26.85%),差异无统计学意义( $\chi^2=0.12, P>0.05$ )。

**2.2 不同地区儿童结核菌素皮肤试验阳性反应率** 苏北地区儿童阳性反应 201 例(25.35%),其中强阳性反应 6 例(0.76%);苏南地区儿童阳性反应 116 例(20.50%),其中强阳性反应 0 例,苏北地区阳性率高于苏南地区,差异有统计学意义( $\chi^2=4.35, P<0.05$ )。见表 1。阳性试验结果中,苏北地区中度及以上阳性率(75 例,37.31%)高于苏南地区(13 例,11.21%),差异有统计学意义( $\chi^2=25.00, P<0.01$ )。

**2.3 不同年龄儿童结核菌素皮肤试验阳性反应率** 1 359 例儿童中,中度及以上阳性共计 88 例,总感染率为 6.47%。3 岁儿童中度及以上阳性 1 例(0.71%),4 岁儿童 19 例(3.89%),5 岁儿童 31 例(8.96%),6 岁儿童 37 例(9.63%)。随着年龄增加,阴性反应逐渐增高,中度及以上阳性的人群比例也逐渐增高。各组间阳性结果差异有统计学意义( $\chi^2=21.69, P<0.05$ )。见表 1。阳性试验结果中,不同年龄儿童 PPD 的中度及以上阳性率占比随年龄增长逐渐有升高趋势(3 岁 1 例,14.96%;4 岁 19 例,43.06%;5 岁 31 例,43.06%;6 岁 36 例,49.32%),差异有统计学意义( $\chi^2=52.54, P<0.01$ )。

表 1 不同组别儿童结核菌素皮肤试验阳性率比较

| 组别   | 人数    | 一般         | 中度       | 强阳性     | $\chi^2$ 值 | P 值  |
|------|-------|------------|----------|---------|------------|------|
| 性别   |       |            |          |         |            |      |
| 男    | 700   | 109(15.57) | 37(5.29) | 3(0.43) | 3.36       | 0.07 |
| 女    | 659   | 120(18.21) | 45(6.83) | 3(0.46) |            |      |
| 地区   |       |            |          |         |            |      |
| 苏北   | 793   | 126(15.89) | 69(8.70) | 6(0.76) | 4.35       | 0.04 |
| 苏南   | 566   | 103(18.20) | 13(2.30) | 0       |            |      |
| 年龄/岁 |       |            |          |         |            |      |
| 3    | 140   | 44(31.43)  | 1(0.71)  | 0       | 21.69      | 0.00 |
| 4    | 489   | 108(22.08) | 19(3.89) | 0       |            |      |
| 5    | 346   | 41(11.85)  | 29(8.38) | 2(0.58) |            |      |
| 6    | 384   | 36(9.38)   | 33(8.59) | 4(1.04) |            |      |
| 合计   | 1 359 | 229(16.85) | 82(6.03) | 6(0.44) |            |      |

注:( )内数字为阳性率/%。

**2.4 X 线检查** 对 6 例强阳性学龄前儿童进行胸部 X 线检查,均未发现肺部病灶,排除活动性肺结核的诊断结果。

### 3 讨论

本研究对江苏省苏北苏南不同地区的学龄前儿童进行结核菌素检查发现, 总体阳性率较低(23.33%), 推断卡介苗对此群体保护效果可能已明显下降; 并发现该年龄组结核菌潜伏感染率为 6.47% (最新标准 PPD $\geq 10$  mm), 而且随着年龄增长逐渐上升, 中度阳性和强阳性人数亦有所增加; 同时还发现江苏省不同地区间 PPD 结果也存在差异, 中度及以上阳性率明显存在苏北高、苏南低的趋势, 可能与经济发展、医疗服务水平等因素有关。

从既往研究来看, 江苏省卡介苗接种成功率较高。时文明等<sup>[8]</sup>报道新生儿接种卡介苗后 PPD 的阳转率可高达 90%~95%, 而且此次研究对象均为幼儿园儿童, 入院时均开展了接种证查验, 均有卡介苗接种史。通过本研究发现从出生到学龄期间, 保护率快速下降至 23.33%, 与既往研究所显示卡介苗保护作用可长达 10 年<sup>[5]</sup>有较大差异, 与陈凤等<sup>[9]</sup>研究的 PPD 阳性反应消失时间 3~5 年接近。考虑卡介苗保护力可能受环境、地域及人群等因素的影响, 以及目前学校结核病疫情不断高发的态势, 建议在未出现针对性更强的新型菌株疫苗之前, 针对学龄前儿童的卡介苗复种策略(即学龄前儿童入学前进行 PPD 筛查, 阴性者进行复种卡介苗)开展大规模现场研究和认证, 以期延长其保护时限, 增强其保护作用取得科学依据。

本研究显示, 江苏省部分地区学龄前儿童 PPD 中度及以上阳性率为 6.47%, 根据判断标准, 即该人群潜伏感染率为 6.47%。结核病的潜伏感染是指身体感染了结核分枝杆菌, 但并未发病, 是进展为活动性结核病的一个过程<sup>[10]</sup>。本研究显示, 潜伏结核感染率低于我国第四次流行病调查儿童感染率(9%)<sup>[11]</sup>, 考虑该人群存在较低的潜伏感染率, PPD 作为潜伏感染的检测手段是可行的。该人群随着年龄增长潜伏感染率也逐渐增高, 与杨玲等<sup>[12]</sup>的报道结果一致。由于大于 2 岁儿童及青少年的结核潜伏感染者发病风险为 10%~15%<sup>[13]</sup>, 且儿童感染结核杆菌后多于 2 年内可能会发展成为活动性结核病<sup>[14]</sup>, 建议除加强晨检及因病缺课的登记及追踪工作外, 预防性服用抗结核药物也较为重要。对强阳性人群进行预防性治疗可以降低结核病的发病率<sup>[15]</sup>, 而本研究显示强阳性人数仅占总人数的 0.44%, 考虑存在 PPD 接种及测量人为因素的差异, 建议 PPD 中度阳性以上儿童在监护人知情同意的基础上进行预防性服药, 对降低结核病疫情、把好小学“入口关”有一定作用。另对于目前卡介苗使用的菌株为上海 D2 菌株, 对北京株保护作用较其他菌株

弱<sup>[16]</sup>的现状, 迫切需要研制出针对江苏省以北京家族菌株为主要流行菌株<sup>[17]</sup>的疫苗, 以期能提高卡介苗保护效果。

综上所述, 根据江苏省部分地区学龄前儿童结核菌素试验结果的分析, 了解学龄前儿童的卡介苗保护及潜伏感染情况, 并采取相关措施, 可能对结核病的防控策略发挥一些作用。但由于本研究仅限于江苏省部分地区, 代表性受限, 结果可能有一定局限性, 且未进行城市和农村的比较, 在以后的研究中有待进行城乡儿童 PPD 试验结果的研究比较。

### 4 参考文献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2018[R]. Geneva: WHO, 2018.
- [2] WHO. Global tuberculosis report 2015[R]. Geneva: WHO, 2015.
- [3] WHO. Global tuberculosis report 2017[R]. Geneva: WHO, 2017.
- [4] WHO. Global tuberculosis report 2016[R]. Geneva: WHO, 2016.
- [5] 赵爱华, 徐苗, 郑素华, 等. 针对世界卫生组织对卡介苗两次文件立场观点差异的探讨[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(2): 87-89.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 学校结核病防控工作规范(2017版)[Z]. 2017-06-29.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 WS 288—2017[S]. 2017-11-09.
- [8] 时文明, 史太平, 朋文佳, 等. 1533 名婴幼儿卡介苗接种质量及其相关影响因素研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(4): 531-533.
- [9] 陈凤, 朱朝敏. 儿童结核病的预防研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(6): 532-534.
- [10] 程馨禾, 边赛男, 张骁, 等. 潜伏性结核分枝杆菌感染的预防性治疗[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(2): 129-135.
- [11] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(1): 3-7.
- [12] 杨玲, 黄建斌, 崔晓永. 鹿泉区 2011-2015 年中小学新生结核菌素实验结果分析[J]. 中国学校卫生, 2017, 38(3): 407-408.
- [13] ABEBE F, BJUNE G. The emergence of Beijing family genotypes of mycobacterium tuberculosis and low-level protection by Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccines: is there a link? [J]. Clin Exp Immunol, 2006, 145(3): 389-397.
- [14] HAUCK F R, NEESE B H, PANCHAL A S, et al. Identification and management of latent tuberculosis infection[J]. Am Fam Phys, 2009, 79(10): 879-886.
- [15] 鲁建民, 鲁滨, 刘晚霞, 等. 某高校 6534 名新生结核菌素试验结果分析[J]. 中国学校卫生, 2009, 30(3): 254-255.
- [16] STARKE J R, Committee on Infectious Diseases. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children [J]. Pediatrics, 2014, 134(6): e1763-e1773.
- [17] 刘巧, 许卫国, 万康林, 等. 江苏省 260 株结核分枝杆菌 Spoligotyping 基因分型研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(12): 1250-1254.

收稿日期: 2019-04-28; 修回日期: 2019-06-20