DOI:10.16016/j.1000-5404.1982.04.024

综 述

免疫疗法控制烧伤绿脓杆菌感染

第一附属医院烧伤中心
张雅萍综述 王德旺 肖光夏校

近年来，烧伤病人中绿脓杆菌检出率显著增加，是烧伤感染的主要致病菌。因为绿脓杆菌对许多临床使用的抗菌素有较高的抗药性，致使临床单靠化学疗法不能收到理想的效果，死亡率仍然很高。为了进一步提高对烧伤绿脓杆菌的防治手段，目前人们日益重视应用免疫疗法控制烧伤绿脓杆菌感染[1-5]。本文对有关用免疫制剂治疗烧伤绿脓杆菌感染的主要文献进行了复习。

一、历史的回顾：

绿脓杆菌是1882年由Gessard氏发现的，但当时未引起重视。一般认为绿脓杆菌是临床上少见的致病菌，只是当病人抵抗力降低时方能致病，故称为条件致病菌。后来随着细菌学的发展，人们逐渐认识到绿脓杆菌不论在实验或临床都有强烈的病原性，引起各种炎症。然而，近年来，随着化学疗法普遍应用，致使绿脓杆菌产生抗药性，因此，绿脓杆菌的感染率和死亡率均很高。50年代，绿脓杆菌败血症的死亡率几乎是100%；到60年代，由于特效抗菌素的发现，使其死亡率有所下降，后来，由于本菌对许多临床使用的抗菌素产生了抗药性，死亡率又回升。为此，国内外许多学者着手研究用免疫疗法控制烧伤绿脓杆菌感染。在美国，Alexander等于1964年研制绿脓杆菌疫苗（LPS），并于1969年开始应用于烧伤病人。开始是单价疫苗，后来研制了七价疫苗（LPS）[6]；在英国，Jones等于1966年开始研究绿脓杆菌疫苗，于1969年应用于临床；此后，日本、法国和罗马尼亚等国家，也先后报导了有关绿脓杆菌疫苗、超免疫血浆和高效价免疫球蛋白的研究结果。参见表1、2。

表1 国外研制绿脓杆菌疫苗概况（主动免疫）

年份	国家	作者	疫苗种类	临床效果
1969[7]	美国	Alexander	7价疫苗(LPS)	绿脓杆菌败血症的死亡率从未免疫的14.1%降至3.1%
1969[8]	英国	Sach SA	联合疫苗（SPT）	免疫三次以上的病人，血清抗体升高
1970[3]	日本	本间逊	多价疫苗（OEP）	动物试验效果显著
1973[9]	法国	Vassermann	10价疫苗	降低绿脓杆菌败血症死亡率
1976～1978[10]	英国	Jones	16价疫苗(PEV—01)	绿脓杆菌感染的死亡率明显降低 成人免疫组6.6%，对照组40.6% 小儿免疫组4.8%，对照组20.8%
1977～1978[11]	罗马尼亚	Agr.Ionescu	11价疫苗	绿脓杆菌发病率从47.6%（77年）至7.2%（78年），此疫苗能保护95%绿脓杆菌的血清型

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表2　国外研制绿脓杆菌免疫血浆和免疫球蛋白概况（被动免疫）

年　份	国　家	作　者	疫苗种类	临床效果
1968[12]	美　国	Feller	超免疫血浆	降低败血症的发生率和死亡率
1973[13]	英　国	Jones	超免疫血浆	提高血清抗体效价和血清调理素的作用，降低败血症死亡率
1980[14]	英　国	Jones	高效价免疫球蛋白（P.I）	小儿被动免疫死亡率0%（0/18）对照组死亡率为21%（9/24）
1977～1978[11]	罗马尼亚	Agr.Ionescu	5—6价抗血清	降低绿脓杆菌发病率

二、疫苗的种类及成份：

近年来，对绿脓杆菌的主动免疫和被动免疫的研究已经广泛开展，其中主动免疫已趋完善。主动免疫有单价疫苗，多价疫苗和联合疫苗；被动免疫主要是指超免疫血浆和高效价免疫球蛋白。主动免疫可用抗原按成份分为两大类：

1. 脂多糖抗原： 7价的绿脓杆菌疫苗是一种不纯的脂多糖，其中有内毒素的影响[6]；16价的绿脓杆菌疫苗主要成份是蛋白质，碳水化合物和脂肪，这些成份的实际量在各单价疫苗中，虽有明显差异，但是蛋白质、糖类和脂肪的比例是相对恒定的[15]。其成份如下：

总氮量　18.39±3.58（μg/ml）
蛋白质　38.21±25.56（μg/ml）
糖　类　37.92±10.92（μg/ml）
有机磷　2.45±0.58（μg/ml）
脂　类　51.66±49.52（μg/ml）

2. 内毒素蛋白抗原： 日本的OEP（绿脓杆菌共同抗原），是由大量蛋白质和少量类脂组成的复合物，其主要化学成份为：蛋白质占85%，总氮量占13.8%，糖类很少，仅为0.01%动物试验已证明具有绿脓杆菌全部血清型的共同防御抗原，并能保护任何血清型绿脓杆菌感染。中国研制的绿脓杆菌疫苗（EP），也是内毒素蛋白，其蛋白质占43.4%，总氮量占6.95%，糖类占5.5%，蛋白质的含量比日本的低，而糖含量则比日本的高[3]。

三、绿脓杆菌免疫制剂的临床应用：

1. 免疫剂量： 疫苗的剂量对机体的免疫反应程度及抗体的产生有明显的影响，当剂量适宜时，可产生最大的抗体反应水平，否则抗体反应水平较差，以致产生免疫麻痹[16]。Alexander（1969）报导[7]，认为LPS的每次剂量为4.3～25.5μg/kg，该作者1974年报导[8]，认为最好的抗体反应与免疫剂量有关，以最大的耐受剂量免疫时，才达到显示出来的效果，并认为25.5μg/kg免疫的效果最好。Jones（1979）报导[10]，多价绿脓杆菌疫苗（PEV—01），1安瓿含5个成人剂量（RHD），给病人注射1 RHD时，可将疫苗溶于2.5毫升灭菌生理盐水中，成人给1毫升，12岁以下的小儿给0.5毫升。要给病人2 RHD时，则将疫苗溶于1.25毫升盐水中，每次成人给0.5毫升，小儿给0.25毫升。Agr.Ionescu（1980）报导[11]，11价的绿脓杆菌疫苗，成人剂量为0.3～1毫升，总剂量为1.3～27.7毫升。总之，免疫剂量适宜，免疫效果就好。

2. 免疫途径： 绿脓杆菌疫苗，可经肌肉、皮内、皮下，腹腔或肌肉和皮内联合注射途

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

径免疫。Alexander (1971、1974) 报导[6,17]，烧伤病人给疫苗均为皮内或皮内与肌肉联合注射。认为机体的免疫反应与免疫途径没有显示出相互关系。但是，7.2～20μg/kg免疫的，5例病人死亡，均为皮下途径免疫的，这一点暗示皮下免疫的效果最差。该作者认为最适宜的免疫途径为肌肉和皮内联合免疫，联合免疫比单一途径免疫的效果好。Jones (1979) 报导[11]，Zellner (1975) [18]，Vassermann (1979) [9]，Sachs A (1970) [8]，都认为深部皮下免疫效果好。

*3. 免疫间隔和免疫时间：*多数学者认为，免疫开始的时间是烧伤后越早越好。Alexander (1971) 报导[17]，第一次免疫开始的时间超过烧伤后6天时，病人对疫苗的反应是相当差的，作者认为烧伤后6天是个界限，第一次免疫开始的时间应在烧伤后6天以前，最好是烧伤后立即注射。但是，作者认为烧伤指数小于40的病人，不管第一次免疫开始的时间迟早，其抗体水平无多大差异[7]。

免疫间隔，第一周为2～5次，第二周开始，每周一次，共免疫10次或是到绿脓杆菌感染的危险期完全度过为止，认为这样连续免疫是必要的。因为当病人不连续免疫时，抗体水平上升后，维持的时间相当短[7]。Vassermann (1979) 报告[9]，第一周免疫三次，间隔2天一次，以后每周一次，共免疫9次。Jones (1978) 报导[10]，烧伤病人于0，7，14天行免疫注射。该作者 (1979) 报导[11]，烧伤后尽早开始免疫，一般均在入院当天，但不迟于烧伤后3天。Zellner (1975) 报告[18]，烧伤病人入院当天免疫一次，以后间隔一周免疫一次，共免疫5次或直到创面愈合。综上所述，多数学者认为免疫开始的时间是烧伤后越早越好，但是，免疫间隔和免疫的时间长短各异，一般说来，3—7天免疫一次，最多免疫10次。

*4. 疫苗的付作用：*Alexander (1969) 报导[7]，当疫苗的免疫剂量为4～11.1μg/kg时，病人的全身反应与盐水对照没有差别。这一剂量免疫后，主要是局部反应，其特征为轻度的红肿，直径为0.5～3厘米，24小时达最大，48小时之内逐渐消失。该作者 (1971) 报导[17]认为绿脓杆菌疫苗具有许多内毒素的特征，它的主要付作用是不舒服，发烧，局部疼痛并有硬结。当免疫剂量为25μg/kg时，87%的病人有局部反应，其中18%的病人局部硬结直径大于3厘米，但没有发展到7厘米以上的。注射疫苗后，偶尔发生体温升高，但很少见，无需治疗。32%的病人有严重反应，而致使必须停止免疫或减少剂量。上述免疫反应与病人的年龄或烧伤轻重无关。Agr.Ionescu 等氏 (1980) 报导[11]，烧伤病人 (210例) 用多价绿脓杆菌疫苗和血清治疗和预防绿脓杆菌感染，临床观察无不良反应。

四、免疫疗法控制烧伤绿脓杆菌感染的临床观察：

绿脓杆菌疫苗已被证明有良好的免疫源性，而且已应用于临床实践，降低了绿脓杆菌的发病率和死亡率，提高了治疗效果。

1. 主动免疫：

①多价绿脓杆菌疫苗：Miler等氏 (1977) 报导[15]，16价的绿脓杆菌疫苗，能保护各型的若干菌株的攻击。Filler (1964) 报导[3]，绿脓杆菌疫苗免疫后，血清抗体凝集价可达到1:1024，而凝集价高于1:16时，对活菌的静脉攻击有保护作用。Alexander (1974) 报导[6]，应用7价的绿脓杆菌疫苗，免疫烧伤面积大于20%的烧伤病人332名，结果绿脓杆菌败血症的死亡率从未免疫的14.1%降至3.1%。作者认为死亡率的下降与注射疫苗后 (最适剂量为25.5μg/kg)，HA抗体滴度升高有关，一般在免疫过程中，HA抗体滴度升高的病

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

人，对绿脓杆菌的抵抗力也加强。由于抗体的升高，使中性白细胞的吞噬—杀菌功能得到改善。因此，临床效果好。Jones（1978）报导[10]，选择在72小时内入院的病人，成人Ⅲ°烧伤15～50%，小儿Ⅲ°烧伤5～30%，入院的病人交替分成免疫组和对照组，在入院后0、7、14天皮下注射16价的绿脓杆菌疫苗，结果免疫组18名病人全部活存，而对照组20名死亡8名，效果显著。Jones（1979）报导[19,20]，绿脓杆菌疫苗（PEV—01）[15,21]，可以防止绿脓杆菌败血症的发生，可使其它革兰氏阴性杆菌败血症减少到最低限度，可以挽救受绿脓杆菌感染的小儿和成人的生命。在新德里已将疫苗作为抗绿脓杆菌治疗的唯一常规方法。接种疫苗的成年人只有6.6%死亡，而未免疫的病人则有半数发生绿脓杆菌败血症，死亡率为43.8%。Jones（1980）报导[14]，用PEV—01疫苗免疫烧伤病人，结果接种疫苗的病人与对照病人死亡率有明显差异（P = 0.001）。Agr.lonescu等（1980）报导[11]，于1977、1978两年中，预防性的应用多价绿脓杆菌疫苗，结果接种疫苗和未接种疫苗的病人，绿脓杆菌的发病率都降低了，接种疫苗的病人从47.6%（1977）降至7.2%（1978）；未接种疫苗的病人从76%（1977）降至33.3%（1978）。Zellner（1975）报导[18]，用多价绿脓杆菌疫苗免疫烧伤病人，入院的当天和每次注射疫苗前测血清抗体效价，结果入院时测得抗体效价都低于1:20；如果开始抗体效价高于1:20时，第一次接种后7天，95%的病人抗体效价超过1:80。Alexander（1971）报导[17,23,21]，烧伤病人虽然给疫苗，但不能阻止烧伤创面绿脓杆菌定着；侵入性感染和因绿脓杆菌败血症死亡的明显减少。参见图1，说明接种疫苗组和对照组，绿脓杆菌的定着；阳性血培养和因绿脓杆菌引起的死亡。（所有烧伤病人的面积都大于20%）。Vassermann等氏（1979）报导[9]，自1973年，烧伤面积大于48%的烧伤病人

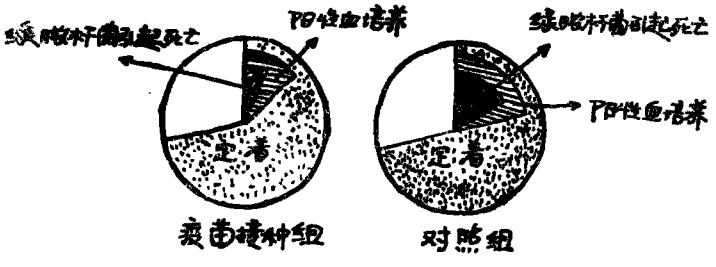


图1

287例，接种10价的绿脓杆菌疫苗主动免疫，结果降低了绿脓杆菌败血症的死亡率（免疫为60%，对照组为86%）。

但是，有些学者有不同的看法，如Zellner（1975）报导[18]，烧伤病人主动免疫抗败血症不是很有效的方法。Lowbury（1975）报导[24]，主动免疫对烧伤病人来说，除延迟对疫苗的反应以外，无任何价值。

②联合疫苗（S.P.T）：

Sachs（1970）报告[8]，鉴于烧伤病人中引起全身性感染的细菌，几乎常常是金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌混合感染。因此，设想用多种细菌疫苗早期进行主动免疫，刺激机体产生特异性的和非特异性的防御能力，以达到控制烧伤病人全身感染的目的。作者从临床选择抗青霉素的1株金黄色葡萄球菌和6株不同血清型的绿脓杆菌，加上标准的葡萄球菌类毒素，

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

制成联合疫苗（简称SPT），对60名烧伤病人进行主动免疫，每周一次，6次为一个疗程，结果发现，免疫组病人的死亡率比对照组明显降低（从41%降至27.5%），死亡病人的活存天数延长，免疫组活存53天，对照组活存39天[13,25]。

2. 被动免疫：

被动免疫主要是指免疫球蛋白（IgG）和超免疫血浆抗体引起的保护作用。主动免疫一般要经过5—7天，血清中IgG抗体的含量才达到保护水平。为了能及早控制大面积烧伤病人的绿脓杆菌感染，需考虑应用超免疫血浆和免疫球蛋白作被动免疫治疗。Michael(1979)报告[27]，认为自动免疫的效果是有限的。要想使严重的绿脓杆菌感染的病人，产生特异性保护抗体，则无论在时间上，还是在病人的体力上都是难于实现的。因此，对某些病人来讲，用高效价免疫球蛋白进行被动免疫就显得非常重要。Feller等氏（1968）报告[12]，人超免疫血浆的制备，是由人的志愿者注射疫苗，到抗体效价达1:512时分离血浆。冷冻干燥保存。当烧伤病人对入侵的细菌抗体没有迅速升高时，就给超免疫血浆，成人每天给250毫升，小孩给125毫升。Jones（1980）报告[14]，烧伤病人深部肌肉注射免疫球蛋白，入院的第一天开始连续注射3天，成人每次0.5毫升，0～12岁的小儿给0.2毫升/次。结果接受被动免疫的小儿死亡率最低0%（0/18），而对照的小儿死亡率21%（9/24），成人免疫组的死亡率为10%（3/30），对照组36%（22/61）。作者认为，用绿脓杆菌免疫球蛋白被动免疫预防儿童死亡优于绿脓杆菌疫苗，也优于免疫球蛋白与疫苗联合治疗。Pruitt（1979）报告[22]，对已确诊为绿脓杆菌感染的烧伤病人，给抗绿脓杆菌的超免疫球蛋白辅助治疗是有效的。

3. 主动免疫和被动免疫联合应用：

Feller等氏（1968）报导[12]，烧伤面积大于40%或Ⅲ°大于20%的烧伤病人，给绿脓杆菌疫苗和特异性超免疫血浆（活存6天以上的病人），成年人每天给特异超免疫血浆250毫升，14岁以下的小儿给125毫升。每个病人在入院时接种疫苗0.5毫升，以后每周一次，直到创面愈合。结果免疫组活存率为80%，对照组56%。绿脓杆菌败血症发生率，免疫组为5%，对照组51%。Agr.Ionescu等氏（1980）报告[11]，烧伤病人用多价绿脓杆菌疫苗和免疫血清治疗和预防绿脓杆菌感染效果好，对绿脓杆菌感染占优势的病人，明显改善了病人的一般情况，死亡率降低[22]。对从罗马尼亚医院分离的绿脓杆菌血清型95%有保护作用，免疫后血清中免疫球蛋白和抗体效价增加。作者并介绍多价绿脓杆菌疫苗和免疫血浆作为烧伤病人常规预防性用药。因为绿脓杆菌有较强的抗药性。如果发生绿脓杆菌败血症，在烧伤病人机体防御机能低下时，死亡率是很高的，作为预防的目的，应用疫苗已取了显著效果，在这种情况下，用超免疫血浆，高效价免疫球蛋白，在治疗中取得了突出效果，死亡率显著下降[4]。Alexander（1974）报导[6]，用7价的绿脓杆菌疫苗免疫烧伤病人，结果绿脓杆菌败血症的死亡率从未免疫的14.1%降至3.1%，病人在菌血症期间，如加用免疫球蛋白，结果死亡率从3.1%降到0%。

总之，用免疫疗法控制烧伤绿脓杆菌感染不仅是一种合理的方法，而且从价值/效益方面来看，免疫预防显然优于抗菌治疗[27]。

参 考 文 献

（1）肖光夏等：第八届全国外科会议论文，1963.9

（2）张雅萍等：烧伤防治专辑，1980.11

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(3) 59171部队与黑龙江省应用微生物研究所：（内部资料），1976.10
(4) Lieberman: Infect Immun 21(1):76,1978
(5) 肖光夏等：第九届烧伤整形会议论文 1982
(6) Alexander et al:J Infect Dis 103 增刊:152～158,1974
(7) Alexander et al: Arch Surg 99:294,1919
(8) Sachs: Lancet 2:959, 1970
(9) Vassermann et al: Scand. J Plast Reconsts Surg 13(1):81,1979
(10) Jones: Lancet 8150:977～983,1979
(11) Arg. lone scu et al: Burn 7(1): 1～9,1980
(12) Feller et al: Arch Surg 97:225,1968
(13) 鲁东升：国外医学（生物制品分册）6:241 1981
(14) Jones: Lancet 11(8207):1263,1980
(15) Miler et al: Med Microb 10: 19～21,1977
(16) 第四军医大学基本理论讲议编写小组：免疫学基本理论讲议，1977
(17) Alexander et al: Arch Surg 103:435,1971
(18) Zellner et al: Burns 2(1):54, 1975
(19) Jones : Lancet 11:401,1978
(20) Jones: J Hyg 82(3):453～462,1979
(21) Miler:J Hyg 76:429,1976
(22) Pruitt: Current Problems in Surg 16(5):50,1979
(23) Alexander et al: Arch Surg 102:31,1971
(24) Lowbury:Burns 2(1):26,1975
(25) Homma:Jap J Exp Med 50(3):149,1980
(26) Michael: Infect Immun 23(2):509,1979
(27) Young et al: Infect Dis 10(7):4,1980

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net