

卡介苗

WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注的是疫苗在大规模免疫规划中的使用。范围有限的免疫接种（多为私营部门开展）对国家免疫规划来说是一个很好的补充，但不是这些政策文件的重点。WHO 的立场文件归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件在发布前经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界和科学媒体。

概要和结论

结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*）是结核（TB）的病因。它是导致人类患病和死亡的主要原因之一，在发展中国家尤其如此。从全球来看，TB 与贫困密切相关，因此，控制 TB 归根结底是公正和人权的问题。在某些 TB 疾病负担较高的地区，随着大量 TB 病例的出现，兼以 HIV/AIDS 疫情蔓延，现有的 TB 控制策略倍感力不从心。分枝杆菌耐药性的出现更加剧了上述窘况。TB 发病率历经数十年的持续下降后，在某些工业化国家出现了重新抬头的趋势，这主要是由于在那些特别脆弱的人群中出现暴发的结果。

卡介苗（BCG）问世已有 80 年，是目前使用最广泛的疫苗之一；在将 BCG 纳入儿童计划免疫的国家，BCG 在新生儿和婴儿中的接种率达到了 80% 以上。BCG 对儿童期脑膜炎和播散性 TB 具有可靠的保护效果，但不能预防原发性感染，更重要的是不能预防肺部潜伏感染的复燃，而后者正是结核分枝杆菌在人群中传播的主要来源。因此，BCG 接种对于控制 *Mtb* 传播的效果是有限的。

Mtb 和人类宿主之间在生物学方面的相互作用是非常复杂的，目前对其了解有限。近期在分枝杆菌的免疫学和基因组等领域的研究取得了一定进展，这也推动了对多种新的实验性疫苗的研究；不过，虽然这些疫苗存在较迫切的需求，但在未来数年内不太可能会有任何新疫苗可供常规使用。与此同时，我们也鼓励优化使用卡介苗。

尽管 BCG 已被证实能有效控制麻风病，并可能防止布鲁里溃疡（溃疡分枝杆菌皮肤感染），但此内容超出了本政策文件讨论的范畴。同样，本文件也不讨论 BCG 在膀胱癌治疗中的应用。

背景

公共卫生问题

人类 TB 已存在有数千年之久，没有一个国家能够幸免，而且 TB 主要在最贫穷的国家中呈地方性流行。据估计，全球现有人口中约有三分之一在无症状的状态下感染了 *Mtb*，其中 5%~10% 在一生中迟早会发生临床疾病。据 WHO 估计，2001 年全球约有 1600 万~2000 万 TB 病例，每年会出现 800 多万新发病例，死亡 180 多万人。多数新发病例和死亡病例出现在发展中国家，在这些国家中感染通常发生在儿童。在疾病负担较高的国家，每年儿童期 TB 感染率约为 0.5%~2%。儿童期 TB 死亡病例通常是由结核性脑膜炎或播散性 TB 所致。

在 TB 疾病负担较高的国家，在所有婴儿出生后应尽快接种单剂 BCG。BCG 发生严重副作用极其罕见，即便在无症状的 HIV 阳性婴儿中也是如此。因此，所有健康新生儿都应接种 BCG，即使是在 HIV 呈地方性流行的地区。当然，如当地的资源允许，应对 HIV 阳性孕妇生产的婴儿在接种 BCG 后的远期转归进行随访，以便那些迅速出现免疫缺陷的儿童在发生 BCG 相关的疾病时能得到早期治疗。

已经出现症状的 HIV 阳性婴幼儿或已经知道有其他免疫缺陷状况的婴幼儿不应给予 BCG 接种。如果婴儿出生不久即暴露于涂片阳性肺结核，则应该在完成 6 个月的异烟肼预防性治疗后再给予 BCG 接种。

在 TB 疾病负担较低的国家，可仅选择那些已被确认对 TB 高危的新生儿和婴儿以及皮试阴性且年龄较大的儿童接种 BCG。在某些 TB 疾病负担较低的人群中，已不再接种 BCG，而代之以加强病例发现和督导早期治疗。

通常不建议在成人中接种 BCG，但对结核菌素皮试呈阴性而又不可避免地会密切接触多重耐药 *Mtb* 患者的人，则可考虑接种 BCG。目前并无可靠的证据表明反复接种 BCG 可以预防 TB。BCG 的生产应遵照 WHO 生物制品标准化专家委员会报告所公布的最新建议。

除非有经改良的 TB 疫苗上市，控制 TB 的传播仍将有赖于现有的手段，亦即早期诊断、短程督导化疗和适宜的预防性治疗、以及公共卫生和控制感染措施。

经改良的 TB 疫苗被广泛视为成功控制 TB 的关键要素，因此，开发有效、安全、价格适中的 TB 疫苗仍将是全球的优先工作。

Mtb 和 HIV 的协同感染已被证实是致死性的。在 HIV 肆虐的非洲撒哈拉以南地区，TB 的年发病率已升高至 300/10 万以上；在部分地区，近 50% 的 HIV 感染者同时感染了 TB，超过三分之二的 TB 患者感染了 HIV。对于 HIV 感染者来说，在一生中发生 TB 的危险高达 30%~50%。在部分东南亚国家，未来数年内约 20%~25% 的 TB 病例将可直接归因于 HIV。在多数工业化国家，数十年来 TB 发病率持续下降，但在 20 世纪末这一趋势出现停滞，TB 每年新发病例数转而上升。在前苏联的部分地区，近年来 TB 发病率急剧上升。在工业化国家，TB

新发病例主要见于老年人。不过，近年来，来自 TB 高发国家的移民、HIV 携带者和社会边缘人群（如药物成瘾者和囚犯）中 TB 的发病率也呈上升趋势。

传统的TB控制方法包括早期诊断和正确处理肺病患者、追踪接触者和接种BCG。BCG能为儿童的结核性脑膜炎和播散性TB提供保护。在已经实施了由WHO倡导的DOTS（短程督导化疗）策略的国家中¹，国家TB控制规划的质量大大改进，同时延缓了耐药性*Mtb*的发生和传播。不过，实施DOTS策略的目标病例检出率一直徘徊在45%左右。此外，在过去20年间，微生物对数种一线抗杆菌类药物产生了耐药性，导致控制TB在多个地区都变得更加困难。如果多重耐药菌株流行，由于二线药物费用高昂，很可能导致经济困难的被感染人群无力承担治疗费用。

休眠状态的TB复燃后通常可致空洞性肺病，这也是结核杆菌在人群中传播的主要传染源。长期咳嗽是这种疾病的特征，并可释放出大量携带*Mtb*的飞沫。吸入含有活细菌的微小（<10微米）气溶胶颗粒是人传人的主要模式。通常需要经过长期的或反复的接触才能感染，但对于高度易感的个体来说，一次性的、短暂的暴露和少量的杆菌也可导致感染。据估计，每一例传染性肺TB患者每年可导致10~15人感染。*Mtb*较耐干燥，因此可在环境中存活很长一段时间。

人体对*Mtb*易感性的基因差异已被充分证实，部分较复杂的相关分子机制也已被逐步阐明。随着*Mtb*新菌株的DNA序列逐渐为人所知，*Mtb*毒力和传播性的基因标记物也很有可能证实大量存在的种内差异。

*Mtb*感染占有肺TB的98%~99%，占有TB的80%~90%。由牛分枝杆菌引发人类疾病的报道有所增加。在许多发展中国家，牛分枝杆菌是牛的常见病原体。牛分枝杆菌主要通过被污染的牛奶传播至人，常累及肺以外的其他器官（肺外TB）。对牛奶采取巴氏消毒法可确保对牛分枝杆菌（和*Mtb*）的热灭活，从而阻断其经消化道的传播。由野生型牛分枝杆菌所致的结核不可能通过人传人。皮肤结核也在重现，作为*Mtb*、牛分枝杆菌或BCG全身性感染的一种形式，多见于协同感染HIV的患者。

*Mtb*具有蜡质细胞壁，对干燥环境以及强酸强碱都具有极强的抵抗力，也不会被多种化学消毒剂渗透。然而，*Mtb*对热和紫外线敏感。

病原体

分枝杆菌属是一类细长、无动力的杆菌，具有复杂的、富含脂质的细胞壁，即使是酸性酒精也无法使之脱色（故称“耐酸性”）。分枝杆菌属专性需氧，可在相对简单的固体或液体培养基中生长。属内各种可按细菌生长的速度和最佳温度、色素生成以及生化检验结果进行鉴别。某些分枝杆菌种（如*Mtb*、非洲分枝杆菌、溃疡分枝杆菌和牛分枝杆菌）具有相同的生长特征和生化反应，因此被归入结核分枝杆菌复合菌群。BCG制备自牛分枝杆菌。目前已有55种环境分枝杆菌，有一半可引发人类疾病。环境分枝杆菌的发病率在炎热气候下要高于寒冷气

¹ Framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO/TB/94.179). An expanded framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

候。鸟-胞内分枝杆菌复合菌群是环境分枝杆菌最常见的类型。

结核分枝杆菌的生长时间长(8~24h),可在固体培养基(如Lowenstein-Jensen培养基)上生长,培养2~6周后才能检出。在液体培养基和自动检测系统下,培养1~2周即可检出。在现场条件下,TB的诊断通常依据显微镜检查,利用齐-尼氏耐酸染色法或荧光染色法(如金胺)确证痰或其他临床标本中是否存在耐酸杆菌。明确的种属诊断和抗生素敏感性的确定需要进行细菌的分离培养。用核酸扩增和基因探针的现代分子技术可直接针对临床材料提供快捷的种属信息,在一些现代化的实验室中已开始常规使用,可有效弥补传统诊断方法之不足。近年来,DNA探针已可供使用,从而可利用DNA指纹技术开展更深入的流行病学研究。

截至1998年,*Mtb*(H34Rv株)的完整基因组已完成测序。最近,其他分枝杆菌基因组的序列也已被破译。比较基因组学已揭开了结核分枝杆菌复合菌群中(含BCG)有趣的菌属多态性。这些研究进展对于TB的诊断和分子流行病学来说都具有重大意义,同时也将极大地促进新型或改良型*Mtb*疫苗的开发。

尚未发现*Mtb*的毒素,任何已知*Mtb*株的毒力主要取决于该菌株在宿主细胞内的生长能力。近期的研究表明,一些*Mtb*基因只在细胞内感染期间表达,并编码其在宿主内存活和进行性感染所需的产物。分枝杆菌阻断宿主细胞免疫应答的机制也已被阐明。

自20世纪80年代末以来,有几个国家报告了分枝杆菌耐药性问题。发生多重耐药*Mtb*的“热点地区”包括巴尔干地区、俄罗斯联邦部分地区和中国某些省份。数学建模提示,在2000年,全世界新发TB病例中约有3.2%属多重耐药,亦即至少对利福平和异烟肼同时耐药。幸运的是,这两种耐药性均涉及染色体基因的突变,因此不会在*Mtb*分离株之间进行传播。耐药性基因标志物的检测手段也已问世。

免疫应答

结核分枝杆菌是一种无毒力的细胞内病原体,可激发细胞免疫应答和体液免疫应答。这些免疫应答既可以是保护性的,也可以是致病性的,这取决于活化T细胞的特异性和功能。对疾病的保护作用与Th1 T细胞免疫应答相关,涉及可产生 γ 干扰素的CD4⁺ T细胞。 γ 干扰素通过激活巨噬细胞而在保护性免疫中发挥着关键作用。事实上,检测由*Mtb*刺激产生的全血中的 γ 干扰素是目前与保护作用关系最密切的试验方法。主要组织相容性复合物I类分子限制性CD8⁺ T细胞在保护性免疫应答过程中似也起着重要作用。此外,抗体似乎也能影响感染后的转归,但其作用仍有待进一步阐明。

进行性TB与Th2细胞应答或Th1-Th2细胞混合应答有关。通常,由T细胞介导的剧烈的迟发型变态反应可杀死被感染的巨噬细胞,并诱发宿主组织的广泛坏死。作为对*Mtb*抗原的一种反应,机体可产生抗炎细胞因子,从而下调免疫应答并限制Th2细胞造成的组织损伤。

感染受到控制后,*Mtb*通常仍可呈休眠状态在宿主组织内终生存在。休眠杆

菌的激活常与免疫缺陷相关，如发生在协同感染了 HIV 的患者。不过，导致复燃的确切机制仍不清楚。在复燃的免疫学研究方面如能取得进展，将极大地促进对未来治疗性 TB 疫苗的合理设计。

皮试阳性（结核菌素试验）是 *Mtb* 和其他分支杆菌抗原产生迟发型过敏反应的标志，但不一定意味着机体对再感染产生了免疫力。推荐的皮试程序（Mantoux 试验）是使用注射器和针头皮内注射结核菌素纯化蛋白衍生物(PPD)。结核菌素试验作为诊断 TB 的手段已使用了数十年。应用业已确定的炎性反应直径的临界值，结核菌素试验的敏感性较高，但在细胞免疫功能受损的个体以及老年人群中可随之下降。结核菌素试验的特异性取决于既往暴露于 BCG 的程度、所选用的皮试试剂（如，PPD）以及环境分枝杆菌。接种 BCG 后结核菌素阳性率经过一段时间后可逐渐下降，主要取决于疫苗接种的年龄。反复进行结核菌素试验和 BCG 接种可加强结核菌素反应，感染了环境中的分枝杆菌也可产生这种效果。在对结核菌素试验的结果进行分析时，既要考虑当地的流行病学状况，也应考虑受试者的年龄和总体健康状况，因此并非易事。结核菌素试验在诊断方面所起的作用有限，尤其是在 TB 高发地区。6 周龄以下的新生儿通常皮试阴性。

临床问题

TB 的病症因患者的年龄、免疫状况和疾病阶段的不同而存在较大差异。肺结核占绝大多数，但 *Mtb* 也可影响其他器官。*Mtb* 经呼吸道吸入人体后在肺泡内增殖，巨噬细胞可启动局部的炎性反应。在多数病例中，这种无症状的原发感染处于停滞状态，感染者通常并无感觉。然而，*Mtb* 可从原发感染部位经淋巴和血液扩散至身体的其他部位。在某些病例中，尤其是在幼龄儿童中，血源性传播可导致严重的原发疾病，如粟粒性 TB 和结核性脑膜炎。更常见的是（90%~95%），*Mtb* 潜伏感染可长达数月或数年。

尽管多数有 TB 潜伏感染的人员终生不会出现临床症状，但也有 5%~10% 的人在数月或数十年后可出现 TB 的继发感染或复燃。在免疫功能低下者中，肺结核的复燃可能源自组织学上特征性的肉芽肿（结核结节）；结核结节通常位于肺尖，此处由于氧分压较高，有利于分枝杆菌的增殖。TB 典型的临床症状包括：长期咳嗽、中度发热/夜间盗汗、疲乏、食欲下降和体重降低。当受累的结核结节扩张并形成干酪样结节（结节中央，随后可液化形成空洞）时，即可出现这些症状。空洞破溃后流入支气管，经呼吸系统将大量杆菌播散至周围环境中。

牛分枝杆菌是分枝杆菌属的一种，主要感染牛，但也能在人体中引起临床 TB。未经消毒的牛奶是最常见的传播途径，原发感染灶一般是颈部或肠道的淋巴结，而不是肺部。

一般来讲，TB 的诊断需依据可能的暴露、典型的病史、提示性的临床症状、典型的影像学变化和阳性的细菌学检测结果。结核菌素试验从阴性（<5 mm）转为阳性（>10~15mm）可能有助于诊断，尤其是在 TB 呈低地方性流行国家的未接种 BCG 的人群。然而，结核菌素试验的特异性较低，因为暴露于环境分枝杆菌以及既往 BCG 接种史所产生的免疫应答与 *Mtb* 诱导的免疫应答非常相似。此外，在结核高发地区，由于人体经常会暴露于 *Mtb*，皮试阳性并不能鉴别既往的

暴露和活动性结核病。

WHO 定期发布针对 TB（含多重耐药 TB）治疗的建议意见。

疫苗控制的依据

从全球来看，结核分枝杆菌导致成人（15 岁至 59 岁）死亡或衰弱的数量要高于其他任何一种疾病。在所有可预防的疾病中，TB 所占比例高达 26%。在发展中国家，与其他同妊娠和分娩直接相关的病因相比，TB 所致的育龄妇女死亡率是最高的。TB 的发病率仍在不断上升，尤其是在最贫困的国家以及因 HIV 感染而导致免疫缺陷综合征高发的地区。近年来，随着耐药 *Mtb* 的出现，原本需求就很紧张的治疗方案需要应对更为复杂的形势，而那些最贫困的国家基本上都没有经济能力来支付多重耐药结核杆菌的治疗。尽管 TB 是一种与贫困密切相关的疾病，并且随着社会经济状况的改善通常可减少其传播，但由贫致富通常需要历经几代人的奋斗。

BCG 是目前惟一可用的 TB 疫苗。它能预防婴幼儿中的结核性脑膜炎和播散型 TB。不过，它并不能防止 *Mtb* 的原发感染以及潜伏期 TB 的复燃，而后者正是分枝杆菌在人群中传播的主要感染源。如未经治疗，这两种病症通常都是致死性的。多年来，通过开展 BCG 接种，成千上万的生命得到了挽救。BCG 相对来说较安全、廉价，并且只需要注射一次即可。虽然存在一些缺点，但是接种 BCG 已被视为拯救生命的一种手段，在多数 TB 高发国家已成为 TB 标准控制措施的一个重要组成部分。

从长远来看，只有开展综合性的工作才能实现对 TB 的成功控制：病例发现、短程督导化疗、追踪接触者或引进既能预防原发感染又能防止潜伏期细菌复燃的疫苗。

BCG 疫苗

1921 年，BCG 疫苗首次被用于人体免疫。1974 年，BCG 被纳入 WHO 的扩大免疫规划，随后总免疫覆盖率在 TB 高发国家高达 80% 以上。目前，每年约有 1 亿儿童接种 BCG。尽管 BCG 是现用疫苗中最古老的一种，但对它的保护效力仍有很多相互矛盾的资料，由此也引发了种种争议。

多数疾病负担较高的国家在婴儿中接种 BCG，并以此作为国家儿童免疫规划的一部分；不过，在工业化国家中，由于 TB 已变得很罕见，更倾向于仅在高危人群中接种 BCG。TB 和 HIV 感染的相互作用以及日益增多的多重耐药 *Mtb* 现象促使人们开始重新关注 BCG。

BCG 疫苗株是 Calmette 和 Guerin 将牛分枝杆菌分离株，经许多次传代，历时 13 年（1909 年~1921 年）建立的，目前使用的疫苗株都是由此菌种传代制备的。此后，在不同的实验室条件下传代形成了许多新的 BCG 疫苗株，这些疫苗株在表型和基因型上都存在一定差异。

为了防止 BCG 生产用疫苗株与原 BCG 疫苗株的差异进一步加大，WHO 自

1956年起保存了BCG疫苗株的冻干种子批。新批次的疫苗是用种子批菌种在人工培养基上制备的。细菌培养6~9天后，对培养物进行收获、过滤、浓缩，然后进行匀浆和稀释，最后冻干即为成品。疫苗重溶后含活杆菌和死杆菌。每剂疫苗中的活菌数以及疫苗的生化成分差异很大，主要取决于疫苗所使用的菌株和制备方法。目前有许多BCG菌株可供使用，其中，法国巴斯德株1173P2、丹麦株1331、葛兰素株1077和东京株172，约占全球BCG接种的90%。从疫苗保护效果来看，没有一种BCG菌株表现出特别卓越的优势，全球也未就应当优先选用哪种疫苗株达成共识。

疫苗的接种方式

WHO推荐采用皮内接种法，即使用注射器和针头在上臂的三角肌区域注射。当然也有其他接种方法，例如，在某些国家采用的是多点穿刺法。每剂疫苗所含菌数视不同的疫苗菌株而异，其杆菌毒力和活菌数也有所不同。新生儿接种的剂量通常是年龄较大的儿童的一半。BCG可与其他儿童期疫苗同时接种。

正确的BCG皮内接种几乎都会产生轻微的局部反应（红斑、局部硬结、压痛），继而在注射部位出现小溃疡。受接种者的年龄和免疫状况、接种者的技能、以及BCG的菌株和剂量都可影响不良反应的程度。几个月后，局部反应可结痂形成微小瘢痕。典型瘢痕的形成被视为既往BCG接种的标记，但并不意味着对TB具备保护能力。在疾病负担较高的国家，如果儿童中没有这种瘢痕存在，则应开展BCG接种。

不同的国家根据本国的流行病学状况，采取了不同的疫苗接种方案。在疾病负担较高的国家，WHO建议在婴儿出生后尽快接种BCG。在某些国家还开展加强免疫，但这种策略的价值尚未得到证实。如受接种者在接种后结核菌素试验呈阴性，也可复种。

疫苗保护效果

自1935年至1975年，研究人员开展了大量的临床试验评价BCG对于肺结核的保护效果，结果是相互矛盾的。总体来说，在北美和北欧的保护率最高（60%~80%），而在热带地区的临床试验显示的保护率通常较低甚至没有保护。例如，曾在美国广泛使用的Tice BCG疫苗株在受接种者中诱导的保护率为0~75%。类似地，哥本哈根疫苗株在英国学童中使用后的保护率达到了77%，而在印度南部的普通人群中使用后保护率为0%。

针对这些相互矛盾的结果，人们给出了几种解释，如在临床试验设计上存在差异、疫苗株的免疫原性存在差异、或不同疫苗株的基因并不一致。然而，最可信的解释似乎是生活在炎热气候中的人群和生活在寒冷气候中的人群对于环境中的分枝杆菌的暴露程度不同。暴露于环境中的分枝杆菌可能诱发与BCG相当的对TB的保护力，再接种BCG可能就不会提高保护水平。另外一种解释是：既往存在的对环境中的分枝杆菌的免疫力干扰了BCG在宿主中的存活能力，因此降低了疫苗诱发的免疫应答。

对10项随机对照研究的Meta分析表明，BCG对结核性脑膜炎和播散性TB

的平均保护率是 86%；而与之对应的病例对照研究所得出的结果则为 75%。另外一项分析纳入了 15 项前瞻性研究和 12 项病例对照研究，结果发现 BCG 诱导的对结核病的保护率分别为 51%和 50%。然而，此项综合结果分析纳入的人群在接种年龄分布上存在很大差异。为了评估在幼龄时接种是否有助于提高疫苗效果，针对这些材料的后续分析仅限于那些在新生儿期或婴儿期接种 BCG 的儿童。经过长达 12.5 年的观察，在这些前瞻性研究中发现的针对结核病的平均保护率为 51% (RR: 0.49; 95% CI: 0.34~0.70)，而在病例对照研究中则为 50% (OR: 0.50; 95% CI: 0.39~0.64)。针对 TB 相关死亡、结核性脑膜炎、播散性 TB 的保护率分别为 65%、64%和 78%。总的来看，在那些经实验室确证的病例中所达到的保护率最高，对 BCG 保护效果的估计也最为精确。

很少有报道显示在成人中接种 BCG 后可达到较高的保护效果。不过，在 20 世纪 20 年代后期，在挪威护理学校中，对那些皮试阴性的学生在其进入 TB 病房前接种 BCG，经过历时 3 年的观察发现接种过 BCG 的学生中发生结核病的几率降低了 80%以上。相比之下，未接种 BCG、原先皮试阴性的护士中有 30%在此期间发生了结核病，包括肺 TB、胸膜炎或结节性红斑。一个可能的原因是：这个年龄群体的护士既往很少暴露于环境中的分枝杆菌，因此 BCG 具有明显较高的保护效果。

保护期

新生儿接种 BCG 后的保护期尚未明确，但通常认为保护水平会逐年下降，经 10~20 年后降至不显著的水平。在沙特阿拉伯，针对新生儿 BCG 接种对肺 TB、结核性脑膜炎或播散性 TB 的保护效果开展了长达 20 年的随访，发现保护率在 15 岁以下的儿童中为 82%，在 15~24 岁的人群中为 67%，在 25~34 岁的人群中为 20%。

大量疫苗保护效果的研究得出结论认为，婴儿接种 BCG 并不能防止 *Mtb* 感染，但的确可以极其有效地防止婴幼儿的结核性脑膜炎和播散性 TB。在 TB 疾病负担较低的国家，在皮试阴性的成人中接种 BCG 也可有效预防原发性 TB。而在皮试阳性的个体中(无论其阳性结果是否由环境分枝杆菌、*Mtb* 或 BCG 所致)，接种 BCG 并不能提高其对 TB 的免疫力。疫苗诱导的保护效果可随时间的流逝而减弱，经 10~20 年后可消失。BCG 并不能防止潜伏性 TB 的复燃，而这也正是 TB 杆菌在人群中传播的主要感染源。因此，接种 BCG 就其本质而言并不能影响 TB 的传播。

不良事件

BCG 接种后的并发症较罕见，接种后出现致死性播散的几率约为 0.19~1.56/100 万，并且几乎无一例外地是因疏忽大意而对细胞免疫严重抑制的个体接种 BCG 所致。严重的局部反应(如广泛的局部溃疡和区域性淋巴腺炎)的发生率为<1:1000，且多数病例(>99%)系免疫缺陷者。与大龄儿童相比，新生儿出现疫苗诱发的化脓性淋巴腺炎的风险较高，因此，30 日龄以下的婴儿在接种时应减量。骨炎也曾有过报道，但与某些特定批次的疫苗有关，而且极其罕见。

BCG 接种的适应证

- TB 高发地区的所有婴儿（关于 HIV，见下文）；
- 在 TB 低发地区有特定危险暴露于 TB 的婴儿和儿童；
- 暴露于多重耐药 *Mtb* 者（影响未确定）。

BCG 接种的禁忌证：

- 免疫功能受损的人员（有症状的 HIV 感染²，已确诊或疑似的先天性免疫缺陷，白血病，淋巴瘤或全身性恶性疾病）；
- 正在接受免疫抑制治疗的患者（皮质激素，烷化剂，抗代谢药物，放疗）；
- 妊娠期妇女。

预防 TB 的新疫苗

近年来，在实验室中进行评价的备选 TB 疫苗的数量急剧增加。对 BCG 免疫学缺点的更深入的了解和对分枝杆菌基因组研究取得的进展，为开发具有前景的新疫苗铺平了道路。疫苗主要的目标是预防既往未感染过的人群感染、防止潜伏感染的复燃，以及用治疗性疫苗预防 TB 的复发。目前，最引人关注的研究策略包括重组修饰的 BCG 疫苗、*Mtb* 减毒株、亚单位疫苗和 DNA 疫苗。

WHO 对疫苗的总的立场

作为用于大规模公共卫生干预的疫苗应：

- 符合现行的 WHO 关于疫苗质量的政策声明要求³；
- 安全，在所有目标人群中使用后能显著影响疾病的传播；
- 如拟在婴儿或低龄儿童中使用，应能较方便地适应国家儿童免疫规划所规定的免疫程序和时间；
- 如与其他疫苗同时使用，应不会显著干扰这些疫苗诱导的免疫应答；
- 配制的疫苗适合普通的技术限制要求，如冷藏和贮存能力；
- 针对不同的市场制订合理的价格。

WHO 关于 BCG 接种的立场

国际上供应的 BCG 是安全的，较易被纳入国家儿童免疫规划，不会干扰同时接种的其他疫苗的保护效果，在配方上已克服了技术障碍，在定价上是适中的。令人遗憾的是，该疫苗并不完全符合“对 TB 的最常见临床表现（即肺结核）有显著影响”的基本要求。

BCG 接种不能影响 TB 的发病率、HIV/AIDS 大流行的显现以及多重耐药性 *Mtb* 的出现，对许多地方性流行区目前的 TB 控制策略构成了巨大威胁。然而，除非有改良的疫苗，控制 TB 传播仍然有赖于现有手段的优化使用：早期诊断，短程督导化疗，适宜的预防性治疗，公共卫生以及控制感染措施。

² HIV 阳性婴儿接种 BCG 的前提是：无症状；生活在 TB 高发地区。应对此类儿童在接种后展开长期随访。生活在 TB 疾病负担较低地区的 HIV 阳性、无症状婴儿不应接种 BCG。在易于感染 HIV 的人群中接种 BCG 应加审慎。在已感染 HIV 的婴儿中接种 BCG 后的效果如何目前尚不清楚。

³ 未发表文件，WHO/VSQ/GEN/96.02，可查询 V&B Documentation Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

尽管 BCG 存在缺点，但 WHO 仍推荐 TB 高发国家应尽快对刚出生的新生儿接种单剂 BCG。之所以这样做是因为在幼儿中接种 BCG 可对危及生命的 TB 实现显著的保护作用；幼儿常早期暴露于 *Mtb*，且结核性脑膜炎和粟粒性疾病的潜伏期较短。

在暴露于 HIV 的新生儿中，鉴于其感染 TB 的高度危险以及接种 BCG 后的低严重不良反应率，WHO 主张，在 HIV 流行地区，所有新生儿应接种 BCG。疑似感染 HIV 的较大龄的婴儿或儿童，如出现疾病症状或有其他免疫抑制的证据，则不应接种 BCG。

TB 疾病负担较低的国家可选择有限度的 BCG 接种方案，即仅在 TB 高危人群或结核菌素皮试阴性的大龄儿童中接种 BCG。在某些 TB 低度流行的国家中，已不再接种 BCG，取而代之的是加强病例发现和督导早期治疗。随着 TB 发病数在一些工业化国家中的不断升高，未来数年内这些国家有可能会重新考虑采取 BCG 接种政策；有鉴于此，国际抗结核和肺病联盟已制订了有关“低度流行”定义的标准，这对相关国家在进行决策时可能有所帮助。为了从全面接种 BCG 转变为选择性接种 BCG，除确定下列标准外，还应建立高效的病例报告系统：

- 痰涂片阳性肺结核病例的年平均报告率低于十万分之五；或
- 在过去的 5 年间，5 岁以下儿童中结核性脑膜炎的年平均报告率低于千万分之一；或
- 结核感染的年平均风险低于千分之一。

对青少年和成人接种 BCG 的保护效果在不同的地理区域差异较大，这可能与既往暴露于环境分枝杆菌的程度不同有关。不过，考虑到感染多重耐药菌株的严重后果以及 BCG 反应原性比较低，应对符合以下条件的所有人员接种 BCG：处于非 TB 流行区；暴露于多重耐药 *Mtb*；既往未接种 BCG；结核菌素皮试阴性。

人们日益认识到，国家内部以及不同国家之间财富和卫生保健服务分配方面存在着严重不公平，这直接导致了 TB 控制的失败。TB 控制归根结底是一个公正和人权的问题。开发高效、安全、价格适中的 TB 疫苗仍应是全球卫生工作的优先重点，国际社会应为此提供强有力的技术和资金支持。

(Weekly Epidemiological Record. No.4, 2004, pp. 27-38)