

水痘减毒活疫苗对结核菌素皮肤试验结果的影响分析

李亭亭¹, 沈晓文¹, 许祝平², 张琪², 钱超俊¹, 瞿洪波^{1*}

1. 无锡市梁溪区疾病预防控制中心, 江苏 无锡 214000; 2. 无锡市疾病预防控制中心, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 探讨水痘减毒活疫苗对结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)硬结大小的影响,为今后开展结核菌素皮肤试验提供参考依据。**方法** 对江苏省无锡市某高中一年级同时发生肺结核和水痘病例班级的学生分别进行TST试验和应急接种水痘疫苗,同时收集该班入学体检时的TST结果,对第0天、第83天和第195天的TST试验硬结大小分别采用独立样本 t 检验进行分析,运用回顾性队列研究分析水痘减毒活疫苗对TST试验硬结大小变化的影响。**结果** 对该班学生第0天、第83天和第195天三次TST试验均参与的45人硬结平均直径分别进行独立样本 t 检验分析,第0天未接种水痘疫苗(1.630 ± 2.837)和已种水痘疫苗(5.818 ± 4.530)两组进行比较,硬结平均直径大小之间差异有统计学意义($t=-3.692, P=0.001$);第83天未接种水痘疫苗(0.001 ± 0.001)和已种水痘疫苗(0.114 ± 0.533)两组进行比较,硬结平均直径大小之间差异无统计学意义($t=-1.000, P=0.329$);第195天未接种水痘疫苗(1.913 ± 3.774)和已种水痘疫苗(5.023 ± 5.126)两组进行比较,硬结平均直径大小之间差异有统计学意义($t=-2.309, P=0.026$)。回顾性队列研究结果显示接种水痘疫苗后TST试验硬结平均直径发生变化更显著, $RR=6.071, 95\%CI(1.667\sim 22.116), P<0.05$;接种水痘疫苗后,随着时间的推移,第195天TST试验硬结平均直径与第0天未发生明显改变,差异无统计学意义, $RR=3.474, 95\%CI(0.333\sim 36.240), P>0.05$ 。**结论** 接种水痘疫苗可能对TST试验结果产生短暂抑制作用。

关键词: 结核菌素试验;水痘减毒活疫苗;结核病;学校

中图分类号:R52 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)12-1165-04

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.11

Effect of live attenuated varicella vaccine on tuberculin skin test

LI Ting-ting¹, SHEN Xiao-wen¹, XU Zhu-ping², ZHANG Qi², QIAN Chao-jun¹, QU Hong-bo^{1*}

1. Liangxi District Center for Disease Control and Prevention, Wuxi, Jiangsu, 214000, China;

2. Wuxi Center for Disease Control and Prevention, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Corresponding author: QU Hong-bo, E-mail:1257249874@qq.com

Abstract: Objective This paper aims to explore the effect of live attenuated varicella vaccine on the sensitivity of tuberculin skin test(TST), and to provide reference for tuberculin skin test in the future. **Methods** TST and emergency varicella vaccine were administered to students in grade one of a high school in Wuxi, Jiangsu province, who had both TB and varicella cases. Independent-samples t test was used to analyze the mean diameter of induration of TST in day 0, day 83 and day 195. The retrospective cohort study was used to analyze the effect of live attenuated varicella vaccine on TST. **Results** The mean induration diameter of 45 students who participated in three TST tests on day 0, day 83 and day 195 were analyzed by independent sample t test. On day 0, there was a difference in the mean diameter of TST induration between the unvaccinated and vaccinated groups(1.630 ± 2.837 vs 5.818 ± 4.530) ($t=-3.692, P=0.001$). On day 83, there was no difference in the mean diameter of TST induration between the two groups(0.001 ± 0.001 vs 0.114 ± 0.533) ($t=-1.000, P=0.329$). On day 195, there was a difference in the mean diameter of TST induration between the two groups(1.913 ± 3.774 vs 5.023 ± 5.126) ($t=-2.309, P=0.026$). Moreover, the retrospective cohort study showed that the mean diameter of TST induration changed more significantly after inoculation with varicella vaccine, $RR=6.071, 95\%CI(1.667\sim 22.116), P<0.05$; After inoculation with varicella vaccine, the mean diameter of TST test did not change significantly from day 0 to day 195 with no statistical significance $RR=3.474, 95\%CI(0.333\sim 36.240), P>0.05$. **Conclusions** Live attenuated varicella vaccine may temporarily affect the sensitivity of tuberculin skin test.

Keywords: Tuberculin skin test; live attenuated varicella vaccine; tuberculosis; school

结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST),是应用于检测受试者是否感染结核分枝杆菌的一种常用的方法^[1],由于常用的试剂为卡介菌纯蛋白衍生物

(BCG-PPD)和结核菌素纯蛋白衍生物(TB-PPD),因此也称为PPD(purified protein derivative, PPD)试验。PPD试验在学校新生入学体检结核病筛查和学校结

作者简介:李亭亭(1986—),女,硕士,主管医师,研究方向:结核病防治。

*通信作者:瞿洪波, E-mail: 1257249874@qq.com

核病密切接触者筛查等工作中具有十分重要的地位^[2]。

水痘病毒传染性极强,可经空气飞沫、接触患者皮损疱液传播,易感者接触后多数发病,在学校等易感人群聚集区容易引起暴发或流行,采取临时性停课等措施会影响正常的教学秩序,引发社会关注^[3]。接种水痘疫苗可以有效降低水痘的发生率,控制水痘的传播和流行^[4]。

根据《无锡市适龄儿童水痘疫苗纳入免疫规划接种工作实施方案》工作要求,对于发生水痘疫情的托幼机构和学校,根据风险评估尽早开展应急接种,对无水痘患病史、水痘疫苗免疫史不详或不足两剂次的密切接触者人群,在疫情发生一周内接种1剂次水痘疫苗^[5]。本文是在处置一起学校散发结核疫情过程中,恰好该校同时发生一起水痘暴发疫情所引发的一个特殊案例,现将有关结果分析如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 某校高一(5)班学生,共计50名学生,男生28人,女生22人,年龄为15~17岁,平均年龄(15.380±0.567)岁,应急接种水痘疫苗24人,26人未应急接种水痘疫苗。3次TST试验均参与的有45人。本研究已通过无锡市梁溪区疾病预防控制中心伦理委员会审核并获得患者知情同意。

1.2 结核菌素试验

1.2.1 操作人员 操作人员进行统一培训,选择有卡介苗预防接种证的护理专业人员,对结核菌素技术原理及操作技术进行统一的培训。

1.2.2 PPD试剂 为每1 mL含50 IU卡介菌纯蛋白衍生物(BCG-PPD)的稀释制剂。

1.2.3 注射方法 选择左前臂掌侧中下1/3交界处部位,避开瘢痕、血管和皱褶。采用75%酒精消毒皮肤,待酒精挥发干燥后,用1 mL注射器吸取0.1 mL PPD(含5 IU PPD)进行皮内注射,注射方法严格遵守临床PPD试验操作规范^[2]。

1.2.4 结果判定标准 选择注射后72 h观察结果,测量硬结大小,包括横径和直径,记录为横径×直径,单位mm,硬结平均直径=(横径+直径)/2^[6-7]。我国TST试验的判断标准为(1)阴性(-),硬结平均直径<5 mm或无反应者为阴性;(2)阳性(+),硬结平均直径≥5 mm者为阳性:①硬结平均直径≥5 mm,<10 mm为一般阳性,②硬结平均直径≥10 mm,<15 mm为中度阳性,③硬结平均直径≥15 mm,或<15 mm但局部出现双圈、水疱、坏死及淋巴管炎者为强阳性。前后硬结平均直径变化≥5 mm视为硬结发生变化。

1.3 回顾性队列研究 采用回顾性队列研究探讨接种水痘疫苗对TST试验结果的影响,将学生按照本次

是否接种水痘疫苗分成暴露组和非暴露组。

1.4 统计学分析 采用Excel进行数据整理,运用SPSS 18.0进行独立样本t检验和χ²检验,P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 无锡市某中学高一(5)班同学于2019年10月15日进行新生入学体检,其中包括TST试验。因该班2019年12月27日发现1例学生结核病病例,按照相关规范要求,于2020年1月6日开展密切接触者的TST试验。于2020年4月27日开展第二次TST试验。因该校于2019年12月发生1起水痘暴发疫情,波及该班学生。根据相关规范要求,该班部分学生于2019年12月28日进行水痘疫苗应急接种。事件发生详细情况见图1和图2。

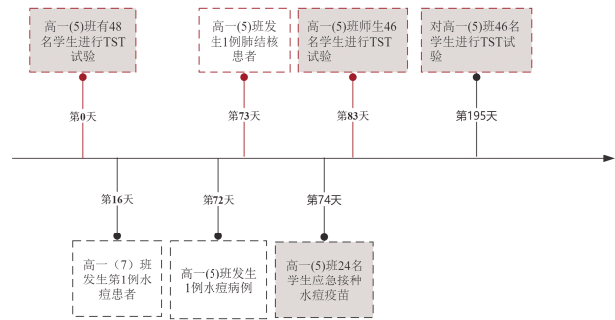


图1 事件发生时间顺序图

Fig. 1 Time sequence diagram of events

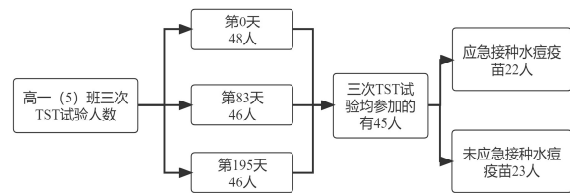


图2 高一(5)班TST试验和应急接种水痘疫苗分组情况
Fig. 2 TST test and emergency inoculation of varicella vaccine in Class 5 Grade 1

2.2 PPD试验结果情况及影响因素分析

2.2.1 3次PPD试验结果进行比较 对该班学生中3次TST试验均参与的45人硬结平均直径进行分析,第0天未接种水痘疫苗和已种水痘疫苗两组进行比较,硬结平均直径大小之间差异有统计学意义($t=-3.692, P=0.001$);第83天未接种水痘疫苗和已种水痘疫苗两组进行比较,硬结平均直径大小之间差异无统计学意义($t=-1.000, P=0.329$);第195天未接种水痘疫苗和已种水痘疫苗两组进行比较,硬结平均直径大小差异有统计学意义($t=-2.309, P=0.026$),见表1。

2.2.2 接种水痘疫苗对PPD试验结果的影响分析 由表2可见接种水痘疫苗后TST试验硬结平均直径发

生变化更显著, $RR=6.071$, $95\%CI(1.667\sim 22.116)$, $P<0.05$; 接种水痘疫苗后, 随着时间的推移, 第195天TST试验硬结平均直径与第0天未发生明显改变, 差异无统计学意义, $RR=3.474$, $95\%CI(0.333\sim 36.240)$, $P>0.05$ 。说明短期内接种水痘疫苗可能对TST试验结果产生短暂抑制作用。

表1 高一(5)班学生接种水痘疫苗不同时间TST试验结果
($\bar{x}\pm s$, mm)

Table 1 Comparison of TST results at different time among students of Class 5 Grade 1 ($\bar{x}\pm s$, mm)

分组 Groups	第0天硬结直径 The in-diameter on day 0	第83天硬结直径 The in-diameter on day 83	第195天硬结直径 The in-diameter on day 195
未种水痘疫苗 Unvaccinated	1.630±2.837	0.001±0.001	1.913±3.774
已种水痘疫苗 Vaccinated	5.818±4.530	0.114±0.533	5.023±5.126
<i>t</i>	-3.692	-1.000	-2.309
<i>P</i>	0.001	0.329	0.026

表2 高一(5)班学生接种水痘疫苗对TST试验结果的影响

Table 2 Effects of varicella vaccination on TST test results of students in Class 5 Grade 1

分组 Groups	第83天 Day 83		第195天 Day 195	
	有变化 Changed	无变化 No-changed	有变化 Changed	无变化 No-changed
	接种水痘疫苗 Vaccinated	15	7	3
未接种水痘疫苗 Unvaccinated	6	17	1	22
<i>P</i>	0.007		0.346	
$RR(95\%CI)$	6.071(1.667~22.116)		3.474(0.333~36.240)	

注:与第0天TST试验硬结平均直径比较发生变化人数。

Note: The number of people who changed compared with the mean induration diameter of TST test on day 0.

3 讨论

这是一起学校传染病疫情处置过程中的特殊案例, 比较少见。本文分析结果提示接种水痘疫苗对TST试验皮肤硬结大小具有一定抑制作用, 但因缺少血液生化指标的检测, 因而本文未能对相关免疫分子进行分析。

TST试验是判断结核杆菌感染的主要手段之一, 被广泛用于结核病辅助诊断和流行病学调查^[8]。诊断方法是将PPD试剂注射于局部皮肤, 引起抗原特异性淋巴细胞的浸润并释放炎症性细胞因子, 引起皮肤局

部的炎症反应, 通过测量硬结的大小从而来推断结核杆菌感染情况^[9]。虽然TST试验特异性稍差, 但其试验操作简单、应用成熟, 对结核病的确诊有一定辅助作用, 因此临床应用范围广, 尤其是在学校结核病疫情处置中TST试验仍然发挥着十分重要的作用。在本文中, 根据国家《学校结核病防控工作规范》(2017版)工作要求, 学校应按有关规定将结核病检查项目作为新生入学和教职员员工常规体检, 并对高中和寄宿制初中的入学新生进行肺结核可疑症状筛查和TST试验。另外, 学校一旦发现有确诊病例, 疾控部门应当及时组织开展病例所在学校师生密切接触者的筛查工作, 对15岁及以上的密切接触者, 必须同时进行症状筛查、结核菌素皮肤试验和胸部X光片检查, 以便早期发现感染者和肺结核患者^[10]。

引起结核菌素皮肤试验结果减弱的因素主要包括个体因素、PPD试剂以及注射和查验反应的影响^[11]。本文在排除了其他可能影响因素后, 发现个体接种水痘减毒活疫苗后, 可导致TST试验出现假阴性, 可能是由于机体免疫系统受到了干扰。另外, 自然感染结核菌或接种卡介苗后, 随着时间的推移, TST试验结果会减弱或呈阴性, 间隔一段时间后再用同剂量重复做TST试验时, TST试验会恢复阳性反应。国内外对于连续监测过程中TST结果转阳按照以下定义: 感染阴性, TST反应<5 mm时, 重复试验结果>10 mm定义为转阳; 如果感染阴性时的结果为5~9 mm, 定义转阳则结果应较前次结果至少增加10 mm^[12-13]。在本文中, 有24名学生在新生入学体检时, TST试验结果呈阳性, 但在首次疫情筛查呈阴性反应, 二次筛查出现复阳反应, 验证了首次筛查反应可能为假阴性。首次筛查反应出现假阴性的主要影响因素考虑接种了水痘减毒活疫苗。国外也曾有报道麻疹、流行性腮腺炎等减毒活疫苗可引起TST试验结果的减弱^[14-18]。另外, 在首次筛查时还对所有15岁及以上密切接触者进行胸部X光片检查, 均未见异常。

本文分析结果提示今后在学校结核病疫情处置中, 进行TST试验时, 应当格外注意可能影响试验结果的因素, 避免出现假阴性或假阳性结果。

在本文中, 我们分析了可能影响TST结果的几个因素。首先是PPD试剂, 我们并未发现PPD试剂在储存以及运输过程中可能存在的风险, 并且在接种水痘疫苗后9天和120天PPD试剂的生产批号一样, 为同一厂家生产的同一批号试剂。其次, TST操作者, TST实验均由经过正规专业培训且培训合格后的护理专业人员进行, 两次TST均为相同的人员进行操作, 结果也有相同的两名观察者判读。另外, 在接种水痘疫

苗后9天,该班有9名老师作为TB的密切接触者也进行了TST,其中有2名老师出现了阳性结果,而学生并没有出现任何阳性结果。学生和教师注射条件完全相同,同一批次试剂,相同的试验操作者和判读者。有研究^[19-20]表明,处于肺结核活动期的患者,也可能会导致TST结果出现假阴性,为了避免这种情况,我们根据规范要求,同时对15岁及以上的密切接触者进行了胸片检查,并未发现有活动性肺结核患者。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HUEBNER R E, SCHEIN M F, BASS J B. The tuberculin skin test [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(6): 968-975.
- [2] 钟球, 成诗明, 周林. 学校结核病筛查技术手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] ZHENG Q M, ZENG H T, WANG T Q, et al. Field epidemiological study on a varicella outbreak among schoolchildren in Shenzhen[J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(9): 906-910.(in Chinese)
郑庆鸣, 曾华堂, 王铁强, 等. 深圳市一起学校水痘暴发的现场流行病学调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(9): 906-910.
- [4] FU Y. Study on the protective effect of live attenuated varicella vaccine on children[J]. *Guide China Med*, 2020, 18(12): 75-76.(in Chinese)
付燕. 研究接种水痘减毒活疫苗对儿童的保护作用[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(12): 75-76.
- [5] 无锡市卫生计划生育委员会. 无锡市适龄儿童水痘疫苗纳入免疫规划接种工作实施方案[S]. 2018.
- [6] 周梦雯, 谭守勇, 温文沛, 等. 肺结核PPD皮肤试验结果判定及分析[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(9): 1587-1589.
- [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] LEI D, CHEN Y, WANG G H, et al. A meta-analysis of interferon gamma release and tuberculin skin test in the diagnosis of active tuberculosis and tuberculosis infection[J]. *Chin J Nosocomiology*, 2019, 29(20): 3056-3062.(in Chinese)
雷丹, 陈羽, 王功茜, 等. γ 干扰素释放试验和结核菌素皮肤试验对活动性结核病与结核感染诊断价值的Meta分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(20): 3056-3062.
- [9] 都伟欣, 徐苗, 卢锦标, 等. PPD皮肤试验方法最佳观察时间的探讨[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(13): 1604-1605.
- [10] 教育部办公厅国家卫生计生委办公厅. 学校结核病防控工作规范(2017版)的通知[S]. 2017.
- [11] HE Y J, ZHANG H R, XIN H N, et al. Optimizing the application of tuberculin skin test[J]. *Chin J Antituberc*, 2021, 43(3): 204-210. (in Chinese)
何翼君, 张浩然, 辛赫男, 等. 结核菌素皮肤试验的应用及其优化[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(3): 204-210.
- [12] Health Protection Surveillance Center(HPSC), National TB Advisory Committee. Guidelines on the prevention and control of tuberculosis in Ireland 2010[Z]. Dublin: Health Protection Surveillance Centre (HPSC), 2010.
- [13] American Thoracic Society, American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2000, 49(RR-6): 1-51.
- [14] KUPERS T A, PETRICH J M, HOLLOWAY A W, et al. Depression of tuberculin delayed hypersensitivity by live attenuated mumps virus[J]. *J Pediatr*, 1970, 76(5): 716-721.
- [15] BERKOVICH S, FIKRIG S, BRUNELL P A, et al. Effect of live attenuated mumps vaccine virus on the expression of tuberculin sensitivity[J]. *J Pediatr*, 1972, 80(1): 84-87.
- [16] MELLMAN W J, WETTON R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine[J]. *J Lab Clin Med*, 1963, 61: 453-458.
- [17] STARR S, BERKOVICH S. Effects of measles, gamma-globulin-modified measles and vaccine measles on the tuberculin test[J]. *N Engl J Med*, 1964, 270: 386-391.
- [18] BRODY J A, OVERFIELD T, HAMMES L M. Depression of the Tuberculin Reaction by Viral Vaccines[J]. *New England Journal of Medicine*. 1964, 271(25): 1294-1296.
- [19] Person A K, Pettit A C, Sterling T R. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: an update[J]. *Curr Respir Care Rep*, 2013, 2(4): 199-207.
- [20] MONICA, LAMBERTI, ROSSELLA, et al. Tuberculin skin test and Quantiferon test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 2015, 10 (1):2.

收稿日期:2022-05-10 编辑:谢永慧