



全球性应用乙肝疫苗预防和 控制乙型肝炎

上海市医学科学技术情报研究所 吴亚平

病毒性乙型肝炎严重威胁全人类健康，特别是广大的亚非地区。使用乙肝疫苗在世界范围内尚无形成现行计划免疫的组成部分，急需研制生产足够、安全有效的疫苗，加入计划免疫行列，大规模地在全球开展免疫接种，从根本上得到预防和控制，直至消灭它。本文就以下几个方面试以概述。

乙型肝炎病毒感染与 乙型肝炎发生的严重性

病毒性乙型肝炎（简称乙肝）由于具有“健康”带毒（隐性带毒）和慢性化过程带毒的特点，在人群中不易被控制而蔓延成世界性传播的疾病。据资料，现全球乙型肝炎病毒（HBV）的持续携带者至少有2.8亿〔1〕。而HBV的持续感染能引起慢性活动性肝炎，肝硬化及原发性肝癌的发生。在乙肝高发区成人中有10%的HBV携带者，其中35%将进展为慢活肝，这35%的慢活肝患者中有68%将演变为肝硬化〔2〕。某些热带地区人口的带毒率达20%，甚或更高〔3〕。1983年2月WHO明确指出，80%的肝细胞癌的病因是由乙肝病毒引起的〔2,3〕。HBV在亚非流行甚广。我国和东南亚国家、地区均为高发区。我国通过70万人群抽样调查，人群HBV感染率为45~60%，携带率为7~12%（其中约40~50%是由母婴传播引起的）〔4〕；正常成人的HBsAg阳性率8~15%〔2〕，缅甸、泰国、菲律宾等国为7~15%。母婴传播后95%可成慢性携带者〔6〕。在全球所有肿瘤成因中，由HBV引起者仅次于烟草，占第二位〔1〕；在乙肝高发区总死亡人数中，估计有3%的死因归于与HBV感染有关的疾病，且每年有75万人死于与HBV有关的肝癌。随着社会的进步、科学文化事业的发展，婴儿死亡率在下降，人口在增长，预计在今后几年中死于与HBV有关的肝癌等疾病数将继续增长；预测1985年在乙肝高发区出生的1.22亿婴儿中将有130万人死于与乙肝有

关的疾病〔1〕。

应用疫苗接种是控制和 预防乙肝最根本的措施

长期以来对乙肝的防治采取以切断传播途径为主的综合措施，但从全球战略出发，应用乙肝疫苗的免疫接种是控制和预防乙肝传播流行最根本的措施。且只有用乙肝疫苗（HB疫苗）的主动免疫才能最终根除乙肝疾病〔2〕。接种的事实表明，机体对HB疫苗有高度耐受性，接种后副作用少，并有极高的免疫原性（免疫后机体的抗-HBs产生率高达94~95%）；且效力高，在暴露前预防具有100%的效果，对暴露后早期预防可达90%左右的效果〔2,7〕。日本和美国早已注重着眼于早期预防和进行疫苗接种〔8,9〕。对HBV感染的高危人群，特需实施免疫法〔10〕。1986年Maynard认为在乙肝高发区必须大规模地施行疫苗接种才能达到控制总人群感染的目的，仅在高危人群中选择性地进行免疫是不能达到的〔2〕。

一般地说，大规模的预防接种有两种方法，一是暴露后预防，即对HBsAg阳性母亲所生婴儿进行接种；二是暴露前预防，即对所有婴儿及儿童进行普遍免疫。资料表明，用第一种方法仅能控制30~50%的感染，不能达到控制总人群感染的目的。对婴儿普遍免疫也有两种方法，一是对HBsAg阳性母亲所生婴儿注射乙肝免疫球蛋白（HBIG）加种疫苗；二是对HBsAg阴性母亲所生婴儿单种疫苗。近年来国内外应用HB疫苗、疫苗加HBIG阻断乙肝母婴传播做了许多研究，有一定经验〔11~13〕。从应用效果来看，由上海和台湾省的试验表明，单纯接种疫苗对暴露后预防的婴儿具有75~90%的效果，用HBIG加种疫苗的方法则具有83~94%的效果〔2〕。因此对于暴露后预防，应用HBIG加疫苗的联合方法比单独应用疫苗的效果为好。目前国外多数主张采用联合接种的办法

[11,14]。日本自1986年1月1日起对HBe抗原阳性母亲所生婴儿就用此种联合法来阻断HBV母婴传播[15,16]。近年来美国也用此法大量进行母婴阻断的试种。因HBIG价格昂贵,很难在全球推广使用。我国多数主张单用疫苗接种[12],也获较好效果。但两法究竟有无显著差异尚待大量样本证实。一个进一步的研究计划是如何提高疫苗质量,使其达到相当于HBIG加HB疫苗的联合效力,将这种高效疫苗不经筛检母亲血清和不用HBIG,普遍用于新生儿接种,以达预防和控制乙肝的目的。因此生产这些高效HB疫苗是今后努力的方向。

关于乙肝疫苗的研制、应用现状及发展前景

首代的血源疫苗是以HBs抗原阳性、威胁力弱、HBe抗体阳性的人血浆分离并提纯HBsAg的灭活疫苗。国外于70年代初开始研制。美国于1981年获准使用。目前有美、法、荷兰和日本等国已大批生产,迄今约有300万人接种,证明安全有效[4,17]。上海于1975~1976年开始研究,1980年应用疫苗阻断乙肝母婴传播取得成功,疫苗于1985年开始批量生产,在几个区推广应用,人数达万人以上,证明疫苗安全有效(但其免疫原性不及美国疫苗)[4]。制备疫苗的灭活方法、步骤不同,各种疫苗的免疫原性和效果也不尽同,美国NIAID疫苗效果最好(徐氏报道单用三剂预防母婴传播达90.7%的效果[18]),单用Merck疫苗为75%[11];北京生研所82-1疫苗为67%;荷兰疫苗,每次用量3微克获同类疫苗20微克的效果(70%)[7]。因此改进制备工艺是提高疫苗保护效果的关键。但因血源疫苗产量受血源限制,远不能满足预防的需要,加上为防止其它病原污染,工艺要求极严,限制了它的发展。

国际上很多专家如英国著名病毒学家Zuckerman和著名肝病专家Popper等主张把发展HB疫苗的研制和推广应用放在最优先的地位考虑[1]。用DNA重组基因工程技术生产重组疫苗是现代免疫预防及生物制品研究的主要方向之一。乙肝基因工程疫苗研究进展很快,近年来正取得突破性进展[20]。在这种基因工程产品中已可作为受体的细胞有大肠杆菌、酵母菌及高等哺乳动物细胞等。由酵母制备的重组DNA基因工程HBsAg疫苗自1985年7月开始临床试验以来,资料证明,与血源疫苗相比,在生化特点、人体产生的抗体反应、保护效果及安全性均类似,甚或更高[2,7,19]

而剂量可降低[3,5]还有材料来源恒定、易制、产量高的优点[15]。美国的5微克Merck基因工程疫苗与HBIG合用,阻断母婴传播的效果在90%以上,我国单用5微克Merck基因疫苗对母婴阻断效果也在70~80%[7]。中科院上海生化所和卫生部上海生物制品研究所合作,在实验室将HBsAg基因插入酵母细胞取得成功[4]。哺乳动物细胞乙肝重组疫苗在美国和加拿大青少年中试用表明安全有效,免疫原性良好[21]。由酵母系统和哺乳动物细胞系统所表达的乙肝基因工程疫苗国际上已有16家公司研制,已在27个国家进行试验,其中Merck和Smith Kline两家已获准生产,投放市场[7]。我国哺乳动物细胞基因工程重组乙肝疫苗的研究中,中国预防医学科学院病毒学研究所用中国地鼠卵巢细胞作受体,培养这种基因重组疫苗。已研制成功,小批量投产,获准进入人体试验。

现已制备出含有特异性乙肝抗原决定簇的乙肝多肽疫苗,它比血浆疫苗也具有更好的生化特点和安全性[3,22],但免疫原性不及血源疫苗。

目前应用HBsAg的亚单位多肽疫苗和重组DNA基因工程疫苗的研制都已较成熟,可形成大规模的生产能力[1]。

此外,现已用重组牛痘病毒制成乙肝活疫苗。其HBsAg在多肽成分和抗原性、安全性方面均与来自血源的相似或相同,对家兔、黑猩猩等动物试验,初步证明其可行性[3]。这种重组痘苗的优点是花费少、易于使用(多压法或划痕法),疫苗稳定,保存期长,并可作为多价抗原用。中科院上海生化研究所已将HBsAg病毒基因植入牛痘疫苗研制成功,得到只经原代细胞培养的重组乙肝痘苗病毒株,具有抗原性好、安全、纯化简单等优点[23],与血源的相比,具有同样的安全有效性。最近已向国家申请临床试验[24,25]。

含前S和S抗原的人工合成多肽乙肝疫苗的研制也有发展前景。其优点是化学上的均一性、安全有效、价廉。目前关键问题是合成的免疫原诱导产生的抗体是否有保护作用或保护性免疫力是否持久,且应用高离子型去污剂分离产量低[1~4]。

国外已利用携带HBV的肝癌细胞株增产疫苗,对人体抗体应答与血源的基本一样,用核心抗原和e抗原作疫苗也是新方向[3,32]。由于全球受AIDS病毒威胁,使疫苗的研制和应用更复杂了。目前正着手研制针对HBV和HAV与其它减毒病毒或细菌等多种微生物病原体的多价合成杂交疫苗[1,3]。

乙肝疫苗接种将形成扩大的计划免疫组成部分

阻断母婴传播是早期预防乙肝的重点对象。乙肝疫苗的研制和生产将把它加入到扩大的计划免疫中去,与卡介、破伤风、麻疹和脊髓灰质炎等四苗预防结核、百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹等六种病一样,同时给广大的新生儿接种。WHO1987年建议在乙肝慢性携带率为2%以上并且具有人力、物力开展和维持乙肝免疫计划的国家,应当进行免疫接种,作为现行儿童计划免疫的组成部分〔26〕。我国自1987年起在全国有计划有步骤地推行新生儿乙肝疫苗免疫工作,并将纳入儿童计划免疫轨道〔25〕。关于免疫的持久性,一般可持续3~5年〔27,28,33〕在优先保证新生儿接种基础上,免疫对象应逐步扩大。为寻求适宜的免疫方案,扩大供应范围,近年国人对国产血源疫苗进行效果考核,幼儿接种2.5 μ g或5 μ g疫苗的检测结果与现行的大剂量接种具有同样的免疫原性〔29〕。有人报道HB疫苗与破伤风、脊髓灰质炎疫苗联合应用,不影响这些疫苗的免疫效果,与卡介苗联合使用的效果也较满意,使NIAID疫苗的保护效果达88.7%,使出生三个月时的婴儿结核菌素试验阳性率达94%;麻苗可能干扰HB疫苗诱发抗体〔7〕。总的说,将HB疫苗加入扩大的计划免疫工作中去,不会降低疫苗的保护覆盖率〔30〕。

国际乙型肝炎工作组已于1987年3月宣告成立,并于1988年2月底在美国召开了第三次会议。它的宗旨是将花10年左右时间使HB疫苗接种纳入计划免疫工作,以帮助发展中国家对婴儿开展大规模乙肝免疫接种,直至最后消灭它〔31〕。

综上所述,使用乙肝疫苗是控制和预防乙肝最有效手段,也是预防HBV慢性携带状态最有效办法,并能降低与HBV有关疾病的发病率和死亡率,同时在肝癌高发国家和地区推广使用还有助于控制肝癌的发生,总的从切需和发展趋势来看,全球性应用乙肝疫苗预防和控制乙肝的发生已指日可待。

参 考 文 献

- 1.病毒性肝炎与肝病国际讨论会(英国伦敦)文摘汇编. 1987:前言,127.
- 2.Maynard, JE.预防并控制乙型肝炎的全球性战略,上海国际肝癌与肝炎会议专题报告论文汇编1986; 7: 13~14.
- 3.Zuckerman AJ. The development of novel hepatitis

- B vaccines. Bullentin WHO 1987; 65(3); 265-274.
- 4.姚光弼,上海市病毒性肝炎科研发展战略研究,上海市医学科技发展战略研究11个重点项目报告汇集1988;1:3~4.
- 5.Zuckerman AJ. Controversies in immunization against hepatitis B. Hepatology 1985; 5(6): 1227-30.
- 6.庄辉.乙型肝炎病毒的围产期传播,中华流行病学杂志, 1984; 5(1): 62.
- 7.徐志一.乙型肝炎疫苗现状及展望,肝病知识更新讲义, 1987; 12: 1~6.
- 8.Shinsuke Morio, et al. Preventive effect of HB vaccination against liver cancer: an estimation by simulation. Jpn J Cancer Res 1987 Sep; 78(9): 899-907.
- 9.McMahon BJ, et al. A comprehensive programme to reduce the incidence of hepatitis B virus infection and its sequelae in Alaskan natives. Lancet 1987 Nov; 14: 2(8568): 1134-6.
- 10.Zuckerman AJ. Hepatitis B vaccines. Postgrad med J 1986; 62 Suppl 2: 3-10.
- 11.Beasley RP, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983; 2(8359): 1099.
- 12.徐志一,等.乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎母婴传播的初步报告,中华传染病杂志1984; 2: 149.
- 13.Beasley RP, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. 1981; 1(8243): 388.
- 14.Kanai K, et al. prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to children of antigen positive HBV carrier mother by hepatitis B immune globulin and HBV vaccine. J Infect Dis 1985; 151: 287.
- 15.林田良辅.用乙肝疫苗预防乙肝病毒在母婴间的感染.国外学者来访报告1988; 8(2): 21~22.
- 16.富桎武弘. HBV母婴传播及其预防.乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白资料汇编(卫生部长春生物制品研究所). 1987: 80.
- 17.Jilg W, et al.乙型肝炎疫苗接种现状,国外医学生物制品分册 1987:2: 56~57.
- 18.Beasley RP.乙型肝炎病毒感染的母婴垂直传播.病毒性肝炎文摘(国家科委肝炎攻关组) 1984;1(8): 39.
- 19.Hilleman MR.用酵母制备的重组乙型肝炎疫苗.上海国际肝癌与肝炎会议专题报告论文汇编1986; 7: 27~28.

20. 敖世洲. 基因工程医药应用研究. 国内外医学科学进展. 1985; 151.
21. 康来仪, 等. 乙型肝炎免疫预防的现状与展望. 医学信息 (上海市医学科技情报研究所) 1988; 2: 3~4.
22. 秦伯益. 国内外医学科学的进展. 在上海医科大学校庆60周年大会上的专题学术报告1987; 9: 11.
23. 李载平, 等. 乙型肝炎的重组痘苗病毒疫苗. 上海市医药卫生科研成果选编. 1985; 53~54.
24. 卫生部药典委员会. 重组痘苗病毒基因工程疫苗. 医药信息报1988; 14: 1.
25. 卫生部药典委员会. 全国乙型肝炎血源疫苗免疫接种试行办法. 医药信息报1987; 4: 1.
26. WHO Hepatitis B vaccination Wkly Epidem Rec 1988; 63(3): 13.
27. 于万龙, 等. 乙肝疫苗免疫持久性观察. 乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白资料汇编 (卫生部长春生物制品研究所). 1987; 12~13.
28. Acres SE. 预防肝炎的免疫制剂. 乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白资料汇编 (卫生部长春生物制品研究所) 1987: 56.
29. 尹德铭, 等. 接种不同剂量国产乙型肝炎血源疫苗的安全性和免疫学效果研究. 中华流行病学杂志 1986; 7(6): 367~368.
30. Coursaget, et al. 百白破、脊髓灰质炎和乙肝疫苗同时接种的免疫应答. 乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白资料汇编 (卫生部长春生物制品研究所) 1987; 83~84.
31. 徐志一. 国际乙型肝炎免疫工作组介绍. 医学信息1988; 8: 3.
32. Hilleman MR. 疫苗的发展和使用的方向. 国外医学生物制品分册1987; 1: 9.
33. Mclean AA, et al. Summary of worldwide clinical experience with HB-Vax. J Infect. Dis 1983; 7(Suppl.1): 95.

北京地区正常人血清轮状病毒抗体的调查与分析

北京市卫生防疫站病毒病科 韩莉莉 孙君莉 刘瑞琴 董振英

我们用ELISA间接法检测了北京地区240份正常人血清轮状病毒(RV)抗体,以调查该地区RV感染状况和不同年龄组人群对RV的免疫状况。

所测标本是1986年3月至9月采集的北京地区儿童及成年人血清,用SA₁₁(猴轮状病毒)做抗原,辣根过氧化物酶标记的羊抗人IgG为酶结合物,底物是邻苯二胺。

抗原用pH9.6的碳酸盐缓冲液稀释,血清标本和酶结合物用PBS-T₂₀稀释。除1%BSA(小牛血清白蛋白)封闭是在37℃1小时进行外,其余反应均在室温2小时,抗原和BSA用量是200μl/孔,其余均为100μl/孔。用酶联免疫检测仪测结果。并用阻断试验证明测得的抗体确为RV特异性抗体。

调查结果表明RV抗体总阳性率高达93.8%,显示该地区人群中RV感染极其普遍。RV抗体阳性率随年龄增大而升高,15岁时已达100%。6个月以内婴儿血清中RV抗体为95.7%,抗体平均滴度是1:680,一般认为这是经胎盘从母体获得的被动免疫抗体。因为抵抗RV腹泻的主要是肠道局部的RV特异性SIgA,所以血清中较高滴度的RV抗体并不能使婴儿免受RV感染。事实上6个月以内的婴儿可以发

生RV腹泻,尤其是人工喂养儿。这可能与人工喂养儿无法从初乳中获得RV特异性SIgA有关。由此可见,母乳喂养对预防新生儿RV腹泻应有一定效果。国内外均报道RV腹泻多发于6个月至两岁儿童,从我们调查的结果看,在此阶段RV抗体阳性率和滴度均有所下降,但原因并不是此阶段感染RV的机会少,而是未能刺激机体产生足够的抗体,因为我们调查RV感染情况时曾发现,RV腹泻可发生于新生儿,出生3天的新生儿即可排RV,那么6个月至2岁的儿童就更易感染了。这说明RV感染的普遍性,同时也说明了6个月至2岁儿童RV抗体阳性率和滴度下降原因不是因感染RV机会少,而是在此阶段幼儿体内的母传被动免疫抗体逐渐减少的结果。值得注意的是尽管由于母传抗体消失,RV抗体阳性率和滴度下降,但仍分别高达85%和1:606.3,这说明机体受RV感染产生了自动免疫抗体。在母传抗体下降的同时自动免疫抗体也在增高并处于优势。正是因为不断有RV自动免疫抗体的产生,才使机体在母传抗体下降的同时仍保持较高的RV抗体水平。既然人体在此阶段能对RV产生如此好的免疫应答,那么,RV腹泻的免疫预防就应侧重于自动免疫,并应从6个月龄甚至从新生儿期开始。