

母亲乙型肝炎病毒感染状态对婴儿接种乙型肝炎疫苗后免疫应答的影响

殷书荣¹ 蒋豫图¹ 巩志立² 蒋存梅³ 王 琪⁴

提要 161例婴儿接种乙型肝炎(简称乙肝)疫苗后免疫应答良好。接种20μg疫苗的婴儿抗-HBs阳转率为100%，几何平均滴度为1:448.9；接种10μg疫苗的婴儿抗-HBs阳转率为97.3%，滴度为1:217.8。母亲的HBV感染状态与婴儿对乙型肝炎疫苗的免疫应答有密切关系。母亲单独抗-HBs阳性的婴儿，接种乙型肝炎疫苗后的抗-HBs应答最佳(阳转率为100.0%，几何平均滴度1:670.4)，依次为母亲HBV感染标记全阴性的婴儿(100.0%，1:376.4)、母亲抗-HBs和抗-HBc共阳性的婴儿(100.0%，1:218.2)；而母亲为HBsAg阳性或单独抗-HBc阳性的婴儿的抗-HBs应答较差(75.0%，1:40.3；或100.0%，1:28.5)。本次研究提示机体的遗传特征以及母体HBV传染性强弱对婴儿接种乙型肝炎疫苗后的免疫应答起决定作用。

关键词 乙型肝炎疫苗 乙型肝炎表面抗体 乙型肝炎母婴传播

乙型肝炎(简称乙肝)表面抗原(HBsAg)阳性者的家庭聚集性国内外已有大量报道。这种聚集性的原因除母婴传播，卫生条件等外，遗传因素可能是造成HBsAg携带者呈家庭聚集性的重要因素之一〔1〕。为了解母亲不同HBV感染状态下的婴儿对乙肝疫苗的免疫应答情况，我们于1985年元月至1986年4月对161名新生儿接种乙肝疫苗并进行了为期近一年的随访研究。现将结果报告如下：

材料和方法

一、乙肝疫苗：北京生物制品所产品，批号842-1，含HBsAg20μg/ml。

二、研究对象：在北京丰台区两个综合性医院妇产科分娩的161名孕妇及其新生儿。选择步骤如下：

1. 从1985年元月起，对入院所有待产孕妇详细填表登记，在分娩前采集静脉血3ml，分娩后无菌采集脐带血。

2. 符合下列条件者选为研究对象：①孕期在37周以上，无妊娠合并症的孕妇；②孕期内未使用过免疫抑制剂和其他被动免疫制品者；

③正常分娩或母亲无器质性病变的剖腹产新生儿；④新生儿体重在2500克以上，无先天性畸形等遗传病。研究对象的筛选工作于1985年4月底完成。孕妇静脉血和脐带血各收集361份，接种乙肝疫苗的新生儿为161例。从表1可以看出，参加研究的孕妇和未参加研究的孕妇间HBV感染情况是类似的。

三、研究方法：

1. 分组：根据婴儿出生时间顺序随机分组：一组接种20μg乙肝疫苗(81例)，另一组接种10μg乙肝疫苗(80例)，两组婴儿及其母亲的特征分布(表2)是相近的。

2. 免疫方案：按0, 1, 6免疫方案注射三剂，第一剂与第二剂间隔30天，第6个月加强接种第三剂，每剂疫苗20μg组为1ml，10μg组为0.5ml，接种部位为上臂三角肌肉。

3. 随访：于接种第一剂疫苗后72小时内仔细观察接种者的体温，检查接种部位的局部反

1 军事医学科学院微生物流行病学研究所

2 卫生部北京生物制品研究所

3 北京市丰台区长辛店医院妇产科

4 北京市丰台区医院妇产科

表1

孕妇的HBV感染特征

组别	人数	HBV感染 阳性数(率%)	HBsAg 阳性数(率%)	抗-HBs 阳性数(率%)	抗-HBc 阳性数(率%)
研究对象	161	54 (33.5)	4 (2.5)	44 (27.3)	37 (30.0)
未参加研究孕妇	200	59 (29.5)	5 (2.5)	42 (21.0)	43 (21.5)
合计	361	113 (31.3)	9 (2.5)	86 (23.8)	80 (22.1)

表2

研究对象的特征分布

母 亲			婴 儿		
组 别	I (20μg)	II (10μg)	组 别	I (20μg)	II (10μg)
观察人数	81	80	观察人数	81	80
平均年龄(岁)	25±3	25±3	男性数(%比)	46 (56.8)	38 (47.5)
平均产次	1.2±0.5	1.2±0.6	出生体重(克)	3134±315	3137±404
HBV感染数(%率)	24(29.6)	30 (37.5)	胎龄(周)	39.9±1.5	39.8±1.4
HBsAg, 抗-HBc	1 (1.2)	3 (3.75)	注射疫苗及采血时间		
抗-HBs, 抗-HBc	12(14.8)	14 (17.5)	出生-T ₀ (小时)	36±14	36±12
抗-HBc(单独)	5 (6.2)	1 (1.3)	T ₀ -T ₁ (天)	40±7	40±8
抗-HBs(单独)	6 (7.4)	12 (15.0)	T ₀ -T ₃ (天)	98±13	97±12
			T ₀ -T ₆ (天)	195±15	195±11
			T ₀ -T ₇ (天)	227±9	228±10
			T ₀ -T ₁₂ (天)	376±15	375±19

应及观察全身反应。接种第二剂、第三剂后通过随访时详细询问接种疫苗后的不良反应。随访时间为首次接种后第一(T₁)、三(T₃)、六(T₆)、七(T₇)、十二(T₁₂)个月,各采集静脉血2~3ml,分离血清后置-20℃保存备检。

四、实验室方法: HBsAg、抗-HBs和抗-HBc均采用固相放射免疫分析法(SPRIA)检测。SGPT检测采用改良金氏单位,正常值<130单位。

五、事件的定义: ①HBV感染或曾感染: HBsAg、抗-HBs、抗-HBc中有一项阳性; ②HBsAg慢性携带者: HBsAg持续阳性超过6个月以上者; ③乙型肝炎: SGPT升高并伴有HBsAg或和抗-HBc阳转。

六、统计方法: 参见文献〔2〕。

结 果

一、婴儿的抗-HBs应答: 婴儿接种乙肝

疫苗后免疫应答良好。接种20μg乙肝疫苗的婴儿的抗-HBs阳转率为100.0%,几何平均滴度(GMT)为1:448.9。接种10μg乙肝疫苗的婴儿的抗-HBs阳转率为97.3%,GMT为1:217.8。但接种20μg乙肝疫苗的婴儿的抗-HBs应答明显优于接种10μg的婴儿。三、六、十二个月时抗-HBs阳转率两组婴儿间有显著差别(P<0.05),七个月的抗-HBs滴度有显著差别(P<0.01)。脐血中的抗-HBs阳性是母传抗体(表3)。

二、母亲的HBV感染状态与婴儿抗-HBs应答的关系: 见表4。

表4所示,婴儿体内存在母传抗-HBs非但没有减弱注射乙肝疫苗后产生的抗-HBs应答,反而母体抗-HBs阳性,婴儿对乙肝疫苗的抗-HBs应答较其他婴儿强,母体单独抗-HBs阳性的婴儿产生的抗-HBs滴度最高;依次为母亲HBV感染标记全阴性的婴儿;母体抗-HBs

和抗-HBc共存的婴儿;而母体HBsAg阳性、单独抗-HBc阳性,其婴儿的抗-HBs滴度较低。

表3 婴儿对不同剂量乙肝疫苗的免疫应答

剂量(μg)	指 标	脐 血	T ₁	T ₃	T ₆	T ₇	T ₁₂
20	检查人数	81	81	81	80	79	76
	阳性率(%)	21.0	35.8	85.2*	96.3**	100.0	97.4*
	GMT±SD	20.5±5.4	8.2±5.0	15.1±4.7	13.3±6.1	448.9±5.9*	142.0±6.2
10	检查人数	80	80	76	76	75	73
	阳性率(%)	25.0	26.3	69.7*	82.9**	97.3	86.3*
	GMT±SD	20.0±4.1	8.6±4.8	9.8±4.6	16.0±5.5	217.8±8.2*	119.4±5.1

* P<0.05 ** P<0.01

表4 母体HBV感染状态与其婴儿接种乙肝疫苗后产生抗-HBs的关系(7个月)

母体HBV 感染状态*	婴儿的抗-HBs应答									P 值 (A与B B与C)
	20μg疫苗			10μg疫苗			合 计			
	受检 人数	阳性 数	GMT ±SD	受检 人数	阳性 数	GMT ±SD	受检 人数	阳性 数	GMT ±SD	
单独抗-HBs	6	6	1290.2 ±6.6	12	12	483.3 ±4.2	18	18	670.4 ±5.0	A
抗-HBs, 抗-HBc	12	12	430.5 ±7.6	14	14	121.8 ±8.1	26	26	218.2 ±8.4	
单独抗-HBc	5	5	48.5 ±4.2	1	1	2.0	6	6	28.5 ±6.2	B
HBsAg	1	1	1024.0	3	2	8.0 ±2.7	4	3	40.3 ±17.9	
全 阴 性	55	55	486.8 ±5.0	45	44	272.7 ±7.7	100	99	376.4 ±6.2	C

*母体产前静脉血检查结果

对单独抗-HBc阳性母亲一年间是否产生抗-HBs和HBsAg阳性母亲的HBeAg或抗-HBe阳性与否进行分析(表5),单独抗-HBc阳性母亲在一年间能产生抗-HBs,则其婴儿的抗-HBs应答比母亲不产生抗-HBs的婴儿为佳;母亲为HBsAg、抗-HBe阳性的婴儿的抗-HBs应答较母亲为HBsAg、HBeAg阳性的婴儿为好。

表5中一例(3号)母亲为单独抗-HBc阳性的婴儿在接种第三针乙肝疫苗后近4小时出现速发型变态反应,其抗-HBs滴度在12个月时达1:2048。另有2例母亲一年内HBV感染标记全阴性的婴儿在注射第三剂20μg乙肝疫苗后出现过敏反应,他们的抗-HBs滴度也很高。T₇时一例的抗-HBs滴度为1:2048,一例为

1:4096。可能与IgE有关。

三、疫苗接种的不良反应:婴儿接种疫苗后不良反应轻微。但有三例在注射第三剂20μg乙肝疫苗后出现速发型变态反应,其中有一例出现全身皮疹,口腔粘膜、眼睑膜水肿现象。

161例婴儿中,共发生两例乙型肝炎事件。一例母亲为HBsAg、HBeAg阳性,婴儿于三个月检出HBsAg,直至随访结束均阳性;另一例母亲HBV感染标记阴性,父亲HBsAg、HBeAg阳性,婴儿于出生后52天出现肝炎症状,并检出HBsAg,SGPT异常。

讨 论

最近, Lok等〔3〕报道了HBsAg携带者家庭成员对乙肝疫苗的抗-HBs应答能力的研究,

表5

14例母体HBV感染状态的转归与婴儿抗-HBs应答的关系

编号	母亲产前HBV感染状态	母亲产后一年的HBV感染状态	疫苗用量(μg)	婴儿的抗-HBs应答				
				T ₁	T ₃	T ₆	T ₇	T ₁₂
1	单独抗-HBc	单独抗-HBc	20	0	0	0	1:8	1:4
2	单独抗-HBc	单独抗-HBc	20	1:2	1:2	1:1	1:16	0
3	单独抗-HBc	单独抗-HBc	20	0	1:32	1:8	1:64	1:2048
4	单独抗-HBc	单独抗-HBc	10	0	0	0	1:2	0
5	单独抗-HBc	抗-HBc, 抗-HBs	20	0	1:64	1:32	1:128	1:16
6	单独抗-HBc	抗-HBc, 抗-HBs	20	0	1:16	1:4	1:256	1:512
7	HBsAg, HBeAg	HBsAg, HBeAg	10	0	0	0	1:16	0
8	HBsAg, HBeAg	HBsAg, HBeAg	10	0	0	0	0	0
9	HBsAg, 抗-HBe	HBsAg, 抗-HBe	20	0	1:32	1:64	1:1024	1:256
10	HBsAg, 抗-HBe	HBsAg, 抗-HBe	10	0	0	1:1	1:4	1:16
11	阴性	HBsAg, HBeAg	20	0	0	0	1:8	1:16
12	阴性	单独抗-HBc	10	0	0	0	0	0
13	阴性	单独抗-HBs	20	0	1:16	1:16	1:1024	1:64
14	阴性	单独抗-HBs	10	0	1:8	1:4	1:64	1:64

结果表明接种乙肝疫苗者中产生最佳抗-HBs应答的是与指示携带者无直接亲缘关系的人；父母亲为指示携带者，其子女的抗-HBs应答能力较差。作者还发现家庭中有两个以上的无应答者，其家庭成员应答者的抗-HBs滴度较家庭中只有一个无应答者的家庭成员应答者的抗-HBs滴度低。Barin等报道了他们在塞内加尔对新生儿接种乙肝疫苗后免疫应答结果，母亲为抗-HBs阳性的7例婴儿在注射三针乙肝疫苗后，全部产生了抗-HBs应答，并且抗-HBs-IgM阳性，表明是原发反应不是被动抗体。6例母亲为单独抗-HBc阳性的婴儿，有一例始终未产生抗-HBs。4例母亲为HBsAg阳性的婴儿，有2例在注射第二剂疫苗后产生抗-HBs。另2例在出生时为HBsAg阳性，单独抗-HBc阳性，他们在第三针疫苗后才产生抗-HBs，这两例孩子是双胞胎。作者没有提供这些婴儿分别产生的抗-HBs滴度。罗光湘等（北京市卫生防疫站，个人交流）用和我们同一批号的乙肝疫苗给母亲为HBsAg携带者的婴儿接种，在两剂和三剂20 μg乙肝疫苗后抗-HBs的阳转率分别为53.45%和82.8%，这种结果与正常婴儿比较，显然是偏低的。本文结果也显示了

母体抗-HBs阳性，其婴儿的抗-HBs应答较好，而HBsAg和单独抗-HBc阳性，婴儿的抗-HBs应答较差。指示：①机体的遗传特征是婴儿对乙肝疫苗的免疫应答的决定因素之一；②婴儿体内的母传抗-HBs在接种乙肝疫苗后可能起聚合HBsAg的作用，从而增强乙肝疫苗的免疫原性；③母体的抗-HBs进入婴儿体内后，按Jern的免疫网络学说，部分淋巴细胞产生抗-抗-HBs影象抗体，而这种抗体的可变区的抗原性质与HBsAg类似，这样使婴儿的免疫系统在注射乙肝疫苗前，就已有了这样的信息，从而在注射乙肝疫苗后激发起更强的免疫应答；④母亲HBsAg阳性，婴儿在注射疫苗前或疫苗未发生作用前感染HBV，产生对HBsAg的耐受状态。

许多资料表明〔5, 6〕，一些抗-HBs无应答或应答低下者在增加疫苗用量或增多疫苗接种次数后，可使这些无应答者或应答低下者的抗-HBs滴度增加。本文中两例母亲为HBsAg、抗-HBe阳性的婴儿，一例接种20 μg乙肝疫苗后产生的抗-HBs滴度比另一例接种10 μg乙肝疫苗后产生的抗-HBs滴度高得多（表5）。这是否与使用剂量有关，因例数太少不易说明，但

从接种10μg乙肝疫苗的三例母亲为HBsAg阳性的婴儿产生的抗-HBs应答看, 两例抗-HBs应答低下, 一例成为慢性HBsAg携带者, 这说明10μg乙肝疫苗尚不足以阻断乙型肝炎的母婴传播。

Immune Response to Hepatitis B Vaccine in Neonates Born to Mothers with Various Infection Status of Hepatitis B Virus Yin Shurong, et al., Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

Hepatitis B (HB) vaccine induced high levels of antibodies against HB surface antigen (HBsAg) in 161 neonates. Seven months after the first vaccination, 100.0 percent of the neonates who received 20μg vaccine or 97.3 percent of those who got 10μg vaccine developed anti-HBs with GMT of 1:448.9 or 1:217.8, respectively. HBV infection status of mothers were closely related to immune responses to hepatitis B vaccine in their babies. The babies born to mothers who were only anti-HBs positive had the strongest immune response, and their seroconversion rate and GMT of anti-HBs were 100.0% and 1:670.4, respectively. The weakest response was observed in babies born to mothers who were HBsAg carriers (75.0%, 1:40.3), or only anti-HBc positive

(100.0%, 1:28.5), especially those who were positive for HBsAg and HBeAg; The intermediate response was found in babies born to mothers who were negative for all the HBV markers (100.0%, 1:376.4), or positive for both anti-HBs and anti-HBc (100.0%, 1:218.2). It is postulated that some genetic factor and the existence of HBV in mothers may play important roles in immune response to HB vaccine in their babies.

Key words: Hepatitis B vaccine Anti-HBs Maternal-infant transmission of HBV

参 考 文 献

1. 王海涛, 等. 乙型肝炎病毒感染标记家庭分布规律的探讨. 军事医学科学院院刊 1987; 11(1): 42.
2. 上海第一医学院卫生统计教研组编. 医学统计方法. 第1版. 上海科技出版社, 1979: 29~120.
3. Lok ASF, et al. Response to hepatitis B vaccine in family members of HBsAg carriers. J Med Virol 1986; 19(1): 33.
4. Barin PF, et al. Immune response in neonates to hepatitis B vaccine. Lancet 1982; 1(8266): 251.
5. Wah M, et al. Anti-HBs responses to different doses of hepatitis B vaccine in the mentally retarded. In: Vyas GN, et al. eds. Viral Hepatitis and Liver Disease. Grune and Stratton Inc. 1984: 695.
6. Yeoh EK, et al. Hepatitis B vaccination in health care personnel in Hong Kong. In: ibid. 1984: 696.

自一例腹泻病人粪便中同时分离出嗜水、温和及豚鼠气单胞菌

浙江省温岭县卫生防疫站 江维平 莫煜 孙韵茹 陈之德 王琳娜 朱灵芝

目前气单胞菌属可分Ah、As、Ac和A.sal 4个种, 前三者均已从人体分离, 但从同一人体同时检出三种气单胞菌实属罕见。我们在六种培养基(碱性、碱性胆盐、庆大、双洗、四号、TCBS)分离弧菌科细菌比较中, 有一例腹泻病人粪便自双洗平板分离出Ah, 碱性胆盐平板分离出As, 碱性和庆大平板均分离出Ac。3株气单胞菌生化反应共同点为: 氧化酶阳性, 葡萄糖O-F显示发酵型, 硝酸盐还原, 靛基质, 精氨酸双水解酶、蔗糖阳性, 鸟氨酸脱羧酶、肌醇阴性, 在0%和3% NaCl陈水中生长良好, 在6~12%

NaCl陈水中不生长, 不产生色素。生化反应不同表现为: 葡萄糖产气, V-P、赖氨酸脱羧酶、血琼脂溶血Ah和As均阳性, Ac阴性, 阿拉伯糖、七叶甙Ah和Ac均阳性, As阴性。42℃生长As阳性, Ah和Ac均阴性。3株菌的Sereny试验均为阴性, ST和LT测定As两者均阳性, Ah和Ac均为阴性。小白鼠腹腔接种As于注射后5小时死亡, Ah和Ac于3小时后发病, 24小时后缓解。结果显示分离出的3株菌均有不同程度的致病作用, 证实了此例系Ah、As和Ac混合感染所致的腹泻。