

乙型肝炎疫苗与婴儿期常用疫苗同时接种的免疫应答与反应观察

I. 乙型肝炎疫苗与白百破混合疫苗、脊髓灰质炎活疫苗同时接种的免疫应答与反应观察

袁承德¹ 迮文远¹ 杨进业² 李美娟² 苏万年¹ 杨宏徽² 刘保奎¹
张国强¹ 董春明¹ 杜桂芝¹ 张国华¹ 王沼威³ 黎国彤⁴ 何秀芳⁴

提要 本文对HB疫苗与DPT、TOPV疫苗同时接种的免疫应答性作了研究。对0~5月龄的229名婴儿随机分为I组单独接种HB疫苗, II组接种DPT、TOPV疫苗, III组HB疫苗与DPT、TOPV同时接种。三针间隔为0、1、5个月, 均作免前和第三针后一个月的血清抗体测定, 同时接种组的抗-HBs、白喉、破伤风、百日咳及I、II、III型OPV抗体的阳转率、GMT与单独接种组无差别。未见异常反应, 一般反应均很轻微, 二组间无差别。表明上述几种疫苗同时接种是安全和有效的。

关键词 同时接种 免疫应答 白百破混合疫苗 脊髓灰质炎活疫苗 乙型肝炎疫苗

我国是乙型肝炎(HB)流行高发区, 预防HB流行的重点应在阻断母婴垂直传播, 出生后立即对新生儿接种HB疫苗可获得良好的效果(1~4)。而计划免疫所用疫苗也在1岁内接种, 两者必然相遇, 同时接种或联合免疫是否会产生相互影响。国外曾有人对DPT或DPT、DT-poli与HB疫苗同时接种作了研究(5~8), 国内未见有关报道, 我们于1987年5月~1988年8月对HB疫苗分别与卡介苗、A群流脑多糖菌苗、DPT加口服三价脊髓灰质炎活疫苗(TOPV)、乙型脑炎疫苗、麻疹疫苗同时接种的免疫应答与接种反应作了观察。现将HB疫苗与DPT、TOPV同时接种的免疫应答和接种反应观察报道如下:

材料与方 法

一、观察对象的选择与分组: 选择HBsAg阴性孕妇所生HBsAg, 抗-HBs和抗-HBc阴性足月顺产健康的新生儿75名及未接种HB疫苗、DPT-TOPV的3~5月婴儿154名, 随机分为三组, I组75名出生3天内(平均为1.43±0.99

天)的新生儿, 单独接种三针10μg HB疫苗, 间隔0、1、5个月。II组76名3~5月龄(平均为106.12±19.00天)婴儿于臀部肌肉接种3次0.5ml DPT同时口服3次TOPV, 间隔0、1、5个月。III组78名3~5月龄(平均111.78±22.86天)婴儿, 于接种3针DPT、TOPV的同时于上臂皮下接种3次HB疫苗(10 μg/次), 间隔为0、1、5个月。

二、疫苗: HB疫苗批号863-1、8718-8; TOPV批号860911-1, 均为北京生物制品研究所生产。DPT为武汉生物制品研究所生产, 批号8714, 含百日咳菌45亿/ml、白喉类毒素20lf/ml, 破伤风类毒素6lf/ml。

三、反应观察: 3组婴儿均按“预防接种反应观察统一规定”进行。

四、血清标本实验室检测: 三组婴儿均作免前和第三针后1个月的抗体检测。HB标志之HBsAg、抗-HBs、抗-HBc均用固相放射免

1 卫生部北京生物制品研究所
2 广西壮族自治区卫生防疫站
3 南宁市第三人民医院
4 南宁市红会医院

疫试验法，试剂和检测均由北京生物制品研究所生产和进行；TOPV疫苗免疫抗体用细胞培养微量中和试验；白喉、破伤风抗体均用被动血凝试验；百日咳抗体用半微量细菌凝集试验。以上均由北京生物制品研究所检测。

所有三组婴儿，免前HBsAg、抗-HBs、抗-HBc均为阴性，双份血清结果完整者作为统计对象。

结 果

一、HB疫苗与DPT、TOPV同时与单独接种组的接种反应：对三组对象分别进行了接种后6~8、12、24和48小时的全身和局部反应作了观察。三组均无局部中强反应。三组婴儿除有发热反应外无其他全身反应，I组65名对象中仅在第一针接种后11人有37.1~37.3℃的弱反应；II组60名婴儿于第一次接种后，5人（8.33%）有中强反应，第二针1人（1.67%）有中强反应，第三针无发热反应。III组63名婴

儿中，第一针有3人（4.76%）中强反应，第二针未见发热反应，第三针1人（1.59%）有中强反应。II、III组间三针发热中强反应率比较，t值分别为0.8、1.01和1.00，P>0.05无统计学显著性差别。表明同时接种不会增加反应发生率和加重反应的程度。

二、HB疫苗与DPT、TOPV同时接种对HB疫苗免疫应答的影响：HB疫苗组57人中55人三针免疫后抗-HBs阳性，阳转率为96.49%，HB疫苗与DPT、TOPV同时接种组60人，第三针免疫后抗-HBs全部阳转，阳转率为100%，二组阳转率比较，t为1.44，P≥0.05，无统计学显著性差异，提示DPT、TOPV抗原对HB疫苗抗原在体内无拮抗作用，不影响抗-HBs的产生，可以同时接种。

三、DPT、TOPV与HB疫苗同时接种对DPT免疫应答的影响：DPT、TOPV单独或与HB疫苗同时接种的免疫应答情况见表1。

表1所示同时接种组中，DTP抗体阳转率

表1 DPT、TOPV与HB疫苗同时或单独接种后DPT的抗体应答状况

组别	疫苗种类	观察人数	免前抗体		免后抗体阳性		DPT**	
			阴性	人数	阳转率	GMT±SD	人数	%
单独接种组	白喉	57	49	49	100.00	lg1.94±0.43 (0.17IU/ml)*	57	100.00
	破伤风	57	44	43	97.93	lg2.31±0.37 (0.40IU/ml)	56	98.25
	百日咳	56	49	47	95.92	lg2.64±0.74	38	77.55
同时接种组	白喉	60	53	52	98.11	lg1.96±0.49 (0.18IU/ml)	59	98.33
	破伤风	60	45	45	100.00	lg2.40±0.06 (0.49IU/ml)	60	100.00
	百日咳	60	56	55	98.21	lg2.62±0.58	45	80.36

* 括号内数字为平均IU/ml；

** 白喉破伤风抗毒素≥0.01IU/ml，百日咳≥1:320及GMT与单独接种组的比较，t值分别为1.01、0.38；0.96、1.46；0.69、0.16，P≥0.05，无统计学显著性差异。二组具有保护水平抗体阳转率比较，t值分别为0.11、1.10和0.35，P≥0.05，也无统计学显著性差异。二组DTP

抗体四倍增长率及其GMT的比较，分别为98.33%比100%、1.98±0.47比1.97±0.42；100%比98.25%、2.38±0.11比2.33±0.33；96.67%比94.64%、2.64±0.57比2.66±0.71，t值分别为1.01、0.11、1.01、1.00及0.54、

0.15, $P \geq 0.05$, 也无显著性差异, 表明DTP与HB疫苗同时接种不影响DTP的免疫应答, 说明DTP可以与HB疫苗同时接种。四倍增长率表明具有低水平母体抗体的婴儿, 仍可产生

满意的免疫应答, 也不影响同时接种的成功率。

四、DPT、TOPV与HB疫苗同时接种对TOPV免疫应答的影响: TOPV单独或与HB疫苗同时接种的免疫应答情况列于表2。

表2 T-OPV疫苗单独及与HB疫苗同时接种的抗体应答

项 目	T-OPV疫苗					
	I型		II型		III型	
	同时免疫	单独免疫	同时免疫	单独免疫	同时免疫	单独免疫
观察人数	61	56	61	56	61	56
免前抗体阴性	48	37	45	40	49	41
免后抗体阳性	47	37	45	40	49	40
抗体阳转率	97.92	100	100	100	100	97.56
G M T	(334.94) $\lg 2.53 \pm 0.69$	(446.22) $\lg 2.67 \pm 0.66$	(343.04) $\lg 2.54 \pm 0.57$	(368.37) $\lg 2.57 \pm 0.47$	(222.23) $\lg 2.35 \pm 0.69$	(425.11) $\lg 2.63 \pm 0.58$
四倍增长率	98.36	100	96.72	96.43	100	94.64
G M T	(400.36) $\lg 2.60 \pm 0.64$	(518.38) $\lg 2.72 \pm 0.58$	(391.51) $\lg 2.59 \pm 0.55$	(404.70) $\lg 2.61 \pm 0.44$	(244.80) $\lg 2.39 \pm 0.65$	(420.01) $\lg 2.52 \pm 0.53$

表2显示TOPV疫苗单独或与HB疫苗同时接种三型抗体阳转率均在97%以上, 三型阳转率二组比较t值均在1.01以下, 二组无显著性差异, I、II型二组GMT比较, t值分别为0.90、0.27, $P \geq 0.05$, 无显著性差别, III型二组GMT比较, $t=2.08$, $0.05 > P > 0.01$, 有显著性差异。三型四倍增长率的二组比较, t值分别为1.44、0.35和1.10, $P \geq 0.05$, 无显著性差异。其GMT比较, I、II型二组比较t, 值为0.99、0.16, $P \geq 0.05$ 。III型二组GMT比较, t值为2.12, $0.05 > P > 0.01$, 有显著差异, 表明同时接种组III型抗体应答强度稍低于单独接种组。

讨 论

HB(血源)疫苗在预防HB疾病中的安全性和有效性已被证实〔9, 10〕, 在阻断母婴垂直传播方面也取得了显著的效果〔1~4〕。并将纳入计划免疫疫苗范围内, 所以HB疫苗与计划免疫疫苗同时接种, 是急需解决的问题。国外曾有HB疫苗与DT-polio或DTP-polio同时接种动物或人体的报告〔5~8〕, 国内未见

报道。本文报告的资料对开展计划免疫疫苗与HB疫苗同时接种工作, 提供了有益的依据。

观察中, 未见HB疫苗与DPT、TOPV同时接种后的接种反应有所增加或加重的趋势, 也未见异常反应发生, 一般反应轻微, 各组间无显著性差异, 与Chion和Coursaget的结果类似, 同时接种是安全的, Mazert等〔5〕认为HB与DPT等灭活疫苗同时接种, 对抗-HBs、白喉、破伤风抗毒素效价和保护效果无明显差异, 后来Chiron等〔6〕用DT-polio及Coursaget等〔7, 8〕用DPT-polio与HB疫苗同时接种婴幼儿, 得到同样的结论。本文结果, 再次证实它们同时接种对抗-HBs、白喉、破伤风抗毒素及百日咳抗体的阳转率、GMT及保护水平均无显著影响, 表明它们可以同时接种。

HB疫苗与TOPV同时接种, 国内外未见报道, Chiron和Coursaget虽进行了HB疫苗与DPT-polio同时接种, 但无结果。本文用TOPV与HB疫苗同时接种, 三型的阳转率及四倍增长率与单独接种组无明显的差异, 但三型GMT均低于单种组, III型并有统计学显著性差异, 提示TOPV与HB疫苗同时接种对三

型特别是Ⅲ型的抗体应答强度有一定影响，尚需进一步证实，目前仍可同时接种。

Immune Response and Reactions to Simultaneous Administration of Hepatitis B Vaccine with Routine Vaccine in Children I. Immune Response and Reactions to Simultaneous Administration of DPT, TOPV and Hepatitis B Vaccine Yuan Chengde, et al., National Vaccine and Serum Institute, Beijing

This paper reports the result of the immune response and reactions to simultaneous administration of DPT, TOPV and hepatitis B vaccine. 180 children (0-5 months of age) were divided into three groups. Group one was vaccinated with hepatitis B vaccine alone, group two was vaccinated with DPT, TOPV vaccine, and group three was vaccinated with hepatitis B vaccine, DPT and TOPV vaccine simultaneously.

The result of the immune response to the combination of hepatitis B with DPT, TOPV vaccines were similar to that observed after immunization with each vaccine alone. The general reactions of all vaccines were mild, no significant difference between each group was noted.

The study demonstrated that children can be immunized with hepatitis B vaccine and DPT, TOPV vaccines simultaneously.

Key words Simultaneous administration
Immune response DPT TOPV Hepatitis B vaccine

参考文献

1. Coursaget P, et al. Hepatitis B vaccine: Immunization of children and newborns in an endemic area (Senegal). *Develop Biol Standard* 1983; 54: 245.
2. Yvonnet B, et al. Immunogenic effect of hepatitis B vaccine in children. *J Med Virol* 1984; 14: 137.
3. 康庸, 等. 高效价乙肝免疫球蛋白加乙肝疫苗预防乙肝病毒围产期传播效果观察. *中华微生物学和免疫学杂志* 1987; 7(6): 396.
4. 刘丽华, 等. 阻断乙型肝炎母婴传播的初步研究. *中华流行病学杂志* 1987; 8(6): 325.
5. Mazert MC, et al. Association of hepatitis B vaccine with other vaccines. *Develop Biol Standard* 1983; 54: 53.
6. Chiron JP, et al. Simultaneous administration of hepatitis B and diphtheria-tetanus/polio vaccine. *Lancet* 1984; 17: 623.
7. Coursaget P, et al. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B Vaccines in a Simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis, and hepatitis B surface antigen. *Infection and Immunity* 1986; 3(51): 784.
8. Coursaget P, et al. Simultaneous administration of diphtheria/tetanus/pertussis/polio vaccine and hepatitis B vaccine in a simplified immunization programme. *Develop Biol Standard* 1986; 169.
9. 巩志立, 等. 乙型肝炎佐剂疫苗小量人群观察. *中华微生物学和免疫学杂志* 1982; 2(2): 91.
10. 王占瑞, 等. 国产乙肝疫苗人体安全性与免疫学效果观察. *中国公共卫生* 1986; 5(4): 42.

重要启事

1988年, 根据中华医学会常务理事会指示精神, 本刊决定1988年10月1日至1989年9月30日期间暂停付稿费1年。这是在当时杂志各方面成本大幅度上涨、经费严重亏损情况下采取的不得已措施。一年来, 由于杂志成本继续上涨, 本刊经费仍处于严峻局面, 但考虑到广大作者的辛勤劳动应该得到合理报酬, 不宜长期停付稿酬。因此决定自1989年10月1日起恢复按国家统一标准付给稿费, 并对一年来广大作者和读者对我刊的谅解与支持, 致以衷心感谢。在未得到上级新的指示精神之前, 仍然照收发表费(50~200元)和稿件处理费(5~10元)。请在投稿同时寄稿件处理费(1000字以内5元, 以上10元), 发表费另行函告。 **本刊编辑部**