

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

Ⅲ. 乙型肝炎疫苗与卡介苗、A群流脑多糖菌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 张国华¹ 黎国彤³ 何秀芳³

提要 本文对HBV与BCG、MAPV同时接种的免疫应答性和接种反应作了研究,对出生3天内的360名新生儿,随机分为I组单独接种三针10μgHBV,Ⅱ组分别接种BCGs及50μg MAPV,Ⅲ组HBV分别与BCGs、MAPV同时接种,Ⅳ组分别接种BCGi和MAPV,Ⅴ组HBV分别与BCGi、MAPV同时接种,三针间隔为0、1、5个月。均作免疫前后抗体测定或OT,同时接种组的抗-HBs及MAPV之BA抗体及OT的阳转率分别为100%、92.59%及81.82%~90.00%与单独接种组的96.49%、90.24%和79.25%~87.50%相比,无显著差异,未见异常反应,一般反应轻微,二组间无显著性差异,表明HBV可与BCG、MAPV同时接种。

关键词 乙型肝炎疫苗 卡介苗 A群流脑多糖菌苗

Mazert等1983年报告了乙型肝炎疫苗(HBV)与其他疫苗联合免疫动物试验的结果〔1〕,随后相继报告了HBV分别与DPT、Polio〔2,3〕、DT〔4〕、黄热病疫苗〔5〕等同时接种人体的研究结果,我们于前I、Ⅱ报中报道了HBV与DPT、TOPV和HBV分别与乙脑疫苗、麻疹活疫苗同时接种婴幼儿的研究结果〔6,7〕,除麻疹疫苗外,均未见各种抗原间有互相干扰现象。HBV与卡介苗(BCG)、A群流脑多糖菌苗(MAPV)同时接种的结果如何?国内外未见有人体研究的结果报道,1987年5月~1988年10月我们对HBV分别与BCG、MAPV同时接种的免疫应答和临床反应进行研究,现报告如下:

材料与方法

一、观察对象的选择与分组:从642名孕妇中选择足月顺产HBsAg、抗-HBs、抗-HBc阴性的健康新生儿360名,随机分成五组,Ⅰ

组75名新生儿于出生3天内(平均 1.43 ± 0.99 天),单接种三针10μgHBV,间隔0、1、5个月(各组都为该间隔)。Ⅱ组75名新生儿,于出生3天(平均 1.44 ± 0.81 天)内接种皮上划刺卡介苗(BCGs),于6月龄时(平均 190 ± 5.9 天)接种一针50μgMAPV。Ⅲ组75名新生儿,于出生3天内(1.29 ± 0.57 天)接种第一针10μgHBV同时于另一臂接种BCGs,第二针单接种10μgHBV,HBV第三针与MAPV同时接种(平均 191.38 ± 6.81 天)。Ⅳ组67名新生儿于出生3天内(平均 1.36 ± 0.67 天)和6月龄时分别单接种皮内BCG(BCGi)、MAPV。Ⅴ组68名新生儿,出生3天内(平均 1.33 ± 0.55 天)接种第一针HBV同时于另一臂接种BCGi,第二针单种HBV,HBV第三针同时于另一臂接种MAPV。

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 南宁市红卫医院

二、疫苗：HBV批号863-1、8718-8，10 μg/ml；冻干BCGs批号8613；冻干MAPV批号8723-3，600 μg/支，均为北京生研所生产。BCGi批号87037，为兰州生研所生产，以上疫苗均在有效期内使用。

三、血清标本的采集与实验室检测：五组新生婴儿于免疫前收集脐带血，I组婴儿于第三针免疫后1个月采静脉血。II~V组对象均在MAPV接种前采微量血及免疫后1个月采静脉血，采血后立即分离血清，于-30℃冰箱保存待用。

HB病毒感染标志HBsAg、抗-HBs、抗-HBc均用固相放射免疫试验检测。BCG接种后3个月作结核菌素试验(OT)。MAPV抗体用杀菌力试验(BA)测定^[8]。均由北京生物制品研究所测定，所有同类血样均用同批试剂同时用双盲法测定。

四、接种反应观察：所有对象在接种后均进行6~8、12、24、48小时的全身(发热)和

局部反应观察，其内容和判定标准均按“预防接种反应观察”统一规定进行，并收集异常反应。

所有5组婴儿及其母亲免疫前HBsAg、抗-HBs、抗-HBc及免疫后HBsAg、抗-HBc均为阴性，双份血清结果完整者列为统计学处理对象。

结 果

642名孕妇筛选时HB标志阳性率，五组分别为44.44%、44.85%、43.60%、42.86%和43.70%，各组间无显著性差别，5组对象观察期间因搬迁未采血、血少或污染等原因的淘汰率分别为24.00%、26.70%、29.33%、25.37%和26.47%，各组间也无显著性差别。

一、HBV分别与BCG、MAPV同时接种的临床反应：HBV分别与BCG、MAPV同时接种的局部反应均很轻微，未见中、强反应。五组均有发热反应(表1)。

表1 HBV单独或分别与BCG、MAPV同时接种的发热反应观察结果

组 别	第一针			第二针			第三针		
	观察人数	阴性人数	中反应人数	观察人数	阴性人数	中反应人数	观察人数	阴性人数	中反应人数
I 组	65	54(83.81)	0	65	65(100)	0	65	65(100)	0
II 组	53	42(79.25)	1(1.88)				53	47(88.68)	5(9.43)
III 组	55	46(83.64)	0	55	53(96.36)	0	55	45(81.82)	5(9.09)

注：括号内数字为百分数

IV、V组中反应与II、III组相似。五组第一针接种后12小时内各有16.92%、18.87%、16.92%、17.54%和16.98%的婴儿有弱反应；第二针接种时除III组2人有弱反应外其余组均无弱反应；第三针接种后除I组外其余各组分别有9.09%、9.88%、7.36%和3.48%婴幼儿出现弱反应。表1所示各组中反应率比较，第三针时II和III组比较， $t=0.06$ ， $P>0.05$ ；IV和V组中反应率9.02%与9.55%比较， $t=0.09$ ， $P>0.05$ ，均无显著性差异，表明HBV

分别与BCG、MAPV同时接种，既不会增加反应发生率也不会增强反应的强度，未见异常反应发生，证明是安全的。

二、HBV分别与BCG、MAPV同时接种对HBV免疫应答的影响：HBV单独或分别与BCG、MAPV同时接种后抗-HBs阳转率分别为96.49%和100.00%，经显著性测验无显著性差异($t=1.44$ ， $P>0.05$)。说明BCG与HBV第一针同时接种及MAPV与第三针HBV同时接种，对HBV的免疫应答不会产生干扰，

HBV可以分别与BCG、MAPV同时接种。

三、BCG与HBV同时接种对BCG免疫应答的影响：BCG免疫后的免疫力以OT阳转率来评定，OT试验的反应直径大于或等于0.5 cm以上者为阳性。BCG_s或BCG_i与HBV同时接种后3个月时OT的阳转率，分别与二种BCG单独接种比较无显著性差异（表2），表明HBV与二种BCG同时接种，不影响BCG的免疫应答性，证明BCG可以与HBV同时接种。

表2 HBV与BCG同时接种对BCG免疫应答的影响

组别	观察人数	免后结核菌素阳性		显著性测验	
		人数	阳转率		
皮上划痕	BCG	53	42	79.25	t=0.34
	HBV+BCG	55	45	81.82	P>0.05
皮内注射	BCG	50	44	88.0	t=0.32
	HBV+BCG	50	45	90.00	P>0.05

四、MAPV与HBV同时接种对MAPV免疫应答的影响：MAPV单独或与HBV同时接种对MAPV免疫应答的影响，以测定BA抗体的高低和阳转率来评价。

表3所示为MAPV单独或与HBV同时接种后1个月的BA测定结果，两组抗体阳转率比较无显著性差异。二组抗体GMT分别为log0.81±0.78(1:6.46)和log0.88±0.41(1:7.60)，两者比较(t=0.89, P>0.05)也无显著性差异。二组抗体的四倍增长情况，MAPV组50人中41人呈四倍增长，增长率为82%，GMT为log0.80±0.46(1:6.31)与同时接种组51/60人(85%)其GMT为log0.87±0.48(1:7.44)均无显著性差别(t=0.42和t=0.81, P>0.05)，表明MAPV可以与HBV同时接种，不影响MAPV的效果。

讨 论

HBV预防HB的效果及安全性，早为大家

表3 HBV与MAPV同时接种对MAPV免疫应答的影响

组别	观察人数	免后杀菌抗体阳性		显著性测验
		人数	阳转率%	
MAPV	51	46	90.20	t=0.40
HBV+MAPV	54	50	92.59	P>0.05

所公认，特别在婴幼儿的预防及阻断HB母婴垂直传播都获得了满意的结果[9~11]。新近多数人主张HBV应重点用于新生儿早期接种，势必使HBV第一针与BCG及第三针与MAPV相遇的可能性大大增加，对它们相遇后会产生什么影响？能否同时接种等问题尚待解决。Mazert于1983年曾报道了HBV与BCG联合免疫动物的研究，Coursaget也做过HBV与DTP、Polio、BCG同时接种，但未报道BCG的结果。迄今未见HBV与BCG、MAPV同时接种幼儿的结果。本研究的结果，证明HBV第一针与BCG及第三针与MAPV同时接种幼儿的抗-HBs阳转率100%与单独接种后的96.49%相比，无显著性差异，表明BCG和MAPV对HBV的免疫应答不产生不利的影响，同时接种也不会增高接种反应发生率和加重反应的强度，证明安全有效，对扩大计划免疫疫苗的品种提供了依据。

研究结果也证明BCG单独或与HBV同时接种后的OT阳转率无显著性差别，提示HBV与BCG同时接种，二者互不干扰，均不影响二种抗原各自的免疫应答性，与Mazert的动物试验结果相一致。

本研究表明HBV与MAPV同时接种后的BA抗体阳转率92.59%与MAPV单独接种组的90.24%相比，无显著性差别，提示HBV与MAPV同时接种，二种抗原间无拮抗和促进作用，互不影响二者各自的免疫应答性。

本研究五个组，通过对各组孕妇筛选时，标志阳性率及各组婴儿淘汰率的检查，各组间均无显著性差异，证明是均衡和可比的。

Immune Response and Post Inoculation Reactions of Simultaneous Administration of Hepatitis B Vaccine with Routine Vaccine in Children III. Immune Response and Post Inoculation Reactions of Simultaneous Administration of Hepatitis B Vaccine and BCG, Meningococcus Group A Polysaccharide Vaccine Yuan Chengde, et al., National Vaccine & Serum Institute, Beijing

The results of the immune response and post inoculation reactions of simultaneous administration of BCG, meningococcus group A polysaccharide vaccine and hepatitis B vaccine were reported. 360 newborn babies (1-3 days of age) were divided into five groups. The babies in group No. 1 were vaccinated with hepatitis B vaccine alone, babies in group No. 2 were vaccinated with BCG for scarification within 3 days after delivery and meningococcus group A polysaccharide vaccine in 6 months of age; babies in group No. 3 were vaccinated with hepatitis B vaccine, BCG for scarification and meningococcus group A polysaccharide vaccine simultaneously, babies in group No. 4 were vaccinated with intradermal BCG and meningococcus group A polysaccharide vaccine separately, babies in group No. 5 were vaccinated with hepatitis B vaccine, intradermal BCG and meningococcus group A polysaccharide vaccine simultaneous.

The results of the immune response of the combination of hepatitis B vaccine with BCG, meningococcus group A polysaccharide vaccine were similarly to the immune response observed after immunization of each vaccine alone in children. The general post inoculation reactions of all vaccines were mild. There was no significant difference among all 5 groups.

The data showed that children could be immunized with hepatitis B vaccine, BCG and meningococcus group A polysaccharide vaccine simultaneously.

Key words Hepatitis B vaccine BCG
Meningococcus group A polysaccharide vaccine

参 考 文 献

1. Mazert MC, et al. Association of hepatitis B vaccine with other vaccine; laboratory animal study. *Develop Biol Standard* 1983; 54: 53.
2. Coursaget P, et al. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccine in a simplified program; immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen. *Infection and Immunity* 1986; 3(51): 784.
3. 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; 65: 169.
4. Chiron JP, et al. Simultaneous administration of hepatitis B and diphtheria/tetanus/polio vaccines. *Lancet* 1984; 17: 623.
5. Yvonnet B, et al. Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines. *Develop Biol Standard* 1986; 65: 205.
6. 袁承德, 等. 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. HB疫苗与DPT、TOPV疫苗同时接种的免疫应答与反应观察. *中华流行病学杂志* 1989; 10(4): 206.
7. 袁承德, 等. 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. II. HB疫苗与乙型脑炎、麻疹疫苗同时接种的免疫应答与反应观察. *中华流行病学杂志* 1989; 10(4): 210.
8. 中国医科院流研所流脑组. 以微量杀菌试验测定流脑抗体初步报告. *中华流行病学杂志* 1981; 2(1): 59.
9. Beasley RP, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981; 2: 388.
10. 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. *中华传染病学杂志* 1984; 2: 149.
11. 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.

(1989年2月16日来稿, 1989年4月10日修回)