

乙型肝炎疫苗纳入计划免疫程序的研究

黄介枚¹ 吴承民¹ 孔繁钧² 廖华乐² 何伯钧³ 梁乃棠³
何兆池³ 黄渭泉¹ 罗均明¹ 郭永文¹ 黄祖星²

提要 本文对乙型肝炎疫苗 (HBV) 纳入计划免疫的儿童免疫程序进行了研究, 探索了HBV与现行程序中的其他疫苗的免疫应答性。在顺德县三个乡镇进行了现场试验, 对180名新生儿分为三组, 按三种免疫程序进行接种, 并检测免前、免后血清学抗体。结果各组不同程序的抗-HBs、白喉、破伤风、百日咳、脊髓灰质炎三价混合疫苗 (TOPV) 和卡介苗 (BCG) 抗体的阳转率、几何平均滴度 (GMT) 均无显著的差别; HBV纳入计划免疫程序后, 第3针与麻疹疫苗 (MV) 同时接种免疫应答良好。表明HBV纳入计划免疫程序是可行的, 血清学能达到预期效果。

关键词 免疫应答 儿童免疫程序 联合免疫 乙型肝炎疫苗

广东省是乙型肝炎 (简称乙肝) 高发地方性流行区, 尤以珠江三角洲为甚。近年来, HBV的免疫得到广泛开展, HBV将逐步纳入计划免疫。HBV与计免常规疫苗同时接种, 选用何种最佳免疫程序, 是近期亟需解决的问题。近几年来Chiron和袁承德等国内外学者对此做了一些研究, 但观察工作均为各种疫苗分别配对比较, 尚缺乏HBV纳入计免程序系统的有关报道。我们于1988年9月至1989年8月在顺德县, 对HBV与计划免疫常规疫苗联合

免疫后的血清学作了观察, 并对HBV纳入计划免疫“儿童免疫程序”的最佳方案进行了探讨, 现将结果报告如下。

材料与方法

一、观察对象与分组: 选择顺德县伦教、均安、乐从三个镇为观察点, 每镇为一组, 观察期内出生的全部阴性母亲新生儿均列为免疫观察对象。

二、新生儿免疫程序的设计: 见表1。

表1 儿童免疫程序观察分组

接种时间(月龄)	I 组	II 组	III 组
出生后24小时内	HBV-1+BCG	HBV-1+BCG	HBV-1
1			HBV-2
2	HBV-2+TOPV-1	HBV-2+TOPV-1	TOPV-1+BCG
3	TOPV-2+DPT-1	TOPV-2+DPT-1	TOPV-2+DPT-1
4	TOPV-3+DPT-2	TOPV-3+DPT-2	TOPV-3+DPT-2
5	DPT-3		DPT-3
6		HBV-3+DPT-3	HBV-3
8	HBV-3+MV	MV	MV

注: I、II组为联合免疫观察组, HBV间隔分别为0, 2, 8月、0, 2, 6月; III组为HBV与计免常规程序对照组, HBV间隔为0, 1, 6月单独接种。

免疫剂量: 孕妇产前1~3月进行HBsAg筛选, 阴性母亲新生儿, HBV-1 (第一针) 为30 μ g, HBV-2、HBV-3 (第二、三针) 各10

- 1 广东省卫生防疫站, 广州, 邮政编码510300
- 2 佛山市卫生防疫站
- 3 顺德县卫生防疫站

μg。其他四苗均采用常规程序剂量。

三、疫苗：BCG和MV为兰州生研所生产；TOPV昆明生研所生产；DPT武汉生研所生产；HBV北京生研所生产。以上均为同批疫苗在有效期内使用。

四、血清标本的采集与检测方法：新生儿于出生时收集近端脐带血2~3ml；分别于2、8、9足月各采微量血一次（同一对象），分离血清后置-20℃待检。

检测项目及方法：脊髓灰质炎抗体采用微量中和试验，白喉与破伤风抗体用间接血凝试验，百日咳抗体用微量凝集试验，麻疹抗体用酶联免疫（ELISA）及血凝抑制试验，结核OT试验于BCG接种后12周进行，乙肝检测抗-HBs及抗-HBc；抗-HBs阴性者，再检测HBsAg与抗-HBc IgM，均采用放射免疫法。乙肝诊断试剂是北京生化免疫制剂中心产品，

并经中国药品生物制品检定所核准的特供试剂，在效期内按说明书进行试验。麻疹ELISA试剂由中国预防医科院病毒所提供。同类双份血清用同批试剂由专人同时检测。

结 果

三组不同免疫程序临床反应观察，除个别轻微发热反应不治自愈外，未见严重的局部和全身反应。

不同免疫程序对疫苗免疫应答的影响：

一、DPT的免疫应答：表2所示三组完成全程免疫后，具有保护水平的白喉抗体阳性率分别为98.27%、86.57%和98.18%（ $\chi^2=9.86, P<0.01$ ）；破伤风抗毒素阳性率分别为98.07%、94.34%和100%（ $\chi^2=1.48, P>0.05$ ）；百日咳凝集抗体阳性率为60.34%、88.06%和62.9%（ $\chi^2=14.53, P<0.01$ ）。

表2 DPT的抗体应答状况

组别	检测时间	白喉抗体				百日咳抗体				破伤风抗体			
		观察人数	阳性数	阳性率(%)	GMT±SD (IU/ml)	观察人数	阳性数	阳性率(%)	GMT±SD	观察人数	阳性数	阳性率(%)	GMT±SD (IU/ml)
I组	免前	58	21	36.21	0.014±0.025	58	0		12.98±4.32	52	4	7.69	0.05±0.012
	免后	58	57	98.27	0.952±0.018	58	35	60.34	295.57±5.60	52	51	98.07	0.84±0.013
II组	免前	67	28	41.79	0.035±0.075	67	0		9.65±5.75	53	24	45.28	0.003±0.001
	免后	67	58	86.57	1.100±0.047	67	59	88.06	589.37±5.46	53	50	94.34	1.052±0.029
III组	免前	55	11	20.0	0.047±0.013	54	3		28.60±3.01	53	0	0	<0.078±0.006
	免后	55	54	98.18	0.903±0.019	54	34	62.96	317.36±6.37	53	53	100.0	1.478±0.006

二、TOPV的免疫应答：三组接种TOPV后，三型中和抗体阳转率均在96.55~100%，抗体四倍增长率为89.66~96.55%。四倍增长者的GMT均为I型最高，III型为次，而II型最低，方差分析F值分别为3.91、3.18和3.17， $P<0.05$ ；I组与III组比较，经q检验，q值分别为4.05、3.73和3.55， $P<0.05$ ，统计学上有显著性差异（表3）。

三、BCG的免疫应答：OT试验，三组阳性率分别为87.62%、85.71%和89.89%（ χ^2

$=0.46, P>0.05$ ）。

四、MV的免疫应答：表4所示HBV第三针与MV联合免疫的I组与错开单独接种的II、III组，MV的ELISA IgG抗体阳转率分别为93.10%、98.51%和98.15%（ $\chi^2=4.82, P>0.05$ ；抗体四倍增长者亦相同）。抗体四倍增长者的GMT三组比较，经方差分析， $F=1.05, P>0.05$ 无显著差异。为进一步证实这一结果，还对I、III组检测了HI抗体，结果与ELISA IgG相一致（表4）。

表3

TOPV 的抗体应答状况

项 目	I 型			II 型			III 型		
	I 组	II 组	III 组	I 组	II 组	III 组	I 组	II 组	III 组
观察人数	58	67	55	58	67	55	58	67	55
免前抗体阴性	22	32	20	28	38	32	35	42	36
免后抗体阳性	58	66	55	57	66	54	56	65	54
抗体阳转率(%)	100	98.51	100	98.28	98.51	98.18	96.55	97.01	98.18
GMT±SD	493.97 ±2.54	345.57 ±3.71	294.07 ±3.33	166.49 ±3.56	147.85 ±3.84	112.84 ±3.85	192.16 ±3.01	169.25 ±3.01	129.62 ±3.26
四倍增长率(%)	96.55	94.03	96.36	89.66	95.52	94.55	94.83	95.52	94.55
GMT±SD	544.69 ±2.19	429.36 ±2.54	332.53 ±2.82	215.27 ±2.53	177.14 ±2.77	133.22 ±3.11	225.69 ±2.42	199.55 ±2.53	144.31 ±2.71

表4

MV 的抗体免疫应答

组 别	ELISA			HI			抗体四倍增长**		
	阳转数*	阳转率(%)	GMT±SD	阳转数	阳转率(%)	GMT±SD	人数	%	GMT±SD
I	54/58	93.10	2211.11±7.08	52/55	94.55	64±3.40	54/58	93.10	3368.59±2.14
II	66/67	98.51	4101.87±2.94				66/67	98.51	4204.72±2.90
III	53/54	98.15	2900.94±4.46	47/49	95.92	52.50±3.54	53/54	98.15	3371.86±2.76

*分母为观察人数，分子为阳转人数；**ELISA IgG

五、HBV的免疫应答：三组抗-HBs阳转率分别为100%、95.38%和95.65% ($\chi^2=2.66, P>0.05$)。对抗-HBs阴性的5份标本，及部分S/N值低的标本，均进行了HBsAg检测，结果全部阴性。

讨 论

对新生儿实行HBV免疫并逐步纳入计划免疫轨道，是我国目前预防和控制乙肝感染的基本策略。

新近多数学者主张HBV应重点用于新生儿早期接种，逐步纳入儿童免疫程序，这势必使HBV基础免疫的三针与计免使用的“四苗”相遇，不同抗原之间抗体应答是否存在拮抗现象？国外Chiron、Mazert等曾有HBV与DT-Polio或MV、BCG同时接种动物或人体的报告[1~3]，国内袁承德等亦报道了HBV分别与婴儿期常用疫苗同时接种的研究结果[4,5]，结论是除MV外，未见各种抗原间的干扰现象。但尚未见有HBV纳入“儿童免疫程序”系统的

有关报道，本文报告的结果，将为HBV逐步纳入计划免疫提供有益材料。

关于HBV与BCG、TOPV和DPT联合免疫问题，观察结果：I、II观察组与III对照组，各苗的免疫成功率和GMT达到按计免程序接种的预期指标，表明不同抗原间互不干扰，不影响各自的免疫应答，与Chiron、Coursaget和袁承德等的观察结果一致，故上述各苗可纳入现行“儿童免疫程序”进行联合免疫。

HBV与MV联合免疫问题，本文I组把HBV第三针与MV同时接种，而II、III组则为单独接种，三组免后抗-HBs阳转率和MV ELISA IgG抗体阳转率及GMT，经统计学处理均无显著差异。本研究还对I、III组同时采用HI试验平行检测对比，进一步证实HI抗体与ELISA IgG阳转率亦无显著差异 ($\chi^2=0.107, P>0.05$)，表明HBV纳入儿童免疫程序后，HBV第三针与MV同时接种，其免疫应答未受干扰，此结果与Mazert动物试验时

发现HBV与MV同时接种中，两抗原间有拮抗作用，抗-HBs和MV的HI抗体均低于单独免疫组的结果不尽相同^[1]，而与袁承德等观察时发现HBV与MV联合免疫后阳转率两组相似，HBV的免疫应答未受MV同时接种的影响结果是一致的，但其会降低MV的HI抗体滴度的结果是不一致的^[4]。是否与两苗同时接种的针次有关，尚需进一步证实。基上述，HBV纳入计划免疫程序后，可采用本研究三组“程序”，任选其一；在婴儿完成HBV二针基础后，把第三针安排在8月龄后与MV同时接种则不会影响MV抗体的阳转率。

(参加本研究工作的同志还有：郑焕英、江立敏、林协勤、胡育美；顺德县伦教、均安、乐从镇卫生院防疫、妇幼组的同志。本文经苏万年教授审阅，特此致谢)

Immunization of Hepatitis B Vaccine Integrated with EPI Schedule in Children
Huang Jiemei, et al., Health & Anti-epidemic Station of Guangdong Province, Guangzhou

We studied the immunization of hepatitis B vaccine integrated with of EPI. 180 children (0~9 months of age) from three towns of Shunde County were randomly divided in to three groups (two trial groups and one control group). Which were vaccinated by three different immunization schedule. The serum antibodies to different vaccines were measured before and after immunization. The results show that the seroconversion rate and GMT of each EPI vaccine are conformed with the expected EPI indexes. The seroconversion rate of anti-HBs

antibody is found no significantly different among the three groups. The titres of pertussis agglutinating and three types polio neutralizing antibody is higher in trial groups than that in the control group. We conclude that the immunization of hepatitis B vaccine can be integrated into the EPI schedule. And third dose of hepatitis B vaccine can be simultaneously given with measles vaccine.

Key words Immune response Children immunization schedule Simultaneous administration Hepatitis B 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. Chiron JP, et al. Simultaneous administration of hepatitis B and diphtheria/tetanus/polio vaccines. *Lancet* 1984; 17: 623.
 3. Coursaget P, et al. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccine in a simplified program: Immune response to diphthria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen. *Infection and Immunity* 1986; 3(51): 784.
 4. 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): 206~214.
 5. 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 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. *中华流行病学杂志* 1990; 11(1): 34.
- (1991年1月22日收稿, 同年4月7日修回)

中华流行病学杂志第12卷腹泻病专辑、霍乱专辑征稿通知

中华流行病学杂志编辑部今年继续出版腹泻病专辑和霍乱专辑，投稿截止日期延长至1992年4月底，敬请广大专业工作者踊跃投稿。其要求和来稿投寄办法请见这两本专辑的封四“征稿简约”或我刊1991年第12卷第4期的“稿约”通知。

中华流行病学杂志编辑部