

# 接种乙肝疫苗后抗-HBs最高滴度与保护水平持久性的关系探讨

中国医科大学· 李淑秋 石桂荣 井立臣 张苑茵 张群弟

卫生部药品生物制品检定所 胡宗汉 宋珍珠 卫生部北京生物制品研究所 巩志立 赵 锐

**提要** 本文自1985年对300名HBV血清感染指标均阴性者采用0、1、6免疫方案,经肌肉注射A、B、C三种乙肝疫苗,并按全程免疫后抗-HBs最高滴度将其中266人分为四个水平组(10~100, 101~500, 501~1000, >1000 mIU/ml),追踪3年,以探讨抗-HBs最高滴度与保护水平持续时间之间的关系。结果在三年过程中,抗-HBs最高滴度在10~100mIU/ml者,1年后52.6%抗-HBs滴度下降到10mIU/ml以下。第2、3年则有84.2%和94.7%。抗-HBs最高滴度在101~500mIU/ml者,三年分别有5.2%、31.0%和56.9%,其抗-HBs下降10mIU/ml以下。而抗-HBs最高滴度>1000mIU/ml者,即使三年后其GMT仍>100mIU/ml,并仅有0.7%,其抗-HBs降到10mIU/ml以下。尽管四组抗-HBs最高滴度不同,但其抗-HBs滴度下降率却无差别。首次免疫后前24个月下降快,几乎下降全部滴度的90%,以后下降缓慢。因此,以全程免疫后抗-HBs最高滴度来推测乙肝疫苗保护作用的持久性和加强免疫时间比定期测定血清中抗-HBs水平或统一定为3年或5年更经济有效。

**关键词** 乙肝疫苗 抗-HBs 免疫效果

乙肝疫苗的免疫原性和效果已被大量研究所证实<sup>[1~4]</sup>,并且许多研究表明,抗-HBs滴度降到10mIU/ml以下时,HBV感染的危险性明显增加<sup>[5~7]</sup>。故目前已被公认最低保护水平为10mIU/ml。然而,乙肝疫苗接种后抗-HBs保护水平能持续多久、影响持久性的因素及加强免疫的时间等问题是目前人们所关注的重点。Iilg认为抗-HBs持续的时间与全程免疫后抗-HBs最高滴度有关<sup>[8]</sup>。本文于1985年10月从大学生中筛选出HBV感染三项指标均阴性者分别接种三种乙肝疫苗,并按全程免疫后抗-HBs最高滴度分为四个水平组,追踪3年,以探讨抗-HBs最高滴度与保护水平持续时间之间的关系。为确定乙肝疫苗保护作用的持久性和加强免疫时间提供理论依据。

## 材料与方 法

一、疫苗、免疫程序和途径: 卫生部北京生物制品研究所生产的乙肝血源疫苗(称A苗),

批号853-2,HBsAg含量为15μg/ml。Merck公司生产的酵母基因疫苗(称B苗)和血源疫苗(称C苗),批号分别为c-k564和0027L,其含量各为10μg/ml和20μg/ml。均于0、1、6个月在三角肌部位注射1ml。

二、免疫对象: 从大学生(年龄17~23岁)中筛选HBV感染指标(HBsAg、抗-HBs、抗-HBc)均阴性且肝功正常,SGPT(赖氏法)40单位以下,无肝炎病史、症状和体征者300人,将其随机分为A、B、C三种疫苗组。

三、观察内容及方法:

1.血清学检测:HBsAg、抗-HBs、抗-HBc均用美国Abbott公司生产的试剂盒,并用全自动γ计数仪作SPRIA法检测。结果判定按说明书进行。抗-HBs滴度以毫国际单位/ml(mIU/ml)表示。



2. 追踪观察：首次免疫后1、2、7、12、24和36月各采静脉血3ml，分离血清于-25℃保存备检。检测均由专人进行。根据全程免疫后抗-HBs最高滴度将其中266人（A苗组：86人，B苗组：90人，C苗组：90人）分为四个水平组（10~100, 101~500, 501~1000, >1000mIU/ml），进行追踪观察。

### 结 果

一、全程免疫后抗-HBs最高滴度分布：  
首次免疫后7月抗-HBs阳性率和GMT均达高

峰。A、B、C三组分别为94.1%（96/102）、100%（99/99）、100%（99/99）和565.3、862.6、1178.6mIU/ml。三种疫苗（266例）分别有44.2%、48.9%和61.1%接种者其抗-HBs最高滴度>1000mIU/ml，C苗高滴度比例较大，分别有25.6%、25.5%、14.5%和20.9%、20.0%、17.8%接种者抗-HBs最高滴度在101~500mIU/ml和501~1000mIU/ml之间。低水平滴度（10~100 mIU/ml）所占比例相对较少（表1）。

二、3年过程中抗-HBs下降到10mIU/ml

表1 全程免疫后抗-HBs最高水平分布

抗-HBs mIU/ml	A		B		C		合计	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
10~100	8	9.3	5	5.6	6	6.7	19	7.1
101~500	22	25.6	23	25.5	13	14.4	58	21.8
501~1000	18	20.9	18	20.0	16	17.8	52	19.6
>1000	38	44.2	44	48.9	55	61.1	137	51.5
合 计	86	100	90	100	90	100	266	100

以下的比例：接种乙肝疫苗后，抗-HBs > 10 mIU/ml者，1年后有4.9%降到10mIU/ml以下，2年后有14.2%，3年后则有20.7%。抗-HBs最高滴度在10~100mIU/ml者，首次免疫后第1、2、3年分别有52.6%、84.2%和94.7%的接种者其抗-HBs滴度降到10mIU/ml以下。其中B、C苗接种者在第三年100%降到10mIU/ml以下，A苗仅有1例抗-HBs滴度仍在10mIU/ml以上。抗-HBs最高滴度在101~500mIU/ml者，3年分别有5.2%、31.0%和

56.9%降到10mIU/ml以下。抗-HBs最高水平在501~1000和>1000mIU/ml者仅在24个月时分别有5.8%和0.7%降到10mIU/ml以下，36个月时仍保持该比例（表2）。B、C苗抗-HBs最高滴度>1000mIU/ml者，3年后无一人降到10mIU/ml以下，而且其滴度（GMT）仍分别在100和200mIU/ml以上。A苗该水平者仅有1人降到10mIU/ml以下，其余GMT仍在100mIU/ml以上。抗-HBs最高滴度不同的四组3年后下降到10mIU/ml以下的百分比有显著差异。

表2 抗-HBs最高滴度不同组3年降到10mIU/ml以下的百分比（%）

抗-HBs mIU/ml	No.	首次免疫后时间（月）		
		12	24	36
10~100	19	10 (52.6)	16 (84.2)	18 (94.7)
101~500	58	3 (5.2)	18 (31.0)	33 (56.9)
501~1000	52	0 (0.0)	3 (5.8)	3 (5.8)
>1000	137	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
合 计	266	13 (4.9)	38 (14.2)	55 (20.7)



### 三、抗-HBs滴度下降百分率:

1. 不同疫苗抗-HBs的GMT下降百分率: 从高峰月(7月)到24月各苗GMT下降幅度较大, A、B、C三种苗的下降率分别为84.3%、92.8%和82.8%。B苗GMT下降率明显高于A、C苗。36个月时下降百分率分别为90.6%、95.1%和89.9%, 三苗间无显著性差异。

2. 抗-HBs最高滴度不同者其抗-HBs水平下降百分率: 抗-HBs最高滴度不同的四组, 第一年抗-HBs平均下降百分率分别为78.3%、76.5%、76.1%和75.8%; 第二年分别为80.0%、88.2%、88.0%和87.5%; 第三年则为93.1%、94.8%、93.4%和92.6%。四组之间抗-HBs下降百分率无显著性差异。

四、性别对持久性影响: 抗-HBs最高滴度在10~100mIU/ml者, 3年后男性8例(100%)下降到10mIU/ml以下, 而女性11例中有10例(90%)下降到10mIU/ml以下。抗-HBs最高滴度>1000mIU/ml者, 3年后男性有1例降到10mIU/ml以下, 女性则无。其余水平组男女之间无差别。

## 讨 论

一、全程免疫后抗-HBs的最高滴度与保护水平持续时间的关系: 许多研究表明抗-HBs滴度降到10mIU/ml以下时, HBV感染的危险性明显升高<sup>[5~7]</sup>, 并认为最低保护水平为10mIU/ml。本文结果表明, 全程免疫后抗-HBs最高滴度与抗-HBs降到10mIU/ml以下的时间有明显关系。全程免疫后抗-HBs最高滴度越高, 则保护水平持续时间越长, 即抗-HBs降到10mIU/ml以下的时间越长。该结果与Ilig<sup>[8]</sup>的研究结果一致。抗-HBs最高滴度在10~100mIU/ml者, 1年有52.6%其抗-HBs滴度下降到10mIU/ml以下。第2、3年则分别有84.2%和94.7%。可见抗-HBs最高滴度在10~100mIU/ml者, 3年后几乎全部失去保护作用。而抗-HBs最高滴度>1000mIU/ml者, 即使3年后其抗-HBs的GMT仍在100mIU/ml以上, 仅

有0.7%其抗-HBs滴度下降到10mIU/ml以下。因此, 考虑到乙肝疫苗的经济价值和效果, 不能统一3年或5年对免疫者实施加强免疫, 应参考免疫者全程免疫后(首次免疫后7个月)抗-HBs滴度来安排加强免疫时间。

二、全程免疫后抗-HBs最高滴度下降的时间与加强免疫时间的关系: 乙肝疫苗接种后尽管抗-HBs最高水平不同, 但其抗-HBs下降的百分率无差异。首次免疫后前24个月下降快, 几乎下降全部滴度的90%左右, 而24~36个月间下降缓慢。这与Ilig<sup>[8]</sup>研究结果一致。因此, 可以根据全程免疫后抗-HBs最高滴度来推测其降到10mIU/ml以下的时间以确定加强免疫时间。如果能建立抗-HBs最高滴度与其降到10mIU/ml的时间关系的数学模型以准确推测加强免疫时间, 比定期测定血清抗-HBs滴度更经济有效。

**A Study on the Relationship Between Maximal Titers of Anti-HBs Antibodies and Persistence of Protective Level after Vaccination** Li shu qiu, et al., Division of Epidemiology, Department of Preventive Medicine, China Medical University, Shen Yang

300 recipients with negative for HBsAg anti-HBs, anti-HBc were vaccinated by 3 kinds of hepatitis B vaccine at 0, 1, 6 months. 266 students with maximal titers of anti-HBs detected after the 3rd immunization were divided into 4 groups: 10~100, 101~500, 501~1000, >1000mIU/ml. A study on the relationship between maximal titers of anti-HBs and the protective time was carried out. The results showed that in the 1st group the titers of anti-HBs of 52.6%, 84.2% and 94.7% recipients decreased to or below 10 mIU/ml when detected one, two and three years after vaccination respectively; the titers of 5.2%, 31% and 56.9% decreased to or below 10 mIU/ml when detected 1, 2 and 3 years after vaccination respectively in the 2nd group, while the titers of only 0.7% recipients decreased to or below 10mIU/ml when



detected 3 years after vaccination in the 1st group. The decreasing rate of titers of Anti-HBs was similar in 4 groups. The titers of anti-HBs were 90% reduction after 1st immunization in the first 24 months. Then the decreasing rate became slower. Therefore, we suggested that peoples should be revaccinated according to their maximal titers of anti-HBs after completed course of vaccination.

**Key words** HBV Anti-HBs Immune effect

### 参 考 文 献

1. Szmunness W, et al. Hepatitis B Vaccine: Demonstration of Efficacy in a Controlled Clinical Trial in a High-risk Population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833.
2. Szmunness W, et al. A controlled Clinical Trial of the Efficacy of the Hepatitis B Vaccine (Heptavax B): A Final Report. *Hepatology* 1981; 1(5): 377.
3. Francis DP, et al. The Prevention of Hepatitis

- B with Vaccine; Report of the Center for Disease Control multi-center Efficacy Trial among Homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 97: 362.
4. 康庸, 等. e抗原阳性产妇之婴儿对国产乙肝血源疫苗免疫应答四年观察结果. *中华微生物学和免疫学杂志* 1988; 8(2): 86.
  5. Mclean AA, et al. Summary of Worldwide Clinical experience with H-B-Vax (B, MSD). *J Infect.* 7 (Suppl. 1): 95.
  6. Dienstag J L, et al. Hepatitis B Vaccine in Health Care Personnel: Safety, Immunogenicity and Indicators of Efficacy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 34.
  7. Hadler SC, et al. Long-term Immunogenicity and Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Homosexual Men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209.
  8. Jilg W, et al. Persistenz von Antikörpern Gegen Hepatitis B Oberflächenantigen Nach Impfung Gegen Hepatitis B. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1985; 110(6): 205.

(1990年3月20日收稿, 同年4月25日修回)

## 国产重组痘苗病毒乙肝基因工程疫苗免疫效果观察

北京市朝阳区防疫站\* 刘增庆 辛维国 刘玉英 孙裕 田宝华

卫生部北京生物制品研究所 吉松涛

我国是乙肝流行高发区, 近年来由于在全国各地逐步推广应用血源性乙肝疫苗, 对阻断乙肝母婴传播, 控制乙肝流行起了重要作用, 取得了令人满意的效果。实践证明, 乙肝疫苗是预防乙肝发生和流行最有效的一项重要措施。最近重组痘苗病毒乙肝基因工程疫苗在我国已研究成功。为探讨乙肝基因重组疫苗的免疫效果, 于1990年由北京市朝阳区卫生防疫站与卫生部北京生物制品研究所共同进行了系统人群免疫效果观察。

**免疫对象及方法:** 为6~7岁年龄组的小学生, 筛选出乙肝三项指标检测HBsAg、抗-HBc、抗-HBs均为阴性者164例, 随机分成两组, 观察组(基因苗组)109例, 对照组55例, 国产重组痘苗病毒乙肝基因工程疫苗和血源性乙肝疫苗均为卫生部北京生物制品研究所提供, 基因苗批号为89-2-1和90-1-2, 血源苗批号为, 疫苗剂量每支含蛋白量均为10 $\mu$ g/ml, 按T<sub>0</sub>、

T<sub>1</sub>、T<sub>6</sub>免疫程序, 全程免疫3针, 均于上臂三角肌肌注。于免后T<sub>1</sub>、T<sub>6</sub>分别采静脉血检测乙肝三项指标(HBsAg、抗-HBc、抗-HBs)采用SPRIA法, 试剂盒由美国ABBOTT公司生产。判断标准HBsAgP/N $\geq$ 2.1为阳性, 抗-HBc抑制率 $>$ 50%为阳性, 抗-HBsP/N $\geq$ 10为阳性。

**结果:** 全程3针免疫后, 观察组(基因苗组)及对照组(血源苗组)抗-HBs阳性率分别为95.41%和98.18%, 抗-HBs GMT分别为107.63和132.32, 经 $\chi^2$ 和t检验两者均无显著性差异, 免疫效果均好。从而表明我国研制的重组痘苗病毒乙肝基因工程疫苗免疫效果是理想的, 为今后广泛开展应用基因疫苗预防乙肝传播开辟了新的途径。