

甲型肝炎减毒活疫苗加强免疫效果的初步研究

汪萱怡 马景臣 张勇 张英林 韩常全 邢占春
陈吉朝 张玉伟 赵守军 顾惠心 徐志一

【摘要】 目的 观察甲型肝炎(甲肝)减毒活疫苗($10^{7.0}$ TCID₅₀)加强免疫效果,并同活疫苗一针法结果进行比较。方法 在河北省正定县选择 42 名经事先检测甲肝抗体阴性的易感儿童,分别于 0、2 和 6 个月各接种一剂甲肝减毒活疫苗,并于接种后 1、2、6、7、9 和 12 个月采集血清标本,观察免后抗体动态变化。结果 第 1 剂接种后 1 个月抗体阳转率达 81.4%,第 2 剂免后抗体阳转率达 100%,抗体水平于第 3 剂免后 1 个月达高峰,为 2 739 mIU/ml,以后呈下降趋势,免后 12 个月抗体阳转率仍为 100%,抗体水平下降至 979 mIU/ml。结论 甲型肝炎减毒活疫苗加强免疫能诱导良好的免疫回忆反应,其免疫学效果同史克灭活疫苗相当,而明显高于活疫苗一针法。活疫苗加强免疫中,初免是基础。活疫苗加强免疫会提高疫苗保护效果,并延长疫苗的免疫持久性。

【关键词】 甲型肝炎 减毒活疫苗 加强免疫 免疫原性

Primary study on immunologic effect of live attenuated hepatitis A vaccine (H₂ strain) after booster dose
WANG Xuanyi*, MA Jingchen, ZHANG Yong, et al. *Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To study the immunologic effect of live attenuated hepatitis A vaccine (H₂ Strain, $10^{7.0}$ TCID₅₀) after booster and to compare with the results of 1 dose live attenuated hepatitis A vaccine (H₂ Strain, $10^{7.0}$ TCID₅₀). **Methods** 42 susceptibles with negative anti-HAV were selected in Zhengding Hebei province. Each subject received 3 doses live attenuated hepatitis A vaccine at 0, 2, 6 months and was bled at 1, 2, 6, 7, 9, 12 months after vaccination. **Results** The seroconversion rate at 1 month after the first dose was 81.4% and reached 100% after the second dose. GMT arrived the peak 2 739 mIU/ml at one month after the third dose, before started declining. The seroconversion rate kept 100% at 12 months after the first dose, but GMT decreased to 979 mIU/ml. **Conclusion** The first dose worked as the base of boosting. A booster dose of live attenuated hepatitis A vaccine could induce secondary immune response well. The immunologic effect after booster dose could match the effect with inactivated vaccine and was better than the results of 1 dose live attenuated hepatitis A vaccine. The program seemed to be useful to the protective effect and the immuno-persistence.

【Key words】 Hepatitis A; Live attenuated vaccine; Booster; Immunogenicity

既往,我们曾观察到低滴度甲型肝炎(甲肝)活疫苗免后抗体阳转率及抗体滴度均不高,估计同疫苗的剂量有关^[1,2]。“九五”期间,我们采用高滴度规范化疫苗($\geq 10^{6.5}$ TCID₅₀)免疫儿童,虽然免后抗体阳转率能达到 90% 以上,与灭活疫苗相当,但抗体滴度仍较低,与灭活疫苗免后抗体滴度相差较大^[3]。这固然同疫苗的性质有关,但也提示是否象

麻疹活疫苗一样,需要在适当的时机予以加强免疫。如果需要加强,其效果如何?国内曾有研究报道再免疫后有较高的抗体阳转率和抗体滴度。我们在苏州地区进行的低滴度初免后两年再免的研究也证实加强免疫效果较好^[4]。在过去的几年中,国内有数千万计儿童接种了低滴度疫苗。因此,对规范性疫苗的加强免疫效果进行研究十分必要。本研究采用了类似史克灭活疫苗 0、1、6 月程序的 0、2、6 月加强免疫程序进行观察。并同减毒活疫苗一针法结果^[3]及史克灭活疫苗(Havrix, 720EIU)0、1、6 月免疫程序结果相比较^[5]。

基金项目:“九五”国家医学科技攻关项目(96-906-03-01)

作者单位 200032 上海医科大学流行病学教研室(汪萱怡、赵守军、顾惠心、徐志一)河北省正定县卫生防疫站(马景臣、张英林、韩常全、邢占春、陈吉朝、张玉伟);河北医科大学流行病学教研室(张勇)

对象与方法

一、疫苗

甲型肝炎减毒活疫苗(H₂株)由浙江省医学科学院研制,滴度为10^{7.0}TCID₅₀,批号为961004。3次接种均为同一批号疫苗。

二、研究对象与方法

1996年11月,我们在河北省正定县筛选了6000名甲肝抗体阴性的易感儿童,按出生月份的单双数,随机分为接种组与对照组,接种组接种1剂浙江省医学科学院生产的甲型肝炎减毒活疫苗(H₂株),对该疫苗效果进行考核。于接种后1、2、6和12个月分别采集部分观察对象血清标本,检测血清抗-HAV IgG,观察一针法免后抗体动态变化。

在上述接种组中选择42名观察对象,在第1剂免后2个月和6个月再次接种同一剂量批号的H₂株疫苗,于免后2、6、7、8和12个月分别采集系列血清,检测血清抗-HAV IgG。观察加强免疫后抗体动态变化。

三、检测方法

用雅培公司 Abbott-IMx mEIA 试剂,以及相应的自动检测仪,检测甲型肝炎抗体,并以荷兰红十字会提供的 WHO 标准抗体单位做成标准曲线,测定每毫升血中抗体毫国际单位(mIU/ml)。

结 果

一、一针法组与加强免疫组免后抗体变化

减毒活疫苗一剂接种后1个月抗体阳转率为81.4%,抗体水平为56 mIU/ml;其中42名观察对象,于采集免后2个月血清的同时,予以第2剂加强,加强免疫后4个月(第1剂免后6个月)抗体阳

转率达100%,抗体水平较免后2个月抗体水平呈4倍上升。第3剂免后1个月,抗体水平达高峰,为2739 mIU/ml,是免后2个月抗体水平的21倍,以后则明显下跌;而免后8个月与12个月之间无变化,即抗体下降趋于平缓。

一针法组于接种后2个月抗体达最高,抗体阳转率为94.9%,抗体水平为131 mIU/ml,3个月开始有所下降,但不明显(表1)。

本研究在检测免后血清同时,平行地复测了所有研究对象的免前筛选血,在免后血清检测中亦未测得抗体滴度大于1:100者。所以可以排除免前阳性及免后自然感染对研究结果的影响。

二、影响再免疫效果的因素

以年龄、性别及免后2个月抗体滴度为自变量,引入多元回归模型,分析加免后抗体滴度的峰值——免后7个月抗体滴度与年龄、性别及初免后2个月抗体滴度之间的关系。模型的方差分析结果F=20.995, P=0.0001,回归有统计学意义,结果见表2。

以年龄、性别、免后2个月血清抗体滴度、免后7个月抗体滴度引入多元回归模型,分析与免后12个月抗体滴度的关系。模型的方差分析结果F=12.535, P=0.0001,回归有统计学意义,结果见表3。

以上分析提示,加免后抗体滴度的峰值只与第2针免前,即初免后的抗体滴度呈显著正向相关(P<0.001)。据此,将初免后2个月血清抗体滴度作成散点图,根据图上各点的聚散关系,选取70、150、350 mIU/ml 3个值将其划分成4个不同的、相互能较好分开的免后2个月抗体水平组,对4组初免后6、7、9和12个月血清抗体几何平均滴度进行了GMT及其95%CI的计算(表4)。发现免后6、7、9和12个月几何平均滴度以≤70 mIU/ml组为最低,>350 mIU/ml组GMT显著高于其他各组。

表1 国产减毒活疫苗一针法与0、2、6个月加强免疫后抗体水平的比较

免后时间 (月)	0、2、6月加强免疫组					一针法组*				
	N	S	SI(%)	GMT	GMT95%CI	N	S	SI(%)	GMT	GMT95%CI
1	102	83	81.4	56	43~74	102	83	81.4	56	43~74
2	39	37	94.9	131	92~188	39	37	94.9	131	92~188
6	41	41	100.0	540	386~755	101	88	87.1	91	72~115
7	41	41	100.0	2739	1944~3860	-	-	-	-	-
8	40	40	100.0	1039	734~1471	-	-	-	-	-
12	36	36	100.0	979	724~1325	99	79	79.8	80	63~101

N 观察对象数 S 甲型肝炎抗体阳性数 SI(%) 甲型肝炎抗体阳转率 GMT 抗体几何平均滴度 GMT95%CI 抗体几何平均滴度95%可信区间

* 一针法组免后3个月检测102份血清标本,抗体阳转率为92.16%(94/102),GMT为87.1 mIU/ml

表2 再免后抗体峰值水平影响因素多元回归分析结果

变 量	系数估计	t 值	P 值
常数项	1 545.00	1.158	0.254 5
年 龄	67.70	0.463	0.646 3
性 别	10.19	0.014	0.989 0
免后 2 个月抗体水平	7.50	7.868	0.000 1

表3 再免后 6 个月抗体水平影响因素多元回归分析结果

变 量	系数估计	t 值	P 值
常数项	-106.700	-0.207	0.838 0
年 龄	25.800	0.405	0.688 8
性 别	370.100	1.229	0.231 0
免后 2 个月抗体水平	-0.696	-1.083	0.289 7
免后 7 个月抗体水平	0.306	4.474	0.000 2

讨 论

既往,我们曾观察到低剂量活疫苗对于再免具有良好的抗体反应,再免 1 个月后阳性率从免前的 14.5% 上升到 60%,显示了较好的继发性免疫反应^[5]。我们曾报道,甲肝减毒活疫苗的免疫机理可能是活病毒增殖与抗原刺激的综合免疫作用,因此,加强免疫效果极佳^[6]。本研究中,我们观察到甲型肝炎减毒活疫苗一针法组接种后抗体于免后 2 个月才达最高值,以后开始下降,但不明显。同一针法组不同,加强免疫组抗体于第 3 剂免后 1 个月抗体即达最高值,免后 8 个月即明显下降,为最高值的一半,8 个月同 12 个月之间下降不明显。这一现象再一次为上述推断提供了依据。因为,减毒活疫苗加强免疫后,抗体水平迅速上升,以后(免后 8 个月和 12 个月)呈下降趋势,这似应为死抗原刺激作用,活病毒的繁殖需要更长时间。

表4 不同初免抗体水平组再免后抗体水平

免后 时间 (月)	初免(免后 2 个月)抗体水平分组(mIU/ml)							
	滴度 ≤ 70 (13 名)		70 < 滴度 ≤ 150 (8 名)		150 < 滴度 ≤ 350 (11 名)		350 < 滴度 (7 名)	
	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT	95% CI
6	363	179~736	657	415~1 039	547	335~892	1 733	1 121~2 679
7	1 492	634~3 513	2 341	130~4 190	3 085	1 873~5 081	7 264	4 717~11 193
9	542	244~1 203	1 066	644~1 765	1 122	561~2 244	3 035	2 332~3 949
12	701	354~1 371	843	499~1 425	1 055	581~1 916	2 597	1 884~3 579

参 考 文 献

- 1 江世平, 黄全诚, 陈俊民, 等. 柳州市大规模人群甲型肝炎减毒活疫苗流行病学效果考核. 中华流行病学杂志, 1995, 16: 140-142.
- 2 张勇, 马景臣, 韩常全, 等. 甲肝减毒活疫苗流行病学效果初步研究. 中国公共卫生学报, 1994, 13: 341-343.
- 3 徐志一, 李荣成, 孟宗达, 等. 甲型肝炎减毒活疫苗免疫原性和保护

一针法组免后 12 个月后抗体阳转率为 79.8%, GMT 为 79.6 mIU/ml, 加强免疫 12 个月抗体阳转率为 100%, 抗体水平为 979 mIU/ml, 是一针法免后 12 个月时抗体水平的 12 倍。估计减毒活疫苗加强免疫有利于提高疫苗保护效果并延长保护年限。对加强免疫后其免疫持久性值得进一步观察。

甲型肝炎减毒活疫苗加强免疫后抗体水平与年龄、性别无关, 只与初免后抗体水平有关。初免后较高抗体水平组, 再免后其各个时期抗体水平明显高于初免后低抗体水平组的同一时期抗体水平。加强免疫后 1 年的抗体水平与免后 7 个月的抗体峰值水平有关, 归根到底是同初免后的抗体水平有关。因此, 在活疫苗加强免疫中, 初免是基础。这与麻疹减毒活疫苗不同^[7]。

史克公司曾进行过史克灭活疫苗 0、1、6 月免疫程序的研究, 其使用史克公司生产的检测试剂的灵敏度高出我们所采用的雅培试剂许多^[8,9]。该研究结果显示, 疫苗第 1 剂接种后 1 个月抗体阳转率为 91.1% (92/101), GMT 为 274 mIU/ml (224~337); 免后 2 个月(第 2 剂加强后 1 个月)抗体阳转率为 100% (101/101), GMT 为 503 mIU/ml (420~602); 免后 6 个月抗体阳转率为 100% (88/88), GMT 为 475 mIU/ml (390~579); 免后 7 个月(第 3 剂加强后 1 个月)抗体阳转率为 100% (87/87), GMT 为 4 223 mIU/ml (3 508~5 082); 免后 12 个月抗体阳转率为 100% (74/74), GMT 为 1 649 mIU/ml (1 304~2 048)^[6]。甲型肝炎减毒活疫苗参照史克灭活疫苗的 0、1、6 月免疫程序而采用 0、2、6 月程序加强后, 抗体反应于加强后 1 个月达峰值, 与史克灭活疫苗加强免疫后抗体变化相似, 其免后抗体水平亦与灭活疫苗相当。

- 效果的初步观察. 中华医学杂志, 1998, 78: 254-256.
- 4 刘翌, 徐志一, 欧阳佩英, 等. 甲型肝炎减毒活疫苗再免疫的研究. 中华预防医学杂志, 1998, 32: 162-164.
 - 5 Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: Reactogenicity, Immunogenicity, and long-term antibody persistence. J Med Virol, 1994, 44: 446-451.
 - 6 徐志一, 赵守军, 欧阳佩英, 等. 甲型肝炎预防效果与免疫策略. 中

华预防医学杂志 ,1996 ,30(增刊):3 - 5.

7 诸暨麻疹疫苗免疫持久性研究协作组. 麻疹活疫苗再免疫效果观察. 中华医学杂志 ,1980 ,60:9 - 13.

8 Maria HS ,Robert HP ,Kelly MK ,et al. Clinical and laboratory observations following oral or intramuscular administration of a live attenuated hepatitis A vaccine candidate vaccine. Vaccine ,1992 ,10

(Suppl 1):s135 - s137.

9 Rosemarie Berger ,Max Just ,Beat Althaus. Time course of hepatitis A antibody production after active , passive and active/passive immunization :the results are highly dependant on the antibody test system used. J Virol Meth ,1993 ,43:287 - 298.

(收稿日期:1999 - 10 - 18)