

# 重组酵母乙型肝炎疫苗对成人的免疫效果及安全性的研究

时景璞 李征远 郑力国 徐占民 王桂花 王昕 张群弟  
杨志齐 孙宏章 郭乃全 梁争论 吴晓音

**【摘要】** 目的 探讨重组酵母乙型肝炎疫苗(YDV)对成人的免疫效果及安全性。方法 在辽宁省北票市部分学校选择一般健康状况良好,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)三项指标均为阴性,体温正常的 22~58 岁的教师,随机抽取 124 名,按 0、1、6 个月程序,每剂 5  $\mu\text{g}/0.5\text{ ml}$  接种卫生部北京生物制品研究所生产的重组酵母乙型肝炎疫苗。结果 免疫后 3、7、12 个月时,抗-HBs 阳转率分别为 35.0%、83.3%、67.2% ( $P < 0.01$ )。抗-HBs 平均滴度分别为 12.63 mIU/ml、402.04 mIU/ml、70.28 mIU/ml ( $P < 0.01$ );抗-HBs 阳转率及其滴度均在 7 个月时达到高峰,以后又急剧下降。免疫后 3、7、12 个月时,女性抗-HBs 阳转率和滴度均高于男性。但仅抗-HBs 滴度在免疫后 3 个月时两者之间差异有显著性;小于 35 岁组的抗体阳转率高于 35 岁以上组,但仅在免疫后 12 个月时两者之间差异有显著性;而该两个年龄组间的抗-HBs 滴度差异无显著性;免疫 3 d 后局部和全身未见不良反应。结论 重组酵母乙型肝炎疫苗对成人具有良好的免疫原性和安全性,其抗-HBs 持续时间有待进一步观察。

**【关键词】** 重组酵母乙型肝炎疫苗; 抗体阳转率; 抗体几何平均滴度

**Immunogenicity and safety of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine(YDV) on adults** SHI Jingpu\*, LI Zhengyuan, ZHENG Liguu, et al. \*First Clinical College, China Medical University, Shenyang 110001, China

**【Abstract】** **Objective** To study the immunogenicity and safety of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine (YDV) on adults. **Methods** One hundred twenty-four healthy teachers of 22-58 years old, were randomly selected in Beipiao city, Liaoning province. Their HBsAg, anti-HBs and anti-HBc were all negative and temperature was normal. They were vaccinated with 5  $\mu\text{g}/0.5\text{ ml}$  of YDV, which was made in Beijing Institute of Biologic Products, at 0, 1, 6 months. **Results** The positive rates of anti-HBs were 35.0%, 83.3%, 67.2% ( $P < 0.01$ ) with the mean geometric titre (GMT) of anti-HBs 12.63 mIU/ml, 402.04 mIU/ml and 70.28 mIU/ml ( $P < 0.01$ ) at 3th, 7th, 12th months respectively. The positive rates of anti-HBs and GMT of anti-HBs became the highest at 7th month, then began to decrease sharply. At 3th, 7th, 12th months the positive rates of anti-HBs and GMT of anti-HBs were higher on female compared to male, but only GMT of anti-HBs was significantly different at 3th month; the positive rates of anti-HBs in below 35 years old group was higher than 35 and over years old group, but it was significantly different only at 12th month. GMT of anti-HBs between the two groups was no obvious difference. Local or systematic addictive reactions were not found in all the subjects in 3 days after injection. **Conclusion** YDV is effective and safety to adults. The duration of anti-HBs should be further observed.

**【Key words】** Recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine (YDV); Positive rates of anti-HBs; Mean geometric titre (GMT) of anti-HBs

众所周知,乙型肝炎(乙肝)呈世界性分布,我国是高流行区之一。它是一种严重危害人类健康的传

染病,感染乙肝病毒(HBV)除可引起急性肝炎外,还可导致慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌。疫苗接种是预防和控制其危害的最关键措施。应用乙肝疫苗是预防并最终控制乙肝的唯一有效的手段<sup>[1,2]</sup>。以往有关乙肝疫苗的研究多以儿童为主,对成人的研究未见报道。为了获得乙肝基因工程疫苗接种人群的免疫效果 and 安全性,本项研究采用重组酵母乙肝疫苗免

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学第一临床医院临床流行病学教研室(时景璞、王昕、张群弟);辽宁省北票市中小学卫生保健所体检科(李征远、王桂花、杨志齐、孙宏章、郭乃全);北票矿务局总医院外科(郑力国、徐占民);中国药品生物制品检定所疫苗二室(梁争论、吴晓音)

疫 22~58 岁小学教师,现将结果报告如下。

### 材料与方法

1. 调查对象:在辽宁省北票市部分小学选择一般健康状况良好的 22~58 岁的教师,免疫前筛查 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 三项指标均为阴性、体温正常的作为接种对象;免疫程序为 0、1、6 个月。随机抽取 128 名,因 4 人拒种,实际接种对象为 124 人,男性 36 人,女性 88 人。

2. 试剂:本研究采用卫生部北京生物制品研究所生产的重组酵母乙肝疫苗,批号为 9301-04;剂量为每剂 5 μg/0.5 ml,免疫后血清采用美国雅培公司生产的放射免疫(RIA)试剂盒检测抗-HBs 和 HBsAg。

3. 血清筛选:应用 RIA 检测 HBsAg, S/N ≥ 2.1 判为阳性;对阴性者检测抗-HBs 和抗-HBc,用 RIA 检测抗-HBs,以 Ortho 公司生产的试剂盒检测抗-HBc,所用方法为间接法。

4. 诊断标准:教师抗-HBs 阳转率和抗体滴度计算:采取改良 Holliger 公式;  $mIU = 130.75 \times [\exp(0.535 \times (S-N)/(P-N)) - 1]$ 。以抗体滴度 ≥ 10 mIU/ml 为阳性计算抗体阳转率。

5. 资料统计分析方法:资料收集整理并核对后,采用 SPSS 8.0 软件进行分析。

### 结 果

#### 一、抗-HBs 阳转率的分析

1. 第 1 针免疫后 3、7、12 个月时抗-HBs 阳转率比较:于第一针免疫后 3、7、12 个月时抗-HBs 阳转率分别为 35.0%、83.3% 和 67.2%,三者差异有非常显著性 ( $\chi^2 = 60.8, P < 0.01$ ),其中以 7 个月时抗-HBs 阳转率为最高。抗-HBs 阳转率男女间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

表1 乙肝疫苗免疫后抗-HBs 阳转率及与性别的关系

免疫后时间(月)	男		女		合计				
	被检人数	抗-HBs 阳转率 (%)	被检人数	抗-HBs 阳转率 (%)	被检人数	抗-HBs 阳转率 (%)			
3	34	8	23.5	86	34	39.5	120	42	35.0
7	29	23	79.3	85	72	84.7	114	95	83.3
12	35	21	60.0	81	59	72.8	116	78	67.2

2. 抗-HBs 阳转率与年龄的关系:从表 2 看出,无论在免疫后何月数,总是小于 35 岁组的阳转率高

于 35 岁以上组。但仅在免疫后 12 个月时差异有非常显著性 ( $P < 0.01$ ) (表 2)。

表2 乙肝疫苗免疫后抗-HBs 阳转率与年龄的关系

免疫后时间(月)	<35 岁			≥35 岁			$\chi^2$ 值	P 值
	被检人数	抗-HBs 阳转率 (%)	阳转率 (%)	被检人数	抗-HBs 阳转率 (%)	阳转率 (%)		
3	63	23	36.5	57	19	33.3	0.13	>0.05
7	61	54	88.5	53	41	77.4	1.84	>0.05
12	62	52	83.9	54	28	51.9	7.25	<0.01

#### 二、抗-HBs 滴度的分析

1. 第 1 针免疫后 3、7、12 个月时抗-HBs 平均滴度的比较:免疫后 3、7、12 个月时抗-HBs 平均滴度分别为 12.63 mIU/ml、402.04 mIU/ml 和 70.28 mIU/ml,三者之间差异有非常显著性 ( $F = 12.38, P < 0.01$ );免疫后各月的抗-HBs 平均滴度均为女性高于男性,但仅在免疫后 3 个月时差异有非常显著性 ( $t = 3.00, P < 0.01$ ) (表 3)。

表3 乙肝疫苗免疫后抗-HBs 滴度及与性别的关系

免疫后时间(月)	男		女		合计	
	被检人数	抗-HBs 滴度均值 (mIU/ml)	被检人数	抗-HBs 滴度均值 (mIU/ml)	被检人数	抗-HBs 滴度均值 (mIU/ml)
3	34	6.38	86	15.10*	120	12.63
7	29	168.74	85	481.64	114	402.04
12	35	47.91	81	79.95	116	70.28

\*  $P < 0.01$  免疫 3 个月时,男女性差异有非常显著性

2. 抗-HBs 滴度与年龄的关系:免疫后 3、7、12 个月时的抗-HBs 滴度在 35 岁以上组及 35 岁以下组间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ) (表 4)。

表4 乙肝疫苗免疫后抗-HBs 滴度与年龄的关系

免疫后时间(月)	<35 岁		≥35 岁		t 值	P 值
	被检人数	抗-HBs 滴度均值 (mIU/ml)	被检人数	抗-HBs 滴度均值 (mIU/ml)		
3	63	11.61	57	13.75	0.55	>0.05
7	61	313.72	53	503.69	0.64	>0.05
12	62	65.74	54	74.21	0.32	>0.05

#### 三、乙肝疫苗的安全性

本次研究中,124 名小学教师接种重组酵母乙肝疫苗后,均未出现恶心、皮疹、头痛、发热、荨麻疹、多形红斑等局部或全身不良反应,证明国产重组酵母乙肝疫苗具有良好的安全性。

### 讨 论

一、国产重组酵母乙肝疫苗成人接种后的抗体

## 阳转率和抗-HBs 平均滴度

本研究中,教师接种乙肝疫苗后抗-HBs 阳转率和平均滴度均在免疫后 7 个月时达高峰,然后在 12 个月时下降。据文献报道,儿童接种基因工程疫苗后阳转率及抗-HBs 滴度也是在免疫后 7 个月时达高峰,在 12 个月时开始下降<sup>[3,4]</sup>,这一点与本次的研究结果相一致。这说明成人接种重组酵母乙肝疫苗的阳转率及抗-HBs 滴度的变化过程与儿童相当。

乙肝抗-HBs 阳转一般采用抗体滴度  $\geq 10$  mIU/ml 为标准。关于乙肝疫苗接种后抗-HBs 阳转率,由于所用疫苗及影响因素不同,阳转率亦不同。据报道,乙肝血源疫苗接种普通人,抗-HBs 阳转率可达 95% 以上,儿童接种乙肝基因工程疫苗后,抗-HBs 阳转率可达 95.41%~97.26%<sup>[5]</sup>(成人尚无报道),本次研究所用酵母重组疫苗免疫成人后,抗-HBs 阳转率分别达到 35.0%、83.3% 和 67.2%,低于同时期儿童水平;儿童接种基因工程疫苗后,抗体滴度可达 133.55~294.44 mIU/ml<sup>[3]</sup>(成人尚无报道),本次抗-HBs 平均滴度免疫后 3、7、12 个月分别为 12.63 mIU/ml、402.04 mIU/ml、70.28 mIU/ml,不在儿童的范围之内,说明成人接种初期对该疫苗的反应较慢,水平低,但一旦产生抗体后则会达到更高的水平。这可能与成人及儿童的免疫特征有关,这一点应加大样本量继续进行观察。

## 二、影响重组酵母乙肝疫苗接种后阳转率及抗体滴度的因素

本研究以 22~58 岁的成人为研究对象,发现抗体滴度总是 35 岁以上组高于 35 岁以下组,而阳转率是 35 岁以下组高于 35 岁以上组。尽管阳转率只在免疫后 12 个月时才发现两者之间差异有非常显著性( $P < 0.01$ )。这一相矛盾的现象说明 35 岁以上组虽然阳转率低,但一经阳转,抗体滴度便较高,可能与机体的免疫状况有关,由于本次研究只是 1 年的结果,观察不足,还有待进一步观察、探讨。

本次研究结果表明,女性抗-HBs 免疫后不同月数的平均滴度均高于男性,阳转率亦高于男性。这一点与以往的研究报道结论一致。

由于本次研究观察时间短,样本量不是充分大,因此,对接种后抗体滴度及阳转率的变化有待进一步观察,以确定成人的免疫程序及合适的剂量。

## 三、乙肝疫苗的安全性

乙肝疫苗接种后副反应一般较轻微<sup>[6]</sup>,发生率极低,为 1:55 500-1:294 000(内部资料)。据报道有头痛、皮疹、荨麻疹、水痘样疱疹(内部资料)、呕吐等。一些严重副反应如多神经痛、嗜酸粒细胞增多<sup>[7]</sup>、结节红斑等,发生率不详。本次研究未出现任何副反应,说明国产重组酵母乙肝疫苗具有良好的安全性,但是并不排除由于样本较小导致未出现副反应。

## 参 考 文 献

- 1 Andre FE. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1990, 8: s74-s76.
- 2 Stephenne J. Development and production aspect of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1990, 8: s69-s72.
- 3 梁争论,李成明,荆庆,等. 不同种类乙型肝炎基因重组疫苗接种小学生 2 年抗体反应效果观察. *中国公共卫生*, 1998, 14: 323-324.
- 4 刘增庆,辛维国,刘玉英,等. 国产重组疫苗病毒乙肝基因工程疫苗免疫效果观察. *中华流行病学杂志*, 1992, 13: 137.
- 5 靳维声,邢玉兰,陈铁珊,等. 重组酵母乙肝疫苗免疫效果研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1998, 18: 324-326.
- 6 Glod Farb. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5-and 10-microgram dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15: 764-767.
- 7 Brezin AP, Frau ML, Hamedani M, et al. Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1993, 342: 563-564.

(收稿日期:2000-10-15)