

宁波市实施乙型肝炎疫苗计划免疫后 儿童乙型肝炎病毒血清流行病学研究

陈衡平 周爱明 王仁元 许国章 周本国

【摘要】 目的 了解宁波市实施乙型肝炎疫苗(乙肝疫苗)计划免疫 7 年后,儿童乙型肝炎病毒(HBV)感染及免疫状况。方法 采用整群分层抽样法调查 1982~1995 年出生儿童血清 HBsAg 和抗-HBs 阳性率(RIA 法)。结果 ① 1992~1995 年出生的免疫人群 HBsAg 阳性率为 2.66%,比未免疫人群(10.95%)下降了 75.71% ($\chi^2 = 22.91, P < 0.0001$); ② 免疫人群抗-HBs 阳性率达 65.95%,显著高于未免疫人群的 41.03% ($\chi^2 = 113.67, P < 0.0001$); ③ 在计划免疫后的第 5~7 年起显现了免疫人群 HBsAg 阳性率升高和抗-HBs 阳性率下降的迹象。结论 宁波市实施乙肝疫苗计划免疫 7 年后,儿童对 HBV 已呈现出高免疫、低感染的特征,但需进一步研究计划免疫 4~5 年后,免疫人群 HBsAg 阳性率升高、抗-HBs 阳性率下降的现象和乙肝疫苗加强免疫的适时间问题。

【关键词】 乙型肝炎疫苗;免疫

Seroepidemiological analysis of characteristic of hepatitis B virus in children after vaccination in Ningbo
CHEN Hengping, ZHOU Aiming, WANG Renyuan, et al. Ningbo Disease Prevent and Control Center Zhejiang Province 315010, China

【Abstract】 Objective To understand the immunity of children in Ningbo after hepatitis B vaccination for seven years and to explore the best time for booster. **Methods** One thousand nine hundred and twenty serum samples from children born in 1982-1995 were tested for anti-HBs and HBsAg, using RIA. **Results** ① HBsAg positive rate (2.66%) was lower in vaccinated children born in 1992-1995 than those unvaccinated (10.92%) born in 1982-1995. HBsAg positive rate had a drop of 75.71% ($\chi^2 = 22.91, P < 0.0001$). ② Anti-HBs positive rates (65.95%) in vaccinated children was much higher than that in unvaccinated children (41.03%) ($\chi^2 = 113.67, P < 0.0001$). ③ It also showed that children's positive rate of HBsAg increased and anti-HBs dropped after 5-7 years of vaccination. **Conclusion** After immunization of hepatitis B vaccine for 7 years, high immunity and low infection rate of HB in children it appeared in Ningbo. However it is necessary to further study the reason causing the increase of HBsAg positive rate and/or decrease of anti-HBs positive rate, and the suitable time frame of boosting, after 4 or 5 years of primary vaccination.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Immunization

新生儿乙型肝炎疫苗免疫是控制乙型肝炎(乙肝)的最有效办法,全程基础免疫后即可获得满意的保护效果,但有关其远期效果和加强免疫时机仍在观察之中。本文报告宁波市城乡乙肝疫苗计划免疫 7 年后儿童乙肝病毒感染与免疫的血清流行病学调查结果,并据此探讨加强免疫的适时性。

对象和方法

一、对象与抽样方法

作者单位 315010 浙江省宁波市卫生防疫站
第一作者通讯地址 315010 浙江省宁波市医学科学研究所

以宁波市常住居民中 1982~1995 年出生儿童为调查对象,采用整群分层抽样法,以县(区)为第一层次,乡镇、街道为第二层次。第一层次中区县各两个,分别代表城乡样本,每区县调查 1982~1995 年出生儿童每年份 30~40 名,计 420~560 名。

二、调查及血清学检测

1. 研究对象调查:调查员由市和县、区卫生防疫站专业人员组成,经培训后按统一调查表调查、记录。调查表项目有:被调查者登记编号、姓名、性别、出生年、月、日、住址、免疫史、免疫模式、免疫时间、肝炎病史及备注。

2. 血清标本采集及检测:调查员在调查同时采集血标本,分离血清后集中存放于 -20℃ 下,然后集

中在同一实验室用放射免疫法(RIA)检测 HBsAg、抗-HBs,检测试剂为同一批号的三维公司产品,均在有效期内使用。

三、资料分析

调查、检测数据均输入 FoxPro 数据库,应用 EPI inf(6.02)软件分析。

结 果

一、调查质量控制

共调查 2 003 名观察对象,其中有效 1 920 名,占总数的 95.86%。无效 83 名,其原因为血清不足量或记录出现逻辑错误。1 920 名有效调查对象中,已全程接种 3 针乙肝疫苗者 1 201 名占 62.55%,未免疫者 719 名占 37.45%。依城乡分层,城市组 877 名占 45.68%,农村组 1 043 名占 54.32%;记录有效的 1 920 名儿童,其血清检测了抗-HBs,其中 1 428 名儿童同时检测 HBsAg,对 1 201 名明确记载接种日期的儿童,作不同免疫时间与抗-HBs 关系分析;调查对象中,1990 年后出生的很少有未接种乙肝疫苗的。

二、宁波市 1982 ~ 1995 年出生人群血清抗-HBs、HBsAg 阳性率

1. 人群抗-HBs 分布特征:1 920 名调查对象中,血清抗-HBs 阳性 1 087 份,阳性率为 56.61%。城市组和农村组抗-HBs 阳性率分别为 66.93%(587/877)和 47.94%(500/1 043),两者差异有非常显著性($\chi^2 = 69.98, P < 0.000 1$);依性别分层后,城乡差异依旧(男性城乡间: $\chi^2 = 33.28, P < 0.000 1$;女性城乡间: $\chi^2 = 36.59, P < 0.000 1$)。

2. 宁波市 1982 ~ 1995 年出生人群 HBsAg 分布特征:1 428 名调查对象中 HBsAg 阳性率为 7.28%。其中 80 年代出生人群阳性率平均为 10.24%,90 年代为 3.51%,下降趋势有非常显著性($\chi^2 = 21.65, P < 0.000 1$)。城市组 HBsAg 阳性率为 5.02%(44/877),农村组为 10.89%(60/551),两者差异有非常显著性($\chi^2 = 17.28, P < 0.000 1$);按性别分层后,HBsAg 阳性率的城乡差异依然存在(男性间: $\chi^2 = 12.49, P = 0.000 4$;女性间: $\chi^2 = 5.02, P = 0.025 0$)。

三、乙肝疫苗免疫对人群抗-HBs 和 HBsAg 阳性率的影响

1. 免疫与未免疫人群抗-HBs 阳性率:1 201 例经乙肝疫苗免疫的人群中,抗-HBs 阳性 792 名,阳性率为 65.95%,719 例未免疫人群中,抗-HBs 阳性 295

名,阳性率为 41.03%,两者差异有非常显著性($\chi^2 = 113.67, P < 0.000 1$)。在免疫人群中,抗-HBs 阳性率男性为 64.70%(438/677),女性为 67.56%(354/524),差异无显著性($\chi^2 = 1.08, P = 0.299 6$);在未免疫人群中,抗-HBs 阳性率男性为 39.85%(161/404),女性为 42.54%(134/315),差异也无显著性($\chi^2 = 0.53, P = 0.467 2$)。依性别分层后,不同地区间抗-HBs 阳性率差异有显著性(男性城乡间: $\chi^2 = 20.23, P < 0.000 1$;女性城乡间: $\chi^2 = 23.47, P < 0.000 1$);但同地区不同性别间抗-HBs 阳性率差异则无显著性(城市男女间: $\chi^2 = 0.10, P = 0.754 8$;农村男女间: $\chi^2 = 0.01, P = 0.942 9$)。

在实行乙肝疫苗计划免疫后的 1989 ~ 1995 年间,免疫儿童出生年份越迟其抗-HBs 阳性率越高,变化趋势有非常显著意义(表 1)。

2. 免疫与未免疫人群 HBsAg 阳性率:1982 ~ 1995 年间,免疫的人群 HBsAg 阳性率为 5.52%(53/961),未免疫人群为 10.92%(51/467);普免开始后的 1989 ~ 1995 年间免疫组 HBsAg 阳性率呈下降态势(表 1),其中 1992 年后 4 年 HBsAg 平均阳性率已降至 2.66%,比未免疫组下降了 75.71%($\chi^2 = 22.91, P < 0.000 1$)。

3. 调查对象抗-HBs 和 HBsAg 双阴性情况:免疫组抗-HBs 和 HBsAg 双阴性的占 23.52%(226/961),未免疫组双阴性占 42.83%(200/467),两者差异有非常显著性($\chi^2 = 55.98, P < 0.000 1$)。依区域分层后,城市免疫组中双阴性占 22.77%(161/707),未免疫组双阴性占 31.18%(53/170),两者差异有显著性($\chi^2 = 5.25, P < 0.022 0$);农村免疫组双阴性占 25.59%(65/254),未免疫组双阴性占 49.49%(147/297),两者差异亦有显著性($\chi^2 = 33.05, P < 0.000 1$)。

4. 乙肝疫苗不同免疫模式对儿童抗-HBs 阳性率的影响:1 201 名免疫史明确的调查对象抗-HBs 阳性率如表 2 所示,幼儿期免疫儿童抗-HBs 阳性率为 67.37%(572/849),学龄或学龄前期接种的儿童抗-HBs 阳性率为 62.50%(200/352),低于前者。幼儿期免疫者免疫至检测的最长间隔为 10 年,儿童期免疫者至检测的最长间隔为 6 年,比较免疫至检测间隔年数 ≤ 6 年者抗-HBs 阳性率,前者为 70.49%,两者差异有显著性($\chi^2 = 6.84, P = 0.008 9$)。不论是幼儿期免疫组还是少儿期免疫组,乙肝疫苗免疫

表1 宁波市乙肝疫苗免疫与未免疫儿童抗-HBs 和 HBsAg 阳性率

出生年份	抗-HBs						HBsAg					
	免疫组			未免疫组			免疫组			未免疫组		
	检测人数	阳性人数	阳性率* (%)	检测人数	阳性人数	阳性率 (%)	检测人数	阳性人数	阳性率** (%)	检测人数	阳性人数	阳性率 (%)
1982	34	26	76.47	100	52	52.00	31	4	12.90	71	6	8.45
1983	48	26	54.17	83	32	38.55	43	1	2.33	49	9	18.37
1984	48	31	64.58	87	35	40.23	47	7	14.89	53	6	11.32
1985	54	34	62.96	93	35	37.63	47	7	14.89	61	5	8.20
1986	52	40	76.92	88	38	43.18	40	1	2.50	58	6	10.34
1987	59	32	54.24	74	33	44.59	38	1	2.63	57	10	17.54
1988	64	32	50.00	78	25	32.05	48	3	6.25	55	6	10.91
1989	72	41	56.94	61	16	26.23	63	8	12.70	40	2	5.00
1990	115	64	55.65	28	13	46.43	97	5	5.15	9	1	11.11
1991	112	68	60.71	21	12	57.14	93	5	5.38	8	0	0.00
1992	136	83	61.03	5	4	80.00	102	2	1.96	5	0	0.00
1993	139	101	72.66	0	0	0.00	104	2	1.92	0	0	0.00
1994	134	98	73.17	1	0	0.00	105	3	2.86	1	0	0.00
1995	134	116	86.57	0	0	0.00	103	4	3.88	0	0	0.00
合计	1 201	792	65.95	719	295	41.03	961	53	5.52	467	51	10.92

* 1988~1995 年抗-HBs 阳性率趋势性检验 $\chi^2 = 36.699, P < 0.000 1$

** 1988~1995 年 HBsAg 阳性率趋势性检验 $\chi^2 = 6.276, P = 0.012 2$

接种后抗-HBs 阳性率逐年下降趋势十分明显,免疫后 3~4 年时阳性率已降至 60% 左右,至 7~8 年降至 50% 左右或更低;儿童期免疫组的这种变化趋势比幼儿期免疫组更快、更明显,只是后者在 χ^2 趋势性检验中并未显示统计显著性。

表2 宁波市不同时间免疫儿童抗-HBs 阳性率持久性

免疫年数	幼儿期免疫			儿童期免疫		
	检测数	阳性数	阳性率* (%)	检测数	阳性数	阳性率** (%)
1~	42	37	88.10	22	19	86.36
2~	149	121	81.21	69	38	55.07
3~	150	113	75.33	216	139	63.47
4~	135	91	67.41	11	5	45.45
5~	117	70	59.83	19	11	57.89
6~	105	60	57.14	15	8	53.33
7~	83	49	59.04	0	0	0.00
8~	29	12	41.38	0	0	0.00
9~	30	17	56.67	0	0	0.00
10~	9	2	22.22	0	0	0.00
合计	849	572	67.37	352	220	62.50

* 幼儿期免疫后间隔年数的抗-HBs 阳性率趋势性检验 $\chi^2 = 47.981, P < 0.000 1$

** 儿童期免疫后间隔年数的抗-HBs 阳性率趋势性检验 $\chi^2 = 1.939, P = 0.163 8$

讨 论

一、对宁波市人群乙肝免疫水平的评价

在自然感染状态下,我国人群乙肝流行呈高感染、低免疫状态,庄辉¹描述人群中 14 岁以下儿童的抗-HBs 和 HBsAg 分别为 23.05% 和 10.30%。本次

调查显示,宁波市 1982~1995 年出生人群抗-HBs 阳性率为 56.87%,且年份越近阳性率越高,至 1995 年高达 86.57%;相反,HBsAg 阳性率则已降至 1992 年后的 2.66%,下降了 75%,表明在开展乙肝疫苗计划免疫后儿童乙肝免疫屏障逐步建立,呈现出疫苗时代人群“高免疫,低感染”的特征。据王克安²分析,我国实施乙肝疫苗免疫的地区儿童的 HBsAg 阳性率已降至 2% 左右,下降了 80%,宁波市情况大体相当,但仍高于林曦敏等³在上海所作的研究,与贾志远等⁴观察中的一些地区(如兰州、上海郊区)情况相似。

从调查看,宁波市人群乙肝感染、免疫状态存在着地区差异,城市人群的抗-HBs 高于农村,而 HBsAg 则是前者低于后者,说明城乡中既往乙肝传播的危险性存在某种差异,这与以往观点一致^{1,5}。

本调查未免疫人群的抗-HBs 和 HBsAg 双阴性率为 42.83%,显著高于免疫人群的 23.52%。一般认为乙肝疫苗免疫一定时间后,部分人血清抗-HBs 转阴,但仍保持着对乙肝病毒的免疫。从这一观点看,未免疫人群的抗-HBs 和 HBsAg 双阴性较真实地反映了其对乙肝病毒的易感性,而免疫人群的真实易感性则可能比此双阴性率更低。

二、乙肝疫苗加强免疫适时性的探讨

乙肝疫苗基础免疫后,抗-HBs 阳性率可达 90% 或更高,笔者早先观察亦如此⁶;一些报道表明初免

后儿童获得的免疫保护可达 11 年以上^[3]。但我们在宁波市观察到实施计划免疫 5 年后人群抗-HBs 阳性率明显下降,其 HBsAg 阳性率也高于初免后 5 年内的儿童,这与自然感染状态下 5 岁以后儿童 HBsAg 阳性率升高的情况也有相似之处,是人群中未免疫者或初免失败者遭受感染?还是免疫人群在免疫衰退后再遭感染?值得进一步研究。应当看到通常乙肝疫苗全程初免后对免疫人群的保护率平均约为 80%^[7],故我们认为从预防免疫实践的角度出发,在初免后不太长的时间,如 4 年左右进行加强接种,在我国目前乙肝传播危险性很高的背景下,使初免失败者和遗漏者获得再免疫机会,这对巩固乙肝免疫预防成果,加速乙肝控制将很有意义。

参 考 文 献

- 1 庄辉.乙型肝炎.见:耿贯一,主编.流行病学.第 2 版.北京:人民卫生出版社,1996.721-738.
- 2 王克安.中国免疫预防事业的成就与展望.中华流行病学杂志,1999,20:325-327.
- 3 林曦敏,徐志一,欧阳佩英,等.新生儿乙型肝炎疫苗免疫的远期效果考核.中华流行病学杂志,1999,20:174-177.
- 4 贾志远,武桂珍,苏崇鳌,等.上海等四城市和郊区新生儿乙型肝炎疫苗免疫效果调查.中国计划免疫,1999,5:258-261.
- 5 刘崇柏.中国病毒性肝炎的流行特征及预防.中国公共卫生,1997,13:515-516.
- 6 陈衡平,周爱明,梁永生,等.宁波市新生儿乙肝疫苗普种工作的质量评估.中华流行病学杂志,1993,14:127.
- 7 全国当前新生儿乙肝疫苗免疫效果估计.中国计划免疫,1999,5:302-303.