

两种重组乙型肝炎疫苗免疫效果对比研究

张弘 马建新 龚晓红 刘立荣 吴钊 罗凤基 赵伟 曾照丽
白云骅 孙灵利 徐伟

【摘要】 目的 客观地评价北京市现行不同乙型肝炎(乙肝)疫苗的免疫效果。方法 选择既往无乙肝疫苗接种史的大学生及出生时全程免疫过的儿童,检测血清 HBsAg、抗-HBs及抗-HBc,全阴性者作为观察对象。入选大学生 280 人,按照 0、1、6 个月程序进行 3 针基础免疫,其中接种重组酿酒酵母乙肝疫苗($10 \mu\text{g}$ 、 $5 \mu\text{g}$ 、 $5 \mu\text{g}$)140 人,重组汉逊酵母乙肝疫苗($10 \mu\text{g}$ 、 $10 \mu\text{g}$ 、 $10 \mu\text{g}$)140 人。入选儿童 98 人进行 1 针加强免疫,其中酿酒酵母疫苗 49 人($5 \mu\text{g}$),汉逊酵母疫苗 49 人($10 \mu\text{g}$)。免疫后 1 个月采血检测抗-HBs。结果 大学生 3 针免疫后,抗-HBs 有效阳转率($\geq 10 \text{ mIU/ml}$)酿酒酵母疫苗低于汉逊酵母疫苗(93.5%, 99.3%, $P < 0.05$),几何平均滴度(GMT)二者差异无统计学意义(81.2 mIU/ml , 94.6 mIU/ml , $P > 0.05$)。从男性看,接种酿酒酵母疫苗的抗体有效阳转率及 GMT 均低于汉逊酵母疫苗(85.7%, 100.0%, $P < 0.01$)(56.6 mIU/ml , 98.6 mIU/ml , $P < 0.01$),而对于女性,差异均无统计学意义(98.8%, 98.5%, $P > 0.05$)(103.4 mIU/ml , 90.3 mIU/ml , $P > 0.05$)。从同种疫苗不同性别看,接种酿酒酵母疫苗抗体有效阳转率及 GMT 男性均低于女性(85.7%, 98.8%, $P < 0.01$)(56.6 mIU/ml , 103.4 mIU/ml , $P < 0.01$),而汉逊酵母疫苗女性差异均无统计学意义(100.0%, 98.5%, $P > 0.05$)(98.6 mIU/ml , 90.3 mIU/ml , $P > 0.05$)。出生时按程序免疫的儿童,其抗-HBs 阳性率随年龄增长呈下降趋势($P < 0.01$)。70 例阴转者经 1 针加强免疫后,98.6% 出现阳转,GMT 显著提高到免疫前的 15 倍。阳转率及 GMT 2 种疫苗差异无统计学意义(100.0%, 97.4%, $P > 0.05$)(80.5 mIU/ml , 68.5 mIU/ml , $P > 0.05$)。结论 乙肝疫苗的接种效果与疫苗种类及受种者性别均有关系。成人基础免疫,按目前常规使用剂量,男性接种汉逊酵母疫苗效果优于酿酒酵母疫苗,女性 2 种疫苗效果均好。儿童加强免疫,2 种疫苗效果均较理想。重组疫苗初免后抗体阴转者的免疫记忆良好,新生儿完成重组乙肝疫苗全程免疫后至少 6 年之内无需加强。

【关键词】 乙型肝炎疫苗; 抗-HBs 阳转率; 几何平均滴度

Observation on two kinds of recombinant hepatitis B vaccines used in populations with different immunity status ZHANG Hong*, MA Jian-xin, GONG Xiao-hong, LIU Li-rong, WU Ke, LUO Feng-ji, ZHAO Wei, ZENG Zhao-li, BAI Yun-hua, SUN Ling-li, XU Wei. *Chaoyang Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China

【Abstract】 Objective To evaluate the immunity status on different hepatitis B vaccines currently being used in Beijing. **Methods** College students who had not received hepatitis B vaccine and children who had received whole-course immunization at birth, were tested HBsAg, anti-HBs and anti-HBc. All the test-negative cases were served as research subjects. 3 doses recombinant hepatitis B vaccines were given to the college students, following the 0, 1, 6 months schedule. Among which, 140 cases received recombinant beer yeast hepatitis B vaccine (BY vaccine, $10 \mu\text{g}$, $5 \mu\text{g}$, $5 \mu\text{g}$), and 140 cases with recombinant hansenula polymorpha hepatitis B vaccine (HP vaccine, $10 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{g}$). 1 dose was given for boosting immunization to 98 children, in which 49 cases with BY vaccine ($5 \mu\text{g}$) and 49 cases with HP vaccine ($10 \mu\text{g}$). Anti-HBs was tested 1 month after. **Results** The total positive ($\geq 10 \text{ mIU/ml}$) rate was lower among BY vaccine group than HP vaccine group for the college students (93.5%, 99.3%, $P < 0.05$), but no statistical difference on GMT (81.2 mIU/ml , 94.6 mIU/ml , $P > 0.05$) was found. For males, the positive rate and GMT were lower in BY vaccine group than in HP vaccine group (85.7%, 100.0%, $P < 0.01$)(56.6 mIU/ml , 98.6 mIU/ml , $P < 0.01$), but with no statistical difference for females (98.8%, 98.5%, $P > 0.05$)(103.4 mIU/ml , 90.3 mIU/ml , $P > 0.05$). For the same vaccine, the positive rate and GMT were lower in males than in females when using BY vaccine (85.7%,

98.8%, $P < 0.01$) (56.6 mIU/ml, 103.4 mIU/ml, $P < 0.01$), but no statistical difference was found on HP vaccine (100.0%, 98.5%, $P > 0.05$) (98.6 mIU/ml, 90.3 mIU/ml, $P > 0.05$). The positive rate of anti-HBs was decreasing along with age among the children who had received a whole-course immunization at birth ($P < 0.01$). 98.6% of the 70 negative cases appeared positive conversion after receiving 1 dose and the GMT raised significantly by 15 times. No statistical difference was found between the two kinds of vaccines (100.0%, 97.4%, $P > 0.05$) (80.5 mIU/ml, 68.5 mIU/ml, $P > 0.05$). **Conclusions** The type of vaccine and sex were related to the effects, better with HP vaccine than BY vaccine in males but was the same for females in adults receiving basic immunization according to the conventional doses. Both kinds of vaccines were ideal when children receiving boosting immunization. The immune memory was good for persons who had received primary immunization with recombinant vaccine but antibody appeared negative conversion. It was not necessary to boost immunization within 6 years after a whole-course immunization with recombinant hepatitis B vaccine in infancy.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Positive rate of anti-HBs; Geometric mean titer

重组酵母乙型肝炎(乙肝)疫苗 1995 年开始在我国批量生产使用并逐步替代了血源疫苗。10 年来北京市普遍使用的是重组酿酒酵母乙肝疫苗,重组汉逊酵母乙肝疫苗作为一种新型疫苗于 2004 年在北京上市,该疫苗具有表达量高、纯度高等特点。既往研究中对疫苗效果的观察极少考虑到性别因素,本研究对这 2 种疫苗用于不同人群效果以及重组疫苗初免后抗体阴转者免疫记忆的情况进行了相关研究。

对象与方法

1. 观察对象:

(1)成人基础免疫组:选择既往无乙肝疫苗接种史的大学入学新生 354 人(18~19 岁),用酶联免疫法(ELISA 法)及放射免疫法(RIA 法)检测血清 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc,均为全阴性者 280 人作为观察对象(完成全程观察 274 人)。

(2)儿童加强免疫组:选择出生时按程序免疫重组酿酒酵母乙肝疫苗且母亲 HBsAg 阴性的 2~6 岁儿童 226 人,用 RIA 法检测 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc,全阴性者 98 人作为观察对象(完成全程观察 70 人)。

2. 方法:入选大学生随机分两组,按照 0、1、6 个月程序进行 3 针基础免疫,其中接种重组酿酒酵母乙肝疫苗(按目前常规使用剂量 10 μ g、5 μ g、5 μ g) 138 人,重组汉逊酵母乙肝疫苗(10 μ g、10 μ g、10 μ g) 136 人。入选儿童按年龄、性别匹配分两组进行 1 针加强免疫,其中酿酒酵母疫苗(5 μ g) 31 人,汉逊酵母疫苗(10 μ g) 39 人。免后 1 个月采血,用 RIA 法检测抗-HBs。用改良的 Hollinger 公式将血清抗-HBs滴度换算为 mIU/ml,抗-HBs 在 2.1~10 mIU/ml 为低应答状态,抗-HBs ≥ 10 mIU/ml 判定为有效阳性(有保护作用)。

3. 疫苗及试剂来源:重组酿酒酵母乙肝疫苗(批号 2003090106)由北京天坛生物制品股份有限公司生产,重组汉逊酵母乙肝疫苗(批号 2003100101)由大连高新生物制药有限公司生产,疫苗均在有效期内按常规剂量使用。ELISA 法定性检测试剂来源于上海实业科华生物技术有限公司,操作由北京市疾病预防控制中心完成,RIA 法定量检测试剂和操作由天坛生物制品股份有限公司提供并完成。样品检测均采用“盲法”原则。

4. 接种反应观察:观察接种后 6、24、48、72 h 接种部位的局部反应及全身反应,按生物制品人体观察反应标准进行判定^[1]。

5. 统计学分析:应用 SPSS 11.5 及 Epi Info 6.0 统计软件整理数据并进行统计分析,率的比较用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法,几何平均滴度(GMT)比较用独立样本 t 检验。

结 果

1. 疫苗安全性观察:344 名观察对象仅个别有轻微的反应,2 种疫苗均无中、重度的局部和全身不良反应。

2. 免疫原性观察:

(1)基础免疫组:

①大学生免疫前筛查情况(表 1):HBsAg 阳性率 9.9%,男女性别分别为 12.7% 和 7.2%。HBV 总感染率 15.5%,男女性别分别为 18.5% 和 12.7%。对 ELISA 法筛查全阴性者 299 人进一步用 RIA 法进行复核,仍为全阴性者 280 人,单纯抗-HBc 阳性者 12 人,抗-HBs 及抗-HBc 阳性者 1 人,单纯抗-HBs 阳性者 6 人。

②大学生全程免疫后情况(表 2):完成全程观察 274 人,其中 1 人免疫后无应答,9 人低应答,抗-HBs 总有效阳转率为 96.4%。总体看,抗体有效

阳转率酿酒酵母疫苗低于汉逊酵母疫苗(精确概率法 $P = 0.019$), GMT 二者差异无统计学意义 ($t = 1.573, P > 0.05$)。从同种性别不同疫苗看, 男性接种酿酒酵母疫苗抗体有效阳转率及 GMT 均低于汉逊酵母疫苗(精确概率法 $P = 0.001, t = 3.097, P < 0.01$), 而对女性, 2 种疫苗差异均无统计学意义(精确概率法 $P = 1.000, t = 1.339, P > 0.05$)。从同种疫苗不同性别看, 接种酿酒酵母疫苗, 抗体有效阳转率及 GMT 男性均低于女性(精确概率法 $P = 0.003, t = 3.478, P < 0.01$), 而汉逊酵母疫苗男女性差异均无统计学意义(精确概率法 $P = 0.478, t = 0.783, P > 0.05$)。

表1 既往无乙肝疫苗接种史的大学生免疫前筛查结果(ELISA 法)

性别	检测人数	全阴性	抗-HBs 及抗-HBc (+)	单纯抗-HBc (+)	HBsAg 及抗-HBc (+)	单纯 HBsAg (+)
男	173	141	8	2	21	1
女	181	158	9	1	13	0
合计	354	299	17	3	34	1

(2) 加强免疫组:

① 儿童加强免疫前筛查情况: RIA 法筛查 226

人, 其中单纯抗-HBs 阳性 126 人, 抗-HBs 及抗-HBc 阳性 2 人, 全阴性 98 人, 未发现有 HBsAg 阳性者。抗-HBs 总有效阳性率为 56.6% (128/226), 男性 54.1% (66/122), 女性 59.6% (62/104), 男女性差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.70, P > 0.05$)。2~6 岁各年龄组抗体阳性率依次为 62.5% (5/8)、68.1% (62/91)、50.6% (41/81)、43.2% (16/37)、44.4% (4/9), 抗体阳性率随年龄增长呈下降趋势 ($\chi^2 = 7.58, P < 0.01$)。

② 抗-HBs 阴转儿童加强免疫后情况(表 3、4): 经 1 针加强免疫, 98.6% 出现抗体有效阳转。比较阳转率及 GMT, 2 种疫苗之间总体差异无统计学意义(精确概率法 $P = 1.000, t = 1.009, P > 0.05$), 男性之间总体差异无统计学意义(精确概率法 $P = 1.000, t = 1.534, P > 0.05$)。同性别不同疫苗之间以及同疫苗不同性别之间比较阳转率及 GMT, 差异均无统计学意义(精确概率法 $P_{男} = 1.000, P_{汉} = 1.000, t_{男} = 0.783, t_{女} = 0.662, t_{总} = 1.158, t_{汉} = 1.019, P > 0.05$)。加强免疫后各年龄组 GMT 均显著升高, 总体 GMT 提高到免疫前的 15 倍(酿酒酵母及汉逊酵母疫苗分别提高到 17.5 倍和 13.7 倍, 男女分别提高到 15.8 倍和 14.1 倍)。

表2 既往无免疫史的大学生免疫前后血清抗-HBs 水平

疫苗	性别	观察人数	免疫前抗体水平		免疫后抗体水平				
			<2.1	2.1~10	<2.1	2.1~10	≥10	有效阳转率(%)	GMT(mIU/ml)
酿酒酵母	男	56	55	1	1	7	48	85.7	56.6
	女	82	80	2	0	1	81	98.8	103.4
	合计	138	135	3	1	8	129	93.5	81.2
汉逊酵母	男	71	71	0	0	0	71	100.0	98.6
	女	65	62	3	0	1	64	98.5	90.3
	合计	136	133	3	0	1	135	99.3	94.6

表3 抗-HBs 阴转儿童加强免疫前后血清抗-HBs 水平

疫苗	性别	观察人数	加强免疫前抗体水平			加强免疫后抗体水平			有效阳转率(%)	GMT②(mIU/ml)	②/①
			<2.1	2.1~10	GMT①(mIU/ml)	2.1~10	≥10				
酿酒酵母	男	18	4	14	4.8	0	18	100.0	86.7	18.1	
	女	13	2	11	4.5	0	13	100.0	72.7	16.2	
	合计	31	6	25	4.6	0	31	100.0	80.5	17.5	
汉逊酵母	男	23	3	20	5.1	1	22	95.7	73.5	14.4	
	女	16	1	15	4.9	0	16	100.0	61.9	12.6	
	合计	39	4	35	5.0	1	38	97.4	68.5	13.7	
合计	男	41	7	34	5.0	1	40	97.6	79.0	15.8	
	女	29	3	26	4.7	0	29	100.0	66.5	14.1	
	合计	70	10	60	4.9	1	69	98.6	73.6	15.0	

表4 不同年龄组抗-HBs 阴转儿童加强免疫
前后 GMT(mIU/ml)

年龄 (岁)	观察 人数	有效阳转率 (%)	加强前 GMT①	加强后 GMT②	②/①
2	2	100.0	5.5	89.3	16.2
3	20	100.0	5.7	70.2	12.3
4	28	96.4	4.9	74.5	15.2
5	16	100.0	3.9	67.4	17.3
6	4	100.0	4.1	110.9	27.0
合计	70	98.6	4.9	73.6	15.0

讨 论

研究表明,酿酒酵母及汉逊酵母乙肝疫苗均具有很好的安全性。既往研究中对乙肝疫苗效果的观察极少考虑到性别因素,本次研究发现,疫苗接种效果与疫苗种类及受种者性别均有关系。按目前北京市常规使用剂量,大学生 3 针全程免疫后,总体说来,抗-HBs 有效阳转率酿酒酵母疫苗低于汉逊酵母疫苗,GMT 二者差异无统计学意义。如果分别从同性别不同疫苗及同疫苗不同性别两种情况考虑,就会发现,对男性而言,酿酒酵母疫苗抗体阳转率及 GMT 低于汉逊酵母疫苗,而对女性,2 种疫苗差异无统计学意义。接种酿酒酵母疫苗,男性的抗体阳转率及 GMT 均低于女性,而接种汉逊酵母疫苗男女性差异无统计学意义。总之,对于基础免疫,按目前常规剂量,成年男性接种汉逊酵母疫苗效果优于酿酒酵母疫苗,女性接种这 2 种疫苗效果均好。从抗体阴转儿童的 1 针加强免疫看,2 种疫苗等效,免疫效果均很好。

现已知道,乙肝发病率、现患率和 HBsAg 流行率均为男性高于女性^[2]。国外研究认为,男性 Y 染色体基因和 HBV 基因有某些相似片段,病毒不易消除^[3]。可见,男女性不仅在乙肝的易感性上存在差别,在疫苗的免疫应答上也不尽相同。就疫苗自身而言,汉逊酵母疫苗具有表达量高、纯度高的特点。在本次研究中,大学生基础免疫 2 种疫苗存在差异,而儿童加强免疫差异无统计学意义。初步印象:儿童及成年女性的免疫效果与疫苗种类及剂量关系不大,而成年男性需要 HBsAg 表达量更高的疫苗才能更好地诱导出抗体,这给今后疫苗的选用提供了初步的参考。另外,本次研究中儿童初次免疫使用的均为酿酒酵母疫苗,如果换成汉逊酵母疫苗结果会不会改变?使用与初次免疫不同的疫苗进行加强免疫会不会影响效果?这些问题都有待进一步深入研究。

需要特殊说明的是,本次观察中 2 种疫苗所使用的剂量是不同的,酿酒酵母疫苗为 10 μg、5 μg、5 μg,汉逊酵母疫苗为 10 μg、10 μg、10 μg,而这正是目前 2 种疫苗的常规使用剂量。本研究旨在评价现行免疫方案下不同乙肝疫苗的效果,而其不足之处就是二者剂量的不匹配,这有待今后研究中完善设计。

本次研究观察到,抗-HBs 阳性率有随免疫后年限增加而下降的趋势。重组疫苗初次免疫 5 年后抗-HBs 有效阳性率降到 43.2%,与张安飞等^[4]报道的血源疫苗初免 52~60 个月后 77.87% 的阳性率,以及陈惠峰等^[5]报道的血源疫苗初免 5 年后 72.03% 的阳性率相比要低很多,说明重组疫苗有效抗体维持时间比血源疫苗要短。抗-HBs ≥ 10 mIU/ml 的有效阳性者的免疫能力是无需质疑的,但那些阴转者是否存在免疫记忆?能否在外来感染的情况下触发抗-HBs 水平的提高而起到保护作用?以前的加强免疫研究多数关注的是初次免疫后的时间而不是抗体阴转者^[5,6]。关于抗体阴转者加强免疫的报道不多而且大多为血源疫苗初次免疫后的抗体阴转者^[7,8],重组疫苗初免后抗体阴转者的免疫观察报道很少^[9]。本研究观察了 70 例出生时全程接种过重组酵母乙肝疫苗但抗体已阴转的 2~6 岁儿童,结果显示,经 1 针加强免疫后,98.6% 的人重新获得保护性抗体,GMT 显著提高到免疫前的 15 倍,证明机体回忆反应良好,新生儿完成重组乙肝疫苗全程免疫后至少 6 年之内无需加强。

参 考 文 献

- 1 连文远,主编.预防接种手册.上海:上海科学技术文献出版社,1997.15.
- 2 李立明,主编.流行病学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2003.482.
- 3 吴小兰.6491 名高校学生乙肝病毒标志物和谷丙转氨酶检测分析.湖北预防医学杂志,2001,12:27-28.
- 4 张安飞,罗桂荣,陈兴国,等.两种基因工程乙肝疫苗加强接种的免疫效果研究.中国学校卫生,2000,21:90-91.
- 5 陈惠峰,郭志宏,张友金,等.新生儿乙肝疫苗免疫持久性观察及再免研究.中华流行病学杂志,1994,15:76-79.
- 6 夏国良,白玉,刘克洲,等.乙型肝炎疫苗免疫后免疫回忆应答的观察.中国计划免疫,2002,8:61-64.
- 7 陆明,李荣成,廖苏芬,等.新生儿乙型肝炎疫苗诱导抗体阴转者对 HBsAg 的免疫记忆.中国公共卫生,2000,16:942-944.
- 8 莫建军,李荣成,杨进业,等.新生儿乙肝疫苗免疫后 13 年免疫效果及用重组酵母乙肝疫苗的免疫应答.广西预防医学,2002,8:5-7.
- 9 翟如芳,李国英,李太生,等.重组(酵母)乙型肝炎疫苗免疫后 6 年的效果观察.中国计划免疫,2004,10:264-266.

(收稿日期:2006-01-19)

(本文编辑:尹廉)