

· 现场调查 ·

乙型肝炎疫苗长期免疫对人群乙型肝炎病毒流行状况的影响

沈立萍 杨进业 莫兆军 李荣成 李艳萍 韦增良 董邕辉 周开姣
韦少超 方孔雄 余陶 张文英 张勇 毕胜利

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎(乙肝)疫苗长期免疫接种后整体人群乙肝病毒(HBV)感染状况及其变化趋势。**方法** 采用整群抽样结合横断面调查方法,共收集资料完整的调查对象 4686 名,采集静脉血并分离血清,用固相放射免疫法检测 HBV 感染标志。**结果** 整体人群平均 HBsAg 阳性率为 7.5%,抗-HBs 为 44.5%,抗-HBc 为 47.8%;0~19 岁人群 HBsAg 和抗-HBc 阳性率较 ≥20 岁人群显著下降。乙肝疫苗免疫组的 HBsAg 阳性率为 2.8%,抗-HBc 阳性率为 12.0%,HBV 感染率为 12.5%,未免疫组分别为 10.2%、69.8% 和 71.2%。男性平均 HBsAg 阳性率比女性高,抗-HBs 和抗-HBc 阳性率男女性别间无差异。0~19 岁人群的 HBsAg 阳性率为 2.4%,而 20~30 岁人群阳性率达到 13.6%~17.7%,到 60 岁开始下降;0~19 岁人群的抗-HBs 阳性率随年龄增长而明显下降,≥20 岁人群的抗-HBs、抗-HBc 阳性率均随着年龄增长而呈升高趋势。**结论** 长期开展新生儿乙肝疫苗免疫使人群 HBV 流行状况发生变化,感染高峰年龄段后移。

【关键词】 乙型肝炎疫苗;乙型肝炎病毒;免疫预防;流行病学

Study on the variations of hepatitis B virus status among people having received hepatitis B vaccine
SHEN Li-ping*, YANG Jin-ye, MO Zhao-jun, LI Rong-cheng, LI Yan-ping, WEI Zeng-liang, DONG Yong-hui, ZHOU Kai-jiao, WEI Shao-chao, FANG Kong-xiong, YU Tao, ZHANG Wen-ying, ZHANG Yong, BI Sheng-li. *Guangxi Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To study the epidemiological pattern and trends of hepatitis B virus(HBV) in the area where people had been immunized by HBV vaccine for long time. **Methods** Through cluster sampling and cross-sectional study, relative information and blood samples from people in Long-an county by families were collected. Signals of HBV infection were tested by solid-phase reverse immunosorbent test. **Results** (1) The average HBsAg positive rate was 7.5% with anti-HBs as 44.5%, and anti-HBc as 47.8%. The positive rates of HBsAg and anti-HBc among 0-19 year-olds were lower than those of ≥20 year-olds. (2) The positive rates of HBsAg, anti-HBc and HBV infection among HBV vaccine immunized group were 2.8%, 12.0% and 12.5% respectively, comparing with which among the un-immunized group as 10.2%, 69.8% and 71.2% respectively. (3) The HBsAg positive rate of male was higher than the female's but with no significant difference of anti-HBs and anti-HBc between different sexes. (4) The average HBsAg positive rate of 0-19 years old group was only 2.4%, while that of 20-30 years old group was 13.6%-17.7% and dropped from 60 years old group and on. The anti-HBs positive rate of 0-19 years old people started to drop significantly by age. The anti-HBs and anti-HBc positive rates of ≥20 years people were showing a rising trend by ages. **Conclusion** It seemed obviously that the HBV epidemiological patterns had changed after HBV vaccine had been universally used for long time in newborns. The age peak of infection had been pushed backward for nearly 20 years. It had been proved that the HBV vaccine immunization program had obtained excellent efficacy.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Hepatitis B virus; Immunity prevention; Epidemiology

乙型肝炎(乙肝)疫苗接种是目前预防乙肝病毒

(HBV)传播最有效的措施。我国自 1985 年开始推广乙肝疫苗,广西隆安县新生儿乙肝疫苗免疫开始于 1986 年,是全国建立的乙肝疫苗免疫效果监测点之一;长期观察结果显示,该县免疫人群的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率已下降到 2% 以下^[1],本研究于 2005 年对隆安县监测点整体人群的 HBV 感染状

基金项目:广西壮族自治区医疗卫生重点科研课题资助项目(200511)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(沈立萍、杨进业、莫兆军、李荣成、李艳萍、韦增良、董邕辉、周开姣);隆安县疾病预防控制中心(韦少超、方孔雄);中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(余陶、张文英、张勇、毕胜利)

况进行了调查,并分析其变化趋势。

对象与方法

1. 研究背景:隆安县是乙肝高发区,1985 年在该县开展的调查结果显示人群平均 HBsAg 阳性率为 16.9%,HBV 总感染率为 75.5%^[2]。1986 年开始对全县 10 岁以下儿童开展乙肝疫苗普种,1987 年开始新生儿乙肝疫苗免疫,1989 年将乙肝疫苗纳入计划免疫,每 2 个月运转一次。1986-1995 年使用乙肝血源疫苗,1996 年开始用乙肝重组酵母疫苗。

2. 研究对象和方法:

(1)方法:采用整群抽样横断面调查方法,据其经济发展水平不同,抽取雁江乡、杨湾乡和丁当乡中的红良、福颜、联造、万朗和华岳村,从乡政府户籍簿取得全村户籍名单,以家庭户为单位编号,以全体居民为研究对象。由于农村人口流动率高,调查应答率为 46%,但各年龄段的样本均较充足,并不影响结果分析。乙肝疫苗免疫史资料从乡卫生院历史资料、计划免疫接种登记表、结合调查表问询获得。

(2)内容及人员组成:由村医动员全体居民参加调查,采集研究对象的静脉血 3 ml,分离血清 -20℃ 冻存备检,同时问询并填写调查表,收集出生日期和免疫史等信息。调查组由广西自治区和隆安县疾病预防控制中心工作人员、乡卫生院防保人员以及村医组成,调查前开展培训,统一调查方法;通过预调查摸清基本情况后开始正式调查,以保证调查质量。

(3)对象:收集到资料完整的研究对象 4686 名,99.5% 为壮族,年龄在 3 月龄至 94 岁。根据该县乙肝疫苗免疫背景,本文将人群分为 0~19 岁组和 ≥20 岁组。

3. 检测方法及结果判定:HBV 感染指标用固相放射免疫法 (SPRIA) 检测,HBsAg 和抗-HBs 以 S/N ≥ 10.0 判为阳性,抗-HBc 的 CO/S ≥ 2.1 判为阳性,试剂由北京北方生物研究所提供。HBV 感染率的计算:未接种过疫苗者 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 中有一项或一项以上阳性,即为 HBV 感染;已接种过乙肝疫苗者,除了单项抗-HBs 阳性不属于 HBV 感染,其他指标一项或一项以上阳性即为 HBV 感染。本文免疫史不详也按照未免疫组的标准计算。

4. 统计学分析:资料整理后录入计算机,用 SPSS 11.0 软件进行数据处理分析。

结果

1. HBV 感染状况与乙肝疫苗免疫史:经检测 4686 名对象的 HBV 感染指标,平均 HBsAg 阳性率为 7.5% (95% CI: 6.9~8.4),抗-HBs 阳性率为 44.5% (95% CI: 42.8~45.6),抗-HBc 阳性率为 47.8% (95% CI: 46.0~48.8);0~19 岁组的乙肝疫苗免疫率为 85.9%,≥20 岁组的仅为 3.7%;两组 HBsAg 阳性率分别为 2.4% 和 10.5%,各项 HBV 感染指标均显著低于 ≥20 岁组(表 1)。

表1 2005 年隆安县人群乙肝疫苗免疫史与 HBV 感染标志结果分析

年龄(岁)	人数	接种率(%)	HBsAg	抗-HBs	抗-HBc
0~19	1763	85.9	42(2.4)	598(33.9)	166(9.4)
≥20	2923	3.7	308(10.5)	1487(50.9)	2069(70.8)
合计	4686	33.0	350(7.5)	2085(44.5)	2240(47.8)
χ ² 值			105.8168	127.9755	1660.1292
P 值			<0.00	<0.00	<0.00

注:括号外数据为阳性例数,括号内数据为阳性率(%)

2. 乙肝疫苗免疫组和未免疫组的 HBV 感染率比较:HBV 总感染率为 48.7%,其中乙肝疫苗免疫组的 HBsAg 阳性率为 2.8%,抗-HBc 阳性率为 12.0%,HBV 感染率为 12.5%,均显著低于未免疫组和不详组(表 2)。

表2 2005 年隆安县不同免疫状况人群 HBV 感染情况分析

免疫状况	人数	HBsAg	抗-HBc	HBV 感染
免疫	1628	46(2.8)	195(12.0)	203(12.5)
未免	2807	288(10.2)	1958(69.8)	1998(71.2)
不详	251	16(6.4)	87(34.5)	82(32.7)
合计	4686	350(7.5)	2240(47.8)	2283(48.7)
χ ² 值		82.9038	121.7666	1396.8002
P 值		<0.00	<0.00	<0.00

注:括号外数据为阳性例数,括号内数据为阳性率(%)

3. HBV 感染状况年龄和性别分析:男性 2290 例,女性 2396 例,男性平均 HBsAg 阳性率(8.5%)比女性(6.5%)高,差异有统计学意义(χ² = 6.4700, P < 0.05)。为了排除年龄混杂因素的影响,将性别和年龄进行综合比较,发现在 30~岁、40~岁年龄组男性的 HBsAg 阳性率比女性高(χ² = 10.0315 和 4.7099, P < 0.05);而 0~岁组为女性比男性高(χ² = 6.9068, P < 0.00),抗-HBs 和抗-HBc 水平的性别差异无统计学意义(表 3)。

表3 2005 年隆安县调查人群 HBV 感染状况性别分布

年龄组 (岁)	调查人数		HBsAg		抗-HBs		抗-HBc	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
0~	357	262	0(0.0) ^a	5(1.9) ^a	185(51.7)	145(55.3)	15(4.2)	12(4.6)
10~	634	509	24(3.8)	13(2.6)	153(24.1)	115(22.6)	85(13.4)	57(11.2)
20~	167	157	32(19.2)	20(12.7)	75(44.9)	79(50.3)	113(67.7)	106(67.5)
30~	315	385	56(17.8) ^a	37(9.6) ^a	150(47.6)	190(49.4)	240(76.2)	256(66.5)
40~	290	364	45(15.5) ^a	36(9.9) ^a	142(49.0)	187(51.4)	208(71.7)	260(71.4)
50~	274	369	25(9.1)	23(6.2)	152(55.5)	210(56.9)	194(70.8)	265(71.8)
60~	253	350	12(4.7)	22(6.3)	130(51.4)	172(49.1)	176(69.6)	253(72.3)
合计	2290	2396	194(8.5) ^a	156(6.5) ^a	1001(43.7)	1109(46.3)	1031(45.0)	1209(50.5)

注:括号外数据为阳性例数,括号内数据为阳性率(%);^a两样本率差异有统计学意义

4. HBV 感染状况年龄分布:①HBsAg:0~10 岁儿童的 HBsAg 阳性率低于 1.5%,0~15 岁人群低于 2.6%,16~19 岁人群在 6.8%~8.2% 之间,20~、25~、30~ 岁组人群的 HBsAg 阳性率较高,达 13.6%~17.7%,形成高峰段。②抗-HBs:0~19 岁人群的抗-HBs 阳性率随着年龄增加而明显下降,从 0~ 岁组的 81.0% 下降到 18~ 岁组的 26.8%,而 20 岁以上人群的抗-HBs 水平随年龄增长而升高。③抗-HBc:0~19 岁人群的抗-HBc 阳性率处于很低水平,10 岁以下低于 7.5%,18 岁以下低于 26.8%,而 ≥20 岁抗-HBc 阳性率显著上升到 60% 以上,并维持高水平至 75~ 岁组(表 4)。

表4 2005 年隆安县调查人群 HBV 感染状况不同年龄分布

年龄组(岁)	人数	HBsAg	抗-HBs	抗-HBc
0~	79	1(1.3)	64(81.0)	4(5.1)
2~	145	1(0.7)	83(57.2)	4(2.8)
4~	124	0(0)	84(67.7)	4(3.2)
6~	133	2(1.5)	53(39.8)	10(7.5)
8~	140	1(0.7)	46(32.9)	5(3.6)
10~	172	1(0.6)	52(30.2)	12(7.0)
12~	313	8(2.6)	72(23.0)	31(9.9)
14~	356	6(1.7)	78(21.9)	35(9.8)
16~	205	14(6.8)	40(19.5)	38(18.5)
18~	97	8(8.2)	26(26.8)	26(26.8)
20~	132	18(13.6)	62(47.0)	80(60.6)
25~	192	34(17.7)	92(47.9)	140(72.9)
30~	323	50(15.5)	156(48.3)	236(73.1)
35~	377	43(11.4)	184(48.8)	260(69.0)
40~	379	58(15.3)	186(49.1)	274(72.3)
45~	273	23(8.4)	143(52.4)	193(70.7)
50~	362	25(6.9)	207(57.2)	258(71.3)
55~	281	23(8.2)	155(55.2)	201(71.5)
60~	221	16(7.2)	108(48.9)	155(70.1)
65~	165	10(6.1)	83(50.3)	119(72.1)
70~	115	4(3.5)	55(47.8)	83(72.2)
75~	103	4(3.9)	56(54.4)	72(69.9)
合计	4686	350(7.5)	2085(44.5)	2240(47.8)

注:括号外数据为阳性例数,括号内数据为阳性率(%)

讨 论

隆安县是乙肝疫苗长期免疫地区,乙肝疫苗接种形成的免疫屏障有良好的保护作用。以往免疫效果研究对象只针对免疫人群,本研究通过调查以家庭户为单位的整体人群,以了解 HBV 感染状况的现状及其变化趋势。1985 年人群本底调查得到平均 HBsAg 阳性率为 16.9%^[2],1992 年全国病毒性肝炎调查数据显示广西地区平均 HBsAg 阳性率为 13.98%^[3],本次调查 HBsAg 阳性率已下降至 7.5%,而实际下降比重主要集中在 0~19 岁人群(仅为 2.4%)。既往资料显示,母婴传播未得到阻断之前,人群在幼儿时期就已开始出现 HBsAg 的高携带率,5~9 岁即达到 18%~21% 的高峰^[2]。说明 0~19 岁人群的 HBsAg 阳性率已显著下降。鉴于隆安县已在 1986 年开始新生儿乙肝疫苗免疫,本次调查 16~19 岁人群(1986-1988 年出生)的 HBsAg 阳性率在 6.8%~8.2% 之间,据免疫人群的感染率来推算应属偏高,而在 1994 年乙肝疫苗长期免疫效果调查中也发现该年限出生的人群感染率稍高^[4],可能的原因是 1986-1988 年隆安县初步启动乙肝疫苗普种,其实际接种率、及时率和全程接种率均不稳定所致,具体原因需深入探讨。

抗-HBs 阳性率的年龄分布呈现显著变化,0~19 岁人群的抗体水平随着年龄而呈梯度下降;而 ≥20 岁人群的抗-HBs 水平处在 50% 左右(表 2);提示,约有 50% 的未免疫人群通过自然感染产生抗-HBs。0~19 岁人群有 85.9% 接种过乙肝疫苗,本研究发现该人群的抗-HBs 水平随着年龄的增长呈明显下降趋势,说明随着时间的推移,乙肝疫苗免疫人群体内的抗-HBs 水平逐渐下降,但是疫苗保护效果未发现显著下降,与 1994、2000、2005 年当地开展的免疫效果观察结果一致^[1,4]。

本次调查发现 0~19 岁人群的抗-HBs 水平随年龄增长呈现急剧下降的趋势,而 ≥20 岁人群维持在 50% 左右;抗-HBc 是 0~19 岁人群处于低水平缓慢上升,而 ≥20 岁人群急剧上升至 65% 以上,由于自然人群中存在广泛的 HBV 既往和反复感染,人群抗-HBs 和抗-HBc 水平均随年龄的增长而增高。本次调查发现 0~19 岁和 ≥20 岁的反差变化趋势体现出乙肝疫苗免疫的良好效果。

多数资料报道男性 HBV 感染率高于女性^[2],本次调查男性平均 HBsAg 阳性率比女性高,进一步通过年龄与性别综合分析,发现主要是 30~50 岁的男性 HBsAg 阳性率高于女性,0~19 岁人群的该率无显著性别差异,但是 0~10 岁儿童则为女童显著高于男童,0~10 岁组的 5 例 HBsAg 阳性者均为女童,其中 3 例未接种乙肝疫苗。某些因素导致男童可能比女童容易得到免疫和较好的医疗卫生条件,说明乙肝疫苗免疫使 HBV 感染性别分布发生一定程度改变。进一步将调查人群分为乙肝疫苗免疫组、未免疫组和不详组,发现免疫组的 HBsAg 和抗-HBc 阳性率以及 HBV 总感染率均大幅度低于未免疫组,整体人群的 HBV 总感染率为 48.7%,比 1985 年本底值 75.5% 大幅度下降,下降比重仍集中在 19 岁以下人群。

乙肝疫苗免疫预防已取得良好效果,免疫人群的感染率大幅度下降^[5,6],本研究以详实数据证实

了这一现象,同时发现 HBV 感染的年龄高峰已向后推移近 20 年,但整体人群的 HBV 感染率仍然较高,其中 20~45 岁组的 HBsAg 阳性率处于最高峰(表 3),而该组人群正处于育龄期,是 HBV 垂直传播的重点防控人群。因此,进一步提高新生儿乙肝疫苗覆盖率、首针及时接种率和全程接种率,加强查漏补种工作和高危人群免疫,才能使整体人群的 HBV 感染率下降。

参 考 文 献

[1] 沈立萍,杨进业,莫兆军,等.乙型肝炎血源疫苗免疫后 16-18 年的长期免疫效果定群研究.实用预防医学,2006,13(6):1045-1048.

[2] 丁正荣,李荣成,李一飞,等.广西 HBV 感染标志分布的研究.肝炎防治研究,1985,3(1):10-21.

[3] 杨进业,李荣成,王树声,等.广西壮族自治区病毒性肝炎血清流行病学调查//中国病毒性肝炎血清流行病学调查.下卷.北京:科学技术文献出版社,1996:151-160.

[4] 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(3):5-7.

[5] Chen CJ, Wang LY, Yu MW, et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15 Suppl: S3-6.

[6] Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. Semin Liver Dis, 2003, 23(1): 39-46.

(收稿日期:2006-11-22)

(本文编辑:尹廉)

· 书 讯 ·

《伤害流行病学现场研究方法》现已出版发行

由王声湧教授和林汉生副教授主编的《伤害流行病学现场研究方法》一书,已在近日由人民卫生出版社出版发行,全书共 57.8 万字,每册定价 43 元。本书编写的宗旨是:重在实用,贵在评价,书中每一章节在介绍具体方法的同时刻意讲述如何应用及其注意的要点,不仅方便读者使用,且说明其实际应用价值和如何评价。目的在于帮助读者在实践中自我提高,为开展伤害调查研究、实施干预措施和创建安全社区工作提供具体帮助,诸如资料收集、量表或调查表选用、方案拟订和效果评价等方法。这些方法对其他领域相关流行病学工作和公共卫生工作也十分实用。

全书共分八章。第一章和第二章是伤害的定性研究和定量研究方法,特别介绍“二手”资料来源和应用;第三章是突发伤害事件的现场研究方法,阐述突发伤害事件在发生之前应该做什么和社区应急管理预案;第四章是伤害的疾病负担与经济学研究,介绍如何从社会的角度说明伤害的严重性和危害程度;第五章是自杀和自杀干预的研究方法,推荐大量的调查问卷;第六章是伤害的行为学研究方法;第七章是创建安全社区的基本步骤与方法;第八章介绍了伤害的监测方法。

征订方式:人民卫生出版社发行部,北京丰台方庄芳群园三区 3 号楼(100078) 联系人:范和水,电话:010-67617367,开户银行:中国农业银行北京先农坛支行(账号 200101040001103)

邮购方式:北京瑞康图书综合经营部,北京丰台方庄芳群园三区 3 号楼(100078) 联系人:王丽宏,电话:010-67605754。从邮局汇购书款及 15% 邮资(共 49.5 元),款到 7 日内发货;开户银行:中国农业银行北京先农坛支行(账号 200101040001467)

业务邮箱: fhy@pmph.com.cn