

## · 现场调查 ·

## 2789例10岁以上儿童重组乙型肝炎疫苗加强免疫效果评价

陈永弟 梁晓峰 姚军 崔富强 李倩 蒋征刚 王富珍 方春福  
陈荣富 苏美芳 郑小华

**【摘要】** 目的 比较不同重组乙型肝炎(乙肝)疫苗加强免疫效果。方法 选择1周岁内完成血源乙肝疫苗基础免疫的10岁以上儿童2789例,分别接种4种国内常用的不同重组乙肝疫苗,分为A、B、C、D 4组,采集血清,使用化学发光法检测HBsAg、抗-HBs、抗-HBc,仅抗-HBs阳性者接种1剂次、抗-HBs阴性者接种3剂次相应疫苗,免疫1个月后采血检测抗-HBs。结果 加强免疫前、免疫1剂次及3剂次后A、B、C、D 4组抗-HBs阳性率分别为36.43%、37.59%、42.91%、46.46%;89.20%、91.52%、90.96%、85.45%;99.12%、99.47%、98.87%、98.85%;加强免疫前、免疫1剂次及3剂次后两组之间抗-HBs阳性率差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。抗-HBs阴性者加强免疫1剂次、3剂次后,抗-HBs阳转率分别为83.01%、86.41%、84.16%、72.82%;98.62%、99.16%、98.03%、97.84%;与抗-HBs阳性者加强免疫1剂次相比,4组抗-HBs阳转率差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。抗-HBs阳性者加强免疫1剂次后几何平均滴度(GMT)分别为2853.21、6254.23、3581.40、3021.32 mIU/ml。抗-HBs阴性者加强免疫1剂次、3剂次后4组GMT分别为273.08、648.52、387.87、245.36 mIU/ml;632.30、2341.14、563.97、394.08 mIU/ml。结论 采用上述4种重组乙肝疫苗对抗-HBs阳性的10岁以上儿童加强免疫1剂次、对抗-HBs阴性的10岁以上儿童加强免疫3剂次,免疫效果良好。

**【关键词】** 乙型肝炎疫苗;加强免疫

**Evaluation on the efficacy of recombinant hepatitis B vaccine booster immunization in 2789 children aged over 10 years** CHEN Yong-di<sup>1</sup>, LIANG Xiao-feng<sup>2</sup>, YAO Jun<sup>1</sup>, CUI Fu-qiang<sup>2</sup>, LI Qian<sup>1</sup>, JIANG Zheng-gang<sup>1</sup>, WANG Fu-zhen<sup>3</sup>, FANG Chun-fu<sup>3</sup>, CHEN Rong-fu<sup>4</sup>, SU Mei-fang<sup>5</sup>, ZHENG Xiao-hua<sup>6</sup>. 1 Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; 2 Chinese Center for Disease Control and Prevention; 3 Quzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention in Zhejiang Province; 4 Lishui Municipal Center for Disease Control and Prevention; 5 Yuhuan County Center for Disease Control and Prevention; 6 Xianju County Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: YAO Jun, Email: JYAO@cdc.zj.cn

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2008ZX10002-001).

**【Abstract】 Objective** To study the efficiency of booster immunization with different recombinant hepatitis B vaccines. **Methods** 2789 children aged over 10 years who had completed the basic immunization of hepatitis B vaccine under 1 year old were selected. All the sampled children were classified into four groups (A, B, C and D) and immunized with different hepatitis B vaccines produced by different companies respectively. Before booster immunization, their blood plasma specimens were detected for hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg), antibodies to HBV surface antigen (anti-HBs) and antibodies to HBV core antigen (anti-HBc) by chemiluminescence. In each group, the anti-HBs positive children were immunized with one dosage and anti-HBs negative children were immunized three dosages of the same vaccine. Their blood specimens were collected again after 1 month, and detected for anti-HBs. **Results** The anti-HBs positive rates of A, B, C and D

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.03.011

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2008ZX10002-001)

作者单位:310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心(陈永弟、姚军、李倩、蒋征刚);中国疾病预防控制中心(梁晓峰、崔富强、王富珍);浙江省衢州市疾病预防控制中心(方春福);丽水市疾病预防控制中心(陈荣富);玉环县疾病预防控制中心(苏美芳);仙居县疾病预防控制中心(郑小华)  
通信作者:姚军, Email: JYAO@cdc.zj.cn

group were 36.43%, 37.59%, 42.91% and 46.46% respectively before immunization while 89.20%, 91.52%, 90.96% and 85.45% respectively after immunization with one dosage, 99.12%, 99.47%, 98.87% and 98.85% respectively after immunization with three dosages. The differences of anti-HBs positive rates in the four respective groups showed statistical significances between any two rates of pre-immunization, post-immunization with one dosage and post-immunization with three dosages (all  $P < 0.05$ ). The anti-HBs positive conversion rates of four groups were 83.01%, 86.41%, 84.16% and 72.82% respectively after immunization with one dosage. The anti-HBs positive conversion rate of four groups were 98.62%, 99.16%, 98.03% and 97.84% respectively after immunization with three dosages and the difference of positive conversion rates in each group showed statistical significances between booster immunization with one dosage and booster immunization with three dosages. The average GMTs in anti-HBs positive children in the four groups were 2853.21, 6254.23, 3581.40 and 3021.32 mIU/ml respectively after immunization with one dosage. The average GMTs of anti-HBs negative children in the four groups were 273.08, 648.52, 387.87 and 245.36 mIU/ml respectively after immunization with one dosage, and were 632.30, 2341.14, 563.97 and 394.08 mIU/ml respectively after immunization with three dosages. **Conclusion** Our data showed that it would be suitable to anyone to use the four vaccines for anti-HBs positive children aged over 10 years with one dosage and for anti-HBs negative children aged over 10 years with three dosage booster immunization.

**【Key words】** Hepatitis B vaccine; Booster immunization

乙肝疫苗免疫是阻断 HBV 传播的最有效手段,乙肝疫苗注射后抗体滴度随时间延长而下降甚至消失<sup>[1-3]</sup>。对是否需要、何时及如何进行加强免疫一直存在争议<sup>[2,4,5]</sup>。本研究采用 4 种国内常用的不同重组乙肝疫苗对 1 周岁内完成血源乙肝疫苗基础免疫的 >10 岁儿童进行加强免疫,比较其免疫效果。

### 对象与方法

1. 研究对象:2009 年 8 月,在浙江省庆元、玉环、仙居、龙泉、常山、开化 6 个县(市)多个学校选择 1 周岁内完成血源乙肝疫苗基础免疫且未加强免疫过 >10 岁儿童作为研究对象。

2. 研究方法:各调查点所有符合条件的研究对象,按年级分层以班级为单位随机分 4 组,免疫前采集静脉血 3 ml,检测 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc,剔除 HBsAg 和(或)抗-HBc 阳性者后,分别对抗-HBs 阳性者接种 1 剂次、抗-HBs 阴性者接种 3 剂次下列疫苗(疫苗接种剂量按照操作说明书进行):5  $\mu$ g 深圳康泰生物制品股份有限公司生产的乙肝疫苗-Y,批号为 20071223(1-9)(A 组);10  $\mu$ g 大连汉信生物制药有限公司生产的乙肝疫苗-Y,批号为 20090309(01-06)(B 组);20  $\mu$ g 华北制药集团有限责任公司生产的乙肝疫苗(CHO),批号为 200802A21(01-05)(C 组);北京科兴生物制品有限公司生产的 HepAB(含乙肝疫苗 5  $\mu$ g),批号为 2009040302(D 组),免疫 1 个月后采血检测抗-HBs。

3. 标本采集与检测:采集研究对象静脉血 3 ml,分离血清,-70  $^{\circ}$ C 保存备用。HBsAg、抗-HBc、抗-HBs 的检测由杭州市艾迪康医学检验中心完

成。使用化学发光法检测 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc。HBsAg、抗-HBs 检测结果不相符者,重新检测;标本抗-HBs  $\geq 1000$  mIU/ml 者稀释检测,标本抗-HBs  $\geq 15\ 000$  mIU/ml 者不再检测。本研究通过浙江省疾病预防控制中心伦理委员会的审查,并经研究对象或其监护人同意且在知情同意书上签名。

4. 仪器与试剂:应用美国 Abbott 公司 Architect i2000 化学发光仪,HBsAg 检测试剂批号为 70318HN00, S/N  $\geq 0.05$  判为阳性;抗-HBs 检测试剂批号为 75684M100,  $\geq 10$  mIU/ml 判为阳性;抗-HBc 检测试剂批号为 72448M100,  $\geq 1$  mIU/ml 判为阳性。

5. 统计学分析:采用 EpiData 软件建立数据库,运用 SPSS 13.0 软件和 Excel 进行统计学处理,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $t$  或  $F$  检验,研究结果判定中, $P$  值取双侧概率, $\alpha$  为 0.05。

### 结 果

1. 一般情况:加强免疫前共调查 3035 例儿童,男性抗-HBs 阳性率为 41.59% (623/1498),女性抗-HBs 阳性率为 40.73% (626/1537);男女抗-HBs 阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.262, P = 0.608$ )。剔除 HBsAg 及抗-HBc 阳性 191 例;失访 171 例,失访率 5.64%,其中加强免疫后第一次采血失访 55 例,第二次采血失访 116 例。失访的 171 例儿童中,4 组疫苗免疫儿童加强免疫前抗-HBs 阳性率分别为 45.16% (28/62)、41.67% (20/48)、41.67% (15/36)、40.00% (10/25),4 组间差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.265, P = 0.967$ )。仅抗-HBs 阳性或阴性的 2789 例 >10 岁儿童作为加强免疫对象。其中 A 组儿童 722 例,平均年龄为 (12.91  $\pm$  1.32) 岁;B 组儿童 790 例,平均年龄

为(13.23 ± 1.18)岁; C 组儿童 741 例, 平均年龄为(13.40 ± 1.43)岁; D 组儿童 536 例, 平均年龄为(12.83 ± 0.92)岁, 4 组研究对象年龄相近。

2. 加强免疫前后抗-HBs 阳性率、GMT 水平和阳转率比较: 加强免疫前, 各疫苗组儿童抗-HBs 平均阳性率为 40.85%, 抗-HBs GMT 平均为 69.64 mIU/ml, 4 组儿童抗-HBs 阳性率差异有统计学意义( $\chi^2=17.423, P=0.001$ )、GMT 水平差异无统计学意义( $F=1.180, P>0.05$ ); 加强免疫 1 剂次、3 剂次后, 各组儿童抗-HBs 平均阳性率为 89.28%、99.10%, 抗-HBs GMT 平均为 1076.60、895.48.60 mIU/ml, 4 组间抗-HBs GMT 水平差异有统计学意义( $F=23.788 \sim 106.329, P<0.05$ )。各组儿童加强免疫前、免疫 1 剂次及 3 剂次后, 抗-HBs 阳性率差异均有统计学意义( $\chi^2=46.260 \sim 681.584, P<0.05$ )。与加强免疫前相比, 抗-HBs GMT 平均上升 10 倍左右(表 1)。

加强免疫 1 剂次、3 剂次后, 4 组儿童抗-HBs 阳转率分别为 83.01%、86.41%、84.16%、72.82% 及 98.62%、99.16%、98.03%、97.84%; 加强免疫 3 剂次与

1 剂次相比, 4 组抗-HBs 阳转率差异均有统计学意义( $\chi^2=48.425 \sim 69.840, P<0.05$ )。加强免疫 1 剂次后, 各疫苗组儿童抗-HBs 阳转率差异有统计学意义( $\chi^2=24.782, P<0.05$ )、A 与 D 组、B 与 D 组、C 与 D 组儿童抗-HBs 阳转率差异有统计学意义( $\chi^2=11.074 \sim 21.129, P<0.05$ )、A 与 B 组、A 与 C 组、B 与 C 组儿童抗-HBs 阳转率差异无统计学意义( $\chi^2=0.213 \sim 2.132, P>0.05$ ); 加强免疫 3 剂次后, 各疫苗组儿童抗-HBs 阳转率均接近 100%。

3. 抗-HBs 阳性者加强免疫 1 剂次后 GMT 水平比较: 抗-HBs 阳性者加强免疫 1 剂次后, 4 组抗-HBs 的 GMT 水平分别为 2853.21、6254.23、3581.40、3021.32 mIU/ml, 4 组间抗-HBs GMT 差异有统计学意义( $F=24.133, P<0.001$ )。

4. 抗-HBs 阴性者加强免疫 1 剂次、3 剂次后 GMT 水平比较: 抗-HBs 阴性者加强免疫 1 剂次、3 剂次后, 平均 GMT 水平增加至 384.93、837.68 mIU/ml, 4 组间抗-HBs GMT 差异均有统计学意义( $F=25.587 \sim 114.586, P<0.001$ )(表 2)。

表 1 不同重组乙肝疫苗加强免疫前后抗-HBs 阳性率及 GMT 水平( $\bar{x} \pm s$ , mIU/ml)比较

疫苗组	总人数*	免疫前			免疫 1 剂次后			免疫 3 剂次后		
		阳性例数	阳性率(%)	GMT	阳性例数	阳性率(%)	GMT	阳性例数	阳性率(%)	GMT
A	722(682)	263	36.43	65.90 ± 4.28	644	89.20	711.96 ± 6.46	676	99.12	657.73 ± 4.89
B	790(761)	297	37.59	67.45 ± 4.29	723	91.52	1645.29 ± 6.65	757	99.47	2043.79 ± 4.52
C	741(709)	318	42.91	66.60 ± 4.08	674	90.96	1107.02 ± 6.10	701	98.87	756.39 ± 4.50
D	536(521)	249	46.46	81.19 ± 4.78	458	85.45	960.76 ± 6.46	515	98.85	502.31 ± 5.21

注: \* 括号外数据为加强免疫前和免疫 1 剂次后的总人数

表 2 抗-HBs 阴性者加强免疫 1 剂次、3 剂次后抗-HBs 阳性者 GMT ( $\bar{x} \pm s$ , mIU/ml)比较

疫苗组	1 剂次		3 剂次	
	阳性例数	GMT	阳性例数	GMT
A	381	273.08 ± 4.69	432	632.30 ± 4.74
B	426	648.52 ± 5.86	471	2341.14 ± 4.12
C	356	387.87 ± 5.04	398	563.97 ± 4.05
D	209	245.36 ± 4.40	272	394.08 ± 5.09

### 讨 论

抗-HBs 滴度会随着免疫后间隔时间延长而下降甚至消失<sup>[1-3]</sup>。本研究结果显示, 儿童完成血源乙肝疫苗基础免疫 10 年以后, 抗-HBs 阳性率及其 GMT 水平均降至较低水平, 与夏国良等<sup>[2]</sup>及马景臣等<sup>[6]</sup>报道结果相近, 低于龚晓红等<sup>[1]</sup>报道的结果。而加强免疫上述 4 组疫苗 1 剂次后抗-HBs 阳性率水平均上升至 85.45% 以上, 加强免疫 3 剂次后抗-HBs 阳性率上升至高水平(98.85% 以上), 其 GMT 上升 10 倍左右, 提示上述 4 种疫苗加强免疫效果尚可。

阳转率是衡量疫苗加强免疫效果的重要指标之一。本研究结果显示, 加强免疫 1 剂次乙肝疫苗后, A、B、C 3 组抗-HBs 阳转率均达 84% 以上, 且明显高于 D 组, 略低于李阳桦等<sup>[7]</sup>报道的结果, 具体原因有待进一步研究; 而加强免疫 3 剂次乙肝疫苗后, 4 组抗-HBs 阳转率均达较高水平。

一般情况下, 适宜剂量的免疫接种可使机体产生适宜程度的免疫反应, 剂量过大或过小, 均不能产生理想的免疫效果<sup>[8]</sup>。而抗-HBs 滴度高低与免疫保护持久性有关, 本研究结果表明, 抗-HBs 阴性者加强免疫 1 剂次后, 仅 B 组抗-HBs GMT 水平 > 500 mIU/ml, 呈强阳性<sup>[9]</sup>, 其余 3 种均 < 500 mIU/ml; 而抗-HBs 阴性者加强免疫 3 剂次后, 除 D 组外, 其余 3 种抗-HBs GMT 呈强阳性。抗-HBs 阳性者加强免疫 1 剂次后 4 组抗-HBs GMT 水平均呈强阳性, 均 > 2800 mIU/ml。结合阳性率、阳转率、抗-HBs GMT 等指标综合分析显示, 上述 4 种乙肝疫苗对抗-HBs 阳性者加强免疫 1 剂次、对抗-HBs 阴性者

加强免疫 3 剂次均能获得良好的免疫效果。

[感谢玉环、仙居、庆元、龙泉、开化、常山市(县)疾病预防控制中心及相关人员的帮助]

参 考 文 献

[1] Gong XH, Wang FZ, Li H, et al. Observation on effects of hepatitis B vaccine immunization for 12 years in children in Beijing. Chin J Prev Med, 2005, 39(4): 265-268. (in Chinese)  
 龚晓红, 王富珍, 李辉, 等. 北京市儿童乙型肝炎疫苗接种 12 年后免疫效果观察. 中华预防医学杂志, 2005, 39(4): 265-268.

[2] Xia GL, Jia ZY, Yan TQ, et al. Long-term effect and persistence of Chinese infants after receiving only active plasma-derived hepatitis B vaccine. Chin J Experiment Clin Virol, 2002, 16(2): 146-149. (in Chinese)  
 夏国良, 贾志远, 颜天强, 等. 新生儿单纯乙型肝炎血源疫苗的免疫持久性和远期保护效果. 中华实验和临床病毒学杂志, 2002, 16(2): 146-149.

[3] Jiang RG. Analysis on statue of HBV infection and anti-HBs in 2668 preschool children. J Chin Modern Pediatrics, 2005, 2(11): 1053-1054. (in Chinese)  
 蒋汝刚. 2668 例学龄前儿童感染 HBV 感染及抗-HBs 获得状态分析. 中华现代儿科杂志, 2005, 2(11): 1053-1054.

[4] Yang QH. Study on effect of supplementary immunization for genetic engineering hepatitis B vaccine. J Prev Med Inform, 2005, 21(2): 1871. (in Chinese)  
 阳清华. 基因工程乙肝疫苗加强接种的免疫效果探讨. 预防医学情报杂志, 2005, 21(2): 1871.

[5] Yuan JD, Yu WL, Cai WY, et al. Observations on the long term immune effect in healthy children inoculating HB vaccine and

effect of a booster dose. Chin J Prev Med, 1992, 26(6): 325-327. (in Chinese)  
 袁俭道, 于万龙, 蔡维一, 等. 国产乙型肝炎疫苗儿童免后远期效果及加强接种的研究. 中华预防医学杂志, 1992, 26(6): 325-327.

[6] Ma JC, Liu HB, Zhang YL, et al. A 14-years survey for hepatitis B vaccine immune efficacy in newborns in rural area after universal immunization. Chin J Vacc Immuniz, 2003, 9(3): 133-135. (in Chinese)  
 马景臣, 刘洪斌, 张英林, 等. 新生儿血源乙型肝炎疫苗免疫后 14 年效果评价. 中国计划免疫, 2003, 9(3): 133-135.

[7] Li YH, Li H, Gong XH, et al. Study on reminescent responson of hepatitis B vaccine booster immunization in 3-12 years-old children of Beijing. Chin J Public Health, 2006, 22(3): 313-314. (in Chinese)  
 李阳桦, 李辉, 龚晓红, 等. 北京市乙肝疫苗初免疫后 3~12 岁儿童加强免疫观察. 中国公共卫生, 2006, 22(3): 313-314.

[8] Ze WY. Vaccination and immunology. 2nd ed. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Literature Press, 2001: 64. (in Chinese)  
 违文远. 计划免疫学. 2 版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001: 64.

[9] Zhang Y, Wang F, Ma JC, et al. Establishment of hepatitis B virus marker panels. Chin J Vacc Immuniz, 2009, 15(5): 385-387. (in Chinese)  
 张勇, 王锋, 马景臣, 等. 乙型肝炎病毒标志参比系统的建立. 中国计划免疫, 2009, 15(5): 385-387.

(收稿日期: 2010-11-04)

(本文编辑: 万玉立)

· 消息 ·

第六届全国中青年流行病学工作者学术会议征文通知

由中华预防医学会流行病学分会主办, 中青年学组承办的“第六届全国中青年流行病学工作者学术会议暨《中华流行病学杂志》创刊 30 周年纪念会”, 拟定于 2011 年 7-8 月在内蒙古举行。这是我国流行病学界又一次难得的学术盛会, 届时同行们将就我国流行病学各领域中的研究成果和进展作广泛交流及深入讨论, 会议将邀请国内外流行病学界知名专家作专题报告。欢迎从事流行病学和疾病预防控制的广大同行踊跃投稿和积极参会。会议有关征文内容通知如下:

1. 征文内容: 流行病学、疾病预防控制领域的科研成果与防治实践经验; 流行病学教学的研究成果与经验交流; 国内外流行病学研究进展等。
2. 征文要求: ①文稿不应涉及版权问题, 未在国内公开发表; ②论著、综述类文章字数一般不超过 4000 字(含图表、摘要、参考文献等); ③论著需附中文摘要, 包括目的、方法、结果(应给出主要数据)、结论四部分; ④作者姓名在文题下按序依次排列, 同时脚注作者单位全称及邮政编码, 如集体署名文章需明确对该文的负责人(通信作者); ⑤参考文献依《中华流行病学杂志》的稿约格式按引用顺序列于文末; ⑥来稿用 word 软件编辑。务请在全文和摘要首页注册作者姓名、单位、通信地址和邮编、联系电话及 Email。
3. 一律采用电子版投稿。文稿以附件形式发至: epidemiology7@yahoo.com.cn 请在电子邮件中注明“全国中青年流行病学会议征文”字样。《中华流行病学杂志》编辑部查询电话: 010-58900730。
4. 截稿日期: 2011 年 5 月 31 日。