

· 疾病控制 ·

早产儿和足月儿乙型肝炎疫苗初次免疫和再次免疫抗体应答配对分析

刘甲野 颜丙玉 张丽 徐爱强 吕静静 冯艺 龚晓红
崔富强 梁晓峰 李波 陈德颖 吉秀兰 陈士玉

【关键词】 早产儿; 乙型肝炎疫苗; 抗体应答

Matching study on antibody response between preterm and full-term infants after primary immunization and revaccination of hepatitis B LIU Jia-ye¹, YAN Bing-yu¹, ZHANG Li¹, XU Ai-qiang¹, LV Jing-jing¹, FENG Yi¹, GONG Xiao-hong², CUI Fu-qiang², LIANG Xiao-feng², LI Bo³, CHEN De-ying⁴, JI Xiu-lan⁵, CHEN Shi-yu⁶. 1 Shandong Provincial Key Laboratory of Infectious Disease Control and Prevention, Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China; 2 Chinese Center for Disease Control and Prevention; 3 Yantai Center for Disease Control and Prevention; 4 Weihai Center for Disease Control and Prevention; 5 Shouguang Center for Disease Control and Prevention; 6 Zhangqiu Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: ZHANG Li, Email: zl9127@163.com

This work was supported by grants from the National Science and technology Major Project of China (No. 2008ZX10002-001, 2009ZX10002-028).

【Key words】 Preterm infants; Hepatitis B vaccine; Antibody response

早产儿作为一类特殊群体,其T、B细胞功能发育未成熟的问题比较突出^[1]。早产儿乙型肝炎(乙肝)疫苗(HepB)免疫效果一直以来备受关注,虽然国内外已开展一些相关研究^[2,3],但仍存在很大争议。本研究通过配对研究方法,对早产儿和足月儿HepB初次免疫和低、无应答者再次免疫后的抗体应答进行观察。

1. 对象与方法:

(1)研究对象:在山东省济南、潍坊、烟台、威海4市部分乡镇选取“使用5 μg重组HepB(酵母)、按照常规程序

(0-1-6)完成初次免疫”的7~12月龄婴儿,将其中“妊娠<37周”分娩的婴儿作为早产儿组,同时从中按1:1比例随机选择性别、月龄、居住乡镇相同的“妊娠≥37周”分娩的婴儿作为足月儿组。

(2)问卷调查:由经过统一培训的县级疾病预防控制中心专业人员作为调查员,使用统一调查问卷,通过询问研究对象的监护人获得其出生日期、性别、出生体重、孕周、胎次、父母体内HBsAg等信息;通过查阅预防接种记录获取其HepB接种史。

(3)标本采集和检测:在问卷调查同时对所有研究对象采集初次免疫后静脉血标本3 ml,分离血清后冷冻保存,采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)(美国雅培公司试剂及ARCHITECT-i2000免疫发光检测仪)定量检测抗-HBs;抗-HBs<10 mIU/ml者采用同样方法检测HBsAg,HBsAg阴性者采用巢式PCR方法检测HBV DNA。对初次免疫低、无应答婴儿按照0-1-6程序使用初次免疫同种HepB进行3剂次再次免疫,并分别于第1剂和第3剂再次免疫后1个月采集静脉血标本,检测抗-HBs;检测方法同初次免疫。

(4)统计学分析:采用SPSS 13.0软件,不同组间应答率比较采用配对 χ^2 检验或Fisher确切概率法;不同组间抗-HBs几何平均浓度(GMC)比较采用配对 t 检验。低出生体重为<2500 g,正常出生体重为≥2500 g。初次免疫后血清学检测抗-HBs<10 mIU/ml且HBsAg、HBV DNA均阴性判断为无应答,10 mIU/ml≤抗-HBs<100 mIU/ml判断为低应答,100 mIU/ml≤抗-HBs<1000 mIU/ml判定为正常应答,抗-HBs≥1000 mIU/ml判定为正常高应答。抗体阳转为抗-HBs≥10 mIU/ml。

2. 结果:

(1)一般情况:共调查175对婴儿。早产儿组和足月儿组在胎次、分娩方式、产程损伤、母亲分娩前HBsAg状态 and 父亲HBsAg状态等差异均无统计学意义($P>0.05$),但早产儿中低出生体重者所占的比例(8.57%, 15/175)高于足月儿(1.71%, 3/175),差异有统计学意义($\chi^2=4.27, P=0.004$)。

(2)初次免疫后抗-HBs比较:早产儿组初次免疫后无应答率、低应答率、正常应答率以及高应答率分别为1.14%、17.14%、65.71%和16.00%,足月儿组分别为1.71%、17.14%、62.86%和18.29%;两组各应答率差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组初次免疫后抗-HBs GMC分别为306.90 mIU/ml和329.84 mIU/ml,早产儿组略低于足月儿组,但差异无统计

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.10.025

基金项目: 国家科技重大专项(2008ZX10002-001, 2009ZX10002-028)

作者单位: 250014 济南, 山东省疾病预防控制中心山东省传染病预防控制重点实验室(刘甲野、颜丙玉、张丽、徐爱强、吕静静、冯艺); 中国疾病预防控制中心(龚晓红、崔富强、梁晓峰); 烟台市疾病预防控制中心(李波); 威海市疾病预防控制中心(陈德颖); 寿光市疾病预防控制中心(吉秀兰); 章丘市疾病预防控制中心(陈士玉)

通信作者: 张丽, Email: zl9127@163.com

学意义($P>0.05$)。早产儿中,低出生体重者初次免疫无应答率、低应答率、正常应答率和正常高应答率分别为 8.33%、33.33%、41.67% 和 16.67%,正常出生体重者分别为 0.61%、15.95%、67.48% 和 18.29%,两组差异无统计学意义($P>0.05$);低出生体重和正常体重者初次免疫抗-HBs GMC 分别为 230.41 mIU/ml 和 313.47 mIU/ml,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 早产儿和足月儿乙肝疫苗初次免疫后抗体应答率(%)

调查对象	调查人数	抗体应答				GMC (mIU/ml)
		无	低	正常	高	
早产儿	175	2(1.14)	30(17.14)	115(65.71)	28(16.00)	306.90
足月儿	175	3(1.71)	30(17.14)	110(62.86)	32(18.29)	329.84
合计	350	5(1.43)	60(17.14)	225(64.29)	60(17.14)	318.13
χ^2 值			0.09	1.09	0.31	0.51*
P值		1.00*	0.88	0.35	0.68	0.61

注:括号外数据为人数,括号内数据为应答率;*配对 t 检验;[†]配对四格表的确切概率法

(3)再次免疫抗体水平比较:21 对低、无应答婴儿完成 3 剂次再次免疫并采集血标本。早产儿第 1、3 剂次再次免疫后抗体阳转率分别为 85.71%(18/21)和 95.24%(20/21),足月儿分别为 90.48%(19/21)和 100.0%(21/21);两组第 1、3 剂次再次免疫后抗体阳转率差异均无统计学意义($P>0.05$)。早产儿和足月儿第 1 剂次再次免疫后 GMC 分别为 425.21 mIU/ml 和 432.22 mIU/ml,两组间差异也无统计学意义($t=0.97, P=0.34$);第 3 剂次再次免疫后 GMC 分别为 638.61 mIU/ml 和 1085.71 mIU/ml,足月儿 GMC 水平高于早产儿,差异有统计学意义($t=3.16, P<0.01$)。

3. 讨论:本研究结果显示,早产儿 HepB 初次免疫后低、无应答率分别为 17.14% 和 1.14%。郑徽等^[4]对北京、浙江、广东等地 106 例早产儿调查显示 HepB 初次免疫低、无应答率分别为 16.98%、0.94%,与本研究结果相近;邵晓萍等^[5]报道广东省 76 例早产儿采用与本研究相同免疫程序和相同剂量、种类 HepB 初次免疫后低、无应答率分别为 27.63% 和 5.26%,高于本研究结果,可能与检测方法有关。本研究通过配对调查显示,早产儿和足月儿按照 0-1-6 程序完成 HepB 全程免疫后,无论其反应率还是免疫后抗体水平差异无统计学意义,这与已有研究结果一致^[4,5]。对低、无免疫应答者进行再

次免疫是提高 HepB 应答率最常用的方法,但目前国内尚未见 HepB 低、无应答早产儿再次免疫效果的报道。本研究显示, HepB 低、无应答早产儿第 1、3 剂次再次免疫后抗体阳转率达到 85.71% 和 95.24%,与足月儿相比差异无统计学意义;但低、无应答早产儿第 3 剂次再次免疫后抗体水平显著低于足月儿,提示其再次免疫后抗体持久性低于足月儿。本研究结果表明,早产儿和足月儿 HepB 初次免疫和再次免疫效果无明显差异,早产儿可以与足月儿使用相同的 HepB 免疫方法。

参 考 文 献

[1] D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. Paediatr Drugs, 2007, 9(1):17-32.

[2] Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics, 2003, 112(1 Pt 1):193-198.

[3] Li JP, Guo JG, Zheng XT, et al. Immune response of prematures after vaccination of HBV vaccine and changes in humoral immunity. J Clin Experimental Med, 2009, 8(2): 11-12. (in Chinese)
李俊平,郭炯光,郑小天,等.不同剂量乙肝疫苗在早产儿中的免疫效果及体液免疫的变化.临床和实验医学杂志, 2009, 8(2): 11-12.

[4] Zheng H, Wang FZ, Chen YS, et al. Infants non-and-low response after recombinant yeast derived hepatitis B vaccinated and influencing factors analysis. Chin J Vac immuniz, 2007, 13(4): 303-305. (in Chinese)
郑徽,王富珍,陈园生,等.新生儿接种重组乙型肝炎疫苗(酵母)后低无应答率及影响因素分析.中国计划免疫, 2007, 13(4): 303-305.

[5] Shao XP, Zhu JQ, Zheng XL, et al. Analysis on without (low) response rate and re-effectiveness after restructuring hepatitis B vaccine. Huanan Prev Med, 2009, 35(4):14-17. (in Chinese)
邵晓萍,朱建琼,郑晓丽,等.新生儿接种乙肝疫苗后无(低)应答率及再次免疫效果分析.华南预防医学, 2009, 35(4):14-17.

(收稿日期:2011-03-07)

(本文编辑:万玉立)