

中国甲型肝炎减毒活疫苗和灭活疫苗免疫效果与安全性评价

李慧 张晓曙 安婧

【摘要】 目的 评价中国甲型肝炎(甲肝)减毒活疫苗(HepA-L)和甲肝灭活疫苗(HepA-I)的安全性及免疫效果,为甲肝暴发疫情疫苗应急接种提供参考依据。方法 用美国雅培(Abbott)公司生产的抗甲肝病毒抗体(抗-HAV)试剂筛查未感染HAV的6~9岁儿童。将入选对象随机分为4组,分别接种国产HepA-L和HepA-I,以国产重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母)(HepB-SCY)为阴性对照,GlaxoSmithKline Biologicals S.A.(GSK)生产的HepA-I为阳性对照,采取随机双盲方法观察接种疫苗后30 min及24、48、72 h的不良反应发生率。采用美国Abbott Laboratories生产的HAVAB 2.0试剂,利用微粒子酶免疫分析与电化学发光免疫测定法(MEIA)检测1、2、4周以及12个月的HAV-IgG抗体水平。结果 各组未发现严重不良反应,不良反应主要表现为发热、接种部位疼痛、硬结等。国产HepA-L和HepA-I组不良反应发生率分别为13.95%和15.25%,阳性对照组为16.80%,阴性对照组为25.62%,各组间差异无统计学意义。接种2周后,国产HepA-L和HepA-I抗体阳转率分别为85.00%和94.59%;接种后第4周,抗体阳转率达到100%;接种2、4、12周时试验组、阳性对照组HAV-IgG抗体水平高于阴性对照组;接种12个月后,国产HepA-I组甲肝抗体水平高于阳性对照组。结论 国产HepA-L和HepA-I以及进口HepA-I安全性良好,均具有较好的免疫效果。

【关键词】 甲型肝炎疫苗;安全性;免疫原性

Evaluation on the effect of immunization and safety of live attenuated and inactivated hepatitis A vaccine in China LI Hui, ZHANG Xiao-shu, AN Jing. Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: LI Hui, Email: lihui9208@163.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2008BAI56800).

【Abstract】 Objective To evaluate the safety of both domestic live attenuated and inactivated hepatitis A vaccines, and to provide reference for emergent vaccination after hepatitis A outbreaks. **Methods** 493 children aged 6-9 with negative antibody to HAV (produced by Abbott) were randomly divided into four groups as vaccinated with domestic live attenuated hepatitis A vaccine (Group A), domestic inactivated hepatitis A vaccine (Group B), imported inactivated hepatitis A vaccine (Group C) and hepatitis B vaccine (Group D) respectively. Adverse events following the immunization were observed 30 minutes, 24, 48 and 72 hours after the vaccination, under double-blind method. **Results** The main AEFIs were: fever, local pain and scleroma but no other severe AEFIs were observed. The rates of AEFIs were 13.95% in Group A, 15.25% in group B, 16.80% in group C and 25.62% in group D, with no statistical differences between these groups ($\chi^2=6.953, P>0.05$). 2 weeks after the vaccination, the positive conversion rates of domestic live attenuated hepatitis A vaccine and domestic inactivated hepatitis A vaccine were 85.00% and 94.59% respectively. The rate of domestic inactivated hepatitis A vaccine reached 100% at 4 weeks after the vaccination. The antibody levels of HAV-IgG of Group A and B in 2, 4 and 12 weeks of vaccination and of Group C were higher than that of Group D. After 12 weeks of vaccination, the antibody level of group B became higher than it was Group C. **Conclusion** There were no differences on safety among domestic live attenuated hepatitis A vaccine, domestic inactivated hepatitis A vaccine or imported inactivated hepatitis A vaccine under routine or emergency vaccination. All the vaccines showed satisfactory effects.

【Key words】 Hepatitis A vaccine; Safety; Immunogenicity

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.006

基金项目: 国家科技重大专项(2008BAI56800)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃省疾病预防控制中心

通信作者: 李慧, Email: lihui9208@163.com

我国是世界上甲型肝炎(甲肝)流行最严重的国家之一^[1],且在局部地区时有暴发。目前接种甲肝疫苗仍是其预防最经济、最有效的措施。然而如何选择高效、安全的甲肝疫苗用于暴发疫情的应急接种还是亟待解决的热点问题。为此本研究比较我国上市的甲肝减毒活疫苗(HepA-L)和灭活疫苗(HepA-I)的免疫效果和安全性,为开展暴发疫情疫苗应急接种提供参考依据。

对象与方法

1. 样本选择:采用整群随机抽样方法,在甘肃省靖远县随机选择 8 所人群自然感染率相对较低小学的 1~3 年級所有学生作为备选对象。利用样本量计算公式: $n=2[(U\alpha+U\beta)\sigma/\delta]^2$,最小样本量为 80,考虑随访失访率控制在 10%左右,则每组实际约需要研究对象 90~100 人,共需要研究对象 400 人。

(1)入选标准:①既往无 HepA 接种史;②既往无甲肝病史;③血清学检测抗甲肝病毒抗体(抗-HAV)阴性、HBsAg 阴性;④无现患肝病、且肝功能正常;⑤无 HepA 接种禁忌证;⑥愿意加入本研究者。

(2)排除标准:①既往接种过甲肝(或甲、乙肝联合)疫苗或 3 个月内接种过丙种球蛋白;②既往患甲肝;③经血清学检测,抗-HAV 阳性;④血清学检测 HBsAg 阳性;⑤肝功能异常;⑥有甲肝疫苗接种禁忌证,即有疫苗过敏史、6 个月内接受免疫抑制剂治疗、患严重疾病、发热(腋温>37℃);⑦拒绝参加本研究者。

2. 分组:对知情同意的备选对象由临床医生进行健康状况问卷调查、体格检查和实验室检测,符合入选标准者纳入研究对象,共计入选 493 名。研究对象按性别随机分为 4 组(A~D):A 组接种国产 HepA-L [冻干 HepA-L (Freeze-dried),浙江普康生物技术有限公司生产,批号:20090402,每支剂量 0.5 ml]、B 组接种国产 HepA-I (孩儿来福,北京科兴生物制品有限公司生产,批号:20090305,每支剂量 0.5 ml)、C 组(阳性对照)接种进口 HepA-I [GlaxoSmithKline Biologicals S.A. (GSK)生产,批号:XHAVB288A1,每支剂量 0.5ml]和 D 组(阴性对照)接种重组乙型肝炎(乙肝)疫苗(酿酒酵母)(Hep B-SCY,深圳康泰生

物制品有限公司生产,批号:20080920,每支剂量 5 μg/0.5 ml)。研究中均按照盲法要求操作。见图 1。

3. 实验室检测:采用赖氏比色法检测谷丙转氨酶(ALT),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗-HAV、HBsAg。于接种后 1、2、4 周时,采集每组部分儿童血清统一编号(为遵循盲法原则,编号及送样表中并未显示分组情况),送至北京爱普益医学检验中心检测 HAV 总抗体阳转率和 HAV-IgG 抗体滴度,试剂采用美国 Abbott Laboratories 生产的 HAVAB 2.0 (批号:90109LF02),采用微粒子酶免疫分析与电化学发光免疫测定法(MEIA)。操作步骤和结果判断严格按照试剂说明书进行。抗体滴度以几何平均浓度(GMC)表示。

4. 安全性观察:所有研究对象均于接种前测量体温,接种后 30 min 内观察即时反应,并于免疫后 24、48、72 h 由医务人员观察局部反应(红、肿、热、痛)、全身反应(发热、乏力、头痛、恶心、食欲不振)及 1 周后 ALT 检测并做记录^[2]。所用体温计、检测设备均在用前标化。不良反应判定标准依据《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》,观察疼痛、≥37.1℃的发热和注射部位红肿等^[3]。

5. 统计学分析:调查资料经过审核后,录入由 EpiData 3.1 软件设计的数据库中,为保证录入质量,采用逻辑控制和双录入方法,合并实验室检测数据后利用 SPSS 13.0 软件对数据进行整理和分析。

结 果

1. 基本情况:本研究共纳入 493 名符合入选条件儿童,其中男性 277 人,女性 216 人,男女性别比为 1.282:1,各组间性别差异无统计学意义($\chi^2=4.593$,

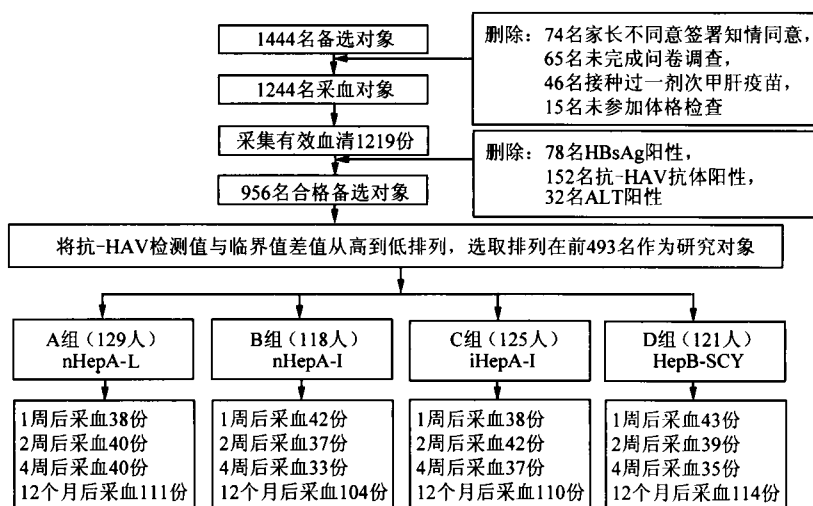


图 1 493 名接种疫苗儿童分组情况

$P=0.204$)。平均年龄7.39岁($F=0.726, P=0.537$), 平均体重21.55 kg($F=0.450, P=0.717$), 平均身高121.46 cm($F=1.410, P=0.239$), 各组间差异均无统计学意义(表1)。

表1 4组接种对象基本情况比较

项目	A组	B组	C组	D组
样本数	129	118	125	121
性别比	1.05	1.11	1.72	1.37
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	7.38 ± 0.95	7.49 ± 1.08	7.24 ± 0.91	7.44 ± 1.10
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	21.73 ± 3.96	21.32 ± 4.59	21.33 ± 3.72	21.80 ± 4.52
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	122.02 ± 6.86	121.34 ± 8.01	120.74 ± 7.14	121.70 ± 6.88

2. 接种后反应观察:在接种疫苗后30 min及24、48、72 h观察其不良反应,期间未发现严重不良反应。征集到的不良反应以体温升高为主。在30 min内收集到12例,主要表现为接种部位疼痛、发热,在接种后72 h内共收集到76例。主要为发热、接种部位硬结和疼痛,发热最高温度39.0 °C,接种部位红肿 $\leq 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$,接种部位硬结 $\leq 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ 。

各试验组不良反应总发生率分别为A组13.95%、B组15.25%、C组16.80%、D组25.62%,各试验组间不良反应发生的差异无统计学意义;接种部位硬结各组间发生的差异有统计学意义,乙肝疫苗组硬结的发生偏高,其余各主要不良反应症状在各试验组间的差异无统计学意义。将发热的体温划分为轻度(37.1 °C ~ 37.5 °C)、中度(37.6 °C ~ 38.5 °C)、重度(≥ 38.5 °C),其中各试验组间发生轻度、中度发热反应的差异无统计学意义。各组研究对象1周后的ALT水平均未高于正常值($\text{ALT} \leq 40$),差异无统计学意义(表2)。

表2 4组接种对象72 h内不良反应发生率(%)统计

不良 反应	A组 (n=129)		B组 (n=118)		C组 (n=125)		D组 (n=121)		χ^2 值	P值
	人 数	发生 率	人 数	发生 率	人 数	发生 率	人 数	发生 率		
疼痛	3	2.33	2	1.69	4	3.20	2	1.65	0.884	0.829
硬结	2	1.55	1	0.85	1	0.80	7	5.79	9.489	0.023
体温	13	10.08	14	11.86	13	10.40	17	14.05	1.186	0.756
轻度	7	-	3	-	2	-	8	-	-	-
中度	6	-	9	-	11	-	9	-	5.284	0.152
重度	0	-	2	-	0	-	0	-	1.791	0.671
瘙痒	0	0.00	0	0.00	2	1.60	2	1.65	4.051	2.256
其他	0	0.00	1	0.85	1	0.80	3	2.48	3.999	0.262
合计	18	13.95	18	15.25	21	16.80	31	25.62	-	-
χ^2 值									6.953	
P值									0.073	

注:ALT检测结果A组(40人)($6.50 \pm 3.20, 95\%CI: 5.48 \sim 7.52$) U/L; B组(44人)($6.18 \pm 2.59, 95\%CI: 5.39 \sim 6.97$) U/L; C组(40人)($6.28 \pm 2.99, 95\%CI: 5.32 \sim 7.23$) U/L; D组(43人)($6.00 \pm 1.76, 95\%CI: 5.46 \sim 6.54$) U/L; $\chi^2=0.250, P=0.861$

3. HAV总抗体阳转率:接种疫苗1周后,A、B、C组抗-HAV疫苗抗体阳转率为7.80%~23.81%,第2周后抗体阳转率为83.33%~94.59%;第4周后抗体阳转率为94.59%~100.00%。3组间抗体阳转率差异无统计学意义。经两两比较,接种1周后,B组抗-HAV阳转率高于D组($\chi^2=8.704, P=0.003$);接种2周后,A、B、C组抗体阳转率均高于D组(χ^2 值分别为44.191、54.058、43.256, P 值均 <0.01),第4周后3组抗体阳转率亦均高于D组(χ^2 值分别为63.457、60.451、59.548, P 值均 <0.01)(表3)。

表3 4组接种对象不同时间HAV抗体阳转率情况

组别	接种第1周			接种第2周			接种第4周		
	检测 人数	阳性 例数	阳转率 (%)	检测 人数	阳性 例数	阳转率 (%)	检测 人数	阳性 例数	阳转率 (%)
A	38	3	7.80	40	34	85.00	40	39	97.50
B	42	10	23.81	37	35	94.59	33	33	100.00
C	38	6	15.79	42	35	83.33	37	35	94.59
D	43	1	2.33	39	4	10.26	35	2	5.71

在接种后不同时间A组总抗-HAV抗体阳转率差异有统计学意义($\chi^2=79.447, P<0.01$)。进一步两两比较,接种后第4、2周时抗体阳转率均高于接种后第1周(χ^2 值分别为62.958、46.464, P 值均 <0.01);B组总抗体阳转率差异有统计学意义($\chi^2=67.013, P<0.01$)。两两比较,接种后第4、2周时抗体阳转率均高于接种后第1周(χ^2 值分别为43.854、40.204, P 值均 <0.01)。

4. HAV-IgG抗体水平:接种后第2、4周及12个月,4组接种对象抗-HAV IgG的GMC总体方差均不齐($F=23.674, P=0.000; F=46.509, P<0.01; F=34.462, P<0.01$)。经基于 t 检验的保守性两两比较法(Tamhane' T2)比较,A、B、C组接种后3个时间段抗-HAV IgG的GMC值均高于D组($P<0.00$)(表4)。B组在接种后第12个月时抗-HAV IgG的GMC值均高于其他3组($P<0.00$)。

表4 4组接种对象不同时间抗-HAV IgG抗体水平分布

组别	接种第1周		接种第2周		接种第4周		接种第12个月	
	检测 人数	GMC (mIU/ml)	检测 人数	GMC (mIU/ml)	检测 人数	GMC (mIU/ml)	检测 人数	GMC (mIU/ml)
A	38	5.28	40	29.78	40	32.08	111	28.04
B	42	6.87	37	47.42	33	45.81	104	77.79
C	38	6.97	42	31.08	37	55.87	110	38.17
D	43	4.18	39	4.70	35	4.50	114	5.41

在接种后不同时间A组抗-HAV IgG的GMC总体方差不齐($F=34.462, P<0.01$),经进一步Tamhane' T2法比较,接种第4、2周后GMC值高于接种后第1周($P<0.01$);B组的GMC总体方差亦不

齐($F=47.825, P<0.01$),再经 Tamhane' T2法比较,接种第12个月及第4、2周后 GMC 值均高于接种后第1周($P<0.01$)。

讨 论

目前我国甲肝的发病呈下降趋势,但局部地区仍存在不同程度暴发疫情的危险。大量实践表明,接种甲肝疫苗是控制 HAV 感染的最有效的途径^[2]。但不同的甲肝疫苗免疫原性存在差异^[2,3]。为了解不同甲肝疫苗的安全性和免疫原性,为今后甲肝防控提供科学依据,开展了此次不同甲肝疫苗免疫效果及安全性研究。

本研究结果发现目前应用的3类甲肝疫苗在接种后均未出现严重不良反应,主要不良反应为发热、瘙痒及接种部位疼痛、硬结等。一般发生在接种后24~48 h,但在接种后72 h内均能恢复正常,与以往文献报道相似^[4,5]。研究中未观察到甲肝减毒活疫苗理论上因减毒不足可能造成不良反应以及类甲肝反应^[6]。各组人群免疫后1周 ALT 检测均无异常,且各组间的差异无统计学意义;各组间不良反应发生率的差异无统计学意义,且均不高于接种乙肝疫苗组。表明国产甲肝减毒活疫苗和甲肝灭活疫苗以及进口甲肝灭活疫苗安全性无差异。由于本研究中前三次(第1、2、4周)各组采集血清样本相对较少,因此尚缺乏有力证据证明接种1个月内,国产甲肝减毒活疫苗和甲肝灭活疫苗以及进口甲肝灭活疫苗间抗体水平差异。

HAV 感染后,一般在症状出现前5~10天产生特异性 HAV-IgM 抗体,而保护性抗体 HAV-IgG 抗体出现较 HAV-IgM 抗体晚,并可持续数年。本研究结果表明,接种不同类型的 HepA,在1个月内抗-HAV 阳转率随着时间延长而增高;接种第2周后,3种 HepA 的抗-HAV GMC 值均>20 mIU/ml,达到保护水平^[7]。本文B组接种后12个月内 HAV-IgG 抗体水平呈现上升趋势,接种后12个月时抗体水平明显高于其他两组(该两组在接种后2周至1年内抗体水平变化不大)。本次首剂接种后12个月内,国产甲肝减毒活疫苗及进口甲肝灭活疫苗抗体水平低于文献报道^[2,8]。本研究显示,单剂次 HepA-I 可在短时间内达到较高 HepA 的抗体阳转率和 GMC 值,并在1年内抗体水平仍然保持较高水平。鉴于 HepA-I 具有良好的免疫学效果和安全性^[5,9],及其在控制甲肝暴发或流行中的证实^[10],表明在疫情早期 HepA 的高覆盖率可控制疫情^[11]。

参 考 文 献

- [1] Wang HQ, Sui HT. The Meta analysis of protective efficacy of attenuated live hepatitis A vaccine. Chin J Vacc Immun, 2008, 14(1):1-6. (in Chinese)
王华庆, 随海田. 甲型肝炎减毒活疫苗保护效果的 Meta 分析. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(1):1-6.
- [2] He QF, Liang GJ, Luo RZ, et al. Observe of immunogenicity efficacy of hepatitis A inactivated vaccine in young children after primary vaccinated. Chin Lab Diag, 2007, 11(7):956-957. (in Chinese)
何琼芬, 梁光钧, 罗荣珍, 等. 甲型肝炎灭活疫苗低龄儿童初级免疫效果观察. 中国实验诊断学, 2007, 11(7):956-957.
- [3] Liu WM, Chen GC, Bai ME. Observe of immunogenicity efficacy and security of three kinds of hepatitis A vaccines. Chin Prim Health Care, 2006, 20(11):36-38. (in Chinese)
刘卫民, 陈国翠, 白满娥. 3种甲肝疫苗在儿童中应用的安全性及免疫效果观察. 中国初级卫生保健, 2006, 20(11):36-38.
- [4] Wang DM. Evaluation of immunogenicity of many kind hepatitis A vaccine. Hainan Med J, 2009, 20(2):106-107. (in Chinese)
王冬梅. 多种甲肝疫苗的免疫效果评价. 海南医学, 2009, 20(2):106-107.
- [5] Yin WD. The production and application of Healive™ HAV inactivated vaccine. Chin J Vacc Immun, 2004, 10(3):174-177. (in Chinese)
尹卫东. Healive™甲肝灭活疫苗的生产与应用. 中国计划免疫, 2004, 10(3):174-177.
- [6] Xu JR, Ye Z, Yang CJ, et al. Research on control of the outbreak of hepatitis A using inactivated hepatitis A vaccine. Chin J Vacc Immun, 2007, 13(1):66-68. (in Chinese)
徐建荣, 叶众, 杨存军, 等. 应用甲型肝炎灭活疫苗控制甲型肝炎爆发的研究. 中国计划免疫, 2007, 13(1):66-68.
- [7] Zhuang FC, Mao ZA, Jiang LM, et al. Long-term immunogenicity and effectiveness of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) — A Study on the Result of 15 Years' Follow-up. Chin J Epidemiol, 2010, 31(12):1332-1335. (in Chinese)
庄昉成, 毛子安, 姜立民, 等. 甲型肝炎减毒活疫苗(H2株)一剂接种后免疫保护效果的15年观察. 中华流行病学杂志, 2010, 31(12):1332-1335.
- [8] Gong J, Luo D, Liu JH, et al. Comparison of two-year follow-up immunogenicity between live attenuated hepatitis A vaccine and imported inactivated vaccine. Chin Public Health, 2002, 18(12):1412-1413. (in Chinese)
龚健, 罗东, 刘景晔, 等. 国产甲肝减毒活疫苗(1A-1株)与进口甲肝灭活疫苗的2年免疫效果比较. 中国公共卫生, 2002, 18(12):1412-1413.
- [9] Shen YG, Gu XJ, Zhou JH. Study on emergent vaccination effect of HAV inactivated vaccine. Dis Surv, 2008, 23(9):551-557. (in Chinese)
沈月根, 顾谢君, 周建红. 甲型病毒性肝炎灭活疫苗应急接种效果研究. 疾病监测, 2008, 23(9):551-557.
- [10] Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. J Infect Dis, 1995, 171 Suppl 1:S44-49.
- [11] Zhang WH, Zhuang H. Making HAV immunization strategy brook no delay. Chin J Epidemiol, 2007, 28(6):521-522. (in Chinese)
张文宏, 庄辉. 制定中国甲型肝炎疫苗免疫策略刻不容缓. 中华流行病学杂志, 2007, 28(6):521-522.

(收稿日期:2012-07-16)

(本文编辑:张林东)