

皮内接种国产乙型肝炎疫苗的免疫学效果评价

哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室 尹德铭 刘战旗

哈尔滨市道里区卫生防疫站 张省三

肌肉或皮下接种国产乙型肝炎疫苗的安全性和免疫学效果已证实。采用小剂量皮内接种乙型肝炎疫苗安全性及免疫学效果的研究国内仅见少数报道。为寻找一个接种剂量小，免疫效果好的乙型肝炎疫苗免疫途径，我们在哈尔滨市150名3~5岁的幼儿中，采用随机、双盲、对照的方法，对皮内接种乙型肝炎疫苗的安全性和免疫学效果进行了考核。

材料和方法

一、乙型肝炎血源疫苗：卫生部北京生物制品研究所出品，批号845-3，疫苗蛋白含量 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 。每安瓶为1 ml。

二、观察对象的确定及分组：在哈尔滨市内幼儿园3~5岁儿童中选择无急、慢性肝炎病史，GPT值正常，HBsAg、抗-HBs、抗-HBc均为阴性，无输血史，近期内未注射过HBIG者150名随机分到两个组中。一组为皮内接种组，另一组为对照组（肌肉接种），两组的人数、性别、年龄比例均衡。

三、免疫程式和方法：采用0、1、6程式，即全程免疫三针，首次为0月，首次接种后第一个月和第六个月再各接种一次。皮内组每次接种 $2\mu\text{g}$ （0.1 ml），用卡介苗注射器，每个接受者准确接种0.1 ml。接种的部位出现明显的、直径大于6 mm的皮丘即认为接种在皮内。对照组肌肉接种 $10\mu\text{g}$ （0.5 ml）。接种部位均在上臂外侧三角肌处。

四、接种反应观察：每次接种后24、48、72小时测试体温和观察局部反应，按常规确定弱、中、强反应。

五、血标本检测时间、项目和方法：首次接种后1、3、7个月采肘静脉血，无菌分离血清冻存。所有血清均在同一时间、同一实验室用同一仪器和方法检测HBsAg、抗-HBs、抗-HBc乙型肝炎标志和GPT。HBsAg、抗-HBs、抗-HBc用放射免疫法(SPRIA)。药盒为卫生部北京生物制品研究所生产和美国Abbott公司生产。仪器为Abbott厂生产的伽玛计数仪。GPT用改良赖氏法，在采血后24小时内检测，正常值上限为25IU。

结 果

一、不同月份抗-HBs免疫应答：首次接种后1、3、7个月三次检测两组抗-HBs的阳转率均比较接近（1、3个月用国产药盒，7个月用Abbott药盒）。皮内组分别为14.47%，87.50%和97.22%，对照组为22.97%，95.77%和100%。三次检测结果两组间均无显著差异。

二、不同月份抗-HBs浓度(mIU/ml)变化：抗-HBs浓度的变化两组基本相似，均随着接种次数的增加不断升高。第一次免疫后皮内组和对照组分别为 $11.52\text{mIU}/\text{ml}$ 和 $18.90\text{mIU}/\text{ml}$ ，二次免疫后分别为 $48.78\text{mIU}/\text{ml}$ 和 $72.90\text{mIU}/\text{ml}$ ，6个月加强后则分别达到 $485.5\text{mIU}/\text{ml}$ 和 $675.74\text{mIU}/\text{ml}$ 。仅在第二次免疫后两组的抗-HBs浓度具有显著差异($t=2.33$, $P<0.05$)。两组中低于 $20\text{mIU}/\text{ml}$ 者在各次检测中所占比例也十分接近，相互间无显著差异。

三、皮内接种的安全性：每次接种后24、48、72小时检测接受者体温和局部反应情况。少数人出现轻度的体温升高，但一般不超过 38.5°C 。两组体温反应相似，皮内组的局部反应较对照组为重，从免疫后72小时的检查结果来看，多数为弱反应，仅硬节消退比较慢。对照组中仅见接种痕迹，无红晕和硬节产生。除注射部位有轻度的胀痛外，两组均无其他不适的主诉。对皮内组一部分接受者的局部检查结果表明，大约68%的接受者出现程度不同的皮肤反应。未见其他严重副作用。

讨 论

Miller等对14名医务人员皮内接种 $2.0\mu\text{g}$ 乙型肝炎疫苗(Merck药厂)，按0、1、6程序免疫，14人中最终有12人(85.7%)产生抗-HBs应答，研究对象的平均年龄为 34 ± 10 岁，两例无应答，这两例是14人中年龄最大的。副作用主要于免疫后24~48小时在接种部位出现5~10mm的红斑，几天至几周后消退，有些人留下1~3mm的色素斑及皮下小结。Zoulek等对9名接受者皮内接种乙型肝炎疫苗，第一次接种

后1个月无1例抗-HBs阳转，二次接种后有4例阳转，到第三次接种前为6例，三次接种后两周全部阳转。而对照组（肌肉接种0月、1个月20μg，6个月5μg）第一次接种后四周时：10例中有4例阳转，二次接种后四周有9例阳转，到6个月时，第三次接种前10名接受者抗-HBs全部阳转。但是，第三次加强后，对照组抗-HBs浓度明显高于皮内组，约为皮内组的10倍。在最初两次接种后，皮内组未见有皮肤反应发生，但是，在第三次接种后，有2人局部出现红斑或硬节，未见其他副作用。

本研究与上述研究得出的结论基本相似。皮内接种2μg三针免疫后可以获得较高的抗-HBs阳转率（97.22%），1、3、7个月抗-HBs阳转率与对照组比较均无显著差异。除3个月时皮内组的抗-HBs

浓度（48.78mIU/ml）与对照组（72.90mIU/ml）有显著差异外（ $t=2.33 P<0.05$ ），1、7个月的检测结果两组间亦无显著差异。但是，从数值的变化来看，对照组均高于皮内组。接种反应皮内组轻重，局部反应表现得较为明显，42%的接受者局部出现红晕，26%可触到硬节，反应多在1周内消退，未见到其他严重的副反应。对照组未见到这些现象。根据Szmuness等对美国危险人群临床研究结果来看，抗-HBs达2.1P/N值以上就可以防止乙型肝炎的感染，与接受安慰剂者比较，他们有效保护率接近100%。皮内组的全部阳性标本均大大超过此值，其免疫效果是令人满意的。提示皮内低剂量乙型肝炎疫苗接种可以取得10μg肌肉接种同样的免疫效果。有关皮内接种的抗体持续情况有待进一步研究。

常熟市百日咳流行概况及血清学监测报告

江苏省常熟市卫生防疫站

曹梅香 郑效玉

常熟市百日咳流行概况从有资料记载的1954年起，依菌苗接种工作深度的不同可分为三个阶段：第一阶段，54~73年，菌苗不规则接种阶段，年平均发病率为38.12/10万，最高年为210.64/10万，病死率为1.3%；第二阶段74~82年，普遍开展计划免疫阶段，百白破菌苗累计全程接种率达85%以上，年平均发病率为16.42/10万；第三阶段，83年至今，全面推行计划免疫门诊接种阶段，菌苗接种工作由原来每年一次改为每月一次，使每个婴儿一到应种月龄便能及时得到接种，全程合格接种率达到95%，年平均发病率为9.89/10万，较第二阶段下降39.77%，较第一阶段下降74.06%。随着计划免疫工作的深入开展、接种工作的改进和合格接种率的提高，百日咳发病率稳步下降。

我市1984年开展疾病监测以来，不仅加强了疫情报告、检查漏报、病例个案调查、采集双份血清标本等工作，还首次获得了麻疹、白喉、流脑、百日咳等病横断面的血清抗体监测资料，填补了本市历史上有关空白。84~86年，疾病监测点内百日咳发病共51例，三年分别为26、18和7例；发病季节以2~6月为主，占发病总数的86.3%（44/51）；发病年龄以5岁以下幼儿居多，占发病总数的68.6%（35/51）。估计百日咳年平均发病率为33.44/10万。

86年4月我们用微量凝集试验对监测点内311例人群进行了百日咳抗体血清学监测，结果百日咳抗体效价 $>1:320$ 者2~4岁组为57.35%（39/68），6~8岁组为73.33%（55/75），10~15岁组为75.28%（67/89），成年组为73.42%（58/79）；GMT各组分别为297.96、442.21、401.09、427.46，均以2~4岁组较低，此与流行病学百日咳发病以5岁以下幼儿居多相吻合。但15岁以下三个年龄组合计GMT为379.41，达到完全保护水平320以上，表明我市儿童总体对百日咳具有良好的免疫力，百日咳发病率逐年下降是有人群抗体水平提高作保障的。

血清学监测发现，幼儿抗体水平存在乡间差异，2~4岁组 $>1:320$ 者最低的乡为15.38%（2/13），最高的乡为91.67%（11/12），两者 $\mu=3.81, >2.58, P<0.01$ ；GMT最低的乡为110.16，最高的乡为678.06，两者 $t=5.719, >2.807 >t_{0.01}(23), P<0.01$ ，均有非常显著的差异。百白破三联制剂免疫后百日咳抗体水平的增长不及白喉、破伤风理想，此虽与制剂中百日咳抗原剂量不足有关，但若能解决好上述乡间薄弱环节，找出原因加以改进，则能在现有菌苗条件下进一步提高人群总体的免疫水平，使防疫工作取得更大成效。