

国产血源性乙肝疫苗免疫原性、安全性和保护效果观察

聂 军¹ 于光烈¹ 骆抗先² 戴子森¹ 严 燕² 王安位³

提要 本文对96名HBV血清标志均阴性的健康成年男性,用随机、双盲、对照实验,采用0、1、6方案,经肌肉和皮内两种途径接种乙肝疫苗并随访7个月,以观察国产血源性乙肝疫苗的免疫效果。首次接种后7个月,肌肉组和皮内组抗-HBs应答率分别为86.7%和76.2%,抗-HBs GMT分别为115和96mIU/ml。两者差别均不显著。疫苗组和对照组HBV感染率分别为2.0%和17.6%,保护率为88.6%。疫苗接种者无严重不良反应。表明国产血源性乙肝疫苗有较好的免疫原性;在观察期间内,两种途径免疫效果相似,且安全可靠。

关键词 乙型肝炎 血源性疫苗 免疫接种

为了解国产血源性乙肝疫苗的免疫原性、安全性和保护效果,探讨减量皮内接种乙肝疫苗的可行性,我们于1984年9月在粤北山区,对筛选出的96名HBV血清标志均阴性者进行了免疫接种,并随访7个月。现将结果报告如下:

对象与方法

一、研究对象:96名研究对象来自一高度集中且与外界相对隔离的群体,均为男性,汉族,平均年龄26.1岁(18~54)。随机分为对照组(38人)、疫苗肌肉接种组(35人)和疫苗皮内接种组(23人)。各组年龄、职业和文化程度等,经检验均衡性较好;且来自同一群体、同一生活环境、同时接种疫苗和同时采集血标本,因而具有可比性。

二、疫苗和安慰剂:疫苗购自北医附属人民医院肝病研究室,批号:8401A,水剂。安慰剂来源同前,除不含有HBsAg外,其它成分与疫苗相同。

三、接种方案和血标本采集:采用0、1、6三针接种方案。肌肉接种组接种部位为左上臂三角肌,接种剂量为40μg/次。对照组于

同一部位接种等量安慰剂。皮内接种组接种部位为左前臂掌侧面下1/3处,接种剂量约6μg/次。筛选至首次接种间隔时间为43~44天。

首次接种后1、6和7个月,各静脉采血一次。血标本分离血清检测SGPT后,置-20℃冻存。待全部血清采集后,由专人统一检测HBsAg、抗-HBc和抗-HBs。

四、实验室方法:

1. SGPT: 赖氏法, ≤40单位/100ml为正常。

2. HBsAg、抗-HBc、抗-HBs: 均采用SRIA法检测,所用方法均曾与相应Abbott药盒比较,符合率均在90%以上。

3. 抗-HBs滴度(mIU/ml): 采用Hollinger推荐的方法检测^[1]。标准工作曲线经Solar 16型计算机曲线配合,得回归方程如下:

$$\text{mIU/ml} = 40.2365e^{0.7630(S/P)} - 35.7771$$

标准抗-HBs: 来自伦敦Middesex医院病

1 第一军医大学流行病学教研室

2 第一军医大学附属南方医院传染病学教研室

3 广东省罗家渡煤矿医院

毒科。

五、实验结果判定:疫苗接种者除抗-HBs阳转外,无其它HBV血清标志,且SGPT正常为抗-HBs应答者。对照组凡HBsAg、抗-HBc、抗-HBs任何一项阳转并持续二次者及疫苗接种组凡HBsAg、抗-HBc任何一项阳转,并持续二次者,为HBV感染。疫苗接种组接种后抗-HBs未阳转为无应答者。

表1 两种途径接种疫苗后抗-HBs应答率和滴度比较

首次 接种后 时间	肌肉接种组		皮内接种组		合 计	
	抗-HBs 应答数 / 接种数(%)	抗-HBsGMT (mIU/ml)	抗-HBs 应答数 / 接种数(%)	抗-HBsGMT (mIU/ml)	抗-HBs 应答数 / 接种数(%)	抗-HBsGMT (mIU/ml)
1个月	13/34 (38.2)	19.7	8/23 (34.8)	8.4	21/57 (36.8)	14.2
6个月	23/33 (69.7)	32.1	14/23 (60.9)	33.2	37/56 (66.1)	32.5
7个月	26/30 (86.7)	114.8	16/21 (76.2)	96.1	42/51 (82.4)	101.6

均滴度(GMT)为101.6mIU/ml。

两种途径接种乙肝疫苗后的不同时间内,肌肉接种组的抗-HBs应答率总是略高于皮内接种组,但差异均不显著($P>0.05$)。抗-HBs GMT除接种后1个月以外($t=2.70, P<0.05$),接种后6个月和7个月在两组间亦无显著差异。

二、疫苗保护效果:接种疫苗后经7个月的随访,共发生HBV感染7例,其中疫苗组1例,对照组6例,感染率分别为2.0%(1/51)和17.6%(6/34),保护率为88.6%。对照组于首次接种后的1个月、6个月均有HBV感染发生;疫苗组仅有的1例HBV感染,发生在首次接种后1个月。HBV感染检测结果见表2。

三、疫苗的安全性:各接种组发热者均超过10%,以皮内接种组为低,但各组差异不显著($P>0.05$)。局部疼痛者肌肉接种组为23.4%,皮内接种组为12.8%,两组差异显著($\chi^2=4.21, P<0.05$)。少数人有头晕、恶心等症状。未见严重不良反应。

皮内接种组28人次接种疫苗后48小时,于接种部位仍可见0.3×0.3cm以上的红斑和硬结。其中20人次在同期血标本中检出抗-HBs,

结 果

一、接种后不同时间和不同接种途径抗-HBs应答率和滴度:由表1可见,无论何种途径接种疫苗,抗-HBs应答率和滴度均随接种次数的增加而增高,且加强注射对抗-HBs滴度的增长有明显的促进作用。首次接种后7个月总抗-HBs应答率为82.4%,抗-HBs几何平

表2 随访期间HBV感染检测结果

首次接种 后时间	感染 人数	检 测 结 果			
		SGPT	HBsAg	抗-HBs	抗-HBc
1个月	4	+	+	+	+
				+	+
			+		+
			+		+
6个月	3			+	+
				+	
			+		

*该例为疫苗接种组

两者符合率为71.4%。另有两例抗-HBs阳性者无皮肤反应。

讨 论

自七十年代中期以后,美、法等国制备了几种血源性乙肝疫苗,并采用不同接种剂量、途径和方案免疫不同人群。尽管制备方法不同,但免疫功能正常的健康人群经全程免疫后,均可获得90~95%的抗-HBs应答率〔2~4〕。至于抗-HBs滴度,则不同报告的结果差别较大(194~2433mIU/ml)。一般认为,接种剂量大者滴度较高〔1〕,若加强注射滴度明显上

升。本文研究结果表明, 加强注射后肌肉接种组抗-HBs应答率为86.7%, 抗-HBs GMT为114.8mIU/ml。表明国产乙肝疫苗也有较好的免疫原性, 但弱于国外产品。

Zoulek R [5] 比较了肌肉和皮内接种的免疫效果, 在20个月的随访中, 两组间抗-HBs应答率无差别, 但抗-HBs滴度前者高于后者约10倍。本文在7个月的动态观察中, 肌肉接种组抗-HBs应答率均略高于皮内接种组, 但差异不显著, 同Zoulek的报告一致。接种后1个月, 肌肉接种组抗-HBs GMT明显高于皮内接种组。这是由于皮内接种组抗-HBs滴度小于10mIU/ml者占应答者的87.5% (7/8), 而肌肉接种者仅为15.4% (2/13)。接种后6个月、7个月时, 两组间抗-HBs GMT均无显著差异。表明在观察时期内, 皮内接种与肌肉接种的免疫效果类似。如果大规模人群皮内接种的效果得到肯定, 将缓解我国目前疫苗的供需矛盾, 扩大接种面, 并可大大减少接种费用。

经7个月的动态观察, 疫苗组和对照组HBV感染率分别为2.0%和17.6%, 保护率为88.6%。对照组6例HBV感染者中, 3例发生在首次接种后6个月。疫苗组仅有的1例感染者, 发生在接种后1个月内。说明该例系疫苗接种前即已受染, 疫苗不能提供保护。表明国产血源性乙肝疫苗具有良好的保护效果。

接种组未见严重的全身不良反应, 也未见引起新的HBV感染(1例为接种前受染者)。主要副作用为: 短时低热和接种局部疼痛, 但不影响生活、工作。以皮内接种组皮肤反应率较高。Nagafuchi认为, 皮肤反应是对疫苗HBsAg的迟发性变态反应[6], 且血清中抗-HBs阳性者, 皮肤反应均为阳性[7]。在28人次有皮肤反应者中, 20人次抗-HBs为阳性, 符合率为71.4%。此外, 尚有2例抗-HBs阳性而无皮肤反应发生。提示皮肤反应同抗-HBs应答有一定相关性, 但并不完全符合, 对此应进一步深入探讨。

A Study on the Immunogenicity, Safety and Protective Efficacy of a Plasmaderived Hepatitis B Vaccine Made in China Nie Jun, et al., Dept. of Epidemiology, The First Military Medical College, Guangzhou

Ninety and six adults who were confirmed to be negative for all HBV sero-markers were injected plasma-derived hepatitis B vaccine intramuscularly and intradermally respectively in a randomized, double blind, placebo-controlled trial. The Vaccine was injected at 0, 1, 6 months and followed up for 7 months. At 7 months after the first injection, anti-HBs Sero-conversion rate in intramuscular injection group was 86.7% and intradermal group was 76.2%, and anti-HBs GMT were 115 and 96 mIU/ml, respectively. There were no Significant differences either in anti-HBs seroconversion rate or anti-HBs GMT between the two groups. Infection rates of HBV in vaccinated and placebo-controlled group were 2.0 and 17.6% respectively. Protective rate of vaccine was 88.6%. No serious side effects in vaccinated group were observed.

Key words Hepatitis B Plasma-derived vaccine Vaccination Intramuscular injection

参考文献

1. Hollinger FB, et al. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness W et al, ed. Viral hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press 1982; 451-466.
2. Crosnier J, et al. Randomised Placebo-controlled trial of hepatitis B Surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I Medical Staff. Lancet 1981; 1 (8218): 454.
3. Szmuness W, et al. Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. N Engl J Med 1980; 303 (15): 833.
4. Lelie PH, et al. Immunogenicity and safety of a Plasma-derived heat-inactivated hepatitis B vaccine (CLB). Am J Epidemiol 1984; 120 (5): 694.
5. Zoulek G, et al. Evaluation of a reduced dose of hepatitis B vaccine administered intradermally. J Med Virol 1984; 14 (1): 27.
6. Nagafuchi S, et al. Development of skin reaction

to hepatitis B vaccines in man. Microbiol and Immunol 1984; 28 (2) : 257.

7. Kashiwagi S, et al. Development of DTH skin

reaction to HBsAg in individuals immunized with HB vaccine. Microbiol and Immunol 1984; 28 (12) : 1355.

钩端螺旋体不完全抗体的检测

浙江省丽水地区卫生防疫站 陈永金 殷贵珠 钱小毛 连勤宝 郑彩湖 李文焕

不完全抗体已在布鲁氏菌病、痢疾、鼠疫、假结核等疾病和肿瘤、移植、Rh血型抗体中得到证明。近年,张荣珍等报告钩端螺旋体(简称钩体)病人血清中存在不完全抗体。1987年我们应用血凝-Coombs试验检测钩体患者血清中的不完全抗体,现报告如下。

材料与方法

一、材料:

1. 经病原学或显凝试验确诊钩体病人血清218份(其中包括168例单份血清,25例双份血清),双份血清显凝试验排除钩体感染的发热病人血清19份,丽水市医院血库输血员血清11份。

2. 抗人球蛋白血清参照张荣珍方法〔中华流行病学杂志4(1):15,1983〕,自制。

3. 钩体抗原致敏血球制备,参照浙江省卫生防疫站《钩体微生物学与实验技术》一书,抗原用黄疸出血群56601株培养物浓缩100倍,以超声波击碎,测定其效价。

二、方法:间接血凝和Coombs试验按张荣珍等方法。血凝滴度 $\geq 1:80$ 为阳性,每次试验均设抗原、抗人球蛋白血清对照。

结 果

248份血清的间接血凝和Coombs试验结果表明,157份显凝试验 $\geq 1:400$ 血清的间接血凝阳性符合率为82.16%,血凝-Coombs的符合率达93%,经统计学处理,Coombs试验与血凝试验之间的几何平均滴度有极显著差别($P < 0.01$),25例双份血清的Coombs与血凝试验之间、第二份血清与第一份血清的血凝和Coombs试验之间均有极显著差别($P < 0.01$),分离到病原体的发病初期血清、非钩体病人和输血员血清二种方法之间无差异。

157份血清的血凝-Coombs试验滴度分布表明,90%标本的Coombs试验比血凝滴度高2~5稀释度。

讨 论

用于钩体病血清学诊断的显凝试验特异性高,但需要一套活菌做抗原是其缺点,间接血凝试验具有属特异性和较高的敏感性,为钩体病诊断提供了简便条件。我们对157份显凝试验诊断为钩体病人血清的间接血凝阳性符合率为82.16%,此结果与文献报告相近,而应用血凝-Coombs试验阳性率提高到93%。Coombs试验几何平均滴度(969.20),血凝(268.20),统计学处理($t=5.49$ $P < 0.01$)具有显著差别。25例钩体病人的双份血清,发病初期间接血凝和Coombs试验阳性率低,第二次血清均呈显著增长,Coombs滴度(2940.35)明显高于血凝滴度(917.57) $t=4.39$, $P < 0.01$ 差异显著。表明钩体患者血清确实具有不完全抗体,不仅Coombs试验敏感性比血凝高,且不完全抗体增长水平高于抗体的增长,与张荣珍等报道结果一致。一般认为,应用间接血凝主要检出IgM,此类抗体产生早,持续时间短,而不完全抗体主要为IgG,产生较迟,维持时间长。可见只要制备合格的抗人球蛋白,应用血凝-Coombs试验对提高钩体病的血清学诊断率是有益的。

157份血清的血凝-Coombs试验的滴度分布表明,大多Coombs试验滴度比血凝高出2~3个稀释度。4份间接血凝高滴度血清未检出不完全抗体,这可能由于患者所产生的抗体均为完全抗体IgM有关。

11例分离到钩体菌株的早期病人,显凝、血凝-Coombs试验均阴性,可见发病初期体内尚未产生相应的抗体。此外,19例非钩体感染和11例输血员血清血凝-Coombs试验阴性,表明血凝-Coombs试验具有较高的特异性。

本文报告应用血凝-Coombs试验检测钩体的血凝抗体和不完全抗体,证明钩体患者体内确有不完全抗体,Coombs试验具有较高的敏感性和特异性,在钩体病血清学诊断上有实际应用价值。