

# 乙型肝炎疫苗小剂量皮内接种法的 免疫效果观察

北京市大兴县卫生防疫站 刘佩言 傅桂英 田保华

黄村镇卫生院 赵生民 刘宝兴

**提要** 本文观察了乙型肝炎血源性疫苗在健康人群中进行不同剂量、不同接种途径的免疫效果。接种人数120人,为3~70岁农民,其中男性55人,女性65人。随机分成2组。试验结果:皮下组和皮内组在3针接种后的抗-HBs阳转率和抗-HBs浓度(P/N均值)分别为98.4%;98.3%;88.0对89.4;  $P > 0.05$ ;  $t < 2$ 。疫苗保护效果两组均为98.0%。表明皮内组可以获得与皮下组相似的免疫效果,能让更多人接受疫苗接种,得到保护,且减少接种者费用,具有重要的社会效益和经济效益。

**关键词** 乙型肝炎疫苗 免疫原性 皮内接种

对婴幼儿采用不同途径(肌肉、皮下、皮内)、不同剂量( $20\mu\text{g} \sim 2\mu\text{g}$ )接种乙型肝炎血源性疫苗(以下简称疫苗)观察其免疫原性、安全性和有效性,国内外已有许多报道<sup>[1~5]</sup>,但对疫苗小剂量接种法观察健康人群的免疫效果,国内仅见王京明等<sup>[6]</sup>1篇报道。目前,由于研制的血源性疫苗其血源来源有限,故广泛应用受到限制;而且我国人口众多,需要量大。因此,探索小剂量疫苗接种而达到免疫效果,是当前亟待研究解决的课题。为此,我们于1986年3月份起,在我县一个农村大队进行疫苗小剂量皮内接种法的免疫效果观察,结果报告如下。

## 材料和方法

一、试验对象:选择我县大庄大队3岁以上农民,免疫前乙型肝炎病毒(HBV)感染标记(HBsAg、抗-HBs、抗-HBc)均阴性者,随机分成两组(皮下组、皮内组),两组的年龄、性别比例均衡。

二、疫苗来源、免疫程序和接种剂量:疫苗为卫生部北京生物制品研究所生产,批号854-5,疫苗蛋白含量 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

三、免疫程序:采用0、1、6免疫程序,即

全程接种三针,首次接种为0月,首次接种后第1个月和第6个月再各接种1次。

接种剂量:皮下组接种疫苗 $1.0\text{ml}$ ( $20\mu\text{g}$ ),皮内组 $0.1\text{ml}$ ( $2\mu\text{g}$ )。

三、血标本检测时间、项目和方法:首次接种后第1、6、12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、同一仪器,由同一实验者检测HBsAg、抗-HBs和抗-HBc。上述乙型肝炎各标记经我站用北京生化免疫制剂中心ELISA试剂盒测定后,又经北京市卫生防疫站用国产SPRIA试剂验证。

## 结 果

一、两组疫苗免疫后抗-HBs免疫应答反应:皮下组和皮内组接种疫苗后1个月时抗-HBs阳转率分别为34.4%(21/61)和55.9%(33/59),两者有显著性差异( $P < 0.05$ )。6个月后两组抗-HBs阳转率分别上升到98.4%(60/61)和98.3%(58/59)。对照组6人(未接种者)有1人抗-HBs阳转,阳转率为16.7%。接种组与对照组有非常显著性差异( $P < 0.005$ )。疫苗保护效果为98.0%。

二、两组疫苗免疫后不同月份抗-HBs浓

度 (P/N)变化: 两组首次接种疫苗后抗-HBs 浓度随时间延长而逐渐升高 (表1), 1、6、12 个月时皮下组和皮内组P/N 均值分别为9.7对

10.1、64.5对66.4、88.0对89.4。经t检验第1 个月时两组间抗-HBs浓度有显著性差异 ( $t > 2$ ), 6和12个月时均无显著性差异 ( $t < 2$ )。

表1 两组接种疫苗后1, 6, 12个月时抗-HBs浓度 (P/N值)

时 间	接种 人数	P/N值										
		<10		10~		50~		100~		小计		
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
一 月	皮下组	61	9	14.8	7	11.5	5	8.2	0	0.0	21	34.4
	皮内组	59	22	37.3	9	15.3	2	3.4	0	0.0	33	55.9
六 月	皮下组	61	5	8.2	18	29.5	25	41.0	12	19.7	60	98.4
	皮内组	59	7	11.9	17	28.8	20	33.9	14	23.7	58	98.3
十二 月	皮下组	61	0	0.0	7	11.5	35	57.4	18	29.5	60	98.4
	皮内组	59	0	0.0	12	20.3	24	40.8	22	37.3	58	98.3

三、两组疫苗免疫后性别、年龄抗-HBs 应答反应: 皮下组和皮内组在疫苗接种后1个月时, 男性抗-HBs阳转率分别为37.9%和50.0%, 6和12个月时均为96.6%和96.2% (表2)。两者均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。女性1个月时分别为31.3%和60.6%, 两者有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。6和12个月时均为100%

抗-HBc出现。

两组疫苗免疫后1、6、12个月时均在10岁年龄组各有1例未能对疫苗产生抗-HBs免疫应答, 其他各年龄组全部获得抗-HBs阳性。两组小于20岁年龄组和大于20岁年龄组在疫苗免疫后1、6、12个月时的抗-HBs阳转率皆无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 但两组在3岁年龄组和30岁年龄组疫苗免疫后1个月时的抗-HBs阳转率有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

### 讨 论

本次观察结果, 两组接种疫苗抗-HBs 阳转率和疫苗保护效果均在98%以上, 未发现严重不良反应, 证明疫苗具有良好的免疫原性、安全性和有效性。同时指出大庄大队3岁以上人口在接种疫苗后可防止2.6%阴性者的HBsAg阳转 (2.6%为大庄大队HBsAg的年均新感染率) [7], 疫苗能达到消除这一部分人成为HBsAg携带者的免疫效果, 将会降低今后人群的HBsAg携带和慢性肝病的发生。

四、两组疫苗免疫后的免疫安全性: 两组疫苗免疫后局部及全身反应轻微, 未发现严重不良反应。根据接种者37人第一针观察, 其中皮下组21人有1人轻微发热, 注射局部红肿、直径在5cm以下2人, 这些反应经1~2日消退; 皮内组16人有2人在注射局部出现1cm以下硬结, 于两周内自行消退。皮内组在接种后6、12个月采血检测抗-HBs 时接种部位未观察到接种第二、三针后的硬结和皮肤异常现象。两组疫苗免疫后, 未见 HBsAg 携带现象, 也未见

王京明等 [6] 对部队指战员分3组进行了观察。I组: 三针皮下常量接种 ( $10\mu\text{g} \times 3$ ); II组: 前两针皮下常量接种 ( $10\mu\text{g} \times 2$ ), 后一针皮内减量接种 ( $2\mu\text{g} \times 1$ ); III组: 前一针皮下常量接种 ( $10\mu\text{g} \times 1$ ), 后两针皮内减量接种 ( $2\mu\text{g} \times 2$ )。试验结果: I、II、III组在三针接种后的抗-HBs阳转率分别为94.1%、91.6%和91.3%,  $P > 0.05$ 。Coudeau等 [8] 给医护人员和医学生分3组分别接种  $5\mu\text{g}$ 、 $12.5\mu\text{g}$ 、 $0.31\mu\text{g}$ 疫苗, 三针免疫后血清抗-HBs 阳转率皆大于95%。本文20岁以上成人组接种 $2\mu\text{g}$ 疫苗, 三针免疫后血清抗-HBs阳转率为100%, 显示乙型肝炎疫苗小剂量皮内法接种健康成人

表2 两组接种疫苗后1, 6, 12个月时不同月龄、性别抗-HBs阳转率

P值	皮下组						皮内组												
	男			女			小计			男			女			小计			
	接种数	阳转数	%	接种数	阳转数	%	接种数	阳转数	%	接种数	阳转数	%	接种数	阳转数	%	接种数	阳转数	%	
P>0.05	1个月	29	11	37.9	32	10	31.3	61	21	34.4	26	13	50.0	33	20	60.6	59	33	55.9
	6个月	29	28	96.6	32	32	100.0	61	60	98.4	26	25	96.2	33	33	100.0	59	58	98.3
	12个月	29	28	96.6	32	32	100.0	61	60	98.4	26	25	96.2	33	33	100.0	59	58	98.3

全部产生抗-HBs免疫应答。

本次观察首针注射后皮下组34.3%、皮内组55.9%抗-HBs阳转，两者有显著性差异( $P < 0.05$ )。表明皮内法接种小剂量疫苗产生抗-HBs免疫应答较皮下法接种高剂量疫苗为佳，但两针免疫后，这种差异消失。三针免疫后两组P/N均值为88.0对89.4， $t < 2$ ，无显著性差异，两组P/N值低浓度( $>10$ )、中浓度( $>50$ )、高浓度( $>100$ )间也皆无显著性差异。显示疫苗小剂量皮内法其免疫效果不亚于疫苗高剂量皮下法。

关于接种疫苗后无反应问题，据国外临床研究指出，大约5~10%的健康成人接种三针20  $\mu\text{g}$ 疫苗而不产生抗-HBs，无反应者大多数年龄大于40岁。本文结果有2例(两组各有1例)免疫三针后不产生抗-HBs，2例无反应，1例11岁，1例16岁。此点与上述研究的结果不一致。

采用小剂量皮内接种方法，能让更多的人接受疫苗接种，得到保护，且减少接种者费用，具有重要的社会效益和经济效益。

Observation on Immunogenic Effect of Intradermal Inoculation of Small Dose of Hepatitis B Vaccine Liu Peiyan, et al., Sanitary and Anti-epidemic Station of Daxing County of Beijing

The immunogenic effect of intradermal inoculation of small dose of HB vaccine was evaluated in 120 seronegative villagers (men: 55, women: 65) whose ages were from 3 to 70. These participants were randomly divided into subcutaneous group (I) and intradermal group (II). The results showed that the anti-HBs seroconversion rates and P/N ratios of those who showed the seroconversion for group I, II were 98.4%, 98.3% and 88.0, 89.4, respectively after the third injection. There was no significant difference between the groups in the seroconversion rates and their P/N ratios ( $P > 0.05$ ). It is concluded that in these two groups small doses of HB vaccine have stimulate high immune responses. Intradermal small

dose regimen is safe, more economic and will make the HB vaccine available to more people.

**Key words** HB vaccine Immunogenicity Intradermal inoculation

**参 考 文 献**

1. 小西奎子, 他. HBV母児间感染措置児の効果的なHBワクチン接種方法. 医学のめはみ 1985; 134: 253.
2. 尹德铭, 等. 接种不同剂量中国乙型肝炎血源性疫苗的安全性和免疫学效果研究. 中华流行病学杂志1986; 6: 367.
3. 丁正荣, 等. 疫苗预防幼儿乙型肝炎病毒感染的效果观察. 公共卫生与疾病控制杂志 1984; 3: 37.
4. 徐华芳, 等. 乙型肝炎疫苗皮内注射预防小儿乙型肝炎病毒

- 感染的初步观察. 中华传染病杂志 1985; 3: 253.
5. 桥本悦子, 等. HBワクチン接種後のantiHBs responseとHLA抗原に関する研究. 肝脏 1985; 26: 157.
6. 王京明, 等. 乙型肝炎疫苗不同剂量不同接种途径的免疫效果观察. 军事医学科学院院刊 1987; 11(5): 338.
7. 刘佩言, 等. 农村HBV新感染标记的研究. 第五次全国病毒性肝炎学术会议论文摘要汇编 1987: 40.
8. Coudeau A, et al. Immunogenicity of low dose (1.25 and 0.31μg) hepatitis B vaccine. lancet 1984; II (8411): 1091.

(本文承蒙北京市卫生防疫站邢玉兰副主任医师热情指导、沈莉技师协助检测抗-HBs, 谨此致谢)

## 内蒙古部分地区乙型肝炎病毒感染的初步调查

内蒙古自治区卫生防疫站

白 峰 吴秉仁 照日格召

自1977年Rizzeffo等报告乙抗原抗体体系以来, 各国学者对乙型肝炎进行了大量的研究工作。根据血清学调查、HDV感染呈世界性分布, 但有明显的地域上的差别, 为了解HDV在内蒙古自治区的感染情况, 我们选择了几个不同地区HBsAg 阳性患者作血清学检测, 现报道如下:

### 材料与方 法:

1. 血清标本: 采自呼和浩特市(32份), 呼伦贝尔盟(120份), 锡林郭勒盟(22份), 赤峰市(50份)以及内蒙古医院部分就诊患者(51份)HBsAg 阳性(RPHA)患者血清。

2. 检测方法: 血清抗-乙检测分别由北京军区总医院肝炎研究室(<sup>125</sup>I竞争放免法, 美国Abbott药盒)和河南省医科院肝炎研究室(ELISA法, 试剂由西德慕尼黑Mavon Petrenkofer研究所提供)完成。

### 检测结果:

1. 总阳性率和地区分布: 共计先后检测 HBsAg 阳性血清标本275份, 抗-乙阳性16份, 阳性率为5.8%, 其中以呼盟牧区、锡盟牧区以及赤峰市牧区阳性率为高, 分别为15.0%、13.6%、10.0%。

2. 性别、年龄及职业分布: 16例抗-乙阳性者中, 男10例, 女6例, 男女之比1.7:1; 年龄最小18岁, 最大76岁, 平均42.7岁; 16例中, 学生(18岁)和教师

各1例, 干部2例, 余为牧民。

3. 抗-乙阳性者在不同类型HBV感染者中的分布: 抗-乙阳性者主要见于无症状携带者和慢性肝炎患者, 并且只限于HBsAg为ayw亚型的HBV感染者。

### 讨 论:

1. 国内上海、河南、河北、长春、山东、北京等地对HDV感染情况均作过调查, 结果表明HDV感染在我国主要集中在内蒙、新疆等地, 而其它地区则甚少或无。我区275例 HBsAg 阳性患者的检查结果, 抗-乙平均阳性率为5.8%, 在牧区阳性率可高达10.0~16.7%, 与意大利(16.0%), 美国(16.5%)等流行区的检测阳性率相似, 表明我区是乙型肝炎的高流行区。同时本次检测的结果, 抗-乙阳性者全部系边远牧区ayw亚型的HBsAg 阳性人群或来自这些地区的学生、干部, 而以adr亚型为主的城镇及农村HBsAg 阳性人群中则均为阴性, 提示我区乙型肝炎呈地方性流行的特点。

2. HDV的传播可以经血或血制品, 亦可通过日常生活接触传播。本文检出的抗-乙阳性者, 大部分居住在牧区。缺少明确的输血史、针刺及疫苗注射史等情况。表明胃肠道外获得性感染似不重要。而以日常生活接触实现传播的可能性大。