

新生儿乙型肝炎疫苗免疫持久性观察及再免研究

陈惠峰¹ 郭志宏¹ 张友金² 王振海³ 杨介者¹ 陶志华² 顾卯官² 曹家穗³
吴祖云³ 王文刚¹ 钱本立¹ 姚军¹ 居全弟³ 许荣全² 周钟民^{1*}

摘要 新生儿经乙型肝炎(乙肝)疫苗10μg 3针全程免疫接种4、5年后,抗-HBs阳性率分别为82.54%和72.03%。其抗-HBs低滴度($\geq 10 \sim 99 \text{ mIU/ml}$)占44.61%,中等滴度($\geq 100 \sim 999 \text{ mIU/ml}$)占32.34%,最高值为857mIU/ml。对抗-HBs<10mIU/ml与 $\geq 10 \text{ mIU/ml}$ 的各组予以乙型肝炎疫苗10μg 1剂再免,再免后1个月抗-HBs大幅度升高,3个月时抗-HBs开始回落,6个月时抗-HBs大幅度下降,至12个月左右时抗-HBs逐趋于再免前的水平。本文提示国产乙型肝炎疫苗具良好的免疫效果,5~7年内不必普遍性再免。对抗-HBs<10mIU/ml的儿童再免后有一定裨益,但持续时间较短。

关键词 乙型肝炎疫苗 抗-HBs 再免疫

新生儿乙型肝炎疫苗免疫接种已在我国大规模实施,有关乙肝疫苗全程免疫后的再免问题业已日益引起关注,但至今少见报道。我们于1992年3月对出生时正规接种乙肝疫苗后已经4、5年的儿童进行抗-HBs检测,观察其免疫持久性,并给予乙肝疫苗10μg 1剂再免,经1年观察。现将结果报道如下。

材料与方法

一、观察对象: 随机选择1987和1988年出生至今已4、5年的儿童269名,均系有完整的乙肝疫苗接种记录材料,母亲HBsAg阴性,出生时初免按10μg×3剂和0、1、6程序接种乙肝疫苗(系卫生部上海生物制品研究所生产)。采血检测抗-HBs,按检测结果分<10、 $\geq 10 \sim$ 、 $\geq 50 \sim$ 、 $\geq 100 \sim$ 和 $\geq 500 \text{ mIU/ml}$ 分组。

二、再免方法: 各组用乙肝疫苗(系卫生部上海生物制品研究所生产)10μg 1剂,于上臂三角肌肌肉注射作为再免。免后1、3、6、12个月分别采血检测抗-HBs,作动态观察。

三、采血: 采微量血0.5ml或静脉血1ml,

分离血清,置-20℃冰箱待检。

四、检测方法: 抗-HBs检测应用RIA法,试剂盒系北京生化免疫试剂中心供应。抗-HBs以S/N ≥ 10.0 为阳性,用国产γ计数器检测。

五、抗-HBs mIU/ml计算: 按Hollinger公式计算: $mIU/ml = 130.75 [e^{0.66765} (S/P) - 1] \times \text{稀释倍数}$ 。S/P=实验血清cpm/阳性对照cpm。以mIU的几何平均数值GMT表示抗-HBs滴度。

结 果

一、乙肝疫苗初免4、5年后抗-HBs水平: 269名初免后4、5年的儿童抗-HBs阳性207例,阳性率为76.95%。其中初免后4年的126例,抗-HBs阳性104例,阳性率为82.54%;初免后5年的143名,抗-HBs阳性103例,阳性率为72.03%。两组抗-HBs阳性率差异有

1 浙江省卫生防疫站 310009 杭州市

2 平湖市卫生防疫站

3 嘉兴市卫生防疫站

* 指导者

显著性意义 ($\chi^2=4.17$, $P<0.05$)。

初免4、5年后抗-HBs水平分布见表1。 $<10\text{mIU}/\text{ml}$ 的占23.05%, 低滴度($\geq 10\sim 99\text{mIU}/\text{ml}$)占44.61%, 中等滴度($\geq 100\sim 999\text{mIU}/\text{ml}$)占32.34%。 $\geq 500\text{mIU}/\text{ml}$ 的仅10

例, 其中初免4年后的8例, 初免5年后的2例。最高值为857mIU/ml。初免4、5年后的两组mIU/ml的GMT, 差异有非常显著性意义($t=3.37$, $P<0.01$)。

表1 初免4、5年后抗-HBs抗体水平分布

初免后时间 (年)	观察人数	抗-HBs水平(mIU/ml)										GMT	
		<10		\geq 10		\geq 50		\geq 100		\geq 500			
		+	%	+	%	+	%	+	%	+	%		
4	126	22	17.46	31	24.60	21	16.67	44	34.92	8	6.36	43.13	
5	143	40	27.97	45	31.47	23	16.08	33	23.08	2	1.40	18.82	
合计	269	62	23.05	76	28.25	44	16.36	77	28.62	10	3.72	28.49	

GMT: $t=3.37$ $P<0.01$ + 表示阳性数

二、不同抗-HBs水平再免后抗-HBs变化情况:

1. 再免前抗-HBs $<10\text{mIU}/\text{ml}$ 的共62例, 对其中58例予以乙肝疫苗 $10\mu\text{g}$ 1剂再免接种, 再免后1、3、6、12个月抗-HBs变化情况见表2和附图。从表2可见, 再免后1、3个

月抗-HBs阳转的滴度明显升高, 抗-HBs $\text{mIU}/\text{ml} \geq 10$ 以上的分别为65.51%和70.68%。抗-HBs水平以低滴度为主, $\geq 10\sim 99\text{mIU}/\text{ml}$ 占多数。但抗-HBs阳转持续时间较短, 再免后6个月阳转率明显下降, 至12个月抗-HBs $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 的降至28.57%。

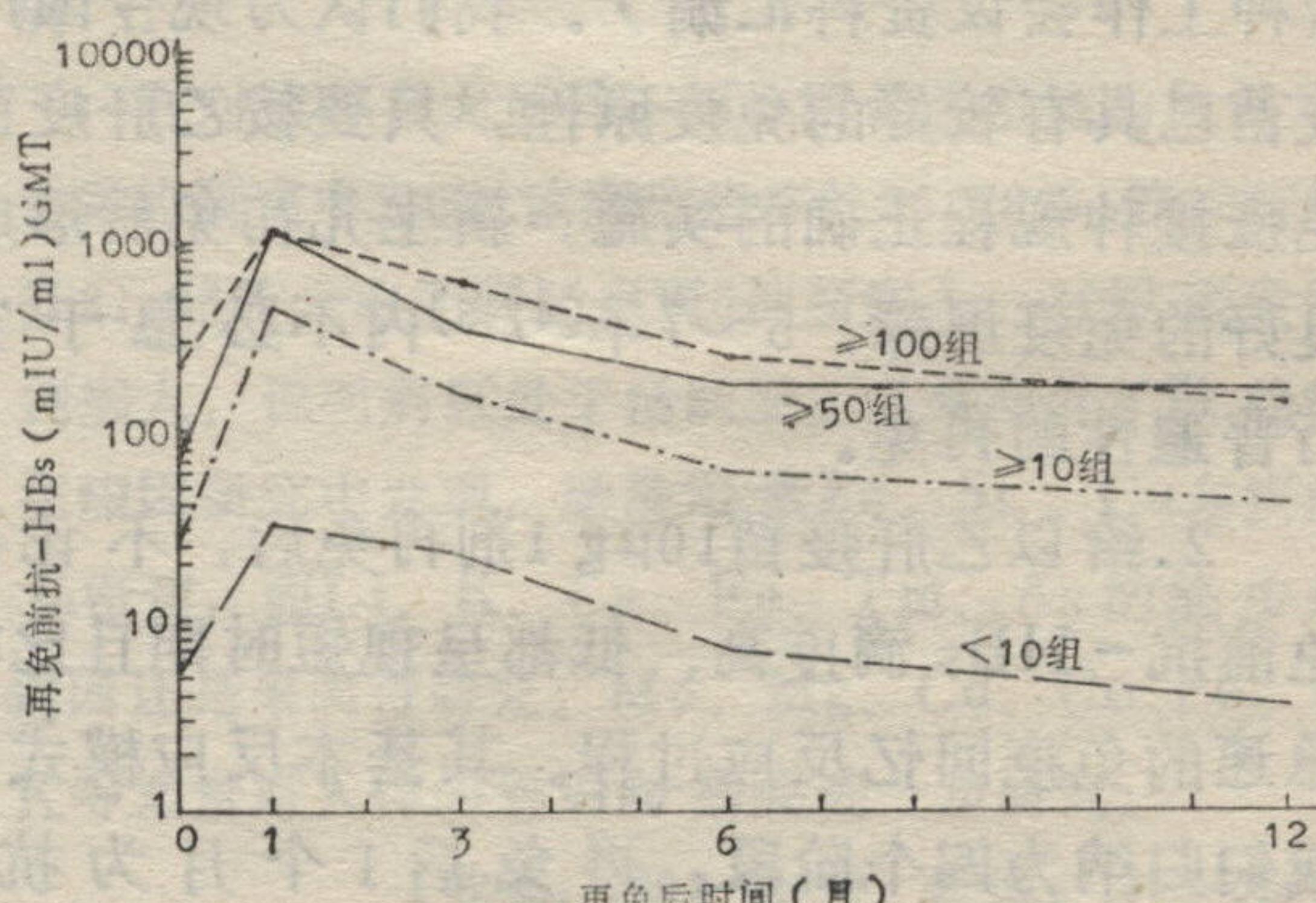
表2 $<10\text{mIU}/\text{ml}$ 组再免后不同时间抗-HBs变化情况

再免后时间	观察人数	抗-HBs水平(mIU/ml)										GMT	
		<10		\geq 10		\geq 50		\geq 100		\geq 500			
		+	%	+	%	+	%	+	%	+	%		
1个月	58	20	34.48	12	20.68	17	29.31	7	12.06	2	3.44	32.03	
3个月	58	17	29.31	15	25.86	18	31.03	7	12.06	1	1.72	27.59	
6个月	56	28	50.00	15	26.78	12	21.42	1	1.78	0	0.00	6.96	
12个月	56	40	71.42	13	23.21	3	5.36	0	0.00	0	0.00	3.60	

+ 表示阳性数

2. 再免前抗-HBs $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 组共211例, 按抗-HBs水平分为 ≥ 10 、 ≥ 50 、 $\geq 100\text{mIU}/\text{ml}$ 组。再免后抗-HBs变化情况见附图。

再免后1个月各组抗-HBs水平均呈现急骤升高, $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT由再免前24.34升至452.30, 增加18.5倍; $\geq 50\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT由68.40升至



附图 乙肝疫苗再免后抗-HBs水平变化

1151.06, 增加16.8倍; $\geq 100\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT由220.57升至1112.74, 增加5.0倍。再免后3个月各组抗-HBs水平开始呈现回落趋势, $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT降至154.15, 较1个月时下降一半; $\geq 50\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT降至336.59, 仅相当于1个月时的1/3; $\geq 100\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT降至592.72, 相当于1个月时的1/2。到6个月时各组抗-HBs水平大幅度下降。至12个月时, 除 $\geq 50\text{mIU}/\text{ml}$ 组GMT为162.58仍高于再免前2.3倍外, $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT为39.54, 已接近再免前水平, 而 $\geq 100\text{mIU}/\text{ml}$ 组抗-HBs GMT 137.44已略低于再免前水平。在1年的观察中各组观察对象的抗-HBs水平均高于10mIU/ml。

讨 论

1. 本文结果显示母亲HBsAg阴性的新生儿经0、1、6免疫程序接种10 μg 3针乙肝疫苗后4、5年, 其抗-HBs阳性率仍达82.54%和72.03%, 与文献报道近似^[1~3]。阳性者抗-HBs水平维持在中、低滴度水平, 低($\geq 10\sim 99\text{mIU}/\text{ml}$)、中($\geq 100\sim 999\text{mIU}/\text{ml}$)滴度共占76.95%, <10mIU/ml 占23.05%。目前虽公认以抗-HBs $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 作为具有免疫保护性效价, 但亦有学者认为即使当接种者抗-HBs水平下降到<10mIU/ml时, 感染后也不会产生临床症状或呈慢性HBsAg携带的状态(胡善联, 1993年全国乙肝疫苗免疫接种工作会议资料汇编)。我们认为现今国产疫苗已具有较好的免疫原性, 只要按乙肝疫苗免疫接种规程正确的实施, 新生儿初免后形成良好的免疫屏障, 5~7年^[4, 5]内不必急于实行普遍性的再免。

2. 给以乙肝疫苗10 μg 1剂再免后, 不论再免前抗-HBs滴度高、低都呈现短时期且比较急速的免疫回忆反应过程。其基本反应模式, 我们归纳为四个阶段: 再免后1个月为抗-HBs急骤升高阶段, 3个月时抗-HBs呈现回

落状态, 而6个月时抗-HBs则为大幅度下降阶段, 至12个月左右抗-HBs逐渐降至再免前的水平。

凡是初免后有抗-HBs应答的, 即使抗-HBs已降到10mIU/ml以下, 经再免后仍然产生一定的免疫回忆反应, 能产生防御感染的抵抗力, 但这种抗-HBs水平持续时间比较短暂,

呈现一过性。再免前抗-HBs<10mIU/ml组经再免后抗-HBs反应不论强度与持续时间均不如再免前抗-HBs $\geq 10\text{mIU}/\text{ml}$ 组, 并且抗-HBs的消退也比较快。

抗-HBs<10mIU/ml组再免后1个月仍有34.48%的儿童无免疫回忆反应或仅极弱的抗-HBs反应, 这部分儿童包括机体自身差异所致的免疫反应功能低落者, 不论初免或再免均无抗-HBs反应产生, 以及初免时的接种失败者。

Long-term Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Newborn and Revaccination Study
Cheng Huifeng, Guo Zhihong, Zhang Youjin, et al., Zhejiang Provincial Hygiene and Epidemic Prevention Station, Hangzhou 310009

Two-hundred and Sixty-nine newborns were followed up for 4 and 5 years after completion of vaccination (10 $\mu\text{g} \times 3$). The anti-HBs positive rates remained 82.54% and 72.03%, respectively. The low-level titer ($\geq 10\sim 99\text{ mIU}/\text{ml}$) made up 44.61%, and the medium-level titer ($\geq 100\sim 999\text{mIU}/\text{ml}$) 32.34%. The highest titer was 857 mIU/ml. A 10 μg dose of hepatitis B vaccine was given to these children. The anti-HBs level went up greatly in the first month after revaccination, but started to drop in the third month, decreased rapidly in the sixth month, and in the twelfth month the level tended to restore the level before revaccination.

This paper indicated that the home-made hepatitis B vaccine was effective. Revaccination was not necessary within 5~7

years after initial vaccination. Revaccination to children whose anti-HBs level was <10mIU/ml was beneficial but the anti-HBs persistence was short.

Key words HB vaccine Anti-HBs Revaccination

参 考 文 献

- 徐志一, 刘崇柏, 彦天强, 等. 新生儿大规模乙型肝炎血源疫苗免疫的效果考核. 病毒学报, 1991, 7(增刊): 48.

- 沙庆洪、刘玉霞、刘家壁, 等. 新生儿接种10微克3针乙型肝炎血源疫苗5年内的免疫效果观察. 病毒学报, 1991, 7(增刊): 81.
- Ambrosch F, Kremsner P, Wiedermann G, et al. Boosting Properties of Recombinant DNA Hepatitis B Vaccine. Lancet, 1986, 1(2): 1101.
- Krugman Saul, et al. Hepatitis Scientific Memoranda. 1988, 3.
- Beering-brongers EE, et al. Viral Hepatitis International Symposium. 1981. 437~450.

(收稿: 1993-08-20)

成都市不明原因骨关节病与微量元素的关系

黄惠琪 许正炜 罗大玉 彭泽生 芦堂光 莫定琪 邱兴文 杜晋惠

成都市大邑县不明原因骨关节病, 俗称跑子病, 是一种严重致残性疾病。在四川呈点状地方性流行。病人以髋、膝关节突发剧痛开始, 渐波及其他关节, 引起变粗、退行性改变。儿童期发病可致矮小畸形。

从1985年开始, 以病区村组为实验组, 对照组为紧邻的无病人村组, 进行为期5年的病因研究。研究项目包括填写统一的调查表、体检(包括关节运动功能检查)、X线照片及采样(包括血、发、尿及土壤、井水、河水)。水样每年采集6次(丰水期3次、枯水期3次)。用表面分析仪、扫描电镜、波谱仪、原子吸收分光光度计、液相色谱仪分别分析样品中Li、Be、F、Na、Mg、Si、P、S、K、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Sr、Mo、Cd、Pb、Rn 25种对人骨代谢有直接或间接影响的元素。

病人确诊标准是以在病区生活半年以上; 有关节主要是髋膝关节疼痛、变形史; 无肌肉萎缩; X光片见关节有明显的退行性改变, 并排除其他骨关节病者。

研究结果发现, 病人血中Tm、As较病区健康人低, 而Li、K、Ca、Fe低于对照, 但Cu、Zn明显高于对照。病人发中有Sr; 小便中Mn高, Sr、Ba、Zn、Cu均低。水中Mn、Zn、Sr、Mo较对照高($P < 0.05$), 而S、K、Ba、放射性Rn偏低($P < 0.001$)。土壤中Ca、Mg、Sr、Zn、Cd、Co、Pb、Mn、K均明显高于对照。病区新建土自来水中Fe、Cu、氯化物、六价Cr比国家标准高2~1562.5倍。

病人发中Sr的存在; 血中Cu、Zn高, 且Sr、Ba、Zn、Cu排除量低, 而致骨代谢障碍。至于病人

血中缺少Li、K、Ca、Fe、Tm、As的原因是这些元素分布在其他器官而未查出, 还是疾病所致有待进一步研究。病区水中Zn、Sr高, 致人体内两者吸收高, 体内Mn高, 但排出也高, 易于理解, 而Mo、Ca、Mg、Cd、Co、Pb、K、S等元素在人体样本中未见明显变化, 其在人体内的去向及综合作用还需深入研究。

鉴于病人首发部位是负重大关节且无对称性损害, 无肌肉萎缩; 脱离病区后病症缓解或不发病, 发病无年龄特点, 且在平坝地点状流行, X影象见骨关节退行性变等特点, 与大骨节病有区别; 病人无病前外伤史及感染史, 且局部流行与一般骨关节病有区别; 无关节棱形肿胀及明显的炎细胞浸润, 其关节囊膜表面有纤维素和坏死物薄层披复是炎性浸润极难达到等特点与类风湿性关节炎不同; 无骨干骺端环状及毛发样变化, 无方颅、鸡胸、肋骨串珠、手镯等现象又与佝偻病不同, 因此我们暂定此病为“不明原因的骨关节病”。

在对成都市大邑县不明原因骨关节病与微量元素关系的研究中发现, 该病罹患率达25.78%, 较1986年上升21.88%。由于病区出现5例新病人, 对照区发生首例病人, 说明病区处于活跃期, 且有向外扩散趋势。在病因研究中发现, 微量元素Zn、Sr、Cu与疾病关系密切, 而Li、K、Ca、Fe、Tm、As的缺少是疾病因还是果尚待研究。Mo、Mg、Cd、Co、Pb、Ca、K等元素对人体的影响尚需要进一步研究。

(收稿: 1993-01-28 修回: 1993-05-03)

本文作者单位: 成都市不明原因骨关节病研究组 610021