

甲型肝炎减毒活疫苗(H_2 株)10 年流行病学效果观察

庄 成 姜器 龚岳平 莫世华 忻亚娟 钱汶 陈念良 张淑雅 柴少爱 毛江森

【摘要】 目的 观察在甲型肝炎(甲肝)高发县、区用甲肝减毒活疫苗(H_2 株)大面积接种后长期的流行病学保护效果。方法 选择浙江省嵊泗县和椒江区二个试点。二组小学生定群研究,观察 4 年。试点内 1~15 岁儿童普遍接种甲肝活疫苗。部分研究对象作血清中和试验、免疫回忆反应及免后 10 年抗体检测。结果 接种组与未接种组甲肝发病率差别具有显著性($P < 0.01$),疫苗保护率为 100%。疫苗接种率与甲肝发病率二者具有明显负相关。全人口甲肝发病率分别下降了 94.5% 和 90.3%, 1~15 岁儿童组发病专率分别下降了 96.9% 和 97.9%, 10 年期间没有发生甲肝流行。血清学检测结果:免后阴性血清,用体外中和法验证有 63.8% 仍有中和作用,加强免疫 1 针后回忆反应明显。免后 10 年抗-HAV-IgG 的阳性率为 80.2%。结论 甲肝减毒活疫苗(H_2 株)长期的流行病学效果明显。通过普遍接种甲肝活疫苗,第一次在甲肝高发地区和高发年龄组消除了甲肝的发生与流行。

【关键词】 甲型肝炎;疫苗;流行病学

Epidemiological effects of live attenuated hepatitis A vaccine (H_2 -strain): results of A 10-year observation

ZHUANG Fangcheng*, JIANG Qi, GONG Yueping, et al. *Institute of Viral Diseases, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China

【Abstract】 **Objective** To assess the long-term epidemiological effects after a mass vaccination program, using live attenuated hepatitis A vaccine (H_2 -strain). **Methods** Shengsi county and Jiaojiang city in Zhejiang province were chosen where high incidence rate of hepatitis A was observed. Mass vaccination program of H_2 -strain vaccine was carried out on 1-15 year olds. Cohort studies included two groups were carried out in Shengsi. Cases reported program on hepatitis A was under the national standard on clinical diagnosis and partly through laboratory monitor of anti-HAV IgM and IgG, ELISA and Abbott EIA. Population size was estimated by the yearly reports of census bureau of the county and the city. Serum tests including neutralization test, immune-recall responses, and anti-HAV IgG were performed 10 years after the initial immunization. **Results** The morbidity of hepatitis A was significantly different between vaccinated groups and non-vaccinated groups ($P < 0.01$) in the cohort study. The protective efficacy in the site was 100 percent. There was a significantly negative correlation of regression between vaccine coverage and hepatitis A morbidity. In both sites, hepatitis A incidence rate showed decrease of 94.5% and 90.3% in whole population, with 96.9% and 97.9% in 1-15 year olds respectively. Neutralization test showed that 63.8% of the serum negative to ELISA after vaccination could still neutralize certain HAV. Immune-recall response after the booster was seen in vaccine group with 80.2% positive rate of anti HAV-IgG, 10 years after immunization among vaccinees in both sites. Not a single hepatitis A case was identified. **Conclusion** Live attenuated hepatitis A vaccine seemed to have obviously long-term epidemiological effects.

【Key words】 Hepatitis A; Vaccine; Epidemiology

自甲型肝炎(甲肝)减毒活疫苗研制成功及推广使用以来,已有大量的资料和研究报告证明甲肝减毒活疫苗在控制甲肝流行及减少发病中所起的显著作用^[1-3]。为观察在甲肝高发地区用甲肝减毒活疫

苗(H_2 株)大面积接种的保护效果和免疫持久性,我们选择了浙江省嵊泗县和台州市椒江区二个试点开展此项研究,为我国制定消灭甲肝的免疫策略提供示范与依据。

对象与方法

一、试点的选择

嵊泗县、椒江城区二个试点位于浙江省东部沿海。1998 年总人口分别为 85 550 人和 75 618 人。二

作者单位 310013 杭州 浙江省医学科学院病毒病研究所(庄成、忻亚娟、钱汶、陈念良、张淑雅、柴少爱、毛江森);台州市椒江区卫生防疫站(姜器);嵊泗县卫生防疫站(龚岳平);浙江省卫生防疫站(莫世华)

个试点以往一直是甲肝高发地区。1983~1989 年甲肝年均发病率分别为 359.7/10 万和 267.3/10 万,其中 1~15 岁儿童组发病专率占总人口发病率的 76.5%。

试点内 1~15 岁儿童普遍接种甲肝减毒活疫苗(H_2 株)同时对重点行业人群和其他易感人群进行接种。疫苗由浙江省医学科学院普康公司生产,剂量为 $10^{6.5}$ TCID₅₀/ml。

二、病例诊断

对所有发生的甲肝病例作个例随访并采血,分离血清作实验室检测,明确诊断。依据国家“甲型肝炎诊断标准及处理意见”(GB17010-1997)人口资料依据嵊泗县和椒江区统计局年度资料。

三、血清学检测

血清测抗-HAV-IgM 及 IgG,用酶联免疫吸附试验(ELISA)法。诊断试剂盒由浙江省医学科学院生物工程所提供。部分血清用雅培氏酶联免疫吸附改良法(Abbott EIA)检测,IMX 自动检测仪。以 WHO 标准抗体单位做成标准曲线测定每毫升血中抗体毫国际单位(mIU/ml)。抗-HAV-IgG 检测 86 人为接种疫苗后 10 年,年龄为 13~19 岁。中和抗体试验用经 ELISA 检测为阴性的免后血清(原倍),将甲肝病毒(HAV)稀释至 31.6 TCID₅₀/ml,血清 300 μ l 与等量病毒稀释液 300 μ l 在 37℃ 水浴箱中作用 1 h。加入到 KMB17 单层细胞中,培养 28 d 后收毒测 HAV 抗原。免疫回忆反应选择一组免前 IgG 阴性 78 人,另一组 6 年前接种过疫苗再免前 IgG 阴性 38 人,接种疫苗后比较二者的 IgG 水平。

结 果

一、免疫效果

为观察甲肝疫苗的免疫效果,在嵊泗县选择二组人群按自然对照原则观察 4 年(年龄、性别、经济状况、卫生习惯等相匹配)(表 1),接种组与未接种组甲肝发病率差异有显著性($P < 0.01$)。疫苗保护率为 100%。

二、疫苗接种率与甲肝发病率的关系

表1 1990~1993 年嵊泗县甲肝疫苗免疫效果定群研究结果

组 别	定群一			定群二			合 计		
	人数	发病例数	发病率(%)	人数	发病例数	发病率(%)	人数	发病例数	发病率(%)
接 种 组	182	0	0.00	563	0	0.00	745	0	0.00
未接种组	88	6	6.82	387	5	1.29	475	11	2.32

在 1~15 岁儿童中随着疫苗接种率的提高,甲肝发病率逐年下降(表 2)。疫苗接种率为绝对接种率。

嵊泗县 1~15 岁儿童甲肝发病从接种前的年均 228 例(1 171.78/10 万)下降到 0~1 例(0.00/10 万~6.01/10 万)。椒江城区 1992 年的接种率已达 80.57%。自 1994 年以后该组儿童发病率连续 6 年出现 0。比较疫苗接种率与甲肝发病率的关系作相关分析,等级相关检验($r = -0.876, P < 0.01$)二者呈高度负相关。

三、血清学检测结果

在 10 年观察期间,对免后 6 年血清做免疫回忆反应和中和试验。结果二组不同背景的免前抗-HAV-IgG 为阴性的人群免后 IgG 升高的水平差异有显著性(表 3)。甲肝活疫苗的免疫回忆反应明显。中和试验结果:经 ELISA 法测定为抗-HAV-IgG 阴性的免后血清(原倍血清)仍可中和一定量的甲肝病毒,阳性率可达 63.80%(23/36)。

免后 10 年血清抗-HAV-IgG 抗体检测结果见表 4。一般认为自然感染后抗体的滴度应 $> 1:100$ 以上,以此界限判断免后 10 年血清抗体阳性率为 80.20%(69/86)。对该组人群作长期随访,所有疫苗接种者没有发生甲肝病例。

四、大人群流行病学保护效果

嵊泗县在疫苗接种前(1983~1989 年)甲肝发病率年均均为 359.7/10 万,接种后(1990~1999 年)年均均为 19.7/10 万,下降了 94.5%。椒江城区甲肝发病率从 174.3/10 万下降到 16.8/10 万,降低了 90.3%。二个试点 10 年期间没有发生甲肝流行, H_2 株甲肝疫苗长期的流行病学保护效果明显。

讨 论

二个试点疫苗接种率与甲肝发病率呈高度负相关。从流行病学资料分析,当某一人群中甲肝疫苗接种率达到较高水平(80%)时,加上其他人群中甲肝隐性感染的存在,造成该人群整群的免疫屏障,所以在这一人群中甲肝病例将极少发生或不发生。

$\chi^2_1 = 15.96, P_1 < 0.01; \chi^2_2 = 7.29, P_2 < 0.01; \chi^2_3 = 16.81, P < 0.01$

表2 嵊泗县及椒江城区二个试点 1~15 岁儿童中疫苗接种率与甲肝发病率的关系

年 份	嵊 泗 县				椒 江 城 区			
	年均人口	接种率(%)	甲肝病例数	发病率(/10 万)	年均人口	接种率(%)	甲肝病例数	发病率(/10 万)
1983 ~ 1989 平均	19 458	0.00	228	1 171.78	15 159	0.00	32	213.57
1990	18 139	24.25	14*	77.18	14 707	0.00	12*	81.59
1991	18 279	29.95	15	82.29	14 438	44.79	5	34.63
1992	18 446	42.06	11	59.63	14 048	80.57	0	0.00
1993	18 473	46.40	7	37.89	14 334	87.27	1	6.98
1994	18 450	48.69	3	16.26	14 275	88.73	0	0.00
1995	18 837	52.78	7	37.16	14 249	84.75	0	0.00
1996	19 030	57.22	1	5.25	13 577	89.31	0	0.00
1997	17 285	73.41	0	0.00	13 623	89.53	0	0.00
1998	18 158	74.28	1	6.01	13 646	90.30	0	0.00
1999	16 415	88.30	0	0.00	13 639	91.50	0	0.00

等级相关检验： $r_1 = -0.825, P < 0.01$ ； $r_2 = -0.931, P < 0.01$ * 所发病例均为非甲肝疫苗接种者

表3 免疫前血清学阴性的不同人群接种甲肝疫苗后抗-HAV-IgG 水平比较

免 疫 前 筛 选	人数	接种后 1 个月 IgG GMT(mIU/ml) $\bar{x} \pm s$	P 值
免疫前 IgG(阴性)*	78	278.4 \pm 3.86	
6 年前接种过再免疫前 IgG(阴性)*	38	1 337.3 \pm 3.03	< 0.01
6 年前接种过再免疫前 IgG GMT** < 20 mIU/ml	23	721.9 \pm 2.40	< 0.01

* ELISA 法；** Abbott EIA ,IMX 法

表4 嵊泗县及椒江城区二个试点甲肝疫苗免疫后 10 年血清抗-HAV-IgG 检测

试 点	样品 (份)	抗-HAV-IgG*(1:)									阳性率 (%)	GMT*
		0	1	2	4	8	16	32	64	128		
嵊泗县	30	6	12	4	2	0	2	0	2	2	73.7	5.32
椒江区	56	5	27	6	3	1	3	6	1	4	83.9	4.64
合 计	86	11	39	10	5	1	5	6	3	6	80.2	4.81

* ELISA 法

疫苗接种后的免疫保护效果和免疫持久性是考核疫苗有效性的重要依据。对免后 10 年血清阳性率的分析 ,应考虑检测方法的敏感性及机体在外环境中可能会受到甲肝病毒的自然感染。从表 4 中可见 ,除外自然感染等因素 ,免疫后 10 年的血清阳性率仍有 80.20% ,但不管如何 ,活疫苗接种后该组人群 10 年后抗体的阳性率仍维持较高水平 ,经随访后所有疫苗接种者没有发生甲肝。

另外由于检测方法的敏感性不一 ,“阳性”的概念有所不同。如用 ELISA 法检测为阴性的免疫后血清仍可中和一定量的甲肝病毒。甲肝疫苗接种者几年后血清 IgG 的抗体可能维持在较低的水平 ,但个体在环境中受到甲肝病毒感染时 ,可产生较强的免疫回忆反应和较高的抗体水平 ,保护个体不发生甲肝。以上结果在血清学检测中得到了验证。

我国北方农村卫生条件差 ,甲肝阴性感染率高 ,儿童是甲肝疫苗接种的重点人群。南方城市经济条件优越人群易感性高 ,在一定条件下可发生爆发流行 ,除儿童作为接种对象外还应考虑青壮年及成

人^[4,5]。二个试点通过对 1~15 岁儿童和易感人群甲肝疫苗的大面积接种 ,经过连续 10 年的观察 ,达到了在甲肝高发地区消除甲肝的流行和在甲肝高发年龄段(1~15 岁)消除甲肝这一目标。这一免疫策略结合各地的实际情况和卫生状况等值得推广^[6,7]。

参 考 文 献

1 Mao JS , Dong DX , Zhang HY , et al. Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine(H₂ strain) in humans. J Infect Dis , 1989 , 159:621-624.

2 Mao JS , Chai SA , Xie RY , et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine(H₂ strain) in humans. Vaccine , 1997 , 15:944-947.

3 黄全诚 ,江世平 ,吴才仰 ,等.大规模人群接种甲型肝炎活疫苗的免疫效果.中国生物制品学杂志 ,1998 ,11:47-49.

4 刘崇柏.我国病毒性肝炎人群流行病学特征及流行因素研究(专论).中华肝脏病杂志 ,1998 ,6:67-70.

5 徐志一 ,赵守军 ,欧阳佩英 ,等.甲型肝炎预防效果与免疫策略.中华预防医学杂志 ,1996 ,30(增刊):3-5.

6 张勇 ,赵守军 ,徐志一 ,等.高流行区甲型肝炎疫苗免疫方案研究.中华预防医学杂志 ,1998 ,32:295-297.

7 江世平 ,黄全诚 ,陈俊民 ,等.柳州市大规模人群甲型肝炎减毒活疫苗流行病学效果考核.中华流行病学杂志 ,1995 ,16:140-142.

(收稿日期 2000-06-23)