

重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价

夏国良 龚健 王继杰 孟宗达 贾志远 曹惠霖 刘崇柏

【摘要】 目的 评价国产重组乙型肝炎(乙肝)疫苗及其与中效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)联合应用母婴阻断方案的保护效果。方法 在广西等3个地区,对乙肝病毒双阳性母亲新生儿,应用重组乙肝疫苗和重组乙肝疫苗加50 IU HBIG两种母婴阻断方案免疫新生儿,共随访单纯重组乙肝疫苗母婴阻断儿289例,重组乙肝疫苗加HBIG阻断儿186例。结果 单纯重组乙肝疫苗的母婴阻断效果为87.8%(95% CI 83.6~91.9),重组乙肝疫苗加HBIG的阻断效果为91.2%(95% CI 86.7~95.6),重组(酵母)乙肝疫苗和重组(CHO细胞)乙肝疫苗间($P=0.7072$)两种母婴阻断方案间($P=0.2955$)及各地免疫人群间($P=0.9987$)的母婴阻断效果差异均无显著统计学意义。两种母婴阻断方案免疫新生儿间抗-HBs的阳转率($P=0.3188$)和抗体滴度(GMT)间($P=0.8925$)差异均无显著统计学意义,首剂免疫后1年,抗-HBs阳性率在单纯重组乙肝疫苗组和重组乙肝疫苗加HBIG组分别为91.1%和93.5%,GMT分别为153 mIU/ml和164 mIU/ml,以后逐年显著下降(线性趋势检验 $\chi^2=60.47$, $P=0.0001$),至免疫后第4年,阳性率分别降为65.0%和66.6%,GMT仅为第一年的1/3。结论 重组乙肝疫苗加中效价HBIG的母婴阻断效果可达90%以上,明显优于常规剂量的血源疫苗。中国现行重组乙肝疫苗抗-HBs的免疫检测技术方法有待改进。

【关键词】 疫苗;乙型肝炎免疫球蛋白;母婴传播

Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin in preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection XIA Guo-liang*, GONG Jian, WANG Ji-jie, MENG Zong-da, JIA Zhi-yuan, CAO Hui-lin, LIU Chong-bai. *Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China

【Abstract】 Objective To determine the efficacy of recombinant hepatitis B (rHB) vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin (HBIG) in the prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** rHB vaccine was administered to two groups of healthy neonates born to mothers with both hepatitis B surface antigen and e antigen positive in Guangxi, Hunan and Hebei province. Two hundred eighty-nine subjects were included in active immunization group, receiving triple doses of rHB vaccine given i. m. at 0, 1 and 6 month intervals; while 186 subjects receiving 50 IU HBIG at birth with triple doses of rHB vaccine in the low-dose HBIG group. **Results** Efficacy of active immunization alone was 87.8% (95% CI 83.6-91.9). Efficacy of rHB vaccine and HBIG was 91.2% (95% CI 86.7-95.6). No significant differences in efficacy by type of rHB vaccine ($P=0.7072$), immunoprophylaxis programs ($P=0.2955$) and regions of living ($P=0.9987$) were noticed. Seroprotection rates (anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) were detected in 91.1% and 93.5% in rHB vaccine alone recipients and rHB vaccine plus HBIG recipients, with geometric mean titer (GMT) of 153 mIU/ml and 164 mIU/ml at 1 year of age, respectively. Anti-rHBs decreased significantly with years after vaccination ($\chi^2=60.47$, $P=0.0001$). Seroprotection rates of anti-rHBs antibodies decreased to 65.0% and 66.6% at 4 years of age in rHB vaccine alone recipients and rHB vaccine plus HBIG recipients, with GMT of 55 mIU/ml and 56 mIU/ml, respectively. **Conclusion** These results suggested that the effectiveness of rHB vaccine plus low-dose HBIG was much better than only active plasma-derived vaccine; however, methods used for anti-rHBs assay need to be evaluated and verified.

【Key words】 Vaccine; Hepatitis B immune globulin; Mother-infant transmission

基金项目:国家“九五”科技攻关资助项目(96-906-03-02)

作者单位:100052 北京,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所肝炎室(夏国良、贾志远、曹惠霖、刘崇柏);广西壮族自治区疾病预防控制中心(龚健);湖南省湘潭市卫生防疫站(王继杰);河北省疾病预防控制中心(孟宗达)

母婴传播是我国乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染最重要的来源^[1]。HBsAg和HBeAg双阳性的母亲新生儿约85%~90%可发展成为HBV携带者;若单纯筛检HBsAg约35%~40%的携带者母亲新生儿将慢性携带HBV^[2]。乙型肝炎(乙肝)疫苗母婴阻断的效果直接影响其人群预防效果,但据大规模人群试点研究^[3-5],单纯乙肝血源疫苗的母婴阻断效果并不理想,母婴阻断率因免疫剂量不同,从40%~80%不等,乙肝疫苗免疫保护失败的婴幼儿约90%是母亲HBV阳性儿。从1996年开始,我国应用重组乙肝疫苗逐步替代血源疫苗进行免疫接种,应用新型重组乙肝疫苗,探索经济、高效的母婴阻断方案是提高乙肝疫苗预防效果的关键。本文评价了重组(酵母)乙肝疫苗(酵母苗)和重组(CHO细胞)乙肝疫苗(CHO苗)及其与中效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)联合应用母婴阻断方案的保护效果。

对象与方法

1. 研究对象:1996年9月开始,在广西壮族自治区的南宁、柳州、梧州、桂林市,湖南省湘潭市和河北省石家庄市选择部分医院和妇幼保健院,筛选孕妇乙肝HBsAg和HBeAg,共选择475例HBV双阳性母亲新生儿作为研究对象。新生儿在出生后24h内上臂三角肌内免疫接种首剂重组乙肝疫苗,免疫程序为0、1、6月三针法。全程免疫后不再加强免疫。从所选择的研究对象中随机选择186例新生儿在首剂疫苗免疫的同时在臀部注射50IU HBIG。

2. 乙肝疫苗:广西和湖南所用乙肝疫苗为酵母苗(卫生部北京生物制品研究所和深圳康泰生物制品有限公司产品,每剂5 μ g)。河北为CHO苗(卫生部长春生物制品研究所产品,每剂10 μ g)。HBIG为卫生部长春生物制品研究所市售商品。

3. 随访观察方法和血清学检测:新生儿首针免疫后72h内观察局部和全身反应情况。所有研究对象于首剂免疫后1、2、3和4年连续采血样随访,每次采集静脉血5ml,及时分离血清保存于-20℃以下冰箱中待检,标本收集全后,使用符合国家质量标准的乙肝固相放射免疫(SPIA)试剂检测HBsAg,抗-HBs和抗-HBc,同时进行抗-HBs的定量检测。应用国产酶联免疫试剂(EIA)复测母亲HBsAg和HBeAg。血清学检测程序按试剂使用说明书进行。HBsAg和抗-HBs的质控标准品由中国疾病预防控制中心

制中心病毒病预防控制所(病毒病所)和中国药品生物制品检定所提供。对可疑阳性标本重复检测。

4. 统计学分析:所有数据集中于课题承担单位(病毒病所肝炎室),应用SPSS软件(Version 10.0)整理数据并进行统计学分析。随访中2次以上(间隔半年以上)出现HBsAg阳性的免疫儿判为免疫后慢性携带者。HBsAg和HBeAg双阳性母亲新生儿HBV慢性感染的本底对照,根据国内、外大量母婴传播的调查资料综合后,按85%计算。抗-HBs阳性率按 ≥ 10 mIU/ml为阳性计算。疫苗保护效果及其95%CI按文献^[4,5]的方法计算。

结果

1. 重组乙肝疫苗母婴阻断方案的保护效果:表1显示广西、湖南和河北等地应用单纯重组乙肝疫苗和重组乙肝疫苗加50IU HBIG两种母婴阻断方案及单纯血源乙肝疫苗母婴阻断历史对照的保护效果。免疫儿共随访观察了4年,单纯重组乙肝疫苗组的母婴阻断效果为87.8%(95%CI 83.6~91.9),重组乙肝疫苗加HBIG联合免疫组的阻断效果为91.2%(95%CI 86.7~95.6),两种重组乙肝疫苗间($P=0.7072$)两种母婴阻断方案间($P=0.2955$)及各地免疫人群间($P=0.9987$)的母婴阻断效果差异均无显著统计学意义;免疫保护失败率在单纯重组乙肝疫苗组和重组乙肝疫苗加HBIG组分别为10.4%和7.5%,差异亦均无显著统计学意义($P=0.2955$),但各种重组乙肝疫苗母婴阻断方案的效果均明显优于单纯血源乙肝疫苗(历史对照)。

表1 重组乙肝疫苗母婴阻断方案的保护效果(随访4年)

方 案	免疫后携带者数/ 观察人数(%)	母婴阻断率(%) [*] (95%CI)
单纯酵母苗(广西)	20/19(10.5)	87.6(82.5~92.8)
单纯酵母苗(湖南)	3/40(7.5)	91.2(81.6~99.9)
单纯CHO苗(河北)	7/58(12.0)	85.9(76.0~95.7)
合 计	30/289(10.4)	87.8(83.6~91.9)
酵母苗加HBIG(广西)	7/9(7.7)	90.9(84.5~97.4)
酵母苗加HBIG(湖南)	3/45(6.7)	92.1(83.5~99.9)
CHO苗加HBIG(河北)	4/50(8.0)	90.6(81.7~99.4)
合 计	14/186(7.5)	91.2(86.7~95.6)
单纯血源乙肝疫苗 [△]		
10-10-10 μ g	14/31(45.2)	42.9(26.2~67.5)
20-20-20 μ g	60/233(25.8)	67.4(63.0~76.3)
30-10-10 μ g	29/151(19.2)	75.6(70.0~84.8)

* 乙肝双阳性母亲新生儿HBsAg阳性率本底对照按85%计算;
△ 国家“七五”科技攻关课题研究结果

2. 重组乙肝疫苗母婴阻断新生儿的抗体阳转率和免疫持久性 表2显示重组乙肝疫苗两种母婴阻断方案免疫新生儿间抗-HBs 阳转率($P = 0.3188$)和抗体滴度(GMT)间($P = 0.8925$)差异均无显著统计学意义。首剂免疫后1年,抗-HBs 阳性率在单纯重组乙肝疫苗组和重组乙肝疫苗加 HBIG 组分别为91.1%和93.5%,GMT 分别为153 mIU/ml 和164 mIU/ml,以后逐年显著下降(线性趋势检验 $\chi^2 = 60.47$, $P = 0.0001$),至免疫后第4年,阳性率分别为65.0%和66.6%,GMT 仅为第一年的1/3。

表2 重组乙肝疫苗母婴阻断新生儿的抗体阳转率和免疫持久性

免疫后年限	单纯重组乙肝疫苗				重组乙肝疫苗加 HBIG(50 IU)			
	检测人数	阳性例数*	阳性率(%)	GMT(mIU/ml)	检测人数	阳性例数*	阳性率(%)	GMT(mIU/ml)
1	289	263	91.1	153	186	174	93.5	164
2	288	232	80.5	97	180	144	80.0	103
3	268	189	70.5	77	177	126	71.0	77
4	264	172	65.0	55	175	117	66.6	56

* 抗-HBs ≥ 10 mIU/ml 为阳性

讨 论

国家“七五”科技攻关期间^[3],低剂量单纯乙肝血源疫苗(10-10-10 μg)的母婴阻断效果仅为42.9%,高剂量血源疫苗(30-30-30 μg 或 30-20-20 μg)的母婴阻断效果才可达81.8%。世界各地目前均采用重组乙肝疫苗替代血源疫苗,一般认为重组乙肝疫苗的母婴阻断效果优于血源疫苗,但在我国尚缺乏大规模人群预防效果的考核。本项国家“九五”科技攻关研究,连续4年共随访 HBV 双阳性母亲新生儿475例,结果显示常规剂量单纯重组乙肝疫苗(酵母苗5 $\mu\text{g} \times 3$,CHO 苗10 $\mu\text{g} \times 3$)的母婴阻断效果可达87.8%,常规剂量重组乙肝疫苗与50 IU HBIG 联合应用母婴阻断效果可提高到91.2%,显著高于常规剂量的血源疫苗(10 $\mu\text{g} \times 3$)母婴阻断效果2倍多,比高剂量血源疫苗(30 $\mu\text{g} \times 3$)的母婴阻断效果稍强,但常规剂量重组乙肝疫苗的价格仅为高剂量血源疫苗的1/3。显然,重组乙肝疫苗的保护效果和成本效益均明显优于血源疫苗^[3-9]。

据报道^[3-9],重组乙肝疫苗产生的抗-HBs 的量和免疫持久性均明显低于血源疫苗,常规剂量血源疫苗免疫后1年内抗-HBs GMT 一般可达1200~1500 mIU/ml,而重组乙肝疫苗 GMT 约为血源疫苗

的1/10,但其保护效果相当甚至更优,其原因目前尚不清楚。据 Heijtkink 等^[10]观察,血源 HBsAg 与重组 HBsAg 的抗原表位组成及其所产生的抗体有明显差异,交叉反应能力较弱。我国现行抗-HBs 检测试剂均采用血源 HBsAg 来检测重组疫苗所产生的抗-HBs,也许由于血源 HBsAg 与重组疫苗产生的抗-HBs 的亲合力较弱,而出现重组疫苗抗-HBs GMT 明显偏低的现象。此假说虽有待进一步验证,但提示重组乙肝疫苗抗-HBs 的免疫检测技术方法有待改进和进一步评价。

CHO 苗是我国自主研发的重组疫苗,尚没有开展大规模现场流行病学效果评价。我国酵母苗系引进美国现有技术生产,其现场应用规模已经很大,使用历史也较长。现场效果考核结果显示:国产 CHO 苗的抗体阳转率和母婴阻断效果均与酵母苗相当,说明我国自主研发生产的 CHO 疫苗可与酵母苗相媲美,大规模推广安全和有效^[7]。

应用 HBIG 阻断 HBV 的母婴传播由来已久^[2],常规用量为100~400 IU或滴度高于1:100 000(放射免疫法检测)。HBIG 是人体血源生物制品,对生物安全的要求条件高,来源有限,成本将会越来越高;另外新生儿应用高剂量 HBIG,可能对主动免疫的及时反应能力产生影响。本次现场观察发现:50 IU HBIG 与常规剂量重组乙肝疫苗联合应用的母婴阻断效果可达90%以上,可能因为 HBIG 用量小,与单纯重组乙肝疫苗在保护效果上没有明显的统计学差别,同时也可能由于重组乙肝疫苗阻断母婴传播的效果已经很高,由于胎儿早期宫内 HBV 感染等不可免疫预防的原因,阻断 HBV 母婴传播的效果是有一定限度的,重组乙肝疫苗与低剂量 HBIG 联合应用,仍不失为经济有效的母婴阻断方案,在人群中可以扩大试用,以观察其长期效果。

参 考 文 献

- 1 Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population, results from nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in P. R. China. *Int Hepatol Commun*, 1996, 5:62-73.
- 2 Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR*, 1991, 40:(RR-13) 1-25.
- 3 沙庆洪,刘玉霞,刘家璧,等.乙型肝炎血源疫苗不同剂量阻断新生儿母婴传播的效果观察. *病毒学报*, 1991, 7(增刊): 56-59.
- 4 夏国良,曹惠霖,李荣成,等.乙型肝炎疫苗试点区免疫儿童的保护效果及影响因素评价. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1995,

9(增刊):24-28.

5 曹惠霖,徐志一,刘崇柏,等.乙型肝炎疫苗免疫持久性及预防效果的队列定人研究:Ⅰ.免疫儿童中乙型肝炎病毒表面抗原新阳转者的动态观察.中华实验和临床病毒学杂志,1995,9(增刊):5-9.

6 Hsu HM, Lee SC, Wang MC, et al. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. Vaccine, 2001, 19:2825-2829.

7 Raz R, Koren R, Bass D. Safety and immunogenicity of a new mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in adults. Isr Med Assoc J, 2001, 3:328-332.

8 Shokri F, Jafarzadeh A. High seroprotection rate induced by low doses of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. Vaccine, 2001, 19:4544-4548.

9 Yong MD, Rosenthal MH, Dickson B, et al. A multi-center controlled study of rapid hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. Vaccine, 2001, 19:3437-3443.

10 Heijtkink RA, Van Bergen P, Paulij WP, et al. Anti-HBs characteristics after hepatitis B immunization with plasma-derived and recombinant DNA-derived vaccine. Vaccine, 2000, 18:1531-1538.

(收稿日期 2002-11-28)
(本文编辑 段江娟)

· 疾病控制 ·

嘉兴市基本消灭疟疾后 10 年监测结果分析

俞文美 王金荣

嘉兴市原为疟疾中度流行区,1989 年全市通过省级基本消灭疟疾的考核验收,1990 年起全市转入疟疾监测阶段。为巩固业已取得的疟疾防治成果,探索这类地区疟疾流行特点,为制订防制策略提供依据,我们对前阶段疫情监测结果进行总结分析。

1. 材料与与方法:全市基本消灭疟疾后各县(市)区按疟疾监测要求,每年对门诊初诊为疟疾、疑似疟疾、感冒和发热原因不明者(“四热”患者)为血检对象,进行病例侦查,疟原虫血检阳性为疟疾患者,做个案调查、病原治疗、疫点周围人群的调查及处理。年底各县(市)区将上述监测结果上报。我们对 1991~2000 年上报的资料进行收集、整理和分析。

2. 结果:①全市 10 年累计血检“四热”患者结果见表 1。其中,临床初诊为疟疾和疑似疟疾患者(“二热”患者)血检 332 例,阳性 201 例,血检阳性率 60.545%,占总病例数的 97.57%。感冒和发热原因不明者血检 82 511 例,阳性 5 例,血检阳性率仅为 0.61/万,占总病例数的 2.43%。“四热”患者中检出的阳性数与“二热”患者中检出的阳性数相比较,差异无显著性($\chi^2 = 3.27; P > 0.05$)。②病例分类:206 例疟疾病例中,当地人 44 例,含原发 24 例,复发 1 例,输入继发 19 例。占总病例数的 21.36%。输入病例 162 例,含外地感染 13 例,外来病例 149 例。占总病例数的 78.64%。③病例地区分布:本市常住人口发生疟疾 57 例,占总病例数的 27.67%。外来流动人口发生疟疾 149 例,占总病例数的 72.33%。④疟疾发病月频数分布:1~12 月都有疟疾病例发生,但在 5~9 月份发病人数较多,为 162 例,占总病例数的 78.64%,1~3 月份发病人数最低,仅 6 例,占总病例数 2.91%。因此,5~9 月为本市疟疾的发病高峰季节。⑤发病情况与感染来源:全市 10 年累计疟疾患者 57 例,年累计发病 0.18/10 万。所有

患者均为原发、复发、输入继发及外出感染,无二代病例发生。疫情稳定,近几年来发病率呈下降趋势,从 1991 年 0.21/10 万降到 2000 年 0.06/10 万。10 年累计调查周围人群 567 人,复查病例 178 人,血检无疟原虫阳性者。

表1 嘉兴市 1991~2000 年发热患者血检结果

年份	血检例数	疟原虫阳性例数	阳性率(/万)
1991	7 153	37	51.73
1992	6 331	16	25.27
1993	6 996	9	12.86
1994	9 924	19	19.15
1995	8 518	29	34.05
1996	9 157	28	30.58
1997	8 210	33	40.20
1998	10 926	13	11.90
1999	7 737	14	18.10
2000	7 891	8	10.14
合计	82 843	206	24.87

3. 讨论:嘉兴市在基本消灭疟疾后,经过多年的疟疾防治与监测,疫情稳定,发病率稳中有降,现已降至非常低的水平(0.06/10 万),随着发病的明显减少,全市的疟疾流行病学特点也随之发生明显改变,输入性病例已明显增多。病例侦查是疟疾监测工作中的主要内容,随着基本消灭疟疾时间的延长与发病率的降低,人群免疫力也随之降低,加之输入性病例所占比例将进一步增高,多数病例症状典型,10 年中临床初诊为疟疾和疑似疟疾的发热患者中检出 97.57% 的阳性病例,足已说明“二热”患者可以取代“四热”患者的血检监测。因此,我们认为在经济较发达,流动人口较多的低疟区,且以中华按蚊为唯一媒介的地区,在病例侦查中,对当地人群可以采用“二热”患者血检,对流动人口采用“四热”患者血检的监测方案。这样不仅可以检出大多数疟疾病例,达到巩固防治成果的目的,而且可以节省大量的人力和物力。

(收稿日期 2002-08-20)
(本文编辑:尹廉)