

中国乙型肝炎疫苗免疫及存在的问题

刘崇柏 苏崇鳌

我国乙型肝炎(乙肝)血源疫苗于 1985 年底正式投产。第七个“五年计划”期间(1985~1990 年)在黑龙江、河北、河南、湖南、上海、广西等 5 省(市、自治区)约 100 万人群中进行了大面积的新生儿免疫观察。证明免疫后 14 岁以下儿童乙肝表面抗原(HBsAg)携带率由免疫前的 15.2% 下降到 1.64%, 疫苗总保护率为 89.2%。疫苗的保护效果与剂量呈正相关^[1]。以阻断 HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲的围产期传播而言, 10 $\mu\text{g} \times 3$ (0、1、6 月免疫程序), 其阻断效果为 42.9%; 20 $\mu\text{g} \times 3$ 为 67.4%; 第一针 30 μg , 第二、三针 10 μg 的保护率为 75.6%; 第一针 30 μg , 第二、三针为 20 μg 的保护率为 80.2%; 30 $\mu\text{g} \times 3$ 的保护率为 82.3%。因此剂量效应明显。如果以母亲 HBsAg 阳性为指标, 阻断效果 10 $\mu\text{g} \times 3$ 为 53.5%, 30 $\mu\text{g} \times 3$ 增至 83.7%。

在同一免疫儿童群体中进行整群队列研究发现, 随着时间的推移, 抗-HBs 水平逐年下降, 但 HBsAg 携带率并未因疫苗接种后年限的延长而有所升高, 接种组的 HBsAg 携带率仍保持在 1.14%, 其保护率仍在 86%~90% 之间^[2,4]。虽然于免疫后 14 年, 含保护效果的抗-HBs 水平(≥ 10 mIU/ml)者的比例已降至 30% 以下, 但在 14 年的观察期内, 免疫儿童中未发生一例急性乙肝^[5]; 抗-HBc 的阳转率 $< 4\%$, 充分证明血源乙肝疫苗在新生儿期的免疫保护效果是可靠的^[6]。

用血源乙肝疫苗免疫后 8~11 年, 再用一针 5 μg 酵母重组乙肝疫苗加强, 1 个月后血清抗-HBs 中、高滴度的比例由 31% 提高到 81%, 仅 11% 未阳转。如果改用 0、1、6 月三针加强免疫, 抗-HBs 阳转率上升到 100%, 抗-HBs GMT 达 3010 mIU/ml。表明免疫后 8~11 年虽抗-HBs 水平降低或阴转, 仍有良好的免疫回忆反应^[5], 一旦乙肝病毒侵入, 仍有特异性保护作用。

1996 年我国 CHO 重组乙肝疫苗和酵母重组乙

肝疫苗投入市场, 该疫苗阻断围产期传播的效果在同剂量甚至低剂量时均优于血源乙肝疫苗, 阻断率为 80%~90%。其 5 μg 疫苗所诱导的抗-HBs 滴度与 10 μg 血源疫苗相似^[4]。重组乙肝疫苗问世较晚(1986 年), 观察期尚短, 但在 8 年内其保护效果良好^[7-9]。从以上结果看, 新生儿期乙肝疫苗免疫可终身受益: ①乙肝疫苗免疫后抗-HBs 虽可阴转, 但仍具有对 HBsAg 的特异性免疫回忆反应, 是再感染的有力免疫屏障; ②未发现免疫者患急性乙肝, 仅有 $< 4\%$ 的亚临床感染; ③少年期免疫功能已成熟, 感染乙肝病毒后其临床模式与成人相似, 仅 5%~10% 可能转为慢性肝炎。对新生儿进行乙肝疫苗免疫, 以后再感染乙肝病毒, 其预后模式与成年人相似。因此, 多数学者认为无需加强免疫。所以, 应该对新生儿时期乙肝疫苗免疫可受益终生的意见进行广泛宣传, 使全体新生儿均能获得及时全程的乙肝疫苗免疫。

我国于 2002 年已将新生儿乙肝疫苗纳入计划免疫, 对降低我国乙肝的高流行状态十分有利。如果执行得力, 将大幅度降低儿童 HBsAg 携带率。新生儿免疫是我国控制乙肝流行的基本策略, 但仍需要 2~3 代人的努力才能控制我国乙肝的高流行状态。

新生儿乙肝疫苗免疫虽可降低人群的 HBsAg 携带率, 但在短期内尚不能降低人群的急性乙肝的发病率。自 1995 年以来, 我国乙肝的报告发病率始终保持在 50/10 万左右。因此, 适当扩大乙肝疫苗免疫是快速消除我国乙肝高发的最佳选择。但如何扩大尚需讨论。初步认为未接受乙肝疫苗免疫的儿童是扩大免疫的重中之重。其他人群如医护人员、家中有乙肝患者或乙肝病毒携带者的家庭成员或经常接受血液及血制品治疗者、肾透析患者及频繁输血或较长时间服用免疫抑制剂的患者也是乙肝疫苗免疫的重点人群。我国是乙肝高流行区, 传染源众多, 每个人都应提高预防意识, 接受乙肝疫苗免疫, 以保护自己免受乙肝病毒感染。

我国新生儿乙肝免疫还远谈不上完善, 在农村

地区阻碍新生儿及时全程接种乙肝疫苗的主要因素是在家分娩^[10]。但此障碍很难克服,在一般农村家庭分娩率较高。如果实施产前用胶体金试纸条检测孕妇血清 HBsAg,对 HBsAg 阳性母亲的新生儿及时全程免疫,而对 HBsAg 阴性母亲的新生儿在出生后一个月开始接种,可能是新生儿乙肝疫苗免疫的最好实施办法,应认真进行探索,以提高新生儿乙肝疫苗接种率及其保护效果。

参 考 文 献

- 1 徐志一,刘崇柏,颜天强,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,7(增刊):48-51.
- 2 周建军,吴维寿,孙超美,等.新生儿乙型肝炎疫苗免疫 16 年效果观察.中国计划免疫,2003,9:129-132.
- 3 马景臣,刘洪斌,张英林,等.新生儿血源乙型肝炎疫苗免疫后 14 年效果评价.中国计划免疫,2003,9:133-135.
- 4 刘崇柏,王钊,苏崇寰,等.农村贫困地区新生儿乙型肝炎疫苗扶贫工作效果分析.中国计划免疫,2003,9:136-138.

- 5 夏国良,白玉,刘克洲,等.乙型肝炎疫苗免疫后免疫回忆应答的观察.中国计划免疫,2002,8:61-64.
- 6 Shih HH,Chang MH,Hsu HY,et al. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy : a community-based study in Taiwan. Pediatr Infect Dis J,1999,18:427-432.
- 7 陈修荣,李荣成,农艺,等.隆安县大规模普种重组酵母乙型肝炎疫苗后的血清学监测结果评价.中国计划免疫,2001,7:141-143.
- 8 孟宗达,韩秀芝,林惠芳,等.我国研制的乙型肝炎基因重组疫苗对乙型肝炎病毒母婴传播阻断效果观察.中国计划免疫,2001,7:94-95.
- 9 Lai CL, Ben JM, Wong CY, et al. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs plasma-derived vaccine in children : immunogenicity and anamnestic responses. Hepatology,1993,18:763-767.
- 10 卫生部疾病控制司,中国预防医学科学院.1999 年全国儿童计划免疫与乙型肝炎疫苗接种率及其影响.中国计划免疫,2000,6:193-197.

(收稿日期 2004-01-05)

(本文编辑:尹廉)

关于乙型肝炎疫苗免疫原性的评价

李河民 梁争论 张华远

乙型肝炎(乙肝)是经血传播的危害严重的病毒性传染病。我国是高发地区之一,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率约 10%,乙肝病毒(HBV)感染率达 60%~70%。乙肝除爆发性肝炎以外主要危害在于感染后变为慢性病毒携带者,并进一步发展成为慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌,根据 WHO 2001 年的指南指出,90%慢性携带者为围产期感染 HBV,但随着年龄增长,感染后慢性携带率逐渐降低;1~4 岁感染时,约 30%~50%成为慢性携带状态。据报道 HBeAg 阳性母亲在围产期传染其新生儿的危险性可达 70%~90%,但 HBeAg 阴性、HBsAg 阳性母亲生的新生儿在围产期感染危险性仅为 5%~20%。我国政府正确地制定了乙肝的免疫策略,即将免疫接种纳入计划免疫程序,明确了疫苗的接种目的和对象,即主要目的为阻止慢性感染,重点免疫新生儿,其次为 1~5 岁幼儿以及其他高危人群。对乙肝疫苗免疫原性的评价是为正确选择生产和使用基因

工程疫苗类型提供科学依据。

一、乙肝疫苗类型

乙肝疫苗中首先出现的是血源疫苗,其后陆续研究出以不同宿主表达的基因工程疫苗。1971 年 Krugman 首次证明了乙肝患者血浆中的 22 nm 病毒表面颗粒(HBsAg)加热后接种黑猩猩可产生保护性抗体,并能抵抗 HBV 的攻击,由此开始了乙肝疫苗的研制工作。

1. 血源疫苗:从 HBsAg 者血浆中提取抗原而制备成血源疫苗,为 20 世纪 70~80 年代初的疫苗。研究此疫苗的物理化学性状、制备工艺、质量控制、免疫原性和免疫接种策略等,对发展基因工程疫苗有重要意义。但由于存在安全性隐患,同时基因工程疫苗研究成功而停止生产和使用血源疫苗。

2. 基因工程疫苗:基因工程疫苗为与血源疫苗同时发展起来的新型生物技术开发的制品。以 HBsAg 基因构成质粒载体转入各种细胞内或细胞基因整合,培养基因工程细胞表达 HBsAg,经提取后制备成疫苗。基因工程疫苗具有良好的安全性,