

· 非计免人群乙肝疫苗免疫 ·

乙型肝炎疫苗接种预防乙型肝炎和肝癌效果

李荣成 杨进业 龚健 李艳萍 黄兆能 方孔雄 徐志一 刘崇柏 赵锴 庄辉

【摘要】目的 评价乙型肝炎(乙肝)疫苗预防乙肝和原发性肝细胞癌(肝癌)的保护效果。方法 采用出生队列调查、横断面血清流行病学调查以及乙肝发病和肝癌死亡监测,对乙肝疫苗的预防效果进行评价。结果 婴儿乙肝疫苗普种后 14 年,接种人群 HBsAg 阳性率为 0.7%~2.9%(平均为 1.5%),保护率为 83.5%~96.6%,HBV 感染率为 1.1%~5.1%(平均为 2.2%),保护率为 93.5%~98.4%。乙肝疫苗普种后 15 年,1~14 岁年龄组乙肝发病率为 1.4/10 万,下降 92.4%,0~19 岁组肝癌死亡率为 0.17/10 万,下降 19.23 倍。结论 婴儿乙肝疫苗普种可降低急性乙肝发病率和肝癌死亡率。

【关键词】乙型肝炎 疫苗;乙型肝炎表面抗原

Efficacy of hepatitis B vaccination on hepatitis B prevention and on hepatocellular carcinoma LI Rong-cheng*, YANG Jin-ye, GONG Jian, LI Yan-ping, HUANG Zhao-neng, FANG Kong-xiong, XU Zhi-yi, LIU Chong-bai, ZHAO Kai, ZHUANG Hui. *Center for Disease Prevention and Control, Guangxi Zhuangzu Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy of hepatitis B vaccination on hepatitis B prevention and on hepatocellular carcinoma. Methods Birth cohort study, cross-sectional seroepidemiological survey, and surveillance of hepatitis B (HBV) and hepatocellular carcinoma were used to evaluate the efficacy of hepatitis B vaccination. Results During the 14 years after hepatitis B vaccination, the HBsAg positive rates were found to be 0.7%-2.9%, with an average of 1.5%, and the protective rates were 83.5%-96.6%. Hepatitis B virus infection rates of children immunized with hepatitis B vaccine were 1.1%-5.1%, with an average of 2.2% and the protective rates of 93.5%-98.4%. 15 years after hepatitis B vaccination, the incidence of hepatitis B dropped from 3.27/10 000 to 0.17/10 000, a 94.8% decrease, in the group of 0-19 year-olds. Conclusion The universal infant hepatitis B vaccination has proved to be effective in reducing the incidence rate of acute hepatitis B as well as the mortality of hepatocellular carcinoma.

【Key words】Hepatitis B, vaccine; Hepatitis B surface antigen

乙型肝炎(乙肝)和原发性肝细胞癌(肝癌)是我国常见的疾病,乙肝病毒(HBV)感染主要发生于婴儿期和儿童早期,预防乙肝和肝癌的关键是防止婴幼儿时期 HBV 感染^[1,2]。用乙肝疫苗免疫新生儿和婴幼儿,可获得较好的免疫效果和较高的保护率^[3-5]。广西壮族自治区隆安县是我国乙肝和肝癌高发区之一,人群中乙肝表面抗原(HBsAg)携带率为 16.5%,HBV 总感染率为 75.5%。大多数 HBsAg 慢性携带者是在 2 岁以前被感染,其中约 1/3 发生于围产期传播,2/3 为幼儿期水平传播^[6]。1987 年起,

广西壮族自治区疾病预防控制中心在隆安县实施大规模乙肝疫苗免疫,观察乙肝疫苗普种对预防 HBV 慢性感染以及降低急性乙肝发病率和肝癌死亡率的效果。

对象与方法

1. 研究对象:1985 年对隆安县自然人群 13 066 人进行了 HBV 感染标志的血清流行病学调查,了解免疫前人群 HBV 感染状况,并从该县肿瘤监测站了解 1969~1988 年肝癌平均死亡率作为本底资料。1986 年在隆安县对 1~10 岁 HBsAg 阴性儿童实施大规模乙肝疫苗免疫接种。自 1987 年起对新生儿实施乙肝疫苗普种,剂量为 10 μg \times 3,接种程序 0、1、6 月各一针。1989 年将乙肝疫苗纳入计划免疫管理。1996 年前使用国产乙肝血源疫苗,1996 年后

作者单位:530021 南宁 广西壮族自治区疾病预防控制中心(李荣成、杨进业、龚健、李艳萍);隆安县疾病预防控制中心(黄兆能、方孔雄);复旦大学医学院(徐志一);中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(刘崇柏);卫生部北京生物制品研究所(赵锴);北京大学医学部(庄辉)

被酵母基因重组乙肝疫苗取代,剂量为 $5 \mu\text{g} \times 3$,接种程序同上。所有疫苗均由卫生部北京生物制品研究所提供。

2. 方法:采用三种方法进行评价①以出生队列调查,对 1987 年出生并接种乙肝疫苗儿童定群随访 1~13 年,观察免疫持久性;②横断面调查免疫前(1985 年)和免疫后 10 年(1995 年)1~39 岁人群 HBV 感染标志,观察其动态变化,按年龄分层随机抽样;③建立肝病和肝癌监测报告制度,对 1989~2002 年肝病和肝癌发病情况进行监测,探索乙肝疫苗免疫对肝病和肝癌的保护效果。

3. 实验室检测:用放射免疫法(SPRIA)检测 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc。HBsAg 和抗-HBs 以 P/N 值 ≥ 10 为阳性,抗-HBc 以抑制率 $\geq 75\%$ 为阳性。检测试剂盒由卫生部北京生物制品研究所提供。肝功能指标为丙氨酸氨基转移酶(ALT),用改良赖氏法,以 $\geq 25 \text{ U}$ 为异常;甲胎蛋白(AFP)用酶联免疫试验(EIA)测定,AFP 值 $\geq 25 \text{ ng/ml}$ 为阳性。

4. 乙肝诊断标准:参照中华医学会传染病与寄生虫病分会和肝病分会 2000 年修订的“病毒性肝炎防治方案”^[7];肝癌的诊断依据为典型临床表现、AFP、B 超或 CT 检查综合判定。

结 果

1. 乙肝疫苗覆盖率:1987~2002 年隆安县新生儿 72 112 人,接种乙肝疫苗 64 866 人,平均接种率为 90.0%。1 周岁儿童乙肝疫苗和“四苗”(百日咳、白喉、破伤风和卡介苗)抽查接种率见表 1。

2. 血清学效果观察:免疫后 14 年中,儿童 HBsAg 阳性率波动在 0.7%~2.9% 之间(平均为 1.5%),保护率为 83.5%~96.6%;HBV 感染率波动在 1.1%~5.1% 之间(平均为 2.2%),保护率为 93.5%~98.4%。保护效果较稳定,未见有随免疫年限延长而下降的趋势(表 2)。

3. 乙肝疫苗预防效果:乙肝疫苗普种后 15 年,1~14 岁年龄组的乙肝发病率由 1985~1987 年的 18.4/10 万降至 2002 年的 1.4/10 万,下降了 92.4%(表 3),但在乙肝疫苗未接种者的乙肝发病率为 14.0/10 万,与历史对照相比差异无显著性($P = 0.78$)。

4. 乙肝疫苗预防肝癌效果:由表 4 可见,在新生儿乙肝疫苗普种后 14 年,隆安县自然人群肝癌的初发年龄后移,肝癌发病年龄高峰也呈明显后移。同

期人群肝癌死亡率也呈下降趋势,由 1969~1988 年的 48.18/10 万降至 1996~2001 年的 27.86/10 万。

表 1 1987~2002 年隆安县新生儿乙肝疫苗和“四苗”接种率

年份	出生人数	接种人数	乙肝疫苗报告接种率 (%)	乙肝疫苗抽查接种率 (%)	“四苗”抽查接种率 (%)
1987	7 666	6 274	81.8	-	85.0
1988	7 094	6 324	89.2	-	85.6
1989	7 062	6 733	95.3	93.0	91.2
1990	7 045	6 869	97.5	94.3	97.8
1991	6 310	5 969	94.6	95.0	97.2
1992	5 781	5 468	94.6	96.2	95.5
1993	4 388	3 291	75.0	71.5	88.2
1994	3 775	2 920	77.4	72.8	76.4
1995	3 387	2 928	86.4	81.4	92.8
1996	2 691	2 366	87.9	82.4	92.9
1997	2 324	2 137	91.9	81.4	91.2
1998	2 637	2 285	86.7	92.2	95.3
1999	3 172	2 847	89.8	85.9	88.2
2000	3 268	3 170	97.0	95.2	92.6
2001	2 955	2 848	96.4	97.2	92.0
2002	3 098	2 977	96.1	95.4	91.8
合计	72 112	64 866	90.0	-	-

表 2 隆安县新生儿乙肝血源疫苗远期免疫效果观察

免疫年限	检查人数	HBsAg		保护率 (%)	HBV		保护率 (%)
		阳性例数	阳性率 (%)		阳性例数	阳性率 (%)	
1	765	11	1.4	84.1	12	1.5	95.4
5	874	25	2.8	83.5	33	3.7	93.5
6	687	7	1.1	93.6	7	1.1	98.4
7	464	14	2.9	85.2	15	3.1	95.5
8	848	16	1.9	90.1	17	2.0	97.2
9	338	6	1.8	91.0	6	1.8	97.7
10	433	8	1.9	90.5	22	5.1	93.6
13	1168	8	0.7	96.6	20	1.7	97.9
14	1208	8	0.7	96.6	18	1.4	98.3
合计	6785	103	1.5	91.7	150	2.2	97.2

表 3 隆安县 1987~2002 年出生儿童急性乙肝发病率

分组	观察人数	病例数	发病率 (/10 万)	保护率 (%)	χ^2 值	P 值
免疫组	64 866	0	0.0	100.0		
未免疫组	7 246	1	13.8	25.0	0.08	0.78
合计	72 112	1	1.4	92.4		
历史对照	342 772	63	18.4			

注:历史对照为 1985~1987 年

讨 论

已知慢性 HBV 感染最终将发展为慢性肝病和肝癌,乙肝疫苗接种可预防 HBV 感染并可控制慢性乙肝和肝癌的发生^[1]。在隆安县肝癌高发区,新生儿乙肝疫苗年平均接种率已达 89% 以上,免疫后

表 4 隆安县乙肝疫苗免疫前后人群肝癌死亡率(/10 万)比较

年龄组 (岁)	1969~1988 年			1989~1995 年			1996~2002 年		
	人口数	发病例数	死亡率	人口数	发病例数	死亡率	人口数	发病例数	死亡率
0~	1 475 409	9	0.61	561 483	0	0.00	573 968	0	0.00
10~	1 585 365	91	5.74	677 726	10	1.48	565 504	2	0.35
20~	836 197	438	52.38	474 452	133	28.03	484 681	57	11.76
30~	615 279	807	131.16	298 843	300	100.39	305 588	174	56.93
40~	530 998	758	142.75	222 526	298	133.92	227 588	183	80.41
50~	388 921	469	120.59	182 625	243	133.09	186 535	166	88.99
60~	456 126	265	58.09	271 160	311	114.69	222 450	133	59.79
合计	5 888 295	2 837	48.18	2 183 480	1 295	59.31	2 566 314	715	27.86

14 年,乙肝疫苗预防 HBsAg 的保护率为 83.5%~96.6%,儿童和青少年慢性 HBsAg 携带率已由 16.0%降至 1.5%,证明在隆安县肝癌高发区开展乙肝疫苗普种,可有效控制 HBV 感染及慢性携带^[4-7]。

在 HBV 感染和慢性携带率下降的同时,0~14 岁年龄组人群的乙肝发病率由 1987 年的 18.4/10 万降至 2001 年的 1.4/10 万,下降 92.4%,急性乙肝发病得到有效控制^[8]。

在隆安县新生儿乙肝疫苗普种后 14 年,儿童(0~9 岁)和青少年(10~19 岁)的肝癌的发病率明显下降,肝癌最小发病年龄不断后移,由 0~9 岁后移至 20 岁以后。0~19 岁组乙肝疫苗免疫人群的肝癌死亡率由 1969~1988 年的 3.27/10 万降至 1996~2002 年的 0.17/10 万,下降 19.23 倍,与我国台湾报道的结果相似^[9]。其远期效果正在进一步观察之中。

虽然隆安县同期其他未接种乙肝疫苗的人群肝癌死亡率也有下降趋势,但其下降幅度远低于接种

乙肝疫苗的人群。因此,肝癌死亡率下降主要与乙肝疫苗接种有关。

参 考 文 献

- 1 Maynard JE, Kane MA, Alter MJ, et al. Control of hepatitis B by immunization: global perspective. *J Med Virol*, 1987, 21:89A.
- 2 刘崇柏. 乙型肝炎表面抗原疫苗免疫——前景和问题. *中国计划免疫*, 1996, 2:54-55.
- 3 李荣成, 杨进业, 王树声, 等. 乙型肝炎疫苗免疫接种对乙型肝炎病毒感染流行率的影响. *中国计划免疫*, 1996, 2:56-60.
- 4 李荣成, 杨进业, 龚健, 等. 乙型肝炎疫苗长期免疫效果的研究. *广西预防医学*, 2002, 8:257-258.
- 5 庄辉. 乙型肝炎疫苗免疫. *中华肝脏病学杂志*, 2003, 11:197-198.
- 6 龚健, 李荣成, 杨进业, 等. 新生儿乙型肝炎疫苗普遍接种的长期免疫效果. *中华肝脏病学杂志*, 2003, 11:203-205.
- 7 中华医学会传染病与寄生虫分会和肝病分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8:324-329.
- 8 龚健, 李荣成, 杨进业, 等. 乙肝疫苗对乙肝高发区儿童的保护效果. *中国公共卫生*, 2003, 19:1047-1048.
- 9 Chen DS, Chen CJ, Hsu HM, et al. Effects of neonatal hepatitis B vaccination on the prevalence of hepatocellular carcinoma. Abstracts of 11th International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease. Sydney, Australia, 2003. 19.

(收稿日期:2004-03-10)

(本文编辑:尹廉)

· 书 讯 ·

科学出版社生命科学编辑部新书推荐——《疫苗学》

主 编 张延龄 张晖

副主编 戴科 王秉瑞 刘德铮 董树林 茹炳根

2004 年 4 月出版 ISBN 7-03-011586-4/Q.1280 16 开 纸面精装,1500 页。定价:198.00 元

内容简介 该书是国内第一本全面系统地介绍疫苗学及相关知识的专著,全书分理论管理篇、技术篇和各论三部分,共六十四章。理论管理篇主要介绍了疫苗的基本概念、发展简史,综述了中西方疫苗市场,疫苗研制、开发与生产应用,以及疫苗免疫学的基本知识。技术篇全面系统地介绍了疫苗研制、开发和生产所涉及的各种实验技术、方法和操作过程,以及实验动物在疫苗试验中的应用和管理。各论篇就各种类型疫苗的基本概念、病原学与流行病学原理、病原致病机制、临床表现与诊断,以及疫苗的免疫机制与临床应用等内容进行了详细地介绍,其中包括已应用多年的常见疫苗,如卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗等,也介绍了一些针对当代新出现的新型疫苗,如艾滋病疫苗、乙型肝炎疫苗、丙型肝炎疫苗等。

邮购地址 北京东黄城根北街 16 号科学出版社科学分社 邮编:100717 联系人 阮芯 电话(Fax):010-64034622

更多精彩图书请登陆 <http://www.lifescience.com.cn> 咨询电话 010-64002234 欢迎索要免费书目。