

· 乙肝疫苗免疫策略研究 ·

江苏省农村地区儿童乙型肝炎疫苗免疫效果及其影响因素研究

翟祥军 汪华 朱凤才 余家席 陈胤忠 邱祥鹏 顾善坤 刘社兰
秦黎明 梁争论 庄辉

【摘要】 目的 探讨江苏省农村地区儿童接种乙型肝炎(乙肝)疫苗后免疫效果及其影响因素。**方法** 采用多阶段分层随机整群抽样方法,抽取江苏省农村地区在实施乙肝疫苗计划免疫后出生的农村儿童为研究对象,检测 HBsAg、抗-HBs标志,对抗-HBs阴转儿童进行不同种类疫苗的加强免疫,并分析 HBsAg 阳性儿童乙肝病毒(HBV)感染的危险因素。**结果** 2522 名 1~7 岁儿童中 HBsAg 阳性率在 0.28%~1.28% 之间,抗-HBs 随年龄增加而逐渐下降,由 1 岁时的 76.7% 降至 7 岁时的 45.5%; 出生时未及及时接种乙肝疫苗的儿童 HBV 感染率显著高于及时接种儿童(1.4%:0.5%, $P=0.031$); 应用不同剂量疫苗加强免疫后,抗-HBs 阳转率均为 90% 以上。**结论** 江苏省农村地区计划免疫适龄儿童人群的 HBsAg 阳性率为 0.28%~1.28%, 平均为 0.8%, 儿童中 HBV 感染主要为母婴传播,并与未及及时接种乙肝疫苗有关。

【关键词】 乙型肝炎疫苗; 乙型肝炎表面抗原; 母婴传播

Study on the efficacy of hepatitis B virus vaccination and its influencing factors among children in rural area of Jiangsu province ZHAI Xiang-jun*, WANG Hua, ZHU Feng-cai, YU Jia-xi, CHEN Yin-zhong, QIU Xiang-peng, GU Shan-Kun, LIU She-lan, QIN Li-ming, LIANG Zheng-lun, ZHUANG Hui. *Jiangsu Centers for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China
Corresponding author: ZHU Feng-cai, Email:jszfc@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of hepatitis B virus(HBV) vaccination and its influencing factors among children in rural area of Jiangsu province. **Methods** Twenty-five hundred and twenty-two children born after 1998 in rural area were selected as the study population using multistage cluster sampling method. HBsAg and anti-HBs were detected by enzyme linked immunoassay(ELISA) and radio-immunoassay(RIA), respectively. Anti-HBs negative children were boosted using different hepatitis B vaccines and the efficacy was compared. Factors causing HBV infection in HBsAg positive children were also investigated. **Results** HBsAg positive rates in 1-7 year olds were 0.28%-1.28%, and the anti-HBs positive rates decreased from 76.7% to 45.5%. The HBsAg positive rate in children not timely vaccinated was significantly higher than those with HBV vaccine injection within 24 hours after birth(1.4% vs. 0.5%, $P=0.031$). More than 90% of the anti-HBs negative children had protective level of anti-HBs after boosted with HBV vaccine. **Conclusion** HBsAg positive rate in children born after 1998 in rural area of Jiangsu province decreased significantly, with an average of 0.8%. The reason for HBsAg carriage in children might be attributed to mother-to-infant transmission or not timely HBV vaccination.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Hepatitis B surface antigen; Mother-to-infant transmission

乙型肝炎(乙肝)在我国呈高度地方性流行,尤其是农村地区更为严重。因此,农村地区的乙肝疫

苗保护水平是决定我国控制乙肝的关键。本研究选择江苏省徐州地区和盐城地区实施乙肝疫苗计划免疫后出生的农村儿童为研究对象,以评价乙肝疫苗在江苏省农村地区的应用效果,并分析免疫儿童感染乙肝病毒(HBV)的主要危险因素。研究结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:采用多阶段分层随机整群抽样的

基金项目:国家“十五”科技攻关课题资助项目(2004BA718B02)

作者单位:210009 南京,江苏省疾病预防控制中心(翟祥军、汪华、朱凤才、刘社兰、秦黎明);徐州市疾病预防控制中心(余家席);盐城市疾病预防控制中心(陈胤忠);沛县疾病预防控制中心(邱祥鹏);滨海县疾病预防控制中心(顾善坤);中国药品生物制品检定所(梁争论);北京大学医学部微生物学系(庄辉)

通讯作者:朱凤才,Email:jszfc@vip.sina.com

方法,抽取江苏省徐州市沛县和盐城市滨海县农村 1998 年 1 月 1 日至 2004 年 12 月 31 日出生的儿童为研究对象,均为调查点的常住人口。在儿童 HBsAg 阳性原因的调查分析中,研究对象包括 HBsAg 阳性儿童的母亲或其他家庭成员。本研究经过当地医学伦理委员会批准。每个研究对象均签署知情同意书。

2. 血样采集和危险因素调查:采集 1~7 岁儿童静脉血 3 ml,分离血清后检测 HBsAg 和抗-HBs;采集 HBsAg 阳性儿童及其母亲血样,测定 HBV DNA,并进行 S 区序列测定。所有研究对象采用查阅有关疫苗接种的档案记录及面访调查相结合的方法,收集出生日期、性别、出生地点等人口学特征,以及与乙肝疫苗接种相关的信息,包括是否接种乙肝疫苗、接种时间和程序、接种乙肝疫苗的种类、剂量等。在 HBsAg 阳性儿童的个案调查中,采用儿童健康影响因素调查表,对影响儿童感染 HBV 的主要危险因素,如乙肝疫苗接种史、输血史、拔牙史、输液注射史等医源性感染因素,以及密切接触者 HBV 感染情况进行了调查,同时结合 HBV 血清学标志的检测,对 HBsAg 阳性儿童及其与母亲和其他家庭成员的 HBV 感染状况进行分析。

3. 不同剂量疫苗加强免疫效果观察:为探讨抗-HBs阴转儿童乙肝疫苗加强免疫的适宜剂量,本研究从 2500 名有乙肝疫苗接种史的儿童中,随机抽取 HBsAg、抗-HBs和抗-HBc均阴性的儿童 310 名,并随机分为 4 组,分别注射 1 针 5 μg 或 10 μg /剂酵母乙肝疫苗,或 10 μg 或 20 μg /剂 CHO 细胞乙肝疫苗,在接种 1 个月后采血检测抗-HBs。

4. HBsAg 全基因序列测定:采用巢式聚合酶链反应法(nPCR)对 HBsAg 全基因序列进行扩增并测序分析,2 对引物为 P1:5'-TCC CAT CTC TCC ACC TCT AA-3',P2:5'-CAT GAA GTT AAG GGA GTA GCC-3';P3:5'-CCT CAG GCC ATG CAG TG-3',P4:5'-TAG GGT TTA AAT GTA TAC-3',其中 P1 和 P2 为外引物;P3 和 P4 为内引物,均由上海生物工程技术有限公司合成。所有实验均在严格质控条件下完成。调查和采血工作集中在 2005 年 10-11 月完成。

5. 试剂:应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 HBsAg,由上海科华生物技术有限公司生产;应用放射免疫法(RIA)测定抗-HBs,由北京北方生物技术研究所生产。按说明书操作和判断结果。

6. 统计学分析:率的比较采用 χ^2 检验,抗-HBs滴度经对数转换后用方差分析法进行比较,统计软件为 SPSS 12.0;HBsAg 全基因序列比对采用 DNASTar 软件。

结 果

1. 一般人口学特征:2522 名被调查的儿童中,1270 人(50.4%)来自盐城地区,1252 人(49.6%)来自徐州地区;其中男性 1483 名(58.8%),女性 1039 名(41.2%)。所有儿童均为农村常住人口。

2. 乙肝疫苗接种史、HBsAg 阳性率和抗-HBs滴度:2522 名儿童中,2500 名有乙肝疫苗全程接种史,占 99.1%,其中徐州地区有乙肝疫苗全程接种史者占 98.9%,盐城地区为 99.4%。全程接种乙肝疫苗的儿童中,24 h 内及时接种率为 65.4%,徐州和盐城地区分别为 63.5%和 67.4%。不同年份出生儿童的乙肝疫苗及时接种率和 HBsAg 阳性率见表 1。

表 1 2522 名不同年份出生被调查儿童乙肝疫苗及时接种率及 HBsAg 阳性率(%)

出生年份	人数	及时接种		HBsAg	
		人数	接种率(%)	阳性人数	阳性率(%)
1998	286	159	55.4	3	1.05
1999	477	241	50.5	3	0.63
2000	334	205	61.4	3	0.90
2001	412	278	67.5	3	0.73
2002	359	259	72.1	1	0.28
2003	392	297	75.8	5	1.28
2004	240	195	81.3	2	0.83

注: $P_1=0.000$,为不同年份出生儿童乙肝疫苗及时接种率比较; $P_2=0.831$,为不同年份出生儿童 HBsAg 阳性率比较

在本次调查中,共发现 20 名 HBsAg 阳性儿童,阳性率为 0.80%,不同年份出生儿童 HBsAg 阳性率为 0.28%~1.28%,差异无统计学意义,但较实施乙肝疫苗免疫前(2%)有显著下降。未及时接种乙肝疫苗的儿童 HBsAg 阳性率为 1.4%(12/866),显著高于及时接种者(0.5%,8/1634)($P=0.031$)。由表 2 可见,在有乙肝疫苗接种史的儿童中,抗-HBs阳性率为 54.3%,其 GMT 为 1931.1 mIU/ml。抗-HBs 阳性率和抗体水平均随年龄增长(即接种疫苗后时间的延长)而降低。

3. 不同剂量疫苗加强免疫后效果观察:由表 3 可见,在同种类型的乙肝疫苗中,接种剂量越大,抗-HBs 阳转率越高,但两种类型乙肝疫苗的不同剂量组间的抗体阳转率均无差异(CHO 疫苗, $P=0.192$;酵母疫苗, $P=0.394$);在同种类型的乙肝疫

苗中,接种剂量越大,抗体滴度水平越高,但差异无统计学意义(CHO 疫苗, $P = 0.618$; 酵母疫苗, $P = 0.523$)。

表2 2522 名不同年份出生被调查儿童的抗-HBs 阳性率(%)及抗体水平(GMT)

出生年份	人数	抗-HBs 阳性人数 ^a	阳性率	GMT(mIU/ml)
1998	286	130	45.5	1110.9
1999	477	221	46.3	1416.5
2000	334	168	50.3	1533.6
2001	412	196	47.6	1640.2
2002	359	195	54.3	2789.3
2003	392	242	61.7	2918.1
2004	240	184	76.7	3776.6

注:^a ≥ 10 mIU/ml

表3 不同种类与剂量乙肝疫苗加强免疫的抗-HBs 比较

疫苗	人数	阳转人数	阳转率(%)	GMT(mIU/ml)
CHO 疫苗 10 μ g	73	68	93.2	308.11
20 μ g	81	78	96.3	350.99
酵母疫苗 5 μ g	75	68	90.7	291.47
10 μ g	81	76	93.8	340.09

4. HBsAg 阳性儿童 HBV 感染原因:本次调查共发现 20 名 HBsAg 阳性儿童,平均分布在各个年龄组,大部分(16/20)为 HBeAg 阳性。其中 8 人在 24 h 内及时全程接种了 5 μ g 酵母乙肝疫苗,但均未接种乙肝免疫球蛋白(HBIG);其余 12 人虽都全程接种了乙肝疫苗,但均未在 24 h 内及时接种,其中有 10 人首针乙肝疫苗在出生 10 d 后接种。在 20 名 HBsAg 阳性儿童中,共获得了 15 名母亲的乙肝病毒感染状态的数据。结果显示,15 名 HBsAg 阳性

儿童的母亲中,有 13 人为 HBsAg 阳性,其中 9 人同时 HBeAg 阳性。在 13 对母子(女)HBsAg 均阳性者中,共获得 10 对母子(女)HBsAg 全基因序列数据,HBV S 基因序列比较表明,20 名 HBsAg 阳性者的 HBV S 基因序列同源率为 89.0%~99.9%,其中母子(女)间的同源性最高,为 98.6%~99.9%,均在基因进化树的同一分支上(表 4 和图 1)。

为探讨 HBV HBsAg 的“a”决定簇突变可能引起的免疫逃避在儿童 HBV 感染中的作用,进一步分析了 10 对母子(女)感染者的“a”决定簇突变情况,结果只发现 1 例儿童(XZ_FB04S)感染 HBV “a”决定簇 144 位氨基酸突变株(由天门冬氨酸突变为丙氨酸)。

讨 论

乙肝疫苗是预防 HBV 感染的有效手段^[1-3]。我国部分城市接种乙肝疫苗儿童的 HBsAg 阳性率已降至 1% 以下,而农村地区仍较高。本次研究表明,在江苏盐城和徐州地区,于 1998 年以后出生的农村儿童中,其 HBsAg 阳性率已降至 0.80%,达到卫生部 2005-2010 年乙肝防治规划所制订的目标,这与本次调查的人群乙肝疫苗接种率高有关。

本次所调查的 1~7 岁儿童抗-HBs 阳性率在 76.7%~45.5% 之间,其阳性率随年龄增长而降低,且下降速度较快,为保证疫苗的持久性保护性,应加大新生儿基础免疫的疫苗剂量。

表4 HBV 感染者 HBsAg 全基因序列同源性比较

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 YC_C1258		98.6	98.8	99.2	98.8	98.7	98.1	98.6	89.9	89.3	90.0	89.9	98.0	97.8	97.8	98.0	98.0	97.9	98.2	98.1
2 YC_C1258M	0.7		98.2	98.2	97.8	97.6	97.4	97.8	89.8	89.1	90.0	89.8	97.3	97.5	97.5	97.8	97.9	97.3	97.6	97.4
3 YC_C1543	0.9	1.4		99.4	98.8	98.7	98.2	98.6	90.3	89.6	90.4	90.5	97.7	98.4	98.4	98.7	98.8	97.6	98.1	97.9
4 YC_C1543M	0.9	1.0	0.3		99.2	99.1	98.6	99.2	90.2	89.5	90.3	90.4	98.1	98.1	98.1	98.7	98.7	98.0	98.5	98.2
5 YC_C2207	0.9	1.2	0.5	0.5		99.6	99.1	99.5	90.3	89.6	90.4	90.3	98.2	98.4	98.4	98.1	98.1	98.1	98.6	98.3
6 YC_C2207M	1.0	1.3	0.7	0.7	0.4		99.4	99.9	90.2	89.5	90.3	90.2	98.1	98.2	98.2	98.0	98.0	98.0	98.5	98.2
7 YC_F2567	1.2	1.1	0.7	0.7	0.5	0.1		99.4	90.0	89.4	90.2	90.0	98.2	97.6	97.6	97.6	97.5	98.1	98.5	98.3
8 YC_F2567M	1.2	1.2	0.8	0.5	0.5	0.1	0.1		90.2	89.5	90.3	90.2	98.1	98.1	98.1	98.2	98.2	98.0	98.5	98.2
9 XZ_FB04SM	1.3	1.7	1.3	1.0	0.7	0.8	0.8	0.8		99.4	99.5	98.7	89.0	90.9	90.8	90.2	90.3	88.9	89.4	89.2
10 XZ_FB04S	1.8	2.3	1.8	1.6	1.3	1.4	1.4	1.4	0.5		98.9	98.1	88.4	90.3	90.1	89.5	89.6	88.2	88.7	88.5
11 XZ_HD082M	1.1	1.4	1.1	0.8	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5	1.0		98.7	89.1	90.9	90.8	90.5	90.7	89.0	89.5	89.3
12 XZ_HD082	1.6	2.0	1.3	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.5	1.0		89.0	90.9	90.8	90.2	90.3	88.9	89.4	89.1
13 YC_J4040M	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.8	0.7	0.7	1.3	0.6	1.0		96.9	97.1	97.4	97.3	98.8	98.9	99.8
14 XZ_26	1.2	1.6	0.9	0.8	0.4	0.5	0.5	0.7	1.5	2.1	1.5	1.8	0.5		99.8	97.3	97.8	96.8	97.3	97.0
15 XZ_26M	1.2	1.6	0.9	0.8	0.4	0.5	0.5	0.7	1.4	2.0	1.4	1.7	0.5	0.0		97.3	97.8	97.0	97.3	97.3
16 XZ_HD112	1.2	1.6	0.8	0.4	0.7	0.8	0.8	0.5	1.5	2.1	1.1	1.8	0.5	1.3	1.3		99.9	97.3	97.7	97.5
17 XZ_HD112M	1.3	1.6	0.8	0.5	0.8	0.9	0.8	0.7	1.5	2.1	1.1	1.8	0.5	1.3	1.3	0.0		97.1	97.6	97.4
18 YC_119	0.8	0.5	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	1.3	0.6	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7		99.5	98.9
19 YC_119M	0.9	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	1.3	0.6	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7		99.0
20 YC_J4040	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.8	0.7	0.7	1.3	0.6	1.0	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.7

注:XZ_XX 为徐州地区感染儿童,XZ_XXM 为儿童母亲;YC_XX 为盐城地区感染儿童,YC_XXM 为儿童母亲

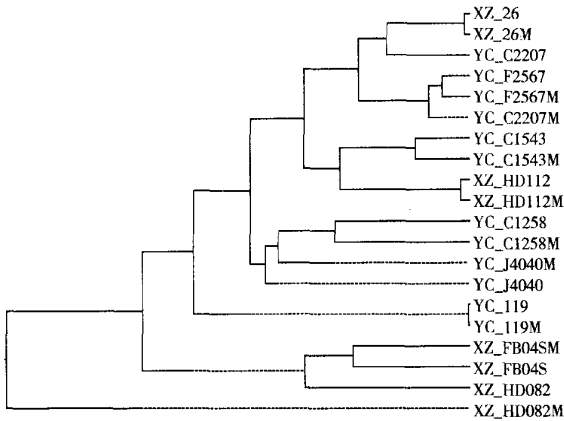


图1 HBV 感染者 HBsAg 全基因序列进化树分析

本次调查显示,出生后 24 h 内未及时接种乙肝疫苗是导致儿童感染 HBV 的主要因素。在追踪儿童 HBV 感染来源的分析中,母子(女)同时 HBsAg 阳性的比例高(13/15),在已获得的 10 对母子(女)间的 HBsAg 基因序列同源性分析中,表明 HBsAg 均阳性的母子(女)为感染同一株 HBV。提示在乙肝疫苗接种率高的情况下,儿童 HBsAg 阳性原因主要由母婴传播引起,这与李辉等^[3]报告一致,即有乙肝疫苗接种史但 HBsAg 阳性的儿童中,90%可归因于母亲 HBsAg 阳性。

夏国良等^[4]的研究表明,单用重组乙肝疫苗对 HBsAg 阳性母亲的母婴阻断率为 85%~90%。因此,为提高阻断 HBV 母婴传播,对 HBsAg 阳性母亲所生的新生儿,应用乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗联合免疫,并应及时接种。本研究发现在 10 名 HBsAg 阳性儿童中,仅 1 名儿童感染“a”决定簇 144 位氨基酸突变株 HBV,说明母婴阻断失败主要不是由免疫逃逸株所致。

参 考 文 献

[1] 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 等. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9):655-658.
 [2] 贾志远, 武桂珍, 苏崇鳌, 等. 上海等四城市城区和郊区新生儿乙型肝炎疫苗免疫效果调查. 中国计划免疫, 1999, 5(5): 258-261.
 [3] 李辉, 李荣成, 廖苏苏, 等. 壮族地区新生儿乙型肝炎疫苗免疫九年保护效果及免疫后 HBsAg 阳性者原因分析. 疾病监测, 1998, 13(2):45-47.
 [4] 夏国良, 龚健, 王继杰, 等. 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. 中华流行病学杂志, 2003, 24(5):362-365.

(收稿日期:2007-02-16)

(本文编辑:张林东)

· 征 稿 通 知 ·

第九届全军流行病学及第八届全军防生物危害医学专业学术会议征文

由全军流行病学专业委员会和全军防生物危害医学专业委员会共同主办,军事医学科学院微生物流行病研究所及病原微生物生物安全国家重点实验室承办的第九届全军流行病学及第八届全军防生物危害医学专业学术会议拟定于 2007 年 8 月下旬在湖北省襄樊市召开。

为进一步提高会议的学术交流水平,现面向全国公开征集会议论文,内容涵盖流行病学和防生物危害医学各方面的研究成果,主题围绕流行病学的新理论、新方法和新进展、防生物医学危害的研究成果和最新进展等具有前沿性、创新性、代表性、国际领先性的研究进展。大会组委会将组织有关专家对征文进行评定,录用的优秀论文将在相关杂志上发表。会议热忱欢迎流行病学专家、防生物危害医学专家和从事相关工作的同志踊跃参加,同时欢迎与流行病学和防生物危害医学相关的生产厂家、公司赞助会议并可在会场进行产品展示。

征文要求:①是未公开发表的论文或论文摘要(摘要限 400 字);②备有作者的联系地址(含所属单位、电话、Email);③请附论文投稿单位介绍信;④截稿日期为 2007 年 7 月 1 日。投稿请寄:100071 北京市丰台区东大街 20 号五所科技处韩晓娜(收);电子投稿方式:hanxn929@126.com;联系电话:010-66948668(地),0201-948668(军线)。