

上海市黄浦区新生儿血源乙型肝炎疫苗 免疫后23年免疫效果追踪研究

张焕珠 吴维寿 宿飞 孙超美 姜铭波 张国华 汪莹怡 徐志一

【摘要】 目的 观察血源乙型肝炎(乙肝)疫苗免疫的长期效果。**方法** 对上海市黄浦区1986年出生并接种乙肝疫苗的新生儿进行隔年随访,采血检测乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗-HBs)、乙肝核心抗体(抗-HBc),与本底对照(1984—1985年HBV横断面调查结果)以及外对照(1991年开展的相邻区域同年出生但未接种乙肝疫苗儿童调查的结果)相比计算保护效果。**结果** 随访队列23年间共计采集血液标本5993份,抗-HBs阳性率随免疫时间延长逐渐下降(从89.01%下降至18.77%),平均为40.39%;抗-HBc各年阳性率平均值在1.87%上下波动;HBsAg阳性率波动保持在1.00%(0.46%~0.98%)以下,平均为0.62%(37/5993),与本底对照相比,各年龄组疫苗的保护效果在81.37%~95.78%;与外对照相比,疫苗保护效果为72.76%。**结论** 血源乙肝疫苗中长期保护效果良好,免疫后23年无加强免疫的必要。

【关键词】 血源乙肝疫苗;免疫效果

Evaluation on the immunization efficacy on the 23 years who had received plasma-derived HBV vaccine as newborns ZHANG Huan-zhu¹, WU Wei-shou¹, SU Fei¹, SUN Chao-mei¹, JIANG Ming-bo¹, ZHANG Guo-hua¹, WANG Xuan-yi², XU Zhi-yi². 1 Huangpu Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200011, China; 2 School of Public Health, Fudan University
Corresponding author: WU Wei-shou, Email: wuweishou@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the long-term effect of plasma-derived HBV vaccine. **Methods** The effect of a plasma-derived HBV vaccine which was given to children born in 1986 in Huangpu district in Shanghai were followed up once every two years and testing for HBsAg, anti-HBs and anti-HBc was carried out. Compared to background results from cross-sectional survey of hepatitis B virus in 1984 and 1985 (as internal control) as well as finding of survey targeted in non-plasma-derived HBV vaccine of children born in the same time in the nearby area from results investigated in 1991 (as external control), positive rate was calculated to assess the effect of protection. **Results** The population immunized was followed up for 23 years and 5993 blood samples were collected. During the period of follow-up, the positive rate of anti-HBs decreased from 89.01% to 18.77% and the average level was 40.39%. The average positive rate of anti-HBc was 1.87%. The annual positive rate fluctuated around the average level. HBsAg positive rate remained less than 1.00% (0.46%~0.98%), with an average of 0.62% (37/5993). Ranges of positive efficacy were from 81.37% to 95.78% against background control and 72.76% against external control. **Conclusion** The plasma-derived HBV vaccine showed a good long-term protective effect and there was no need for boosting the immunization 23 years later.

【Key words】 Plasma-derived hepatitis B vaccine; Immunization

上海市黄浦区是国内最早的乙型肝炎(乙肝)疫苗试点区,1986年出生的新生儿接受了血源乙肝疫苗全程接种,免疫程序为0-1-6个月,母亲乙肝表面抗原(HBsAg)阴性的婴儿以10 μg免疫3次,母亲HBsAg阳性的婴儿以20 μg免疫3次。为了解血源乙肝疫

苗的长期免疫效果,本研究对1986年黄浦区新生儿接种血源乙肝疫苗后23年的免疫效果进行调查。

对象与方法

1. 研究对象:上海市黄浦区免疫登记册上的7470例对象,所有纳入对象不再进行乙肝疫苗加强。选择免疫规划实施前(1984—1985年)同区域人群(整群随机抽取2124人)的乙肝指标作为本底对照^[1]。在第5年随访的同时,选择尚未开展新生儿乙肝疫苗接种的上海市长宁区1985—1989年出生

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.02.018

作者单位:200011 上海市黄浦区疾病预防控制中心(张焕珠、吴维寿、宿飞、孙超美、姜铭波、张国华);复旦大学公共卫生学院(汪莹怡、徐志一)

通信作者:吴维寿, Email: wuweishou@yahoo.com.cn

的1067人作为外对照。乙肝血源疫苗为上海生物制品研究所生产。

2. 效果考核:队列建立后,分别于免疫后1、3、5、7、8、9、11、13、14、16、18、21、23年进行定群随访,采用单纯随机抽样方法,共采集血液标本5993份(前期结果已部分发表^[2,3]),除初期随访部分血清的HBsAg指标用酶联免疫法(EIA,美国Abbott公司试剂),其余均用放射免疫法检测HBsAg、乙肝表面抗体(抗-HBs)(P/N值≥10为阳性)、乙肝核心抗体(抗-HBc)(抑制率≥75%为阳性),检测试剂盒由北京生物制品研究所提供。

3. 统计学分析:使用SAS 9.2软件进行统计学分析,对分类资料进行 χ^2 及Fisher确切概率法检验,对接种后阳性率逐年变化的趋势进行Cochran-Armitage趋势检验,显著性水平为0.05。

结 果

1. 随访人群:新生儿血源乙肝疫苗免疫后23年间,共随访13次,采集血液标本5993份,HBsAg阳性37人次,HBsAg阳性率平均为0.62%。随访第23年队列中共有293人纳入研究,其中128人(43.69%)为男性,165人(57.31%)为女性,平均年龄为(22.81±0.35)岁。

2. 乙肝疫苗免疫后23年队列人群各指标变化:

(1)HBsAg、抗-HBc水平:随访各年HBsAg阳性率均在1.00%以下(表1),HBsAg阳性率未随免疫时间延长出现上升趋势。抗-HBc阳性率除第5年为3.40%,其余各年阳性率均在3.00%以下波动,平均为1.87%,各年抗-HBc阳性率没有随免疫时间延长出现上升的趋势。与该地区免疫前同年龄段人群相比^[1](表2),免疫人群各年龄段HBsAg下降幅度达81.37%~95.78%。对2个人群相应年龄段HBsAg阳性率进行统计学检验,发现<2岁组差异无统计学意义(Fisher确切概率法, $P=0.11$),其余年龄组差异有统计学意义(均 P 值<0.01)。外对照2~6岁儿童HBsAg阳性率为2.81%(表2)。1986年队列与外对照相比下降76.51%。外对照与本底对照2~6岁组(对年龄进行合并标化)相比,HBsAg阳性率下降72.76%。

(2)抗-HBs:比较13次随访结果显示,抗-HBs有效阳性率(抗-HBs≥10 mIU/ml)呈线性下降趋势(图1),各年抗-HBs阳性率以及有效阳性率分别从第一年的91.84%和89.01%下降至51.19%和18.77%,经趋势检验有显著下降趋势(表3)。

表1 上海市黄浦区1986年新生儿血源乙肝疫苗免疫后1~23年HBsAg、抗-HBc阳性率

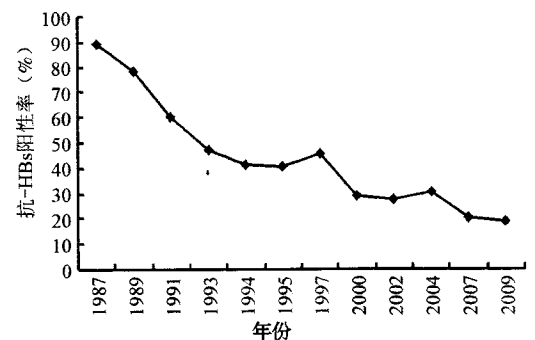
免疫后年数	HBsAg			抗-HBc		
	检测人数	阳性人数	阳性率(%) ^a	检测人数	阳性人数	阳性率(%) ^a
1	432	2	0.46	-	-	-
3	716	7	0.98	-	-	-
5	988	5	0.51	618	21	3.40
7	413	4	0.97	411	8	1.95
8	213	2	0.94	282	4	1.42
9	374	2	0.53	374	10	2.67
11	442	3	0.68	441	5	1.13
13	520	1	0.19	520	5	0.96
14	410	3	0.73	410	8	1.95
16	422	2	0.47	422	5	1.18
18	402	2	0.50	402	5	1.24
21	368	2	0.54	369	7	1.90
23	293	2	0.68	293	7	2.39
合计	5993	37	0.62	4542 ^b	85	1.87

注:^a Cochran-Armitage趋势检验: HBsAg(统计量=-0.67, $P=0.50$),抗-HBc(统计量=-1.82, $P=0.07$);^b由于初期研究者经验不足,前4次随访的部分对象采血标本量过少,故未能开展抗-HBc测定

表2 上海市黄浦区1986年新生儿血源乙肝疫苗免疫人群与对照人群(本底对照和外对照)HBsAg阳性率比较

年龄段(岁)	免疫人群	本底对照	外对照
<2	2/432(0.46)	2/81(2.47)	-
2~	12/1704(0.70)	8/96(9.38)	30/1067(2.81)
6~	8/1000(0.80)	13/95(13.68)	-
11~	11/2196(0.50)	13/169(10.65)	-
21~30	4/662(0.60)	77/542(14.21)	-

注:括号外数据分子为阳性人数、分母为随访人数,括号内数据为阳性率(%)



注:随访第13年未进行抗-HBs定量检测

图1 上海市黄浦区1986年新生儿血源乙肝疫苗免疫后1~23年抗-HBs阳性率变化趋势

(3)抗-HBs在性别中的分布:男女性抗-HBs滴度经Cochran-Mantel-Haenszel检验, $\chi^2=0.47$, $P=0.49$,两者差异无统计学意义(表4)。

3. HBsAg阳性者个案动态:免疫后第23年检出的2名HBsAg阳性者均为女性,调查后发现2名HBsAg阳性者的母亲均为HBsAg携带者,且1997年随访时已为HBsAg阳性。

4. 母亲HBsAg阳性和阴性的新生儿乙肝感染

表 3 上海市黄浦区 1986 年新生儿血源乙肝疫苗免疫后 1~23 年抗-HBs 阳性率分布

免疫后年数	随访人数	S/N>2.1 ^a		S/N>5.0 ^b		≥10 mIU/ml ^c	
		阳性人数	阳性率 (%)	阳性人数	阳性率 (%)	阳性人数	阳性率 (%)
1	282	259	91.84	253	89.72	251	89.01
3	420	359	85.48	337	80.24	330	78.57
5	716	546	76.26	511	71.37	429	59.92
7	408	255	62.50	238	58.33	192	47.06
8	213	148	69.48	110	51.64	88	41.31
9	374	261	69.79	192	51.34	151	40.37
11	441	367	83.22	258	58.50	201	45.58
13	520	347	66.73	243	46.73	-	-
14	410	249	60.73	159	38.78	119	29.02
16	422	205	48.58	119	28.20	115	27.25
18	402	216	53.73	128	31.84	121	30.10
21	368	43	11.69	74	20.11	76	20.65
23	293	150	51.19	98	33.45	55	18.77
合计	5269 ^d	3405	64.62	2720	51.62	2128	40.39

注: S/N 为样本/阴性对照, S/N>2.1 为阳性; Cochran-Armitage 趋势检验: ^a 统计量 = -22.73, $P < 0.0001$; ^b 统计量 = -26.94, $P < 0.0001$; ^c 统计量 = -25.99, $P < 0.0001$; ^d 由于初期研究者经验不足, 前 4 次随访的部分对象采血量过少, 故未能开展抗-HBs 测定

表 4 上海市黄浦区 1986 年新生儿血源乙肝疫苗免疫后第 23 年抗-HBs 按性别分布

抗-HBs (mIU/ml)	男性 (n=128)		女性 (n=165)	
	阳性人数	阳性率 (%)	阳性人数	阳性率 (%)
<1	74	57.81	89	53.94
1~9.99	31	24.22	43	26.06
10~99.99	17	13.28	23	13.94
≥100	6	4.69	10	6.06

及抗-HBs 水平: 母亲 HBsAg 阳性的对象 HBsAg 阳性率 (2/33) 高于母亲 HBsAg 阴性者 (0/290), 而母亲 HBsAg 阳性者的抗-HBs ≥ 10 mIU/ml 者 (10/33) 也多于母亲 HBsAg 阴性者 (46/260)。

讨 论

对免疫人群的随访资料显示乙肝疫苗短期内具有显著的保护效果^[3]。但是在婴幼儿期间接种疫苗的人群在青少年时期抗-HBs 水平迅速下降, 是否有必要加强免疫还不明确, 需要长期队列观察提供依据。

本研究对 1986 年建立队列的第 13 次随访, 所有对象于出生时接种了 3 针血源乙肝疫苗, 均未进行乙肝疫苗加强。本次随访结果显示, 随着免疫时间的延长, 抗-HBs 出现明显下降趋势, 甚至很多已经降到 10 mIU/ml 以下; 以往的观点认为, 抗-HBs ≥ 10 mIU/ml 才对机体具有保护性效果。但是本研究结果显示, HBsAg 和抗-HBc 阳性率并没有随抗-HBs 降低呈现上升趋势, 历次随访一直在 < 1.00% 的水平波动, 与本底人群 HBsAg 阳性率随着年龄增加出现明显上升的趋势显著不同。免疫后第

23 年有 2 人是慢性乙肝携带者, 但 2 人母亲均为 HBsAg 携带者, 2 名慢性携带者在 1997 年随访时即为 HBsAg 阳性, 因此推测感染时间是在母亲宫体内发生, 或者在乙肝疫苗尚未产生保护性抗体时产生, 并非乙肝疫苗保护效果不佳引起。

很多乙肝疫苗免疫者免疫后抗-HBs 水平很快下降到 10 mIU/ml 以下甚至消失, 但是乙肝感染的风险并未增加, 可能是由于外周血淋巴细胞免疫记忆功能依然持久存在^[4]。Wainwright 等^[5]、Coursaget 等^[6]观察了乙肝疫苗未免疫、免疫但未加强以及免疫并在学龄期加强的 3 组对象, 结果显示在免疫后 9~12 年乙肝疫苗对 HBsAg 的保护率为 88%, 在免疫人群中不管加强免疫与否, 保护效果并无差异。香港随访最长的研究持续到免疫后 22 年, 研究发现新生儿免疫后 22 年的保护效果仍然显著^[7]。这些研究结果提示是否加强免疫的参考不应该只考虑抗体水平, 更主要的应该参考抗乙肝感染的感染能力^[8]。目前应把更多的精力放在新生儿乙肝疫苗接种以及提高接种率和接种质量上, 至少在免疫后 23 年还不需要加强免疫。

需要说明的是, 本研究队列随访时间较长, 研究对象由于搬迁、求学等原因出现很多失访, 要做到完全随机抽样难度很大, 有必要对失访原因进行深入调查分析, 以考察本研究样本的代表性。

参 考 文 献

- [1] Huang MJ, Fu TY, Xu ZY, et al. Survey on the prevalence of hepatitis B. Shanghai J Prev Med, 1989, 1(2): 16-17. (in Chinese) 黄名军, 傅廷源, 徐志一, 等. 乙型肝炎病毒感染流行水平的调查. 上海预防医学, 1989, 1(2): 16-17.
- [2] Xu ZY, Liu CB, Yan TQ, et al. Effect evaluation of a large-scale plasma-derived hepatitis B vaccination on neonates. Chin J Virol, 1991, 12 Suppl: S52. (in Chinese) 徐志一, 刘崇柏, 彦天强, 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, 1991, 12 增刊: 52.
- [3] Wu WS, Sun CM, Jiang MB, et al. Long-term effect of plasma-derived vaccine in the prevention of hepatitis B (eighteen years' follow-up study). Chin J Vacc Immuniz, 2005, 6(11): 204-207. (in Chinese) 吴维寿, 孙超美, 姜铭波, 等. 乙型肝炎免疫预防持续效果探讨. 中国计划免疫, 2005, 6(11): 204-207.
- [4] Banatvala J, van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. Vaccine, 2000, 19: 877-885.
- [5] Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population: seven-year results. Arch Intern Med, 1991, 151: 1634-1636.
- [6] Coursaget P, Lebouilleux D, Soumare M, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. J Hepatol, 1994, 21: 250-254.
- [7] But DY, Lai CL, Lim WL, et al. Twenty-two years follow-up of prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report. Vaccine, 2008, 26: 6587-6591.
- [8] Roffolini T, Mele A, Tosti ME, et al. The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. J Hepatol, 2000, 33(6): 980-985.

(收稿日期: 2011-08-25)

(本文编辑: 万玉立)