

· 现场调查 ·

陕西省肾综合征出血热疫区人群国产疫苗免疫远期效果分析

王敬军 魏战臻 魏菁 马长安 董建华 卢晓玲 郑媛 余鹏博 屈建会 董丽芳

【摘要】 目的 研究肾综合征出血热(HFRS)疫苗远期保护率,分析疫苗接种后抗体变化规律。**方法** 采取整群、随机抽样和横断面调查方法,在陕西省 HFRS 疫区(户县)和非疫区(定边县)开展发病和疫苗接种调查,采用 ELISA 检测血清 IgG 抗体。**结果** HFRS 疫苗保护率拟合接种年限的曲线方程[保护率 $Y=(0.863+0.283/X \text{ 年限}) \times 100\%$],末次接种 7~8 年后保护率降到 90% 以下,10 年后为 88%,平均 94%;疫区接种人群 IgG 检测吸光度(A)中位数高于疫区非接种人群 4 倍,完成基础免疫接种即可获得较高抗体水平,末次接种 5~10 年间抗体水平下降 50%,10 年以后下降 60%。**结论** 在 HFRS 疫区,人群抗体在末次接种后 5~10 年间下降 50%,疫苗保护率在 7~8 年后降到 90% 以下,可考虑 7 年后加强接种一个针次。

【关键词】 肾综合征出血热疫苗; 抗体; 保护率

Long term epidemiological effects of vaccination on hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Shaanxi provincial HFRS epidemic areas

WANG Jing-jun¹, WEI Zhan-zhen², WEI Jing¹, MA Chang-an², DONG Jian-hua¹, LU Xiao-ling², ZHENG Yuan¹, YU Peng-bo¹, QU Jian-hui², DONG Li-fang¹. 1 Shaanxi Provincial Centre for Disease Control and Prevention, Xi'an 710054, China;

2 Hu County Centre for Disease Control and Prevention of Shaanxi Province

Corresponding author: WANG Jing-jun, Email: jingjunwang@china.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the protective rate and the variation of HFRS-IgG on hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) vaccine. **Methods** Cluster, random sampling and cross-sectional study were used to assess the protective rate of HFRS vaccination. Level of HFRS-IgG was detected with ELISA in epidemic and non-epidemic areas of HFRS. **Results** Curve equation was obtained as $Y_{\text{protective rate}}=(0.863+0.283/X_{\text{vaccination term}}) \times 100\%$ by protective rate with vaccination term. Protective rates showed a reducing trend, 90% after 7-8 years of vaccination, 88% after 10 years, and 94% on average. Absorbance (A) value of HFRS-IgG was 4 times higher in persons with vaccination than those without, in the epidemic area. Higher antibody level could be obtained after primary vaccination, but the level of antibody had a 50% reduction after 5-10 years of vaccination, and a 60% reduction after 10 years of vaccination. **Conclusion** HFRS antibody had a 50% reduction after 5-10 years of vaccination. The protective rate of HFRS vaccination had a 90% loss, after 7-8 years of vaccination. Booster dose was necessary after 7 years of vaccination.

【Key words】 Hemorrhagic fever with renal syndrome vaccination; Antibody; Protective rate

肾综合征出血热(HFRS)是由汉坦病毒(HTV)引起的自然疫源性传染病,目前预防策略以人群接种疫苗和环境灭鼠防鼠为主。其中接种疫苗后产生的特异性抗体水平及其变化规律和远期保护效率等问题一直是 HFRS 研究的重要课题,也是防治工作

中迫切需要解决的问题。本研究采取整群抽样的方法,对接种 HFRS 疫苗远期保护率和不同免疫状况下特异性 IgG 抗体变化规律进行横断面调查。

对象与方法

1. 调查对象:陕西省户县是 I 型 HFRS 高发疫区,年最低发病率为 10/10 万,年最高发病率为 300/10 万,1994 年开始接种 HFRS 疫苗(曾使用兰州生物制品研究所、杭州天元生物制品有限公司生产的 I 型单价和 I、II 型双价疫苗。接种程序为 0、7、28 d 分别基础免疫一针次,一年后加强一针次;0、14 d 分

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.014

作者单位:710054 西安,陕西省疾病预防控制中心(王敬军、魏菁、董建华、郑媛、余鹏博、董丽芳);户县疾病预防控制中心(魏战臻、马长安、卢晓玲、屈建会)

王敬军、魏战臻同为第一作者

通信作者:王敬军, Email: jingjunwang@china.com

别基础免疫一针次,6 个月后加强一针次),累计适龄人口接种率在 60% 以上,因此选择该县为研究现场。

(1) 疫苗接种者与非接种者病例:按照户县报告的年均 HFRS 疫苗接种者发病率为 3/10 万、非接种者发病率为 21/10 万估算,需调查 HFRS 病例样本为 138 例。按发病率由高到低,依次选择有接种发病的村进行调查,共调查 21 个村(涉及人口 29 359 人,其中接种适龄者 24 556 人),调查既往患病 147 例,其中接种后发病 24 例,未接种发病 123 例。

(2) 疫苗接种者与非接种者:按照调查区域 HFRS 疫苗累计接种率 85% 估计,需要调查的接种者样本量为 196 名。随机在 21 个村选定 200 名接种者(接种时间 1994—2010 年,逐年均有接种史)和 200 名未接种者(其中男性 296 人,女性 104 人),两组性别相同,年龄 ± 5 岁,均无 HFRS 病史。

(3) 非 HFRS 疫区对照:选择非 HFRS 疫区的定边县为对照,按照发病区的条件选定 100(男性 72,女性 28)人。

2. 调查方法:2010 年 10 月对所有调查对象进行 HFRS 发病和疫苗接种史横断面调查,采血后使用北京万泰生物药业股份有限公司生产的 HFRS-IgG 抗体诊断试剂检测,阳性判定吸光度(A)值为 0.16。

3. 统计学分析:使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。以疫苗接种年限的倒数为自变量,疫苗保护率为因变量,拟合保护率与接种年限的曲线方程^[1]。

结 果

1. HFRS 疫苗接种保护率:

(1) 接种年限与保护率:在调查的 29 359 人中,1994—2010 年接种疫苗 18 921 人,接种后发病 24 例;未接种 5635 人,未接种者发病 123 例,其中有详细发病时间记录 87 例(70.73%),发病时间不详者 36 例。疫苗总体保护率为 94.04%(表 1)。

拟合疫苗保护率与接种年限曲线方程:保护率 $Y = (0.863 + 0.283/X \text{ 年限}) \times 100\%$ ($F = 19.70, P <$

0.05)。保护率降至 90% 的接种年限在末次接种后 7~8 年之间(图 1)。

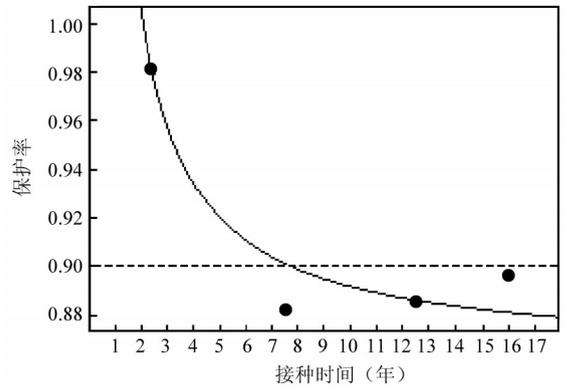


图 1 HFRS 疫苗接种年限与保护率拟合曲线

(2) 疫苗覆盖率与保护率:21 个村适龄人群 HFRS 疫苗接种覆盖率为 55.76%~94.74%,平均 83.64%。疫苗接种保护率为 62.69%~98.28%,平均 94.04%。疫苗接种覆盖率与保护率呈正相关关系($r = 0.57, P < 0.01$),见表 2。

2. 人群 HFRS-IgG 水平:各组人群 HFRS-IgG 的 A 值均呈正偏态分布(K-S 检验 P 值均 < 0.01),性别间的差异均无统计学意义。由表 3 可见,疫区接种人群 HFRS-IgG 水平 A 值中位数(M)是疫区非接种人群的 4 倍,平均秩为 1.25 倍;以非疫区对照人群 HFRS-IgG 水平最大 A 值作参比,疫区接种人群 IgG 阳性率是疫区非接种人群的 2.07 倍,A 值的 M 为 4 倍;3 组人群每两组间 HFRS-IgG 水平的 A 值差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

3. HFRS-IgG 水平与疫苗接种人群状态的关系:不同接种针次与 HFRS-IgG 水平的差异无统计学意义(表 4)。无论接种几针次,在末次接种后 5 年内,HFRS-IgG 水平最高,与接种 10 年后水平的差异有统计学意义,但与接种 5~10 年间水平的差异无统计学意义;接种 5 年后 HFRS-IgG 水平随时间增加呈下降趋势,各年度间的差异无统计学意义(表 5)。

表 1 1994—2010 年陕西省户县 HFRS 高发疫区疫苗接种年限与保护率

接种年限	调查人数	累计适龄接种人数	接种 HFRS 疫苗			未接种 HFRS 疫苗			保护率 (%)
			人数	发病例数	患病率 (%)	人数	发病例数	患病率 (%)	
0~	9 109	7 703	6 828	4	0.06	875	27	3.09	98.06
6~	9 032	7 534	5 707	10	0.18	1827	28	1.53	88.24
11~	8 998	7 392	4 673	5	0.11	2719	26	0.96	88.54
15~17	2 220	1 927	1 713	5	0.29	214	6	2.80	89.64
合计	29 359	24 556	18 921	24	0.13	5635	123	2.18	94.04

注:16~60 岁为适龄接种人群,累计适龄接种人数包括 1994—2010 年的适龄(16~77 岁)人群

表2 陕西省户县21个村HFRS疫苗接种覆盖率与保护率

村号	调查总人口数	16~77岁人口数	接种疫苗			未接种疫苗			接种率(%)	保护率(%)
			人数	发病例数	患病率(%)	人数	发病例数	患病率(%)		
1	218	190	180	1	0.56	10	2	20.00	94.74	97.20
2	2 300	1 915	1 800	1	0.06	115	4	3.48	93.99	98.28
3	670	555	500	2	0.40	55	3	5.46	90.09	92.67
4	1 300	1 070	963	1	0.10	107	6	5.61	90.00	98.22
5	470	395	355	1	0.28	40	3	7.50	89.87	96.27
6	680	590	530	1	0.19	60	1	1.67	89.83	88.63
7	1 486	1 280	1 088	1	0.09	192	6	3.13	85.00	97.12
8	889	730	620	2	0.32	110	6	5.46	84.93	94.14
9	1 325	1 064	900	1	0.11	164	5	3.05	84.59	96.39
10	1 005	805	680	1	0.15	125	7	5.60	84.47	97.32
11	967	800	670	1	0.15	130	2	1.54	83.75	90.26
12	2 400	1 950	1 610	2	0.12	340	5	1.47	82.56	91.84
13	3 051	2 570	2 100	1	0.05	470	13	2.77	81.71	98.17
14	780	647	517	1	0.19	130	2	1.54	79.91	87.66
15	1 050	923	700	1	0.14	223	10	4.48	75.84	96.88
16	1 993	1 738	1 198	1	0.08	540	11	2.04	68.93	96.08
17	387	310	210	1	0.48	100	2	2.00	67.74	76.20
18	2 602	2 210	1 500	1	0.07	710	4	0.56	67.87	87.50
19	3 050	2 500	1 500	1	0.07	1000	5	0.50	60.00	86.00
20	837	700	400	1	0.25	300	2	0.67	57.14	62.69
21	1 899	1 614	900	1	0.11	714	24	3.36	55.76	96.73
合计	29 359	24 556	18 921	24	0.13	5635	123	2.18	83.64	94.04

表3 HFRS疫区接种和非接种人群与非疫区对照人群的HFRS-IgG水平(A值)

人群	接种人数	A值							K-W秩和检验	IgG阳性	
		最大	最小	\bar{x}	s	P ₇₅	P ₂₅	P ₅₀		人数	%
HFRS疫区											
接种者	200	1.57	0.00	0.23	0.32	0.31	0.02	0.08	299.80	77	0.31
非接种者	200	1.18	0.00	0.16	0.26	0.15	0.01	0.02	240.56	48	0.15
非HFRS疫区											
对照	100	0.12	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	141.31	0	0.02

注:A值的Kruskal Wallis(K-W)秩和检验, $\chi^2=84.53, P<0.01$; IgG阳性率, $\chi^2=52.88, P<0.01$

表4 HFRS疫区疫苗接种人群不同接种针次与HFRS-IgG水平(A值)

接种针次	接种人数	A值							平均秩和	M-W秩和检验	
		最大	最小	\bar{x}	s	P ₇₅	P ₂₅	P ₅₀		针次间比较	P值
2	18	0.95	0.00	0.24	0.29	0.39	0.04	0.11	103.75	2与3	0.82
3	122	1.57	0.01	0.25	0.35	0.36	0.02	0.09	107.53	3与4	0.17
4	29	0.85	0.01	0.16	0.25	0.14	0.02	0.05	87.29	4与2	0.27
不详	31	0.88	0.01	0.20	0.28	0.04	0.02	0.38	95.07	不详与2	0.46
合计	200	1.57	0.00	0.23	0.32	0.31	0.02	0.08	-	多组间	0.50

注: M-W多组秩和检验, $\chi^2=2.351, P>0.05$

表5 HFRS疫区疫苗接种人群不同接种年限与HFRS-IgG水平(A值)

年限	未针接种时间(年)	接种人数	A值							平均秩和	M-W秩和检验	
			最大	最小	\bar{x}	s	P ₇₅	P ₂₅	P ₅₀		年限间比较	P值
1	0~	53	1.57	0.01	0.33	0.37	0.49	0.04	0.22	120.97	1与2	0.11
2	5~	54	1.48	0.00	0.24	0.32	0.39	0.02	0.10	101.64	2与3	0.58
3	10~	40	0.68	0.00	0.15	0.19	0.23	0.02	0.08	96.76	3与1	0.03
4	15~17	53	1.50	0.01	0.17	0.32	0.17	0.02	0.04	81.69	4与3	0.11
合计		200	1.57	0.00	0.23	0.32	0.31	0.02	0.08	-	1与4	0.00

注: M-W多组秩和检验, $\chi^2=12.42, P<0.01$

讨 论

国内对 HFRS 疫苗保护率的研究最长观察到接种后 11 年,其保护率为 80%~93%^[2-6]。有报道认为接种疫苗后 1、3、5 年免疫荧光抗体阳转率分别为 24%~75%、10%~33%、13%~55%^[2,7-9],10 年后降为 7%~10%^[10,11]。本研究观察 HFRS 疫苗接种后 17 年的保护率,5 年内可达 98%,7~8 年后降至 90% 以下,并稳定在 88% 左右。保护率与接种年限以曲线方程关系下降,在 50% 以上接种率基础上,其保护率与接种率呈正相关。本研究显示,HFRS 疫区的接种和非接种人群的 HFRS-IgG 平均 A 值及 M 均远高于非疫区对照人群。以非疫区对照人群 HFRS-IgG 最大 A 值作为参比,HFRS 疫区非接种人群中 24% 抗体阳转,即感染过 HTV 但未显性发病。疫区接种人群的抗体阳转率为 38.50%,即接种 HFRS 疫苗可使抗体阳转率提高 60.42%。本研究还发现,完成基础免疫接种即可获得较高的 HFRS-IgG 抗体水平。末次接种 5 年后抗体水平下降较大,接种 5~10 年下降 50%,10 年以后下降 60% 以上。因此结合疫苗保护率和 HFRS-IgG 抗体水平衰减速率,建议 7~8 年后再加强接种一个针次。

参 考 文 献

- [1] Zhang WT. The world's excellent statistical software SPSS 11 statistical analysis teaching material (advanced edition). Beijing: Beijing University of Post and Telecommunications Press, 2002: 64-90. (in Chinese)
张文彤. 世界优秀统计工具 SPSS 11 统计分析教程(高级篇). 北京:北京邮电大学出版社,2002:64-90.
- [2] Chen HX. Applied study on hemorrhagic fever with renal syndrome vaccination in large scale population of China. Chin J Epidemiol, 2002, 23(2): 145-147. (in Chinese)
陈化新. 中国肾综合征出血热疫苗大规模应用研究. 中华流行病学杂志, 2002, 23(2): 145-147.
- [3] Xu GC, Li XG, Li SW, et al. Valuation of the epidemiological effect of HFRS vaccine in large scale susceptible population. Prev Med Trib, 2007, 13(7): 596-597. (in Chinese)
徐桂春,李学刚,李世伟,等. 大规模人群接种 HFRS 疫苗预防 HFRS 的流行病学效果评价. 预防医学论坛, 2007, 13(7): 596-597.
- [4] Zhang GQ, Xue FZ, Wang JZ, et al. Long term epidemiological effect of hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine in a large scale population. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2007, 45(10): 981-984. (in Chinese)

张桂琴,薛付忠,王洁贞,等. 大规模人群接种肾综合征出血热疫苗的远期流行病学效果研究. 山东大学学报(医学版), 2007, 45(10): 981-984.

- [5] Zhang JJ, Tian JX, Zhou YP, et al. Evaluation on the efficacy and study on the immune strategy of vaccines against HFRS in Shaanxi province. Chin J Public Health, 1999, 15(7): 592-593. (in Chinese)
张家驹,田俊喜,周燕平,等. 陕西省肾综合征出血热疫苗评价及免疫策略研究. 中国公共卫生, 1999, 15(7): 592-593.
- [6] Sun HY, Wei ZZ, Liu G, et al. The effect evaluation of hemorrhagic fever with renal syndrome vaccination. Chin J Vector Bio Control, 2005, 16(4): 297-298. (in Chinese)
孙怀玉,魏战臻,刘刚,等. 肾综合征出血热疫苗防病效果评价. 中国媒介生物学及控制杂志, 2005, 16(4): 297-298.
- [7] Luo CW, Chen HX. Epidemiological characteristics and the strategy of vaccination on hemorrhagic fever with renal syndrome in the last 10 years, in China. Chin J Epidemiol, 2008, 29(10): 1017-1019. (in Chinese)
罗成旺,陈化新. 中国 1998—2007 年肾综合征出血热流行病学特征及疫苗接种策略探讨. 中华流行病学杂志, 2008, 29(10): 1017-1019.
- [8] Chen GX, Liu SF. Survey on specificity antibody against hemorrhagic fever with renal syndrome. Chin J Vector Bio Control, 2002, 13(3): 210-211. (in Chinese)
陈桂兴,刘淑芳. 肾综合征出血热特异性抗体调查研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 2002, 13(3): 210-211.
- [9] Xu XP, Ruan YH, Shao SK, et al. Cohort study on inapparent infection of HFRS in control group- a randomized controlled field of type N inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in Jiande County. Chin J Vector Bio Control, 1999, 10(1): 41-44. (in Chinese)
徐校平,阮玉华,邵守坤,等. 建德市肾综合征出血热 N 型灭活疫苗试验现场对照组人群隐性感染定群研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 1999, 10(1): 41-44.
- [10] Gong ZY, Weng JQ, Zhao ZY, et al. Serological surveillance on hemorrhagic fever with renal syndrome after vaccination. Chin J Epidemiol, 2004, 25(5): 400-402. (in Chinese)
龚震宇,翁景清,赵芝雅,等. 肾综合征出血热疫苗免疫后血清学监测. 中华流行病学杂志, 2004, 25(5): 400-402.
- [11] Gong ZY, Weng JQ, Lei JB, et al. Study on a 10-year protective effects of vaccination against hemorrhagic fever with renal syndrome. Chin J Epidemiol, 2007, 28(12): 1190-1193. (in Chinese)
龚震宇,翁景清,雷金宝,等. 浙江省肾综合征出血热疫苗接种现场人群免疫后 10 年效果评估. 中华流行病学杂志, 2007, 28(12): 1190-1193.

(收稿日期:2011-10-08)

(本文编辑:张林东)