

成人重组酿酒酵母和汉逊酵母乙型肝炎疫苗 免疫应答及相关因素研究

颜丙玉 张丽 吕静静 刘甲野 冯艺 纪峰 徐爱强
陈士玉 龚晓红 崔富强 梁晓峰

【关键词】 重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母); 重组乙型肝炎疫苗(汉逊酵母); 成年人; 抗体应答

Comparison of the antibody response and related influencing factors after primary immunization by 10 μ g hepatitis B vaccine made from recombinant DNA techniques in saccharomyces and hansenula polymorpha among adults YAN Bing-yu¹, ZHANG Li¹, LV Jing-jing¹, LIU Jia-yu¹, FENG Yi¹, JI Feng¹, XU Ai-qiang¹, CHEN Shi-yu¹, GONG Xiao-hong², CUI Fu-qiang³, LIANG Xiao-feng². 1 Shandong Provincial Key Laboratory of Infectious Disease Control and Prevention, Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China; 2 Zhangqiu Center for Disease Control and Prevention; 3 National Immunization Programme, Chinese Center for Disease Control and Prevention Corresponding authors: ZHANG Li, Email: zli9127@163.com; LIANG Xiao-feng, Email: Liangxf@hotmail.com

This work was supported by grants from National Science and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2008ZX10002-001, 2009ZX10002-028); Medicine and Health in Shandong Provincial Youth Fund (No. 2009QZ017)

【Key words】 Recombinant hepatitis B vaccine (Saccharomyces); Recombinant hepatitis B vaccine (Hansenula polymorpha); Adult; Antibody response

乙型肝炎(乙肝)疫苗(HepB)是乙肝防治的有效手段。我国自1992年在新生儿中接种HepB,儿童HBsAg携带率显著下降,但成人HBsAg携带率仍较高。目前我国成人尚无确定的免疫策略,不同种类、剂量HepB的抗体应答仍有争议。本研究对10 μ g重组酿酒酵母HepB(HepB-SC)和10 μ g重组汉逊酵母HepB(HepB-HP)的抗体应答及其影响因素进行观察。

1. 对象与方法:

(1)研究对象:选择山东省章丘市人口流动性较小的3

个乡镇为研究现场,对满足以下条件者并获得知情同意后采集静脉血3~5 ml:①汉族;②年龄18~49周岁;③既往未接种过HepB;④既往无乙肝病毒(HBV)感染史;⑤无HepB接种禁忌。采用酶联免疫吸附试验检测初筛HBsAg、抗-HBs和抗-HBc,三项均阴性者确定为本次研究对象,共5788人。

(2)研究方法:所有研究对象完成问卷调查后随机分为两组,按照0~1~6程序分别接种10 μ g HepB-SC和10 μ g HepB-HP。HepB-SC为北京天坛生物制品股份有限公司产品,批号20090406, HepB-HP为大连汉信生物制药有限公司产品,批号为2009030701,均由研究组统一采购。所有接种对象第3针接种后1个月采集静脉血3~5 ml,分离血清,采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)定量检测抗-HBs(美国Abbott公司试剂);抗-HBs<10 mIU/ml者采用CMIA方法检测HBsAg, HBsAg阴性者采用巢式PCR方法检测HBV-DNA,排除隐匿性HBV感染。

(3)统计学分析:采用Stata 7.0软件进行统计分析;组间应答率比较采用 χ^2 检验,组间抗-HBs几何平均浓度(GMC)比较采用U检验,抗-HBs应答率影响因素分析采用有序多分类logistic逐步回归。抗-HBs<10 mIU/ml且HBV-DNA阴性者判为无应答,10 mIU/ml≤抗-HBs<100 mIU/ml判为低应答,100 mIU/ml≤抗-HBs<1000 mIU/ml判为正常应答,≥1000 mIU/ml判为高应答^[1]。

2. 结果:

(1)一般情况:5788名研究对象中,4981人(86.06%)完成了3剂次HepB接种,4291人(86.15%)采集了免后血标本,其中10 μ g HepB-SC组2077人,10 μ g HepB-HP组2214人。两组研究对象的性别、年龄和体重指数(BMI)差异均无统计学意义($P>0.05$)。

(2)抗-HBs应答:HepB-SC组无应答、低应答、正常应答和高应答率分别为8.23%、12.76%、33.37%和45.64%; HepB-HP组分别为10.34%、13.14%、36.72%和39.79%。两组无应答、正常应答和高应答率差异均有统计学意义($\chi^2=5.65$, $P=0.02$; $\chi^2=5.30$, $P=0.02$; $\chi^2=14.99$, $P=0.01$);低应答率差异无统计学意义($\chi^2=0.14$, $P=0.71$)。HepB-SC组和HepB-HP组抗-HBs GMC分别为510.98 mIU/ml和355.80 mIU/ml,两组差异有统计学意义($U=18.23$, $P<0.001$)。见表1。

(3)影响因素分析:logistic逐步回归分析结果显示,性别、年龄和疫苗种类对HepB抗体应答的影响有统计学意义(均 $P<0.001$);成年男性应答水平低于女性($OR=0.688$,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.025

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10002-001, 2009ZX10002-028);山东省医药卫生青年基金(2009QZ017)

作者单位:250014 济南,山东省疾病预防控制中心 山东省传染病预防控制重点实验室(颜丙玉、张丽、吕静静、刘甲野、冯艺、纪峰、徐爱强);章丘市疾病预防控制中心(陈士玉);中国疾病预防控制中心免疫规划中心(龚晓红、崔富强、梁晓峰)

通信作者:张丽, Email: zli9127@163.com; 梁晓峰, Email: Liangxf@hotmail.com

表 1 成人不同种类 HepB 免疫后抗-HBs 应答

疫苗种类	调查人数	无应答例数率(%)	低应答例数率(%)	正常应答例数率(%)	高应答例数率(%)
HepB-SC	2077	171	8.23	265	12.76
HepB-HP	2214	229	10.34	291	13.14
合计	4291	400	9.32	556	12.96

95% CI: 0.560 ~ 0.789), 31 ~ 50 岁组应答水平低于 18 ~ 30 岁组 ($OR=0.394$, 95% CI: 1.270 ~ 1.730), 接种 10 μ g HepB-HP 的成人应答水平低于接种 10 μ g HepB-SC ($OR=1.266$, 95% CI: 1.130 ~ 1.420)。

3. 讨论: 目前我国成人使用的 HepB 主要为基因重组酵母疫苗, 根据表达体系又分为 HepB-SC 和 HepB-HP。本研究结果显示, 成人按照 0-1-6 程序接种 3 剂次 10 μ g HepB-SC 和 10 μ g HepB-HP 后, 均能获得较理想的免疫效果。10 μ g HepB-SC 免疫后抗体应答率为 91.77%, 与袁跃彬等^[2]报道相近; 10 μ g HepB-HP 免疫后抗体应答率为 89.66%, 与姚军和陈永弟^[3]报道一致。10 μ g HepB-SC 的无应答率、正常应答率显著低于 10 μ g HepB-HP 疫苗, 高应答率和 GMC 显著高于 10 μ g HepB-HP; 采用多因素分析方法排除年龄、性别、吸烟、饮酒等因素后, 差别仍存在, 说明成人接种 10 μ g HepB-SC 较 10 μ g HepB-HP 可以获得更好的抗体应答。黄清霄等^[4]曾报道按 0-1-6 程序接种 3 剂次 (10 μ g-10 μ g-10 μ g) HepB-HP 的免疫应答优于 3 剂次 HepB-SC (10 μ g-5 μ g-5 μ g), 与本研究结果不一致, 可能与免疫剂量不同有关。目前欧美国家健康成人免疫 HepB 推荐的标准剂量是 3 剂次 20 μ g 方案^[5]。本

研究结果表明, 在国内尚缺乏 20 μ g 酵母 HepB 的情况下, 采用 3 剂次 10 μ g HepB 也能在成人中产生较好的抗体应答, 适于在我国成人中推广使用。

参考文献

- [1] Isolani AP, Sversuti CS, Sell AM, et al. Protection against hepatitis B by the butang recombinant vaccine in newborn children in South Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2006, 101(5): 551-553.
- [2] Yuan YB, Zheng XH, Wang ZQ, et al. Study on immune effect and safety different doses of recombinant yeast derived hepatitis B vaccine. Chin J Infect Dis, 2003, 21(6): 423-424. (in Chinese)
- [3] Yao J, Chen YD. Analysis on immunological effects of Chinese recombinant hepatitis B vaccine in adults. Chin Prev Med, 2009, 10(4): 258-261. (in Chinese)
- [4] Huang QX, Xu ZZ, Gong XH, et al. Immunoreaction Levels of anti-HBs vaccinated with different YDV in adults. Chin J Vaccine Immun, 2006, 12(4): 268-269. (in Chinese)
- [5] Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. Drugs, 2003, 60(10): 1021-1051.

(收稿日期: 2012-02-23)

(本文编辑: 卢亮平)

河南省 2010—2011 年新确诊病例 HIV-1 耐药毒株传播调查

薛秀娟 邢辉 崔为国 刘佳 孙国清 何翠 田随安 刘春华 王哲

【关键词】 HIV-1; 耐药; 传播

Prevalence of HIV-1 drug-resistance from those newly confirmed cases in Henan province, 2010-2011 XUE Xiu-juan¹, XING Hui¹, CUI Wei-guo¹, LIU Jia¹, SUN Guo-qing¹, HE Cui², TIAN Sui-an¹, LIU Chun-hua¹, WANG Zhe¹. 1 Center for AIDS/STD Control and Prevention, Henan Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China; 2 National Center for AIDS and STDs Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: WANG Zhe, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.026

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项 (2008ZX10001-004, 2012ZX10001-002); 国家传染病重点实验室项目 (2011SKLD102) 作者单位: 450016 郑州, 河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所参比室 (薛秀娟、崔为国、刘佳、孙国清、田随安、刘春华、王哲); 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心病毒免疫室 (邢辉、何翠)

通信作者: 王哲, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

com.cn

This work was supported by grants from the National Major Projects of Infectious Disease in Science and Technology “Eleventh Five-Year Plan” of China (No. 2008ZX10001-004, 2012ZX10001-002) and State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control (No. 2011SKLD102)

【Key words】 HIV-1; Drug resistance; Transmission

参照 WHO 提出的 HIV-1 耐药警戒线方案, 与中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心合作开展调查, 以评价 2010—2011 年度河南省 HIV-1 耐药毒株在新确诊未经抗病毒治疗病例中的传播水平。

1. 对象和方法: 选取河南省 2010 年 10 月至 2011 年 9 月首次确诊发现的 HIV-1 感染者 55 名, 年龄 16 ~ 25 岁, 从未接受抗病毒治疗或未暴露抗病毒药物, 未出现临床艾滋病症状及 CD4⁺ > 200/ml; 使用 QIAGEN 公司 QIAamp® Viral RNA Mini Kit 试剂盒提取病毒 RNA。采用 in-house 方法^[1]进行 pol 区反转录酶的 PCR 扩增, 扩增产物由北京诺赛基因公司纯化