

# 乙型肝炎病毒核心抗体单项阳性及健康的成年人乙肝疫苗免疫效果配对比较研究

刘甲野 吕静静 颜丙玉 冯艺 张丽 徐爱强

**【摘要】** **目的** 探讨单项乙型肝炎(乙肝)病毒核心抗体(抗-HBc)阳性成年人接种乙肝疫苗(HepB)的免疫效果。**方法** 筛选出HBsAg、抗-HBs阴性及抗-HBc阳性,既往无HepB免疫史的18~49岁者组成抗-HBc单项阳性组(单阳组),并按1:1匹配原则选择对照组。依照“0-1-6”免疫程序对单阳组和对照组接种HepB,对两组无应答者再次按该免疫程序接种HepB,比较两组人群抗-HBs阳转率及其滴度。**结果** 两组人群共调查228对。对照组和单阳组初次免疫抗体阳转率分别为91.23%和91.67%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.00, P>0.05$ )。对照组无应答率、低应答率、正常应答率和高应答率分别为8.77%、11.84%、31.14%和48.25%,单阳组分别为8.33%、30.70%、35.96%和25.00%,对照组低应答率低于单阳组( $\chi^2=22.28, P<0.01$ ),高应答率高于单阳组( $\chi^2=24.43, P<0.01$ )。初次免疫后对照组抗-HBs几何平均浓度(534.07 mIU/ml)高于单阳组(183.99 mIU/ml),差异有统计学意义( $u=4.42, P<0.01$ );再次免疫1针后,对照组应答率(82.35%)高于单阳组(41.18%)( $P<0.05$ ),再免疫3针后两组应答率分别达到90.00%和82.35%( $P=1.00$ )。**结论** 抗-HBc单阳者HepB初次免疫可获得较好的免疫应答,但低于一般人群;初次免疫无应答的抗-HBc单阳者3剂次再免疫可获得较高阳转率。

**【关键词】** 乙型肝炎疫苗;乙型肝炎病毒核心抗体;抗体应答;成年人

**Matching study on immune response between single anti-HBc positivity and healthy adults after primary immunization and revaccination of hepatitis B vaccine** Liu Jiaye, Lyu Jingjing, Yan Bingyu, Feng Yi, Zhang Li, Xu Aiqiang. Shandong Provincial Key Laboratory of Infectious Disease Control and Prevention, Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China

Corresponding author: Xu Aiqiang, Email: aqxuepi@163.com

This work was supported by grants from the National Science and Technology Major Projects (No. 2012ZX10002001 and No. 2013ZX10004902) and Shandong Scientific Research Youth Fund Project on Medicine (No. 2009QZ017).

**【Abstract】** **Objective** To compare the antibody response between adults with hepatitis B virus (HBV) core antibody (anti-HBc) single positivity and healthy adults after primary immunization and revaccination of hepatitis B vaccine (HepB). **Methods** Adults aged from 18 to 49 who were both negative for HBV surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg (anti-HBs), but positive for anti-HBc and narrated no history of HepB immunization by themselves, were selected as single anti-HBc positive group ('anti-HBc alone'). Adults who were negative for HBsAg, anti-HBs and anti-HBc, with age differences within 2 years, and same gender under the 1:1 matching program, were selected to form the control group. Both groups were vaccinated on 0-1-6 schedule with the same HepB. Those who were non-response to HepB at primary immunization were revaccination on 0-1-6 schedule. Response rates and geometric mean concentrations (GMC) between the two groups were compared. **Results** In total, the number of anticipants were 228 pairs. Rates on non-response, low-response, normal-response and high-response after the primary immunization were 8.77%, 11.84%, 31.14% and 48.25% in the control group respectively. The corresponding rates were 8.33%, 30.70%, 35.96% and 25.00% in the 'anti-HBc alone'. The rate of low-response in the control group was lower than that in the 'anti-HBc alone' ( $\chi^2=22.28, P<0.01$ ), while the rate of high-response

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.003

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10002001, 2013ZX10004902); 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

通信作者: 徐爱强, Email: aqxuepi@163.com

was higher than that in the control group ( $\chi^2=24.43, P<0.01$ ). GMC of anti-HBs in the control group (534.07 mIU/ml) was higher than that in the 'anti-HBc alone' (183.99 mIU/ml) ( $u=4.42, P<0.01$ ). The anti-HBs conversion rates were 82.35% and 41.18% in the control group and in the 'anti-HBc alone' respectively after the first-dose revaccination, but increased to 90.00% and 82.35% after the third-dose revaccination. The anti-HBs conversion rates in the control group were higher than that in the 'anti-HBc alone' after the first-dose revaccination ( $P<0.05$ ), while there was no difference seen between the two groups after the third-dose revaccination ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Immune response in the anti-HBc positive adults after primary immunization was weaker than that in common adults. However, immune response induced by HepB was enough to prevent them from infecting HBV. The rates of response showed an obvious increase after revaccination, hence the same HepB immunization strategy could be used.

**【Key words】** Hepatitis B vaccine; Hepatitis B virus core antibody; Antibody response; Adult

单项乙型肝炎(乙肝)病毒核心抗体(抗-HBc)阳性是指血清学检测抗-HBc阳性, HBsAg和抗-HBs均为阴性。单项抗-HBc阳性可能为乙肝急性感染窗口期、慢性感染、慢性感染恢复期等。有研究认为不同地区一般人群中单项抗-HBc阳性检出率约为0.1%~8.9%<sup>[1]</sup>。目前关于抗-HBc单项阳性者接种乙肝疫苗(HepB)免疫效果的研究较少,为此本研究对抗-HBc单项阳性者HepB初次免疫和无应答者再次免疫的抗体应答进行观察。

### 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,以满足如下条件者作为初筛对象:①当地常住年龄18~49周岁汉族人口;②自述既往未接种过HepB;③无乙肝患病史与HBsAg阳性史;④无HepB接种禁忌症;⑤接受知情同意。对初筛对象进行问卷调查,包括年龄、性别、住址、身高、体重、吸烟史、饮酒史和慢性病史等;同时采集静脉血标本5 ml,检测HBsAg、抗-HBs和抗-HBc。其中HBsAg、抗-HBs阴性,抗-HBc阳性者组成单项抗-HBc阳性组(单阳组),按照1:1比例从HBsAg、抗-HBs和抗-HBc全阴者中选择与单阳组同乡镇、同性别、年龄相差<1岁、BMI相差<2 kg/m<sup>2</sup>者组成对照组。

#### 2. 研究方法:

(1)疫苗接种:所有研究对象初次免疫按照“0-1-6”免疫程序接种10 μg重组乙肝疫苗(酿酒酵母)(北京天坛生物制品股份有限公司产品,批号20090406,有效期至2012年5月4日),初次免疫无应答者使用上述疫苗按照同样免疫程序再次免疫。于初次免疫和再次免疫第3剂次1个月后,采集静脉血3~5 ml,分离血清-20℃冷冻待检。

(2)标本检测:初筛血标本采用ELISA(瑞士TECAN公司Freedom EVO全自动酶免工作站)检测

HBsAg、抗-HBs,试剂为英科新创(厦门)技术有限公司产品;采用化学发光微粒子免疫分析法(Chemiluminescence Microparticle Immunoassay, CMIA)(雅培 ARCHITECT-i2000 免疫发光检测仪,美国雅培公司试剂,下同)检测抗-HBc。初次免疫血标本采用CMIA方法检测抗-HBs,抗-HBs阴性者采用CMIA方法检测HBsAg, HBsAg阴性者采用巢式PCR方法检测HBV DNA;再次免疫血标本仅采用CMIA方法检测抗-HBs。

3. 判定标准:免疫后血清学检测抗-HBs<10 mIU/ml且HBsAg、HBV DNA均阴性判断为无应答, 10 mIU/ml≤抗-HBs<100 mIU/ml为低应答, 100 mIU/ml≤抗-HBs<1 000 mIU/ml为正常应答, 抗-HBs≥1 000 mIU/ml为高应答。抗体阳转指免疫后抗-HBs≥10 mIU/ml。

4. 统计学分析:采用EpiData数据库进行数据双录入和比对。采用SAS 9.13软件进行数据分析,不同组间应答率比较采用配对 $\chi^2$ 检验;抗-HBs几何平均浓度(GMC)比较采用配对 $u$ 检验。

### 结 果

1. 一般情况:两组研究对象共调查228对。两组人群性别、年龄、BMI、吸烟史和饮酒史等方面的差异均无统计学意义( $\chi^2$ 或 $u$ 值分别为0.00、0.60、0.81、2.39、2.20,  $P$ 值均>0.05)(表1)。

2. 初次免疫后抗-HBs应答率比较:对照组和单阳组分别有20人和19人全程免疫后抗-HBs<10 mIU/ml,进一步检测HBsAg和HBV DNA均阴性,判断为无应答,无应答率分别为8.77%和8.33%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.00, P>0.05$ )。对照组抗体阳转率为91.23%,其中低应答率、正常应答率和高应答率分别为11.84%、31.14%和48.25%;单阳组抗体阳转率为91.67%,其中低应答率、正常应答率和高应答率分别为30.70%、35.96%和25.00%。对照

组低应答率低于单阳组,高应答率高于单阳组,差异有统计学意义( $\chi^2$ 值分别为22.28和24.43, $P$ 值均 $<0.01$ );单阳组正常应答率略高于对照组,但差异无统计学意义( $\chi^2=1.25, P>0.05$ )(表2)。

表1 对照组和单阳组均衡性比较

变量	对照组	单阳组	$\chi^2/u$ 值	$P$ 值
性别			0.00	1.00
男	105	105		
女	123	123		
年龄(岁)	39.71	39.74	0.60	0.55
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.97	24.07	0.81	0.42
吸烟史			2.39	0.50
从不吸	195	184		
过去吸现在不吸	4	7		
现在吸	29	37		
饮酒史			2.20	0.53
从不饮	172	174		
偶尔饮	41	34		
经常饮	15	20		

表2 对照组和单阳组HepB初免后抗体应答率

分组	调查人数	无应答		低应答		正常应答		高应答	
		例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
对照组	228	20	8.77	27	11.84	71	31.14	110	48.25
单阳组	228	19	8.33	70	30.70	82	35.96	57	25.00
合计	456	39	8.55	97	21.27	153	33.55	167	36.62
$\chi^2$ 值*		0.00		22.28		1.25		24.43	
$P$ 值		1.00		$<0.01$		0.31		$<0.01$	

注: \* 配对四格表的 $\chi^2$ 检验

3. 初次免疫后抗-HBs GMC水平比较:对照组和单阳组初次免疫后,抗-HBs GMC分别为534.07(95%CI:373.88~762.91)mIU/ml和183.99(95%CI:133.31~253.94)mIU/ml,对照组高于单阳组,差异有统计学意义( $u=4.42, P<0.01$ )。

4. 再次免疫后抗-HBs应答率:对照组和单阳组均有17人再免疫1针,抗-HBs应答率分别为82.35%(14/17)和41.18%(7/17),对照组高于单阳组,差异有统计学意义( $P=0.03$ );两组分别有10人和17人完成3剂次再免疫,抗-HBs应答率分别为90.00%(9/10)和82.35%(14/17),差异无统计学意义( $P=1.00$ )。

## 讨 论

人体感染HBV后抗-HBc可较早出现,即使HBV清除后抗-HBc仍可持续较长时间。单项抗-HBc阳性的意义尚不完全清楚<sup>[2-8]</sup>。崔富强等<sup>[9]</sup>利用大样本血清学调查发现,我国1~59岁社区人群单项抗-HBc阳性率约为3.75%,据此计算,我国

单项抗-HBc阳性者约为4300余万人。由于该部分人群血清HBsAg、抗-HBs均为阴性,从血清学角度认为其既非HBV现症感染者,亦无HBV保护性抗体,是HepB的接种对象,但目前国内对该部分人群接种HepB后的抗体反应研究较少。因此开展相关研究对完善我国HepB免疫策略具有实际意义。

国外学者对单项抗-HBc阳性者接种HepB后的免疫效果进行了观察。如Kabir等<sup>[10]</sup>研究结果显示,单项抗-HBc阳性者按照“0-1-6”免疫程序接种3针10 $\mu$ g HepB后无应答率为20.2%;而Gessoni等<sup>[11]</sup>对单项抗-HBc阳性者采用相同免疫程序接种20 $\mu$ g HepB后无应答率为28%。本研究结果显示,单项抗-HBc阳性者HepB免疫后无应答率为8.33%,显著低于国外研究结果。分析发现,本文调查对象平均年龄(39.03岁)明显低于Kabir等<sup>[10]</sup>和Gessoni等<sup>[11]</sup>研究中的平均年龄(分别为43.8岁和52.8岁),推测年龄可能是研究结果差异较大的原因之一<sup>[12]</sup>。本研究中单阳组HepB免疫后低应答率明显高于对照组,高应答率显著低于对照组,提示单项抗-HBc阳性者接种HepB后免疫应答较一般人群差。本文单阳组初次免疫后无应答者再免疫1针后抗-HBs阳转率为41.18%,再免疫3针后提高到了82.35%,说明对于初次免疫后无应答的单项抗-HBc阳性者进行3剂次再次免疫,可明显提高其抗-HBs阳转率。

本研究表明,单项抗-HBc阳性者按照“0-1-6”程序接种3剂次HepB可产生较好的免疫应答,但抗体水平低于一般人群;初次免疫无应答的单项抗-HBc阳性者经过3剂次再次免疫后可达到较高的抗体阳转率。建议对单项抗-HBc阳性成年人按照一般人群的免疫策略接种HepB。

本研究存在不足。如研究对象HepB免疫史仅通过回忆获得,可能存在回忆偏倚;研究对象样本量较小,导致再次免疫效果观察的单阳组和对照组均仅有17名;未对两组人群进行长期随访,无法观察到两组人群抗体持久性方面的差异。

## 参 考 文 献

- [1] Gibney KB, Torresi J, Lemoh C, et al. Isolated core antibody hepatitis B in sub-Saharan African immigrants[J]. J Med Virol, 2008, 80(9):1565-1569.
- [2] Khamesipour A, Amiri ZM, Kafiabad SA, et al. Frequency of hepatitis B virus DNA in anti-HBc positive, HBsAg negative blood donors in Rasht, northern Iran[J]. Transfus Apher Sci, 2011, 45(2):195-197.
- [3] Launay OL, Masurel J, Servant-Delmas A, et al. High levels of serum hepatitis B virus DNA in patients with 'anti-HBc alone':

role of HBsAg mutants [J]. J Viral Hepat, 2011, 18 (10) : 721-729.

[4] Huang XY, Li XD, Huang XJ, et al. Occult HBV infection in patients with anti-HBc positive alone[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2010, 24(3):221-223. (in Chinese)  
黄象艳, 李晓娣, 黄象娟, 等. 抗-HBc单项阳性患者中的隐匿性HBV感染[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(3): 221-223.

[5] Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop [J]. J Med Virol, 2000, 62 (4) : 450-455.

[6] Helmy A, Al-Sebayel MI. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(27):4406-4410.

[7] Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(12):1602-1605.

[8] Cheng J, Xie J, Wang GZ, et al. Clinical significance of anti-HBc-IgG only positivity of HBV markers in serum [J]. Int J Lab Med, 2006, 27(3):203-205. (in Chinese)  
成军, 谢珏, 王国政, 等. 乙型肝炎血清学标志物单项抗-HBc-IgG阳性结果的解释及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(3):203-205.

[9] Cui FQ, Bi SL, Zhang Y, et al. Combination profiles of hepatitis B marks for Chinese in serosurvey in 2006 [J]. Chin J Vaccin Immun, 2009, 15(4):294-299. (in Chinese)  
崔富强, 毕胜利, 张勇, 等. 中国人群大样本调查乙型肝炎病毒感染血清学标志物检出模式分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(4):294-299.

[10] Kabir A, Keshvari M, Kashani AH, et al. Predicting response to HBV vaccination in people with positive anti-HBc but negative HBsAg and anti-HBs [J]. Hum Vaccin, 2008, 4(5):379-383.

[11] Gessoni G, Beggio S, Barin P, et al. Significance of anti-HBc only in blood donors: a serological and virological study after hepatitis B vaccination [J]. Blood Transfus, 2014, 12(1):63-68.

[12] Jiang RG, Fu X, Zhou J, et al. Study on the status and influencing factors of non- and low-response to HB vaccine in adults [J]. Chin J Dis Control Prev, 2011, 15(3):210-212. (in Chinese)  
蒋汝刚, 付翔, 周静, 等. 成年人接种乙肝疫苗后无(弱)应答状况及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(3): 210-212.

(收稿日期:2014-04-08)

(本文编辑:张林东)

## 中华流行病学杂志第六届编辑委员会成员名单

总编辑 李立明

副总编辑 乌正赓 曲成毅 王滨有 姜庆五 何耀 詹思延

编辑委员 按姓氏拼音排列

毕振强(山东)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	陈坤(浙江)	陈维清(广东)	董柏青(广西)
段广才(河南)	龚向东(江苏)	顾东风(北京)	何耀(北京)	贺雄(北京)	胡永华(北京)
姜庆五(上海)	阚飙(北京)	李辉(北京)	李敬云(北京)	李立明(北京)	梁万年(北京)
刘殿武(河北)	刘民(北京)	刘天锡(宁夏)	陆林(云南)	栾荣生(四川)	吕繁(北京)
马文军(广东)	毛宗福(湖北)	孟蕾(甘肃)	米杰(北京)	潘凯枫(北京)	潘先海(海南)
乔友林(北京)	曲成毅(山西)	瞿世和(新疆)	沈洪兵(江苏)	时景璞(辽宁)	孙瑞华(北京)
谭红专(湖南)	唐耀武(北京)	汪华(江苏)	汪宁(北京)	王滨有(黑龙江)	王建华(天津)
王克安(北京)	王鸣(广东)	王声湧(广东)	王撷秀(天津)	吴凡(上海)	吴先萍(四川)
吴尊友(北京)	武阳丰(北京)	乌正赓(北京)	项永兵(上海)	肖东楼(北京)	徐飏(上海)
许汴利(河南)	闫永平(陕西)	严延生(福建)	杨维中(北京)	叶冬青(安徽)	于普林(北京)
于雅琴(吉林)	曾光(北京)	詹思延(北京)	张国刚(湖南)	张建中(北京)	张孔来(北京)
张顺祥(广东)	赵冬(北京)	赵仲堂(山东)	庄辉(北京)		

名誉总编辑 郑锡文

顾问 魏承毓 吴系科 施侣元 俞顺章

秘书 王岚(北京)