

国产乙型肝炎血源疫苗免疫效果及持久性观察

山东省卫生防疫站

刘振强 张延学 谢慰杖 赵世立 黄宝童
李爱萍 陈 玮 李 文 王奉伟 王淑凤

提要 本文对卫生部北京生物制品研究所生产的843-1批乙肝疫苗的免疫效果及持久性进行了为期三年的人群系统观察, 结果表明疫苗接种人体安全, 反应轻微, 抗原性及近期免疫效果较好, 免疫后三年抗-HBs阳性率及抗-HBsP/N值则有较大幅度的下降, 提示在免疫后第三年应进行加强注射, 以提高机体的免疫水平。

关键词 乙型肝炎疫苗 乙型肝炎表面抗体 安全性 免疫效果 免疫持久性

目前认为乙肝疫苗免疫接种是控制乙肝感染的主要措施。关于乙肝疫苗的效果观察, 国内外有不少报道〔1~8〕, 但多属近期效果观察, 较长时间的系统观察尚不多见, 乙肝疫苗的免疫方案亦多属于实验观察性质, 为探讨国产乙肝血源疫苗的免疫效果及持久性, 制定合理的免疫方案, 为定期加强免疫提供依据, 我们从1985年6月始对卫生部北京生物制品所843-1批疫苗进行了为期3年系统的人群观察, 现将结果报告如下:

材料与方 法

一、疫苗与对照剂:

1. 疫苗: 系提纯的22nm颗粒乙肝表面抗原经灭活加入吸附剂制成, 疫苗含HBsAg20 μ g/ml, Al(OH)₃佐剂含量1mg/ml, 北京生物制品所出品, 批号843-1, 每针1ml。

2. 对照剂: 使用疫苗稀释液与Al(OH)₃佐剂, 安瓿外形包装与疫苗一样, 由山东泰安生物制品所制作; 批号843-2, 每针1ml。

二、观察对象及分组:

1. 对象选择: 以济南市某托儿所5岁以下儿童进行筛选, 肝功正常、HBV标志全阴性者列为观察对象。

2. 分组: 以随机抽样法将筛选的70例儿童

分为实验组和对照组, 每组35人。两组进行均衡性比较(表1)。

表1 实验组和对照组均衡性比较

	实验组	对照组
年龄(月)	31	30.5
男性(例)	15	16
女性(例)	20	19
出生体重(kg)	3.17	3.12
接种BCG人数	35	35
母亲年龄(岁)	28.9	29.5
剖腹产数	5	4
母亲HBsAg阳性数	0	0
父亲HBsAg阳性数	1	2

三、免疫程序和方法: 按0、1、6免疫程序全程三针均于前臂三角肌外侧肌肉注射, 实验组注射843-1疫苗, 每针1ml含HBsAg20 μ g, 对照组注射843-2安慰剂。实验观察对象及参加接种的工作人员、实验室检验人员均不知批号含义。

四、接种反应观察: 每次接种前测腋下体温一次, 接种后24、48、72小时各测腋温一次, 观察接种后局部和全身反应, 按常规标准确定无、弱、中、强反应。

五、实验检测: 于首次接种后1、3、7、12、24、36个月分别采集静脉血3.0ml, 进行

GPT、TTT、HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 的检测。GPT、TTT用常规法，试剂为上海生物制品所生产，HBV标志检测用SPRIA法，放免药盒均为北京光华免疫试剂所生产，操作方法及判定结果按试剂盒说明进行，药盒均在有效期内使用。

结果与讨论

一、疫苗的安全性：三次疫苗接种后，只有少数人 (<10%) 有轻度发热和局部轻度红晕，硬结 (直径均<1.5cm)，反应均在2~3日内消失，两组无显著性差异，亦未见其他异常反应。免疫后检测对照组有1例于7、12、24个月时抗-HBc、抗-HBs呈阳性，2例于24个月时抗-HBc和抗-HBs呈阳性，以上三例于36个月时抗-HBc和抗-HBs检测均阴转，估计系隐性感染。实验组无一例出现HBV感染标志，说明疫苗是安全可靠的。

二、疫苗应答效果：接种疫苗后1个月抗-HBs阳转率较低为25.71%，第二针后2个月抗-HBs阳性率上升，但上升幅度不大，阳转率为45.71%。第三针后1个月抗-HBs阳转率大幅度上升为91.42%，至免后一年达97.14%；

二年时检测抗-HBs阳转率仍为97.14%，保持在高水平；但三年时检测抗-HBs阳转率下降到74.29% (表2)。

表2 国产乙肝疫苗接种后不同时间抗-HBs 应答情况 (P<0.01)

免疫后时间 (月)	阳性人数	阳性率 (%)
1	9 (0)	25.71 (0)
3	16 (0)	45.71 (0)
7	32 (1)	91.42 (2.86)
12	34 (1)	97.14 (2.86)
24	34 (3)	97.14 (8.57)
36	26 (0)	74.29 (0)

注：括号外数字为实验组，括号内数字为对照组

三、免疫后抗-HBs P/N值人数、均值分布及抗-HBs水平升降情况：免疫后1、3个月抗-HBs P/N值分布多在2.1~9.9范围内，抗体水平较低，免疫后7个月则大多数分布于10以上，抗体水平大幅度上升，12个月上升到最高水平，24个月较1年时P/N均值有较大程度的下降，但大多数仍在10以上，36个月时P/N均值较2年时又进一步下降，虽P/N均值大于10，但从免疫个体看约半数已降至10以下 (表3)。

表3 乙肝疫苗免疫后实验组抗-HBs P/N值人数及均值分布

P/N值水平	接种后月数					
	1	3	7	12	24	36
<2.1	26 (74.29)	19 (54.29)	3 (8.57)	1 (2.86)	1 (2.86)	9 (25.71)
2.1~4.9	5 (14.29)	9 (25.71)	1 (2.86)	3 (8.57)	4 (11.43)	3 (8.57)
5~9.9	2 (5.71)	3 (8.57)	1 (2.86)	3 (8.57)	3 (8.57)	10 (28.57)
10~99	2 (5.71)	4 (11.43)	26 (74.29)	16 (45.71)	20 (57.14)	13 (37.14)
100~199			4 (11.43)	7 (20.00)	7 (20.00)	
200~299				5 (14.29)		
≥300						
P/N均值	9.45	12.67	58.02	79.40	59.85	13.74

注：P/N值 (待检样品去本底cpm均值/对照样品去本底cpm均值) ≥2.1为阳性，P/N值<2.1为阴性

四、不同性别的免疫应答：接种疫苗后实验组除3、7个月抗-HBs阳转率男性略高于女性外，余均为女性略高于男性，经统计学处理二者无显著性差异 (P>0.05)。

通过对北京生物制品研究所843-1批乙肝血源疫苗三年的系统观察结果表明，疫苗接种人体安全，反应轻微，抗-HBs应答良好，免疫二年对HBV感染的保护率为100%。全程免疫

三针后抗-HBs阳转率和抗-HBs水平1年达到最高水平,免疫后2年抗-HBs阳转率及抗-HBs水平仍保持在较高水平〔2, 4~8〕,说明疫苗的免疫原性及近期免疫效果均较好,0、1、6免疫程序是合理的。本结果表明疫苗免疫后3年抗-HBs水平和阳转率均呈较大幅度下降,分析乙肝疫苗本身为灭活疫苗可能是主要原因,亦可能与疫苗本身质量及观察人群的个体免疫水平有关。此结果低于一些文献报道的免疫水平〔4, 8〕。从本次结果看免疫后3年已有相当数量的个体抗-HBs水平已降到较低水平且有部分人抗-HBs阴转,提示应在免疫后第3年进行一次加强免疫,以刺激机体提高抗-HBs反应。本次结果表明注射2针疫苗不论是抗-HBs阳转率还是抗-HBs水平均较低,所以我们认为国产乙肝血源疫苗免疫必需接种3针。当然本结果只是初步的,关于免疫针次和程序及加强免疫问题,还需今后进一步探讨研究。

A Survey of the Immune Effects and Persistence of Chinese Produced HB Blood-origin Vaccines Liu Zhenqiang, et al., Shandong Provincial Epidemic Prevention Station, Jinan

A three-year systematic community survey was carried out in order to observe the immune effects and persistence of the 843-1 batch of HB vaccines produced by Beijing Biological Products Research Institute affiliated with the Ministry of Public Health. The results showed that the vaccination was safe and the reactio-

ns were slight. The antigenicity and short-term immune effects were good. After three years the positive rate and the P/N value of anti-HBs dropped considerably. This suggests that after 3 years of immunization, booster injection should be given to improve the immune level.

Key words HB vaccine Anti-HBs Safety Immune effect Immune persistence

参 考 文 献

1. 刘振强, 张延学. 乙型肝炎疫苗免疫效果观察. 山东卫生防疫1987; 1: 10.
2. 丁正荣. 疫苗预防幼儿乙型肝炎病毒感染的效果观察. 公共卫生与疾病控制杂志1984; 3(5): 37.
3. 刘振强, 等. 国产乙肝疫苗免疫二年的效果观察. 中华医学会第三次全国传染病与寄生虫病学术会议论文汇编1988.
4. 王占瑞, 等. S京821批乙肝疫苗免疫五年效果观察. 中华医学会第三次全国传染病与寄生虫病学术会议论文汇编1988.
5. McAuliffe VJ, et al. Type B hepatitis, a review of current prospects for a safe and effective vaccine (unpublished data), 1980
6. Maupas P, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children controlled trial in An epidemic area (Senegal). Lancet 1981; i: 289.
7. 尹德铭, 等. 接种不同剂量中国乙型肝炎血源疫苗的安全性和免疫学效果研究. 中华流行病学杂志 1986; 7(6): 367.
8. 丁正荣, 等. 幼龄儿童乙型肝炎疫苗长期效果的观察. 第四次全国病毒性肝炎学术会议论文汇编1985.

(刘传新、苏生利、桑卫兵和严敏等同志参加部分工作, 本文承山东医科大学流行病学教研室李笠教授指导, 谨此致谢)