

儿童对乙型肝炎疫苗加强接种的免疫应答

裘云庆¹ 何南祥² 周绍聪³ 孔慧琴¹ 王引福⁴ 闵志立⁴

提要 观察了经乙型肝炎疫苗初免的38名儿童对乙型肝炎疫苗加强接种的免疫效果。疫苗加强接种后97.4%(37/38)儿童产生了免疫应答,接种后3周、3月及6月的抗-HBs水平由接种前的33.6IU/L,分别增至824.1、407.7及193.6IU/L,平均增高24.5、12.1和5.8倍。加强接种后3周抗-HBs水平达到高峰,3月及6月时抗-HBs水平比3周时分别下降50.5%和76.5%。加强免疫的应答效果主要由初免的免疫应答状态所决定。本文显示,儿童用10 μ g乙型肝炎疫苗加强接种能获得良好的免疫应答效果。

关键词 乙型肝炎疫苗 加强接种 免疫应答

乙型肝炎(HB)疫苗初免研究表明,HB疫苗初免后抗-HBs抵抗HBV感染的最低有效水平为10IU/L^[1~6],当抗-HBs降至此水平以下时,HBV感染的危险性及感染率会随之增加^[1,7,8]。为此,对HB疫苗是否需要加强接种,如何进行加强接种及加强接种的效果怎样等问题有必要进行探讨。本文观察并讨论了HB疫苗初免后不同抗-HBs水平的38名儿童对HB疫苗加强接种的免疫效果。

资料和方法

一、观察对象:38名杭州市区学龄前儿童,年龄 45.0 ± 12.3 月(29~82个月),男21人,女17人,选自浙江医科大学传染病研究所1982~1986年HB疫苗阻断HBV母婴传播研究的儿童,其母亲分娩前均为HBsAg阳性,抗-HBs阴性(其中32名抗-HBc阳性,18名HBeAg阳性,4名抗-HBe阳性)。这些儿童出生时已按0、1、6月龄方案接种每剂10 μ g或20 μ gHB灭活疫苗。根据其加强接种前抗-HBs水平,将38名儿童分为3组:A组,12人,抗-HBs水平0~9IU/L;B组,15人,抗-HBs水平10~99IU/L;C组,11人,抗-HBs水平100~999IU/L。这3组儿童初免后12月时抗-HBs S/N值分别为50.1、108.8及150.6,初免后HBsAg一直阴性。

二、加强接种:臀部肌注1剂10 μ g血源性HB灭活疫苗(卫生部上海生物制品研究所产品,批号8701013-14)。疫苗接种后除注射部位有轻微疼痛外,未见其他副反应。

三、血清学检查:疫苗加强接种前及接种后3周、3月、6月分别采静脉血,以固相放射免疫法(SPRIA)检测血清抗-HBs、HBsAg及抗-HBc,药盒购自中国同位素公司北方免疫试剂研究所(批号:891105,891205),操作方法及结果判定均按药盒说明书。检测抗-HBs时,同时用抗-HBs国际标准参比品(购自中国药品生物制品检定所,含量125IU/L,批号89-2)作对照,按Hollinger^[9]介绍的方法,将抗-HBs浓度以IU/L表示。

结 果

1. 38人加强接种后37人产生抗-HBs免疫应答,表现为抗-HBs水平提高或阳转,应答率97.4%。有应答的37人加强接种前抗-HBs几何平均滴度(GMT)为33.6IU/L,接种后3周、3月和6月抗-HBs GMT分别上升至824.1、407.7及193.6IU/L,平均增高24.5、12.1和

1 浙江医科大学第一附属医院,杭州市,邮政编码 310003

2 浙江医科大学传染病研究所 3 浙江省卫生防疫站

4 浙江省望江山疗养院

5.8倍, 加强接种后各期抗-HBs水平与接种前比较具有非常显著性差异 (P 均 <0.001) (表1)。加强接种后3周比接种前抗-HBs增加1~20倍及20倍以上者分别占42.9%及57.1%。加强接种前抗-HBs > 100 IU/L 者11人 (占

28.9%), 接种后3周增加至35人(占92.1%), 其中 ≥ 1000 IU/L者18人(占47.3%), 接种后6月抗-HBs > 100 IU/L者23人(占56.8%), 35人抗-HBs水平仍 > 10 IU/L (表1)。

2. A、B、C3组儿童加强接种前后抗-HBs

表1 38名儿童对HB疫苗加强接种的免疫应答

组别	人数	平均年龄(月)	加强接种前抗-HBs GMT*(极限)(IU/L)	加强接种后采血时间	加强接种后产生不同种抗-HBs水平人数				加强接种后抗-HBs GMT*(IU/L)	t值	P**	
					阴性	1~10	11~100	101~1000				> 1000
A	12	39.4	3.6 (0~9)	3周	1	0	2	6	3	391.1	9.9	< 0.001
				3月	1	0	3	7	0	117.5	7.7	< 0.001
				6月	1	1	10	0	0	44.5	7.1	< 0.001
B	15	48.1	35.0 (10~99)	3周	0	0	0	8	7	986.1	16.1	< 0.001
				3月	0	0	1	10	2	422.3	7.9	< 0.001
				6月	0	0	2	13	0	200.2	5.1	< 0.001
C	11	46.8	197.8 (100~999)	3周	0	0	0	3	8	1359.9	12.5	< 0.001
				3月	0	0	0	2	8	1351.1	8.3	< 0.001
				6月	0	0	0	5	5	932.6	6.0	< 0.001

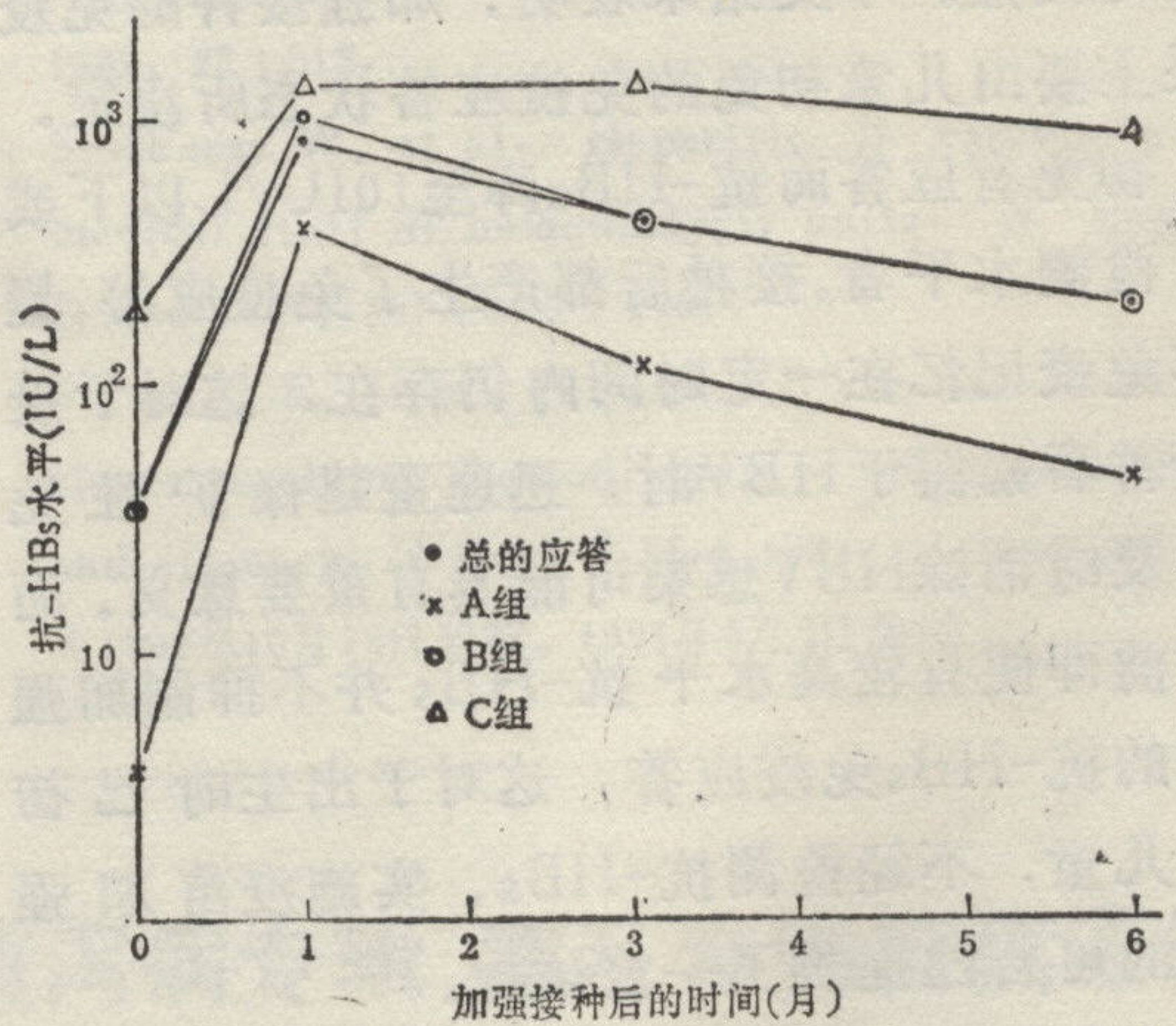
* 为抗-HBs阳性者抗体几何平均滴度

** 为加强接种前后抗-HBs水平比较

值见表1。各组加强接种后比接种前抗-HBs增高有非常显著性差异 (P 均 <0.001), 抗-HBs增高倍数A组 $>$ B组 $>$ C组, 抗-HBs达到的高峰值及增加的绝对值则C组 $>$ B组 $>$ A组。加强接种前测不到抗-HBs的3人, 加强接种后1人无抗-HBs应答 (此人初免后亦一直无应答), 另2人3周时抗-HBs水平分别为917和85 IU/L, 但后者于6月时很快又降至7 IU/L。

3. 加强接种后3周抗-HBs水平达高峰, 此后逐渐下降, 3月和6月时抗-HBs水平分别下降50.5%和76.5%。抗-HBs下降速度A组 $>$ B组 $>$ C组 (附图)。

4. 38名儿童加强接种前后血清HBsAg检测均阴性。7名儿童检测到抗-HBc, 其中3名加强接种前后均为低滴度抗-HBc, 另3名及1名在加强接种3周及3月后出现抗-HBc (表2) (均为重复检测结果)。



附图 HB疫苗加强接种后抗-HBs水平动态变化

讨 论

38名儿童抗-HBs GMT由加强接种前的33.6 IU/L, 在加强接种后3周增至824.1 IU/L, 平均增高24.5倍, 加强接种后6月有35

表2 7例抗-HBc阳性儿童的抗-HBc检测结果

组别	序号	年龄(月)	抗-HBc滴度(N/S值*)			
			加强接种前	加强后3周	加强后3月	加强后6月
A	2	29	4.11	3.49	2.26	2.12
	7	60	4.07	5.03	2.67	3.43
	11	29	3.14	3.26	无样本	2.28
B	16	50	阴性	3.13	无样本	3.08
	26	48	阴性	5.90	4.50	5.21
	27	45	阴性	13.97	12.12	9.11
C	36	46	阴性	阴性	14.07	11.20

* 血清抗-HBc N/S值>2.0判为抗-HBc阳性, ≤2.0为阴性。

人抗-HBs仍在有效保护水平以上。因此, 儿童用10μgHB疫苗加强接种能获得良好的免疫应答, 但其免疫持久性尚有待进一步观察。

不同抗-HBs水平的儿童对加强接种的免疫应答有不同。加强接种前抗体水平较低者, 接种后抗体高峰值较低, 抗体下降速度较快, 反之亦然。初免应答良好者, 加强免疫的效果亦佳, 初免无应答或弱应答者, 加强免疫的效果亦差, 表现为抗-HBs阳转率小, 滴度低, 维持时间短。本文结果表明, 加强接种的免疫效果主要由儿童初免的免疫应答状态所决定。

初免有应答而抗-HBs降至10IU/L以下或低于检测水平者, 接种后都产生了免疫应答, 提示其免疫记忆在一定时间内仍存在, 这对于疫苗接种者暴露于HBV时, 迅速重建保护性免疫, 及时清除HBV感染可能具有重要意义。而接种前即使有较高水平抗-HBs并不抑制加强接种的抗-HBs免疫应答, 这对于出生时已初免的儿童, 不经检测抗-HBs, 实施疫苗加强接种的可行性提供了一定依据。

本文结果表明, HB疫苗加强接种后3周抗-HBs即可达高峰值, 但此后抗体水平很快下降, 加强接种后6月已下降76.5%。Jilg等^[2,5,10,11]的研究亦表明, 加强接种后2~4周抗-HBs达到高峰, 1年及5年后抗-HBs水平分别下降85.3~88.3%及95.2~96.4%, 表明HB疫苗加

强接种后虽能延长疫苗的保护时间, 但其作用时间也将是有限的。

据Keum等^[4,6]报道, 婴儿出生时从HBsAg阳性母亲被动获得的抗-HBc, 一般在出生后6~12月内消失。血源HB疫苗系HBsAg的小球形颗粒组成, 疫苗接种后不会诱生抗-HBc。Szmunn等^[12,13]认为疫苗接种者如出现抗-HBc阳转是曾受HBV感染的标志。本文7名抗-HBc阳性儿童, 有抗-HBs且HBsAg均阴性, 提示这7人可能有过HBV的隐性感染。

根据我国HB传播模式及发病特点, 我国预防HB传播的战略重点应是防止HBV母婴传播和幼年期儿童的水平传播。HB疫苗免疫持久性研究表明, 初免后3~5年约有1/3~1/2的人抗-HBs水平已降至10IU/L以下^[6,7]。因此, 对于出生时已初免的儿童(尤其是母亲为HBsAg阳性的儿童), 应在初免后3~5年或于学龄前用10μgHB疫苗加强接种1次。

Immune Response to Hepatitis B Revaccination in Children Qiu Yunqing, et al., Institute of Infectious Diseases, Zhejiang Medical University, Hangzhou

In this report, we investigated the efficacy of revaccination with hepatitis B vaccine in thirty-eight children after primary immunization. The results showed that anti-HBs immune response developed in 37 children after revaccination,

with a response rate of 97.4% (37/38). The geometric mean titres (GMTs) of anti-HBs at 3rd weeks, 3rd and 6th month after the booster dose reached 824.1, 407.7 and 193.6 IU/L, which were 24.5, 12.1 and 5.8 times higher than those before the booster dose (33.6 IU/L), respectively. The peak levels reached at 3rd week after revaccination. However anti-HBs levels declined rapidly, the percentage of antibody decrease were 50.5%, 76.5% at 3rd and 6th month after booster dose respectively. The immune response to revaccination gave a strong correlation to the primary immunization. In conclusion, our findings indicated that a good response to revaccination with a dose of 10ug of hepatitis B vaccine in children were observed.

Key words Hepatitis B Vaccine revaccination Immune response

参 考 文 献

1. Coursaget P, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (senegal). *Lancet* 1986; **I**: 1143.
2. Jilg W, et al. Immune response to hepatitis B vaccine revaccination. *J Med Virol* 1988; **24**: 377.
3. Fagan EA, et al. Hepatitis B vaccine; Immunogenicity and follow-up including two years booster doses in high-risk health care personnel in a London teaching hospital. *J Med Virol* 1987; **21**: 49.
4. Keum SL, et al. Hepatitis B vaccination of newborn infants; Clinical study of new vaccine formulation and dose regimen. *Hepatology* 1987; **7**(5): 941.
5. Ambrosch F, et al. Persistence of vaccine-induced antibodies to hepatitis B surface antigen and the need for booster vaccination in adult subjects. *Postgrad Med J* 1987; **63**(Suppl.2): 129.
6. Stevens CE, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987; **257**(19): 2612.
7. Hadler SC, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; **315**(4): 209.
8. Hollinger FB, et al. Hepatitis B vaccine to switch or not to switch. *JAMA* 1987; **257**(19): 2634.
9. Hollinger FB, et al. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. *Viral Hepatitis International Symposium* 1981: 451~466.
10. Laplanche A, et al. Timing of hepatitis B revaccination in healthy adults. *Lancet* 1987; **I**: 1206.
11. Yvonnet B, et al. Hepatitis B vaccine in infants from an endemic area; Long-term anti-HBs persistence and revaccination. *J Med Virol* 1987; **22**: 315.
12. Szmuness W, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. *N Engl J Med* 1982; **307**(24): 1481.
13. Stevens CE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; **311**(8): 496.
(1990年10月18日收稿, 1991年5月8日修回)

中华流行病学杂志1992年第13卷腹泻病专辑、霍乱专辑征稿通知

中华流行病学杂志编辑部继续出版1992年第13卷腹泻病专辑和霍乱专辑, 投稿截止日期为1993年4月30日, 敬请广大专业工作者踊跃投稿。其要求和来稿投寄办法请见这两本专辑的封4“征稿简约”或我刊1991年第12卷第4期的“稿约”通知。

中华流行病学杂志编辑部