

# 国产血源性乙肝疫苗的远期效果评价

西安医科大学流行病学教研室· 徐慧文 李东升 徐经武 王学良 门伯媛 郑全庆 刘蓬勃  
宋全江 高海燕 庄贵华 王文娟 唐晓红 王科 陶明

**提要** 1986年4月至1990年5月用随机、双盲和有安慰剂对照的严格实验设计,在西安市郊区对265名5~9岁儿童进行国产血源性乙肝疫苗远期效果评价。疫苗组抗体峰值在 $T_{12}$ ,随后则下降。抗-HBs阳性率下降缓慢,抗-HBs几何均值下降急骤,但与安慰剂组相比均有显著差别。抗-HBs峰值高低及应答时间早晚与随后抗体持续时间长短呈正相关关系。四年观察结果显示疫苗对HBV感染的保护率为80%,如针对HBsAg而言,保护率为100%。

**关键词** 乙肝疫苗 保护效价 抗体应答

1986年4月在西安市郊区以5~9岁学前班和一、二年级小学生作为研究对象,进行随机、双盲和有安慰剂对照的现场实验研究,对国产血源性乙肝疫苗四年观察的远期效果进行效果评价。

## 对象和方法

一、研究对象:1986年4月用HBV三项指标(HBsAg、抗-HBc和抗-HBs)及SGPT对490名小学生进行筛查,获得HBV标志全阴性者(简称全阴性)130人,单项抗-HBs S/N值在2.1~9.9者(简称低水平)85人作为研究对象。他们的SGPT值均在正常范围且近期内无肝炎病史。

二、分组:研究对象按班级用随机数字表法分为疫苗组(128人)和安慰剂组(137人)。疫苗和安慰剂均由长春生物制品所提供。为观察不同剂量的接种效果,又随机分为10 $\mu$ g和20 $\mu$ g组。在第三针加强注射时又将10 $\mu$ g和20 $\mu$ g组随机分为2 $\mu$ g、5 $\mu$ g和10或20 $\mu$ g三组。

三、检测方法:接种采用0、1、6方案。在首次注射后的1、4、7、12、18、24、36、42、48个月时分别采血,检测HBV三项指标和SGPT。HBsAg和抗-HBs用SP-RIA法,抗-HBc用ELISA法,SGPT用耐氏法。所有血

清标本均密码编号,由1人负责检测。在每次采血时对所有研究对象均询问近期内患病情况,对失访者查明原因并作出登记。

四、病例诊断标准:参考1984年南宁会议材料;HBV感染判断:在观察期 $T_1$ 内HBsAg或抗-HBc任一项阳转即判为HBV感染,统计时按首次出现阳转时间作为发生时间;自然加强的判断: $T_{12}$ 以后( $T_1$ 即接种后1个月,依此类推),在无注射疫苗的情况下,抗-HBs滴度比前次增加4倍以上,且S/N值在10以上,无HBsAg和抗-HBc阳转者。

五、感染率:用简易寿命表法计算观察“人年”,统计“人年”感染率。

## 结果

疫苗和安慰剂组各有2人未完成全程接种被删除,实际观察人数疫苗组126人,安慰剂组135人。完成全程接种并随访满三年者疫苗组114人(90.5%),安慰剂组123人(91.1%)。在 $T_1$ 至 $T_{48}$ 期间,失访率在2.4~9.7%之间。失访原因多为转学、退学或拒绝采血。疫苗和安慰剂组两组人群有关特征及失访人数和失访原因均均衡可比( $P>0.10$ )。

一、远期免疫效果和影响因素:

1.  $T_{12}$ 以后抗-HBs及GMT的下降趋势: 疫苗组抗体应答高峰在 $T_{12}$ , 阳性率为94.1%, GMT为63.43(表1)。随后则开始下降。抗体阳性率和GMT呈完全不同的下降趋势。从 $T_{12}$

至 $T_{48}$ 期间阳性率始终维持较高水平, 而GMT于 $T_{18}$ 时急骤下降, 随后则处于低水平。但与安慰剂组各期结果相比, 无论阳性率还是GMT, 差别均有显著性( $P < 0.01$ )。

如以 $T_{12}$ 抗-HBs S/N值 $>10$ 的疫苗接种

表1 疫苗组和安慰剂组 $T_{12}$ 后各时期抗体阳性率和几何均值(GMT)

期限*	疫苗组			安慰剂组		
	检测数	阳性率(%)	GMT	检测数	阳性率(%)	GMT
$T_{12}$	119	94.1	63.43	131	37.4	3.19
$T_{18}$	116	88.8	22.33	127	17.3	4.18
$T_{24}$	115	82.6	13.47	122	25.4	3.39
$T_{36}$	114	83.3	12.24	122	45.1	3.06
$T_{42}^*$	50	82.0	15.07	122	32.0	4.52
$T_{48}^*$	50	86.0	10.91	117	24.8	3.44

\* 疫苗组复种者未统计入内

者101人作为对象, 追踪观察其在随后各期中抗体阴转情况。从表2可见随着时间的延长, 抗体阴转率逐步加大, 到 $T_{48}$ 时抗体S/N值 $<2.1$ 的占12.8%, 而 $<10$ 的已达48.9%。

2. 抗-HBs下降特点: 以 $T_{12}$ 时的抗体滴度

表2  $T_{12}$ 抗体S/N值 $\geq 10$ 的疫苗接种者 $T_{18} \sim T_{48}$ 期间抗-HBs阴转率(%)

采样 期限	$T_{12}$ 抗-HBs $\geq 10$ 人数	抗-HBs $<2.1$		抗-HBs $<10$	
		人数	%	人数	%
$T_{18}$	101	1	1.0	16	15.8
$T_{24}$	100	11	11.0	25	25.0
$T_{36}$	99	11	11.1	29	29.9
$T_{42}$	47	8	17.1	19	40.4
$T_{48}$	47	6	12.8	23	48.9

作为100%, 在随后各期内不同峰值(S/N值10~49.9、50~99.9、 $\geq 100$ )抗体下降速度是相似的。由于存在以上特点, 抗体的持续时间与抗体峰值高低呈明显正相关关系。即 $T_{12}$ 时的峰值愈高, 抗体下降到阴性水平的时间就愈长。表3所示为不同抗体峰值在随后各期的抗体阴转情况。随着峰值抗体水平的提高, 阴转率下降。 $T_{48}$ 时10~49.9组阴转率为44.4%, 而 $\geq 100$ 组为6.1%。其它各期情况类似。

3. 影响抗体下降因素分析: 如将性别( $X_1$ )接种剂量( $X_2$ )、加强接种剂量( $X_3$ )、转氨酶是否异常( $X_4$ )、接种前抗体水平( $X_5$ )、 $T_1$ 时抗体水平( $X_6$ )、 $T_{12}$ 时抗体水平( $X_7$ )、居住地区( $X_8$ )、感染与否( $X_9$ )作为自变量,  $T_{36}$ 时的抗-HBs S/N值作为因变量( $y$ ),

表3  $T_{12}$ 抗-HBs水平与随后各期抗-HBs阴转的关系

$T_{12}$ 抗-HBs 滴度	$T_{24}$			$T_{36}$			$T_{48}$		
	检测数	阴转数	%	检测数	阴转数	%	检测数	阴转数	%
10~49.9	21	11	47.6	21	7	33.3	9	4	44.4
50~99.9	15	0	0	15	4	20.0	6	0	0
$\geq 100$	64	3	4.7	63	0	0	33	2	6.1

进行逐步回归分析, 筛选影响因素。取 $F$ 水平为3.0, 共有两个变量入选方程。以 $X_7T_{12}$ 时抗体水平对 $T_{36}$ 抗体滴度影响最大( $P < 0.01$ ), 其次为 $X_6T_1$ 时抗-HBs水平( $P > 0.05$ )。其它因素为相对次要未引入方程。回归方程为 $y = -0.7139 + 0.1126 \times 6 + 0.2133 \times 7$ 。

## 二、远期保护效果和影响因素:

1. 疫苗的保护效果: 在48个月观察期间, 疫苗组和安慰剂组在 $T_1$ 时各有1例急性乙肝发生, 同时伴随HBsAg阳转。疫苗组未见其它HBsAg阳性, 但有16例抗-HBc阳性。安慰剂组有3例单项HBsAg阳转, 1例HBsAg和抗-HBc并存, 1例 $T_{42}$ 时抗-HBc阳转,  $T_{48}$ 时HBsAg阳性, 共计5例, 均为一过性。无慢性HBsAg携带状态发生, 另有27例抗-HBc阳性。按“人年”计算HBV感染率疫苗组为3.3%, 安慰剂组为6.4%, 保护率为48.4%。

按抗-HBc阳转时血清中抗-HBs存在情况, 可分为三种模式: 单项抗-HBc阳性(疫苗组3人, 安慰剂组16人); 抗-HBc与低水平抗-HBs(S/N值: 2.1~9.9)并存; (疫苗组2人, 安慰剂组4人); 抗-HBc与高水平抗-HBs(S/N值 $\geq 10$ )并存(疫苗组11人, 安慰剂组7人)。一般认为上述第三种抗-HBc多属保护性指标。再将 $T_1$ 时两组各发生的1例急肝视为接种前感染不计, 重新计算两组“人年”HBV感染率, 疫苗组为1.0%(5/485.1), 安慰剂组为5.0%(25/496.2)。疫苗对HBV感染的保护率为80.0%, 如以HBsAg感染作为评价指标, 则疫苗的保护率为100%。从感染时间上来看, 疫苗组抗-HBc单项阳转或伴随低水平抗-HBc阳转者均发生在 $T_{24}$ 以后, 而安慰剂组可见于观察期内任何时间。在 $T_{12}$ 至 $T_{48}$ 观察期间疫苗组自然加强发生率为11.8%(14/119), 而安慰剂组为8.4%(11/131), 差别无显著性( $P > 0.05$ )。

2. 影响疫苗组抗-HBc阳转的有关因素: 对疫苗组与抗-HBc阳转有关因素进行单因素分析后发现, 抗-HBc阳转与接种前抗体水平

(低水平和全阴性)、接种剂量(10 $\mu$ g和20 $\mu$ g)、加强接种剂量(2 $\mu$ g、5 $\mu$ g、10或20 $\mu$ g)和抗体峰值水平( $< 10$ 、10~49.9及 $\geq 50$ )均有一定关系。接种前抗体水平两组感染率(低水平组25.0%, 全阴性组7.0%)差别有显著性( $P < 0.01$ )。将以上四个因素作为自变量, 抗-HBc感染与否作为因变量进行逐步回归分析。 $F$ 值水平在2.5时( $P > 0.05$ ), 四个变量均可入选, 以接种前的抗体水平影响最大, 抗体峰值水平次之(负值)。当 $F$ 值为4.5水平( $P < 0.05$ ), 只有这两个变量入选。说明接种前有低水平抗-HBs和 $T_{12}$ 应答峰值较低是抗-HBc阳转的主要因素。

## 讨 论

1. 本项研究不仅用严格的随机化分组并使用安慰剂, 且在整个48月观察期间完成全程注射和最终完成访视的人均在90%或以上。疫苗和安慰剂组各项有关特征和各期失访人数及失访原因均均衡可比。

2. 接种疫苗后抗体应答率的高低是保护作用的基础。多数研究表明抗体应答一般在加强后的1~6个月达高峰<sup>[1]</sup>, 在随后的12个月内明显下降。本项研究疫苗组抗体应答高峰在 $T_{12}$ , 即加强注射后的六个月。抗体阳性率为94.1%, GMT为64.43。随后则下降。到 $T_{48}$ 时阳性率为86.0%, GMT为10.91。阳性率下降缓慢, GMT下降急骤。 $T_{12}$ 抗体S/N值 $> 10$ 的疫苗接种者,  $T_{48}$ 时抗体S/N值 $< 2.1$ 的阴转率为12.8%,  $< 10$ 的为48%。以上研究如单以抗体S/N值 $< 2.1$ 作为判断指标来计算阴转率或阳性率时, 其结果与国内外多数同类研究结果是近似的<sup>[1~3]</sup>, 但抗-HBs GMT或S/N值 $< 10$ 的阴转率, 与国外资料相比差别悬殊。本研究显示接种者的抗体主要是在较低水平下长期存在。

3. 不同的应答峰值在随后的观察期内抗体下降的速度是相似的, 国外也有类似报道<sup>[4]</sup>。由于具有相同的下降速度, 因此, 抗体应答峰

值的高低与其阳性水平持续时间长短呈正相关关系。即峰值愈高,持续时间愈长〔2, 5, 6〕。国外学者根据此规律推算不同峰值的抗体阴转时间,为复种提供时间依据〔5〕,此方法也值得我们借鉴。接种疫苗后应答的早晚与随后抗体应答峰值及抗体持续时间也明显有关。应答越早,达到的峰值越高,持续时间也越长。国外也有类似报道〔4〕。从逐步回归多因素分析中也显示:峰值 $T_{12}$ 抗体水平和 $T_1$ 抗体水平与 $T_{36}$ 抗体水平呈正相关关系。由此看来,抗体阳转时间早晚及峰值抗体水平高低均是评价疫苗接种后免疫效果的有用指标。

4. 在4年观察期间,从疫苗组无一例HBs-Ag阳性,而安慰剂组发生5例来看,疫苗的保护效果是好的。但如将抗-HBc阳转也作为HBV感染指标来计算疫苗保护率,则保护率下降为48.4%。如再进一步将伴随高水平抗-HBs的抗-HBc阳转者视为保护性指标去除〔7〕,则疫苗对HBV感染的保护率为80%。接种疫苗的效果仍是好的。

在肯定疫苗远期效果的前题下,但亦不能不看到四年观察期间安慰剂组抗-HBs自然阳转率高达17~45%;如加上HBsAg和抗-HBc阳转,自然感染率接近60%;但未见显性病例。这个结果显示了在乙肝地方性流行区儿童乙肝感染的主要形式是隐性感染。面对着乙肝疫苗价格昂贵、供需矛盾、乙肝传播途径复杂、乙肝感染后的严重后果不在儿童时期等诸多因素。在婴、幼儿时期大量推广接种乙肝疫苗对控制我国整个人群乙肝发病和降低乙肝死亡的作用究竟有多大?尚有进一步研究的必要。

**Evaluation of Long-term Efficacy on Plasma-derived Hepatitis B Vaccine** Xu Huiwen, et al., Department of Epidemiology, Xian Medical University

From April 1986 to May 1990, 265 pupils aged 5 to 9 years in Xian suburbs were studied to evaluate long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine made in China. Anti-

HBs titers in vaccine group reached the highest at twelfth month after the first injection and decreased afterwards. The positive rate of anti-HBs decreased slow, but geometric mean titers of anti-HBs fell sharply. Compared with placebo group, the differences were all significant. The peak anti-HBs titers and the response time positively correlated with the persistence of anti-HBs. 4 years' observation showed that protection rate of hepatitis B vaccine against HBV infection was 80%. Protection rate was 10% if HBsAg was only considered.

**Key words** Hepatitis B vaccine Protection rate Anti-HBs

### 参 考 文 献

1. Szmunes W, et al. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Hepatax B): a final report. *Hepatology* 1981; 1(5): 377.
2. Hadler SC, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *New Engl J Med* 1986; 315(4): 209.
3. 丁正荣,等. 疫苗预防幼儿乙型肝炎病毒感染五年随访的效果观察. 第五次全国病毒性肝炎学术会议论文摘要汇编 1987: 35.
4. Ambrosch F, et al. Persistence of vaccine-induced antibodies to hepatitis B surface antigen and need for booster vaccination in adult subjects. *Postgraduate Med J* 1987; 63(Sup11.2): 129.
5. Jilg W, et al. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1984; 2: 458.
6. Lo KJ, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mother. *Hepatology* 1988; 8: 1647.
7. Just M, et al. Boosting against hepatitis B—most it be done when titer disappear? (abstract) *J Med Virol* 1987; 21: 94A.

(1990年8月20日收稿)