

国产血源乙肝疫苗免疫效果及保护持久性研究

王珊珊¹ 吴春刚¹ 李远贵² 汪爱勤² 阎永平² 肖乐义² 陈友绩²

摘要 1990年10月至1993年5月以随机、双盲和安慰剂对照的实验设计,在西安市某军校300名HBV血清学指标均阴性的大学生中,对国产5个生物制品研究所的乙型肝炎血源疫苗作了免疫效果及保护持久性研究。按0、1、6方案在人群中免疫之后,定期采血观察抗-HBs动态并对各组人员进行随访观察发病情况。结果表明5个生物制品研究所的乙肝疫苗在抗-HBs出现的时间,滴度、下降等方面均无显著差异。抗-HBs峰值均在首次免疫后12个月,到24个月时阳性率下降约10%,而滴度下降80%。5组乙肝疫苗总保护率为79.22%。

关键词 乙型肝炎疫苗 抗-HBs

随着乙肝疫苗的广泛应用^[1~4],对乙型肝炎的免疫预防越来越受到人们的重视。在应用乙肝疫苗的过程中,我们肝炎门诊发现人们偏爱卫生部上海、北京生物制品研究所生产的疫苗,为了作好卫生宣传,探讨加强免疫的时间,我们对5个生物制品研究所的乙型肝炎血源疫苗的免疫效果作了观察,并且对乙型肝炎疫苗保护持久性作了研究。

材料与方 法

一、研究对象及分组:1990年10月在西安市某军校以HBV三项指标,即HBsAg、抗-HBc、抗-HBs,对576名应届大学生进行筛选,获得HBV标志全阴者306名,以300名作为研究对象,随机分为6组。5个实验组和一个安慰剂对照组。

二、疫苗及检测方法:卫生部北京、武汉、上海、长春、兰州5个生物制品研究所的乙肝疫苗批号依次为8927-36, 89515-3, 900601-14, 8903-72, 90007。疫苗均在效期内。采用0、1、6,每次10 μ g接种方案并设生理盐水安慰剂对照。

在首次接种后1月(T₁)、7月(T₇)、12月(T₁₂)、24月(T₂₄)采血分离血清。以RPHA检测HBsAg,试剂购自卫生部北京生物制品研究所;以SP-RIA检测抗-HBs,凡S

/N \geq 2.1者判为阳性。抗-HBs含量以mIU/ml计算。试剂购自北方放射免疫试剂公司;以ELISA测检抗-HBc,试剂购自南京军区军事医学研究所。采血时对所有研究对象均询问近期内患病情况及失访原因。

三、病例诊断标准:急性病毒性肝炎的诊断根据1990年上海会议,在观察期间HBsAg或抗-HBc任一项阳转则定为HBV感染,以首次阳转时间定为发生时间。

四、统计处理:全部统计处理在IBM计算机上完成。

结 果

一、各组人员均衡性比较:全程免疫者300人,年龄均在18~20岁。1、2、3、4、5,对照组人员每组为50、52、49、49、50、50。随访满24个月的各组为48、51、48、47、48、50,各组人员有关特征及失访人数均无显著差异(P>0.05)。6组人员同属一军营大院。任务、居住、生活条件均基本相似,故各组间可比性较好。

二、接种疫苗后的副反应:第1次注射后30~36小时,实验各组均有约半数人自诉注射部位轻度痛感,一天后自行消失。第2、3次注

1 广州军区军事医学研究所 510507 广州

2 第四军医大学流行病学教研室

射时，局部痛感明显减轻。各组人员体温均在正常范围。

三、免疫效果：1. 抗-HBs 阳转率：在T₁、

T₇、T₁₂、T₂₄时，6组人员血清中抗-HBs 检出结果见表1。

从表1可见，5个不同的生物制品研究所的

表1 6组人员血清抗-HBs检出情况

采血时间 (小时)	疫苗组										对照组	
	1		2		3		4		5		例数	阳性率 (%)
T ₁	9/50	18.0	11/52	21.2	8/49	16.3	6/49	12.2	6/49	12.2	2/50	4.0
T ₇	40/48	83.3	38/52	73.1	35/49	71.4	36/49	73.5	38/50	76.0	7/50	14.0
T ₁₂	45/48	93.8	49/52	94.2	46/48	95.8	44/47	93.6	46/48	95.8	10/50	20.0
T ₂₄	40/48	83.3	44/51	86.3	38/48	79.2	38/47	80.1	41/48	85.4	12/50	24.0

乙肝疫苗免疫后的抗-HBs阳性率，在T₁、T₇、T₁₂、T₂₄时均高于对照组，表明疫苗各组抗-HBs的产生为乙肝疫苗所致。抗-HBs阳转率峰值在T₁₂，5个疫苗组在T₁、T₇、T₁₂、T₂₄时抗-HBs阳转率均无显著差异， χ^2 值在

0.91~1.74之间， P 均>0.05。

2. 抗-HBs滴度：6组人员在T₇、T₁₂、T₂₄时抗-HBs滴度(GMT)见表2。

从血清抗-HBs含量看，5个生物制品研究所的疫苗均在T₁₂时达峰值，其滴度均明显高

表2 各组人员血清抗-HBs含量(mIU/ml)比较

组别	T ₇		T ₁₂		T ₂₄	
	受检人数	抗-HBs (GMT±SD)	受检人数	抗-HBs (GMT±SD)	受检人数	抗-HBs (GMT±SD)
1	48	185.32±5.74	48	285.32±4.25	48	57.26±6.02
2	52	174.54±6.56	52	294.51±3.52	51	63.87±6.53
3	49	196.12±5.12	48	296.21±3.92	48	59.87±7.02
4	49	189.56±4.02	47	280.91±4.75	47	61.25±5.14
5	50	178.33±5.81	48	290.62±5.03	48	58.14±5.85
对照	50	2.16±1.51	50	4.53±1.72	50	3.56±1.42

于对照组($P < 0.01$)。而5个疫苗组之间的GMT在T₇、T₁₂、T₂₄时亦均无差异($P > 0.05$)。将抗-HBs滴度分为4个水平，即<10、≥10、≥500、≥1000mIU/ml进行比较，每一个水平上5个疫苗组与对照组均相差显著($P < 0.01$)，而5个疫苗组间无差异($P > 0.05$)。

3. 抗-HBs水平的下降：各疫苗组抗-HBs应答峰值均在T₁₂，阳性率在93.8%~95.8%，GMT在280.91~296.21mIU/ml之间，随后则

开始下降，而阳性率和滴度(GMT)呈不同的下降趋势。T₂₄时5个疫苗组阳性率在80.1%~86.3%，仅下降10%左右，而GMT在57.26~63.87mIU/ml之间，滴度下降了80%左右。但与对照组比，无论阳性率还是滴度差异均显著($P < 0.01$)。5个疫苗组抗-HBs滴度下降情况见表3。

从表3中可见，随着T₁₂时抗-HBs最高滴度的增加，T₂₄时抗-HBs降至10mIU/ml以下的则明显减少。10~99mIU/ml组降到10mIU/

表3 T₂₄时疫苗组最高滴度降至10mIU/ml以下的百分比

抗-HBs mIU/ml	1		2		3		4		5	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
10~99	4/6	66.7	6/7	85.7	5/7	71.4	4/6	66.7	5/5	100.0
100~499	8/19	42.1	5/20	25.0	6/21	28.5	7/20	35.0	8/23	34.8
500~999	3/13	23.0	2/12	16.7	2/10	20.0	3/10	30.0	2/9	22.2
≥1000	0/5		0/8		0/7		0/7		0/6	

mIU/ml以下的在66.7%~100.0%之间,而大于等于1000mIU/ml组均未降到10mIU/ml以下($P < 0.01$)。而5个疫苗组间在4个等级水平抗-HBs的降低均无差异($P > 0.05$)。

4. 抗-HBs的保护效果: 在观察期内5个疫苗组与对照组均未发生急性乙型肝炎, 5个疫苗组均无HBsAg阳转者, 而对照组在T₁₂时2例, T₂₄时3例(包括T₁₂时阳性的2例, 到T₂₄时仍阳性)。其中1例伴有抗-HBc。5个疫苗组抗-HBc阳性的共13人, 除第5组1名为单项抗-HBc阳性者外, 均伴有10mIU/ml以上的抗-HBs。而对照组抗-HBs阳性者中, 3人伴有低水平抗-HBs, 2人伴有10mIU/ml以上的抗-HBs, 其余5人为单项抗-HBc阳性。以HBsAg与抗-HBc阳性计算HBV感染率, 5个疫苗组HBV感染率为5.22%。而对照组为26.0%, 保护率为79.22%。

5. 无应答情况: 第1、4组各1名, 第2、4、5组各2名, 3次注射后均无抗-HBs产生, 无应答率3.21%。

讨 论

一、5个生物制品研究所的乙肝疫苗效果: 5个生物制品研究所的血源乙肝疫苗, 无论是免疫效果还是副作用均无显著差异。尤其在免疫效果方面, T₁₂时抗-HBs阳性率93.8%~95.8%之间, 而GMT在280.91~296.21mIU/ml之间。T₂₄时抗-HBs阳性率在80.1%~86.3%之间, GMT在57.26~63.87mIU/ml之间。从抗-HBs峰值到下降, 各疫苗组之间均无差异, 总保护率为79.22%, 故而认为国产5

个生物制品研究所血源乙肝疫苗免疫效果相同, 保护作用无差异。

二、抗-HBs峰值与保护作用: 其他研究表明抗-HBs含量降低到10mIU/ml以下时, HBV感染的危险性明显升高^[1], 以10mIU/ml为最低保护水平。本研究结果表明抗体应答峰值的高低与其阳性水平持续时间长短有关, 即峰值越高, 持续时间越长, 也就是降到10mIU/ml以下的时间越长。5个疫苗组抗-HBs峰值均出现在T₁₂, 随后抗体水平下降, 至T₂₄时抗-HBs阳性率降低约10%, 而GMT则下降80%。可见阳性率降低缓慢而滴度降低明显。从抗-HBs峰值的4个水平看, 5个疫苗组1年后降到10mIU/ml以下的, 10~99mIU/ml组为66.7%~100.0%, 100~499mIU/ml组为25.0%~42.1%, 500~999mIU/ml组为16.7%~30.0%, ≥1000mIU/ml组为0。有学者认为加强免疫应参考其峰值的高低^[2], 不一定3~5年加强1次。鉴于峰值≥1000mIU/ml的免疫者只占11.1%~18.1%, 而低于1000mIU/ml水平组的滴度下降较快, 所以, 常规3~5年加强注射的方案目前不可弃去。在今后的免疫预防中如何提高免疫后血清抗-HBs的含量, 需要进一步研究。

三、保护效果: 观察期内, 5个疫苗组无1例HBsAg阳转, 而对照组发生3例, 说明国产血源乙肝疫苗效果是良好的, 与国内其他报告相同^[3]。将HBsAg与抗-HBc作为HBV感染指标计算乙肝疫苗保护率为79.22%。当然抗-HBc阳性者中亦有高滴度抗-HBs者, 因而保护率还要高些。此外, 本研究证明对照组抗-

HBs自然阳转率为24.0%，尤以在T₁时就有2例，但抗-HBs滴度均在2mIU/ml以下，从筛检到T₁为2月。HBV感染率为26.0%。那么自然感染率为50.0%，未见显性病例，因而有学者^[4]提出乙肝隐性感染率较高，疫苗昂贵，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死亡是否有作用。鉴于乙肝疫苗最低79.22%的保护率，就HBsAg而言保护率100.0%，还可阻断母婴传播，尤其可以降低HBsAg携带率。因而在我国人群中婴幼儿中提倡早期使用乙肝疫苗的作用还是不可估量的。

Evaluation on Efficacy of plasma-derived Hepatitis B Vaccine and persistence of protective level after Vaccination Wang Shan-shan, Wu Chungan, Li Yuanguai, et al. Institute of Military Medicine, Guangzhou Command, PLA 510507

From October 1990 to May 1993, 300 students aged 18 to 20 years in W xian were studied to evaluate the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine made in five factories. AntiHBs titer in 5 vaccinated groups reach the highest at the twelfth month after the first

injection and decreased afterwards. The positive rate of anti-HBs decreased slowly, but the titer of anti-HBs fell sharply. Compared with the control group, the differences were all significant. The results showed that the efficacies of hepatitis B vaccine made in five factories were similar. The protection rate of hepatitis B vaccine against HBV infection was 79.22%.

Key words Hepatitis B vaccine anti-HBs

参考文献

- 1 Hadler Sc, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term Immunogenicity and Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Homosexual Men. N Engl J Med, 1983, 315: 209.
- 2 李淑秋, 石桂荣, 井立臣, 等. 接种乙肝疫苗后抗-HBs最高滴度与保护水平持久性的关系研究. 中华流行病学杂志, 1992, 13(3): 134.
- 3 陶增光, 杨成君, 刘希真, 等. 国产乙型肝炎基因工程疫苗与血源疫苗免疫效果的比较观察. 解放军医学情报, 1992, 5(6): 250.
- 4 徐慧文, 李东升, 徐经武, 等. 国产血源乙肝疫苗的远期效果评价. 中华流行病学杂志, 1992, 13(6): 362.

(收稿: 1993-06-10 修回: 1993-11-15)

1992年黑河市区三市三县居民自杀调查分析

屈树显 李长贵

笔者对1992年黑河市区三市三县居民自杀情况做了调查，共调查124例，对调查例数做了流行病学分析，发现自杀多发于农村以青壮年为主、文化程度偏低的人群，无性别差异。自杀占损伤和意外死亡的36.69%，为第一位死因。女性自杀占女性损伤和意外死亡的59.41%，为女性非正常死亡的最主要原因。

自杀人群主要集中在20~29岁和30~39岁两个年龄段，占自杀人数的61.29%。75%的青少年自杀是由于失恋或被父母责骂所致，60%的青壮年自杀是由于

夫妻不和、婆媳不和等家庭纠纷所致，而老年人自杀多由于家庭不和睦，久病不愈无人照顾而悲观厌世。

自杀作为一种社会现象，已越来越引起社会各方面的关注。对青年人，应深入开展远大理想教育，加强精神文明建设，树立正确的人生观，同时形成遵纪守法，赡养老人的良好社会风尚。有关部门也应制定相应措施，降低自杀死亡率。

(收稿: 1992-11-25 修回: 1993-03-15)

本文作者单位: 黑龙江省黑河市防疫站 164300