

# 乙肝基因工程疫苗阻断HBV母婴传播的效果观察

杨超美<sup>1</sup> 陈丹林<sup>1</sup> 励世芳<sup>2</sup> 马凤鸣<sup>3</sup> 陈 益<sup>4</sup>  
白 红<sup>1</sup> 向 真<sup>1</sup> 王宏禧<sup>1</sup> 宋珍珠<sup>5</sup> 胡宗汉<sup>3</sup>

**摘要** 对国产痘苗病毒乙肝基因工程疫苗(北京生物制品研究所研制)和地鼠卵巢细胞乙肝基因工程疫苗(长春生物制品研究所研制)进行阻断乙肝母婴传播的效果观察,剂量为 $20\mu\text{g}/\text{支}\times 3$ ,接种HBsAg和HBeAg均阳性母亲的新生儿各40例,观察时间 $\geq 9$ 个月者分别为33例和29例。结果:全部新生儿均无局部或全身不良反应, $T_1$ 时抗-HBs阳转率分别为3.0%和13.8%; $T_9$ 时达高峰,分别为78.8%和79.3%;疫苗保护率分别为79.2%和80.2%;抗-HBs滴度(S/N均值) $T_9$ 时为高峰,分别为113.04和99.11。各组中均有1例抗-HBs和HBsAg同时持续阳性;并分别有1例和2例抗-HBs均持续阴性。结果表明国产乙肝基因工程疫苗均有良好的安全性和免疫原性,其阻断乙肝母婴传播的效果较同剂量血源疫苗好,与 $30\mu\text{g}$ 血源疫苗的阻断效果相近。

**关键词** 疫苗

乙型肝炎疫苗阻断乙肝母婴传播的效果已被充分肯定,由于乙肝血源疫苗的原料来源有限,许多国家均对乙肝基因工程疫苗进行了大量的研究。我国近年来已研制生产了乙肝基因工程疫苗,我们应用国产的两种不同的乙肝基因工程疫苗进行阻断乙肝母婴传播的免疫效果观察,现将结果报告如下。

## 材料与方 法

一、疫苗及免疫程序:北京生物制品研究所研制的痘苗病毒乙肝基因工程疫苗(A组),批号为893-1;长春生物制品研究所研制的地鼠卵巢细胞(CHO)乙肝基因工程疫苗(B组),批号为89-10, A、B两组疫苗的HBsAg含量均为 $20\mu\text{g}/1\text{ml}/\text{支}$ 。两组均按0、1、6程序接种,第一针在出生后24小时内完成。剂量为 $20\mu\text{g}/\text{次}\times 3$ 。

二、观察对象及分组:孕妇于产前2~3月检测HBsAg,阳性者进行HBeAg检测或HBsAg滴度测定,凡HBsAg和HBeAg均阳性

或HBsAg滴度 $\geq 512$ ,经孕妇同意,其新生儿作为观察对象。随机将观察对象分为两组,每组40例,观察时间为 $\geq 9$ 个月者列为统计对象。

三、观察时间:新生儿接种第一针后1~3天观察局部及全身反应(包括局部红肿、硬结及全身过敏反应、体温等)。分别于接种第一针后1( $T_1$ )、3( $T_3$ )、6( $T_6$ )、9( $T_9$ )、12( $T_{12}$ )个月采血,及时分离血清,置 $-30^\circ\text{C}$ 冻存,统一送中国药品生物制品检定所检测HBsAg和抗-HBs。

四、检测方法:孕妇产前检测HBsAg,用RPHA法,系北京生物制品研究所生产;HBeAg用ID法,试剂由本室制备,经中国药品生物制品检定所标化合格。免疫后新生儿血清用Abbott公司RIA药盒检测抗-HBs和HBsAg。

五、结果判断标准:HBsAg: S/N值 $\geq 10$

1 四川省卫生防疫站 610031 成都市;

2 成都妇幼保健院; 3 成都妇产科医院;

4 自贡市卫生防疫站; 5 中国药品生物制品检定所

为阳性, 观察中仅于T<sub>1</sub>、T<sub>3</sub>或T<sub>6</sub>时HBsAg阳性, 在T<sub>6</sub>以前阴转者为暂时HBsAg血症; 在T<sub>6</sub>以后出现两次或两次以上HBsAg阳性者为HBsAg持续携带; 抗-HBs: 以S/N值≥10为阳性, 凡两次以上阳性者, 其前一次S/N值>2.1为阳性。

结 果

一、疫苗安全性: 两组疫苗各接种40名新生儿, 均未发现任何局部红肿、硬结及全身过敏和体温≥38℃等不良反应, 说明国产乙肝基因工程疫苗安全性良好。

二、HBsAg检出情况及保护率: 两组共有62例随访时间≥9个月, A组33例中有7例(21.2%)出现暂时HBsAg血症, 其中T<sub>1</sub>时检出5例, T<sub>3</sub>时阴转3例, T<sub>6</sub>时阴转2例, 另两例分别为T<sub>3</sub>和T<sub>6</sub>时检出, 并在T<sub>6</sub>和T<sub>9</sub>时阴转; B组29例中亦有7例(24.1%)出现暂时HBsAg血症, T<sub>1</sub>时检出5例均在T<sub>3</sub>时阴转, T<sub>3</sub>时检出2例分别在T<sub>6</sub>和T<sub>9</sub>时阴转。两组中分别有HBsAg持续阳性者7例(21.2%)和6例(20.7%), 其中各有1例抗-HBs和HBsAg同时持续在较高水平。如按对照组传播率90%计, 不计HBsAg和抗-HBs同时持续阳性者,

两组保护率分别为79.2%和80.2%, 见表1。

表1 两组HBsAg检出情况及保护率

疫苗	观察例数	HBsAg检出情况			保护率(%)*
		暂时阳性数	持续阳性数	阳性率%	
A	33	7	7	21.2	79.2
B	29	7	6	20.7	80.2

$\chi^2=0.001, P>0.05$

\* HBsAg和抗-HBs同时持续阳性者不计

三、抗-HBs阳转情况: 两组疫苗接种后1月开始出现抗-HBs阳转, 分别为3.1%和13.8%, 其差异无显著意义( $\chi^2=2.30, P>0.05$ ), T<sub>3</sub>以后两组抗-HBs相近, 在T<sub>6</sub>时达高峰, 分别为78.8%和79.3%。除A组1例和B组2例抗-HBs在T<sub>6</sub>时阳转外, 均在半年内阳转(见表2)。两组各有7例抗-HBs未阳转。

四、抗-HBs抗体水平: 两组抗-HBs水平逐月上升, 至T<sub>6</sub>时达高峰, S/N均值分别为113.04和99.11, 其差异无显著性意义( $t=0.6908, P>0.05$ ); 在T<sub>12</sub>时开始下降, 分别为79.28和65.49( $t=1.6169, P>0.05$ ), 见表2。

表2 两组抗-HBs阳转率及S/N均值

疫苗	T <sub>1</sub>		T <sub>3</sub>		T <sub>6</sub>		T <sub>9</sub>		T <sub>12</sub>	
	%	S/N	%	S/N	%	S/N	%	S/N	%	S/N
A	3.1 (1/32)	29.61	56.7 (17/30)	25.74	72.7 (24/33)	48.04	78.8 (26/33)	113.04	79.3 (23/29)	79.28
B	13.8 (4/29)	10.22	61.5 (16/26)	21.96	75.9 (21/29)	67.63	79.3 (23/29)	99.11	77.8 (20/27)	65.49

讨 论

HBsAg和HBeAg均阳性的孕妇具有高度的传染性, 用不同来源, 不同剂量和不同程序的乙肝疫苗接种均有一定的保护效果, 较大剂量乙肝疫苗阻断母婴传播的效果更佳。我们观察两组国产乙肝基因工程疫苗的保护率分别

为79.2%和80.2%, 而同样剂量的国产乙肝血源疫苗的保护率为67.4%, 30μg血源疫苗保护率为81.7%〔1〕, 可见国产乙肝基因工程疫苗与30μg血源疫苗保护效果相近。

两组疫苗免疫第一针后1月抗-HBs阳转率分别为3.0%和13.8%, A组T<sub>1</sub>时抗-HBs阳转率与血源疫苗相近, 而B组较高。抗-

HBs滴度则A组高于B组。有研究表明国产痘苗病毒乙肝基因工程疫苗免疫后抗-HBs滴度较血源疫苗高<sup>[2]</sup>，而CHO乙肝基因工程疫苗免疫后抗-HBs产生较血源疫苗快，抗-HBs滴度也较血源疫苗高<sup>[3]</sup>，说明两种国产乙肝基因工程疫苗的免疫原性均优于乙肝血源疫苗。

在80例接种A、B两组疫苗的新生儿中均未出现局部或全身不良反应，证明两组疫苗安全性良好。

本研究中两组各有1例抗-HBs和HBsAg同时持续阳性。国外也曾有类似报道<sup>[4]</sup>，并认为可能与乙肝疫苗诱导HBV基因产生突变，从而导致免疫逃避现象。此2例除需排除实验或其它原因引起的误差外，是否与HBV基因变异有关，有待进一步研究。

**Interruption of Perinatal Transmission of HBV by Chinese Recombinant Hepatitis B Vaccine** Yang Chaomei, Chen Danlin, Li Shifang, et al. *Sichuan Provincial Hygiene and Epidemic Prevention Center, Chengdu 610031*

Sixty-two infants who were born from HBsAg and HBeAg both positive mothers were vaccinated with 20 $\mu$ g/dose recombinant hepatitis B vaccine, which was made in Beijing Institute of Biologic Products (Vaccinia virus recombinant hepatitis B vaccine) and Changchun Institute

of Biologic Products (Chinese hamster ovary cells recombinant hepatitis B vaccine), at 0, 1, 6 months. All the babies were followed up for 9 or 12 months. The results showed that the protective rates of Beijing vaccine and Changchun vaccine were 79.2% and 80.2%, respectively, the positive rates of anti-HBs were 78.8% and 79.3%, respectively. Local or systemic reactions were not found in all the babies 3 days after injection. These results suggested that the Chinese recombinant hepatitis B vaccine was safe and effective. It was better than the plasma vaccine with the same dose.

**Key words** Vaccines

### 参考文献

- 1 沙庆洪, 刘玉霞, 刘家壁, 等. 乙型肝炎血源疫苗不同免疫剂量阻断新生儿母婴传播的效果观察. 病毒学报, 1991, 7 (增刊): 56.
- 2 巩志立, 倪承瑞, 韩雅儒, 等. 重组痘苗病毒乙肝基因工程疫苗对乙肝母婴传播阻断的研究. 中国公共卫生学报, 1992, 11 (2): 65
- 3 John M. Zehradnik, Robert B. Couch and John L. Geria. Safety and Immunogenicity of a Purified Hepatitis B Virus Vaccine Prepared by Using Recombinant DNA Technology *J Infect Dis*, 1987, 155 (5): 903.
- 4 William F. Carman, Alessandro R Zanetti, Peter Karayiannis, et al. 1990 Vaccine-induced Escape Mutant of Hepatitis B Virus. *The Lancet* I: 325 ~ 330.

(收稿: 1993-03-06 修回: 1994-02-02)

## 华北地区第六届流行病学学术会议召开

1994年8月23~26日在河北省北戴河召开了华北地区第六届流行病学学术会议，出席会议的有河北省、内蒙古自治区、山西省与天津市等省(市)自治区的代表83人。中华流行病学学会主任委员魏承毓教授、副主任委员耿贯一教授亲临会议，并代表上级学会进行了祝贺与指示。

会上，魏承毓教授、田庚善教授、庄辉教授、耿贯一教授、刘纪有主任医师和孙永德主任医师分别作了“一种由非O1群霍乱弧菌引起的新型霍乱—O<sub>139</sub>霍乱简介”、“病毒性肝炎病原学与诊断、治疗”、“病毒性肝炎研究进展”、“药物流行病学”、“内蒙古自治区鼠疫防治与研究概况”和“河北省病毒性肝炎防治与研究概况”的专题报告。代表们听后一致反映受益匪浅。本次会议共收到论文144篇，其中大会进行交流86篇。

会议期间还对河北省流行病学专业委员会进行了改选换届，共选出委员33人，常务委员12人。选举结束后，召开了常委会，选举出名誉主任委员曹维廉，主任委员刘茂松，副主任委员朱会宾、楚金贵，牟振云。

(牟振云 刘茂松 供稿)