

# 新生儿乙型肝炎疫苗免疫的远期效果考核 (11 年随访结果)

林曦敏<sup>1</sup> 徐志<sup>1</sup> 欧阳佩英<sup>1</sup> 吴维寿<sup>2</sup> 邵志萍<sup>2</sup> 应庆茹<sup>2</sup> 曹惠霖<sup>3</sup> 刘崇柏<sup>3</sup>

**【摘要】** 目的 研究新生儿乙型肝炎(乙肝)疫苗接种的远期效果和加强免疫的必要性。方法 对上海市南市区 1986 年出生时接种乙肝疫苗的儿童至少隔年随访一次, 抽血检测 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs。在第 5 年, 对同年出生但未接种过乙肝疫苗的邻近行政区儿童进行调查, 以此作为外对照计算疫苗的远期保护效果。结果 11 年 HBsAg 阳性率在 0.46% ~ 0.98% 之间, 平均 0.70% (25/3 578), 大大低于免前本底对照和外对照, 而且没有随访后时间的延长而升高的趋势。同外对照相比首针接种后 5 年的保护效果为 85.42% (95% 可信区间: 70.11% ~ 100%)。结论 新生儿首针接种后 11 年内无加强免疫的必要, 是否或何时加强, 尚需进一步随访。

**【关键词】** 乙型肝炎疫苗 随访研究 乙型肝炎表面抗原

**Long-term efficacy study of hepatitis B vaccination in newborns— results of 11 years' follow-up**  
LIN Ximin\*, XU Zhiyi, OU-YANG Peiying, et al. \* Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanghai Medical University, Shanghai 200032

**【Abstract】 Objective** To evaluate the long-term efficacy of hepatitis B (HB) vaccination in newborns and the need for a booster dose. This research is one of the longest HB vaccine follow-up studies in the world with its subjects came from a program of universal infant HB vaccination.

**Methods** Children who were born in 1986 and immunized with hepatitis B vaccine at birth were followed up at least once a year. Serum HBsAg, anti-HBc and anti-HBs were tested. At the 5<sup>th</sup> year after the first dose the prevalence of hepatitis B infection in the children in other district who were also born in 1986 and remained unvaccinated was surveyed as external controls. Random sampling was applied and the possible bias was analyzed. The trends of the positive rates of serum HBsAg, anti-HBs and anti-HBc in the immunized cohort were studied. With external control, the long-term efficacy of HB vaccination was calculated. **Results** The positive rates of HBsAg in the vaccine group from the first to eleventh year were 0.46% - 0.98% and way below than those of baseline and external control. HBsAg rates in the cohort at different ages were similar with an average of 0.70% (25/3 578). The long-term efficacy of newborn vaccination was 85.42% (95% confidant interval: 70.11% - 100%).

**Conclusions** The efficacy of HB vaccine was long-lasting and a booster dose was not necessary at least up to age 11 years.

**【Key words】** Hepatitis B vaccine Follow-up study Hepatitis B surface antigen

为评价乙肝疫苗的远期效果, 对上海市南市区 1986 年出生时接种乙肝疫苗的儿童进行了长期的随访, 并于随访第 5 年选择同一城市邻近行政区的未接种儿童为外对照进行比较。

1 上海医科大学流行病学教研室 200032

2 上海市南市区卫生防疫站

3 中国预防医学科学院病毒学研究所

对象和方法

一、研究对象:对上海市南市区 1986 年出生时接种乙肝疫苗的新生儿(下称南市区 1986 年队列)分别于 1987 年、1989 年、1991 年、1993 年、1994 年、1995 年和 1997 年进行单纯随机抽样随访,部分结果已发表<sup>[1]</sup>。1986 年该区的出生人口数为 11 746,其中有 7 470 例在出生时接种乙肝疫苗,历次随访的抽样比例在 5% 左右,11 年来共抽取 3 578 例,占总体的 47.9%。另外 1991 年还对上海市长宁区 1985~ 1989 年出生但未接种过乙肝疫苗的幼托机构的儿童,以整群随机抽样的方式进行调查,抽样例数为 1 067 例,以此作为外对照与南市区结果作比较。

对研究对象采血,检测血清乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝核心抗体(抗-HBc)和乙肝表面抗体(抗-HBs)。

二、检测方法:除初期随访部分血清的 HBsAg 指标用酶免疫法(EIA, Abbott 试剂)检测外,其余均采用放射免疫法(RIA)检测,RIA 试剂盒由北京生物制品研究所生产。HBsAg 以 S/N 值  $\geq 10$ 、抗-HBc 以抑制率  $\geq 70\%$ 、抗-HBs 以 S/N 值  $\geq 5$  作为阳性判断标准,同时对血清抗-HBs 浓度进行定量测量(单位用 mIU/ml 表示)<sup>[2]</sup>。抗-HBc 的检测从 1991 年开始。对检测出的 HBsAg 阳性或可疑阳性者和 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者血清用 Abbott 试剂复核 HBsAg。另外,对

所有 HBsAg 阳性者或可疑阳性者均于 6 个月复查一次,进一步确认其阳性情况。

三、分析方法:

1. 远期效果分析:分析免疫人群 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 阳性率随时间的变化趋势,并与本底和外对照作比较,计算疫苗的远期保护效果及 95% 可信区间。

2. 样本的可靠性分析:对南市区 1986 年队列进行的 7 次规模较大的随访中,有一部分儿童被重复抽到,这部分儿童的应答情况将关系到结果的准确性。在一些队列研究中,往往出现 HBsAg 阴性者在以后重复随访的应答率低于阳性者,导致样本 HBsAg 阳性率偏高。为检查该偏倚的存在,笔者比较两次及以上随访者(即 11 年中同一对象至少随访到两次)与一次随访者两组之间 HBsAg 和抗-HBc 阳性率的差别,分成母亲 HBsAg 阳性、阴性与未分三层,作分层卡方检验。

结 果

一、免疫人群 HBsAg 阳性率的变化趋势和疫苗远期效果:

新生儿第一针接种后 1~ 11 年间历次随访样本的 HBsAg 阳性率均在 1% 以下波动,而且各个率之间的差别无显著性意义(表 1)。随访 11 年样本的平均阳性率为 0.70% (25/3 578), 95% 可信区间为 0.43% ~ 0.97%。

表 1 随访各年的 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 阳性率

首针接种后年数	HBsAg			抗-HBc			抗-HBs			GMT(mIU/ml)
	检测数	阳性数	阳性率(%) <sup>*</sup>	检测数	阳性数	阳性率(%) <sup>**</sup>	检测数	阳性数	阳性率(%) <sup>#</sup>	
1	432	2	0.46	-	-	-	282	253	89.72	194.4
3	716	7	0.98	-	-	-	420	337	80.24	62.4
5	988	5	0.51	618	21	3.40	716	511	71.37	31.8
7	413	4	0.97	411	8	1.95	408	238	58.33	33.3
8	213	2	0.94	282	4	1.42	213	110	51.64	14.6
9	374	2	0.53	374	10	2.67	374	192	51.34	13.4
11	442	3	0.68	441	5	1.13	441	258	58.50	16.9
合计	3578	25	0.70	2126	48	2.26	2961	1890	66.22	-

\* 各率差别显著性检验: $\chi^2 = 2.43, P > 0.75$ ; \*\* 各率差别显著性检验: $\chi^2 = 7.54, P > 0.10$ ;

# 趋势检验: $\chi^2_{趋势} = 147.96, P = 0.0000$ 。

免前 1~2 岁、3~4 岁、5~6 岁和 7~9 岁儿童的 HBsAg 阳性率分别为 4.39% (4/91)、9.37% (9/96)、12.82% (5/39) 和 14.28% (8/56), 10 岁以后处于平稳状态<sup>[3]</sup>。与本底相应各年龄组比较, 新生儿免后各年的 HBsAg 阳性率下降幅度在 89%~95% 之间, 下降幅度未随免后时间的延长而减少, 经年龄标化后平均下降幅度为 93.86% (11.40% 比 0.70%)。

在外对照中, 2~6 岁儿童各年龄的 HBsAg 阳性率分别为 0.73% (1/137)、2.48% (7/282)、3.28% (6/183)、3.47% (11/317) 和 3.38% (5/148)。外对照的 HBsAg 阳性率已明显低于免前本底, 经年龄标化后其下降幅度为 72.76% (9.84% 比 2.68%)。与外对照的 5 岁儿童相比, 首针接种后 5 年的保护效果为 85.42% (95% 可信区间: 70.11%~100%)。由于外对照中 3 岁以后的 HBsAg 阳性率已趋平稳 (4、5、6 岁三率差别统计检验:  $\chi^2 = 0.01, P = 0.995$ ), 把 4~6 岁合并, 其率为 3.40%, 与南市区 1986 年队列各次随访平均的率 (0.70%) 相比, 疫苗远期保护效果为 79.41% (95% 可信区间: 52.22%~89.15%)。

二、抗-HBc 和抗-HBs 阳性率的变化趋势: 抗-HBc 阳性率除免后第 5 年为 3.40%, 其余在 1%~3% 间波动 (表 1), 各率差别亦无显著性意义, 平均为 2.26% (95% 可信区间: 1.63%~2.89%)。免后抗-HBs 阳性率从第 1 年的 89.72% 逐年下降至第 9 年的 51.34%, 第 11 年为 58.50%。免后抗体的滴度水平也呈长期下降的趋势, 首针后 8~11 年全部样本抗体的 GMT 下降到 10~20mIU/ml 之间。

三、样本的可靠性: 不管是母亲 HBsAg 阳性、阴性或是未分, 二次及以上随访者与一次随访者的 HBsAg 阳性率都非常接近, 差别无统计学意义 (表 2)。虽然母亲 HBsAg 阳性者中的抗-HBc 阳性率两者相差较大, 但经检验差别亦无统计学意义。

表 2 二次及以上与一次随访者之间的 HBsAg 和抗-HBc 阳性率的比较

母亲 HBsAg 情况	HBsAg 检测次数*		抗-HBc 检测次数**	
	≥2	1	≥2	1
未分	0.76(262)	0.67(1636)	1.91(262)	2.40(1375)
阳性	6.11(131)	7.69(13)	9.16(131)	25.00(12)
阴性	0.28(350)	0(56)	2.00(350)	3.57(56)

注: 括号外数字为阳性率(%), 括号内数字为检测例数。分层卡方检验 \*  $\chi^2_{M-H} = 0.05, P = 0.8225$ ; \*\*  $\chi^2_{M-H} = 1.34, P = 0.2468$

## 讨 论

本文结果显示新生儿首针接种后 11 年仍无加强免疫的必要, 乙肝疫苗具有良好的远期效果。各年随访的 HBsAg 阳性率均在 1% 以下波动, 没有随时间延长而上升的趋势。从免疫人群 HBsAg 阳性率的变化趋势和自然人群 HBsAg 阳性率的分布规律看<sup>[4]</sup>, 5 年以后至 11 年疫苗的保护效果应不低于首针后 5 年的, 即仍可达到 80%~90%, 与疫苗的近期效果相当<sup>[3]</sup>。与本底对照比较得到的保护效果高于与外对照比较的结果, 说明人群中还有疫苗外其它因素导致乙肝传播水平的下降。尽管如此, 从与外对照的比较中可知疫苗对免疫人群 HBsAg 阳性率的下降起重要作用。

本研究采用长宁区作为外对照是合适的。上海市除南市区外, 各区县的新生儿乙肝疫苗接种率在 1989 年还很低 (低于 20%), 至 1990 年起接种才全面展开; 而且, 外对照中接种乙肝疫苗只会低估远期效果, 不会影响本文结论。经过分析, 长期随访中对部分儿童重复抽样可能导致的应答偏倚即 HBsAg 阴性者容易失访存在的可能性很小, 样本代表性较好。

除首针后第 11 年外, 免后儿童的抗-HBs 阳性率和滴度呈随时间而下降的趋势, 但这种下降并未导致 HBsAg 或抗-HBc 阳性率的升高, 疫苗的远期效果仍与近期效果相当, 说明在选择乙肝疫苗加强免疫的时机上, 抗-HBs 仅是一个指标或间接指标<sup>[5]</sup>。

与国内外同行的研究结果相似<sup>[6,7]</sup>, 本研究显示新生儿接种乙肝疫苗具有良好的远期效果, 第一针后 11 年内无加强免疫的必要, 至于何时加强, 尚有待于进一步的随访研究。

### 参 考 文 献

- 1 徐志一, 刘崇柏, 詹天强, 等. 新生儿大规模乙型肝炎血源疫苗免疫的效果考核. 病毒学报, 1991, 增刊: 85-88.
- 2 Hollinger FB, Adam E, Heiberg D, et al. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE, eds. Viral Hepatitis. Philadelphia: Frank & Taylor Press, 1982. 451-456.

- 3 黄名军, 傅廷源, 徐志一, 等. 乙型肝炎病毒感染流行水平的调查. 上海预防医学杂志, 1989, 1: 16-17.
- 4 刘崇柏, 徐志一, 曹惠霖, 等. 乙型肝炎病毒感染血清流行病学规律的研究. 病毒学报, 1991, 增刊: 8-14.
- 5 林曦敏, 徐志一, 赵守军, 等. 乙型肝炎的控制——上海地区乙肝疫苗远期效果考核. 中华肝脏病杂志, 1997, 5: 39-41.
- 6 Coursaget P, Lebon Ueux D, Soumare M, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. J Hepatol, 1994, 21: 250-254.
- 7 Ding LM, Zhang MT, Wang YF, et al. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. Clin Infect Dis, 1993, 17: 475-479.

(收稿: 1998-11-26 修回: 1999-01-05)

## 234 例性病监测疫情分析

贾彦如<sup>1</sup> 赵兰凤<sup>2</sup> 张秀俊<sup>3</sup>

为了及时掌握榆次市的性病流行动态, 对 1997 年全年性病疫情进行了流行病学分析, 现报告如下。

一、资料分析: 资料来源于榆次市各级医疗单位性病疫情报告卡。①发病情况: 1997 年 1~12 月共计报告 234 例性病。其中梅毒 15 例, 占 6.41%, 淋病 103 例, 占 44.02%, 尖锐湿疣 81 例, 占 34.62%, 非淋菌性尿道炎 25 例, 占 10.68%, 生殖器疱疹 10 例, 占 4.27%。②人群分布: 男 179 例, 占 76.5%, 女 55 例, 占 23.5%, 男女之比为 3.36:1。③年龄: 20~49 岁组 218 例, 占 93.16%, 其他年龄组 16 例, 占 6.84%。④职业: 工人 33 例, 占 14.10%; 个体 67 例, 占 28.63%; 供销员 15 例, 占 6.41%; 农民 27 例, 占 11.54%; 司机 15 例, 占 6.41%; 无业 11 例, 占 4.70%; 干职员 32 例, 占 13.68%; 饮服员 3 例, 占 1.28%; 学生 3 例, 占 1.28%, 其他 11 例, 占 4.71%; 不详 17 例, 占 7.26%。⑤文化程度: 小学 20 例, 占 8.55%; 中学 186 例, 占 79.4%; 大专以上 9 例, 占 3.85%; 不详 19 例, 占 8.12%。⑥婚姻状况: 已婚 167 例, 占 71.37%; 未婚 52 例, 占 22.22%; 不详 15 例, 占 6.41%。⑦患者来源: 本市 178 例, 占 76.07%, 外地 33 例, 占 14.10%; 不详 23 例, 占

9.83%。⑧传染来源: 非婚性接触 182 例, 占 77.78%; 配偶 22 例, 占 9.40%; 不详 30 例, 占 12.82%。

二、流行特点: ①梅毒、淋病、尖锐湿疣、非淋菌性尿道炎和生殖器疱疹等 5 种性病均已出现, 年发病率为 46.8/10 万。淋病居首, 为 20.6/10 万, 其次为尖锐湿疣 (16.2/10 万), 非淋菌性尿道炎 (5.0/10 万), 梅毒居第 4 位 (3.0/10 万), 生殖器疱疹为 2.0/10 万。梅毒危害性最大, 目前主要流行的是一期和二期梅毒。由于早期梅毒传染性大, 如不及时治疗, 将对周围人群构成较大威胁, 将出现晚期病例, 危害家庭和社会。②职业中干部、职员病例增多, 占到了 13.68%, 对该人群应结合反腐倡廉, 加强法制和性病防治知识的宣传教育。③性接触传染占到 87.18%, 其中非婚性接触传染占 77.78%, 配偶传染占 9.40%, 这说明婚前和婚外性乱情况严重, 是造成性病传播的主要途径。

三、防治对策: ①大力开展性病防治知识的普及教育, 提高全民的防患意识, 自觉抵制不良诱惑, 洁身自爱。②严厉打击卖淫嫖娼、吸毒贩毒等丑恶活动, 以清除性病产生的温床。③加强性病防治的监督管理, 取缔游医门诊, 规范社会办医和个体行医。正规医院建议推行匿名治疗, 以消除性病患者的畏惧心态, 吸引更多的患者都能到医院来, 接受正规、合理的治疗, 达到控制性病传播的目的。

1 山西省晋中地区第一人民医院 榆次 030600

2 山西省晋华纺织厂职工医院

3 榆次市卫生防疫站

(收稿: 1998-11-23)