

注射乙肝疫苗,第 2、3 针的接种时间可参考 WHO 的指南建议,但应注意到副反应和免疫效果。

五、乙肝疫苗免疫中遇到的有关问题

1. 对乙肝疫苗接种无应答问题:在实际工作中经常遇到乙肝抗体低应答或无应答现象。目前解决抗体无应答转为阳转方面,不少单位经验为增加疫苗接种次数和剂量或改变接种疫苗种类,可诱导抗体的产生。但也有持续阴性的实例,可能由个体差异即“HLA 基因”差异所引起。值得注意的是因为变异的 HBsAg 而单克隆抗体试剂检测不出的免疫耐受状态。应检测其抗-HBc、HBV DNA 或更换试剂检测。是否存在体液免疫无应答而细胞免疫出现应答,值得研究。

2. 氢氧化铝对乙肝疫苗免疫原性的影响:小鼠(BALB/C)免疫的实验证明,铝佐剂辅助乙肝抗原诱导抗体应答,增高滴度,但在接种后 20 天内抑制细胞免疫产生,25 天后开始出现细胞免疫。新生儿是免疫接种重点。根据检测结果,HBsAg 阳性母亲的婴儿 20%~25% 血液中 HBsAg 阳性,所以强调出生后 24 h 内接种乙肝疫苗,即意味着暴露后免疫。在此种情况下往往观察到有时先出现 HBsAg,后出现

抗-HBs 或相反次序,此后两种标志同时存在,随时间迁移,血液中呈现单独 HBsAg 或抗-HBs 阳性。因此,应研究提高抗原免疫原性,特别细胞免疫的佐剂。

3. 对 HBsAg 变异株的免疫:许多人认为现行乙肝疫苗免疫失败原因是病毒宫内感染和 HBsAg“a”决定簇产生变异。英国著名专家 Zuckerman 教授认为,新一代乙肝疫苗应为以变异株为种子制备的疫苗。目前对 HBV 宫内感染认识仍有不同,但现有疫苗是否能预防变异株,关系到疫苗改进的方向,值得重视。目前也存在可关注的趋向,如基因工程疫苗在全世界普遍应用已有十多年,迄今未报告变异株的增加,现行疫苗按常规程序免疫失败很明显地与抗原类型和抗原量有关,增加抗原量或用某些表达系统的抗原可能提高免疫效果等。对现有疫苗是否能预防变异株,不仅决定于体液免疫,而且更重要的是细胞免疫。单个人体血液中的“a”决定簇不是单一野生株或变异株型,而是混杂或基因多态性的,但检测时往往仅查出优势株,所以有可能得出错误的结论,很有必要进一步研究。

(收稿日期 2004-02-26)

(本文编辑:尹廉)

北京市非新生儿乙型肝炎的疫苗预防

邢玉兰 龚晓红

我国乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染以母婴传播为主,所以乙肝疫苗预防长期以来一直以新生儿为重点。为了使绝大部分新生儿都得到乙肝疫苗接种,提高广大农村地区新生儿乙肝疫苗接种率,自 2002 年起我国已将乙肝疫苗正式纳入全国儿童计划免疫。随着新生儿乙肝疫苗策略的实施,很多地区尤其城市中儿童乙肝表面抗原(HBsAg)携带率有明显下降,但全人群 HBsAg 携带率下降不明显,急性乙肝发病率仍持续在较高水平。这表明在我国 HBV 感染除母婴传播外,确实还存在一定的水平传播,需要通过接种乙肝疫苗进行预防,北京市的情况也不例外。本文仅就非新生儿人群预防乙肝是否需要接种乙肝疫苗?哪些人需要接种乙肝疫苗?接

种乙肝疫苗后的效果如何等问题提供一些依据。

一、北京市人群 HBsAg 阳性率和 HBV 感染率的年龄分布

1992~1995 年病毒性肝炎血清流行病学调查中,北京市人群 HBsAg 阳性率和 HBV 感染率(未接种过乙肝疫苗)的年龄分布见表 1^[1]。北京市人群 HBsAg 阳性率在 1 岁组中只检出 1 例阳性者,2~4 岁未检出阳性者。5 岁组以后各组 HBsAg 阳性率逐渐升高,15~和 20~岁两个年龄组呈现一个明显的高峰,25 岁以后略有下降但保持一个相对稳定的阳性率。HBV 感染率呈现随着年龄递增而缓慢升高的趋势。50 岁以上接近 60%,比 5 岁以下儿童增长了近 1 倍。提示北京市人群 HBV 感染除母婴传播外,确实还存在一定的水平传播,需要通过非新生儿人群接种乙肝疫苗进行预防。

表 1 北京市人群 HBsAg 阳性率和 HBV 感染率的年龄分布

年龄 (岁)	HBsAg			HBV		
	检测人数	感染例数	感染率 (%)	检测人数	感染例数	感染率 (%)
1~	169	1	0.59	47	16	34.04
5~	292	7	2.40	197	51	25.89
10~	248	13	5.24	225	59	26.22
15~	130	11	8.46	121	46	38.02
20~	193	21	10.88	188	85	45.21
25~	288	11	3.82	283	120	42.40
30~	389	26	6.68	372	173	46.51
35~	344	22	6.40	333	162	48.65
40~	377	26	6.90	365	187	51.23
50~59	312	20	6.41	302	181	59.93
合计	2742	158	5.76	2433	1080	44.39

二、HBV 的传播

HBV 的传播途径主要包括母婴传播、血液传播和性传播。HBV 一般不通过消化道和日常生活接触传播。

1. HBsAg 的家庭聚集性研究:北京市在病毒性肝炎血清流行病学调查的 782 户中,发现 HBsAg 阳性 126 户,占总户数的 16.11%。HBsAg 阳性者在家庭之间分布差异有显著性(表 2)。

表 2 北京市人群中 HBsAg 在家庭中的分布

HBsAg 阳性例数	每户人口数								合计
	1	2	3	4	5	6	7	>7	
1	7	13	48	15	11	3	1	0	98
2	0	3	9	8	2	1	1	1	25
3	0	0	0	2	0	0	0	0	2
4	0	0	0	0	1	0	0	0	1
合计	7	16	57	25	14	4	2	1	126

经二项分布检验 $P < 0.01$, HBsAg 阳性具有家庭聚集性, HBsAg 阳性家庭聚集率为 22.22% (≥ 2 例阳性户/总阳性户 $\times 100\%$)。感染程度最高的是同户 5 人中有 4 例 HBsAg 阳性者。

2. HBsAg 阳性与家庭成员间的关系:表 3 显示了 28 户 2 例以上 HBsAg 阳性户中, HBsAg 阳性者之间的关系。

表 3 28 户家庭内 HBsAg 阳性者之间的关系

HBsAg 阳性者间的关系	户数	构成比 (%)
父子	3	10.71
母子	16	57.14
夫妻	3	10.71
兄弟姐妹	4	14.29
其他关系	2	7.14
合计	28	100.00

母亲阳性其子女也为阳性的占大多数 (57.14%) 表明母亲阳性是家庭聚集性的主要原

因;在父或母亲 HBsAg 阳性的 19 户中, HBsAg 阳性子女的最小年龄为 5 岁,表明 HBsAg 阳性母亲的子女如果出生时没有接种乙肝疫苗,日后还是很容易受到感染的;因此母亲在家庭内传播起主要作用。夫妻、兄弟姐妹间的水平传播也是不可忽视的。4 户兄弟姐妹同时阳性的家庭中,其父母均为阴性,很可能从家庭外引入,通过共用牙刷、剃须刀等途径,再造成兄弟姐妹间的传播。

3. 血液传播:

(1) 输血及血制品:我国对血源采取了严格的筛选和管理,但人群 HBV 感染率高达 57.6%, HBsAg 携带率高达 9.75%,而在献血时只筛查 HBsAg,未筛查抗-HBc。即使筛查抗-HBc(例如日本),再经核酸检测证明,在 6 805 010 份血清学检测阴性的样品中, HBV DNA 阳性就有 112 份。我国经聚合酶链反应(PCR)和酶切杂交,从单项抗-HBc 阳性的慢性肝炎中(8/42)无临床症状者中(2/12)检出 HBV DNA^[2]。天津和宜昌的研究资料已经证明单项抗-HBc 阳性可以引起输血后 HBV 感染和乙肝。

(2) 锐器损伤:医务人员在进外科手、注射、穿刺、采血、清洗或处理器材时,都有可能被污染有 HBV 等病毒的锐器损伤,直接将病毒刺入体内而导致感染。研究证明,由锐器损伤所引起的感染中, HCV 感染占 62%, HIV 占 3.2%, HBV 等占 34%^[3]。我国在加强医院内诊疗器械的消毒和一次性医疗器械的推广应用方面已做了不少工作,但在基层和广大农村这方面仍可能存在问题。前瞻性流行病学研究表明,注射器、穿刺针消毒后,采用严格一人一针一用一消的方法,1~2 岁儿童 HBsAg 的阳性率可以下降 50% 以上。在口腔牙钻、血液透析等方面仍存在交叉感染的危险。

(3) 共用牙刷、剃须刀等日常用具,文身、文眉和美容器具未经彻底消毒均可能造成传播。

4. 性传播:乙肝是一种性传播疾病。新婚夫妇中当一方带有 HBV 但是没有采取有效的防范措施,很可能造成传播。一方 HBsAg 阳性,与双方都是 HBV 易感者的夫妻相比,传播 HBV 的相对危险度要高。

三、北京市采取的措施和免疫效果

1. 北京地区不同时期 0~6 岁儿童 HBsAg 阳性率比较:北京市 1987 年仅对 HBsAg 阳性产妇的新生儿接种乙肝疫苗。1988 年开始对新生儿普种乙肝疫苗,6 岁以下儿童 HBsAg 阳性率在新生儿普种

前为 4.29% ,免疫初期为 3.61% ,免疫接种 5 年后 (1993 年)降至 0.41% 。6 岁以下儿童 HBsAg 阳性率至 1997 年一直保持在 0.5% 以下。不同时期 0~6 岁儿童 HBsAg 阳性率比较见表 4、5。

表 4 北京地区不同时期 0~6 岁儿童 HBsAg 阳性率比较

年龄 (岁)	HBsAg 阳性率 (%)		
	1979~1980 年	1988~1990 年	1993 年
0~2	1.11	3.10	0.25
3~6	4.70	3.72	0.73
合计	4.29*	3.61	0.41

* 原为 RPHA 检测结果,表中已用 RIA 进行了标化

表 5 北京地区不同年份儿童 HBsAg 阳性率

年份	调查区、县数	月龄	人数	抗-HBs		HBsAg	
				阳性例数	阳性率 (%)	阳性例数	阳性率 (%)
1993	18	7~72	1224	1033	84.40	5	0.41
1996	3	7~60	414	321	77.53	0	0.00
1997	3	7~60	650	493	75.85	3	0.46

2. 2001 年对 889 名 19 岁以下人群 HBV-M 的调查结果:调查表明,1~4 岁组未发现 HBsAg 携带者,其余各年龄组均有阳性者,HBsAg 携带率为 0.4%~1.4%(表 6)。本次调查 19 岁以下人群的 HBsAg 携带率为 0.8%,与 1992 年的 3.81% 结果比较下降了近 80%,差异具有显著性 ($P < 0.01$) (表 7)。

3. 卫生学校(卫校)学生 HBV 感染者 HBV-M 分布及免疫效果(表 8)^[4]:研究表明,①处于 HBV 不同感染状况的所有观察对象,免疫后均未发现有任何不良反应;②免疫前 HBsAg 和抗-HBc 同时阳性

者约占 1.37%,免疫后感染情况未见改变;③单项抗-HBc 阳性共 8 例,免疫后大部分人抗-HBs 阳转,提示接种疫苗对抗-HBs 阳转有促进作用;④单项抗-HBs 阳性共 93 例,免疫后 45 人抗-HBs 滴度上升 48 人抗-HBs 滴度未见改变,和免疫前的初始滴度有关。结论是,在青少年中进行乙肝疫苗大面积接种时,免疫前可以不进行筛查。

4. 乙肝疫苗免疫后儿童乙肝发病率逐年下降:自 1988 年开始,北京市在新生儿普种乙肝疫苗的同时,对全市学龄前儿童普遍接种乙肝疫苗。1994 年 11 月北京市开始对青少年(中、小学生)普种乙肝疫苗;并于 1990 年开始对病毒性肝炎分型报告,1990~1996 年对北京市儿童乙肝发病率调查表明^[5,6],5 岁以下儿童乙肝发病率由 1990 年的 12.56/10 万,逐年下降,至 1996 年降为 0.94/10 万,下降幅度为 92.52%;10 岁以下儿童乙肝发病率由 1990 年的 18.67/10 万降至 1996 年的 2.25/10 万,下降幅度为 87.95%。

5. 北京地区乙肝发病情况变迁:历年的疫情资料显示,采取以上措施后,儿童和青少年乙肝发病率确实有所下降,但全人群乙肝发病率并未看到明显下降,或者说下降十分缓慢。北京地区乙肝发病率年龄分布见表 9。乙肝发病主要集中在 20~49 岁,2002 年最高年龄组为 25~ 岁组,发病率为 33.37/10 万。研究证明 HBV 是临床诊断为非甲~戊型肝炎的主要病原(78.3%)^[7]。

表 6 HBV 感染标志流行率的年龄分布

年龄组 (岁)	例数	HBsAg		抗-HBs		抗-HBc		HBV		疫苗接种率 (%)
		阳性例数	流行率 (%)	阳性例数	流行率 (%)	阳性例数	流行率 (%)	阳性例数	流行率 (%)	
1~	218	0	0.0	149	68.3	6	2.8	154	70.6	95.4
5~	234	1	0.4	169	72.2	17	7.3	172	73.5	93.2
10~	215	3	1.4	157	73.0	35	16.3	167	77.7	90.7
15~19	222	3	1.4	163	73.4	49	22.1	174	78.4	68.5
合计	889	7	0.8	638	71.8	107	12.0	667	75.0	86.9

表 7 HBsAg 携带率与疫苗接种初期比较

年龄组 (岁)	1992 年			2001 年		
	检测人数	阳性例数	阳性率 (%)	检测人数	阳性例数	阳性率 (%)
1~	169	1	0.6	218	0	0.0
5~	292	7	2.4	234	1	0.4
10~	248	13	5.2	215	3	1.4
15~19	130	11	8.5	222	3	1.4
合计	839	32	3.8	889	7	0.8

注: $P < 0.01$

表 8 北京市卫校学生 HBV 感染者 HBV-M 分布及免疫后效果

抗原	感染 HBV		疫苗免疫后抗-HBs 滴度变化的人数				
	阳性例数	阳性率 (%)	阴性	阳性	上升	下降	未改变
HBsAg+抗-HBc	2	1.37	2	0	0	0	0
抗-HBs	93	63.70	0	0	45	0	48
抗-HBc+抗-HBs	43	29.45	0	0	10	0	33
抗-HBc	8	5.48	1	7	0	0	0
合计	146	100.00	3	7	55	0	81

表 9 北京地区乙肝发病率(/10 万) 年龄分布

年龄组 (岁)	1999 年		2000 年		2001 年		2002 年	
	发病 例数	发病 率	发病 例数	发病 率	发病 例数	发病 率	发病 例数	发病 率
0~	0	0.00	1	1.39	0	0.00	4	9.17
1~	8	1.18	10	1.46	3	0.43	4	1.53
5~	18	2.19	21	2.53	6	0.72	6	1.32
10~	61	10.56	28	4.82	14	2.38	15	1.78
15~	121	14.85	128	15.61	82	9.89	100	10.95
20~	242	22.36	238	21.85	174	15.80	182	24.64
25~	312	24.33	273	21.15	249	19.08	274	33.37
30~	252	21.18	296	24.72	259	21.39	214	22.08
35~	280	27.86	283	27.98	266	26.00	220	17.95
40~	188	29.09	238	36.58	222	33.74	209	17.97
45~	177	34.65	189	36.76	148	28.46	203	19.58
50~	101	16.82	116	19.19	118	19.30	129	19.66
55~	83	14.70	86	15.13	56	9.74	82	16.85
60~	81	19.48	94	22.46	79	18.66	69	12.64
65~	61	20.74	57	19.26	56	18.71	60	12.20
合计	2050	15.89	2128	16.23	1807	16.21	1855	16.43

四、需要接种乙肝疫苗的人群及实施情况

1. 处于 HBV 感染高度危险状态, 而又没有感染过 HBV 的人, 均应接种乙肝疫苗^[6] 主要包括:

(1) 全体新生儿普种乙肝疫苗, 阻断 HBV 母婴传播。

(2) 出生时未接种乙肝疫苗的婴幼儿和学龄前儿童, 最终通过常规预防接种达到预防全人群感染 HBV。

(3) 未接种过乙肝疫苗的青少年, 采取“补救”接种措施。

(4) 高危成年人中没有感染过 HBV 的人也应接种乙肝疫苗, 包括: 有职业危险的医务人员, 如传染科、口腔科、妇产科、手术室、检验科和血透析室的医务人员, 疾病预防控制人员等, 新就业的医务人员, 乙肝患者和 HBsAg 阳性者的配偶、未婚性伴侣和同家庭密切接触者; 血透析患者、器官移植前的患者、大量受血者; 经常使用血液及血液制品者; 静脉注射毒品者、男性同性恋者和多性伴者; 免疫障碍或免疫抑制剂接受者、发育障碍收容所中的患者、精神病院患者及工作人员。

(5) 成年人中没有感染过 HBV 的重点人群: 新入伍的军人、保育人员、教师、运动员、武警部队及其他集体单位中的工作人员。

五、对非新生儿乙肝疫苗预防的几点设想

1. 从必要性和易行性两方面考虑, 应首先对出生时未接种的婴幼儿和学龄前儿童接种。

2. 对未接种过乙肝疫苗的青少年(小、中、大学生) 采取普遍接种措施, 建议由卫生部与教委协调统一组织实施。

3. 由于取消强制婚前检查, 建议由卫生部与国家计生委协调统一组织实施对新婚配偶的乙肝疫苗接种。

4. 医务人员接种乙肝疫苗已经证明是必要的, 建议由卫生部统一提出要求。血透析患者、器官移植前的患者、大量受血的择期手术者, 经常使用血液及血液制品者应普遍接种乙肝疫苗。

5. 对集体单位中的易感者, 应针对不同情况进行乙肝疫苗免疫接种工作, 如饮副食行业、餐饮业、公共场所娱乐和服务行业从业人员等的易感者, 接种后可在几年内免去体检时 HBsAg 的检查。

6. 广泛开展乙肝预防的宣传教育, 无症状 HBsAg 携带者除了不能献血、不能当保育员、参军和从事接触直接入口食品的工作以外, 可以享受和其他人一样的入托、入学和就业的权利, 在这方面不应有任何歧视。

参 考 文 献

- 1 孙伟东, 邢玉兰, 边新玲, 等. 北京市病毒性肝炎血清流行病学调查. 中国病毒性肝炎血清流行病学调查. 下卷. 北京: 科学技术文献出版社, 1999. 1-12.
- 2 吕凌, 姚集鲁, 彭文伟. 聚合酶链反应技术结合酶切杂交研究单项抗-HBc 阳性者的 HBV 感染. 中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9: 318-321.
- 3 李锡金, 刘景汉. 血液传播性肝炎的医院内感染及其消毒. 中国输血杂志, 1999, 12: 205-206.
- 4 靳维声, 邢玉兰, 陈铁珊, 等. 重组酵母乙肝疫苗免疫效果研究. 中华微生物学和免疫学杂志, 1998, 18: 324-326.
- 5 邢玉兰, 龚晓红, 张秀春, 等. 北京市乙肝疫苗预防策略的实施情况. 首都预防医学, 1999, 1: 9-12.
- 6 邢玉兰, 龚晓红, 张秀春, 等. 乙型肝炎疫苗研究进展. 中华医学会第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文汇编. 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、中华医学会肝病分会, 西安, 2000. 17-22.
- 7 何忠平, 庄辉, 宋淑静, 等. 临床诊断为非甲~戊型肝炎患者的病原学研究. 中华实验和临床病毒学杂志, 2002, 16: 7-10.

(收稿日期 2004-01-17)

(本文编辑: 尹廉)