

广州市20~59岁人群乙型肝炎疫苗接种状况及其疫苗保护效果分析

梁建华 王鸣 刘建华 蔡衍珊 许建雄

【摘要】 目的 了解广州市非新生儿人群乙型肝炎(乙肝)疫苗(HepB)接种状况并评价其保护效果。方法 在广州市12个区、县级市按照多阶段分层整群抽样法,以家庭为单位对20~59岁人群进行横断面调查,并检测HBsAg、抗-HBs;对HepB接种史及主要乙肝感染危险因素进行问卷调查,采用抽样权重评估20~59岁人群HepB接种率,HBsAg、抗-HBs流行率。通过病例对照研究,评价疫苗保护效果。结果 广州市20~59岁人群有HepB接种史为24.71%(95%CI: 20.86%~28.56%),HBsAg流行率14.91%(95%CI: 12.73%~17.08%),其中有HepB接种史人群HBsAg流行率为8.52%,无接种史人群HBsAg流行率为18.15%。对HBsAg阳性及阴性者进行病例对照研究,结果显示HepB对各年龄组HBV感染都有保护作用,总保护率为62.6%。结论 非新生儿人群接种HepB对乙肝病毒感染有一定的保护效果。

【关键词】 乙型肝炎疫苗;效果;病例对照研究

Study on the immunization coverage and effects of hepatitis B vaccine in the 20-59 years-old population in Guangzhou city LIANG Jian-hua, WANG Ming, LIU Jian-hua, CAI Yan-shan, XU Jian-xiong. Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510080, China
Corresponding author: WANG Ming, Email: wangming@gzcdc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To study the immunization coverage and immune effects of hepatitis B vaccine (HepB) among people who were immunized later than at birth in Guangzhou city. **Methods** A multistage randomized cluster sampling was used and the subjects were at age 20 to 59 years old, from the families of twelve districts in Guangzhou. Cross sectional analysis was carried out. Every study subject's HepB immunization history and main risk were investigated through questionnaire. Venous blood samples were collected and then tested for HBsAg and anti-HBs by means of ELISA. The immunization coverage rate of HepB, prevalence rates of HBsAg and anti-HBs among every age group were evaluated by sampling weights. The protective efficacy of the people with immunization of HepB was assessed by case-control study. **Results** The overall immunization rate of HepB was 24.71% (95% CI: 20.86%-28.56%) in the 20-59 age group. HBsAg prevalence rate was 14.91% (95% CI: 12.73%-17.08%), and 8.52% in vaccinated group while 18.15% in the non-vaccinated group. Results from case-control study showed that HepB had good protective efficacy to HBV in people of 20-59 years old. The protective rate of HepB against HBV was 62.6%. **Conclusion** Vaccinating HepB on people after the neonatal period also non-nowborn could provide good immune effect to HBV.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Efficacy; Case-control study

随着免疫规划工作发展,广州市新生儿乙型肝炎(乙肝)疫苗接种率已达到95%以上,儿童乙型肝炎病毒(HBV)感染率大幅度下降。但对于在20世纪80年代末期开始推行新生儿乙肝疫苗(HepB)接种前已出生人群,其接种HepB基本上都不是在新生儿期,该人群现在都是20岁以上成年人。由于非新生儿人群的HepB接种并未纳入规范管理,人群免疫状况与效果不清楚。为了解非新生儿人群HepB免疫

状况,本研究于2008年对广州市20~59岁人群进行了乙肝血清流行病学调查及HepB保护效果评价。

对象与方法

1. 研究方法:采用分层二阶段整群随机抽样横断面调查方法,第一阶段以广州市12个行政区划分12层,每层以容量概率(PPS)随机抽取居委会/行政村。第二阶段在已抽取的居委会/行政村根据户籍资料随机抽取一定数目的住户,对所抽住户20~59岁本市户籍人口进行调查。经知情同意后,对所有被抽取的对象均采集静脉血样本4 ml,分离血清存

储待检;同时,进行HepB免疫史及主要乙肝感染危险因素问卷调查。

(1)HepB接种史调查:因为成年人缺乏接种资料管理,只要明确答复曾接种HepB就视为有接种史。

(2)HepB保护效果病例对照研究:以血清样本检测HBsAg(+)对象作为病例组,HBsAg(-)对象作为对照组,进行疫苗效力分析。对象选取原则是明确是否接种过HepB(接种史不详剔除)、自诉既往HBsAg阴性或不详(剔除已知HBsAg阳性对象,因这类对象不接种HepB,会产生HBsAg阳性者接种率低导致疫苗保护率偏倚)。

2.血清学检测及结果判断:采用上海科华生物技术有限公司的酶联免疫测定(EIA)试剂进行HBV血清标志物的检测。HBV血清学标志物判断标准:HBsAg S/N值≥2为阳性,对HBsAg单独阳性以及HBsAg和表面抗体(抗-HBs)同时阳性的对象用放射免疫(RIA)试剂确认;抗-HBs≥10 mIU/ml判定为阳性。

3.统计学分析:使用EpiData 3.1软件建立数据库,数据二次录入并按事先拟定的清理方案进行清理,确保数据准确可靠。使用抽样权重加权估计HepB接种率和HBV感染标志物流行率,抽样权重和人口学调整权重的构建方法参阅相关文献^[1,2]。使用泰勒级数线性法估计率的方差,构建率的95%CI,并以此进行假设检验。采用SAS 9.2统计软件分析数据^[3]。病例对照研究用SPSS 11.5统计软件进行数据处理,疫苗保护率(VE)%=(1-OR)×100%^[4]。

结 果

1. HepB接种情况:共调查20~59岁人群2034人,其中1305人对是否接种过HepB给予明确应答,这部分人中有HepB接种史426人,根据抽样权重加权估计接种率为40.24%(95%CI:34.56%~45.91%);若把对HepB接种史表示不详列为无接种,则接种率仅为24.71%(95%CI:20.86%~28.56%)。除40~岁与50~59岁组外,两种统计法都显示各年龄组接种率95%CI不重叠,表明两两比较差异有统计学意义,年龄越大,接种率越低(表1)。

2. HBV感染情况:广州市20~59岁人群HBsAg流行率为14.91%(95%CI:12.73%~17.08%),各年龄组人群HBsAg流行率差异无统计学意义(Rao-Scott $\chi^2=4.707, P>0.05$);抗-HBs流行率63.65%(95%CI:60.01%~67.28%),各年龄组人群流行率差异无统计学意义(Rao-Scott $\chi^2=6.771, P>0.05$)。有HepB接种史人群HBsAg流行率为8.52%,无接种史

表1 广州市各年龄组人群HepB接种情况调查

年龄(岁)	调查人数	接种史		接种情况			
		明确人数	接种人数	接种率1(%)	95%CI	接种率2(%)	95%CI
20~	302	186	113	64.09	55.81~72.38	37.08	29.78~44.38
30~	691	430	171	40.85	33.01~48.39	24.62	19.46~29.78
40~	619	398	96	23.54	17.72~29.35	15.10	11.14~19.06
50~59	422	291	46	17.07	11.20~22.94	11.54	7.59~15.50
合计	2034	1305	426	40.24	34.56~45.91	24.71	20.86~28.56

注:接种率1:对不详不作统计,即接种史明确人数为分母;接种率2:把不详作为未接种,即调查人数为分母

人群HBsAg流行率为18.15%(95%CI显示差异有统计学意义)。各年龄组人群曾接种疫苗者HBsAg流行率均较未种疫苗人群低(95%CI显示只有40~49岁组差异有统计学意义),抗-HBs都较未接种疫苗者高(95%CI显示差异均有统计学意义)。见表2。

3. 疫苗保护效果评价:

(1)不同年龄组HepB保护效果病例对照研究:接种HepB为暴露因素,病例组接种率为16.67%,对照组接种率为34.83%,两者差异有统计学意义($\chi^2=18.369, P=0.000$),病例组与对照组暴露比值比(OR值)为0.374(95%CI:0.235~0.595),各年龄组OR值均<1,除50~59岁组外P值均<0.05,说明接种疫苗与HBsAg阳性负关联。此外,各年龄组OR值差异均有统计学意义($\chi^2=20.539, P=0.000$)。通过OR值计算疫苗保护率,除30~39岁组外,各年龄组疫苗保护率均达到60%以上,总的保护率为62.6%(95%CI:40.5%~76.5%)。见表3。分别对接种疫苗组、未接种疫苗组以年龄为暴露因素进行病例对照研究,接种疫苗组OR值为2.477(95%CI:0.826~7.431; $\chi^2=2.786, P>0.05$);未接种疫苗组OR值为1.105(95%CI:0.738~1.655; $\chi^2=0.236, P>0.05$),即排除接种疫苗影响后,以年龄为暴露因素,OR值没有统计学意义。

(2)不同接种率水平地区HepB保护效果病例对照研究:按HepB接种率不同,把各区、县级市分为三个水平层次地区,按地区分别对接种疫苗暴露因素进行成组病例对照研究。表4显示,随着接种率水平递增,即接种疫苗的暴露水平越高,OR值越小,但HepB接种率<20%,OR值没有统计学意义。各暴露水平OR值比较差异有统计学意义($\chi^2=15.170, P=0.000$);结果表明接种水平与HBsAg阳性率存在剂量-反应效应。由于各年龄组疫苗接种率不同,而年龄为暴露因素疾病相对危险度差异无统计学意义,表明不同接种率水平是造成不同年龄组接种HepB与HBsAg阳性OR值有显著差异的混杂因素,

表2 广州市20~59岁各年龄组不同HepB接种史人群HBV标志物流行率

年龄(岁)	HBV标志物	人数	阳性数	流行率(%)	95%CI
有免疫史					
20~	HBsAg	113	10	8.93	3.25~14.60
	抗-HBs		87	73.36	64.63~82.10
30~	HBsAg	171	16	10.27	5.59~14.95
	抗-HBs		133	74.72	66.70~82.74
40~	HBsAg	96	5	4.53	0.47~8.60
	抗-HBs		71	74.13	62.55~85.70
50~59	HBsAg	46	2	5.56	0.00~13.55
	抗-HBs		34	75.22	63.12~87.31
计	HBsAg	426	33	8.52	5.23~11.81
	抗-HBs		325	74.01	69.07~78.95
无免疫史					
20~	HBsAg	73	16	25.00	13.11~36.89
	抗-HBs		45	57.75	43.92~71.57
30~	HBsAg	259	44	18.83	13.10~24.56
	抗-HBs		165	62.51	56.25~68.77
40~	HBsAg	302	42	17.44	11.75~23.12
	抗-HBs		167	53.08	44.40~61.77
50~59	HBsAg	245	30	12.44	6.46~17.46
	抗-HBs		143	55.51	47.61~63.42
计	HBsAg	879	142	18.15	14.19~22.11
	抗-HBs		520	57.30	52.19~62.42
免疫史不详					
20~	HBsAg	116	23	20.92	12.32~29.52
	抗-HBs		76	60.34	50.65~70.04
30~	HBsAg	260	37	14.59	10.02~19.17
	抗-HBs		170	66.37	60.49~72.25
40~	HBsAg	221	29	11.78	7.30~16.26
	抗-HBs		139	63.68	56.69~70.66
50~59	HBsAg	129	15	11.96	6.46~17.46
	抗-HBs		81	60.70	52.55~68.85
计	HBsAg	726	104	15.97	12.37~19.57
	抗-HBs		466	62.98	58.26~67.69
合计					
20~	HBsAg	302	49	17.32	12.36~22.28
	抗-HBs		208	64.63	57.50~71.76
30~	HBsAg	691	97	15.00	11.93~18.07
	抗-HBs		469	67.14	63.70~70.60
40~	HBsAg	619	86	13.46	9.94~16.98
	抗-HBs		377	60.06	54.96~65.15
50~59	HBsAg	422	47	11.44	7.91~14.98
	抗-HBs		259	59.45	54.15~64.75
计	HBsAg	2034	279	14.91	12.73~17.08
	抗-HBs		1313	63.65	60.01~67.28

若各年龄组接种水平一致就不存在显著差异,而且,表3所显示50~59岁接种疫苗OR值没有统计学意义,是由于该年龄组接种率<20%所致。

讨 论

广州市开展HepB接种工作20多年以来与全国一样,工作重点主要放在阻断乙肝母婴传播上,对于大年龄组人群尤其成年人HepB接种没有引起足够关注,包括接种水平、免疫效果及对HBV水平传播保护效价一直没有开展系统研究。本研究通过对实施

新生儿HepB接种前出生的20~59岁人群调查,希望初步了解广州市户籍人口中除新生儿外其他年龄人群接种HepB状况及对HBV水平传播阻断意义。由于本次调查是横断面调查,有些信息获取属于回顾性,研究的深度和精度受到一定的限制及影响,如接种疫苗年龄、接种与调查的时间间隔、HepB种类、接种剂量、接种剂次、病例HBV感染时间(接种疫苗前或后)都难以准确掌握,因此,在研究疫苗保护效果采取病例对照研究方法,尽量把影响降低。

本研究显示,20~59岁本市户籍人群有HepB接种史仅为24.71%,处于低水平,而且年龄越大接种率越低。但血清学调查结果显示,接种疫苗对HBV感染有一定保护效果,有接种史人群HBsAg流行率为8.52%,显著低于无接种史人群18.15%。我国台湾一项调查也显示,在全台湾实施HepB接种计划前出生的7岁以下儿童,接种疫苗也能显著减少HBV水平传播^[5]。本调查所进行的病例对照研究也表明非新生儿包括成年人接种HepB是有效果的,曾接种HepB的20~59岁人群,HBsAg携带率比无接种史人群下降62.6%。美国疾病预防控制中心(CDC)在血透患者中也有类似研究,曾建议对慢性肾病血透患者接种HepB;然而,自1982—1996年,大约20万(36%)的美国血透患者接种了疫苗。美国CDC于1995年开展病例对照研究评价疫苗保护效果,抽取111例HBsAg阳性血透患者作为病例组与12500例HBsAg阴性血透患者作为对照组,按不同类别社区血透中心进行分层调查,结果显示HBV感染的风险降低了70%(调整OR=0.30,95%CI:0.18~0.50)^[6],结果与本调查相近。意大利学者也曾开展对儿童青少年1型糖尿病患者中接种重组乙肝疫苗免疫效果评价,认为糖尿病患者接种HepB后,可长期维持免疫保护效果^[7]。表明除新生儿外人群(即使是患者)接种HepB对HBV感染有保护作用。国内有报道对成年人HepB免疫效果分析,成年人HepB保护率为61.49%^[8],与本次观察结果一致。本研究显示,成年人中年龄对疫苗保护效果影响不大,与王春俭和李东升^[9]报道相似。武桂英等^[10]用Meta分析法综合分析10篇论文,成年人接种HepB后抗-HBs阳转率男性为69.05%、女性为76.54%,也与本研究结果相近。综合本研究及国内外有关研究结果,大年龄组人群HepB免疫控制HBV感染会有一定的效果。但通过HepB控制非新生儿人群HBV感染,接种率很重要,本调查所见,20%以下接种率对人群乙肝控制无意义,接种率达到20%以上,随着接

表3 广州市20~59岁不同年龄HepB保护效果病例对照研究

年龄(岁)	分组	已接种	未接种	合计	接种率(%)	OR值(95%CI)	P值	保护率(%)
20~	HBsAg+	7	12	19	36.84	0.323(0.120~0.866)	<0.05	67.7
	HBsAg-	103	57	160	64.38			
	合计	110	69	179	61.45			
30~	HBsAg+	12	33	45	26.67	0.502(0.251~1.005)	<0.05	49.8
	HBsAg-	152	210	362	41.99			
	合计	164	243	407	40.29			
40~	HBsAg+	3	44	47	6.38	0.188(0.057~0.622)	<0.01	81.2
	HBsAg-	89	246	335	26.57			
	合计	92	290	382	24.08			
50~59	HBsAg+	1	26	27	3.70	0.186(0.025~1.408)	>0.05	81.4
	HBsAg-	44	215	259	16.99			
	合计	45	241	286	15.73			
合计	HBsAg+	23	115	138	16.67	0.374(0.235~0.595)	0.000	62.6
	HBsAg-	388	726	1114	34.83			
	合计	411	841	1252	32.83			

注:合计保护率95%CI为40.5%~76.5%

表4 广州市不同接种率水平地区HepB保护效果病例对照研究

接种率水平(%)	分组	已接种	未接种	合计	接种率(%)	OR值(95%CI)	P值
0~	HBsAg+	5	32	37	13.51	1.013(0.365~2.810)	0.811
	HBsAg-	29	188	217	13.36		
	合计	34	220	254	13.39		
20~	HBsAg+	12	62	74	16.22	0.362(0.191~0.686)	0.001
	HBsAg-	224	419	643	34.84		
	合计	236	481	717	32.91		
40~60	HBsAg+	6	21	27	22.22	0.252(0.098~0.645)	0.002
	HBsAg-	135	119	254	53.15		
	合计	141	140	281	50.18		

种率递增,疾病相对危险度递减。

但是,年龄因素影响HepB免疫效果报道不少。Fisman等^[11]Meta分析显示,30岁以上人群接种HepB无免疫应答风险增加(RR=1.76)。要提高大年龄组人群免疫效果,应增大接种剂量^[12]。对无应答者,改用另一种HepB进行间隔1个月的2针次接种,有70%原无应答者抗-HBs阳转^[13]。本调查成年人接种剂量主要按常规剂量,部分对象可能没有完成全程免疫,若按上述文献调整免疫方法,HepB保护效果可能比现调查结果更好。

此外,有调查显示^[14],儿童接种HepB后18年,抗-HBs将会明显下降甚至消失,应考虑加强免疫。一些职业暴露或家庭暴露人群是HBV感染高危人群,有报道家庭密切接触者中有HBsAg阳性,其HBV感染风险高(OR=7.26),建议应积极接种HepB^[15]。这些研究都提示成年人HepB免疫的重要性。

目前,广州市在国家部署下已启动15岁以下人群HepB查漏补种工作,但要进一步控制乙肝,15~59岁人群也不能忽视。我们在同期开展的对新生儿接种HepB效果评价发现,即使母亲HBsAg阴性,其新生儿按程序接种HepB,该人群在10岁后HBsAg阳性率还是逐渐增大,表明单靠HepB阻断乙肝母婴传播不能完全控制乙肝,大年龄组人群水平传播已逐渐成为重要传播方式。台湾一项10

年研究,每年对同一年龄队列人群乙肝肝感染情况调查,开展HepB接种后,可减少传染源,即使没有接种疫苗的人群,也会降低HBV感染率^[16]。因此,推行大年龄组人群接种HepB,除提供有效保护外可以大量减少传染源,HBV水平传播强度也将随之降低。

参 考 文 献

- [1] Lohr SL. Sampling: design and analysis. Duxbury Press, 1999.
- [2] Liu JH, Jin SG. Estimation of population quantities and their variances in complex sample survey. Chin J Health Stat, 2008, 25(4): 377-379. (in Chinese)
- [3] SAS Institute Inc. SAS/STAT®9.2 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2008.
- [4] Ze WY. Expanded programme on immunization. 2nd ed. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Literature Publishing House, 2001: 312-317. (in Chinese)
- [5] Lin HH, Lin SS, Chiang YM, et al. Trend of hepatitis B virus infection in freshmen classes at two high schools in Hualien, Taiwan from 1991 to 1999. J Med Virol, 2002, 67(4): 472-476.
- [6] Miller ER, Alter MJ, Tokars JL. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 1999, 33(2): 356-360.
- [7] Marseglia G, Alibrandi A, d'Annunzio G, et al. Long term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. Vaccine, 2000, 19(7-8): 680-683.
- [8] Jiang DY, Liu AZ. Influence on HBV vaccination on adults HBV serum markers. Pract Prev Med, 2005, 12(4): 764-766. (in Chinese)
- [9] Wang CJ, Li DS. A study on the effectiveness of hepatitis B vaccine among the vaccinated population. Chin J Epidemiol, 1998, 19(1): 43-46. (in Chinese)
- [10] Wu GY, Zhao XP, Zhao NQ. Meta-analysis of the immunization with hepatitis B gene vaccine on adults and vaccination necessity of adult. Chin J Health Statistics, 2005, 22(6): 359-361. (in Chinese)
- [11] Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis, 2002, 35(11): 1368-1375.
- [12] Rendi-Wagner P, Kundli M, Stemmerger H, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: cinoarature evaluation of multicenter travel-clinic based experience. Vaccine, 2001, 19(1): 2055-2060.
- [13] Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, et al. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. BMJ, 1997, 314(7077): 329-333.
- [14] Su FH, Chen JD, Cheng SH, et al. Waning-off effect of serum hepatitis B surface antibody amongst Taiwanese university students: 18 years post-implementation of Taiwan's national hepatitis B vaccination programme. J Viral Hepat, 2008, 15(1): 14-19.
- [15] Chang HC, Yen CJ, Lee YC, et al. Seroprevalence of hepatitis B viral markers among freshmen—20 years after mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. J Formos Med Assoc, 2007, 106(7): 513-519.
- [16] Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med, 2001, 135(9): 796-800.

(收稿日期:2010-07-20)
(本文编辑:尹廉)