

血源性乙肝疫苗远期免疫效果研究

李燕婷¹, 黎健¹, 周建军², 沈福杰², 汤显³, 周杭娟³, 吴寰宇¹, 任宏¹, 施阳¹

摘要: [目的] 通过评价新生儿血源性乙肝疫苗免疫后的远期保护效果, 为进一步完善乙肝免疫预防策略提供依据。

[方法] 采用三层抽样方法, 从上海市 2 个区 1986—1996 年出生的有全程血源性乙肝疫苗接种史的人群中抽取 2 692 人作为调查对象, 按免疫后不同时间分 11 个组, 进行问卷调查, 并采集静脉血进行乙肝表面抗体 (anti-HBs) 定量、乙肝表面抗原 (HBsAg) 与乙肝核心抗体 (anti-HBc) 检测。[结果] HBsAg 阳性率平均为 1.75%, 未见随年龄增加而上升的趋势。anti-HBc 阳性率平均为 3.64%, 呈随年龄增长而上升趋势。anti-HBs 阳性率平均为 40.16%; 18 岁以下青少年 anti-HBs 阳性率随年龄增长而下降, 19 岁以上者 anti-HBs 阳性率随年龄增长而上升。15~19 岁组人群 anti-HBs 阴性率最高 (66.80%)。多因素分析显示母亲孕期乙肝 e 抗原 (HBeAg) 阳性、家庭成员 HBsAg 阳性、男性、年龄增大是青少年感染乙肝的危险因素。[结论] 血源性乙肝疫苗具有较持久的保护效果。建议开展 15 岁以上人群的定期随访, 对 anti-HBs 阴性者需加强免疫。

关键词: 乙型肝炎; 血源性乙肝疫苗; 远期效果

Study on the Long-term Effectiveness of Plasma-derived Hepatitis B Vaccine Immunization LI Yan-ting¹, LI Jian¹, ZHOU Jian-jun², SHEN Fu-jie², TANG Xian³, ZHOU Hang-juan³, WU Huan-yu¹, REN Hong¹, SHI Yang¹ (1. Department of Acute Infectious Disease Control and Prevention, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200036, China; 2. Department of Infectious Disease Control and Prevention, Huangpu District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200011, China; 3. Department of Infectious Disease Control and Prevention, Hongkou District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200082, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the long-term protective effectiveness of plasma-derived hepatitis B vaccine on neonates, and to provide scientific basis for perfecting the hepatitis B immunization strategy. [Methods] Using a three tier sampling strategy, 2 692 adolescents born in 1986-1996 in 6 neighborhoods of 2 districts, who were vaccinated with 3 dosages of plasma-derived hepatitis B vaccines after birth, were selected as subjects of the study. They were divided into 11 groups according to the calendar year of vaccinating time. Questionnaires were made and blood samples were collected to test hepatitis B surface antibody (anti-HBs), hepatitis B surface antigen (HbsAg) and hepatitis B core antibody (anti-HBc). [Results] The average positive rate of HBsAg was 1.75% and did not show an uptrend with the increasing of age. The average positive rate of anti-HBc was 3.64%, and showed a rising tendency along with the increasing of age. The average positive rate of anti-HBs was 40.16%, and that of the adolescents below 18 years old decreased along with the increasing of age; however, that of the adolescents above 19 increased along with the increasing of age. The negative rate of anti-HBs of the 15-19-year olds was the highest (66.80%). The multivariate logistic regression showed that being infected with hepatitis B e antigen (HBeAg) during pregnancy, family members of HBsAg carrier, gender, and age were the risk factors of hepatitis B virus infection of adolescents. [Conclusion] Plasma-derived hepatitis B vaccine has persistent protective effects. It is suggested that the follow-up of people above 15 years old should be strengthened, and people with negative anti-HBs should accept the booster immunization in addition.

Key Words: hepatitis B; plasma-derived hepatitis B vaccine; long-term effectiveness of immunization

上海市于 1986 年开展新生儿血源性乙肝疫苗免疫的区域性接种试点, 是我国最早参加乙肝疫苗接种的试点省级行政区之一。1992 年起上海在全市范围全面开展新生儿乙肝疫苗的

接种, 1997 年开始全部改为重组酵母乙肝疫苗。很多研究表明血源性乙肝疫苗免疫后安全性和免疫效果良好, 免疫后 16~19 年的保护性抗体水平为 30%~38%^[1-3]; 迄今, 上海市首批接受血源性乙肝疫苗免疫的新生儿免疫时间已长达 23 年, 为评价上海市血源性乙肝疫苗的免疫持久性和保护效果, 本研究拟对新生儿血液性乙肝疫苗免疫后远期效果 (13~23 年) 进行考察, 并为进一步完善我国乙肝免疫预防策略提供科学依据。

[基金项目] 国家“十一五”科技重大专项 (编号: 2008ZX10002-001)

[作者简介] 李燕婷 (1953—), 女, 学士, 主任医师; 研究方向: 急性传染病预防控制; E-mail: ylti@scdc.sh.cn

[作者单位] 1. 上海市疾病预防控制中心急性传染病防治科, 上海 200036; 2. 黄浦区疾病预防控制中心传染病防治科, 上海 200011; 3. 虹口区疾病预防控制中心传染病防治科, 上海 200082

1 材料与方法

1.1 调查样本

采用三层抽样: 第一层抽样框为全市 19 个区(县), 采用单纯随机方法抽取黄浦区和虹口区; 第二层抽样框为这 2 个区的全部 14 个街道, 每个区各单纯随机抽取 3 个街道; 第三层抽样框为这 6 个街道社区卫生服务中心计划免疫登记册中登记的 1986—1996 年出生(共 11 个年龄组)的上海市户籍、有全程血源性乙肝疫苗(原卫生部上海生物制品研究所生产)接种史(按 0、1、6 个月的免疫程序接种)的青少年, 从各年龄组对象中各单纯随机抽取约 40 人作为调查样本, 实际调查 2 692 人。

1.2 调查方法

由上海市疾病预防控制中心培训现场调查人员, 于 2009 年 8—11 月, 使用统一的调查表对研究对象进行现场问卷调查, 调查内容包括基本情况、乙肝疫苗接种史、乙肝患病史、家族病史、个人生活行为史等。同时采集血液标本 5 mL, 分离血清于 -20℃ 保存, 送中国疾病预防控制中心病毒所检测。研究对象均签署知情同意书。

1.3 实验室检测

应用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody, anti-HBc)。应用微粒子酶免疫测定法(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)进行乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, anti-HBs)定量检测。检测试剂为 HBsAg 和 anti-HBc 诊断试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司)和 anti-HBs 诊断试剂盒(美国 Abbot 公司)。检测仪器为全自动酶免疫分析仪(COBAS CORE II 型, 美国 Abbot

公司)和免疫发光检测仪(ARCHITECT-i2000 型, 美国 Abbot 公司)。阳性判定标准: 先用 ELISA 初筛, 阳性者用雅培试剂复核。HBsAg 的 S(样本)/N(阴性对照)值 > 2.0 为 HBsAg 阳性, anti-HBc 的 S/N 值 < 1 为 anti-HBc 阳性。anti-HBs 浓度 > 10 IU/L 时, 判为阳性; < 10 IU/L 为阴性, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染判定标准为 HBsAg 或 anti-HBc 阳性。

1.4 资料分析

采用 Epidata 3.1 软件建立调查数据库, 以双人双录入方法进行数据录入与核对, 使用 SPSS 13.0 软件进行数据统计分析。分析方法: 血清学指标的变化趋势采用趋势 χ^2 检验, 血清学指标的组间差别采用 Pearson χ^2 检验, 对可能导致儿童 HBV 感染的相关因素, 采用多因素 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HBsAg 和 anti-HBc 阳性率及变化趋势

对 2 692 名样本对象的检测结果表明, HBsAg 阳性 47 人, 平均阳性率为 1.75%。由表 1 可见, 除免疫后 15、17 和 22 年的调查对象 HBsAg 阳性率稍高外, 其他各组均在 1% 左右, 未见随年龄增长而上升趋势(趋势 $\chi^2=1.557$, $P=0.212$)。anti-HBc 阳性 98 人, 平均阳性率为 3.64%, 各年龄组 anti-HBc 阳性率呈随年龄增长而上升的趋势(趋势 $\chi^2=31.330$, $P<0.001$)。与 1992 年上海市肝炎血清流行病学调查的 HBsAg 阳性率(6.78%)相比, 血源性乙肝疫苗的保护性效果为 74.19%(Pearson $\chi^2=65.907$, $P<0.001$)。

表 1 新生儿血源性乙肝疫苗免疫后 13~23 年 HBsAg、anti-HBc 和 anti-HBs 阳性率

Table 1 Positive rate of HBsAg, anti-HBc and anti-HBs in neonates vaccinated with plasma-derived hepatitis B vaccine after 13-23 years

出生年 Year of birth	免疫后年数 Years after immunization	人数 Number	HBsAg 阳性 Positive of HBsAg		anti-HBc 阳性 Positive of anti-HBc		anti-HBs 阳性 Positive of anti-HBs	
			人数 Number	百分率(%) Rate	人数 Number	百分率(%) Rate	人数 Number	百分率(%) Rate
1996	13	326	0	0.00	2	0.61	168	51.53
1995	14	261	2	0.77	4	1.53	97	37.16
1994	15	271	12	4.43	8	2.95	105	38.75
1993	16	270	4	1.48	3	1.11	90	33.33
1992	17	261	7	2.68	8	3.07	84	32.18
1991	18	207	2	0.97	9	4.35	59	28.50
1990	19	220	2	0.91	17	7.73	70	31.82
1989	20	215	3	1.40	7	3.26	85	39.53
1988	21	217	3	1.38	7	3.23	94	43.32
1987	22	223	8	3.59	14	6.28	103	46.19
1986	23	221	4	1.81	19	8.60	126	57.01
合计(Total)	—	2 692	47	1.75	98	3.64	1 081	40.16

2.2 anti-HBs 水平和抗体几何平均浓度(geometric mean concentration, GMC)水平

免疫人群的 anti-HBs 平均阳性率为 40.16%。由表 1 可见, 18 岁以下青少年的 anti-HBs 阳性率随年龄增长呈下降趋势(趋势 $\chi^2=32.391$, $P<0.001$), 而 19 岁以上人群 anti-HBs 阳性率随年龄增长而上升(趋势 $\chi^2=29.124$, $P<0.001$)。

根据免疫人群不同年龄段的差异, 将其分为 3 组, 3 个年龄组 anti-HBs 阳性率差别有统计学意义(Pearson $\chi^2=45.863$,

$P<0.001$)。采用 χ^2 分割法进行两两比较, 结果显示 13~14 岁和 20~23 岁二组差异无统计学意义(Pearson $\chi^2=0.299$, $P=0.591$), 然后将其合并, 与 15~19 岁组比较, 差别有统计学意义(Pearson $\chi^2=45.564$, $P<0.001$)。anti-HBs 在 10~99 IU/L 之间者的比例呈随年龄增长而下降的趋势(趋势 $\chi^2=10.927$, $P=0.001$)。anti-HBs > 1 000 IU/L 者的比例随年龄的增加而呈上升趋势(趋势 $\chi^2=60.747$, $P<0.001$), 但总人数较少, 见表 2。

表 2 新生儿血源乙肝疫苗免疫后不同年龄组 anti-HBs 定量水平

Table 2 Quantitative level of anti-HBs for subjects of different age groups vaccinated with plasma-derived hepatitis B vaccine in neonates

年龄组 Age group	人数 Number	anti-HBs 阳性 anti-HBs positive		< 10IU/L		10~99IU/L		100~999IU/L		> 1 000 IU/L	
		人数 Number	百分率(%) Rate	人数 Number	百分率(%) Rate	人数 Number	百分率(%) Rate	人数 Number	百分率(%) Rate	人数 Number	百分率(%) Rate
13~14	587	265	45.14	322	54.86	195	33.22	61	10.39	9	1.53
15~19	1 229	408	33.20	821	66.80	309	25.14	74	6.02	25	2.04
20~23	876	408	46.58	468	53.42	217	24.77	110	12.56	81	9.25
合计(Total)	2 692	1 081	40.16	1 611	59.84	721	26.78	245	9.10	115	4.28

对血源性乙肝疫苗免疫后不同年数的青少年 anti-HBs 的 GMC 变化分析显示,免疫后 13~18 年, GMC 基本维持在 42~58 IU/L 的水平上,自免疫后 19 年开始 GMC 逐渐上升,至免疫后 22 年升至最高,达 168.21 IU/L; anti-HBs 阳性率的情况与 GMC 水平基本类似,见图 1。经调查,有 75 人自行加强过一针乙肝疫苗,占全部观察对象的 2.79%。

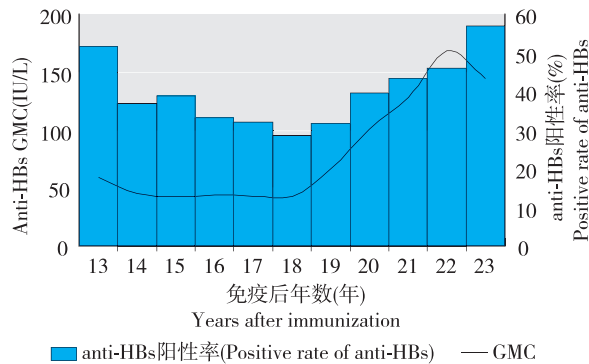


图 1 免疫 13~23 年 anti-HBs GMC 的变化情况

Table 1 Change of anti-HBs GMC 13-23 years later after immunization

2.3 乙肝感染的影响因素分析

以免疫后 13~23 年的 HBV 感染者为研究对象,采用 logistic 回归分析探讨 HBV 感染的危险因素。纳入的研究因素及赋值见表 3。拟合向后逐步 logistic 回归模型,规定 $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=$

表 3 多因素 logistic 回归分析研究因素及赋值说明

Table 3 Variable and valuation for multifactorial logistic analysis

因素 Factors	变量名 Variable	赋值 Valuation
性别 Gender	X_1	1=男(Male), 2=女(Female)
年龄 Age	X_2	数值变量(Numerical variable)
家庭是否有乙肝患者 Whether has hepatitis B patient in family	X_3	1=是(Yes), 2=否(No)
家庭是否有 HBsAg 感染者 Whether has HBsAg carrier in family	X_4	1=是(Yes), 2=否(No)
母亲怀孕时是否感染 HBsAg Whether mother being infected with HBsAg during pregnancy	X_5	1=是(Yes), 2=否(No)
母亲怀孕时是否感染 HBeAg Whether mother being infected with HBeAg during pregnancy	X_6	1=是(Yes), 2=否(No)
是否共用剃须刀 Whether share razor with others	X_7	1=是(Yes), 2=否(No)
HBV 感染 HBV infection	Y	1=是(Yes), 2=否(No)

0.10。从表 4 可见,在控制潜在混杂因素的影响后,性别、年龄、家庭成员中有无 HBsAg 感染者和母亲怀孕时 HBeAg 状况等 4 个因素进入了 logistic 模型,认为以上 4 个因素对于青少年感染 HBV 的影响有统计学意义。母亲孕期乙肝 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性的青少年感染 HBV 的可能性是母亲孕期 HBeAg 阴性者的 3.280 倍;家庭成员中有 HBsAg 感染者的青少年感染 HBV 的可能性是家庭成员中无 HBsAg 感染者的 2.261 倍;男性感染 HBV 的可能性是女性的 1.701 倍;年龄每增加 1 岁,青少年感染 HBV 的可能性增加到 1.134 倍。模型 $\chi^2=44.220$, $P<0.001$ 。

表 4 青少年 HBV 感染危险因素的多因素 logistic 回归结果

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors relevant to

HBV infection in adolescents

变量名 Variables	b	S_b	Wald χ^2	P	调整后的 OR(95%CI) Adjusted OR(95%CI)
X_1	0.531	0.192	7.662	0.006	1.701(1.167~2.480)
X_2	0.126	0.030	17.305	<0.001	1.134(1.070~1.203)
X_4	0.816	0.349	5.460	0.019	2.261(1.141~4.481)
X_6	1.188	0.571	4.328	0.037	3.280(1.071~10.044)
常数项 Constant	0.664	1.169	0.322	0.570	1.942

3 讨论

上海市自 1986 年起对新生儿进行血源性乙肝疫苗接种试点以来,乙肝疫苗的接种率一直保持在很高水平,根据 1992—2004 年的抽查结果,上海市新生儿 24h 平均接种及时率为 98.5%,1 岁以内新生儿乙肝疫苗全程平均接种率为 99.6%,全程平均接种及时率为 95.6%^[4]。血源性乙肝疫苗的持久性观察效果达 18 年^[3]。本次研究表明 1986—1996 年出生时接种血源性乙肝疫苗(即免疫后 13~23 年)人群的 anti-HBs 平均阳性率为 40.16%。免疫后 18 岁以下人群的 anti-HBs 阳性率随年龄增长逐渐下降, anti-HBs GMC 以较低水平(>10~99 IU/L)为主;而 19 岁以上人群的 anti-HBs 阳性率随年龄增长逐渐上升。上海市至今未对 1986 年出生时接种血源性乙肝疫苗的人群进行加强免疫。本研究显示,观察对象中自行加强乙肝疫苗的仅为 2.79%,对 anti-HBs 阳性率的变化产生的影响很小。有研究报道乙肝疫苗免疫后,体内除具有特异性体液免疫回忆反应,还存在细胞免疫反应^[5]。故认为虽然免疫后 20 岁以下的 anti-HBs 阳性率和 GMC 较低,但该人群随年龄增长接触外界机会增加,一旦受到乙肝病毒感染,即可使机体激发回忆反应,使 20 岁以上组 anti-HBs

阳性率和 GMC 出现上升。

免疫后 13~23 年人群 HBsAg 阳性率平均为 1.75%，15、17 和 22 岁年龄组 HBsAg 阳性率高于其他年龄组，但整体未见随年龄增加而上升的趋势。anti-HBe 阳性率为 3.64%，有随年龄增长上升的趋势。对免疫人群中 HBV 感染危险因素的多因素 logistic 回归分析提示，母亲孕期 HBeAg 阳性，家庭成员中有 HBsAg 感染者和男性，以及年龄增大这 4 个因素对于青少年感染 HBV 的影响有统计学意义。有报道 HBsAg 和 HBeAg 双阳性孕妇的子代约 85%~90% 可进展为 HBV 感染者^[6]。本研究表明母亲孕期 HBeAg 阳性的青少年感染 HBV 的可能性是母亲孕期 HBeAg 阴性者的 3.280 倍，说明母亲孕期 HBeAg 阳性者的后代更易于感染 HBV。家庭成员中有 HBsAg 感染者的青少年感染 HBV 的可能性是家庭成员中无 HBsAg 感染者的 2.261 倍，提示家庭密切生活接触可能是 HBV 感染的危险因素之一。

上海市自 1990 年起实施病毒性肝炎进行病原学分型报告，1991 年 0~24 岁年龄组人群的乙肝发病率为 6.57/10 万，2009 年同年龄段人群的乙肝发病率为 2.28/10 万，较 1991 年下降了 65.30%。2009 年与 1991 年相比，10~14 岁、15~19 岁和 20~24 岁 3 个年龄段人群乙肝发病率的降幅分别为 60.58%、75.62% 和 71.29%。对本次观察地区的乙肝发病情况分析表明，1991 年乙肝发病率为 9.33/10 万^[7]，2009 年降至 3.58/10 万，降幅为 61.63%。然而上海市 25 岁以上年龄组人群的乙肝发病率没有下降，2009 年发病率为 12.23/10 万，较 1991 年上升 16.70%^[7]。

对于乙肝疫苗加强免疫的策略，目前没有规范。本研究显示，15~19 岁组的 anti-HBs 阴性率 (<10 IU/L) 高于 13~14 岁组和 20~23 岁组。本课题组曾对乙肝表面抗体衰减者进行细胞免疫状态分析，乙肝表面抗体衰减者清除 HBV 的特异性细胞免疫可能和体液免疫一样均处于弱化状态^[8]。HBV 感染危险因素的分析也显示，年龄每增加 1 岁，青少年感染 HBV 的可能性

增加 1.134 倍，提示随着免疫时间的延长，保护性抗体水平可能会自然减弱，因此暴露于 HBV 而感染的机会逐渐增大。建议开展 15 岁以上人群的定期随访，对 anti-HBs 阴性者可进行乙肝疫苗的加强免疫，以减少乙型肝炎的感染。

参考文献：

- [1] 徐志一, 曹惠霖, 刘崇柏. 婴儿接种乙型肝炎疫苗后远期效果的定群研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9(1): 13-16.
- [2] 马景臣, 刘洪斌, 张英林, 等. 农村新生儿乙型肝炎疫苗普种后 14 年免疫效果考核[J]. 中国计划免疫, 2002, 8(4): 181-184.
- [3] 吴维寿, 孙超美, 姜铭波, 等. 乙型肝炎免疫预防持续效果探讨(18 年随访结果)[J]. 中国计划免疫, 2005, 11(3): 204-207.
- [4] 李燕婷, 张爱香, 吴寰宇, 等. 上海市乙型肝炎疫苗免疫接种工作回顾[J]. 上海预防医学杂志, 2005, 17(9): 427-428.
- [5] YUEN MF, WONG DK, ZHENG BJ, et al. Difference in T helper responses during hepatitis flares in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive patients with genotypes B and C: implication for early HBeAg seroconversion[J]. J Viral Hepat, 2007, 14(4): 269-275.
- [6] MAST EE, MARGOLIS HS, FIORE AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents[J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-16): 1-31.
- [7] 戴志澄, 祁国明. 中国病毒性肝炎血清流行病学调查[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1996: 13-19.
- [8] 任宏, 李燕婷, 吴寰宇, 等. 乙肝表面抗体衰减人群细胞免疫状态和影响因素分析[J]. 上海预防医学杂志, 2010, 22(3): 121-123.

(收稿日期: 2011-01-14)

(英文编审: 薛寿征; 编辑: 王晓宇; 校对: 丁瑾瑜)

【告知栏】

《第五届环境与职业医学国际学术研讨会论文集》(英文版) 被 CPCI 收录

由上海市疾病预防控制中心、上海市预防医学研究院、《环境与职业医学》杂志主办,《环境与职业医学》编辑部编辑的《Proceedings of the 5th International Academic Conference on Environmental and Occupational Medicine, 2010》(Apr.7—10, 2010, Dujiangyan, China)(《第五届环境与职业医学国际学术研讨会论文集》, 2010 年 4 月 7—10 日, 中国都江堰)经国际检索系统咨询部推荐, 日前已被美国《会议录引文索引》Conference Proceedings Citation Index-Science, CPCI-S 全文收录(共 181 篇论文)。

CPCI 数据库是内容最全面、覆盖学科最广泛的学术会议数据库, 收录了 1990 年以来超过 11 万个重要的国际会议, 内容覆盖 256 个学科。分为两个版本: Science & Technology(科学与技术), 即 CPCI-S(原 ISTP); Social Sciences & Humanities(社会科学及人文), 即 CPCI-SSH(原 ISSHP)。该数据库为世界四大著名检索工具之一。

论文集目前尚有少量库存, 有意购买者请与本刊编辑部联系(论文集成本定价 120 元, 邮费自理)。另外, 本编辑部可根据需要向被录入论文的作者提供 CPCI 收录证明。

联系人: 葛宏妍; 电话: 021-61957507; E-mail: jeom@sdc.sh.cn; 地址: 上海市延安西路 1326 号 22 楼《环境与职业医学》编辑部; 邮编: 200052。