

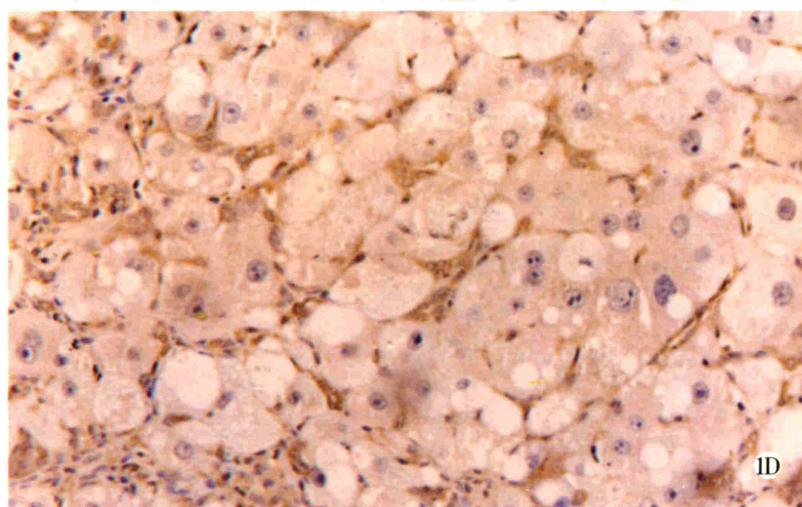
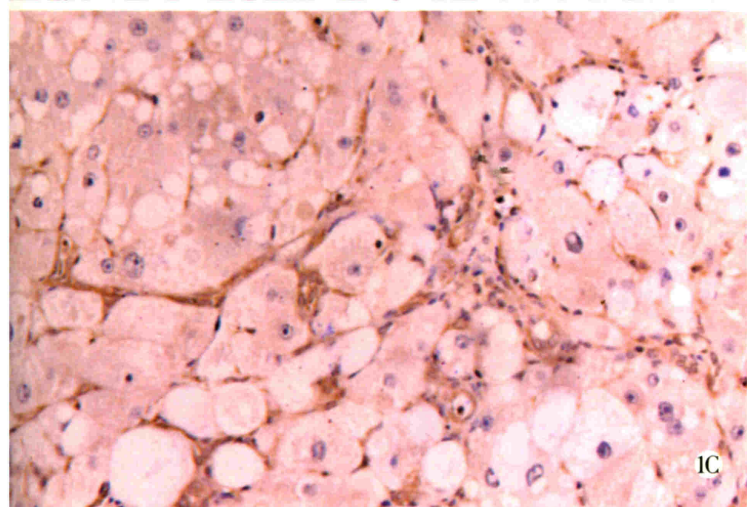
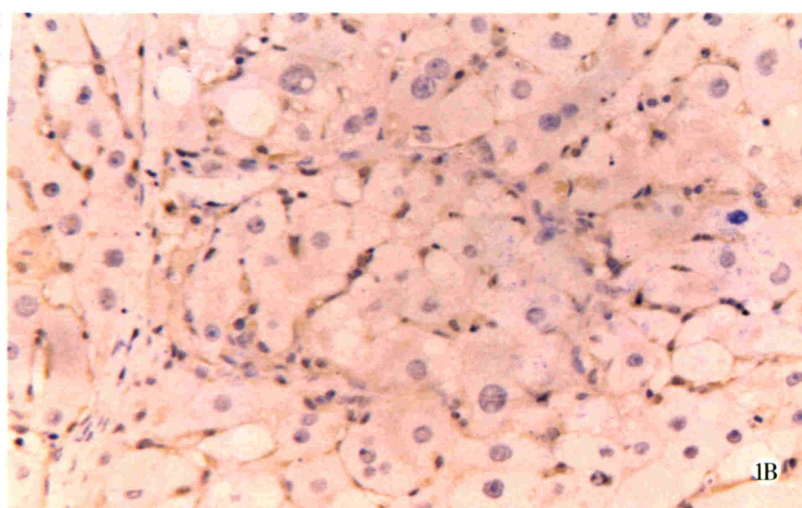
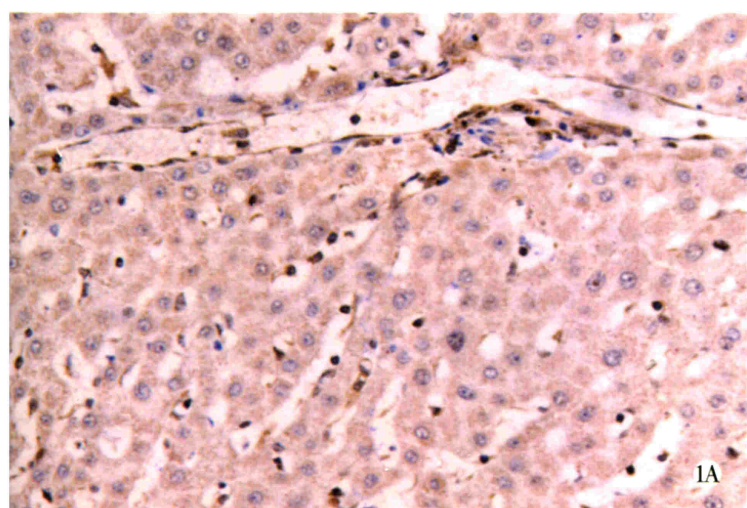
# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期

(Volume 11 Number 6)



**6/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 $IP_3$ 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基础 研究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临床 研究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴



文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名

创 刊 1993-01-15  
改 刊 1998-01-25  
出 版 2003-06-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元  
社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 张建中  
排 版 李少华  
校 对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail:wcjd@wjgnet.com  
出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话 (010)85381892  
传真 (010)85381893  
印刷 北京科信印刷厂  
发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)  
订购 全国各地邮电局  
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话:(010)85381892  
传真:(010)85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目录数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号  
82-262

国外代号  
M 4481

国内定价  
每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000050

# 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1株)大规模免疫长期效果观察

龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪萱怡

龚健,李荣成,杨进业,李艳萍,广西壮族自治区疾病预防控制中心  
广西省南宁市 530021  
徐志一,汪萱怡,复旦大学医学院流行病学教研室 上海市 200032  
江世平,罗东,柳州市柳城县卫生防疫站 广西省柳州市 545001  
陈修荣,隆安县卫生防疫站 广西省隆安县 532700  
黄贵彪,梧州市卫生防疫站 广西省梧州市 543002  
凌文武,田阳县卫生防疫站 广西省田阳县 533600  
韦光武,宁明县卫生防疫站 广西省宁明县 532500  
龚健,女,1960-02-24生,广西省贵港市人,汉族,1983年华中科技大学同济  
医学院本科毕业,副主任医师。主要从事病毒性肝炎的预防控制研究。  
国家“九五”攻关课题基金资助项目, No.96-906-03-01  
项目负责人:徐志一,200032,上海市医学院路138号,复旦大学医学院流行病  
学教研室。 xuzhiyi@plazal.snu.ac.kt  
电话:021-64039691 传真:021-64039691  
收稿日期:2002-07-04 接受日期:2002-08-09

## Long-term immunogenicity and protective efficacy of a live attenuated hepatitis A vaccine (LA-1 strain)

Jian Gong, Rong-Cheng Li, Zhi-Yi Xu, Shi-Ping Jiang, Dong Luo,  
Jin-Ye Yang, Yan-Ping Li, Xiu-Rong Chen, Gui-Biao Huang,  
Wen-Wu Ling, Guang-Wu Wei, Xuan-Yi Wang

Jian Gong, Rong-Cheng Li, Jin-Ye Yang, Yan-Ping Li, Guangxi Center  
for Disease Prevention and Control, Nanning 530021, Guangxi Zhuang  
Autonomous Region, China  
Zhi-Yi Xu, Xuan-Yi Wang, Medical College, Fudan University, Shanghai  
200032, China  
Shi-Ping Jiang, Dong Luo, Liuzhou Anti-Epidemic & Hygiene Center,  
Liuzhou 545001, Guangxi Province, China  
Xiu-Rong Chen, Long-An Anti-Epidemic and Hygiene Center, Long-  
An 532700, Guangxi Province, China  
Gui-Biao Huang, Wuzhou. Anti-Epidemic and Hygiene Center,  
Wuzhou 543002, Guangxi Province, China  
Wen-Wu Ling, Tianyang Anti-Epidemic and Hygiene Center, Tianyang,  
Guangxi Province, China  
Guang-Wu Wei, Ningming Anti-Epidemic and Hygiene Center,  
Ningming, Guangxi Province, China  
Supported by the National Ninth-Five Project Of China, No. 96-906-03-01  
Correspondence to: Prof. Zhi-Yi Xu, Medical College, Fudan University,  
138 Yixueyuan Road, Shanghai 200032, China. xuzhiyi@plazal.snu.ac.kt  
Received: 2002-07-04 Accepted: 2002-08-09

## Abstract

**AIM:** To evaluate the long-term protective efficacy following a large scale immunization with a live attenuated hepatitis A vaccine (the LA-1 strain) and immune persistence of the vaccine with different immunization schedules.

**METHODS:** A randomized controlled double-blind study was conducted in 212 985 children between 1.5 and 10 years of age from 8 counties in Guangxi province (10 0735 in vaccine group and 112 250 in control group). Vaccine group was received one dose of HAV vaccine of 10<sup>6.75</sup> TCID<sub>50</sub> (LA-1 strain, China). Surveillance of the incidence of hepatitis A in the two groups was started 1 month after vaccination. To evaluate the persistence of antibodies, 156 children of

6-9 years old with hepatitis A antibody negative were divided into 3 groups with equalities in age and sex. Group A was given one dose of the vaccine, Group B and C were immunized according to 0,6 and 0,12 schedules respectively. During follow-up of every individual, the blood specimens were collected at 6, 12, 24 and 36 months after immunization in Group A and 12, 24 and 36 months after first dose and 1 month after second dose in Group B and C. Anti-HAV levels were expressed as GMTs in mIU/ml by serial immunoglobulin dilutions (WHO standard) and HAVAB-Imx kit (Abbott Lab, USA).

**RESULTS:** During a follow-up for 36 months, 71 cases of symptomatic HAV infection were found in the control and 2 in the vaccine group (63.25/10<sup>6</sup> vs 1.99/10<sup>6</sup> respectively). The protective efficacy was estimated at 96.85 % with 95 % lower confidence limit of 92.4%. The antibody positive rate in Group A after 6-24 months was 88.6-91.4 %, the GMT was 105-106 mIU/ml, but each of those decreased to 80.0 % and 99.20 mIU/ml after 36 months. GMT reached to the top in Group B and C 1 month after the second dose, 1 024.63 mIU/ml and 3 463.21 mIU/ml respectively. But during the time from top GMT to 24<sup>th</sup> month, the GMT of Group B and C decreased rapidly to about 59.4 % and 83 % respectively, and it continually declined slowly at 36<sup>th</sup> month to 459.68 mIU/ml and 506.23 mIU/ml, which were 6 % and 15 % lower than that at 24<sup>th</sup> month. It showed that the antibody level in Group B and C after 2 doses were significantly higher than that in Group A from beginning to end, at 36<sup>th</sup> month the GMT of Group B and C were 4.6 times and 5.1 times to that of Group A, and the antibody positive rate (97 %) was higher than that of Group A (80 %) at the same time.

**CONCLUSION:** A single dose of live attenuated hepatitis A vaccine can come into being high and persistent protection against hepatitis A. Booster dose induces an immune response which persists for at least three years in 97 % of the subjects. The high GMT still present at month 36 predicts a long-term persistence of antibody.

Gong J, Li RC, Xu ZY, Jiang SP, Luo D, Yang JY, Li YP, Chen XR, Huang GB, Ling WW, Wei GW, Wang XY. Long-term immunogenicity and protective efficacy of a live attenuated hepatitis A vaccine (LA-1 strain). Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(6):693-696

## 摘要

**目的:** 观察甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1株)大规模接种的长期保护效果和不同免疫程序的免疫持久性。

**方法:** 212 985例1.5-10岁儿童随机分成疫苗组和对照组。疫苗组每人接种1针甲肝疫苗,接种1 mo后观察两组甲肝发病情况。6-9岁的甲肝抗体(抗HAV)阴性儿童156例按年龄和性别均衡分为A、B、C组, A组接种1剂疫苗, B组按0、6 mo、C组按0、12 mo程序分别接种2剂疫

苗, 然后随访各组抗 HAV 变化.

结果:甲型肝炎 3 a 累积发病率在对照组为 63.25/10 万(71/112 250), 疫苗组为 1.99/10 万(2/100 735), 保护率 96.85 % (95 %CI 下限为 92.44 %). A 组免疫后 6、12、24、36 mo 抗 HAV 阳性率分别为 91 %、89 %、89 %、80 %, 抗体几何平均滴度(GMT)分别为 106、105、106、99 mIU/ml; B 组 7、12、24、36 mo 的阳性率分别为 100 %、98 %、95 %、98 %, GMT 分别为 1204、773、489、459 mIU/ml, C 组 12、13、24、36 mo 的阳性率分别为 82 %、100 %、100 %、97 %, GMT 分别为 92、3 463、596、506 mIU/ml. B、C 组在第 36 个月的 GMT 分别是 A 组的 4.6 倍和 5.1 倍, 阳性率高于同期 A 组( $P=0.008$ ).

结论:甲肝减毒活疫苗(LA-1株)1针免疫有高而持久的保护效果和免疫原性; 2针免疫可显著提高其免疫持久性; 0、6 程序与 0、12 程序的长期免疫效果相同.

龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪萱怡. 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1株)大规模免疫长期效果观察. 世界华人消化杂志 2003;11(6):693-696

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/693.asp>

## 0 引言

我国是病毒性肝炎高流行区, 其中甲型肝炎病毒(HAV)感染居各型肝炎病毒之首<sup>[1]</sup>. 甲型肝炎(简称甲肝)是儿童肝炎和肝炎暴发流行的主要型别<sup>[2,3]</sup>, 较长时期内预防甲肝的暴发或流行任务仍十分艰巨<sup>[1]</sup>. 用甲型肝炎疫苗实施主动免疫已证明是预防和控制甲型肝炎的最有效手段<sup>[4-10]</sup>. 我国研制的甲肝减毒活疫苗 LA-1 株在滴度达到  $10^{6.75}$  TCID<sub>50</sub> 时, 经大规模人群观察, 安全性、近期免疫原性和保护效果良好, 与国外甲肝灭活疫苗近期效果相似<sup>[11]</sup>. 本文报告该疫苗在农村地区儿童中大规模接种的长期保护效果和不同免疫程序的免疫持久性, 为甲肝疫苗免疫策略的制订提供科学依据.

## 1 材料和方法

1.1 材料 广西农村人群中甲型肝炎感染率为 84 %, 感染上升速度最快年龄段在 1-5 岁. 本课题所在的 8 个县(市)甲肝年发病率 1991/1995 年 2-9 岁人群中约为 30/10 万-170/10 万, 对其中两个县 1-10 岁儿童 9 400 人免前血清学调查, 甲型肝炎易感率为 80-85 %.

### 1.2 方法

1.2.1 疫苗保护效果的研究 在柳城县和隆安县采用个体随机分组方法, 对 114 588 名 1.5-10 岁的儿童按个体出生月份单数或双数随机分成甲肝疫苗接种组(58 955 名)和对照组(55 633 名), 其中 7 316 名为经血清学筛选确定的甲肝易感(即血清抗 HAV-IgG 阴性)儿童: 接种组和对照组分别为 3 771 名和 3 545 名; 在田阳等 6 县(市)对 120 105 名 1.5-10 岁儿童不做免前筛选, 以行政村

或班级为单位, 按整群随机方法分成甲肝疫苗组(63 488 例)和对照组(56 617 例). 疫苗组每人接种 1 针甲肝疫苗. 儿童家长、现场的疫苗接种工作人员均不了解分组情况. 免后 1 mo 开始对两组的甲型肝炎发病情况随访 3 a. 凡有症状和/或体征、谷丙转氨酶(ALT)异常、抗 HAV-IgM 阳性者, 确诊为临床甲型肝炎病例.

1.2.2 不同免疫程序研究 在柳城县 1 个小学疫苗组中, 对血清抗 HAV-IgG 阴性的 156 名儿童分为 A、B、C 3 个组, 各组人数分别为 35、62、59 人, 平均年龄分别为 7.6 岁、6.6 岁、7.3 岁, 男女之比分别为 0.8:1、0.8:1、1.4:1. A 组接种 1 剂甲肝疫苗; B 组按 0、6 mo 程序, C 组按 0、12 mo 程序分别接种 2 剂甲肝疫苗. A 组于接种后 6 mo、12 mo、24 mo、36 mo, B 组和 C 组均在第 2 针接种后 1 mo、首针接种后 12 mo、24 mo、36 mo 定时随访采血, 无菌分离血清, 冻存于 -20 °C, 空运至实验室检测血清甲肝抗体(抗 HAV-IgG). 检测工作均在 2 wk 内完成. 血清一般不反复冻融, 以保证标本中抗体滴度不因反复冻融而下降.

1.3 疫苗 疫苗为卫生部长春生物制品研究所生产的甲型肝炎减毒活疫苗 LA-1 株, 每剂含量  $10^{6.75}$  TCID<sub>50</sub>. 接种部位在上臂皮下.

1.4 检测 免前用 ELISA 检测筛选抗 HAV-IgG, 试剂盒购自浙江省医科院. 免后随访血清抗 HAV-IgG 用 Abbott 公司的 IMx mEIA 试剂及相应的自动检测仪检测, 以同时检测的不同浓度 WHO 标准抗体单位制成标准曲线, 换算出每毫升血中抗体毫国际单位(mIU/ml). 疑似病例的抗 HAV-IgM 检测用上海实业科华生物技术有限公司的 ELISA 试剂盒.

## 2 结果

2.1 保护效果 观察 3 a, 在随访对象 234 693 人中, 共报告疑似病例 248 例, 经实验室确诊, 73 例为临床甲型肝炎病例. 其中对照组和疫苗组分别为 71 例和 2 例, 3 a 累积发病率分别为 63.25/10 万(71/112 250)和 1.63/10 万(2/122 443), 保护率 97.42 %, 95 %可信度下限为 93.4 %.

2.2 不同免疫程序的抗体水平 3 a 动态观察 A 组儿童在接种后 6-24 mo 的抗体阳性率和抗体几何平均滴度(GMT)基本维持在同一水平(88.6-91.4 % 和 105-106 mIU/ml), 第 36 个月时略有下降, 阳性率为 80.0 %, GMT 较第 24 个月下降 6 %, 为 99.20 mIU/ml(表 1).

表 1 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1株)1针免疫后 3 a 的抗体变化(A组)

免疫后(mo)	检测数	抗-HAV		抗-HAV GMT	
		阳性数	阳性率 %	mIU/ml	95 % CI
6	35	32	91.4	106.31	69.77-162.00
12	35	31	88.6	105.09	73.15-141.22
24	35	31	88.6	105.77	74.97-149.23
36	35	28	80.0	99.20	71.75-137.16

B组(0、6 mo 程序)和C组(0、12 mo 程序)的抗体均在第2针接种后1 mo 达到高峰, 然后各组 GMT 均呈先快后慢趋势下降, 第24个月, 分别比峰值下降了59.4%和83%,

第36个月较第24个月分别下降了6%和15%; 第36个月时B、C组的抗体水平趋于相同, 阳性率分别为97.6%和96.94%, GMT 分别为459.68 mIU/ml 和506.23 mIU/ml(表2).

表2 甲肝减毒活疫苗(LA-1株)2针免疫后3 a 的抗体变化(B组、C组)

免疫后时间(mo)	B组(0、6 mo 程序)					C组(0、12 mo 程序)				
	<i>n</i>	S	SP(%)	GMT(mIU/ml)	GMT95 %CI	<i>n</i>	S	SP(%)	GMT(mIU/ml)	GMT95 %CI
7-	55	55	100	1 204.63	876.48-1 655.65	-	-	-	-	-
12-	54	53	98.1	773.15	43.15-1 100.54	60	49	81.7	91.92	66.15-127.00
13-	-	-	-	-	-	31	31	100.0	3463.21	2561.0-4 683.26
24-	56	53	94.6	489.12	339.85-703.98	34	34	100.0	596.57	456.47-779.66
36-	41	40	97.6	459.68	306-688.86	32	31	96.9	506.23	337.15-760.11

表3 甲肝减毒活疫苗(LA-1株)不同免疫程序的抗体水平比较

		A 组	B 组	C 组
程序		1 针	2 针(0、6)	2 针(0、12)
峰值	阳性率(%)	91.4	100	100
	GMT(mIU/ml)	106.31	1 204.63	3 463.21
免后 24 mo	阳性率(%)	88.6	94.6	100.0
	GMT(mIU/ml)	105.77	489.12	596.57
免后 36 mo	阳性率(%)	80.0	97.6	96.9
	GMT(mIU/ml)	99.20	459.68	506.23

由表3可比较不同免疫程序的抗体水平. 抗体阳性率峰值在B、C组均为100%, A组高为91.4%; 在GMT峰值上, B组是A组的11.3倍, C组是A组的32.6倍、B组的2.9倍. 在第36个月, B组和C组的GMT虽然已较峰值显著下降, 但仍分别是A组的4.6倍和5.1倍, 抗体阳性率为97%左右, 也高于同期A组(80%,  $\chi^2=7.11$ ,  $P=0.008$ ).

### 3 讨论

实施甲肝疫苗接种是减少甲型肝炎发病的最有效手段<sup>[12]</sup>. 国外甲肝灭活疫苗在泰国40 119例5-15岁儿童(易感率75%, 年发病率119/10万)中以随机对照方法观察3针免疫的保护效果, 随访5-10 mo, 保护率为97%(95%CI, 87-99%)<sup>[13]</sup>; 在美国的甲型肝炎高流行区对儿童实施甲肝疫苗常规免疫6 a, 疫苗保护率为98%(95%CI, 86-100%)<sup>[14]</sup>. 国产甲肝减毒活疫苗(LA-1株)滴度为 $10^{5.5}$ TCID<sub>50</sub>时, 在广西28 679例中小学生整群随机对照观察中, 1针免疫后第3年的保护率为78.8%<sup>[15]</sup>. 由于疫苗的滴度对于疫苗的保护效果至关重要, 近年来我国规定甲肝减毒活疫苗应不低于 $10^{6.5}$ CCID<sub>50</sub><sup>[16]</sup>. 本文在234 693例儿童中观察甲肝减毒活疫苗LA-1株在滴度达到 $10^{6.75}$ TCID<sub>50</sub>后1针免疫的第3年保护率为97.42%(95%可信限下限93.4%), 显著高于滴度为 $10^{5.5}$ TCID<sub>50</sub>时的3 a保护效果<sup>[15]</sup>, 与国外的甲肝灭活疫苗的保护效果<sup>[13,14]</sup>相似.

提示该疫苗滴度达到 $10^{6.75}$ TCID<sub>50</sub>时, 可获得高而持久的保护效果.

疫苗对甲型肝炎控制的有效期限取决于疫苗所能提供的保护期限<sup>[17]</sup>, 而后者与疫苗刺激产生的抗体水平密切相关. 甲肝灭活疫苗1针免疫时, 产生的抗体水平仅能提供短时间的保护, 而2针免疫后刺激的高水平抗体水平可提供长期保护<sup>[18]</sup>. 本文中, 甲肝减毒活疫苗接种2针后, 抗体GMT峰值达到1024mIU/ml(0、6 mo 程序组)和3463mIU/ml(0、12 mo 程序组), 与国外甲肝灭活疫苗2针免疫后达到的GMT峰值相当<sup>[19-23]</sup>, 第3年仍有97%的抗体阳性率和较高水平的抗体滴度, 预示着抗体有长期存在的可能. 尽管2针免疫诱导的抗体GMT达到峰值后会有大幅度回落, 但当他降至一定水平趋于稳定时, 抗体滴度在免疫后3 a仍达到1针的5倍左右, 抗体阳性率(97%)也显著高于1针(80%). 提示2针免疫可显著提高甲肝减毒活疫苗的免疫持久性, 与国产甲肝减毒活疫苗H<sub>2</sub>株观察结果一致<sup>[24]</sup>.

甲肝减毒活疫苗以不同程序进行2针免疫后, 所诱导的抗体水平在达到峰值后都呈先快后慢地下降, 与甲肝灭活疫苗以0、6 mo和0、12 mo 程序免疫后的抗体滴度变化动态<sup>[25-29]</sup>相同. 说明虽然减毒活疫苗和灭活疫苗的免疫机制不同, 但以相同免疫程序接种后, 二者的抗体水平变化趋势是相似的. 本文中疫苗1针免疫后抗体缓慢下降趋势则与刘景晔 et al<sup>[30]</sup>在儿童中对该疫苗1针免疫后随访3 a观察到的抗体动态趋势一致.

甲肝减毒活疫苗(LA-1株)以不同程序免疫2针后, 抗体GMT峰值在0 mo、12 mo 程序组显著高于0 mo、6 mo 程序组, 与Vidor et al<sup>[31]</sup>对甲肝灭活疫苗的观察结果相同. 3 a随访结果显示, 甲肝减毒活疫苗0 mo、6 mo 程序和0 mo、12 mo 程序免疫效果是一样的. 虽然抗体滴度峰值在0 mo、12 mo 程序组(3 463mIU/ml)显著高于0 mo、6 mo 程序组(1 024 mIU/ml), 但随着免疫年限延长, 两组抗体水平趋于接近, 随访36 mo, 抗体滴度已十分接近(459.68 mIU/ml 和506.23 mIU/ml), 抗体阳



性率亦如此(97.6%和96.9%)。说明甲肝减毒活疫苗(LA-1株)以这两种免疫程序均可产生良好的长期免疫效果。

致谢:在此感谢李泰新、农艺、黄全诚、肖波、黄兆能、李可刚、莫宇文、黄月葵、韦增良、莫建军等对工作的支持和协作。

#### 4 参考文献

- 戴志澄, 祁国明. 中国病毒性肝炎 - 血清流行病学调查(上卷)1992-1995. 第1版. 北京: 科学技术文献出版社, 1997:19-35
- Poovorawan Y, Chatchatee P, Chongsrisawat V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: a global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S155-166
- Lai JY. Hepatitis A and E in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 1997;3:79-82
- Werzberger A, Mensch B, Nalin DR, Kuter BJ. Effectiveness of hepatitis A vaccine in a former frequently affected community: 9 years' followup after the monroe field trial of VAQTA(RR). *Vaccine* 2002;20:1699-1701
- Zhao Y, Meng Z, Guo J. Protective efficacy of H(2) strain live attenuated hepatitis A vaccines in an outbreak of hepatitis A. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2000;34:144-146
- Zamir C, Rishpon S, Zamir D, Leventhal A, Rimon N, Ben-Porath E. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:185-187
- Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, Moore WL Jr, Skinner JT, Williams IT, Shaw FE, Shapiro CN, Bell BP. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998;27:531-535
- Hepatitis A vaccination programs in communities with high rates of hepatitis A. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:600-603
- Kaic B, Borcic B, Ljubicic M, Brkic I, Mihaljevic I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. *Vaccine* 2001;19:3615-3619
- Irwin DJ, Millership S. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999;2:184-187
- Xu Z, Li R, Meng Z. Immunogenicity and efficacy trials of live attenuated hepatitis A vaccines. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1998;78:254-256
- Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Mmwr Recomm Rep* 1999;48(RR-12):1-37
- Bruce LI, Rapin S, Prayura K, Thanom L, Weera P, Saroj S, Tithinun S, Assad S, John WB. Field efficacy trial of inactivated hepatitis A vaccine among children in thailand (an extended abstract). *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):159
- Averhoff F, Shapiro CN, Bell BP, Hyams I, Burd L, Deladisma A, Simard EP, Nalin D, Kuter B, Ward C, Lundberg M, Smith N, Margolis HS. Control of hepatitis A through routine vaccination of children. *JAMA* 2001;286:2968-2973
- Jiang SP, Huang QC, Chen JM. A prospective epidemiological investigation on the effect of China-mode attenuated live vaccine against hepatitis A in the population of Liuzhou. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 1995;16:140-142
- 中国生物制品标准化委员会. 甲型肝炎减毒活疫苗制造及检定规程. 中国生物制品规程 2000 年版. 化学工业出版社, 2000:P187
- Totos G, Gizaris V, Papaevangelou G. Hepatitis a vaccine: persistence of antibodies 5 years after the first vaccination. *Vaccine* 1997;15:1252-1253
- Bell BP. Hepatitis A vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:165-173
- Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY. Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children: results after 5 years. *Vaccine* 1998;16:232-235
- Connor BA, Phair J, Sack D, McEniry D, Hornick R, Banerjee D, Jensen E, Kuter B. Randomized, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of vaqta or havrix after a single dose of havrix. *Clin Infect Dis* 2001;32:396-401
- Poovorawan Y, Kosuwon P, Sutra S, Theamboonlers A, Vimolket T, Safary A. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of two different dose levels of hepatitis A vaccine in healthy children and adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:111-117
- Findor JA, Canero Velasco MC, Mutti J, Safary A. Response to hepatitis A vaccine in children after a single dose with a booster administration 6 months later. *J Travel Med* 1996;3:156-159
- Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule). *Acta Trop* 1998;69:121-125
- Wang X, Ma J, Zhang Y. Primary study on immunologic effect of live attenuated hepatitis A vaccine (H(2) strain) after booster dose. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2000;21:124-127
- Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence. *J Med Virol* 2001;63:1-7
- Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, Meheus A. Safety and immunogenicity of a high-potency inactivated hepatitis A vaccine. *J Travel Med* 1996;3:83-90
- Castillo de Febres O, Chacon de Petrola M, Casanova de Escalona L, Naveda O, Naveda M, Estopinan M, Bordonnes G, Zambrano B, Garcia A, Dumas R. Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine* 1999;18:656-664
- Chan CY, Lee SD, Yu MI, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ. Long-term follow-up of hepatitis A vaccination in children. *Vaccine* 1999;17:369-372
- Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D' Hondt E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997;15:612-615
- 刘景晔, 郭建军, 王伟, 谢宝生, 李光谱, 姚为民, 刘丽莎, 王鹏赋. 甲肝减毒活疫苗(LA-1)免疫持久性观察. *中国生物制品学杂志* 1998;11:116-118
- Vidor E, Ratheau C, Briantais P, Vuillier D. Comparison of two immunization schedules with an inactivated hepatitis a vaccine (Avaxim TM). *J Travel Med* 1998;5:167-172



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

