

# 乙肝免疫过程中要注意的几个问题

陈仕珠

## ■背景资料

目前乙肝免疫接种过程中不同程度的存在影响免疫效果的问题,即未考虑到接种对象的群体化甚至个体化现象。在疫苗种类、剂量和接种方案选择上不同年龄、人群应有所异,其中短程方案适用人群范围更大,总体效果好;对联合其他疫苗免疫及加强免疫人群的时机均存在需相对具体和明确的问题。

陈仕珠,解放军第451医院感染病科 陕西省西安市 710054  
通讯作者:陈仕珠, 710054, 陕西省西安市友谊东路269号, 解放军第451医院感染病科. chenshizhu34419@126.com  
电话: 029-84734222  
收稿日期: 2006-06-17 接受日期: 2006-07-18

## 摘要

乙型肝炎病毒(HBV)疫苗问世近30 a以来,成效巨大,但因各种因素影响,不同群体和不同个体乙肝(HB)免疫的重点或迫切性及免疫效果始终存在差异,即存在HBV疫苗接种群体化甚至个体化问题。因此,在实际操作中需注意根据不同年龄、不同人群甚至不同个体选择不同接种方案 and 不同剂量;对高危等人群应采用快速接种方案,并监测其抗-HBs水平,必要时加强免疫或应用佐剂。对HBsAg阳性母亲的子女等应加大接种剂量和/或接种4针。HBV疫苗与某些其他疫苗联合或同时接种为一省时简便的方法,效果肯定。

**关键词:** 乙肝免疫; 乙肝病毒疫苗; 免疫接种; 乙型肝炎

陈仕珠. 乙肝免疫过程中要注意的几个问题. 世界华人消化杂志 2006;14(27):2718-2721  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2718.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)免疫效果受多种因素影响,每个环节,每个因素均可对接种后能否产生抗-HBs及其水平造成影响。严格意义上讲,乙肝(HB)免疫亦存在群体化甚或个体化问题,即什么类型疫苗相对适合什么样的人群;不同人群应采用不同的接种方案;相同年龄(人群)而不同人群(年龄)接种剂量亦不应完全相同;接种部位、方法的不同亦可能对抗-HBs阳转及其水平等产生影响。这些问题在实际操作中国内外已有一些具体做法,如对高危人群、HBsAg阳性母亲的子女等人群接种时已部分做到。但对大多数人甚至包括许多专业人员来说却很生疏,造成免疫效果欠佳。在HBV疫苗问世近30 a, HB免疫已扩展到社会各群体的今天,是应正式提

出接种群体或个体化的时候了。因此,有必要对HB免疫过程中需要注意的问题作一说明。

## 1 HBV疫苗

目前所用的基因重组HBV(rHBV)疫苗免疫原性好,安全可靠。总体而言,不同种类疫苗对各类人群均适用,但不同年龄间亦存在一定差别。动物实验表明,血源HBV疫苗诱导的抗体较高,其次为仓鼠卵巢细胞(CHO)疫苗,普通酵母HBV疫苗诱导抗体最低;汉逊酵母疫苗诱导抗体滴度高于普通酵母疫苗,后者在成人的抗体阳转率及几何平均滴度(GMT)明显低于儿童<sup>[1]</sup>。因此,在选择疫苗时应考虑到接种者年龄等因素。对新生儿或幼儿,几种HBV疫苗均适用;对高危人群,当选择CHO疫苗或汉逊酵母疫苗,如用普通酵母疫苗则应适当加大剂量,必要时增加接种次数(如4针)。由于酵母疫苗产量大而成本低,目前大部分rHBV疫苗为此类疫苗。近年来北京、兰州等地已生产CHO疫苗并投放市场,使CHO疫苗市场占有率有所上升。随着新一代rHBV疫苗的相继问世,疫苗的免疫原性和反应原性提高,接种成功率将增加。

## 2 接种方案

世界卫生组织(WHO)推荐的mo 0, 1, 6方案为早期提出用于新生儿的经典方案。经20多年的实践,该方案的局限性逐渐显现出来。由于HBV传播和被感染的个体有一定差异和家族集聚性,因此,HBV感染对象依其感染机会、易感性和感染后造成传播可能性的大小分为普通人群、重点人群和高危人群,此外还有部分有别于上述人群的特殊人群(见本期其他文章)。因此,近年来因应不同人群的免疫需要而出现了不同于经典方案的mo 0, 1, 4; mo 0, 1, 3; mo 0, 1, 2<sup>[2]</sup>及d 0, 7, 21<sup>[3-4]</sup>和d 0, 7, 14方案。如何选择接种方案?迄今为止尚无统一要求,一般来说,接种方便、副反应少、经济、效果好的方案即为该人群或个体要选择接种方案。然而许多卫生防疫和临床医护人员只知道mo 0, 1, 6方案,故无从选择。

表 1 不同接种程序特点比较

	mo 0, 1, 6	mo 0, 1, 4	mo 0, 1, 3	mo 0, 1, 2	d 0, 7, 21	d 0, 7, 14
间隔时间	长	较长	中	较短	短	短
完成接种率	低	较低	中	较高	高	高
及时接种率	低	较低	中	较高	高	高
抗体阳转率	晚	较晚	中	较早	早	早
达GMT峰值	晚	较晚	中	较早	早	早
适用人群	普通	普通	普通、 重点	普通、 重点	普通、重点、 高危、特殊	普通、重点、 高危、特殊

## ■应用要点

本文所讨论的问题将使人们对目前我国乃至世界HB免疫有一较系统的认识,并在实际操作中加以甄别和应用.如不同人群不能一成不变的应用同一种方案,同一种剂量和相同的加强免疫时机.

比较而言,短程序方案因间隔时间短,易于记忆和掌握,对接种者和实施者均较方便,且接种后抗-HBs出现早,阳转率及GMT高.其机制可能与免疫记忆和每次出现免疫反应的时间与再次接触抗原间隔时间越短相对越明显、越强烈的免疫现象有关.具体来说,对普通人群,mo 0, 1, 6方案就免疫效果而言应可选用.对重点人群,mo 0, 1, 6方案亦可用,但以mo 0, 1, 3或更短程序方案较为合适.对高危人群,在时间上应越快越好,故以mo 0, 1, 2及更短程序的d 0, 7, 21和d 0, 7, 14为好.对部分特殊人群如很快将出发执行特殊任务(维和、抢险、军事行动等)而需紧急免疫的军人、武警等人员,则以d 0, 7, 21及d 0, 7, 14方案为好,可达到紧急免疫(last minute immunisation)<sup>[5]</sup>的目的(表1).短程序方案首针接种后1 mo抗-HBs阳转率及GMT即接近峰值,GMT与mo 0, 1, 6等方案接近甚或高于后者<sup>[4]</sup>;GMT下降稍早于长程序方案,但在时间上与程序时间差基本一致<sup>[4]</sup>.

**2.1 剂量** 关于接种剂量,大多数国家和地区比较统一,但有些国家和地区因受疫苗来源和经济条件的制约而采用小剂量(2-5  $\mu\text{g}$ )皮下(sc)或肌肉注射(im).有些HBV疫苗说明书上亦标注5  $\mu\text{g}$ 而未限定年龄或人群,对成功免疫造成一定影响.对一般人群WHO推荐每针剂量为20  $\mu\text{g}$ .对高危新生儿,我国卫生部2005年制订的慢性乙型肝炎防治指南<sup>[5]</sup>指明接种剂量为10  $\mu\text{g}$ 重组酵母或20  $\mu\text{g}$  CHO HBV疫苗,成人建议接种20  $\mu\text{g}$ ,与WHO的推荐剂量吻合.实践已证实接种后抗-HBs阳转率及GMT与疫苗剂量有关,剂量低,即使能诱导抗-HBs阳转,但GMT低,衰减快,不能达到长期有效保护作用,尤其是那些对HBV疫苗反应较差的人群如免疫功能较低下的血透、感染HIV或丙型肝炎病毒等患者或携带者<sup>[6-9]</sup>.对这类人群不少学者采用更大剂量(30-40  $\mu\text{g}$ )HBV疫苗<sup>[10]</sup>.对HBsAg阳性母亲的新

生儿,每针20  $\mu\text{g}$ ,年长儿和成人可增加到30  $\mu\text{g}$ /针或40  $\mu\text{g}$ /针.对按mo 0, 1, 6方案接种常规剂量无或弱反应者,儿童不低于20  $\mu\text{g}$ /针,成人不低于30  $\mu\text{g}$ /针<sup>[11]</sup>,同时改用快程序接种方案,可提高抗-HBs阳转率及GMT水平.

**2.2 接种方法** 目前绝大多数国家和地区均采用上臂三角肌(im(新生儿除外)),只要操作无误或注射准确,效果肯定,但要注意进针务必达肌肉内,否则过浅注入皮下脂层,使疫苗被分解破坏而达不到免疫效果,反而引起局部肿胀.除三角肌im外,有些学者采用低剂量sc,其优点为用量小、经济、可缓解因缺苗而不能实施免疫的困难,但其缺点除前述产生抗-HBs水平低等外,副反应如注射部位疼痛红肿等发生率较三角肌im显著为高<sup>[12]</sup>.因此,在疫苗来源和经济不是主要制约因素时,不推荐低剂量sc HBV疫苗.我国目前各种HBV疫苗来源丰富,价廉质优(与发达国家相若)且安全,故不必在剂量上过于节俭.

**2.3 联合免疫问题** 既往接种HBV疫苗几均为单独进行,且需排除诸多因素.近年来许多有价值的研究结果部分打消了以往缺乏经验的顾虑.接种HBV疫苗同时接种其他疫苗即为其中之一.国内外学者<sup>[13-14]</sup>首先将甲、乙肝病疫苗同时不同部位接种后两者均出现相应的特异性抗各自疫苗抗原的抗体,阳转率及GMT不低甚至还高于分别单独接种HBV疫苗的对照组.Cheng *et al*<sup>[15-17]</sup>将HBV疫苗与其他6种疫苗同时接种亦收到类似效果.表明联合多种疫苗接种不但不会出现彼此免疫干扰,而且由于节省了时间,简化了分别接种的繁琐程序,既方便接种者也方便了卫生防疫人员的操作,对像我国这样一个人口众多的大国无疑是一便利之事,只要疫苗来源充裕和操作无误,可推广应用.

### 3 加强免疫及应用免疫调节剂

关于接种HBV疫苗后有抗体应答者抗体维持保

# ■名词解释

加强免疫: 指为避免由接种HBV疫苗所诱导的无保护作用的低水平抗体或因抗体随时间延长而衰减到不能有效保护机体不被HBV感染所作的追加或再次免疫。

护时间, 各家报道因观察随访时间不同而多有不同, 从5-18 a不等, 抗体产生后随时间延长而逐渐衰减, 平均年衰减率为4%。卫生部制订的慢性乙型肝炎防治指南认为一般至少可持续12 a是比较适中的。这里有3个问题需要指出: (1)抗体保护时间是指接种者群体或整体而言, 而非指具体个人, 不同个体差异可能会很大(从无应答-弱应答-相对低水平应答-高GMT应答), 弱应答者抗体数月后即消失, 而强应答则可有效保护长达近20 a。所以必须考虑到接种的群体化甚至个体化, 不能一概而论; (2)加强免疫问题, 对一般人群来说, 有效保护抗体减少或消失不等于加强免疫, 当然, 也不等于不加强免疫。众多研究表明<sup>[18-19]</sup>接种HBV疫苗并产生保护性抗-HBs者, 即便抗体消失机体仍保留很强的记忆反应, 此时即便感染HBV, 亦是短暂的, 机体将很快清除HBV并产生抗-HBs, 不主张对这类人群加强免疫。国内亦有不少学者赞同这种看法<sup>[20]</sup>; (3)国人与西方(尤其是欧美)人对HBV的易感性及对HBV疫苗的反应性有一定差别。在讨论或看待这些问题时应参考该种因素。然而何时、何种情况(人群)应该加强免疫, 目前(包括WHO等)尚无统一而具体的意见。人们比较认可的有下列几种: (1)高危人群完成接种后虽出现抗-HBs阳转, 但水平临近阈值下限, 其家族成员中有对HBV疫苗无反应者, 可对其抗-HBs监测, 如抗-HBs小于10 IU/L, 可予加强免疫。对HBsAg及HBeAg阳性母亲的子女等则必须加强接种, 以避免抗-HBs消失后被感染; (2)完成全程接种后弱反应者可予加强免疫<sup>[21]</sup>, 对无反应者可采用倍量接种(4针方案), 必要时予免疫激动剂以提高免疫应答反应。由于我国HBV感染率高, 携带HBV或HBsAg阳性者众多, 因此在疫苗的安全性良好和无其他条件限制的情况下, 加强免疫对象(条件)可适当放宽。关于应用佐剂和免疫调节剂问题, 一般佐剂如铝在疫苗生产过程中即已加入, 这里所指主要是额外加入新的用以增强对HBV疫苗免疫应答的制剂如HB-As04疫苗<sup>[22]</sup>, HB-脱氧核苷酸(ODN)疫苗<sup>[23-24]</sup>以及与疫苗同时应用的粒细胞集落刺激因子等。对此类疫苗效果许多研究结果均予肯定<sup>[20]</sup>。由于这类制剂价格昂贵, 且接种后副反应较大, 除非必要且条件许可, 一般常规HB免疫接种普通HBV疫苗即可。

## 4 参考文献

1 李河民, 梁争论, 张华远. 关于乙型肝炎疫苗免疫原性

的评价. 中华流行病学杂志 2004; 25: 378-381

- 2 Chowdhury A, Santra A, Habibullah CM, Khan AA, Karunakaramaiah J, Kishore TS, Raju AV, Lahiri S. Immune response to an indigenously developed r-hepatitis B vaccine in mixed population: study of an accelerated vaccination schedule. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1037-1039
- 3 Wright NM, Campbell TL, Tompkins CN. Comparison of conventional and accelerated hepatitis B immunisation schedules for homeless drug users. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 324-326
- 4 Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, Sanger R. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002; 20: 1157-1162
- 5 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志 2005; 23: 421-431
- 6 Kayatas M. Levamisole treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 492-496
- 7 Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1053-1062
- 8 Ristola MA, Vuola JM, Valle M, von Reyn CF. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine* 2004; 23: 205-209
- 9 Chlabicz S, Grzeszczuk A, Lapinski TW. Hepatitis B vaccine immunogenicity in patients with chronic HCV infection at one year follow-up: the effect of interferon-alpha therapy. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR379-383
- 10 Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23: 2902-2908
- 11 邱景邦, 王华, 张蔡斌, 郁莹莹, 卫建红. HBV携带者母亲所生婴儿乙肝病毒疫苗接种效果观察. 中国妇幼保健 2005; 20: 386
- 12 Joshi N, Kumar A, Raghu MB, Bhave S, Arulprakash R, Bhusari P, Rao R. Immunogenicity and safety of hepatitis B vaccine (Shanvac-B) using a novel pre-filled single use injection device Uniject in Indian subjects. *Indian J Med Sci* 2004; 58: 472-477
- 13 赵玉良, 陈玉国, 李军, 韩革新, 田茶, 梁金龙, 李国, 王志国, 朱永贵, 田志年, 张华远, 万宗举, 梁争论, 毕胜利. 倍尔来福™甲、乙型肝炎联合疫苗安全性和免疫原性研究. 中华流行病学杂志 2004; 25: 470-473
- 14 Rieger MA, Hofmann F, Michaelis M. Simultaneous vaccination against hepatitis A and B: results of an open, randomized study from the occupational health point of view. *Int J Occup Med Environ Health* 2004; 17: 379-391
- 15 Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 685-692
- 16 Usonis V, Meriste S, Bakasenas V, Lutsar I, Collard F, Stoffel M, Tornieporth N. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-

- mumps-rubella or a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in infants aged 12-18 months. *Vaccine* 2005; 23: 2602-2606
- 17 Guptan RC, Thakur V, Safary A, Sarin SK. Immunogenicity and reactogenicity of a combined high dose hepatitis A and hepatitis B vaccine, compared to that of Twinrix in healthy Indian children. *Vaccine* 2002; 20: 2102-2106
- 18 Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10: 1-6
- 19 Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 793-795
- 20 Siegrist CA, Pihlgren M, Tougne C, Efler SM, Morris ML, AlAdhami MJ, Cameron DW, Cooper CL, Heathcote J, Davis HL, Lambert PH. Co-administration of CpG oligonucleotides enhances the late affinity maturation process of human anti-hepatitis B vaccine response. *Vaccine* 2004; 23: 615-622
- 21 Boot HJ, Vermeer-de Bondt PE, Kimman TG. Protection of children born to hepatitis-B-infected mothers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 1816-1818
- 22 Boland G, Beran J, Lievens M, Sasadeusz J, Denticio P, Nothdurft H, Zuckerman JN, Genton B, Steffen R, Loutan L, Van Hattum J, Stoffel M. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine* 2004; 23: 316-320
- 23 Elias F, Flo J, Rodriguez JM, De Nichilo A, Lopez RA, Zorzopulos J, Nagle C, Lahoz M, Montaner A. PyNTTTTGT prototype oligonucleotide IMT504 is a potent adjuvant for the recombinant hepatitis B vaccine that enhances the Th1 response. *Vaccine* 2005; 23: 3597-3603
- 24 吴晓娟, 赵大鹏, 冷梅, 刘丹, 戚凤春, 汪春义, 王佳凤, 岳丹, 王华, 齐影, 付学奇. CpG-ODN对乙肝核酸疫苗及重组疫苗免疫效果的影响. *中国生物制品学杂志* 2005; 18: 232-235

#### ■同行评价

本文重点阐述了接种乙肝病毒疫苗过程中的注意事项, 内容较为新颖全面, 基本反映了目前临床上使用疫苗的一些注意问题, 有可读性, 也有临床指导意义。

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

#### • 消息 •

### 2006中国结直肠肛门外科学术会议通知

**本刊讯** 为了加强与世界同行的交流与接轨, 将我国直肠肛门外科的专利化发展到一个新的台阶, 由“中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组”、“中国抗癌协会大肠癌专业委员会”、“中国中医药学会肛肠分会”和“中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会”共同主办的“2006中国结直肠肛门外科学术会议”将于2006-11-09/12在珠海国际会议中心大酒店举行。届时结直肠肛门外科的专家、同行将共聚一堂, 规划我国结直肠肛门外科协作研究、共同发展的前景。大会将邀请国际最著名的美国、欧洲、新加坡、日本、香港及台湾的专家和我国外科界、中医界、肿瘤界以及相关领域的专家就本专业进展作专题报告。大会同时还采用手术录像、提问、讨论、争鸣、答疑、展板等多种方式进行研究交流。这将是我国结直肠肛门外科学界的一次盛会。诚邀普通外科、结直肠肛门外科的专家、同行参会, 参会者可获得中华医学会 I 类继续教育学分。联系电话: 020-87331428, 87332200-86698