

快速乙型肝炎疫苗接种程序分析

陈仕珠, 张晋红, 任菊香, 温风玲, 刘振霞, 任雪莲

陈仕珠, 张晋红, 任菊香, 温风玲, 刘振霞, 任雪莲, 中国人民解放军第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, 中国人民解放军第451医院感染病科. chenshizhu34419@126.com
电话: 029-84734222
收稿日期: 2007-04-06 接受日期: 2007-04-28

Analysis on accelerated hepatitis B immunization schedule

Shi-Zhu Chen, Jin-Hong Zhang, Ju-Xiang Ren, Feng-Ling Wen, Zhen-Xia Liu, Xue-Lian Ren

Shi-Zhu Chen, Jin-Hong Zhang, Ju-Xiang Ren, Feng-Ling Wen, Zhen-Xia Liu, Xue-Lian Ren, Department of Infectious Diseases, Chinese PLA 451st Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Shi-Zhu Chen, Department of Infectious Diseases, Chinese PLA 451st Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China. chenshizhu34419@126.com
Received: 2007-04-06 Accepted: 2007-04-28

Abstract

AIM: To analyze the effect of accelerated immunization schedule for those who have no responses to standard hepatitis B vaccination schedule.

METHODS: Healthy subjects were divided into group A ($n = 53$) and B ($n = 48$), vaccinated by 30 μg (20 μg for those less than 12 years old) recombinant hepatitis B vaccine with the accelerated schedule (immunized on day 0, 7, 14) and standard schedule (immunized in month 0, 1, 6), respectively. The efficacy was detected 1, 3, 7, 12, 24 and 36 months after the first vaccination.

RESULTS: The seroconversion rates and protection rates in group A were significantly higher than those in group B 1, 3 and 7 month after the first vaccination (64.2%, 66.0%, 61.5% vs 0%, 16.7%, 52.1%; 54.7%, 54.7%, 47.3% vs 0%, 4.1%, 40.1%; $P < 0.01$). The completion rate and geometric titer (GMT) of anti-HBs 1 and 3 month after the first dose in group A were also markedly higher than those in group B (100% vs 60.4%; 66.8, 68.2 IU/L vs 0, 5.4 IU/L, $P < 0.01$). One month after the third vaccination, another dose

was given to those without responses or with weak responses, and the protective effect was observed in all the subjects of both groups.

CONCLUSION: The accelerated immunization schedule is simple and effective, with a higher completion rate, earlier appearance of seroconversion and peak anti-HBs GMT. Booster dose is necessary for those who have low or no responses to the vaccine.

Key Words: Hepatitis B vaccine; Accelerated immunization; Immunization response; Vaccination schedule

Chen SZ, Zhang JH, Ren JX, Wen FL, Liu ZX, Ren XL. Analysis on accelerated hepatitis B immunization schedule. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(16):1865-1867

摘要

目的: 观察快速乙肝疫苗接种方案对标准方案无反应者的免疫效果。

方法: 健康受试者分快程序组($n = 53$)和对照组($n = 48$), 分别按d 0, 7, 14程序和标准程序(mo 0, 1, 6)三角肌内接种30 μg CHO乙肝疫苗, 于首针接种后1, 3, 7, 12, 24和36 mo分别查抗-HBs滴度等。

结果: 首针接种后1, 3和7 mo组1血清抗-HBs阳转率(64.2%, 66.0%, 61.5%)和抗-HBs保护率(54.7%, 54.7%, 47.3%)分别显著高于组2(0%, 16.7%, 52.1%; 0%, 4.1%, 40.1%)($P < 0.01$); 组1全程接种完成率和血清抗-HBs几何平均滴度(GMT)显著高于组2(100% vs 60.4%; 66.8, 68.2 IU/L vs 0, 5.4 IU/L, $P < 0.01$)。3针完成后1 mo无及弱反应者追加1针后两组均为保护反应(100%), 组1和组2无反应者分别有54.5%和50.0%阳转。

结论: d 0, 7, 14方案接种方便; 全程接种完成率高; 抗-HBs阳转和GMT峰值出现早。对标准程序弱或无反应者接种4针可提高反应率。

关键词: 乙型病毒性肝炎疫苗; 快速免疫; 免疫应

背景资料
HBV疫苗中纳入免疫接种以来, 新生儿和儿童HBV携带率和慢HBV发病率已明显下降, 但在其他人群重复标准方案接种效果不理想。

应用要点
对常规方案接种后无反应者采用快速乙肝疫苗接种方案具有方便、快速、总体效果好、安全而实惠等特点。

答: 接种方案

陈仕珠, 张晋红, 任菊香, 温风玲, 刘振霞, 任雪莲. 快速乙型肝炎疫苗接种程序分析. 世界华人消化杂志 2007;15(16):1865-1867
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1865.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)疫苗纳入免疫接种以来, 世界范围内的新生儿和儿童HBV携带率和慢HBV发病率均已明显下降^[1-3]. 但在其他人群常规免疫后约10%的人无反应^[4]. 重复标准方案接种效果不理想, 其中因标准方案接种间隔时间太长而未完成全程接种使免疫失败者不在少数^[5]. 为提高对常规HBV疫苗免疫方案接种后无反应者的HBV疫苗免疫成功率, 本文前瞻性地研究了d 0, 7, 14方案免疫的效果和随访结果.

1 材料和方法

1.1 材料 受试者为2002-06/2005-12连续收集的经常规(mo 0, 1, 6)接种方案接种乙肝疫苗后无反应者, 分2组. 快程序组(组1)53名, 男26, 女27; 年龄5-57(平均22.3)岁; 家族中有慢性乙型肝炎患者或HBV/HBsAg携带者14例. 对照组(组2)48名, 男25, 女23; 年龄5-58(平均23.5)岁; 家族中有慢性HBV患者或HBV/HBsAg携带者12例. 所有受试者营养、健康状况良好, 无免疫性疾病或应用免疫抑制剂等其他急慢性疾病, 肝功能(丙氨酸氨基转移酶等)正常, 甲-戊型肝炎病毒标志均阴性. 所有受试者均接种北京华尔盾生物技术公司生产的重组仓鼠卵细胞(CHO)乙肝疫苗(批号为S19990072, 每支10 μ g, 1 mL). ELISA试剂(上海科华生物有限股份公司生产); 免疫后血清抗-HBs滴度(北京生物制品研究所生产的固相放射免疫测定试剂盒).

1.2 方法 快程序组和对照组分别按0, 7, 14 d和0, 1, 6 mo程序, 上臂三角肌内接种乙肝疫苗, 每针30 μ g(<12岁或体质量<45 kg者20 μ g). 对完成3针接种后1 mo仍为无或弱反应者追加接种1针(共4针), 方法和剂量同上. 组1和组2分别有1针未在限定时间当日接种和7 d内接种者按未按时完成全程接种计. 于首针接种后1, 3, 7, 12, 24和36 mo分别取静脉血查抗-HBs滴度等, 同时记录接种后的不良反应、完成全程接种和感染HBV情况. 完成接种后各时间段人数按实际复查人数计算和分析. 接种前和随访期间血清HBV等标志物用ELISA试剂检测, 免疫后血清抗-HBs滴

度检测按说明书进行. 抗-HBs滴度<2 IU/L为阴性, ≥ 2.1 IU/L为阳性, ≥ 10 IU/L为有保护阳性^[5].

统计学处理 用SPSS12.0统计软件作统计学处理, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用方差分析.

2 结果

2.1 全程接种完成率 组1和组2完成全程接种分别为100%(53/53), 60.4%(29/48), 差异显著($P<0.01$).

2.2 血清抗-HBs阳转率, 保护率 抗-HBs GMT组1首针接种后1, 3和7 mo血清抗-HBs阳转率和有效保护率均显著高于对照组(64.2%, 66.0%和61.5% vs 0%, 16.7%和52.1%; 54.7%, 54.7%和47.3% vs 0%, 4.1%和40.1%, $P<0.01$), 12 mo后各时间段组1仍高于组2, 但差异不显著(表1). 组1首针接种后血清抗-HBs GMT峰值出现早(表2).

2.3 对完成3针接种后1 mo无和弱反应者追加接种(共4针)的效果 完成3针接种后1 mo无和弱反应者组1分别有18和5名, 组2分别有23和7名. 追加接种1针后组1分别有10/18(55.5%)和5/5(100%)、组2分别有12/23(52.2%)和7/7(100%)有保护反应. 两组分别有8和11名加强免疫后仍无反应.

2.4 接种后不同反应与家族中HBV感染状况的关系 组1和组2无反应者中分别有6/8(75.0%), 7/11(63.6%)名家族中有HBV/HBsAg携带或HB患者, 另分别有3和2名的配偶为HBV/HBsAg携带者. 无反应者的家族和配偶中无HBV/HBsAg携带者两组分别为1和2名(9.1%和12.5%). 有HBV/HBsAg携带家族史者对HBV疫苗无反应率显著高于无HBV/HBsAg携带家族史者($P<0.05$).

3 讨论

对常规(标准)HBV疫苗免疫方案接种后无反应者的成功免疫是一棘手问题, 迄今尚无理想方法. 影响免疫成功的因素众多^[4,6], 在年龄等因素相当或相同的情况下, 接种方案和剂量为其重要因素之一^[5,7]. 标准接种方案为世界卫生组织早先推荐的主要用于新生儿的乙肝免疫方案, 近20 a的临床实践表明, 该方案除因间隔时间太长使部分人不能完成全程接种外^[8], 即便是完成全程接种者亦存在免疫应答率偏低的问题^[7,9]. 此前的经验表明, 对标准方案接种后无反应者重复标准方案接种效果不佳, 而采用快程序接种可提高反应率^[9]. 为此, 我们采用目前最

表 1 首针接种后血清抗-HBs阳转率

分组	1 mo			3 mo			7 mo			12 mo			24 mo			36 mo		
	n	+	%	n	+	%	n	+	%	n	+	%	n	+	%	n	+	%
组1	53	34	64.2 ^b	53	35	66.0 ^b	52	32	61.5 ^b	52	25	48.1 ^a	50	15	30.0	41	5	12.2
组2	48	0	0.0	48	8	16.7	48	25	52.1	45	20	44.4	45	15	28.9	40	4	10.0

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 组2.

表 2 首针接种血清抗-HBsGMT(IU/L)

分组	1 mo		3 mo		7 mo		12 mo		24 mo		36 mo	
	n	GMT	n	GMT	n	GMT	n	GMT	n	GMT	n	GMT
组1	34	66.8 ^b	35	68.2 ^b	32	63.4	25	51.7	15	26.6	5	2.5
组2	0	0.0	8	5.4	25	60.6	20	54.2	15	29.5	4	3.8

^b $P < 0.01$ vs 组2.

快速的HBV疫苗接种方案和较大剂量HBV疫苗对此前按标准方案接种后无反应者作了接种观察. 本资料中两组年龄等条件相一致, 因条件引起的误差较小. 结果表明, 0, 7, 14 d免疫程序因间隔时间短, 便于记忆, 易于接种者掌握, 使全程接种完成率明显高于标准方案者; 该方案接种后不但抗-HBs阳转和GMT峰值出现早, 所获得的抗-HBs阳转率、保护率和GMT均明显高于标准方案者. 其原因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, 越强烈的免疫特点有关. 进一步表明对标准方案接种后无反应者重复标准方案接种效果欠佳. 本资料还表明, 对完成三针接种后无或弱反应者, 追加一针几乎可使所有弱反应者明显反应, 使近半数无反应者出现反应. 此外, 本结果还显示, 有携带HBV家族史者对HBV疫苗无反应率显著高于无携带HBV家族史者, 这对判断接种效果和是否应用更大剂量疫苗等有一定帮助. 其原因可能与家族对HBV免疫(反应)力低下的基因遗传给受试者有关^[10]. 至于两方案接种后抗-HBs的持续时间, 不同个体差异甚大, 从数月到近20 a不等^[5], 故须继续追踪观察比较. 据目前观察, 接种后12 mo始抗-HBs GMT下降稍快些, 但从与标准方案接种的时间差来说, 则下降并不快. 按该方案接种以来未发现明显不良反应或其他异常或意外. 对常规方案接种后无反应者的成功免疫本方案不失为一方便, 快速, 总体效果好, 安全而实用的HB免疫方案.

4 参考文献

- Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Effect of middle school entry requirements on hepatitis B vaccination coverage. *J Adolesc Health* 2004; 34: 420-423
- Barata RB, de Moraes JC, Antonio PR, Dominguez M. Immunization coverage survey: empirical assessment of the cluster sampling method proposed by the World Health Organization. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 17: 184-190
- Skifte TB. Childcare immunization programme--to what extent are children covered by vaccinations in Greenland? *Int J Circumpolar Health* 2004; 63 Suppl 2: 252-255
- Das K, Gupta RK, Kumar V, Singh S, Kar P. Association of HLA phenotype with primary non-response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 113-115
- 陈仕珠, 韩永战. 影响乙肝疫苗免疫效果的因素. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2701-2707
- Joshi N, Kumar A, Raghu MB, Bhav 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
- 陈仕珠. 乙型肝炎病毒疫苗免疫现状及存在的问题. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2661-2667
- 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
- 陈仕珠, 张晋红, 张增平, 任菊香, 温风玲, 韩永战, 任雪莲, 陈鹰军. 常规和快速乙肝免疫接种效果比较. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1884-1888
- Goncalves L, Albarran B, Salmen S, Borges L, Fields H, Montes H, Soyano A, Diaz Y, Berrueta L. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. *Virology* 2004; 326: 20-28

同行评价
本文报道结果对
改善按常规接种
方案效果不佳者
有重要的临床参
考价值.

电编 张敏 编辑 程剑侠