

乙肝疫苗无(弱)应答再免疫策略初探

凌 剑, 张志兰*, 侯晓艳, 廉丽华, 金红梅

(南通市疾病预防控制中心, 江苏 南通 226007)

[摘要] 目的: 针对乙肝疫苗免疫无(弱)应答人群再免疫, 探讨加强免疫策略。方法: 将 1 014 例免疫无(弱)应答人群分成 3 组, 分别采用 3 种不同的免疫程序进行再免疫, 接种乙肝疫苗后 1 个月检测血液抗-HBs 阳性率, 采用 χ^2 检验分析各组保护性抗体阳转率。结果: 3 种策略阳转率分别为 72.39%、88.66%、84.85%; ≤ 15 岁组阳转率为 84.75%, > 15 岁组阳转率为 64.58%; 10 μg 剂量组阳转率(92.25%)高于 5 μg 组(81.47%); 3 针次组阳转率(89.47%)高于 1 针次组(72.09%)。结论: 3 针次 10 μg 剂量乙肝疫苗的加强接种能有效提高免疫无(弱)应答人群的抗-HBs 阳转率, 且年龄越小再免疫效果越好。

[关键词] 乙肝疫苗; 无(弱)应答; 免疫策略

[中图分类号] R186+.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)11-1621-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20141139

乙肝是一个重要的全球卫生问题, 可造成慢性肝病, 患者死于肝硬化和肝癌的风险极高^[1]。接种乙肝疫苗是预防控制乙型肝炎最经济有效的措施, 是世界公认的第 1 个预防癌症的疫苗。前期研究发现约有 15%~20% 接种者接种乙肝疫苗后表面抗体(抗-HBs) 仍为阴性或达不到保护阈值, 表现为免疫无应答或免疫低应答^[2], 该人群依然是 HBV 的易感者, 所以讨论乙肝疫苗接种后的无(弱)应答问题并提出解决方法, 对控制人群 HBV 感染的发生具有重大意义。本研究对接种疫苗后无(弱)应答人群采取不同剂量不同针次进行乙肝疫苗再免疫, 探讨加强免疫策略, 从而提高易感人群对乙型肝炎的免疫力。

1 对象和方法

1.1 对象

南通市 2010 年开展的乙肝血清流行病学调查中, 筛选出 2 183 例有乙肝疫苗接种史, 但抗-HBs 检测呈无(弱)应答状态, 其中 1 014 例无(弱)应答者接受了再免疫, 并签署了加强接种知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫策略

按照地理位置及其完成流行病学调查先后将无

(弱)应答人群分成 A(崇川区、通州区、如东县)、B(海安县、启东市、海门市)、C(开发区)3 组。A 组补种原则: 加强 1 针。15 岁及以下人群使用 5 μg 乙肝疫苗, 15 岁以上人群使用 10 μg 疫苗; B 组补种原则: 加强 3 针。15 岁及以下人群使用 5 μg 乙肝疫苗, 15 岁以上人群补种 10 μg 乙肝疫苗; C 组补种原则: 加强 1 针, 所有对象均使用 10 μg 乙肝疫苗。

疫苗选择大连汉信生产的 10 μg 重组酵母乙肝疫苗(批号 2010030805, 有效期 2013.04.14)和深圳康泰生产的 5 μg 重组酵母乙肝疫苗(批号 20110101-3, 有效期 2013.11.19)。注射途径采用上臂三角肌肌肉内注射。

1.2.2 实验室采样与检测方法

接种乙肝疫苗后 1 个月采血检测抗-HBs, 县级疾控中心将采集的血标本进行分离, 分 A、B 管保存, 由市疾控中心利用 ELISA 法统一检测。

1.3 统计学方法

EpiData 建立数据库, Stata 统计软件进行数据分析, 采用 χ^2 检验比较各组保护性抗体阳转率之间的差异, 3 组两两比较的检验水准为 0.05/3。

2 结果

2.1 3 组接种后抗体阳转结果

1 014 例受种者中 840 例抗体阳转, 阳转率为 82.84%。3 种免疫策略中 B 组应答率最高, 达 88.66%。3 组间差异有统计学意义, 经两两比较 A 组和 B 组有统计学意义($\chi^2 = 42.02, P < 0.001$, 表 1)。

[基金项目] 南通市乙型肝炎血清流行病学调查研究(W201017)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1762421952@qq.com

2.2 不同免疫剂量的阳转率比较

加强接种 5 μg 疫苗人群的抗体阳转率低于接种 10 μg 疫苗的人群,差异有统计学意义(表 2)。

2.3 不同年龄组阳转率比较

≤ 15 岁无(弱)应答者 918 例,加强接种后,778 例抗-HBs 阳转,应答率 84.75%, >15 岁无(弱)应答

者 96 例,加强接种后,62 例抗-HBs 阳转,应答率 64.58%,差异具有统计学意义(表 3)。

2.4 不同针次抗体阳转率比较

387 例接种 1 针次,279 例抗-HBs 阳转,应答率 72.09%;627 例接种 3 针次,561 例抗-HBs 阳转,应答率 89.47%,差异具有统计学意义(表 4)。

表 1 3 组接种不同剂量乙肝疫苗后抗体阳转结果

组别	人数	阳转数	无(弱)应答数	应答率(%)	χ^2 值	P 值
A 组	355	257	98	72.39		
B 组	626	555	71	88.66		
C 组	33	28	5	84.85		
合计	1 014	840	174	82.84	75.33	<0.001

表 2 免疫无应答者不同剂量乙肝疫苗加强接种后抗体阳转结果

疫苗剂量	人数	阳转数	无(弱)应答数	应答率(%)	χ^2 值	P 值
5 μg	885	721	164	81.47		
10 μg	129	119	10	92.25		
合计	1 014	840	174	82.84	9.21	<0.01

表 3 免疫无应答者不同年龄组加强接种后乙肝疫苗抗体阳转结果

年龄组	人数	阳转数	无(弱)应答数	应答率(%)	χ^2 值	P 值
≤ 15 岁组	918	778	140	84.75		
>15 岁组	96	62	34	64.58		
合计	1 014	840	174	82.84	24.86	<0.001

表 4 免疫无应答者加强接种不同针次后乙肝疫苗抗体阳转结果

接种针次	人数	阳转数	无(弱)应答数	应答率(%)	χ^2 值	P 值
1 针	387	279	108	72.09		
3 针	627	561	66	89.47		
合计	1 014	840	174	82.84	45.11	<0.001

3 讨论

接种乙肝疫苗后无(弱)应答的发生机制尚未完全清楚,学者质疑最多的是,是否与乙肝疫苗的免疫源性和注射剂量有关。Pillot 等^[3]和 Bertino 等^[4]通过对无应答者复种重组乙肝疫苗,仍然无法避免无应答的出现,由此看来,无(弱)应答现象不能完全归结于乙肝疫苗的免疫源性和剂量不足。国内学者刘蓬勃等^[5]证实无(弱)应答与遗传因素有关,王德全等^[6-7]也提出与遗传因素、疫苗因素、饮食因素和机体因素有关,其他因素包括注射部位、途径、方案、性别、年龄、超重、吸烟、免疫抑制、潜在 HBV 感染(血清学检查阴性但 PCR 诊断阳性)等都与其有关。由此看来,接种乙肝疫苗后无(弱)应答是一个实际存在的问题,而且是受多种因素同时作用的结果。

然而,目前对乙肝疫苗接种后无(弱)应答者,尤其那些顽固的无(弱)应答者,尚无确实有效的对策,国内外学者作了许多尝试。庄贵华等^[8]认为,乙肝疫苗接种无应答是个体内、外部多因素共同作用的结果,并试图通过使用新型疫苗佐剂、研制新疫苗及疫苗复种 3 种途径来解决这一问题。其中复种被普遍认为是目前有效、切实可行的解决此问题的手段。成人复种策略主要有复种 3 针次和高剂量 1 针次。具有代表性的分别是孙鑫等^[9]对 17~21 岁青年人群用 5 μg 乙肝疫苗(0、1、6 个月)接种后,对免疫无应答者再使用原低剂量及增加剂量至 10 μg (0、1、2 个月),连续 2 次复种后阳转率高达 100%;杨培娟^[10]对常规免疫 20 μg 乙肝疫苗后无应答的大学生再免疫 1 剂高剂量的 60 μg 乙肝疫苗,能使其免疫 1 个月后抗-HBs 阳转率达到 95.2%。对于新生儿的复种策略,荆庆等^[11]对母亲乙肝表面抗原(HBsAg)阴性的婴儿常

规接种5 μg乙肝疫苗后抗体无应答者,用5、10 μg两剂或三剂加强免疫都有良好的抗体阳转效果。对于15岁及以下儿童的复种策略尚少见。

本研究在全人群流行病学调查的基础上,对全人群中免疫无(弱)应答者进行了复种策略初探。15岁及以下人群的免疫应答率高于15岁以上人群,说明随着年龄的增加会有吸烟、肥胖、慢性疾病等因素影响应答率^[12],由此可见年龄越小免疫效果越好。疫苗剂量10 μg的应答率明显高于疫苗剂量5 μg的应答率,通过增加接种乙肝疫苗剂量,可提高抗-HBs阳转率,验证了加大剂量接种能有效提高免疫效果的观点。接种3针次的应答率高于接种1针次的应答率,证明加强接种使用完整的0-1-6程序效果明显。B组应答率最高,其次是C组,A组最低,提示在乙肝疫苗常规免疫后,有必要对无应答人群采用加强接种3针次的程序。由于当时并未放开对15岁及以下儿童接种10 μg乙肝疫苗的程序,故本研究在设计时未开展3针10 μg加强接种组,经过不同剂量组抗体阳转率分析可知,10 μg疫苗接种的阳转率明显高于5 μg,故建议对于乙肝疫苗无(弱)应答者,实施0-1-6程序接种3针次10 μg乙肝疫苗,且最好在15岁之前加强接种。能够让一定数量学习任务繁重的青少年无应答人群大概率地获得对乙肝病毒的免疫保护力。另外本研究中所使用的乙肝疫苗均是国家免疫规划用疫苗,其中5 μg是深圳康泰生产的酿酒酵母,10 μg是大连汉信生产的汉逊酵母,有报道称汉逊酵母的再免疫效果优于酿酒酵母^[13],笔者将对此进行进一步探索研究。

接种乙肝疫苗仍是预防和控制乙肝的最佳方法,随着时间的推延,抗体水平呈现削弱状态,计划免疫人群要提高乙肝疫苗首针接种及时率与全程接种率。要提高全人群乙肝防治效果,宣传重点要放在非计划免疫人群,适时加强接种,以期达到最佳防病效果。对免疫无(弱)应答人群采取重点管理的方法,动员该人群通过增加接种针次、加大接种剂量或者大剂量全程接种等免疫策略,从而显著提高免疫应答率。

[参考文献]

- [1] 庄 辉. 加强乙型肝炎防治[J]. 北京大学学报: 医学版, 2009, 41(3): 259-262
- [2] 侯晓艳, 张志兰, 凌 剑, 等. 南通市2010年乙型病毒性肝炎血清流行病学调查[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(9): 1324-1327
- [3] Pillot J, Poynard T, Elias A, et al. Weak immunogenicity of the preS2 seQuence and lack of circumventing effect on the nonresponsiveness to the hepatitis B virus vaccine [J]. *Vaccine*, 1995, 13(3): 289-294
- [4] Bertino JS, Tirrell P, Greenberg RN, et al. A comparative trial of standard or higher-dose S subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S subunit pre-S1 and pre-S2 particles for revaccination of healthy adult non-responders [J]. *J Infect Dis*, 1997, 175(3): 678-681
- [5] 刘蓬勃, 徐慧文, 王学良, 等. 乙肝疫苗接种无、弱应答与遗传因素关系[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(1): 30-33
- [6] 王德全, 陈思东, 周卫平, 等. 乙肝疫苗接种后无(弱)应答状况及影响因素[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(6): 674-675
- [7] 龚晓红, 崔富强, 梁晓峰, 等. 成人乙型肝炎疫苗初免低应答后加强免疫及影响因素分析[J]. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50(11): 118-120
- [8] 庄贵华, 颜 虹, 王学良. 乙型肝炎疫苗接种无应答原因与机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(2): 157-160
- [9] 孙 鑫, 陈 彦, 王俊平, 等. 乙肝疫苗免疫后无应答者再次接种免疫效果的观察[J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 717-718
- [10] 杨培娟. 大学生乙型肝炎疫苗无应答者再免疫一剂60 μg疫苗的效果观察[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(10): 966-967
- [11] 荆 庆, 梁争论, 王建峰, 等. 新生儿乙肝酵母疫苗免疫后抗体无应答者的再免、加强免疫与细胞免疫的研究[J]. 国际病毒学杂志, 2007, 14(2): 36-38
- [12] 王吉玲, 章一丰. 成人乙肝疫苗免疫研究进展[J]. 浙江预防医学, 2011, 23(1): 25-27
- [13] 崔伟红, 姜 梅, 李 波, 等. 新生儿接种乙肝疫苗效果评价及低、无应答者再免疫效果分析[J]. 山东医药, 2011, 51(19): 92-93

[收稿日期] 2014-02-18