

新生儿接种乙肝疫苗低、无应答调查及再免疫效果分析¹

贺玉芬¹, 梁培芳²

1. 山东省日照市东港区疾病预防控制中心防疫科 2. 山东省日照市东港区妇幼保健站产科

山东 日照 276800

摘要:目的: 调查新生儿接种乙肝疫苗低、无应答影响因素, 并分析再免疫的效果。**方法:** 调查 2000 例 6-12 个月婴儿初次乙肝疫苗免疫低、无应答发生情况, 分析影响初免的因素, 并对初免低、无应答儿进行 10ug 乙肝疫苗再免, 分析再免后效果。**结果:** ①延期接种、母亲 HBsAg 阳性、父亲 HBsAg 阳性新生儿初免低、无应答率分别为 11.27%、20.09%, 11.29% 明显高于 0-1-6 规范接种、母亲 HBsAg 阴性、父亲 HBsAg 阴性新生儿的 5.35%、6.12%、7.00%, 比较差异均有统计学意义 ($\chi^2_1=23.146$, $\chi^2_2=38.879$, $\chi^2_3=4.529$, $P<0.05$); Logistic 回归分析延期接种与母亲 HBsAg 阳性是新生儿初免低、无应答关键影响因素 ($OR_1=9.143$, $OR_2=3.916$, $P<0.05$)。②再免 1 次、3 次后抗-HBs 几何抗体浓度 (GMC) 均较再免前显著增高, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 再免 3 次较再免 1 次应答率及 GMC 水平均增高, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:** 母亲 HBsAg 阳性与延期接种新生儿低、无应答发生率较高, 再免可提高应答率, 增加 GMC。

关键词: 新生儿; 乙肝疫苗; 免疫效果; 再免疫

The Investigation of Hepatitis B Vaccination immunization low-and non-responders on neonatal and reimmune effect analysis

Abstract: Objective: To investigated affect factors of Hepatitis B Vaccination immunization low- and non-responders on neonatal, and analyze the immune effect.

Methods: Investigated the situation of Hepatitis B

作者简介: 贺玉芬, 女, (1968—), 本科学历, 山东省日照市东港区疾病预防控制中心防疫科主管医师。
邮寄地址: 山东省日照市昭阳路 2-8 号, 手机: 13963318519。

Vaccination first immunization low- and non-responders on 2000 cases 6-12 months infants, analysis of the first immunization affect factors, For prime low-and no-non-responders infants given reimmune with 10ug hepatitis B vaccine of Han Xin, after further analysis of the reimmune effects. **Results:** ①The neonatal of postpone vaccination and mothers with HBsAg-positive, fathers with HBsAg-positive, low-and non-response rate was 11.27% ,20.09% and 11.29%, higher than 5.35%, 6.12% and 7.00% of those accepted 0-1-6 standardized vaccination mothers with HBsAg-negative and fathers with HBsAg-negative, difference were statistically significant ($\chi^2_1=23.146$, $\chi^2_2=38.879$, $\chi^2_3=4.529$, $P<0.05$), Logistic regression analysis, postpone vaccination and mothers with HBsAg-positive were low-and no-non-responders key factors ($OR_1=9.143$, $OR_2=3.916$, $P<0.05$);②Afert reimmune one time, three times, anti-HBs geometric antibody concentration (GMC) was significantly higher than before reimmune, the difference was statistically significant ($F<0.05$),the response rate and GMC levels were increased higher of reimmune three times than only once again, the difference was statistically significant ($F<0.05$). **Conclusion:**Whosemothers with HBsAg-positive and postpone vaccinationneonatal with low- and non-responders rate, and reimmune can increase the response rate and GMC. **Key words:**Nneonatal; Hepatitis B Vaccination immunization; Immune effect; Re-immunization

我国是乙型病毒性肝炎 (HBV) 高发区, 该疾病具有传染性强, 传播范围广的特点, 且尚无治愈的确切药物^[1], 尤其是婴幼儿感染

HBV, 转变为慢性 HBV 携带者的概率高达 90%以上, 近年来随着预防接种的普及, 幼儿 HBV 感染率有所下降, 但仍有 5%的感染率^[2], 其主要与乙肝疫苗低、无应答有关, 是预防接种需高度重视的群体, 为此笔者对山东省日照市接种乙肝疫苗的婴幼儿进行普查, 分析低、无应答影响因素, 进行有效应对, 同时给予再免, 收到良好的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

根据连续入组的方法对 2013 年山东省日照市规范接种乙肝疫苗的 2000 例 7-12 个月龄婴儿进行乙肝疫苗接种后免疫效果筛查, 包括男 1026 例, 女 974 例, 平均月龄 (9.11 ± 2.39) 个月; 根据筛查结果分为应答组与低、无应答组, 其中应答组 1852: 包括男 946 例, 女 906 例, 平均月龄 (9.02 ± 2.35) 个月; 低、无应答组 148 例, 包括男 80 例, 女 68 例, 平均月龄 (9.15 ± 2.45) 个月。

1.2 接种方法

对出生后无接种禁忌症的入组新生儿均按照国家乙肝疫苗 0-1-6 接种规范, 分别于出生时, 出生后 1 个月、6 个月三角肌注射 10 μ g 重组 (啤酒酵母) 乙肝疫苗 (大连汉信生物制药有限公司, 生产批次号: 20121120), 对接种时有疫苗接种禁忌症的新生儿 (婴儿), 如发热、严重黄疸等, 待相应症状消失后行乙肝疫苗接种, 间隔期限同 0-1-6 接种规范; 低、无应答组 148 例幼儿按照 0-1-6 接种原则进行乙肝疫苗再接种 (再免) 三次, 方法同初免。

1.3 免疫效果评价方法与标准

1.3.1 评价方法 初免后 15d 采集肘正中静脉血 3 ml, 3000r/min 离心后取血清, -20℃冷冻保存, 应用罗氏 2010 型全自动电化学发光检测仪采用化学发光微粒子免疫分析法 (CMIA) 定量检测抗-HBs 几何抗体浓度 (GMC), 对抗-HBs < 10 IU / L 的受检婴儿, 采用 CMIA 方法检测 HBsAg、HBV-DNA。再免儿于再免 1 次及三次后 15d 检测 GMC。

1.3.2 评价标准^[3]无应答：抗-HBsGMC<10 IU / L 且 HBsAg、HBV-DNA 均阴性；低应答：10IU / L≤抗-HBsGMC<100 IU / L，且 HBsAg、HBV-DNA 均阴性；正常应答：100 IU / L≤抗-HBsGMC<1 000 IU / L；高应答：抗-HBsGMC≥1 000 IU / L；低、无应答率=（无应答例数+低应答例数） / 总例数×100%。

1.4 调查方法

制作调查表具体包括性别、接种时机、分娩方式、是否早产、出生体重、父、母 HBsAg 阴阳性等项目，由经专业培训合格的预防保健医师指导儿童家长根据事实情况填写，数据直接录入电子表格，供统计学处理。

1.5 统计学方法

所得数据应用医学统计软件 SPSS19.0 进行分析，计量资料用均数±标准差（ $\bar{x} \pm S$ ）表示，如服从正态分布，组间比较采用 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验，相关因素分析采用多因素 Logistic 回归分析，以 *P*<0.05 则表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿乙肝疫苗初次免疫筛查结果

延期接种、母亲 HBsAg 阳性、父亲 HBsAg 阳性新生儿初免低、无应答率分别为 11.27%、20.09%，11.29%明显高于 0-1-6 规范接种、母亲 HBsAg 阴性、父亲 HBsAg 阴性新生儿的 5.35%、6.12%、7.00%，比较差异均有统计学意义（*P*<0.05），性别、分娩方式、是否早产、出生体重分组比较低、无应答率差异无统计学意义（*P*>0.05），详见表 1。

表 1 乙肝疫苗初次免疫筛查结果

新生儿情况		例数 (n)	高、正 常应答	低、无 应答	低、无应 答应答率 (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	1026	946	80	7.79	0.485	>0.05
	女	974	906	68	6.98		

接种时机	0-1-6 接种	1308	1238	70	5.35	23.146	<0.05
	延期接种	692	614	78	11.27		
分娩方式	剖宫产	715	663	52	7.27	0.026	>0.05
	顺产	1285	1189	96	7.47		
是否早产	早产	97	90	7	7.22	0.005	>0.05
	足月产	1903	1762	141	7.41		
出生体重	低体重儿	65	61	7	6.15	1.113	>0.05
	非低体重儿	1935	1794	141	7.28		
母亲 HBsAg	阳性	219	175	39	20.09	38.879	<0.05
	阴性	1781	1672	109	6.12		
父亲 HBsAg	阳性	186	165	21	11.29	4.529	<0.05
	阴性	1814	1687	127	7.00		

2.2 新生儿乙肝疫苗初次免疫低、无应答影响因素多因素 Logistic 回归分析

延期接种与母亲 HBsAg 阳性是新生儿乙肝疫苗初次免疫低、无应答关键影响因素 ($OR_1=9.143$, $OR_2=3.916$, $P<0.05$), 见表 2。

表 2 低、无应答影响因素多因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%可信区间
延期接种	2.213	12.025	0.000	9.143	4.902-14.996
母亲 HBsAg 阳性	1.365	8.144	0.004	3.916	1.975-6.035
父亲 HBsAg	0.233	2.779	0.089	1.262	0.763-1.689

2.3 初免低、无应答儿再免疫效果比较

再免 1 次、3 次后 GMC 水平均较再免前显著增高, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 再免 3 次较再免 1 次应答率及 GMC 水平均增高, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 3。

表 3 乙肝疫苗初免后低、无应答者再免疫效果 ($\bar{x} \pm S$),
[% (n)]

检测时间	例数	GMC (IU / L)	应答率
------	----	--------------	-----

	(n)		
再免前	148	21.75±10.24	0
再免 1 次	148	408.48±219.86▲	61.14 (89)
再免 3 次	148	676.55±326.11▲, △	93.14 (138) △
F/χ^2 值		109.44	45.374
P 值		0.000	0.000

注：与再免前比较▲ $P<0.05$ ，与再免 1 次比较△ $P<0.05$

3 讨论

国内外防治乙肝的经验一致表明，接种乙肝免疫疫苗是预防与控制乙肝的最有效措施。其中对全体新生儿进行规范化乙肝疫苗免疫接种是消除乙型肝炎危害最关键的措施^[4-5]。研究显示规范化接种疫苗可明显降低儿童 HBsAg 阳性率 90%–95% 的 HBV 感染可被阻断，为提高人口整体素质发挥了巨大作用^[6-7]。但是，仍有部分新生儿规范接种乙肝疫苗后，表现为低、无应答，该类儿童成为 HBV 感染高危人群，因此调查乙肝疫苗低、无应答现状及影响因素，并对该类儿童进行再免，提高应答率具有重要意义^[8-9]。本研究样本初免应答率达到 92.6%，低、无应答为 7.4%，与其他学者研究报道基本一致。

张红杰^[10]对烟台市新生儿乙肝疫苗接种效果评价及低/无应答者再免疫效果研究中发现父母 HBsAg 阳性儿、基层医院分娩儿、延期接种儿低、无应答发生率较高，给予再免可提高应答率。王福祥等^[11]研究报道父母 HBsAg 阳性者乙肝疫苗初免应答率低，其原因可能与新生儿 HBsAg 先天抵抗有关，本研究通过对 2000 例儿童调查发现母亲 HBsAg 阳性儿、父亲 HBsAg 阳性儿、延期接种儿初免应答率低于母亲 HBsAg 阴性儿、父亲 HBsAg 阴性儿、0–1–6 规范接种儿，与张红杰、王福祥等研究结果基本一致，但是本研究 Logistic 回归分析分析父亲 HBsAg 阳性非新生儿初免低、无应答的关键因素，考虑与选择样本、研究方法不同有关。分析原因，国外 Greenup^[12]、Singh 等^[13]，国内邹育清^[14]研究发现产妇 HBsAg 阳性

者，其新生儿存在一定潜在感染机会，而影响乙肝疫苗免疫应答，同时可由于遗传因素影响而导致新生儿先天性无应答。国内外研究充分证实延期接种疫苗，延期时间越长，免疫效果越差，尤其是第一针与第二针延迟时间越长，免疫无应答及低应答表现越突出，可能与婴儿随自身生长，对疫苗敏感度降低有关，另外，部分延迟接种儿伴有本身免疫功能存在发育迟缓的可能，接种疫苗后自身反应灵敏度相对较低，其可能也是延期接种儿初免低无应答发生率较高的主要原因^[15]。张红杰等^[10]应用汉信酵母重组乙肝疫苗对初免低、无应答儿童再免，证实该疫苗具有不良反应少，接种后可诱导高水平抗体应答，抗体阳转率高的优点。本研究应用大连汉信重组酵母乙肝疫苗对低、无应答儿进行再免，证实再免可有效提高 GMC 水平与免疫应答率，再免 3 次效果优于 1 次，与张洪杰等研究结果基本一致，说明常规方式再免具有较高安全性，对该类儿童预防 HBV 感染具有重要的意义。

综上所述，新生儿接种乙肝疫苗低、无应答现象一定程度内存在，其中母亲 HBsAg 阳性、延期接种新生儿初免低、无应答率较高，给予再免可有效提高应答率，尤其是 0-1-6 再免 3 次效果更佳。

参考文献：

- [1]刘尚辉, 姜岩, 邓妍, 等. 我国大陆地区各省不同类型病毒性肝炎报告发病率的系统聚类分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21 (06) : 641-644.
- [2]朱银洪, 罗文熠. 2010-2012 年杭州市西湖区学龄前儿童病毒性乙型肝炎血清标志物分布和流行规律[J]. 实用预防医学, 2013, 20 (12) :1428-1430.
- [3]卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 全国人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:30-36.
- [4]Tong CY, Robson C, Wu Y, et al. Post-vaccination serological test results of infants at risk of perinatal transmission of

hepatitis B using an intensified follow-up program in a London centre[J].Vaccine,2013,31 (31):3174-3178.

[5]郝凤,李书胜,崔伟红,等.新生儿接种乙肝疫苗近期效果观察[J].山东医药,2012,52(31):60-61.

[6]郭健,高怡,王素萍,等.乙型肝炎表面抗原阳性母亲所产婴儿对乙型肝炎疫苗无或低应答的影响因素[J].中华传染病杂志,2014,32(8):460-463.

[7]温坚,冯薇,陈洁,等.乙型肝炎病毒母婴传播易患因素分析[J].中国妇幼保健,2014,29(31):5063-5065.

[8]Cui F, Luo H, Wang F, et al. Evaluation of policies and practices to prevent mother to child transmission of hepatitis B virus in China: results from China GAVI project final evaluation[J].Vaccine, 2013, 31(S9): J36-42.

[9]陈陶阳,曲春枫,姚红玉.启东新生儿乙肝疫苗接种后长期免疫效果[J].江苏医药,2012,38(14):1701-1703.

[10]张红杰.烟台市新生儿乙肝疫苗效果评价及低/无应答者再免疫效果分析[D].山东,山东大学:2012.

[11]王福祥,徐佩华.不同婴儿乙肝疫苗无或低免疫应答的调查及再免疫效果观察[J].中国基层医药,2012,19(7):1038-1039.

[12]Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of Hepatitis B Virus[J].J Hepatol, 2014, 61(3): 502-507.

[13]Singh AE,Plitt SS,Osiowy C,et al.Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J].J Viral Hepat,2011,18(7):468-473.

[14]邹育清,徐露丹.母亲HBsAg阳性新生儿乙肝免疫及感染情况追踪调查分析[J].海南医学,2012,23(5):88-89.

[15]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.