

母体血清抗-HBs 水平对婴儿乙肝疫苗接种免疫应答的影响

郭山春, 康丽娟, 李宝强, 李艳飞, 徐传伟

滨州市人民医院, 山东 滨州 256610

摘要: **目的** 了解母体血清抗-HBs 水平是否对婴儿乙肝疫苗 0-1-6 个月接种方案免疫效果产生影响。 **方法** 选择 2014 年 1 月-2015 年 12 月来滨州市人民医院儿科住院治疗且在该院足月出生,并全程按时完成乙肝疫苗 0-1-6 个月三针免疫接种程序的 8~24 月的婴幼儿 109 名,对婴幼儿血清抗-HBs 的定量检测结果与其母住院分娩时血清抗-HBs 的定量检测结果进行统计分析。 **结果** 母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 且 HBsAg 阴性 56 例,其婴幼儿乙肝疫苗接种后无应答者 6 例(10.71%),有应答者 50 例(89.29%),血清抗-HBs 水平为 411.39(58.81,1 435.81) mIU/ml;母体血清抗-HBs≥10 mIU/ml 53 例,其婴幼儿乙肝疫苗接种后无应答者 1 例(1.89%),有应答者 52 例(98.11%),其血清抗-HBs 水平为 457.11(114.54,1 475.49) mIU/ml,母体抗-HBs 水平对两组婴幼儿乙肝疫苗免疫应答率差异无统计学意义($\chi^2 = 3.618, P = 0.308$),两组婴幼儿乙肝疫苗接种后血清抗-HBs 水平差异无统计学意义($Z = -0.485, P = 0.628$);不论母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 还是≥10 mIU/ml,16~24 月龄婴幼儿血清抗-HBs 水平均较 8~16 月龄下降,两者比较差异均有统计学意义($Z = -4.437, -3.742$, 均 $P = 0.000$),而同一月龄段(不论是 8~16 月龄段间还是 16~24 月龄间)婴幼儿血清抗-HBs 水平差异均无统计学意义($Z = -0.496, -0.881, P = 0.620, 0.378$);对于母体血清抗-HBs≥10 mIU/ml 者,其婴幼儿血清抗-HBs 水平与母体抗-HBs 水平无相关性($r = -0.046, P = 0.746$)。 **结论** 母体血清抗-HBs 水平对婴儿乙肝疫苗 0-1-6 个月接种方案免疫效果不产生影响。

基金项目:滨州市科技发展计划(政策引导类)项目(2014ZC0138)

作者简介:郭山春(1978-),男,山东省无棣县人,副主任医师,主要从事小儿呼吸、感染疾病的临床研究工作。

腮腺炎的预防程度不同。有研究表明^[5]国产麻腮风联合疫苗相对于进口麻腮风具有价格便宜和更适于冷链管理等优势,并且具有良好的免疫原性适合在我国全面推广^[6]。麻腮风联合疫苗可同时预防 3 种疾病,简化免疫程序减少注射次数,易于被父母接受,避免发病年龄的后移^[7]。

通过调查结果可见高新区的腮腺炎疫苗接种覆盖率较低,此调查结果对指导卫生主管部门及时追加接种或补种疫苗有重要意义。较低的疫苗保护效果和较低的接种率是流行性腮腺炎暴发的主要原因。因此,应加强免疫与监测工作,出台流行性腮腺炎的控制规划,制定第 2 剂次免疫程序,提高 2 剂次接种率^[8]。为了防止腮腺炎的流行,各个国家及地区首先必须要做的是扩大疫苗覆盖率以及 2 剂以上的疫苗接种,而要彻底根除腮腺炎,其疫苗覆盖率要达到 90%~95% 以上,并应持续数十年^[9]。有研究提示实施扩大免疫后,有效地提高腮腺炎联合疫苗的接种率,免疫效果较好,易感人群减少^[10]。疾控部门应健全腮腺炎监测网络和技术指导,提高腮腺炎监测的敏感性,对目标人群的全面摸底调查,加大宣传与培训。实现疫苗高覆盖

率进而消除疾病的过程,政府、疫苗工作者和临床医师共同努力的同时,还需动员全社会的参与,特别是目标儿童家长的支持和配合,提高其对儿童免疫的重视程度和主动参与。

参考文献

- [1] 傅传喜. S₇₉ 株腮腺炎减毒活疫苗人群免疫保护效果研究[D]. 广州:南方医科大学,2009.
- [2] 傅传喜,梁建华,王大虎,等. 腮腺炎疫苗保护效果配对病理对照研究[J]. 中国预防医学杂志,2007,8(5): 611-613.
- [3] 杨文震,徐闻青. 腮腺炎疫苗免疫效果研究进展[J]. 国际生物制品学杂志,2010,33(3): 153-157.
- [4] CDC. Mumps epidemic—Iowa 2006[R]. MMWR Dispatch, 2006,55(1): 1-3.
- [5] 陈国翠,王廷哲,刘卫民,等. 国产与进口流行性腮腺炎联合疫苗(MMR)免疫原性与安全性系统评价[J]. 实用预防医学,2014,21(11): 1336-1340.
- [6] 刘卫民,何梅英,卓菲,等. 国产麻疹-腮腺炎-风疹联合疫苗与麻疹疫苗的免疫效果评价[J]. 实用预防医学,2010,17(9): 1754-1755.
- [7] 马香. 疫苗可预防性儿科感染性疾病:麻疹、风疹、腮腺炎[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(19): 1448-1452.
- [8] 张磊,王建军. 不同流行性腮腺炎疫苗接种率及剂次保护效果比较[J]. 中国学校卫生,2013,34(5): 575-576,579.
- [9] 杨文震,陈志慧. 腮腺炎病毒的基因分型及当前疫苗的免疫效果[J]. 国外医学(预防、诊断、治疗用生物制品分册),2005,28(2): 49-52.
- [10] 谭学筠,李南,姚远,等. 2001-2013 年重庆市九龙坡区流行性腮腺炎流行特征和暴发疫情分析[J]. 实用预防医学,2015,22(7): 853-855,846.

收稿日期:2016-10-11

关键词: 乙肝疫苗; 母亲; 抗-HBs; 婴儿; 免疫应答

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2017)04-0390-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.04.003

Effect of maternal serum anti-HBs level on infants' immune response to hepatitis B virus vaccine

GUO Shan-chun, KANG Li-juan, LI Bao-qiang, LI Yan-fei, XU Chuan-wei

Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong 256610, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of maternal serum hepatitis B virus surface antibody (anti-HBs) level on the immune response of their infants towards hepatitis B vaccine. **Methods** One hundred and nine infants aged 8-24 months injected with hepatitis B vaccine according to the standard immunization program and hospitalized and born full-term in the Department of Pediatrics of Binzhou People's Hospital from January 2014 to December 2015 were enrolled in this study. The quantitative detection results of the anti-HBs concentration in sera of the infants and mothers were analyzed. **Results** Among the 56 infants with maternal anti-HBs < 10 mIU/ml and negative HBsAg, 6 infants (10.71%) did not have immune response after injection of hepatitis B vaccine, and 50 (89.29%) had, with the median (95%CI) of serum anti-HBs level of 411.39 mIU/ml (58.81 mIU/ml, 1,435.81 mIU/ml). Among the 53 infants with maternal anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, 1 infant (1.89%) did not have immune response, and 52 (98.11%) had, with the median (95%CI) of serum anti-HBs level of 457.11 mIU/ml (114.54 mIU/ml, 1,475.49 mIU/ml). No statistically significant difference was found in the infants' immune response rate to hepatitis B vaccine ($\chi^2=3.618$, $P=0.308$) as well as in the serum anti-HBs level ($Z=-0.485$, $P=0.628$) between the two infant groups with different levels of maternal anti-HBs. Whichever the serum level of maternal anti-HBs was (< 10 mIU/ml or ≥ 10 mIU/ml), the serum level of anti-HBs was significantly lower in infants aged 16-24 months than in those aged 8-16 months ($Z=-4.437$, $Z=-3.742$, both $P=0.000$). But no statistically significant difference was found in the serum anti-HBs level among infants aged 8-16 months ($Z=-0.496$, $P=0.620$) as well as among infants aged 16-24 months ($Z=-0.881$, $P=0.378$) between the two maternal groups. As for infants with the serum maternal anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, there was no correlation in the serum anti-HBs level between infants and mothers ($r=-0.046$, $P=0.746$). **Conclusion** The maternal serum anti-HBs level has no effects on the immune response of infants injected with hepatitis B vaccine according to the standard immunization program.

Key words: hepatitis B vaccine; mother; anti-HBs; infant; immune response

乙肝疫苗接种是我国预防和控制乙肝流行的最关键措施,随着乙肝疫苗的普遍接种,人群(包括孕妇)抗-HBs 阳性率逐年升高。新生儿可通过胎盘获得母体抗-HBs^[1-3],本课题组曾对初生新生儿与母体血清抗-HBs 相关性做了一些研究,表明初生新生儿可以从母体获得抗-HBs,其血清抗-HBs 浓度与其母血清抗-HBs 浓度呈正相关^[4]。越来越多的新生儿出生时即可获得母体抗-HBs,有资料报道新生儿乙肝疫苗免疫应答失败可能与母体体内抗-HBs 水平有一定的关系^[5],本研究旨在为分析母体抗-HBs 是否对婴儿乙肝疫苗 0-1-6 个月接种方案免疫效果产生影响提供进一步的相关依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 1 月-2015 年 12 月来滨州市人民医院儿科住院治疗且在该院足月出生,通过查阅儿童预防接种证全程按时完成乙肝疫苗 0-1-6 个月三针免疫接种程序的 8~24 月的婴幼儿 109 名,男 64 名,女 45 名;年龄(14.88±5.20)月;自然分娩 26

例,剖宫产 83 例;母亲年龄(26.83±4.51)岁。所有入选婴幼儿入选前既往均健康且无疾病史可载,其中以“支气管肺炎”入院者 67 例,“急性支气管炎”入院者 21 例,“手足口病”入院者 16 例,“高热惊厥”入院者 4 例,“幼儿急疹”入院者 1 例。所有入选婴幼儿及其母亲 HBsAg 均为阴性(阳性者未纳入本研究)。

1.2 血清标本留取 所有入选婴幼儿均于入院次日晨空腹抽取静脉血 2 ml,置于促凝真空采血管,摇匀,待血液充分凝固后,3 500 r/min 离心 10 min(离心半径为 15.44 cm),留取血清,进行抗-HBs 定量检测。

1.3 血清抗-HBs 的定量检测 采用双抗原夹心法原理化学发光法检测,试剂盒由郑州安图绿科生物工程有限公司提供。

1.4 血清抗-HBs 定量检测判定标准 血清抗-HBs 定量检测判定标准参阅文献^[6],抗-HBs<10 mIU/ml 且 HBsAg 阴性判断为无应答;10 mIU/ml ≤ 抗-HBs<100 mIU/ml 判断为低应答;100 mIU/ml ≤ 抗-HBs<1 000 mIU/ml 判断为正常应答;抗-HBs ≥ 1 000 mIU/ml 判定为高应答。

1.5 母体血清抗-HBs 的水平 调阅母亲分娩病例,记录其分娩前血清抗-HBs 检测值作为母体抗-HBs 的水平。

1.6 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件处理,婴幼儿的性别及对乙肝疫苗有无免疫应答的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;计量资料符合正态分布者(婴幼儿月龄)用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本的 t 检验,非正态分布者(血清抗-HBs 水平)以中位数(四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验;婴幼儿与母体血清抗-HBs 水平的相关性分析采用双变量相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清抗-HBs 检测结果 婴幼儿接种乙肝疫苗

表 1 母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 与 ≥10 mIU/ml 婴幼儿对乙肝疫苗免疫应答的比较

母体血清抗-HBs (mIU/ml)	n	性别(n,%)		月龄 (m, $\bar{x} \pm s$)	婴幼儿乙肝疫苗免疫应答(n,%)				幼儿血清抗-HBs [mIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]
		男	女		无应答	低应答	正常应答	高应答	
<10	56	31(55.36)	33(62.26)	14.84±5.04	6(85.71)	11(50.00)	19(46.34)	20(51.28)	411.38(58.81, 1 435.81)
≥10	53	25(44.64)	20(37.74)	14.92±5.42	1(14.29)	11(50.00)	22(53.66)	19(48.72)	457.11 (114.54, 1 475.49)
$\chi^2/\text{t}/Z$ 值		0.536		0.085	3.618				-0.485
P 值		0.464		0.932	0.308				0.628

2.2 母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 与 ≥10 mIU/ml 的不同月龄婴幼儿血清抗-HBs 水平的比较 不论母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 还是 ≥10 mIU/ml, 16~24 月龄婴幼儿血清抗-HBs 水平均较 8~16 月龄下降, 两者

后无应答 7 例(6.42%), 有应答 102 例(93.58%), 其中低应答 22 例(20.18%), 正常应答 41 例(37.61%), 高应答 39 例(35.78%); 母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 且 HBsAg 阴性 56 例(51.38%), 母体血清抗-HBs≥10 mIU/ml 53 例(48.62%), 其中 10 mIU/ml≤抗-HBs<100 mIU/ml 20 例(18.35%), 100 mIU/ml≤抗-HBs<1 000 mIU/ml 21 例(19.27%), 抗-HBs≥1 000 mIU/ml 12 例(11.01%)。

2.2 母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 与 ≥10 mIU/ml 的婴幼儿对乙肝疫苗接种免疫应答的比较 两组婴幼儿性别、年龄比较差异无统计学意义($P = 0.464$ 、 0.932), 对乙肝疫苗产生免疫应答的比例差异无统计学意义($P = 0.308$), 两组婴幼儿乙肝疫苗接种后血清抗-HBs 水平差异无统计学意义($P = 0.628$), 见表 1。

比较差异均有统计学意义($P = 0.000$), 而同一月龄段(不论是 8~16 月龄段间还是 16~24 月龄间) 婴幼儿血清抗-HBs 水平差异均无统计学意义($P = 0.620$ 、 0.378), 见表 2。

表 2 母体血清抗-HBs<10 mIU/ml 与 ≥10 mIU/ml 的不同月龄婴幼儿血清抗-HBs 水平的比较

母体血清抗-HBs (mIU/ml)	n	8~16 月龄婴幼儿		16~24 月龄婴幼儿		Z 值	P 值
		n	血清抗-HBs 水平[mIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	n	血清抗-HBs 水平[mIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]		
<10	56	30	1 107.09(405.65, 2455.97)	26	74.34(15.99, 374.80)	-4.437	0.000
≥10	53	30	1 158.48(432.23, 1793.82)	23	125.07(31.47, 612.05)	-3.742	0.000
Z 值		-0.496		-0.881			
P 值		0.620		0.378			

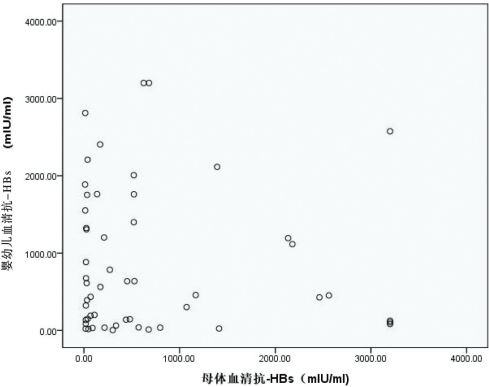


图 1 婴幼儿与母体血清抗-HBs 浓度的散点图

2.4 婴幼儿与母体血清抗-HBs 水平的相关性分析 对于母体血清抗-HBs≥10 mIU/ml, 婴幼儿与母体血清抗-HBs 水平无相关性($r = -0.046$, $P = 0.746$), 见图 1。

3 讨论

乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染已成为严重威胁人类健康的全球性公共问题。据推算,我国现有的慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中慢性乙肝患者约 2 000 万人^[7]。接种乙肝疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法。乙肝疫苗自 20 世纪 80 年代问世以来,逐渐在世界各国得到广泛应用,乙肝疫苗也由最初的

乙肝血源疫苗逐渐过渡到基因重组疫苗,以及各种类型的联合疫苗,乙肝疫苗在有效控制 HBV 感染和传播方面取得了巨大成效。然而随着乙肝疫苗的普遍接种,孕妇抗-HBs 阳性率逐年升高,同样新生儿生后即可通过胎盘获得母体抗-HBs,母体抗-HBs 是否对免疫接种产生影响值得研究。

本研究提示母体血清抗-HBs <10 mIU/ml 与 ≥ 10 mIU/ml,其婴幼儿对乙肝疫苗的免疫应答及乙肝疫苗接种后血清抗-HBs 水平差异均无统计学意义,表明母体抗-HBs 水平对婴儿乙肝疫苗 0-1-6 个月接种方案的免疫效果不产生影响(包括增强或者减弱其免疫效果),与白兴武等^[8]的研究母源性免疫传递可以提高乙肝疫苗注射后抗-HBs 阳性率,提高婴幼儿乙肝疫苗注射后的免疫效果不同。同时本研究表明母体抗-HBs 水平对乙肝疫苗接种 3 针后 2 年内抗体应答不产生影响,也有研究表明母源性抗-HBs 可抑制乙型肝炎疫苗前 2 次接种后的抗体应答^[9],对乙肝疫苗第 3 针接种后 2 年抗体应答可能不产生远期的影响^[10]。

随着年龄的增长,儿童抗-HBs 滴度逐年下降^[11],本研究提示不论母体血清抗-HBs <10 mIU/ml 还是 ≥ 10 mIU/ml,同一月龄段(不论是 16~24 月龄段间还是 8~16 月龄间)婴幼儿血清抗-HBs 水平差异无统计学意义,而高月龄(16~24 月龄)婴幼儿血清抗-HBs 水平均较低月龄(8~16 月龄)婴幼儿下降,表明婴幼儿血清抗-HBs 水平随着月龄增长而下降,母体抗-HBs 水平对其婴儿乙肝疫苗接种后血清抗-HBs 水平的下降不产生影响。

我国 HBV 感染主要发生在婴幼儿期,在出生第一年内感染 HBV 者有 90% 的慢性化率,并且最终发展成肝硬化和肝细胞癌的危险性也很高^[12],本研究表明婴幼儿接种乙肝疫苗后抗-HBs 阳性率(抗-HBs ≥ 10 mIU/ml)达到 93.58%,对婴幼儿期 HBV 感染预防起巨大作用。由于新生儿的免疫系统尚不成熟,对乙肝病毒感染处于免疫耐受状态,缺少或仅有微弱的对乙肝病毒的识别和攻击,往往造成长期携带^[13],对于母体血清抗-HBs 阳性者,初生新生儿可以从母体获得抗-HBs^[4],弥补了婴幼儿乙肝疫苗接种后的“空档时期”,而本研究表明母体抗-HBs 阳性率尚不足 50%,提示对育龄妇女进一步筛查抗-HBs 与 HBsAg 水平,及时补种

乙肝疫苗显得至关重要。

总之,母体血清抗-HBs 水平对婴儿乙肝疫苗 0-1-6 个月接种方案免疫效果不产生影响,且母体抗-HBs 可通过胎盘转运给新生儿,以预防婴幼儿乙肝疫苗接种后“空档时期”HBV 的感染。进一步加大育龄妇女乙肝疫苗查漏补种工作,不但不对婴幼儿乙肝疫苗接种免疫效果产生负面影响,还可从育龄妇女这个层次上增强预防婴幼儿 HBV 的感染。

参考文献

- [1] 武巧珍,胡娅莉,周乙华,等. 足月新生儿母源性抗-HBs 及其亚型的特征[J]. 中华围产医学杂志,2008, 11(5):292-295.
- [2] 王文龙,唐晓鹏,丁依玲,等. 正常妊娠晚期母婴乙型肝炎表面抗体浓度相关性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2004,3(2):106-108.
- [3] 刘鹏,王辉. 新生儿母体获得 Anti-HBs 的检测分析[J]. 淮海医药, 2008, 26(1):64.
- [4] 郭山春,徐传伟,于欣欣,等. 157 例住院初生新生儿及其母亲血清抗-HBs 水平及其关系分析[J]. 实用预防医学,2014, 21(7):870-873.
- [5] Niesters HG, Pas S, de Man RA. Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status[J]. J Clin Virol, 2005, 34(Suppl 1):S4-8.
- [6] 张丽,翟祥军,李艳萍,等. 中国 4 省(区)早产儿和足月儿乙型肝炎疫苗免疫应答多中心比较研究[J]. 中国流行病学杂志,2012, 33(2):185-188.
- [7] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1):3-4.
- [8] 白兴武,刘金霞,卢安,等. 母源性免疫传递在增强乙肝疫苗免疫应答水平中的作用[J]. 临床和实验医学杂志,2013, 12(6):407-408.
- [9] 胡娅莉,武巧珍,耿全林,等. 母源性抗乙型肝炎病毒表面抗原抗体对婴儿乙型肝炎疫苗接种的影响[J]. 中华围产医学杂志,2010, 13(3):181-186.
- [10] 骆超,武巧珍,胡娅莉,等. 母源性抗-HBs 对新生儿接种乙型肝炎疫苗的远期影响[J]. 现代生物医学进展,2010, 10(4):703-706.
- [11] 祝华敏,周善范,姜慧仙. 892 例学龄前儿童乙肝疫苗免疫效果分析[J]. 现代预防医学,2015, 42(1):64-65.
- [12] Gjørup IE, Skinhoj P, Bottiger B, et al. Changing epidemiology of HBV infection in Danish children[J]. J Infect, 2003, 47(3):231-235.
- [13] Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2006, 332(7537):328-336.

收稿日期:2016-11-28