

儿童乙型肝炎病毒疫苗免疫效果监测及强化免疫最小年龄探讨

鲍春, 陈德黎, 王秀华, 司谦, 潘攀

湖北省襄阳市中医医院, 湖北 襄阳 441000

摘要: **目的** 分析学龄前儿童完成乙肝疫苗 0、1、6 月龄三针基础免疫后表面抗体衰减情况, 探讨再次强化免疫乙肝疫苗的最小年龄, 为制定科学的强化免疫策略提供相关依据。 **方法** 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测襄阳市 1 431 名年龄 18 月龄~7 岁儿童乙肝病毒血清学标志物, 通过分析不同年龄段未感染儿童表面抗体阳性率, 计算表面抗体衰减的最小年龄。 **结果** 本次调查的襄阳市区 1 431 名儿童, 乙肝疫苗全程接种率 100%, 首针及时率 98%。59 例儿童的母亲为乙肝病毒携带者, 其中 56 例儿童经过免疫接种后未感染乙肝, 3 例儿童 (0.2%) 处于乙肝病毒不同感染时期。随着年龄的增长, HBsAb 阳性率显著降低, 18 月龄~<2 岁为 90.3%, 2~<3 岁为 48.6%, 3~<4 岁为 49.7%, 4~<5 岁为 52.7%, 5~<6 岁为 44.3%, 6~<7 岁为 40.8% (趋势性卡方检验 $\chi^2 = 118.61, P = 0.000$); 乙肝疫苗首针及时接种儿童的 HBsAb 阳性率显著高于未及时接种者 ($\chi^2 = 5.798, P = 0.019$)。而 HBsAb 阳性率在不同性别、不同乙肝疫苗接种剂量和其母是否 HBsAg 阳性间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。 **结论** 新生儿首针及时接种乙肝疫苗可提高 HBsAb 阳性率。对于完成乙肝疫苗三针基础免疫后的儿童, HBsAb 阳性率随着年龄的增长显著降低, 有必要在 2~3 岁时进行乙肝血清学标志物检测, 及时复种, 建议推行 2 岁及以上儿童乙肝疫苗加强免疫策略。

关键词: 儿童; 乙型肝炎病毒疫苗; 免疫效果; 强化免疫最小年龄

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2017)04-0394-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.04.004

Surveillance on effectiveness of hepatitis B virus vaccination in children and discussion on the earliest boosting age

BAO Chun, CHEN De-li, WANG Xiu-hua, SI Qian, PAN Pan

Department of Preventive Medicine, Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China

Abstract: **Objective** To analyze the attenuation of HBsAb titers in preschoolers receiving vaccination against hepatitis B virus (HBV) at 0, 1 and 6 months of age, and to explore the earliest boosting age of HBV vaccine so as to provide relative evidence for scientifically formulating the strategies for booster immunization. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect hepatitis B virus serological markers in 1,431 children aged from 18 months to 7 years in Xiangyang City. The earliest age of attenuation of HBsAb titer was calculated through analyzing the positive rate of HBsAb in uninfected children at different ages. **Results** Among the 1,431 urban children surveyed in Xiangyang City, the full course vaccination rate of HBV vaccine was 100% and the timely inoculation rate of the first injection was 98%. Among 59 children with HBV carrier mothers, 56 were prevented from HBV infection and 3 (0.2%) were in different phases of HBV infection. Along with the increase of age, the positive rate of HBsAb was decreased significantly, 90.3% for 18m-<2y, 48.6% for 2-<3y, 49.7% for 3-<4y, 52.7% for 4-<5y, 44.3% for 5-<6y and 40.8% for 6-<7y ($\chi^2_{\text{trend}} = 118.61, P = 0.000$). The positive rate of HBsAb was significantly higher in children with timely inoculation of the first injection than in those without ($\chi^2 = 5.798, P = 0.0189$). No statistically significant differences were found in the positive rate of HBsAb among children with different genders, with different doses of hepatitis B vaccine and with or without HBV carrier mothers (all $P > 0.05$). **Conclusions** The positive rate of HBsAb can be increased by timely inoculation of the first injection of HBV vaccine in neonates. The positive rate of HBsAb in children with the 3-dose primary vaccination course of HBV vaccine is significantly decreased with the increase of age; and hence, it is necessary to perform HBV serological test in children at the age of 2-3 years and boost HBV vaccination in time. It is strategically recommended to boost HBV vaccination in children aged 2 years and above.

Key words: children; hepatitis B virus vaccine; vaccination effectiveness; the earliest boosting age

作者简介: 鲍春 (1977-), 女, 湖北襄阳人, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 免疫规划与儿童保健。

乙型病毒性肝炎病毒 (乙肝病毒, HBV) 是严重危害人类健康的病毒之一, 可诱发一系列肝脏疾病, 严重

影响感染者的生活质量, 给其家庭和社会带来沉重的负担^[1]。接种乙肝疫苗是预防和控制 HBV 感染最经济、有效的措施。我国自 2002 年开始实施新生儿免费接种乙肝疫苗(0, 1, 6 月 3 针接种方案), 儿童人群乙肝病毒表面抗原(HBsAg)携带率明显降低, 2006 年的调查显示, 5 岁以下儿童的 HBsAg 携带率已低于 1%。但是, 随着年龄增长, 乙肝病毒表面抗体(抗 HBsAb)滴度不能达到保护水平, 称为无应答(抗-HBs<2 mIU/ml)或弱应答(抗 HBs<10 mIU/ml)状态, 这一部分人群仍面临着 HBV 感染的风险^[2-3]。为了解 18 月龄~7 岁全程接种三针乙肝疫苗后儿童的免疫现况, 评价近 3 年襄阳市 18 月龄~7 岁儿童乙肝疫苗免疫效果, 探讨预防乙肝疫苗加强的对策和措施, 对襄阳市 1 431 例儿童乙肝疫苗免疫接种后的效果进行监测, 现将结果报告如下。

1 对象与方法

1 对象 2008 年 1 月-2014 年 3 月在襄阳市中医医院预防保健科进行乙肝疫苗接种的儿童共计 1 431 例。纳入标准: 经检查可以进行乙肝疫苗接种者。排除标准: 正接受免疫抑制药物治疗者等。年龄 18 月龄~7 岁儿童共计 1 431 例, 其中 18 月龄~<2 岁 156 例, 2~<3 岁 405 例, 3~<4 岁 318 例, 4~<5 岁 201 例, 5~

<6 岁 187 例, 6~<7 岁 164 例, 其中母亲孕期检测发现为乙肝表面抗原阳性携带者共计 59 人。

1.2 实验方法 通过查看学龄前儿童的接种证记录, 了解首针及时接种及全程接种的例数及比例。接种效果分析: 每个接种后学龄儿童静脉采血 3 ml, 采用酶联免疫法, 用乙型肝炎病毒标志物诊断试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司, 国药准字 S10910113)对患者血清进行乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗 HBsAb)进行检测, 计算阳性率。

1.3 统计学方法 原始数据经核对后录入 Excel 软件, 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 对 HBsAb 阳性率的影响因素采用四格表 χ^2 检验或趋势性 χ^2 检验, 以 $\alpha=0.05$ (双侧)为检验水准。

2 结果

2.1 HBsAg 阳性检出率 1 431 例学龄儿童中, HBsAg 阳性人数 3 例, 男孩、女孩分别为 2、1 例。HBsAg 总阳性率为 0.2%, 男孩和女孩分别为 0.27% 和 0.14%, 见表 1。经查阅儿童母亲资料, 此 3 名儿童的母亲在孕期检测时即为乙肝病毒携带者, 因此 3 例为宫内垂直传播感染。另有 56 例儿童母亲孕期检测也为乙肝病毒携带者, 但其小孩经过免疫接种后均未感染乙肝, 且 25 例检出抗 HBs 抗体为阳性。

表 1 不同年龄段儿童 HBsAg 阳性率

年龄段	例数	男			女		
		调查人数	HBsAg 阳性数	HBsAg 阳性率(%)	调查人数	HBsAg 阳性数	HBsAg 阳性率(%)
18 月龄~<2 岁	156	79	0	0.0	77	0	0.0
2~<3 岁	405	200	1	0.5	205	1	0.48
3~<4 岁	318	157	1	0.6	161	0	0.0
4~<5 岁	201	102	0	0.0	99	0	0.0
5~<6 岁	187	95	0	0.0	92	0	0.0
6~<7 岁	164	84	0	0.0	80	0	0.0
合计	1 431	717	2	0.27	714	1	0.14

2.2 不同年龄段 HBsAb 阳性率 襄阳市 18 月龄~7 岁儿童不同年龄、不同性别乙肝表面抗体的分布见表 2。抗-HBs 阳性率由 18 月龄~<2 岁年龄组的 90.3% 下降到 2~<3 岁年龄组的 48.6%, 抗-HBs 阳性率随

着年龄的增长而呈显著降低(趋势性卡方检验 $\chi^2=118.61, P=0.000$)。各年龄组男女间抗 HBs 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 不同年龄段儿童 HBsAb 阳性率

年龄段	调查人数	HBsAb	阳性率	男			女		
		阳性人数	(%)	调查人数	HBsAb 阳性数	阳性率(%)	调查人数	HBsAb 阳性数	阳性率(%)
18 月龄~<2 岁	156	141	90.3	79	71	89.8	77	70	90.9
2~<3 岁	405	197	48.6	200	96	48.0	205	101	49.1
3~<4 岁	318	158	49.7	157	79	50.3	161	79	49.1
4~<5 岁	201	106	52.7	102	54	52.9	99	52	52.5
5~<6 岁	187	83	44.3	95	43	45.2	92	40	43.4
6~<7 岁	164	67	40.8	84	34	40.4	80	33	41.2
合计	1 431	752	52.1	717	377	52.6	714	375	52.5

2.3 儿童乙肝疫苗免疫效果影响因素分析 为了解乙肝疫苗免疫效果的影响因素, 对性别、其母是否 HBsAg 阳性、乙肝疫苗剂量、首针及时接种率和年龄等可能的影响因素进行了分析, χ^2 检验显示 HBsAb 阳性率

在不同性别间、不同乙肝疫苗剂量间和其母是否 HBsAg 阳性间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 而乙肝疫苗首针及时接种儿童的 HBsAb 阳性率显著高于未及时接种者($P<0.05$), 随着年龄的增长, HBsAb 阳性率

显著降低,不同年龄组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 儿童乙肝疫苗免疫效果影响因素分析

因素	人数	抗 HBsAb 阳性		χ^2 值	P 值
		阳性数	阳性率(%)		
性别	男	717	377	0.001	0.982
	女	714	375		
其母是否 HBsAg 阳性	是	59	25	1.462	0.227
	否	1 372	727		
乙肝疫苗剂量	5 μ g	521	269	0.317	0.431
	10 μ g	910	483		
年龄	18 月龄~<2 岁	156	141	118.61	0.000
	2~<3 岁	405	197		
	3~<4 岁	318	158		
	4~<5 岁	201	106		
	5~<6 岁	187	83		
	6~<7 岁	164	67		
首针及时接种	是	1 404	744	5.798	0.019
	否	27	8		

3 讨论

乙型肝炎病毒感染可导致乙型肝炎(简称乙肝),并可发展至肝硬化、肝癌,甚至死亡。有研究^[4-5]显示,乙肝患者的最终结局与感染乙肝病毒的年龄有较大的关系,年龄越小乙肝慢性化的几率越大。我国卫生部于 1992 年将乙肝疫苗接种定为儿童计划免疫中的一项,2002 年开始实施新生儿免费接种乙肝疫苗(0,1,6 方案进行),并取得了较好的效果。此次监测结果表明,经过有效的乙肝疫苗接种,学龄前儿童 HBsAg 阳性率达到低至 0.2% 水平,说明按此方案进行乙肝疫苗接种,已在学龄前儿童中产生保护作用,达到了防止乙肝病毒感染的效果。但是据文献报道,由于新生儿和婴儿存在母传抗体且 T 细胞及 B 细胞记忆应答较差,因此针对预防接种的获得性免疫力低于年龄较大儿童和成人^[6]。李树然等研究表明,乙肝疫苗接种无应答儿童存在异常表达的微小 RNA,这些微小 RNA 可能通过对免疫系统的调控而影响乙肝疫苗的接种效应^[7-8]。目前对于乙肝疫苗是否需要加强接种持两种观点。一种建议是根据疫苗接种后抗体峰值(一般是第 1 针疫苗接种后的 6~12 月)滴度决定复种时间。峰值滴度小于或等于 10 mIU/ml 者立即复种;滴度在 11~100 mIU/ml 者 6 个月~1 年复种;滴度在 101~1 000 mIU/ml 者,1 年后复种;1 001~10 000 mIU/ml 者 3~5 年复种^[9],这一复种方案虽然比较科学,但在儿童接种后实际应用中难以实施,特别是大规模疫苗接种。另一些学者认为需要加强接种,因为随着疫苗接种后时间的延长,抗体水平逐渐下降,HBV 感染的危险在不断增加^[10]。任宏等^[11]研究发现人体接种乙肝疫苗后机体并不存在长期免疫记忆,应提倡加强免疫。高利英等^[12]研究发现采用注射乙肝疫苗措施可预防乙肝病毒的感染,同时疫苗的免疫效果却会随着时间的推移而

渐渐效能降低,而且乙肝表面抗体的浓度也会逐渐降低。本次研究中也发现,尽管不同年龄段的学龄前儿童乙肝疫苗的全程接种率较满意,但是抗 HBsAb 阳性率却随着年龄的增长而呈现下降趋势,从而增加感染乙肝病毒的风险。这一观点与黄洗光等^[13]研究相似。2~<3 岁年龄组儿童 HBsAb 阳转率已低于 50%,故认为儿童乙肝疫苗基础免疫后表面抗体衰减的最小年龄为 2~3 岁。在关于乙肝接种剂量的研究中发现,襄阳市 2002 年纳入儿童计划免疫的为 5 μ g 乙肝疫苗(酵母),2012 年改为 10 μ g 乙肝疫苗(酵母),免疫程序皆为 0、1、6 月龄各免疫接种 1 剂次,但抗 HBsAb 阳性率没有因此升高。另外,王怡琨等^[14]研究发现提高新生儿乙肝接种及时率非常必要。本次乙肝疫苗免疫效果影响因素研究分析结果显示,HBsAb 阳性率下降与年龄增长密切相关外,还与乙肝疫苗首针接种及时率有关,但是否与乙肝疫苗剂量有关尚存争议^[15]。本文研究显示与性别、其母是否 HBsAg 阳性及乙肝疫苗剂量等因素无关。

综上所述,由于全市没有统一规定加强免疫的年龄,为有效预防乙肝,巩固乙肝疫苗免疫效果,建议本地区应推行 2~3 岁及以上儿童乙肝疫苗加强免疫策略,同时提高乙肝疫苗首针及时率和全程接种及时率。

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(6):641-644.
- [2] Davila S, Froeling FE, Tan A, et al. New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine[J]. Genes Immun, 2010, 11(3):232-238.
- [3] 韩红梅.乙肝疫苗免疫预防进展[J].安徽预防医学杂志,2010,16(5):383-388.
- [4] 潘斌,甘永章,沈彩芸,等.钟山县实施乙肝疫苗规划项目效果评价[J].华南预防医学,2013,39(1):77-79.
- [5] Pichichero ME. Challenges in vaccination of neonates, infants and young children[J]. Vaccine, 2014, 32(31):3886-3894.
- [6] 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.
- [7] 李树然,吴华.乙肝疫苗接种无应答儿童血浆微小 RNA 的异常表达临床研究[J].实用预防医学,2015,22(7):791-795.
- [8] 张晶,邢同京,徐洪涛.微小 RNA 在乙型肝炎病毒感染免疫发病机制中的作用[J].中华临床医师杂志,2013,7(18):8387-8389.
- [9] 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.
- [10] 刘蓬勃,徐慧文.乙型肝炎疫苗接种若干问题的探讨[J].中国公共卫生,2000,16(1):73-74.
- [11] 任宏,李燕婷,吴寰宇,等.乙肝表面抗体衰减人群细胞免疫状态和影响因素分析[J].上海预防医学,2010,22(3):121-123.
- [12] 高利英,葛瑞山.北京房山区 2~7 岁儿童乙肝疫苗免疫效果分析[J].实用预防医学,2013,20(3):314-315.
- [13] 黄洗光,张世东,黄军.1~4 岁儿童乙肝疫苗接种及防疫效果分析[J].中国初级卫生保健,2009,15(1):41-42.
- [14] 王怡琨,沈福杰,王曙,等.上海市黄浦区 2 型乙肝疫苗免疫后人群乙型肝炎病毒感染状况及危险因素研[J].现代预防医学,2013,40(14):2569-2571,2580.
- [15] Chen YD, Lv HK, Gu H, et al. The effects of different dosage levels of hepatitis B vaccine as booster on anti-HBs-negative children 5-15 y after primary immunization; China, 2009-2010[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(2):498-504.

收稿日期:2016-12-13