

乙型肝炎疫苗与卡介苗、百白破、 脊髓灰质炎疫苗联合免疫的免疫应答观察

徐凌云¹ 赵文彬² 扬永钦³
鞠海² 邹霖³ 张学凯¹ 刘光中¹

(1.江苏省卫生防疫站, 南京 210009)

(2.连云港市卫生防疫站, 连云港 222003)

(3.无锡市卫生防疫站, 无锡 214000)

提 要

本文报道在对婴幼儿实施基础免疫 (BCG、DPT和TOPV) 的同时, 接种国产血源乙型肝炎疫苗的免疫应答。对八月龄的婴儿血清学检测结果表明: 乙肝疫苗接种组1 (10 μ g)、2 (20 μ g) 抗-HBs达到临界保护 (P/N \geq 10.0) 的分别为80.65%, 78.49%, 未检出HBV感染标志物; 未接种乙肝疫苗组的HBV感染率达10.5%。血清学检测还表明乙肝疫苗与BCG、DPT和TOPV等生物制品联合免疫应答是好的, 各抗原间无干扰作用, 提示乙肝疫苗可列入扩大免疫规划, 并将有效地控制乙肝病毒感染。

关键词: 乙肝疫苗 扩大免疫规划 免疫应答

我国是乙型肝炎高发区, 只有在儿童早期完成乙肝疫苗的预防接种, 才能有效地控制该病的感染, 但乙肝疫苗的接种势必与扩大免疫规划(EPI)使用的疫苗有同时接种的机会, 因此, 尽快研究乙肝疫苗与EPI使用的卡介苗(BCG)、百白破(DPT)、三价混合脊髓灰质炎活疫苗(TOPV)的免疫应答反应, 是协同还是干扰作用, 是当前EPI中急需解决的课题之一。为此, 我们在连云港和无锡市各观察150名新生儿对上述五种生物制品的免疫应答情况, 结果报告如下:

材 料 和 方 法

一、生物制品

1. 乙肝疫苗: 北京生物制品研究所, 10 μ g/支 (批号: 8511-3, 效期1987年11月); 20 μ g/支 (批号: 8410-1; 8410-2; 效期1986年10月)。

2. 卡介苗: 上海生物制品研究所, 批号: 860404(效期1986年5月); 860510(效期1986年7月), 860820(效期1986年9月)。

3. 百、白、破三联制剂: 上海生物制品研究所, 批号: 8501(效期1986年4月); 860503(效期

本文于1988年11月3日收到。

参加此项工作还有郭仁友、相厚贤、贺天堂、顾祥云、张秀惠、毛向群、卫爱莲等同志。

本工作得到卫生部北京生物制品研究所赵铠研究员的热情指导, 特此致谢。

表 1 免疫程序表
Table 1 Immune Schedule

组别	出生后的时间						
	24小时内	1月	2月	3月	4月	5月	6月
Groups	within 24 hours	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
1	乙肝疫苗 10 μ g (HB-v 10 μ g) 卡介苗 0.1ml (BCG 0.1ml)	乙肝疫苗 10 μ g (HB-v 10 μ g)	二价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill)	三价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill) 百白破 0.25ml (DPT 0.25ml)	三价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill) 百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)	百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)	乙肝疫苗 10 μ g (HB-v 10 μ g)
2	乙肝疫苗 20 μ g (HB-v 20 μ g) 卡介苗 0.1ml (BCG 0.1ml)	乙肝疫苗 20 μ g (HB-v 20 μ g)	二价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill)	二价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill) 百白破 0.25ml (DPT 0.25ml)	二价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill) 百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)	百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)	乙肝疫苗 20 μ g (HB-v 20 μ g)
3	卡介苗 0.1ml (BCG 0.1ml)	卡介苗 0.1ml (BCG 0.1ml)	三价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill)	三价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill) 百白破 0.25ml (DPT 0.25ml)	三价混合脊灰 糖丸一颗 (TOPV-1 pill) 百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)	百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)	百白破 0.50ml (DPT 0.50ml)

1987年11月), 860501(效期1987年11月)。

4. 三价混合脊髓灰质炎活疫苗: 昆明医学生物学研究所, 批号: 861002, 861239, 861255, 861237, 861006, 861253(失效期均为1988年9月), 经效价测定I型为5.3, II型4.0, III型5.2

二、观察对象 1986年4月开始在连云港、无锡市的市级医院中, 选择身体健康, 无肝炎病史, 产前用RPHA法检测HBsAg为阴性孕妇所生的新生儿共300名为观察对象, 按新生儿出生的顺序循环编入1、2、3组, 每组100名。

三、分组及免疫程序 共分三组。1、2组分别为注射乙肝疫苗10 μ g及20 μ g, 3组为未接种乙肝疫苗。

1、2组接种乙肝疫苗均按0、1、6方案(即出生后24小时之内, 1个月, 6个月分别接种乙肝疫苗)采取臀部肌肉注射。三组儿童的BCG、DPT、TOPV则按我国现行计划免疫程序进行基础免疫(表1)。

四、检测方法:

(一) 结核菌素试验: 出生后至足月进行。注射局部无反应或硬结平均直径 $<5 \times 5$ mm者为阴性, $\geq 5 \times 5$ mm者为阳性, 结核菌素由上海生物制品研究所提供。

(二) 于婴儿八足月时(即乙肝疫苗全程免疫后2个月)采取静脉血, 无菌分离血清冻存, 所有血清均用同一试剂, 仪器和方法, 在同一实验室进行以下几个项目的检测:

1. HBsAg、抗-HBs及抗-HBc的检测均用SPRIA法, 诊断药盒由中国北方免疫试剂所供给。

2. 百日咳抗体, 白喉及破伤风抗毒素测定: 试剂均由中国药品生物制品检定所提供, 操作及结果判定均按其操作说明进行。

3. 脊髓灰质炎血清中和抗体测定: 采用脊髓灰质炎病毒微量板细胞中和试验测定, I、II、III型病毒接种量各为100 TCID₅₀/0.025ml, 每一血清稀释度接种4孔, 选用Hep-2c细胞, 每次中和实验同时设立病毒滴定对照瓶, 37 $^{\circ}$ C 5% CO₂环境培养5—7天, 待100 TCID₅₀的病毒对照出现完全病变时, 记录结果并采用Reed-Munch法计算50%血清中和终点。

本文中血清抗体滴度都以倒数表示。

结果与分析

一、乙肝疫苗的安全性及免疫应答:

接种乙肝疫苗的186名婴儿中未发现HBV感染者(即HBsAg和抗-HBc检测均阴性), 而未接种乙肝疫苗的86例中, 有7例抗-HBc阳性, 零反应测验结果 $P = \left(\frac{86}{186}\right)^7 = 0.00452$, 有显著差异, 在7例抗-HBc阳性中有2例HBsAg同时阳性, 另有2例检出抗-HBs, 这样在86名未接种乙肝疫苗的婴儿中, 在出生后八个月即有10.5%(9/86)婴儿被HBV感染, 血清中可检出HBV感染标志物。

三组的抗-HBs测定: $P/N \geq 5$ 的三组分别为86.17%, 83.87%, 1.16%, $P/N \geq 10.0$ 的三组分别为80.65%, 78.49%, 0. 经统计学处理, 无论注射10 μ g(I组)或20 μ g(2组)分别对未注射乙肝疫苗组(3组)均有显著差异($P < 0.01$), 而1、2组(即10 μ g与20 μ g组)间无差异($P > 0.05$, 见表2)。

二、接种乙肝疫苗对卡介苗、百白破、三型混合脊髓灰质炎活疫苗的免疫应答影响(表2)。

结核菌素试验阳转率, 1、2、3组分别为80.72% (67/83), 74.44% (67/90)及68.83% (53/77), 三组间均无差异 ($\chi^2 = 2.98, p > 0.05$)。

所测三组的百日咳抗体, 白喉和破伤风抗毒素(抗体)以及脊髓灰质炎三型中和抗体的阳转率及几何平均滴度(GMT), 均表明三组间无差异, 反应模式基本相同。表明接种乙肝疫苗对接种卡介苗, 百白破及脊髓灰质炎疫苗均无干扰或抑制作用。

讨 论

一、本次实验结果证实, 在婴儿出生后24小时内, 用国产血源乙肝疫苗进行免疫, 采用0、1、6方案, 有良好的免疫应答, 并能有效地防止乙肝病毒的侵袭, 是大幅度降低婴幼儿期HBV感染的有效途径。

在接种乙肝疫苗的剂量方面, Ayoola EA^[1] 1984年报道, 在120名健康的尼日利亚人中采用0、1、6方案, 其中60名使用20 μ g剂量的乙肝疫苗, 注射1、2、3针后, 抗-HBs阳转率分别为40%, 70%及91.7%; 对另60名使用10 μ g剂量的乙肝疫苗, 抗-HBs阳转率分别为35%, 73.3%及90%, 本结果与之相似, 表明接种10 μ g与20 μ g, 同样可取得好的免疫效果, 从而提示, 在发展中国家大规模推广乙肝疫苗接种进行感染前免疫预防时, 使用较小剂量不仅可减少费用, 而且扩大免疫人群, 能使更多的婴幼儿得到保护, 免受HBV感染。

二、乙肝疫苗对卡介苗的免疫应答, 从结核菌素阳转结果看, 接种乙肝疫苗与未接种乙肝疫苗组间无差异, 但同时接种乙肝疫苗组的阳转率(77.46%)高于单纯接种BCG组(68.83%)。而上海钱水根等^[2]报告单独接种BCG的阳转率为79.17%, 而BCG与乙肝疫苗同时接种的阳转率为96.7%, 我们的结果与之相似, 虽无统计学差异, 是否乙肝疫苗与卡介苗有一定的协同促进作用尚待进一步观察。

三、Coursayet P等^[3]曾报道同时注射百白破, 脊髓灰质炎和乙肝疫苗的简化免疫方案——对五种抗原的免疫应答, 作者认为乙肝疫苗与百白破-脊灰联合制剂同时接种对各抗原免疫应答无干扰, 因此, 认为乙肝疫苗可纳入世界卫生组织的计划免疫。但该文仅报道百白破和乙肝疫苗免疫应答结果, 而未检测卡介苗和脊髓灰质炎免疫应答情况。我们的实验结果, 百白破的抗体(抗毒素)和三个型的脊髓灰质炎中和抗体的滴度分布模式基本相同, 其几何平均滴度, 阳转率经统计学处理, 三组间均无显著差异, 从而表明此种联合免疫的形式对所接种的菌(疫)苗免疫应答无干扰或抑制作用。因此, 我们认为国产血源性乙肝疫苗可列入我国现行的计划免疫规程, 做到不降低保护覆盖率, 使儿童在婴幼儿期就能接受一个全过程的免疫, 不但可获得对四菌六病产生良好的免疫应答, 同时对严重危害人民健康的乙型肝炎也产生较高的保护率, 减少无症状HBsAg携带者以及降低原发性肝癌的发病率均具有重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Ayoola EA., 1984, *JME* 13(3):223
[2] 钱永根等, 1985, 全国第四次肝炎学术交流会资料, 北京.
[3] Coursaget P et al., 1986 *Infec. and Immun.* 51(3): 794—787

The Immune Response of Hepatitis B Vaccine Combined with BCG DPT and TOPV

Xu Ling-yun et al

(Jiangsu Health and Anti-epidemic Centre, Nanjing 210009)

The paper introduces that the immune response of plasma derived hepatitis B vaccine made in China with the basic immunization. The results detected from the sera of the infants at the age of 8-month showed that the threshold protection level (P/N 2.1) of anti-HBs of the group 1 and 2 injected hepatitis B vaccine reached 91.5% and 89.3% respectively and the markers of HBV were not detected. But the rate of the HBV infected in the group without vaccination hepatitis B vaccine reached 10.5%. The results of sera detected also showed that the immune response of hepatitis B vaccine combined with BCG, DPT, TOPV was good. There are not any interferential actions. This result showed hepatitis B vaccine may be used for routine immunization and effective control of hepatitis B.

Key words: Hepatitis B vaccine Expanded programme on immunization
Immune response