

## 淮安市淮安区新生儿乙肝疫苗计划免疫策略实施效果的监测评价

张 旭<sup>1</sup>,张秋明<sup>1</sup>,刘耀珍<sup>1</sup>,陈建琳<sup>1</sup>,李 贇<sup>1</sup>,朱立国<sup>2</sup>,朱凤才<sup>2</sup>,翟祥军<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>淮安市淮安区疾病预防控制中心,江苏 淮安 223200;<sup>2</sup>江苏省疾病预防控制中心,江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的:评价近期淮安市淮安区新生儿乙肝疫苗计划免疫策略实施效果及其影响因素。方法:采用血清流行病学调查方法,调查 7~12 月龄幼儿的乙肝疫苗接种史,检测 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc。对新生儿的乙肝疫苗免疫效果及其影响因素进行分析评价。结果:共对 2 320 名幼儿开展了调查。乙肝疫苗计划免疫及时接种率高达 99.6%,均全程接种了疫苗。监测对象的 HBsAg 阳性率 0.13%,核心抗体阳性率为 2.1%,估计乙肝疫苗保护率在 93.4%,母婴阻断成功率为 91.6%,幼儿 HBsAg 阳性的原因为母婴阻断失败,所有母婴阻断失败幼儿的母亲为 HBeAg 阳性感染者。接种 5 g 疫苗的幼儿抗体低、无应答率为 26.3%,高于计划免疫中接种 10 g 疫苗的地区。出生低体重幼儿的低、无应答率高于出生正常体重幼儿。结论:目前乙肝疫苗计划免疫的规范接种率高,幼儿 HBV 慢性感染率低,幼儿的慢性 HBV 感染主要归因于母婴阻断失败。应提高乙肝疫苗计免疫中的接种剂量。

**[关键词]** 乙肝病毒;乙肝疫苗;计划免疫;监测;母婴传播

**[中图分类号]** R512.62

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)12-1779-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20141247

## Surveillance and evaluation of expanded programmed immunization of Hepatitis B Vaccine in newborns in Huaian district, Huaian City, Jiangsu province

Zhang Xu<sup>1</sup>, Zhang Qiuming<sup>1</sup>, Liu Yaozhen<sup>1</sup>, Chen Jianlin<sup>1</sup>, Li Yun<sup>1</sup>, Zhu Ligu<sup>2</sup>, Zhu Fengcai<sup>2</sup>, Zhai Xiangjun<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Huaian District Center for Disease Control and Prevention, Huaian 223200; <sup>2</sup>Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To survey and evaluate the effects of expanded programmed immunization of hepatitis B vaccine in newborns. **Methods:** A sero-epidemiology surveillance was conducted in infants aged 7-12 months in Huaian district of Huaian. Immunization history of hepatitis B vaccine (Hep B) was investigated and blood samples were collected at the same time. HBsAg, anti-HBs and anti-HBc was detected using chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA). HBsAg seropositive rate, anti-HBc seropositive rate, seroconversion rate and titer of anti-HBs were calculated and the influenced factors were analyzed using  $\chi^2$  test or analysis of variance (ANOVA). **Results:** Twenty-three hundred and twenty infants were involved in the investigation. The timely first dose injection rate was 99.6%, and all the infants received the whole course vaccination. The HBsAg and anti-HBc seropositive rate was 0.13% and 2.1%, respectively the calculated protective rate of the Hep B was 93.4% and succession rate of blocking the maternal-infant transmission was 91.6%. The cause of the chronic HBV infection in the immunized infants was the failure of blocking maternal-infant transmission, the failure all happened in the infants with HBeAg positive mothers. The non-hyporesponsive rate was 26.3% in our surveillance population who immunized with 5 g Hep B, which was higher than other places using 10 g Hep B as the newborn immunization vaccine. Meanwhile the low birth weight infants had higher non-hyporesponsive rate than the normal birth weight infants. **Conclusion:** The standard vaccination rate of Hep B was very high and chronic HBV infection was very low in infants now. The chronic HBV infection in infants was mainly caused by maternal-infant transmission. The vaccine dose used in the infants should be added.

**[Key words]** hepatitis B virus; hepatitis B vaccine (Hep B); expanded programmed immunization (EPI); surveillance, maternal-infant transmission

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(12): 1779-1782]

**[基金项目]** 国家科技重大专项(2008ZX10002-001)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: jszsj@jscdc.cn

针对我国乙型肝炎病毒(HBV)的流行现状和乙肝疫苗免疫特征,我国在1992年就将乙肝疫苗纳入新生儿计划免疫管理,要求新生儿在出生后24 h内接种首针乙肝疫苗,并按免疫程序全程接种3针疫苗,2005年乙肝疫苗被正式纳入儿童计划免疫<sup>[1]</sup>。同时我国在2005年发布了首个《慢性乙肝防治指南》<sup>[2]</sup>,指南对乙型肝炎的免疫预防提出了规范性建议。随着我国乙肝疫苗计划免疫政策和落实措施的不断完善,我国新生儿中乙肝疫苗的免疫预防效果也应逐步发挥更好的效果,2006年的全国乙肝血清流行病学调查显示,5岁以下年龄组HBsAg阳性率已下降至0.96%<sup>[3]</sup>。为评价近期我省新生儿乙肝疫苗计划免疫策略实施效果及其影响因素,2009年在淮安市淮区开展了较大规模的新生儿乙肝疫苗计划免疫实施效果监测评价工作,现报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

采取整群抽样的方法,在淮安市淮安区全部26个乡镇中随机选择13个乡镇,将抽取乡镇中7~12月龄的全部幼儿作为调查对象,对调查中发现的乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阳性或乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)儿童,将其母亲也作为调查对象。本研究经江苏省疾病预防控制中心伦理委员会同意,每名研究对象监护人均需填写知情同意书。

### 1.2 方法

采用统一的流行病学调查表,由经过培训的调查人员,通过询问监护人,了解研究对象月龄、性别、出生体重、是否早产等信息,乙肝疫苗接种史通过查阅免疫接种证的记录获得。

所有研究对象采集静脉血2~3 ml,分离血清后-20℃冷冻待检。采用微粒子化学发光法定量检测HBsAg,乙肝病毒表面抗体(抗-HBs),定性检测抗-HBc;试剂为美国雅培公司产品,所有试剂均在有效期内使用,检测仪器为美国雅培公司生产的ARCHITECTi2000型全自动发光检测仪器。

判定标准和定义:HBsAg>0.05IU/ml为阳性,抗-HBs<10 mIU/mL为阴性,抗-HBc S/CO>1为阳性。抗-HBs<10 mIU/mL且HBsAg阴性者为无应答,10 mIU/mL≤抗-HBs<100 mIU/mL为弱应答<sup>[4]</sup>。早产是指在28~37孕周(196~258 d)分娩;低出生体重指出生时体重<2 500 g。幼儿HBV自然感染:指抗-HBc阳性;幼儿无乙肝免疫预防状态下慢性

感染率估计值:幼儿HBV自然感染率×90%<sup>[5]</sup>

### 1.3 统计学方法

使用EpiData3.1软件建立数据库,调查数据进行双录入和比对,不一致者对照调查问卷进行审核和修订。利用SPSS17.0软件进行统计学分析,采用率或比进行分类指标的描述,抗-HBs的平均水平采用几何平均滴度(geometric mean concentration, GMC)描述,分类指标的比较采用 $\chi^2$ 检验,定量指标的比较采用方差分析或 $t$ 检验, $P$ 值取双侧概率,检验水准 $\alpha$ 定为0.05。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共抽取符合年龄要求的幼儿2 775名,有2 320名幼儿完成调查和采血,调查应答率为83.6%,未参与调查的原因主要是随父母迁居外地。2 320名幼儿中男1 349名(58.1%),女971名(41.9%),调查时平均月龄为(9.5±1.4)个月(6.5~12.4个月)。全部调查对象中有144名(6.2%)幼儿早产,36例(1.6%)低体重儿,低体重儿中有20名为早产儿,低体重儿中早产儿占比为55.6%。

### 2.2 幼儿乙肝疫苗免疫接种及免疫效果

#### 2.2.1 幼儿乙肝疫苗免疫接种情况

全部幼儿均按0、1、6方案接种了5 g啤酒酵母乙肝疫苗,有9例出生体重低于2.5 kg的新生儿未在24 h内接种首针乙肝疫苗,但均在1个月内补种了首针疫苗,其余2 311名新生儿均在24 h内接种了首针乙肝疫苗,首针及时接种率为99.6%,全部幼儿均按免疫程序全程接种了3针乙肝疫苗。

#### 2.2.2 幼儿自然感染和免疫阻断情况

2 320名幼儿在7~12月龄时,有3例HBsAg阳性,慢性HBV感染率为0.13%,3例HBsAg阳性幼儿母亲产前检查均为乙肝病毒E抗原(HBeAg)阳性,表明乙肝母婴阻断失败。有48名幼儿血清不足未检测抗-HBc,其余2 272名幼儿中,抗-HBc阳性47例,阳性率为2.1%。47例抗-HBc阳性幼儿的母亲产前检查中有37例为HBsAg阳性,抗-HBc阳性幼儿的母亲的HBsAg率为78.7%,其中HBeAg阳性12例,占HBsAg阳性母亲的32.4%。

以幼儿核心抗体阳性为存在自然感染的标志物,7~12月龄的幼儿自然感染率为2.1%(47/2 272),在无免疫阻断措施情况下,慢性HBV感染率估计为2.1%×90%=1.89%。结合在乙肝计划免疫实施情况下幼儿实际慢性HBV感染率(0.13%),和在无免疫接种状

态下以抗-HBc 阳性率估计的慢性 HBV 感染率 (1.89%), 乙肝疫苗免疫接种的保护率为  $(1.89\% - 0.13\%) / 1.89\% = 93.1\%$ 。如仅以 37 例母亲为 HBsAg 阳性的幼儿为母婴阻断评价对象, 则乙肝母婴传播的自然感染率为  $1.63\% (37/2\ 272)$ , 无免疫接种状态下的母婴传播慢性感染率为  $1.47\%$ 。乙肝疫苗母婴阻断成功率为  $(1.47\% - 0.13\%) / 1.47\% = 91.2\%$ 。

### 2.2.3 幼儿乙肝疫苗免疫后抗-HBs 分布情况

去除 3 名 HBsAg 阳性幼儿, 2 317 名幼儿中有 74 名幼儿抗-HBs 为阴性, 无应答率为 3.2%。抗体滴度在 10~100 mIU/ml 之间的有 442 例, 低应答率为 19.1%。在出生体重低的 36 例幼儿中, 9 例出生低体重的幼儿未在出生后 24 h 内接种疫苗, 在 1

个月龄时补种了首针疫苗, 7~12 月龄时, 抗-HBs 全部阳转, 抗体平均水平为  $(524.8 \pm 3.9)$ 。其余 27 例出生后 24 h 内接种疫苗的低体重儿, 有 3 例抗体未阳转, 无应答率为 11.1%, 无应答率显著高于体重正常儿童的 3.1% (71/2281), 以是否早产分类时, 早产儿的无应答率高于足月产儿。

2 234 名出生后 24 h 内接种的抗体阳转幼儿的抗-HBs 平均水平为  $(302.0 \pm 3.47)$  mIU/mL, 早产儿的抗体水平低于足月产儿, 出生低体重儿的抗体水平也低于正常体重儿, 但不同特征幼儿间的抗体水平的差别均无显著统计学差异。不同特征幼儿 7~12 月龄抗-HBs 水平分布见表 1。

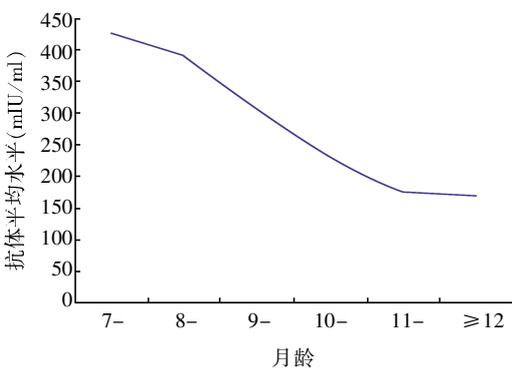
不同月龄幼儿的抗体水平有明显差别, 在抗-

表 1 不同特征新生儿 24 h 内接种疫苗效果比较

Table 1 Effects of Hep B vaccination within 24 hours after birth in different children

特征	人数	无应答人数[n(%)]	阳转人数[n(%)]	阳转者抗体(mIU/ml)
是否早产				
是	138	6(4.3)	132(95.7)	251.2 ± 4.0
否	2 170	68(3.1)	2 102(96.9)	316.2 ± 3.2
P 值		0.43		0.52
出生低体重				
是	27	3(11.1)	24(89.9)	251.2 ± 2.5
否	2 281	71(3.1)	2 210(96.9)	316.2 ± 3.2
P 值		0.02	0.02	0.77

HBs 阳转幼儿中, 7~8 月龄幼儿的抗体水平最高, 为  $(426.6 \pm 4.0)$  mIU/ml, 到 11~12 月龄时降低至  $(173.8 \pm 3.2)$  mIU/ml, 12 月龄后抗体水平基本稳定, 平均水平为  $(169.8 \pm 2.5)$  mIU/ml (图 1)。



Figur 1 Changes of anti-HBs in infants with various age

图 1 不同月龄幼儿抗-HBs 变化趋势

### 3 讨论

自乙肝疫苗 1992 年纳入儿童计划免疫以来, 在新生儿中规范接种乙肝疫苗的工作质量逐步改善, 目前我省新生儿的及时接种率和全程接种率均在 95% 以上 (内部资料)。乙肝疫苗计划免疫儿童

的 HBsAg 阳性率也呈现逐步降低状态, 我省多地的调查显示, 5 岁以下儿童的表面抗原阳性率已降至 1% 以下<sup>[6]</sup>。但以往的乙肝疫苗计划免疫效果监测中, 乙肝病毒血清免疫学指标的检测基本采用酶联免疫法 (ELISA), 不能定量评价乙肝疫苗免疫后抗体水平, 同时检测的敏感性也低于微粒子化学发光法。本次调查采用微粒子化学发光法在较大规模的幼儿中开展乙肝疫苗计划免疫效果监测, 结果对准确评价乙肝疫苗计划免疫的效果和影响因素、规范乙肝疫苗免疫效果监测方法均具有重要参考价值。

本次监测显示, 除部分低体重儿外, 其余新生儿均能及时 (出生 24 h 内) 和全程接种乙肝疫苗。监测时幼儿的 HBsAg 阳性率仅为 0.13%, 结合乙肝核心抗体监测结果和核心抗体阳性幼儿母亲的 HBV 感染状态, 估计母婴垂直和水平传播的阻断成功率在 91.2% 左右, 显示目前新生儿乙肝疫苗计划免疫实施中良好的免疫预防效果。但在乙肝疫苗计划免疫实施中, 仍有部分母婴阻断失败存在, 这部分对象主要为母亲为 HBeAg 阳性的母婴阻断失败高危人群, 对这部分对象除要求乙肝疫苗的及时接种外, 同时也应强调及时接种高效价乙肝免疫球蛋白

白,另外也可考虑通过抗病毒治疗以降低孕期或孕前母亲体内HBV病毒滴度,以降低母婴阻断失败率,目前国内已有相关干预效果的研究报道<sup>[7]</sup>。

抗-HBs定量监测结果显示,幼儿总的抗体阳转率较高,达96.8%,但出生后及时接种疫苗的低体重儿的抗体阳转率和抗体滴度均显著低于出生体重正常的幼儿,而推迟接种的低体重儿抗体全部阳转,抗体水平也较高,这与其它研究结果类似<sup>[8]</sup>。我国在乙肝疫苗计划免疫实施中,制定了《乙型肝炎疫苗儿童计划免疫技术管理规程》,强调新生儿在24 h内尽早接种乙肝疫苗,这主要是考虑我国的慢性乙肝感染率高,新生儿HBV母婴传播危险性高的现状,以阻断HBV母婴传播为主要目的,新生儿及时接种乙肝疫苗或(和)HBIG可以提高母婴传播阻断率<sup>[9]</sup>。但随着我国乙肝母婴阻断工作的不断规范,母亲产前HBsAg检测已成为常规,在乙肝疫苗计划免疫的实施中应强调HBsAg阳性母亲的新生儿出生后及时接种乙肝疫苗,对其他新生儿可在出院前接种,以减少疫苗接种耦合事件的发生,部分低体重儿可待体重正常后再行接种,以提高免疫效果。美国免疫实践指导委员会在新生儿乙肝疫苗免疫中有类似建议<sup>[10]</sup>。本次监测结果还显示,与北京计划免疫中接种10 g乙肝疫苗的幼儿相比<sup>[11]</sup>,本次监测对象的低应答率较高,抗体平均水平也明显低于接种10 g乙肝疫苗的幼儿。因此应提高新生儿的乙肝疫苗免疫接种剂量,以提高抗体水平和长期免疫效果。

在本次监测中,监测时幼儿的月龄在7~12月之间,这个监测时间可判断幼儿是否存在HBV慢性感染,同时这个月龄段幼儿的抗体水平变化规律显示,抗体的高峰期在接种第3针疫苗后1个月,即7月龄的幼儿,因此在乙肝疫苗计划免疫效果监测中,如需综合评价乙肝慢性感染率和抗体水平,7~8个月龄是较为理想的监测时间。

本次将乙肝核心抗体纳入检测指标,由于本次乙肝核心抗体检测采用高敏感性和特异性的微粒子化学发光法,较为准确的获得了目前7~12月龄幼儿的乙肝病毒自然感染水平,监测显示幼儿的自然感染率也仅为2.1%,这应该与目前产妇中有很大部分为乙肝疫苗计划免疫实施后出生的人群,HBsAg阳性率已有明显降低<sup>[12]</sup>,同时医疗行为的逐步规范也减少了医源性感染的发生。幼儿乙肝核心抗体监测结果结合母亲的产前乙肝感染状态,对新生儿乙肝疫苗计划免疫实施中的乙肝母婴阻断效

果也可进行评估,结果可作为综合评价乙肝疫苗计划免疫实施效果的参考。

#### [参考文献]

- [1] 庄辉. 我国乙型肝炎防治现状及目标[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(10): 793-795
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891
- [3] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557
- [4] Zuckerman JN. Nonresponse to Hepatitis B Vaccines and the Kinetics of Anti-HBs Production [J]. Journal of Medical Virology, 1996, 50(4): 283-288
- [5] 庄辉. 乙型肝炎疫苗免疫[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(4): 197-198
- [6] 王毓, 翟祥军, 许卫国, 等. 江苏省一般人群乙型肝炎表面抗原阳性率与乙肝疫苗免疫的关系[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2011, 31(4): 532-536
- [7] 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
- [8] Linder N1, Vishne TH, Levin E, et al. Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols[J]. Infection, 2002, 30(3): 136-139
- [9] 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
- [10] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents [J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-16): 1-31
- [12] 张丽, 张卫, 翟祥军, 等. 新生儿5 μg和10 μg重组酵母乙型肝炎疫苗初免后抗体免疫应答比较[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 305-308
- [13] 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 等. 中国3岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9): 655-658

[收稿日期] 2014-06-07