

· 论 著 ·

成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的相关因素*

张健波, 骆文博, 黄顺英, 黄卫民, 陈凤娟

(广东省深圳市大鹏新区疾病预防控制中心疾病预防控制中心, 广东深圳 518119)

摘要:目的 研究成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的相关因素。方法 将在该中心接受乙肝疫苗接种的 120 例成年人纳入研究, 包括无弱应答反应 60 例、正常应答反应 60 例, 分别纳入无应答组和应答组, 对接种乙肝疫苗后发生无、弱免疫应答的影响因素进行分析。结果 (1) 单因素分析: 两组接种者的性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、HBV 潜在感染情况、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平、IFN- γ 和 IL-2 水平比较差异有统计学意义; (2) logistic 回归分析: 高龄、男性、吸烟史、BMI 过高、HPV 潜在感染、CD4⁺T 细胞以及 IFN- γ 和 IL-2 水平低、CD8⁺ 细胞水平高是发生接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的危险因素。结论 成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答受到性别、年龄、吸烟史、肥胖、HPV 潜在感染情况以及自身免疫功能的影响, 应当采取必要的干预措施。

关键词: 乙型肝炎; 免疫应答; 乙肝疫苗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.020

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)15-2172-03

Related factors of no or weak immune response after inoculation of hepatitis B vaccine*

Zhang Jianbo, Luo Wenbo, Huang Shunying, Huang Weimin, Chen Fengjuan

(Department of Prevention and Control Disease, Guangdong Provincial Shenzhen City Dapeng District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong 518119, China)

Abstract: Objective To study the related factors of no or weak immune response after inoculation of hepatitis B vaccine. **Methods** 120 cases of adult received inoculation of hepatitis B vaccine in our hospital were enrolled, including 60 cases of no weak response and 60 cases of normal response, they were divided into non response group and response group. Related factors of no or weak immune response were analyzed. **Results** (1) single factor analysis: There were statistical significance of age, gender, BMI, smoking history, HBV potential infection, CD4⁺T cells and CD8⁺T cell content, IFN- γ and IL-2 content between two groups; (2) logistic regression analysis: old age, male, smoking history, high values of BMI, HPV latent infection, low content of CD4⁺T cells and IFN- γ and IL-2, high content of CD8⁺ cells were risk factors of no or weak immune response after inoculation of hepatitis B vaccine. **Conclusion** No or weak immune response after inoculation of hepatitis B vaccine is affected by gender, age, smoking, obesity, potential infection of HPV and immune function, and necessary measure should be taken.

Key words: hepatitis B; immune response; hepatitis B vaccine

乙型肝炎是常见的消化系统传染病, 接种乙型肝炎疫苗是最主要的预防措施。但是部分患者可出现无、弱免疫应答反应, 进而影响疫苗接种的预防效果^[1]。无、弱免疫应答的发生受到了多种因素的影响, 明确相关的影响因素有助于针对性的制定干预措施^[2]。在下列研究中, 研究者分析了成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012 年 4 月至 2014 年 4 月期间在本中心接受乙肝疫苗接种的 120 例成年人纳入研究, 纳入标准: (1) 辖区内常住人口; (2) 年龄 18~60 岁; (3) 既往未接受过乙肝疫苗接种, 也无 HBV 感染史; (4) 接种前, 抗乙肝病毒表面抗原抗体 (Anti-HBs) 和抗乙肝病毒核心抗原抗体 (Anti-HBc) 均为阴性; (5) 无弱应答反应 60 例、正常应答反应 60 例。根据免疫应答情况将接种者分别纳入无应答组和应答组。无应答组为无弱免疫应答反应, 应答组为正常应答反应。

1.2 无、弱免疫应答的判断方法 接种后, Anti-HBs < 10 mIU/mL, 且 HBsAg、HBV DNA 均为阴性, 则判断为无应答; Anti-HBs 10~100 mIU/mL 为弱应答; Anti-HBs > 100 mIU/

mL 为正常应答。

1.3 调查方法 调查人员设计《成人接种乙肝疫苗后免疫应答影响因素调查表》, 由同一组调查人员对接种者的相关因素进行调查, 包括性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、HBV 潜在感染情况、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平、IFN- γ 和 IL-2 水平。

1.4 检测方法 采集受试对象空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 取上清液, CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平采用流式细胞法检测, 购自上海纪宁生物科研有限公司, 型号 48T/96T, 严格按照试剂盒操作步骤说明进行; IFN- γ 和 IL-2 水平采用酶联免疫吸附法检测, 检测试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司, 严格按照试剂盒操作步骤说明进行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件录入数据, 计量资料的单因素分析采用 *t* 检验、计数资料的单因素分析采用 χ^2 检验; 多因素分析采用 LR 向后分析法纳入变量, 采用 logistic 回归进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的单因素分析 无

* 基金项目: 2011 年龙岗区科技计划项目 (YS2011010)。作者简介: 张健波, 男, 主管医师, 主要从事传染病防控研究。

应答组患者的性别、年龄、吸烟史、BMI、HBV 潜在感染情况、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平、IFN- γ 和 IL-2 水平与应答

组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的单因素分析

因素		无应答组	应答组	<i>t</i>	χ^2	<i>P</i>
性别(<i>n</i>)	男	33	21	—	4.848	<0.05
	女	27	39	—	—	—
年龄(岁)		53.52±6.23	46.24±5.58	5.384	—	<0.05
吸烟史(<i>n</i>)	无	32	44	—	5.167	<0.05
	有	28	16	—	—	—
BMI(kg/m ²)	—	28.47±3.61	23.91±3.81	5.852	—	<0.05
HPV 潜在感染(<i>n</i>)	—	11	2	—	6.988	<0.05
CD4 ⁺ T 细胞(%)	—	25.23±4.23	36.25±5.91	6.283	—	<0.05
CD8 ⁺ T 细胞(%)	—	31.49±4.24	23.31±3.91	5.923	—	<0.05
IL-2(ng/L)	—	3.31±0.54	5.44±0.62	7.283	—	<0.05
IFN-r(ng/L)	—	117.29±15.43	194.14±24.12	7.7.52	—	<0.05

—:无数据。

2.2 成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的 logistic 回归分析
经 LR 向后筛选法将性别、年龄、BMI、吸烟史、HBV 潜在感染情况、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平、IFN- γ 和 IL-2 水平纳入方程;经 logistic 回归分析可知,高龄、男性、吸烟史、BMI 过高、HPV 潜在感染、CD4⁺T 细胞以及 IFN- γ 和 IL-2 水平低、CD8⁺细胞水平高是发生接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的危险因素。见表 2。

表 2 成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的 logistic 回归分析结果

因素	β	OR 值	95%CI	Wald χ^2	<i>P</i>
性别	2.845	1.852	1.195~2.756	9.285	<0.05
年龄	-3.582	0.184	0.103~0.314	19.384	<0.05
吸烟史	-3.293	0.247	0.174~0.338	14.585	<0.05
BMI	-2.849	0.218	0.137~0.332	17.785	<0.05
HPV 潜在感染	-2.475	0.304	0.208~0.415	11.459	<0.05
CD4 ⁺ T 细胞	1.945	2.145	1.478~2.948	13.385	<0.05
CD8 ⁺ T 细胞	-2.785	0.190	0.131~0.275	12.582	<0.05
IL-2	2.592	2.452	1.785~3.184	15.649	<0.05
IFN- γ	2.910	2.895	2.248~3.785	14.582	<0.05

3 讨 论

乙型病毒性肝炎是消化系统最常见的慢性传染性疾病,由 HBV 感染引起,表现为肝脏功能持续性损害,可逐步发展为慢性肝炎和肝硬化,同时也是发生肝癌最重要的危险因素^[3]。我国是 HBV 感染的高发地区,超过 10% 的人群是 HBV 携带者。目前,尚无治疗乙型肝炎的特效药物,临床常用的抗病毒药物包括干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯等,虽然能够通过不同机制来抑制 HBV 的复制,但无法彻底杀灭病毒^[4],患者需要长期服药,且会出现耐药现象,并导致病情的反复和进展^[5]。近年来,我国越来越重视对乙型肝炎的预防,而接种乙肝疫苗是最为有效的预防措施,通过诱导机体产生抗病毒抗体来发挥预防

作用^[6]。但是,在注射乙肝疫苗后,仍有 5%~10% 的疫苗接种者不能有效的产生抗病毒抗体,表现为无、弱免疫应答,这就直接影响了疫苗接种的预防价值^[7]。在临床实践中,若能明确成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的相关因素,可以早期筛查可能发生无、弱免疫应答的接种者,并尽早采取处理措施。

在本研究中,为了明确无、弱免疫应答的影响因素,首先通过单因素分析对可能的影响因素进行了初步筛查,由结果可知,性别、年龄、BMI、吸烟史、HBV 潜在感染情况、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平、IFN- γ 和 IL-2 水平与应答组有差异。由此可以反映以下几方面的内容:(1)接种者年龄越大,机体的各项免疫功能开始衰退,对外源性注射的疫苗无法做出足够的应答,这就造成无、弱免疫应答的发生^[8];(2)肥胖接种者受到肥胖因素的影响,体内存在免疫功能低下,辅助性 T 细胞、NK 细胞的水平大大降低,无法在注射疫苗后产生足够的抗病毒抗体^[9];(3)吸烟会摄入尼古丁并造成外周血管慢性收缩,延迟机体对乙肝疫苗的吸收过程,这也间接造成了接种者发生无、弱免疫应答^[10];(4)在接种疫苗前存在 HBV 潜在感染会引起机体出现免疫耐受或免疫抑制,常规剂量的疫苗注射不足以刺激机体产生免疫应答反应^[11];(5)机体免疫功能是决定接种者对疫苗反应性的决定性因素,CD4⁺T 细胞是体内最重要的辅助性 T 细胞,通过分泌 IFN- γ 、IL-2 来介导免疫反应,而 CD8⁺T 细胞则是体内重要的抑制性 T 细胞,可以抑制免疫功能^[12];接种者 CD4⁺T 细胞以及 IFN- γ 和 IL-2 水平低、CD8⁺细胞水平高,会影响机体的免疫功能并造成无、弱免疫应答^[13]。狄军波等^[14]通过对 702 例婴儿接种重组乙型肝炎疫苗免疫应答的研究认为,乙肝疫苗无应答、弱应答者抗 HBs 低下与 IL-12、IL-10 产生不足有关,与本文在成人的研究中结论基本一致。

成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的发生是一个受到多种因素影响的综合过程,通过之前的单因素分析可以初步明确参与该过程的可能影响因素,但若仅用单一因素对无、弱免疫应答的发生进行解释,势必会影响筛查的准确性,也无法正确认识无、弱免疫应答的发生过程^[15]。本研究中,在单因素分析的基础上进行了 logistic 回归分析,对无、弱免疫应答发生的影

响因素进行了综合分析,由结果可知,高龄、男性、吸烟史、BMI 过高、HPV 潜在感染、CD4⁺ T 细胞以及 IFN- γ 和 IL-2 水平低、CD8⁺ 细胞水平高是发生接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的危险因素。这就说明在临床接种乙肝疫苗时应注重以下几方面:(1)针对高龄、男性、HPV 潜在感染的接种者,适当增加接种剂量,如刘甲野等^[16]研究认为,初次免疫无应答抗-HBc 单阳者再免疫 3 针后应答率可达到 82.35%~90.00%;(2)督促接种者戒烟、控制体质量;(3)改善接种者的免疫功能,保证正常的免疫应答反应。

本文研究表明,成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答受到性别、年龄、吸烟史、肥胖、HPV 潜在感染情况以及自身免疫功能的影响,针对可能发生无、弱免疫应答的接种者应采取必要的干预措施。

参考文献

[1] 周兴军,董爱华,董向锋,等. 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子与三种不同来源的乙肝疫苗协同诱导的特异性免疫应答的比较[J]. 中国生化药物杂志,2012,33(4):443-444.

[2] Ritz N, Mui M, Ballich A, et al. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on the immune response to routine immunisations[J]. Vaccine,2013,31(30):3098-3103.

[3] Buchmann P, Dembek C, Kuklick L, et al. A novel therapeutic hepatitis B vaccine induces cellular and humoral immune responses and breaks tolerance in hepatitis B virus (HBV) transgenic mice[J]. Vaccine,2013,31(8):1197-1203.

[4] Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers[J]. Hum Vaccin Immunother,2012,8(7):896-904.

[5] 厉淑红,金莲萍,杨春妮. 1 179 名体检人员乙型肝炎病毒标志物

检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(3):235-236.

[6] 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.

[7] 王静茹,张荣贞,曹志然. 成人接种乙肝疫苗无/弱免疫应答的影响因素分析[J]. 医学研究与教育,2013,30(5):87-91.

[8] 林云,曹家穗,何奔,等. 成人乙肝疫苗全程接种影响因素及免疫效果调查[J]. 中国农村卫生事业管理,2013,33(6):648-650.

[9] 陈瑜,张波,陈慧敏. 大学生乙肝免疫应答及其影响因素的研究[J]. 天津医药,2011,39(8):766-767.

[10] 李波,崔伟红,衣学梅,等. 新生儿乙肝疫苗免疫效果及影响因素评价[J]. 现代预防医学,2013,40(3):438-440.

[11] 王立杰,戴江红,王莹,等. 中小學生乙肝疫苗强化免疫后无应答影响因素分析[J]. 中国学校卫生,2014,35(6):868-870.

[12] 钟瑞美,颜玉,王敏嘉,等. 5 985 名学生乙肝疫苗接种后免疫效果分析[J]. 中国热带医学,2011,11(10):1243-1244.

[13] FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters, A, et al. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011 [J]. Vaccine, 2013, 31(4):584-590.

[14] 狄军波,陈益平,石海砚. 婴儿接种重组乙型肝炎疫苗后免疫应答与血 IL-10、IL-12 的相关性[J]. 临床儿科杂志,2010,28(6):552-554.

[15] 蒋汝刚,付翔,周静,等. 成年人接种乙肝疫苗后无(弱)应答状况及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2011,15(3):210-212.

[16] 刘甲野,吕静静,颜丙玉,等. 乙型肝炎病毒核心抗体单项阳性及健康的成年人乙肝疫苗免疫效果配对比较研究[J]. 中华流行病学杂志,2014,19(2):142-147.

(收稿日期:2015-04-21)

(上接第 2171 页)

于其他标志物,其特异度和 Youden 指数也明显优于其他标志物,结合阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值和阴性预测值综合判断,都显示出 H-FABP 和 hs-cTnI 对 AMI 早期诊断的价值较大,诊断的准确性最高,优于 Hcy 和 Cys-C。综合考虑,在临床早期诊断 AMI 时应用 H-FABP 和 hs-cTnI 检测优于传统的 cTnI。实验结果为临床科学地应用心肌标志物检测提供了重要依据,特别对那些心电图无异常改变和临床症状不明显的 AMI 患者,可实现早期诊断并给予及时治疗,减少 AMI 病死率。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编委会,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(1):710-725.

[2] Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, et al. Fatty acid-binding protein 4(FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases[J]. Clin Med Insights Cardiol,2015,8(Suppl 3):23-33.

[3] Figiel L, kasprzak JD, Peruga J, et al. Heart type fatty acid binding protein-a reliable marker of myocardial necrosis in a heteroge-

neous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation[J]. Kardiol Pol,2008,66(3):253-259.

[4] 刘海波,郭小芳,张丽梅,等. 心肌脂肪酸结合蛋白浓度对急性冠脉综合征临床转归的预测价值[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(2):456-459.

[5] 贾克刚. 高敏肌钙蛋白检测及临床应用有待解决的问题[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(7):485-488.

[6] Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention[J]. Circ Cardiovasc Interv,2010,3(15):431-435.

[7] Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay[J]. Clin Chem,2010,56(21):254-261.

[8] Verdoia M, Schaffer A, Pergolini P, et al. Homocysteine levels influence platelet reactivity in coronary artery disease patients treated with acetylsalicylic acid[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2014,34(21):357-361.

[9] 葛长江,任芳,吕树铮,等. 血浆胱抑素 C 对冠心病的临床预测价值[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(3):273-276.

(收稿日期:2015-02-21)