

## ·研究进展·

## 国产重组酵母乙肝疫苗免疫效果的 Meta 分析

蔡志坤, 周勇, 潘伟毅, 陈俊磊

**摘要:**目的 评价国产重组酵母乙肝疫苗(YDV)的免疫效果。方法 电子检索 MEDLINE、《中国期刊全文数据库》(CNKI)和万方全文数据库等数据库,运用 RevMan 4.2.8 软件对 YDV 免疫效果的研究进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 篇文献。5ugYDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率的 OR 值为 0.96,其 95%可信区间为(0.46,1.99);乙肝核心抗体(抗-HBc)阳性率的 OR 值为 1.10,其 95%可信区间为(0.69,1.75),免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的 HBsAg 阳性率和抗-HBc 阳性率无显著差别。结论 乙肝疫苗在 5~10 年内的免疫效果良好,不须开展加强免疫。

**关键词:** 重组酵母乙肝疫苗;免疫效果;Meta 分析

中图分类号 R186 R511.1 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)4-501-03

Meta analysis of immune efficacy of domestic recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. CAI Zhi-kun, ZHONG Yong, PANG Wei-yi et al.(Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350001, Fujian P. R. China)

**Abstract:** Objective To evaluate immune efficacy of domestic recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine (YDV) by literature review. Methods The data relevant to the immune efficacy of domestic recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine on MEDLINE, EMBASE, CNKI were retrieved and analyzed with Meta-analysis with assistance of RevMan 4.2.8. Results A total of 6 studies were included into the review. The OR of HBsAg positive rate in subjects a year after immunization vs those 5~10 years after immunization with dose of 5ug of YDV was 0.96 (0.46, 1.99) (95%CI). The OR of Anti-HBc was 1.10 (0.69, 1.75) (95%CI) in 5~10 years VS 1 year. There was no significant difference in HBsAg and Anti-HBc. Conclusion YDV has good immune efficacy in 5~10 years. It is not necessary to carry on boost immunization.

**Key words:** Recombinant hepatitis B vaccine in yeast (YDV); Immune efficacy; Meta analysis

我国是乙型病毒性肝炎(乙肝)高流行区,乙肝疫苗是预防乙肝的最有效武器,福建省长期使用国产 5ug 重组酵母乙肝疫苗(YDV)给新生儿按国家免疫程序进行接种。血源性乙肝疫苗的免疫效果长达 10 年以上<sup>[1-3]</sup>,但国产 5ug 重组酵母乙肝疫苗(YDV)接种后的长期免疫效果仍有争议。为了系统评价新生儿接种国产 YDV 后的长期免疫效果,本研究对国内外符合纳入标准的国产 YDV 保护效果的文献进行 Meta 分析,以期为预防乙肝的免疫策略提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 检索 1990~2010 年的文献资料,以乙肝疫苗为检索词检索《中国生物医学文献数据库》(CBMD)、《中国期刊全文数据库》(CNKI)、《万方全文数据库》、《重庆维普期刊数据库》等中文文献。以 Hepatitis B vaccine 和 efficacy 为检索词检索 MEDLINE 数据库。

1.2 文献纳入标准 检索文献为一次文献,调查对象为新生儿在 0、1、6 个月完成疫苗接种为 5ug 的国

产 YDV 全程接种者,结果显示乙肝疫苗接种后 1 年、5~10 年这两个时间段的乙肝病毒表面抗原(HBsAg)的调查人数和 HBsAg 阳性人数。

1.3 文献排除标准 排除综述、讲座、评论类文献或针对同一个人群不同人发表的文章或一稿多投重复报导者或特殊人群的研究。

1.4 文献质量评价与提取 由 2 名研究者通过分别阅读文献的标题、摘要进行初筛,根据纳入与排除标准阅读全文确定入选标准,并进行文献质量评价、资料提取,不同意见讨论解决。资料提取内容包括:第一作者、发表时间、刊名和卷期页、乙肝疫苗免疫后 1 年和 5~10 年的乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)调查人数和阳性人数。

1.5 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2.8 统计软件进行数据分析。

## 2 结果

2.1 文献概况 共检索出符合纳入标准的文献 7 篇,根据排除标准排除 1 篇与已纳入文献研究人群相同的文献,最终选取 6 篇文献<sup>[4-9]</sup>进行 YDV 免疫后的

基金项目:福建省卫生厅青年科研课题(No.2008-2-9)

作者单位:福建省疾病预防控制中心 福建 福州 350001

作者简介:蔡志坤(1976~),男,福建省晋江市人,副主任医师,主要从事免疫规划与流行病学研究。

HBsAg 阳性率的 Meta 分析。其中 5 篇文献<sup>[4, 6-9]</sup>同时有 HBsAg 阳性率和抗 - HBc 阳性率的数据, 还开展了抗 - HBc 阳性率的 Meta 分析, 见表 1。

2.2 国产 YDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的 HBsAg 阳性率 Meta 分析 6 项关于 YDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的 HBsAg 阳性率评价的随机实验具有同

质性 (异质性检验  $\chi^2=2.19$   $P \geq 0.05$ ), 合并效应量 OR 采用固定效应模型,  $OR_{\text{合并}}=0.96$ , 其 95% 可信区间 (CI) 为 (0.46, 1.99), 合并效应量的检验  $Z=0.11$ ,  $P \geq 0.05$ 。其  $OR_{\text{合并}}$  的 95% CI 横线与无效线相交, 5ugYDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的 HBsAg 阳性率的差异无统计学意义, 见图 1。

表 1 符合纳入标准文献的基本情况  
Table 1 Survey of Qualified Standard Reference

文献编号 Serial No	作者 Author	发表年份 Published Year	刊名 Magazine	HBsAg 阳性率 Positive Rate of HBsAg		抗 - HBc 阳性率 Positive Rate of Anti-HBc	
				免疫后 5~10 年 5-10 Years after	免疫后 1 年 1 Year after	免疫后 5~10 年 5-10 Years after	免疫后 1 年 1 Year after
1	邓韶英 <sup>[4]</sup> Deng SY	2005	实用预防医学 J Prac Prev Med	0/196	1/184	3/196	3/184
2	闫炜炜 <sup>[5]</sup> Yan WW	2005	四川医学 Sichuan Med J	3/247	3/260	-	-
3	蔡玉书 <sup>[6]</sup> Cai YS	2006	贵州医药 Guizhou Mod J	1/321	0/215	0/321	0/215
4	白红英 <sup>[7]</sup> Bai HY	2007	职业与健康 Occupat Health	6/276	4/232	24/276	17/232
5	孙超美 <sup>[8]</sup> Sun CM	2007	微生物学免疫学进展 Prog Microbio Imm	2/161	5/191	4/161	7/191
6	肖忠远 <sup>[9]</sup> Xiao YZ	2007	中国校医 Chin Jsche Med	1/214	1/191	5/214	7/191

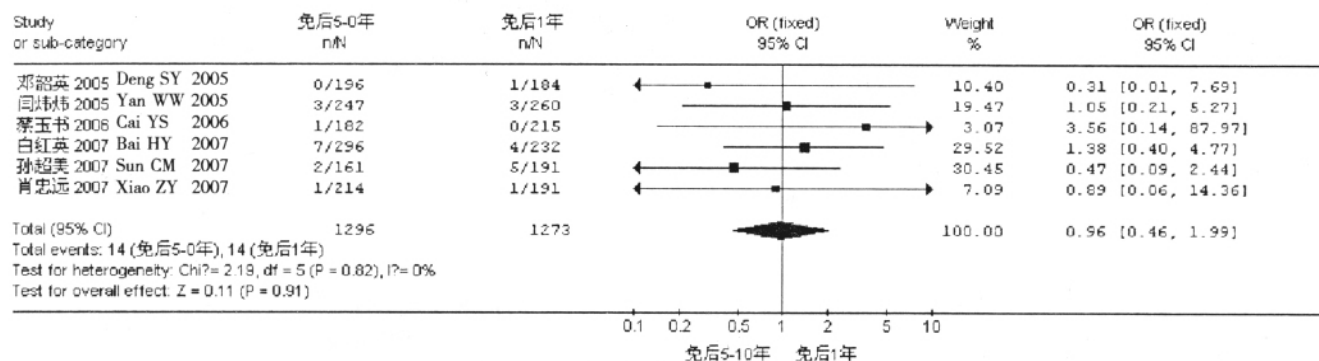


图 1 乙肝疫苗免疫后 HBsAg 阳性率比较

Fig 1 Comparison of positive rate of HBsAg after vaccine

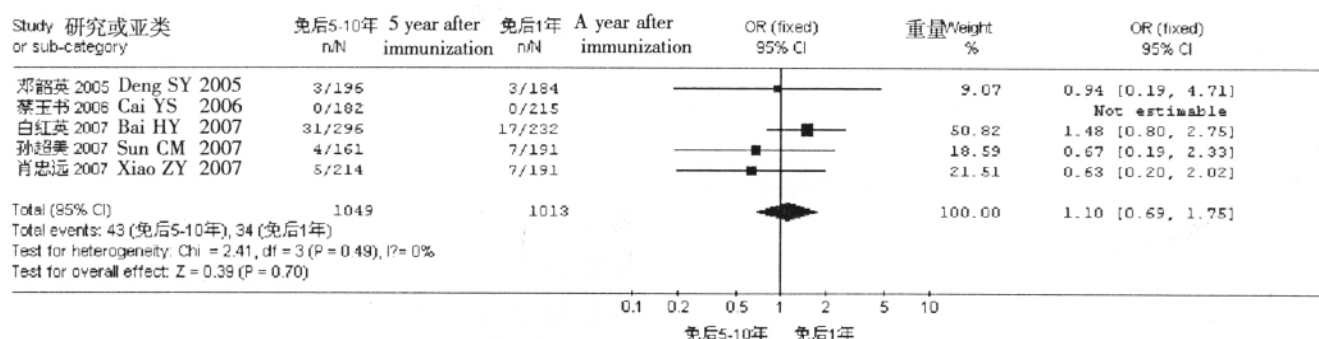


图 2 乙肝疫苗免疫后抗 - HBc 阳性率比较

Fig 2 Comparison of positive rate of anti-HBc after vaccine

2.3 国产 YDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的抗 - HBc 阳性率 Meta 分析 5 项关于 YDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的抗 - HBc 阳性率评价的随机实验具有同质性 (异质性检验  $\chi^2=2.41$   $P \geq 0.05$ ), 合并效应量 OR 采用固定效应模型,  $OR_{\text{合并}}=1.10$ , 其 95% 可信区间 (CI) 为 (0.69, 1.75), 合并效应量的检验  $Z=0.39$ ,  $P \geq 0.05$ 。其  $OR_{\text{合并}}$  的 95% CI 横线与无效线相交, 5ugYDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的抗 - HBc

阳性率的差异无统计学意义, 见图 2。

### 3 讨论

开展规范的疫苗试验研究的系统评价, 可以减少试验研究资源的浪费, 快速做出循证决策, 取得真实和可信的研究成果, 为制定免疫规划策略提供依据<sup>[10]</sup>。Meta 分析是对相同研究目的的多个独立研究结果进行系统分析、定量综合的一种研究方法, 使用 Meta

分析对疫苗的免疫效果进行评价,有利于保证评价结果的正确性。

自 20 世纪 90 年代使用国产 YDV 以来,我国多数地区使用国产 5ugYDV 对新生儿进行常规免疫,其免疫原性、安全性和保护效果已得到肯定,但保护期限和加强免疫等问题仍有争论。虽然 YDV 接种后抗体水平逐年下降,5 年后乙肝表面抗体(抗-HBs)有效阳性率已降至 50% 以下<sup>[11,12]</sup>。由于机体细胞免疫的存在以及长期的免疫记忆功能是维持乙肝疫苗长期保护效果的重要原因,当机体再次遇到相同抗原时通过该反应可快速产生较高滴度的血清抗体水平,避免感染<sup>[13,14]</sup>。而 HBsAg、抗-HBc 均是乙肝病毒感染的重要指标,因此,用 HBsAg、抗-HBc 作为评价疫苗免疫效果的指标优于用抗-HBs。本文对新生儿接种 5ugYDV 后 HBsAg、抗-HBc 的进行了 Meta 分析,结果表明本次纳入的研究有较好的同质性,各研究结果间差异无显著的统计学意义。国产 5ugYDV 免疫后 5~10 年与免疫后 1 年的 HBsAg 阳性率的 OR 值为 0.89,其 95% 可信区间为(0.42,1.86),抗-HBc 阳性率的 OR 值为 0.96,其 95% 可信区间为(0.59,1.55),说明国产 5ugYDV 乙肝疫苗 5~10 年内的保护效果满意,不需要开展加强免疫,接种后 HBsAg 阳性主要是由于原发性免疫失败引起的。

由于关于国产 YDV 免疫后 10 年以上的 HBsAg 阳性率研究文献太少,无法开展 Meta 分析,因此,国产重组酵母乙肝疫苗长期的免疫效果有待进一步观察。

#### 参考文献:

- [1] Wang JJ, Yan TQ, Luo SB et al. Observational study on immunization effectiveness of hepatitis B vaccine in newborn babies during 15 years[J]. Practical preventive medicine 2000, 7(5): 419-421. (In Chinese)  
(王继杰, 颜天强, 罗述斌, 等. 新生儿乙肝疫苗免疫后 15 年效果观察[J]. 实用预防医学 2000, 7(5): 419-421.)
- [2] Young BW, Lee SS, Lim WL et al. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers [J]. J Viral Hepat 2003, 10(1): 23-30.
- [3] Liu HB, Meng ZD, Ma JC et al. Observational study on immune effect of hepatitis B vaccine in rural newborn babies during 10 years [J]. Chinese journal of public health, 1999, 15 (5): 418-420. (In Chinese)  
(刘洪斌, 孟宗达, 马景臣, 等. 农村新生儿乙型肝炎疫苗免疫后 10 年的效果观察[J]. 中国公共卫生, 1999, 15(5): 418-420.)
- [4] Deng SY, Ke JH, Sun YJ et al. Study on immune effect and persistence of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine [J]. Practical preventive medicine 2005, 12 (6): 1321-1322. (In Chinese)  
(邓韶英, 柯建厚, 孙亚军, 等. 乙型肝炎基因重组疫苗免疫效果及持久性观察[J]. 实用预防医学 2005, 12(6): 1321-1322.)
- [5] Yian WW, Zhang Y, Lei YF et al. Effect evaluation on immune persistence of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in newborn [J]. Sichuan medical journal 2005, 26(10): 1149-1150. (In Chinese)  
(闫炜炜, 张艺, 雷云凤, 等. 新生儿接种酵母乙型肝炎疫苗后的免疫持久性评价[J]. 四川医学 2005, 26(10): 1149-1150.)
- [6] Cai YS, Guang FQ. Study on immune effect of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine [J]. Guizhou medical journal 2006, 30 (12): 1137-1138. (In Chinese)  
(蔡玉书, 关福琴. 重组(酵母)乙肝疫苗免疫效果观察[J]. 贵州医药 2006, 30(12): 1137-1138.)
- [7] Bai HY, Yang ZL. Research on immune persistence of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in newborn [J]. Occupation and health 2007, 23(20): 1893-1894. (In Chinese)  
(白红英, 杨兆利. 新生儿酵母重组基因工程乙肝疫苗免疫持久性调查[J]. 职业与健康 2007, 23(20): 1893-1894.)
- [8] Sun CM, Jiang MB, Wu WS et al. Five years immunogenicity of domestic HBV DNA recombinant vaccine [J]. Progress in microbiology and immunology 2007, 35(2): 1-3. (In Chinese)  
(孙超美, 姜铭波, 吴维寿, 等. 新生儿国产重组(酵母)乙型肝炎疫苗免疫效果考核[J]. 微生物学免疫学进展 2007, 35(2): 1-3.)
- [9] Xiao ZY, Li LL, Lin S et al. Study on immune effect of domestic recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine [J]. Chinese journal of school doctor 2007, 21(6): 668-669. (In Chinese)  
(肖忠远, 李六如, 林森, 等. 国产重组(酵母)乙肝疫苗免疫效果观察[J]. 中国校医 2007, 21(6): 668-669.)
- [10] Wang HQ, Xui HT, Lian XF. Application of Meta-analysis in the evaluation of vaccines [J]. Chinese journal of vaccine and immunization 2007, 12(6): 51-53. (In Chinese)  
(王华庆, 随海田, 梁晓峰. Meta 分析在疫苗评价中的应用[J]. 中国计划免疫 2007, 12(6): 51-53.)
- [11] Mu CX, Ma CH. Observation on antibody of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine after 10 years vaccination [J]. Journal of the Fourth Military Medical University 2007, 28 (5): 424. (In Chinese)  
(穆春晓, 马春华. 接种重组乙型肝炎疫苗(酵母)后抗体 10 年观察[J]. 第四军医大学学报 2007, 28(5): 424.)
- [12] Zhai RF, Xing XS, Wang HJ et al. To observe the antibody Persistence of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine after 12 years immunization [J]. Chinese journal of vaccine and immunization 2008, 14(6): 521-523. (In Chinese)  
(翟如芳, 荆秀生, 王海娇, 等. 重组乙型肝炎疫苗(酵母)接种后 12 年的抗体持久性研究 [J]. 中国疫苗与免疫 2008, 14(6): 521-523.)
- [13] Banatvala J, Damme PV, Oehen S. Life. Long protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory [J]. Vaccine 2001, 19: 877-885.
- [14] Xia GL, Bai Y, Liu KZ et al. Observation on immune response of hepatitis B vaccine after vaccination [J]. Chinese journal of vaccine and immunization 2002, 8(2): 61-64. (In Chinese)  
(夏国良, 白玉, 刘克洲, 等. 乙型肝炎疫苗免疫后免疫应答的观察[J]. 中国计划免疫 2002, 8(2): 61-64.)

收稿日期 2011-11-15 编辑 符式刚