

甘肃省农村劳动力高输出地区成年人不同乙型肝炎疫苗接种方案效果研究

郑贤义 吉兆华 郭致文 刘义文 邵中军 闫永平

710032 西安,第四军医大学军事预防医学系军队流行病学教研室(郑贤义、吉兆华、邵中军、闫永平); 730000 甘肃省武威市疾病预防控制中心(郭致文、刘义文)

郑贤义、吉兆华同为第一作者

通信作者:闫永平, Email: yanyping@fmmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.03.009

【摘要】 目的 比较成年人乙型肝炎(乙肝)疫苗4种接种方案的免疫学效果。方法 通过整群分层随机抽样方法,对来自甘肃省农村人口流动性高的地区武威市凉州区、民勤县、古浪县及天祝藏族自治县HBsAg、抗-HBs和抗-HBc均阴性的成年人分别采用4种方案(A:10 μg“0-1-6”方案;B:20 μg“两点一次”方案;C:10 μg“0-1-2”方案;D:10 μg“两点一次”方案)接种乙肝疫苗。分别于接种第一针后的第8个月和第3年收集血样,通过ELISA及电化学发光法(ECLIA)检测,使用 χ^2 检验或Fisher精确检验比较各方案间的免疫学差异;使用Wilcoxon's signed rank test及Kruskal-Wallis H test比较抗-HBs的平均抗体滴度(GMT)变化差异。结果 共有1 621名16~60岁合格的志愿者参与了此次研究。方案A及C的疫苗接种完成率分别为53.97%及79.82%。方案C的全程接种完成率明显高于方案A($P<0.05$)。第1年,方案A、B、C及D的血清保护性抗体阳转率(标准化率)分别为89.21%、54.88%、92.11%及41.63%;以方案A作为金标准,方案B、C及D分别与之比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);3年随访结束,在方案A、B、C及D中,保护性抗体的GMT(IU/L)分别由第1年的179.2、51.6、277.1及10.1,下降到第3年的61.3、21.2、31.8及6.0,各免疫方案内比较,抗体滴度的变化均有统计学意义($P<0.05$);4个不同方案间比较,抗体滴度变化差异亦有统计学意义($P<0.05$)。性别和接种次针与乙肝疫苗的免疫效果相关。结论 方案C(10 μg“0-1-2”方案)对调查地区的成年人具有血清保护性抗体阳转率高、免疫持久性好、接种周期短及完成全程接种率高的优势,尤其适合于人口流动性高的农村地区。

【关键词】 疫苗;乙型肝炎病毒;免疫力;持久性;成年人

基金项目: 国家科技重大专项(2009ZX10002-027,2012ZX10004907)

An investigation on immunological effect of hepatitis B vaccine amongst adult population in high-labor-export rural regions, under 4 different strategies

Zheng Xianyi, Ji Zhaohua, Guo Zhiwen, Liu Yiwen, Shao Zhongjun, Yan Yongping

Department of Epidemiology, School of Public Health, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Zheng XY, Ji ZH, Shao ZJ, Yan YP); Wuwei Municipal Center for Disease Control and Prevention, Wuwei 730000, China (Guo ZW, Liu YW)

Zheng Xianyi and Ji Zhaohua are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding authors: Yan Yongping, Email: yanyping@fmmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To grope for an ideal immune strategy in grown-ups via comparison of immunological effects under 4 different vaccination schemes. **Methods** Study population was selected by stratified random cluster sampling. A total of 4 different vaccination proposals, including Strategy A (3 doses, 10 μg, administrated repeatedly into the unilateral deltoid muscle at 0-1-6 months), Strategy B (2 doses, 20 μg, administrated into the bilateral deltoid muscles simultaneously), Strategy C (3 doses, 10 μg, administrated repeatedly into the unilateral deltoid muscle at 0-1-2 months) and Strategy D (2 doses, 10 μg, administrated to the bilateral deltoid muscles at the same time), were conducted in Liangzhou, Minqin Gulang, and the Tianzhu Tibetan Autonomic county respectively, in Wuwei city, Gansu province. Under 4 different strategies, post-vaccination immunological effectiveness was evaluated when blood samples of participants collected in the eighth

months, post-first injection and in the third year, and tested by enzyme-linked immunoassays and electro-chemiluminescence immunoassay. *Chi*-squared test and Fisher exact test were used to evaluate the immunological differences between the 4 strategies. Wilcoxon's signed rank test and Kruskal-Wallis *H* test were conducted to compare the differences of the geometric mean titers (GMTs) of antibody against HBV surface antigen (anti-HBs) titers. **Results** A total of 1 621 eligible participants aged 16 to 60 years old, were recruited for the study. Numbers of administration and gender were testified as the presuming factors for influencing immune effectiveness. The vaccination completion rates were 53.97% and 79.82% in Strategy A and C, respectively, and the difference statistically significant ($P < 0.05$). In the first year, the protective antibody sero-conversion rates (standardization rate) were 89.21%, 54.88%, 92.11%, and 41.63%, in Strategy A, B, C and D, respectively, and the significant statistically differences emerged ($P < 0.05$) if Strategy B, C and D were compared with Strategy A (as the gold standard). Over a 3-year follow-up period, the levels of GMTs on protective antibody declined from 179.2 IU/L, 51.6 IU/L, 277.1 IU/L and 10.1 IU/L to 61.3 IU/L, 21.2 IU/L, 31.8 IU/L and 6.0 IU/L in Strategy A, B, C and D, respectively, and the differences of declination on GMTs showed statistically significant differences ($P < 0.05$) when compared within or between the 4 strategies. **Conclusion** The 0-1-2 months' prophylactic schedules (Strategy C) seemed superior to the others, in terms of effectively inducing the protective antibody, with shorter duration of vaccination, persisting longer immunity and having higher rate of complete vaccination, so is worth to be recommended as a feasible immune programme for adults, especially for migrants from the rural regions.

【Key words】 Vaccine; HBV; Immunogenicity; Persistence; Adult

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2009ZX10002-027, 2012ZX10004907)

依据我国2006年全国乙型肝炎(乙肝)血清流行病学调查显示,1~59岁人群HBsAg阳性率为7.2%,西部地区阳性率最高,达8.2%^[1]。接种乙肝疫苗是预防控制HBV感染的经济而有效的方法^[2-3]。许多HBV流行国家推荐使用经典的乙肝疫苗接种方案,即3针次,分别在0、1、6个月(0-1-6)接种。但针对该方案的研究主体大多是婴幼儿或是青少年(如大学生)^[4-5],而对无固定工作的成年人,如农民工因其流动性高,不易完成6个月的疫苗接种周期。我国2013年农民工就已达到2.7亿^[6],有必要探讨适于流动性高的成年人乙肝疫苗接种方案。为此本研究在普通成年人中使用4种不同的疫苗接种方案,比较其免疫学效果及免疫持久性。

对象与方法

1. 研究对象:来源于甘肃省武威市(国家乙肝防治示范区)。在先前研究基础上,从数据库中获得当地居民基础人口学信息(如姓名、性别、年龄、教育水平、职业、民族及婚姻状况等)以及血清样本检测结果^[7]。在武威市全人口有代表性的凉州区、民勤县、古浪县及天祝藏族自治县,采用分层随机抽样方法在29个抽样点(4个社区和25个行政村)抽取研究对象。纳入标准为血清乙型肝炎标志物HBsAg、抗-HBs以及抗-HBc三项均阴性的≥16岁(定义为成年人)者;排除标准为有乙肝疫苗接种史或有乙肝疫苗接种禁忌征及不愿意接受新设计的免疫方案或

不能坚持随访者。

2. 研究方法:本研究分2个阶段。第一阶(第1年)主要研究影响乙肝疫苗免疫效果的因素及免疫效果(近期效果),第二阶段(第3年)主要研究4种不同疫苗接种方案的免疫持久性(远期效果),第1年(第1针的第8月末)及第3年分别抽取血样,并按照A、B、C和D 4种方案接种乙肝疫苗。方案A(10 μg“0-1-6”方案),即长接种周期,1次接种剂量为10 μg,分别于0-1-6个月在一侧三角肌内注射;方案B(20 μg“两点一次”方案),即超短接种周期,1次接种剂量为40 μg,分别于两侧三角肌内同时注射(每侧20 μg);方案C(10 μg“0-1-2”方案),即短接种周期,1次接种剂量为10 μg,分别于0-1-2个月在一侧三角肌内注射;方案D(10 μg“两点一次”方案),即超短接种周期,1次接种剂量为20 μg,分别于两侧三角肌内同时注射(每侧10 μg)。本研究选择酿酒酵母型重组乙肝疫苗(北京天坛生物制品股份有限公司产品,含10 μg或1.0 ml重组HBsAg)和CHO细胞型重组乙肝疫苗(华北制药责任有限公司产品,含20 μg或1.0 ml重组HBsAg)。

3. 实验室检测:静脉血样(5 ml/次)经分离血清利用ELISA(北京万泰生物技术公司)初筛,检测HBsAg、抗-HBs及抗-HBc。从各方案中随机抽取50名对第1及第3年的血样采用电化学发光法(ECLIA,罗氏诊断上海有限公司,最低探测浓度为2 IU/L)检测抗-HBs滴度。免疫应答判定标准:

抗-HBs 滴度 <10 IU/L 为无免疫应答; ≥10 IU/L 但 <100 IU/L, 为低应答; ≥100 IU/L 但 <1 000 IU/L 为强应答; ≥1 000 IU/L 为超强应答^[8-9]。

4. 统计学分析: 采用两次重复录入 EpiData 3.1 软件数据库, 利用 SPSS 21 软件进行统计学分析。分析保护性抗体滴度变化时, 数据基于 ECLIA 检测的结果, 其余实验室分析数据基于 ELISA 检测结果。通过多因素 logistic 回归分析研究各变量(性别、年龄、文化程度、职业、民族、婚姻状况及接种针次)是否为影响疫苗免疫效果的因素; 比较 4 种疫苗接种方案的免疫效果之前, 通过标准化法消除各方案的内部差异; 通过 χ^2 检验或 Fisher 精确检验比较各方案间的免疫学差异; 各方案中保护性抗体滴度的总体变化用平均抗体滴度 (GMT) 表示; 分别采用 Wilcoxon's signed rank test 及 Kruskal-Wallis *H* test 比较不同方案抗体滴度的变化差异; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

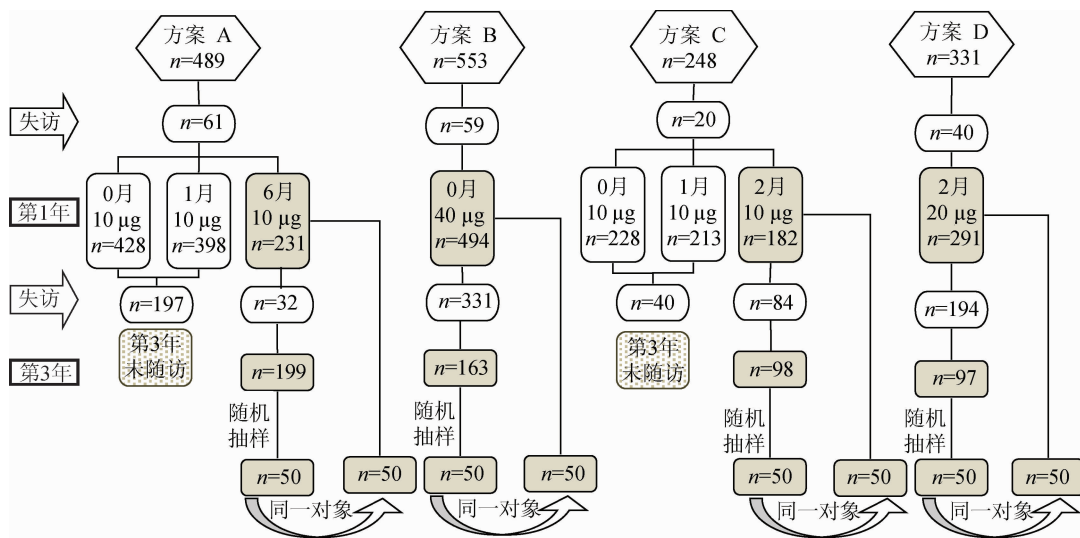
1. 一般特征: 方案 A、B、C 及 D 入组样本量分别为 489、553、248 及 331 人, 合计 1 621 人(图 1)。第 1 年分别随访到 428、494、228 及 291 人, 各方案入组样本与最终样本进行均衡性比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 完成全程接种者分别有 231、182、494 及 291 人, 并构成新入组样本进行 3 年随访, 分别随访到 199、163、98 和 97 人, 将各方案中入组样本与最终样本进行均衡性比较, 除方案 D 的性别差异有统计学意义($P = 0.004$)外, 其余各方案中差异

均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 随访 1~3 年 4 种接种方案中失访人群对样本均衡性的影响

随访时间	方案	变量	入组	研究结束	<i>P</i> 值	
第 1 年	A	性别(<i>n</i>)	男	189	147	0.177
			女	300	281	
		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		41.33 ± 10.88	41.50 ± 10.84	0.817
	B	性别(<i>n</i>)	男	252	222	0.887
			女	301	272	
		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		40.35 ± 10.57	41.51 ± 9.74	0.066
C	性别(<i>n</i>)	男	66	62	0.838	
		女	182	166		
	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		41.56 ± 11.34	41.48 ± 11.45	0.94	
D	性别(<i>n</i>)	男	148	124	0.598	
		女	183	167		
	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		40.63 ± 11.46	40.40 ± 11.30	0.801	
第 3 年	A	性别(<i>n</i>)	男	74	61	0.758
			女	157	138	
		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		41.63 ± 10.84	41.31 ± 10.56	0.738
	B	性别(<i>n</i>)	男	222	68	0.473
			女	272	95	
		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		41.51 ± 9.74	42.62 ± 8.32	0.056
C	性别(<i>n</i>)	男	45	26	0.74	
		女	137	72		
	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		41.54 ± 11.48	41.99 ± 10.98	0.514	
D	性别(<i>n</i>)	男	124	41	0.953	
		女	167	56		
	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		40.40 ± 11.30	42.18 ± 9.09	0.004	

2. 影响免疫效果的因素: 方案 A、B、C 及 D 男/女性参与者的抗-HBs 阳性转换率 (%) 分别为 65.99/83.99、47.30/59.56、75.81/91.57 及 31.45/47.90, 以性别(男性作为参照)作为影响变量进行回归分析, *OR* 值分别为 2.481(95% *CI*: 1.451~4.243)、1.630(95% *CI*:



注: 0月表示第 1 次疫苗接种的时间, 1 月表示第 2 次疫苗接种的时间, 2 及 6 月表示第 3 次疫苗接种的时间; 灰色方框表示研究对象已完成免疫程序

图 1 4 种乙肝疫苗接种方案人群抽样流程

1.119~2.373)、3.025(95%CI:1.146~7.987)及2.069(95%CI:1.234~3.469),差异有统计学意义,*P*值分别为0.001、0.011、0.025和0.006;方案A和C中,完成1次/2次/3次接种者抗-HBs阳性转换率(%)分别为30.00/69.46/90.04及33.33/77.42/93.41,以接种次数(1次接种作为参照)为影响变量进行回归分析,完成2次接种时,*OR*值分别为5.189(95%CI:2.143~12.565)和8.445(95%CI:1.930~36.949),*P*值分别为<0.001和0.005;完成3次接种时,*OR*值分别为18.985(95%CI:7.517~47.948)和29.325(95%CI:7.743~111.056),*P*值均为<0.001。本研究中年龄、职业、民族、文化程度及婚姻不是影响乙肝疫苗免疫效果的因素(表2)。

3. 不同接种方案依从性和免疫效果:由于方案B及D一次接种即完成了整个疫苗接种过程,因而疫苗接种完整率为100%;而方案A及C的疫苗3针全程接种率较低,如方案A疫苗3针全程接种率仅为53.97%(231/428),明显低于方案C的79.82%(182/228)(*P*<0.001)。

调整后方案A、B、C及D的血清抗-HBs阳性转换率(%)分别为89.21、54.88、92.11和41.63。方案B、C及D与方案A(作为金标准)进行比较,差异有统计学意义,均*P*<0.05(表3)。

表3 按照性别标化后4种乙肝疫苗接种方案的免疫效果比较

方案	抗体阳转率(%)	<i>P</i> 值	标化后抗体阳转率(%)	<i>P</i> 值
A	90.00(208/231)	-	89.21(106 9/119 8)	-
B	54.05(267/494)	0.001	54.88(657/119 8)	0.001
C	93.41(170/182)	0.223	92.11(110 3/119 8)	0.017
D	40.89(119/291)	0.001	41.63(499/119 8)	0.001

注:以方案A作为金标准

4. 随访3年后抗-HBs滴度的变化:从4个方案中分别随机抽取50人,定量检测同一参与者第1年及第3年的抗-HBs滴度。在未加强接种情况下,按照抗体滴度等级不同分析参与者在不同方案中的分布情况。方案A、B、C及D中,第1年的GMT(IU/L)分别为179.2、51.6、277.1及10.1,第3年的GMT(IU/L)分别为61.3、21.2、31.8及6.0。各方案内部比较,抗体滴度的变化有统计学意义(均*P*<0.001);各方案间比较,抗体滴度变化差异有统计学意义(*P*<0.001)。3年后,GMT的变化在4种方案中呈现不同的特征,即方案A和C的GMT仍维持在较高的水平,方案B和D的GMT维持在较低水平(表4)。

讨 论

本研究选择农村地区普通成年人进行4种乙肝

表2 4种接种方案中影响乙肝疫苗免疫效果的因素

分类变量	方案A				方案B				方案C				方案D			
	抗-HBs 阳转率(%)	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95%CI	抗-HBs 阳转率(%)	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95%CI	抗-HBs 阳转率(%)	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95%CI	抗-HBs 阳转率(%)	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95%CI
性别	65.99	0.001	2.481	1.451~4.243	47.30	0.011	1.630	1.119~2.373	75.81	-	-	-	31.45	-	-	-
女性	83.99	-	-	-	59.56	-	-	-	91.57	0.025	3.025	1.146~7.987	47.90	0.006	2.069	1.234~3.469
年龄(岁)	81.58	-	-	-	65.08	-	-	-	89.36	-	-	-	6.88	-	-	-
16~	79.79	0.862	0.930	0.410~2.112	51.09	0.075	0.484	0.218~1.075	89.41	0.940	0.939	0.185~4.757	43.10	0.630	0.836	0.404~1.731
31~	73.58	0.247	0.618	0.274~1.395	128.78	0.061	0.504	0.247~1.031	84.38	0.716	0.745	0.153~3.624	35.14	0.191	0.611	0.291~1.279
46~60	74.14	-	-	-	53.90	-	-	-	87.10	-	-	-	40.89	-	-	-
农民(参照)	74.29	-	-	-	58.33	0.922	1.064	0.309~3.663	90.91	0.688	1.807	0.101~32.464	-	-	-	-
工人	86.51	0.078	1.934	0.928~4.032	55.00	0.193	0.411	0.108~1.566	-	-	-	-	-	-	-	-
其他	79.41	-	-	-	56.00	-	-	-	89.44	-	-	-	-	-	-	-
小学及以下(参照)	74.10	-	-	-	52.94	0.841	0.959	0.638~1.442	85.71	0.507	0.706	0.253~1.973	41.31	0.740	1.099	0.631~1.914
初中	80.95	0.493	1.373	0.554~3.402	53.13	0.893	0.958	0.509~1.802	75.00	0.811	0.813	0.149~4.437	39.13	0.077	1.792	0.939~3.420
高中及以上	79.07	-	-	-	62.16	-	-	-	85.71	-	-	-	44.44	-	-	-
未婚(参照)	77.66	0.905	1.064	0.384~2.945	53.39	0.433	0.676	0.254~1.798	87.44	0.978	1.033	0.101~10.566	41.67	-	-	-
已婚	78.10	-	-	-	54.05	-	-	-	87.28	-	-	-	40.78	0.943	1.032	0.433~2.458
汉族(参照)	70.59	0.119	0.372	0.107~1.290	-	-	-	-	-	-	-	-	42.71	-	-	-
回族	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
藏族	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
其他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1(参照)	30.00	-	-	-	54.05	-	-	-	33.33	-	-	-	33.85	0.169	0.656	0.360~1.196
2	69.46	0.000	5.189	2.143~12.565	77.42	0.005	8.445	1.930~36.949	77.42	0.000	29.325	7.743~111.056	44.12	0.775	0.893	0.413~1.934
3	90.04	0.000	18.985	7.517~47.948	93.41	0.000	29.325	7.743~111.056	93.41	0.000	29.325	7.743~111.056	40.89	-	-	-

表 4 3 年间 4 种乙肝疫苗接种方案抗-HBs 滴度变化

方案	时间	研究对象人数(n=50)				GMT (IU/L)	P 值 ^a
		T<10	10≤T<100	100≤T<1000	T≥1000		
A	第 1 年	10	4	16	20	179.2	<0.000 1
	第 3 年	12	15	13	10	61.3	
B	第 1 年	12	16	16	4	51.6	<0.000 1
	第 3 年	24	11	11	4	21.2	
C	第 1 年	10	8	21	18	277.1	<0.000 1
	第 3 年	17	14	13	6	31.8	
D	第 1 年	28	17	4	1	10.1	0.025 0
	第 3 年	34	13	3	0	6.0	

注: T 表示滴度(IU/L); ^aWilcoxon 符号秩检验; 4 种乙肝疫苗接种方案比较 $P < 0.000 1$ (Kruskal-Wallis test)

疫苗接种方案效果的探讨。通过多因素回归分析,发现性别及接种针次是影响疫苗免疫效果的因素。女性与男性比较,更容易获得由疫苗诱导而产生的免疫力;完成 3 针次接种的研究对象,血清抗体阳性率较高。其他因素与乙肝疫苗的免疫效果无直接关联。一项大样本(11 439 例成年人)回顾性研究表明,女性接种乙肝疫苗后同男性比较,无应答率低且年龄与乙肝疫苗的免疫学效果有关^[10]。其结论与本研究相似。尽管一篇 Meta 分析证实年龄与乙肝疫苗无应答存在强相关^[11],但对成年人免疫效果的影响却仍然存在争议^[12-13]。

先前的一项研究采用了类似方案 A 的免疫程序,选择人群的年龄为 16~49 岁,结果表明 3 种国产疫苗及 1 种进口疫苗的血清抗-HBs 阳性转换率分别为 81.67%、95.05%、89.64% 及 86.81%^[14];另一篇类似文献报告(研究对象年龄为 18~45 岁),在 10 μg 乙肝疫苗组,血清抗体阳性转换率为 88.8%^[12],其结果与方案 A(89.21%)接近。一项关于乙肝疫苗免疫效果的双盲随机临床试验采用了类似方案 C 的免疫程序,研究对象年龄 18~45 岁,接种剂量为 20 μg,在完成第 3 次疫苗接种后,4 种不同疫苗的血清抗体阳性转换率为 89.5%~100.0%^[8],其结果与方案 C(92.11%)接近。而类似方案 A 及 C 的比较研究却很少,本研究中方案 C 的血清抗-HBs 阳性转换率与方案 A 比较,差异有统计学意义,方案 C 的血清抗-HBs 阳性转换率较高。在免疫持久性方面,接种疫苗 3 年后,方案 A 及 C 的 GMT 均有不同程度的降低,这一现象可通过体液及细胞免疫机制得以解释^[15-16]。3 年后,在没有加强免疫情况下,方案 C 的 GMT 比方案 A 略低,但仍维持在保护性抗体滴度之上。在一项长期随访研究中也得到类似的结果,在未进行加强免疫的情况下,研究对象第 5 年的 GMT 为 131 IU/L^[17]。Shah 等^[18]的研究人群为药瘾者,随

访 2 年,加速方案(类似方案 C)与标准方案(类似方案 A)比较,免疫持久性的差异无统计学意义。此外,抗-HBs 滴度从保护性水平自然下降到无保护力水平之下并不意味着机体对 HBV 免疫力的消失。一些研究表明,尽管若干年后,抗体水平可能下降至检测不出的水平,但当再次接种 1 剂疫苗时,大多数研究对象的抗体会迅速达到保护性水平^[19-20]。方案 C 的另一个优势体现在较短的接种周期,利于成年人全程接种的实施。我国针对婴幼儿的免疫方案是经典的方案 A,在 2009 年婴幼儿 3 剂次疫苗完整接种率就达到了 90%以上^[21-22];相对而言,成年人乙肝疫苗接种率不足 30%^[23]。本研究结果表明,在监督及免费接种的前提下,方案 A 及 C 的 3 剂次疫苗完整接种率分别只达到 54.0% 及 79.8%。致成年人不能及时完成乙肝疫苗接种程序的一个重要原因是传统的疫苗接种方案 A 免疫程序周期长,尤其外出的农民工往往无法完成 6 个月的免疫程序。因此,针对这些成年人而言,短接种周期有利于疫苗接种方案的实施。

设计方案 B 及 D 的初衷是期望通过增加剂量的方法来补偿接种次数的不足,然而较低的血清抗体阳性转换率及较差的免疫持久性使之尚不宜成为优先考虑的方案。类似方案 B 及 D,特别是免疫持久性方面的文献报道较少。方案 B 及 D 总接种剂量分别为 40 μg 及 20 μg,血清抗-HBs 阳性转换率分别仅为 54.9% 及 41.6%。近期一篇不同于本项研究结果的文献,分别采用了 60、30 及 10 μg 的剂量,一次接种,血清抗-HBs 阳性转换率分别能达到 88.1%、80.9% 及 78.7%^[24],但其维持的持久性尚未见报道。

本研究为前瞻性研究,其缺点是参与者的失访率较高,由于经费不足,未对所有样本进行定量检测,可能存在结果偏倚。

总之,从抗-HBs 血清阳性转换率、疫苗接种周期及免疫持久性等方面进行综合考虑,乙肝疫苗接种方案 C(10 μg“0-1-2”方案)的免疫程序适于成年人,但该结论仍需多中心的研究进一步证实。

志谢 感谢武威市、凉州区、民勤县、古浪县及天祝藏族自治县 CDC 工作人员的大力支持

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (47): 6550-6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048.

- [2] Hung HF, Chen THH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: an experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and hepatitis B e antigen positive prevalence [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (48): 6770–6776. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.082.
- [3] 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(2010年版) [J]. *中国预防医学杂志*, 2011, 12 (1): 1–15. DOI: 10.16506/j.1009–6639.2011.01.043. Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. *Chin J Prev Med*, 2011, 12 (1): 1–15. DOI: 10.16506/j.1009–6639.2011.01.043.
- [4] Hadler SC, Fuqiang C, Averhoff F, et al. The impact of hepatitis B vaccine in China and in the China GAVI Project [J]. *Vaccine*, 2013, 31 Suppl 9: J66–72. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.03.043.
- [5] Su FH, Chu FY, Bai CH, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine boosters among neonatally vaccinated university freshmen in Taiwan [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (4): 684–689. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.036.
- [6] Lu CH, Wang PX, Lei YX, et al. Influence of health-related quality of life on health service utilization in Chinese rural-to-urban female migrant workers [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2014, 12: 121. DOI: 10.1186/s12955–014–0121–4.
- [7] Ji ZH, Wang TC, Shao ZJ, et al. A population-based study examining hepatitis B virus infection and immunization rates in Northwest China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e97474. DOI: 10.1371/journal.pone.0097474.
- [8] Hernández-Bernal F, Aguilar-Betancourt A, Aljovin V, et al. Comparison of four recombinant hepatitis B vaccines applied on an accelerated schedule in healthy adults [J]. *Hum Vaccin*, 2011, 7 (10): 1026–1036. DOI: 10.4161/hv.7.10.15989.
- [9] Su FH, Cheng SH, Li CY, et al. Hepatitis B seroprevalence and anamnestic response amongst Taiwanese young adults with full vaccination in infancy, 20 years subsequent to national hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (47): 8085–8090. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.013.
- [10] Vermeiren AP, Hoebe CJ, Dukers-Muijters NH. High non-responsiveness of males and the elderly to standard hepatitis B vaccination among a large cohort of healthy employees [J]. *J Clin Virol*, 2013, 58 (1): 262–264. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.07.003.
- [11] Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35 (11): 1368–1375. DOI: 10.1086/344271.
- [12] Yen YH, Chen CH, Wang JH, et al. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan) [J]. *Liver Int*, 2005, 25 (6): 1162–1168. DOI: 10.1111/j.1478–3231.2005.01157.x.
- [13] Zeeshan M, Jabeen K, Ali ANA, et al. Evaluation of immune response to Hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 120. DOI: 10.1186/1471–2334–7–120.
- [14] Ren JJ, Dai XW, Jiang ZG, et al. Immunological effects of a 10- μ g dose of domestic hepatitis B vaccine in adults [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012, 13 (11): 948–954. DOI: 10.1631/jzus.B1200179.
- [15] Wu Q, Zhuang GH, Wang XL, et al. Comparison of long-term immunogenicity (23 y) of 10 μ g and 20 μ g doses of hepatitis B vaccine in healthy children [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2012, 8 (8): 1071–1076. DOI: 10.4161/hv.20656.
- [16] Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdazadeh R, et al. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2010, 28 (3): 623–631. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.10.068.
- [17] But DYK, Lai CL, Lim WL, et al. Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (51): 6587–6591. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.034.
- [18] Shah DP, Grimes CZ, Nguyen AT, et al. Long-term effectiveness of accelerated hepatitis B vaccination schedule in drug users [J]. *Am J Public Health*, 2015, 105 (6): e36–e43. DOI: 10.2105/AJPH.2014.302487.
- [19] Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9494): 1379–1384. DOI: 10.1016/S0140–6736(05)67568–X.
- [20] Bagheri-Jamebozorgi M, Keshavarz J, Nemati M, et al. The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10 (12): 3731–3736. DOI: 10.4161/hv.34393.
- [21] Yang WZ, Liang XF, Cui FQ, et al. Key outcomes and addressing remaining challenges-perspectives from a final evaluation of the China GAVI project [J]. *Vaccine*, 2013, 31 Suppl 9: J73–J78. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.060.
- [22] Cui FQ, Liang XF, Gong XH, et al. Preventing hepatitis B through universal vaccination: reduction of inequalities through the GAVI China project [J]. *Vaccine*, 2013, 31 Suppl 9: J29–J35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.048.
- [23] 梁建华, 王鸣, 刘建华, 等. 广州市20~59岁人群乙型肝炎疫苗接种状况及其疫苗保护效果分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31 (12): 1336–1339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2010.12.003. Lang JH, Wang M, Liu JH, et al. Study on the immunization coverage and effects of hepatitis B vaccine in the 20–59 years-old population in Guangzhou city [J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31 (12): 1336–1339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2010.12.003.
- [24] Pan HX, Zeng Y, Song XF, et al. Immune response to hepatitis B vaccine with high antigen content in non-responders after standard primary vaccination in Chinese adults [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (29): 3706–3712. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.094.

(收稿日期: 2016–08–16)

(本文编辑: 张林东)