

乙型肝炎疫苗免疫无/低应答影响因素的研究进展

李娟¹ 魏明伟² 朱凤才^{1,2,3}

¹南京医科大学公共卫生学院 211166; ²江苏省疾病预防控制中心疫苗临床评价所, 南京 210009; ³江苏省疾病预防控制中心国家卫生健康委员会肠道病原微生物重点实验室/南京医科大学全球健康中心, 南京 211166

李娟和魏明伟对本文有同等贡献

通信作者: 朱凤才, Email: jszfc@vip.sina.com

【摘要】 HBV 使感染者罹患多种乙肝相关性疾病, 且目前尚无治疗的特效药。我国人口基数大, 现存感染者多, 因此乙肝疫苗的预防接种在该病的预防控制中就显得尤为重要。但是, 部分接种者在按照推荐的乙肝疫苗免疫程序接种后, 并不能产生有效的保护性免疫应答。本综述旨在从机体、疫苗两个方面分析接种乙肝疫苗后无/低免疫应答的影响因素, 探讨无/低免疫应答机制, 从而对我国乙肝的防治提供科学依据。

【关键词】 乙肝疫苗; 无/低应答; 影响因素

Progress in research of influential factors for non- or low-immune response to hepatitis B vaccination

Li Juan¹, Wei Mingwei², Zhu Fengcai^{1,2,3}

¹School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Department of Vaccine Clinical Evaluation, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ³National Health Commission Key Laboratory of Enteric Pathogenic Microbiology, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention/Center for Global Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Li Juan and Wei Mingwei contributed equally to the article

Corresponding author: Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com

【Abstract】 Hepatitis B virus (HBV) can cause a variety of hepatitis B-related diseases in infected people, and there is no specific drug for treatment. China, with a large population base, is the country with the heaviest burden of HBV infection in the world. Therefore, hepatitis B vaccination is particularly important in the prevention and control of this disease. However, some vaccinees did not produce effective protective immune response after vaccination according to the recommended hepatitis B vaccine immunization schedule. The purpose of this review is to analyze the influential factors of non/low immune response after hepatitis B vaccination from the aspects of organism and vaccine, and explore the mechanism of non/low immune response, so as to provide scientific basis for the prevention and treatment of hepatitis B in China.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Non/low-response; Influential factors

HBV 属嗜肝 DNA 病毒科, 其特点是感染率高、感染人数多、传播范围广、病程长且目前尚无治疗的特效药物^[1]。HBV 感染会造成肝脏的炎性损害, 使感染者罹患于多种乙型肝炎(乙肝)相关性疾病, 如肝硬化、原发性肝癌以及

肝衰竭等^[2], 是当今世界亟待解决的主要公共卫生问题^[3,4]。据统计, HBV 感染呈世界性流行, 目前全世界大约每 30 人中就会有 1 人受到 HBV 感染, 每年有多达 100 万人因感染该病毒而死亡^[5]。2016 年, WHO 提出了“2016–2021 年全球

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200910-01145

收稿日期 2020-09-10 本文编辑 李银鸽

引用本文: 李娟, 魏明伟, 朱凤才. 乙型肝炎疫苗免疫无/低应答影响因素的研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(11): 2066–2070. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200910-01145.



卫生部门病毒性肝炎战略(Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, GHSS)”,要求全球到 2030 年消除乙肝作为公共卫生的威胁^[6]。

因此,接种乙肝疫苗在该病的预防控制中就显得尤为重要^[7]。安全、有效的乙肝疫苗是从 1982 年开始上市的。经过对新生儿等免疫目标人群的多年接种,截至 2015 年,全球 5 岁以下儿童的 HBsAg 阳性率从 4.7% 降至 1.3%^[11]。然而,由于疫苗介导的免疫反应具有多变性,因此接种疫苗后所产生的实际保护效果是因人而异的。在完成乙肝疫苗基础免疫程序的最后一剂接种后 1~3 个月,抗-HBs 浓度 ≥ 10 mIU/ml 被认为是防御 HBV 感染的可靠标志^[8-9]。有报道称^[10],一些个体在接种乙肝疫苗后出现低应答(抗-HBs < 10 mIU/ml \leq 抗-HBs < 100 mIU/ml),甚至无应答(抗-HBs < 10 mIU/ml)现象。研究显示,按照推荐的乙肝疫苗免疫程序接种后初次接种失败的发生率高达 5%~10%,这些无/低免疫应答者仍是 HBV 的易感人群^[11]。

据 2018 年国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的报告显示^[12],中国是 HBV 感染的高发区,而且我国人口基数大,存在着庞大的感染群体。我国作为 HBV 感染的高负担国家,在过去几十年中在预防控制 HBV 感染方面取得了巨大成就,尤其是乙肝疫苗的预防接种。但乙肝疫苗接种后无/低应答群体的存在,我国对于达到 WHO 2030 年消除乙肝作为公共卫生威胁的目标仍面临较大挑战。因此,针对乙肝疫苗免疫无/低应答影响因素的研究进展进行综述,为我国能如期达到 WHO 2030 年消除乙肝的目标提供科学依据。

一、机体因素

1. 年龄:年龄是免疫反应个体差异性的重要因素。一般认为,人一生中免疫力随年龄呈现先增强后减弱的趋势,表现为两头低、中间相对稳定但易波动的马鞍形变化。

研究显示,机体对乙肝疫苗的免疫反应与年龄有关,随年龄增长,乙肝疫苗的免疫无/低应答率逐渐上升(新生儿 < 60 岁老年人)^[13-14]。新生儿全程免疫后(7~12 月龄)免疫无/低应答率约为 4.06%^[13]。郑徽等^[15]报告,对于 HBsAg 阴性母亲所生的儿童,按 0-1-6 月免疫程序初次免疫 5 μ g 重组乙肝疫苗 3 剂后,免疫无/低应答率为 16.18%。一项纳入 37 篇文献(包括 49 个研究)的荟萃分析表明^[16],低年龄组对乙肝疫苗的应答率高于其他高年龄组(30 岁: $RR=1.77$, $95\%CI: 1.48\sim 2.10$; 40 岁: $RR=1.86$, $95\%CI: 1.55\sim 2.23$; 60 岁: $RR=1.30$, $95\%CI: 1.01\sim 1.68$)。说明成年人接种乙肝疫苗的年龄越早,免疫效果越好。老年人免疫接种后对乙肝疫苗的应答能力低于年轻人,很可能归因于免疫衰老^[17]。免疫衰老是自然年龄进程中免疫系统的逐渐恶化,它影响机体

应对感染的的能力,是长期免疫记忆发展的结果^[18]。

2. 性别:目前认为,不同性别接种同一类型的乙肝疫苗产生的免疫应答存在显著差异,这可能是由于两性性激素分泌不同所导致的^[19]。性激素可通过 3 种途径作用于免疫系统^[20-21]:改变 T、B 细胞表型和细胞功能;影响 IgG 水平及 IgG 合成动力学;影响细胞因子的合成,进而增强或削弱免疫应答,从而造成了男性和女性细胞免疫、体液免疫和炎症反应的差异性。此外,不同性别对乙肝疫苗免疫应答的差异,也可能是由于两性的生活习惯不同导致的,与女性相比,男性的社交环境更广,并且吸烟、酗酒等习惯在男性中也更为常见^[13]。

3. 遗传因素:

(1) 基于不同研究设计的人群研究提示了遗传因素的影响:双生子分为同卵双生子与异卵双生子,他们不仅有着相似的生活环境,而且分别具有 100% 和 50% 相同的 DNA 序列。因此,双生子研究有助于探索遗传因素的重要性和一些特殊基因的作用。通过比较双生子各自组内接种疫苗后免疫应答的一致率,可以评估遗传力和遗传变异对疫苗免疫应答变异性的贡献程度。对评估乙肝疫苗免疫应答遗传度的双生子研究进行了汇总。见表 1。

除了双生子研究,人群关联性研究^[25]及前瞻性疫苗接种队列研究^[26]也被用于探索影响疫苗免疫应答的遗传因素。

(2) 具体的相关基因及其位点:基因调控的免疫应答过程涉及病原体识别,抗原摄取、加工和呈递, B 细胞和 T 细胞功能,免疫调节以及效应细胞或辅助细胞的功能。目前国内对于乙肝疫苗免疫应答差异的遗传易感性研究主要集中在 Toll 样受体类(toll-like receptor, TLRs)基因、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因、各类细胞因子及其受体基因^[27]。

TLRs 是早期固有免疫应答中入侵病原体的最佳特征受体。TLRs 广泛存在于固有免疫系统细胞(如树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞以及中性粒细胞)、内皮细胞和成纤维细胞中,通过识别病原体 RNA 和蛋白从而诱导细胞因子和干扰素产生。随着对 TLRs 作用的深入了解,越来越多的研究发现 TLRs 及其通路基因多态性与疫苗免疫应答变异性和传染病易感性相关。Chen 等^[28]在江苏省开展了一项关于 TLRs 与乙肝疫苗体液免疫应答的研究,按照 0-1-6 月免疫程序为 37 221 名受试者(年龄 > 16 岁且无乙肝疫苗接种史)接种 10 μ g 重组乙肝疫苗,结果表明 TLR2 基因的 rs3804100 位点基因型 TT 与乙肝疫苗体液免疫高应答有关。

HLA 是目前所知最具有高度多态性的、免疫功能相关

表 1 评估乙肝疫苗免疫应答遗传度的双生子研究

研究	地点	年龄	异卵双生子数	同卵双生子数	遗传度(%、95%CI)
Newport 等 ^[22]	冈比亚	5 月龄	159	48	77(63~85)
Yan 等 ^[23]	中国	1 岁	90	82	91(76~97)
Höhler 等 ^[24]	德国	18~65 岁	95	96	61(41~81)

的抗原系统。刘景壹等^[29]为探究 HLA 等位基因 HLA-DRB1 与乙肝疫苗体液免疫应答的关系,在上海市开展了一项纳入 237 名汉族受试者的临床试验。按 0-1-6 月免疫程序为受试者接种乙肝疫苗,根据受试者的抗体滴度,将受试者分为无应答组(抗-HBs<10 mIU/ml)、低应答组(10 mIU/ml≤抗-HBs<100 mIU/ml)和正常应答组(抗-HBs≥100 mIU/ml),然后采用 PCR 序列特异性引物分型技术,对 32 例接种疫苗后呈无/低免疫应答者及 54 例正常应答者分别进行 HLA-DRB1 的等位基因检测,结果显示,在上海市汉族人群中,HLA-DRB1*04、DRB1*07、DRB1*09 可能是乙肝疫苗体液免疫低或无应答的易感基因。Höhler 等^[24]在双生子研究中,模型拟合分析遗传和环境因素对疫苗免疫应答的影响,结果显示,乙肝疫苗免疫应答的遗传度(61%, 95%CI:41%~81%)中 25% 是归因于 DRB1 的等位基因,另外 36% 是归因于其他基因。也就是说,影响乙肝疫苗免疫应答的遗传因素中 40% 与 HLA 基因有关,剩下 60% 与非 HLA 基因有关。Davila 等^[26]从印度尼西亚进行的一项大规模临床试验中选择了 981 名抗体水平正常的受试者与 665 名抗体无应答的受试者,分析了 914 个免疫基因的 6 091 个 SNPs 与乙肝疫苗免后抗体水平的相关性,结果表明, TGFB2(rs2799090)、HLA-DRA(rs5000563, rs2395177 和 rs2395182)、KLRF1(rs2232548)和 TGFB3(rs3917210)与乙肝疫苗免后高抗体水平有关,而 FOXP1(rs6789153)、IL6ST(rs6870870)、HLA-B(rs2523619)、BTNL2(rs3817943、rs2076523、rs3793127 和 rs3763309)、HLA-DRA(rs7192)、HLA-DQB1(rs6928482 和 rs6906021)、LY6H(rs7461107)、TNFSF15(rs6478108 和 rs4263839)、C5(rs1978270 和 rs7029078)、MBL2(rs2506)、CCL15(rs854692 和 rs854625)及 LILRB4(rs1654668)与乙肝疫苗免后低抗体水平有关。

Roh 等^[30]在 300 名 9~12 月龄的健康韩国婴儿中开展了一项关于基因和乙肝疫苗体液免疫应答的关系研究。按照 0-1-6 月免疫程序为受试者接种乙肝疫苗,根据受试者抗体滴度,将受试者分为无应答组(抗-HBs<10 mIU/ml)、低应答组(10 mIU/ml≤抗-HBs<100 mIU/ml)和高应答组(抗-HBs≥100 mIU/ml)。然后将无应答组和低应答组进行合并,将该组受试者各基因表型频率和基因频率与高应答组进行比较。结果显示,IL-4 基因的 rs2243250C 和 rs2227284G 位点基因可能与乙肝疫苗体液免疫高应答有关。对这两个位点进一步进行交互作用分析发现,这两个位点基因型对乙肝疫苗高应答有极小的协同效应(ORs=2.44)。在一项关于单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与乙肝疫苗免疫应答相关性的研究中, Hennig 等^[25]在冈比亚地区对婴儿期接种乙肝疫苗的受试者 19 年后乙肝抗体水平的监测中选择了 32 名抗体无应答者及 630 名正常应答者,分析此人群的 133 个基因的 715 种 SNPs 与乙肝抗体水平的相关性,之后又选择了 393 人(15 名抗体无应答者和 378 名正常应答者)对其中的 43 种 SNPs 的结果进行了验证,研究发现, IFNG(rs2069727)、IL10RA(rs2508450)、ITGAL

(rs2230433 和 rs4243232)与乙肝疫苗免后高抗体水平相关,而 MAPK8(rs3827680)与乙肝疫苗免后低抗体水平相关。

4. 免疫因素:个体自身免疫状况也是影响疫苗免疫效果的一个重要因素。免疫功能低下者,如 HIV 感染者以及接受造血干细胞移植治疗者等对标准剂量的乙肝疫苗接种的免疫应答不是很理想^[31-32]。

5. 环境因素:在影响疫苗免疫效果的机体因素中,除了年龄、性别、遗传因素及免疫因素外,还有环境因素,比如超重、吸烟、饮酒等^[16,33-34]。

二、疫苗因素

1. 接种途径:疫苗的接种途径对疫苗的免疫效果以及安全性具有很大的影响。目前上市疫苗的接种途径主要有 5 种:肌肉注射(主要为灭活类疫苗,如甲肝灭活疫苗、乙肝疫苗、狂犬病疫苗、流感灭活疫苗以及无细胞百白破疫苗等)、皮下注射(主要为减毒活疫苗,如麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗、黄热病疫苗、水痘疫苗以及带状疱疹疫苗等)、皮内注射(卡介苗以及个别狂犬病疫苗等)、口服(主要为肠道类疾病疫苗,如脊髓灰质炎减毒活疫苗、霍乱疫苗、轮状病毒疫苗以及伤寒疫苗等)以及喷鼻(流感减毒活疫苗)。

乙肝疫苗通常是采用肌肉注射方法进行接种,新生儿的接种部位为大腿前部外侧肌肉内,儿童和成年人为上臂三角肌中部肌肉内。Filippelli 等^[35]综述了 1983-2013 年发表的关于在乙肝疫苗无应答者中评估经皮内接种乙肝疫苗效果的文献,发现对无应答者而言,皮内注射乙肝疫苗似乎是肌肉注射的一种有效替代选择。皮内注射促进树突状细胞介导的免疫反应,与肌肉注射激活 T 细胞介导的免疫反应相比,需要的抗原数量更少,并且能够提高其血清抗-HBs 阳转率^[36]。

2. 接种程序:乙肝疫苗的接种程序可能影响无应答人群对乙肝疫苗的免疫应答。一项对 1 105 名>16 岁接种 10 μg 乙肝疫苗无应答人群的临床研究显示^[37]:10 μg、30 μg 和 60 μg 3 种剂量的乙肝疫苗均按照 0-1-2 月免疫程序进行接种后,发现在相同接种剂次的情况下,抗-HBs 阳转率有随剂量增加而升高的趋势;60 μg 组第 1 针免疫效果相当于 10 μg 组第 3 针免疫效果;60 μg 组第 2 针免疫效果优于 10 μg 组第 3 针免疫效果。葛申等^[38]为评价中国大陆地区常规接种乙肝疫苗后无应答健康成年人的再免疫效果,对 18 篇文献进行了 Meta 分析。该 Meta 分析显示,无应答健康成年人乙肝疫苗再免疫的效果以 60 μg 1 剂次接种程序最好,20 μg 0-1-2 月接种程序和 0-1-6 月接种程序次之,10 μg 0-1-6 月接种程序较差。

三、小结

综上所述,人体乙肝疫苗免疫无/低应答是机体(年龄、性别、遗传因素、免疫因素、环境因素)和疫苗(接种途径、接种程序)等多种因素综合作用的结果。虽然,目前国内外针对乙肝疫苗接种后出现无/低应答的影响因素,从机体因素和疫苗因素等方面进行了大量研究,并取得了一定的进展。

但是,由于研究的设计思路、受试者人群不同以及检测技术限制等原因,目前尚未完全阐明乙肝疫苗免疫后无/低应答的机制。

针对上述原因,学者们对如何通过复种乙肝疫苗使无/低应答者产生有效的保护性抗体做了许多尝试,其中研究的比较多的是增加疫苗的免疫次数或接种剂量^[39-40]。Pan 等^[41]为评价 60 μg 重组(酵母)乙肝疫苗应用于≥16 岁年龄的全程接种 10 μg 重组(酵母)乙肝疫苗无应答人群的免疫效果和安全性,进行了一项随机、盲态、同类制品平行对照设计的Ⅱ~Ⅲ期临床试验。该研究的结果支持在中国≥16 岁无应答者中接种这种高抗原含量的疫苗,但其免疫持久性仍需进一步探究。

乙肝疫苗是世界公认的首个预防癌症的疫苗,接种乙肝疫苗是预防 HBV 感染的重要措施,也是控制和消灭乙肝的根本途径,所以要大力推进全人群乙肝疫苗接种工作。为了增强各人群对乙肝疫苗的应答水平,减少无/低应答,我们需要进一步研究如何提高其免疫原性,这对控制人群 HBV 感染的发生具有重大意义。相信随着科学的进步和检测技术的发展,一定会解决影响无/低免疫应答的问题,这将有利于我国如期达到 WHO 2030 年消除乙肝的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2313-2324. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31865-8.
- Li H, Yan LB, Shi Y, et al. Hepatitis B virus infection: overview[M]//Tang H. *Hepatitis B virus infection*. Singapore: Springer, 2020, 1179: 1-16. DOI: 10.1007/978-981-13-9151-4_1.
- Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2014, 384(9959): 2053-2063. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
- Revill PA, Chisari FV, Block JM, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(7): 545-558. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30119-0.
- Oropeza CE, Tarnow G, Sridhar A, et al. The regulation of HBV transcription and replication[M]//Tang H. *Hepatitis B virus infection*. Singapore: Springer, 2020, 1179: 39-69. DOI:10.1007/978-981-13-9151-4_3.
- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021[EB/OL]. (2016-05-17) [2020-07-08]. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
- Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.
- Wang J, He YL, Jin DF, et al. No response to hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg(+) mothers is associated to the transplacental transfer of HBsAg[J]. *Infect Dis*, 2017, 49(8):576-583. DOI:10.1080/23744235.2017.1292541.
- 王真行, 邹力, 徐冰. WHO 关于乙型肝炎疫苗的意见书[J]. *国际生物制品学杂志*, 2018, 41(3):144-149. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2018.03.010.
- Wang ZX, Zou L, Xu B. WHO submission on hepatitis B vaccine[J]. *Int J Biol*, 2018, 41(3):144-149. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2018.03.010.
- Ballinger AB, Clark ML. Severe acute hepatitis B infection after vaccination[J]. *Lancet*, 1994, 344(8932): 1292. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90775-7.
- Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(3): 320-327. DOI:10.1016/j.anaai.2018.03.017.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- 李珍, 唐昌新, 唐桂华. 乙肝疫苗免疫无/低应答研究现状[J]. *基层医学论坛*, 2015, (7):977-979.
- Li Z, Tang CX, Tang GH. Current status of non-immune/low response to hepatitis B vaccine[J]. *Med Forum*, 2015, (7):977-979.
- Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route[J]. *Immun Ageing*, 2020, 17: 9. DOI: 10.1186/s12979-020-00179-9.
- 郑徽, 崔富强, 龚晓红, 等. 5 微克重组乙型肝炎疫苗(酵母)3 剂初次免疫后低/无应答儿童再免疫 1 剂的抗体应答[J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(5):443-446.
- Zheng H, Cui FQ, Gong XH, et al. Revaccination of one dose recombinant yeast derived Hepatitis B vaccine to the antibody respond of low-and-nonresponders[J]. *Chin J Vacc Immunol*, 2010, 16(5):443-446.
- Yang SG, Tian G, Cui YX, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27251. DOI:10.1038/srep27251.
- 赵睿, 董晨, 周为, 等. 人体免疫衰老与肿瘤及感染的关系研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(16): 1278-1280. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.018.
- Zhao R, Dong C, Zhou W, et al. Research progress on the relationship between immune senescence and tumor and infection[J]. *Nat Med J China*, 2019, 99(16): 1278-1280. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.018.
- Tarazona R, Sanchez-Correa B, Casas-Avilés I, et al. Immunosenescence: limitations of natural killer cell-based cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(2): 233-245. DOI: 10.1007/s00262-016-1882-x.
- Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study[J]. *Environ Health Prev Med*, 2019, 24(1):80. DOI: 10.1186/s12199-019-0837-1.
- Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences[J]. *Hormon Behavior*, 2017, 88: 95-105. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.017.
- Bupp MRG, Potluri T, Fink AL, et al. The confluence of sex hormones and aging on immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1269. DOI:10.3389/fimmu.2018.01269.
- Newport MJ, Goetghebuer T, Weiss HA, et al. Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life[J]. *Genes Immun*, 2004, 5(2): 122-129. DOI: 10.1038/sj.gene.6364051.
- Yan K, Cai WP, Cao F, et al. Genetic effects have a dominant role on poor responses to infant vaccination to hepatitis B virus[J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(5):293-297. DOI:10.1038/jhg.2013.18.
- Höhler T, Reuss E, Evers N, et al. Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: a vaccination study in twins[J]. *Lancet*, 2002, 360(9338):991-995. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11083-X.
- Hennig BJ, Fielding K, Broxholme J, et al. Host genetic factors and vaccine-induced immunity to hepatitis B virus infection[J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1898. DOI: 10.1371/journal.pone.0001898.
- Davila S, Froeling FEM, Tan A, et al. New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine[J]. *Genes Immun*, 2010, 11(3): 232-238. DOI:10.1038/gene.2010.1.
- 曹嘉倩, 李靖欣, 王圆媛, 等. 基因多态性对疫苗免疫应答影响的研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(11): 1515-1518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.11.018.
- Cao JQ, Li JX, Wang YY, et al. Progress in research of influence of gene polymorphisms on immune response[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(11):1515-1518. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.11.018.
- Chen J, Liang ZL, Lu FM, et al. Toll-like receptors and cytokines/cytokine receptors polymorphisms associate with non-response to hepatitis B vaccine[J]. *Vaccine*, 2011, 29(4):706-711. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.11.023.

[29] 刘景壹,毛盛华,任宏,等.上海市汉族人群乙型肝炎疫苗免疫应答与HLA-DRB1等位基因的关系[J].中华疾病控制杂志,2016,20(3):312-314. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.024.

[30] Liu JY, Mao SH, Ren H, et al. Association of immune response to hepatitis B vaccine (HepB) on population of han nationality with HLA-DRB1 alleles in Shanghai[J]. Chin J Dis Control Prev, 2016, 20(3): 312-314. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.024.

[31] Roh EY, Song EY, Yoon JH, et al. Effects of *interleukin-4* and *interleukin-12B* gene polymorphisms on hepatitis B virus vaccination[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(1): 63-70. DOI: 10.5604/16652681.1226816.

[32] 栗翠林,韩俊燕,曾永秦,等. HIV感染者接种乙肝疫苗的必要性及低应答研究进展[J].首都公共卫生,2020,14(2):97-102. DOI:10.16760/j.cnki.sdggs.2020.02.015.

[33] Li CL, Han JY, Zeng YQ, et al. Research progress on the necessity and low response of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients[J]. Cap J Public Health, 2020, 14(2): 97-102. DOI:10.16760/j.cnki.sdggs.2020.02.015.

[34] Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, et al. Hepatitis B vaccine and immunoglobulin:key concepts[J]. J Clin Trans Hepatol, 2019, 7(2): 165-171. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00037.

[35] Liu F, Guo ZR, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine[J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(5): 1014-1017. DOI: 10.1080/21645515.2016.1274475.

[36] Khafagy A, Aljahdaly I, Goweda R. Hepatitis B vaccine: assessment of immunologic response, coverage rate, and factors influencing seroreactivity[J]. Clin Lab, 2020, 66(7). DOI:10.7754/Clin.Lab.2019.191202.

[37] Filippelli M, Lionetti E, Gennaro A, et al. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: an update[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10383-10394. DOI:10.3748/wjg.v20.i30.10383.

[38] Hanif FM, Mehmood N, Majid Z, et al. Successful response of intradermal hepatitis B vaccine in nonresponders of intramuscular hepatitis B vaccine in general and hemodialysis population[J]. Saudi J Gastroenterol, 2020, 26(6):306-311. DOI:10.4103/sjg.SJG.300.20.

[39] 曾滢,宋雪芳,潘红星,等.成人乙肝疫苗无应答者复种效果研究[C]//第五次全国免疫诊断暨疫苗学术研讨会论文集.银川:中华医学会,2011:329-331.

[40] Zeng Y, Song XF, Pan HX, et al. Study on the effect of reseeded of adult hepatitis B vaccine in unresponsive subjects[C]//Proceedings of the 5th national symposium on immunodiagnosis and vaccine. Yinchuan: Chinese Medical Association, 2011:329-331.

[41] 葛中,马建新,刘瑶瑶,等.接种乙型肝炎疫苗无应答健康成人再免疫效果的Meta分析[J].中国疫苗和免疫,2019,25(5):598-604.

[42] Ge S, Ma JX, Liu YY, et al. The effect of re-vaccination with hepatitis B vaccine among non-responding healthy adults: a Meta-analysis[J]. Chin J Vacc Immun, 2019, 25(5): 598-604.

[43] Chatkittikunwong G, Khawcharoenporn T. Hepatitis B revaccination in HIV-infected vaccine non-responders: is double dosing always necessary?[J]. Int J STD AIDS, 2016, 27(10):850-855. DOI:10.1177/0956462415596498.

[44] Wang H, Cai BY, Rao DL, et al. Rapid immunization effects of a new type of 60 μg hepatitis B vaccine compared with traditional 20 μg hepatitis B vaccines in adults[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(11): 2921-2926. DOI: 10.1080/21645515.2016.1206676.

[45] 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.

中华流行病学杂志第八届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾 问	高 福	顾东风	贺 雄	姜庆五	陆 林	乔友林
	饶克勤	汪 华	徐建国			
名誉总编辑	郑锡文					
总编辑	李立明					
副总编辑	邓 瑛	冯子健	何 纳	何 耀	卢金星	沈洪兵
	谭红专	吴尊友	杨维中	詹思延		

编辑委员(含总编辑、副总编辑)

安志杰	白亚娜	毕振强	曹广文	曹卫华	曹务春	陈 坤	陈可欣
陈万青	陈维清	代 敏	戴江红	党少农	邓 瑛	丁淑军	段广才
段蕾蕾	方利文	方向华	冯子健	龚向东	何 纳	何 耀	何剑峰
胡东生	胡永华	胡志斌	贾崇奇	江 宇	阚 飙	阚海东	李 琦
李 群	李敬云	李立明	李秀央	李亚斐	李中杰	林 鹏	刘 静
刘 民	刘 玮	刘殿武	卢金星	栾荣生	罗会明	吕 繁	吕 筠
吕嘉春	马 军	马 伟	马家奇	马文军	毛 琛	孟 蕾	米 杰
缪小平	潘凯枫	潘晓红	彭晓霞	邱洪斌	任 涛	单广良	邵中军
邵祝军	沈洪兵	施小明	时景璞	宋志忠	苏 虹	孙业桓	谭红专
唐金陵	陶芳标	汪 宁	王 蓓	王 岚	王 丽	王 璐	王金桃
王丽敏	王全意	王素萍	王伟炳	王增武	王长军	王子军	魏文强
吴 凡	吴 静	吴 涛	吴先萍	吴尊友	武 鸣	项永兵	徐 彪
徐爱强	许汴利	许国章	闫永平	杨维中	么鸿雁	叶冬青	于普林
余宏杰	俞 敏	詹思延	张建中	张顺祥	张卫东	张作风	赵方辉
赵根明	赵文华	赵亚双	周脉耕	朱凤才	庄贵华		