

HIV-1 感染者抗病毒治疗后 HIV-1 DNA 载量动力学变化及影响因素分析

王继宝¹ 陈凯² 赫晓霞³ 龚渝蓉¹ 杨锦¹ 段星¹ 王泽葵¹ 杨跃诚¹ 叶润华¹
蒋岩⁴ 段松¹ 邢文革⁴

¹德宏傣族景颇族自治州疾病预防控制中心,芒市 678400;²北京祥瑞生物制品股份有限公司,北京 101407;³北京市理化分析测试中心/北京市食品安全分析测试工程技术研究中心/北京市基因测序与功能分析工程技术研究中心,北京 100089;⁴中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心参比实验室,北京 102206

王继宝和陈凯对本文有同等贡献

通信作者:邢文革,Email: xingwenge@sina.com

【摘要】 目的 分析云南省德宏傣族景颇族自治州(德宏州)HIV 感染者抗病毒治疗后 HIV-1 DNA 载量的动力学变化及影响因素,为 HIV-1 DNA 定量检测的临床应用提供参考依据。方法 研究对象来源于德宏州 CDC 建立的 2009–2018 年 HIV 新发感染队列,构建 HIV-1 DNA 载量随抗病毒治疗时间动力学变化曲线图。采用 logistics 回归模型进行抗病毒治疗后最近 1 次随访的 HIV-1 DNA 载量值的影响因素分析。采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。结果 新发队列 113 例 HIV 感染者中,HIV 新发感染者占 49.6%(56/113),男性、性传播和注射吸毒传播分别占 53.1%(60/113)、80.5%(91/113)和 19.5%(22/113)。抗病毒治疗前,HIV-1 DNA 载量值较高(>800 拷贝/10⁶ PBMCs);抗病毒治疗 1 年后,HIV-1 DNA 载量值迅速下降至<400 拷贝/10⁶ PBMCs;随着抗病毒治疗的持续进行,HIV-1 DNA 载量值下降不明显,第 6 年载量值仍维持在 269 拷贝/10⁶ PBMCs。进行 HIV-1 感染者抗病毒治疗后最近 1 次随访 HIV-1 DNA 载量值的影响因素分析,单因素 logistics 回归分析结果显示,基线 CD8、基线 CD4/CD8 和基线 HIV-1 DNA 载量值 OR 值(95%CI)分别为 1.00(1.00~1.00)、0.30(0.09~1.05)和 1.01(1.00~1.01),多因素 logistics 回归分析结果显示,基线 HIV-1 DNA 载量值的 OR 值(95%CI)为 1.00(1.00~1.01)。结论 在抗病毒治疗后第 1 年内,HIV-1 DNA 载量值下降显著,随后下降到一定水平之后保持稳定,该水平与 HIV-1 DNA 载量值基线密切相关,基线越低,HIV-1 DNA 载量值水平越低。感染 HIV 后尽早开始抗病毒治疗,有利于控制 HIV-1 DNA 载量值。

【关键词】 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 脱氧核糖核酸; 载量

基金项目:国家科技重大专项(2018ZX10732101-001-010)

Dynamic changes and influencing factors of HIV-1 DNA load in HIV-1 infected individuals under antiretroviral therapy

Wang Jibao¹, Chen Kai², He Xiaoxia³, Gong Yurong¹, Yang Jin¹, Duan Xing¹, Wang Yikui¹, Yang Yuecheng¹, Ye Runhua¹, Jiang Yan⁴, Duan Song¹, Xing Wenge⁴

¹Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefectural Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China; ²Beijing Sanroad Biological Products Company Limited, Beijing 101407, China; ³Beijing Engineering Technology Research Centre of Gene Sequencing and Gene Function Analysis, Beijing

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211129-00922

收稿日期 2021-11-29 本文编辑 斗智

引用格式:王继宝,陈凯,赫晓霞,等. HIV-1 感染者抗病毒治疗后 HIV-1 DNA 载量动力学变化及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211129-00922.

Wang JB, Chen K, He XX, et al. Dynamic changes and influencing factors of HIV-1 DNA load in HIV-1 infected individuals under antiretroviral therapy[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5):692-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211129-00922.



Engineering Research Center of Food Safety Analysis, Beijing Center for Physical & Chemical Analysis, Beijing 100089, China; ⁴National HIV/AIDS Reference Laboratory, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China
Wang Jibao and Chen Kai contributed equally to the article

Corresponding author: Xing Wenge, Email: xingwenge@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the dynamic changes and influencing factors of HIV-1 DNA load in HIV-1 infected individuals under antiretroviral therapy (ART) in Dehong Dai and Jingpo autonomous prefecture, Yunnan province, and provide information support for the clinical use of HIV-1 DNA quantitative detection. **Methods** The HIV infection cases in recent infection cohort from Dehong Center for Disease Control and Prevention during 2009-2018 were selected as study subjects. The dynamic curve of HIV-1 DNA load varying with time was generated and logistic regression analysis was conducted to identify the risk factors for HIV-1 load in the recent follow up after ART and statistical analysis was performed by using SPSS 17.0. **Results** Among the 113 HIV infection cases detected from the recent infection cohort, the recent HIV infection rate were 49.6% (56/113) males, sexual transmission cases and drug injection transmission cases accounted for 53.1% (60/113), 80.5% (91/113) and 19.5% (22/113), respectively. The dynamic changes curve showed that HIV-1 DNA load was relatively high (>800 copies /10⁶ PBMCs) before ART, and dropped rapidly (<400 copies /10⁶ PBMCs) after ART for 1 year. However, HIV-1 DNA load decreased insignificantly from the second year of ART, and remained to be 269 copies/10⁶ PBMCs after ART for 6 years. Univariable logistic regression analysis indicated that OR (95%CI) of CD8, CD4/CD8 and HIV-1 DNA load were 1.00 (1.00-1.00), 0.30 (0.09-1.05) and 1.01 (1.00-1.01), respectively. Multivariable logistic regression analysis showed that OR value of HIV-1 DNA load base was 1.00 (1.00-1.01). **Conclusions** HIV-1 DNA load decreased significantly in the first year of ART, then remained stable for years. HIV-1 DNA load base was the key factor associated with the decrease of HIV-1 DNA load, the lower the HIV-1 DNA load base, the lower HIV-1 DNA load. Therefore, earlier ART can contribute to the decrease of HIV-1 DNA load.

【Key words】 HIV; Antiretroviral therapy; DNA; Load

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10732101-001-010)

艾滋病抗病毒治疗能改善 HIV 感染者的生存状况。对于抗病毒治疗的效果,目前主要通过病毒学指标、免疫学指标和临床症状 3 个方面评估,其中,病毒学指标最为重要。对于大多数感染者而言,抗病毒治疗 3~6 个月之后,体内的病毒载量会降至现有试剂检测不到的水平,从而达到病毒学抑制,采用 HIV 储存库检测的方法进一步评价 HIV 感染者体内病毒学指标是艾滋病诊疗工作中的重要课题^[1]。HIV 储存库一般指整合到人基因组内的 HIV-1 前病毒,主要存在于淋巴结、血液、脑脊液等组织中^[2]。目前,HIV 储存库检测通常以总 HIV-1 DNA 为标志物,最常用的总 HIV-1 DNA 检测方法为荧光探针 PCR 法,检测样本为全血^[3-9]。目前关于 HIV 储存库的检测尚无统一标准,临床上并未展开应用。德宏傣族景颇族自治州(德宏州)是我国最早成批出现 HIV 感染者的地区,积累了大样本量的队列,本研究选取样本量较大、时间跨度较长的新发队列作为研究对象,分析 HIV-1 感染者抗病毒治疗后 HIV-1 DNA 载量动力学变化及影响因素,为

HIV-1 DNA 定量检测在抗病毒治疗效果监测及评估的应用提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:来源于德宏州 CDC 建立的 2009-2018 年 HIV 新发感染队列,HIV-1 确证阳性后即入组为 HIV 新发感染者,每年定期参加随访。剔除标准为抗病毒治疗时间<12 个月或随访次数<3 次。

2. 研究方法与内容:

(1)HIV-1 DNA 定量检测:用全血 DNA 提取试剂盒(快而精医药股份有限公司,荷兰)提取样本中 DNA,提取的 DNA 置-20 °C 保存备用。用 HIV-1 DNA 检测试剂盒(北京金豪制药股份有限公司,北京)对样本进行 HIV-1 DNA 定量检测(试剂盒的检测下限为 20 拷贝/10⁶ PBMCs),荧光 PCR 仪型号为 Bio-Rad CFX96(伯乐生命医学产品有限公司,美国)。

(2)相关定义:①HIV-1 新发感染:最近 1 次 HIV-1 检测结果分别为阴性与阳性(阳转)的时间间隔<12 个月,判定为 HIV-1 新发感染;≥12 个月判定为既往感染。②基线 HIV-1 DNA 载量值:阳转后采集的第一份静脉血样本中 HIV-1 DNA 载量值。③最近 1 次随访 HIV-1 DNA 载量值分为 2 组:(a)病毒库清除效果较好:HIV-1 DNA 载量值<100 拷贝/ 10^6 PBMCs;(b)病毒库清除效果不佳:HIV-1 DNA 载量值≥100 拷贝/ 10^6 PBMCs。

3. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。以抗病毒治疗时长为横坐标,HIV-1 DNA 载量均值为纵坐标,构建 HIV-1 DNA 载量值随抗病毒治疗时长动力学变化曲线图。采用单因素和多因素 logistic 回归模型,分析 HIV-1 病毒库清除效果的影响因素,单因素分析后进行多因素分析,自变量筛选的纳入标准为 0.1。双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 研究对象基本情况:招募 175 例 HIV 感染者中,入组为研究对象 113 例,HIV 新发感染者占 49.6%(56/113),男性占 53.1%(60/113),性传播占 80.5%(91/113),注射吸毒传播占 19.5%(22/113)。抗病毒治疗方案以拉米夫定+依非韦仑+替诺福韦(3TC+EFV+TDF)为主(40.7%, 46/113);年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为 43(37, 50)岁;确诊至抗病毒治疗的时间间隔 $M(Q_1, Q_3)$ 为 29(2, 144)周;基线 CD4、基线 CD8 和基线 CD4/CD8 的 $M(Q_1, Q_3)$ 分别为 460(356, 650) 个/ μ l、958(699, 1 414) 个/ μ l 和 0.49(0.34, 0.68)。最近 1 次随访 HIV-1 DNA 载量值<100 和≥100 拷贝/ 10^6 PBMCs 的分别有 41 例(36.3%)和 72 例(63.7%)。

2. HIV-1 DNA 载量随治疗时间动力学变化趋势:113 例 HIV 感染者中,均成功提取核酸和 HIV-1 DNA 定量测定。抗病毒治疗前,HIV-1 DNA 载量均值>800 拷贝/ 10^6 PBMCs;抗病毒治疗 1 年后,HIV-1 DNA 载量值迅速下降至<400 拷贝/ 10^6 PBMCs;此后,随着抗病毒治疗的持续进行,HIV-1 DNA 载量值趋于稳定,无明显下降趋势。HIV-1 DNA 载量值随治疗时间动力学变化趋势见图 1。抗病毒治疗开始后 0~6 年 HIV-1 DNA 载量值(拷贝/ 10^6 PBMCs, $\bar{x} \pm s$) 分别为 854±1 481、364±461、352±472、356±545、252±352、365±596 和 269±271。

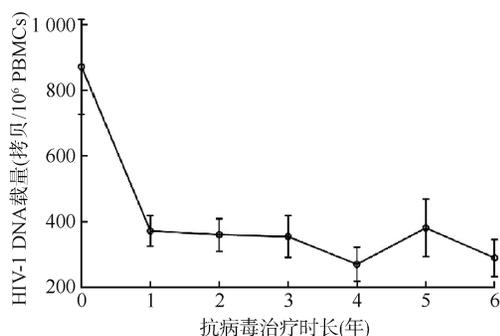


图1 HIV-1 感染者抗病毒治疗后体内 HIV-1 DNA 载量动力学变化趋势(误差线为 95%CI)

3. 抗病毒治疗后 HIV-1 DNA 载量值的影响因素:单因素 logistic 分析结果显示,HIV-1 DNA 载量值的影响因素包括基线 CD8 ($P=0.080$)、基线 CD4/CD8 ($P=0.060$) 和基线 HIV-1 DNA 载量值 ($P=0.003$),将这 3 个因素纳入多因素 logistic 分析结果显示,影响因素为基线 HIV-1 DNA 载量值。见表 1。

讨 论

本研究发现,113 例 HIV-1 感染者的 HIV-1 DNA 载量值在抗病毒治疗后第 1 年随访下降幅度最大,随后下降到一定水平之后保持稳定不再下降,维持在 380 拷贝/ 10^6 PBMCs,这与 Besson 等^[10]和 Koelsch 等^[11]研究结果相似。抗病毒治疗初期 HIV-1 DNA 载量值大幅下降的原因是游离 HIV-1 DNA 较易被清除,抗病毒治疗第 1 年被清除的多数为该类型 HIV-1 DNA^[12],但整合的 HIV-1 DNA 很难被清除,导致抗病毒治疗后期 DNA 水平降低不明显。据估计,抗病毒治疗 1 年之后,HIV-1 DNA 半衰期为 13 年^[13]。

开始抗病毒治疗后,HIV-1 DNA 载量值在不同个体中显示出明显差异。一般认为影响 HIV-1 DNA 载量的因素有抗病毒治疗前 HIV-1 DNA 载量值(基线 HIV-1 DNA 载量)、基线病毒载量、基线 CD4 计数、基线 CD8 计数、感染至开始治疗时间间隔等^[13-15]。本研究通过对 113 例 HIV 感染者治疗后 1~6 年数据分析结果表明,与 HIV-1 DNA 载量值相关的因素为基线 HIV-1 DNA 载量值。表明被 HIV 感染且形成前病毒的 CD4 计数是影响 HIV 储存库规模的关键因素,被感染的 CD4 越多,则 HIV 储存库越不易被清除。本研究结果显示,基线 CD4 计数、感染至开始治疗时间间隔等因素对 HIV-1 DNA

表 1 HIV-1 感染者抗病毒治疗后最近 1 次随访 HIV-1 DNA 载量值的影响因素分析(拷贝/10⁶ PBMCs)

变 量	HIV-1 DNA 载量值		单因素分析		多因素分析	
	≥100(n=72)	<100(n=41)	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	43(37, 49)	42(37, 51)	0.99(0.96~1.03)	0.750	-	
性别						
男	42(58.3)	18(43.9)	0.56(0.26~1.21)	0.141	-	
女	30(41.7)	23(56.1)	1.00		-	
感染途径						
性传播	57(79.2)	34(82.9)	0.97(0.43~2.16)	0.936	-	
注射吸毒	15(20.8)	7(17.1)	1.00		-	
新发感染						
既往	40(55.6)	17(41.5)	1.77(0.81~3.83)	0.151	-	
新发	32(44.4)	24(58.5)	1.00		-	
抗病毒治疗方案						
3TC+EFV+TDF	27(37.5)	19(46.3)	0.71(0.24~2.09)	0.535	-	
AZT+3TC+EFV	12(16.7)	7(17.1)	0.86(0.23~3.15)	0.816	-	
AZT+3TC+NVP	19(26.4)	8(19.5)	1.19(0.35~4.05)	0.784	-	
其他	14(19.4)	7(17.1)	1.00		-	
基线 CD4[个/μl, M(Q ₁ , Q ₃)]	454(356, 655)	524(378, 647)	1.00(1.00~1.00)	0.247	-	
基线 CD8[个/μl, M(Q ₁ , Q ₃)]	1 009(770, 1 421)	872(609, 1 216)	1.00(1.00~1.00)	0.080	1.00(1.00~1.00)	0.239
基线 CD4/CD8[M(Q ₁ , Q ₃)]	0.43(0.29, 0.64)	0.54(0.45, 0.71)	0.30(0.09~1.05)	0.060	1.82(0.32~10.22)	0.496
基线 HIV-1 DNA 载量值 [拷贝/10 ⁶ PBMCs, M(Q ₁ , Q ₃)]	742(321, 1 992)	40(28, 158)	1.01(1.00~1.01)	0.003	1.00(1.00~1.01)	0.003
确诊至抗病毒治疗间隔[周, M(Q ₁ , Q ₃)]	34(2, 143)	15(2, 149)	1.00(1.00~1.00)	0.602	-	
抗病毒治疗时长[年, M(Q ₁ , Q ₃)]	4(3, 6)	5(4, 6)	0.86(0.71~1.06)	0.154	-	

注: 3TC: 拉米夫定; EFV: 依非韦伦; TDF: 替诺福韦; AZT: 齐多夫定; NVP: 奈韦拉平; -: 未纳入多因素分析

载量值无显著关系, 这与其他研究结论有所区别。考虑到本研究样本有限, 且参与分析的因素仅限于感染者的一般人口统计学信息, 研究结果具有一定的局限性。

综上所述, HIV-1 DNA 载量是治疗效果评估的重要指标。早诊断与早治疗措施有利于降低 HIV-1 DNA 载量和 HIV-1 感染者的免疫功能重建。这一结果印证了 HIV-1 核酸诊断的重要意义, 为核酸检测的应用提供了重要的参考依据, 也对今后 HIV-1 诊断和抗病毒治疗工作提出了更高的要求和挑战。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王继宝、陈凯: 研究设计、数据收集、数据分析、论文撰写、论文修改; 赫晓霞: 数据收集; 龚渝蓉、杨锦、段星、王译葵、杨跃诚、叶润华: 数据收集、数据整理; 蒋岩、段松: 研究设计; 邢文革: 论文修改

参 考 文 献

[1] Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(5):1169-1178. DOI:10.1093/jac/dks533.

[2] Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection[J]. Annu Rev Med, 2002, 53:557-593. DOI:10.1146/annurev.med.53.082901.104024.

[3] Siliciano JD, Siliciano RF. Enhanced culture assay for detection and quantitation of latently infected, resting CD4⁺ T-cells carrying replication-competent virus in HIV-1-infected individuals[M]//Zhu TF. Human retrovirus protocols. Totowa: Humana Press, 2005, 304: 3-15. DOI:10.1385/1-59259-907-9:003.

[4] Eriksson S, Graf EH, Dahl V, et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies

[5] Ho YC, Shan L, Hosmane N, et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure[J]. Cell, 2013, 155(3):540-551. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.020.

[6] Désiré N, Dehéé A, Schneider V, et al. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 proviral load by a TaqMan real-time PCR assay[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(4):1303-1310. DOI:10.1128/JCM.39.4.1303-1310.2001.

[7] 韩根鹏, 熊勇, 高雨, 等. TaqMan 荧光定量 PCR 检测 HIV-1 DNA 方法的建立及初步应用[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2017, 11(2): 129-133. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.006.

[8] Han GP, Xiong Y, Gao Y, et al. TaqMan real-time PCR assay for the quantification of HIV-1 DNA[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis: Electr Ed, 2017, 11(2):129-133. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.006.

[9] Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? [J]. Aids, 2011, 25(7): 885-897. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283467041.

[10] Henrich TJ, Gallien S, Li JZ, et al. Low-level detection and quantitation of cellular HIV-1 DNA and 2-LTR circles using droplet digital PCR[J]. J Virol Methods, 2012, 186(1/2):68-72. DOI:10.1016/j.jviromet.2012.08.019.

[11] Besson GJ, Lalama CM, Bosch RJ, et al. HIV-1 DNA decay dynamics in blood during more than a decade of suppressive antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(9):1312-1321. DOI:10.1093/cid/ciu585.

[12] Koelsch KK, Liu L, Haubrich R, et al. Dynamics of total, linear nonintegrated, and integrated HIV-1 DNA in vivo and in vitro[J]. J Infect Dis, 2008, 197(3): 411-419. DOI: 10.1086/525283.

[13] Murray JM, Zaunders JJ, McBride KL, et al. HIV DNA subspecies persist in both activated and resting memory CD4⁺ T cells during antiretroviral therapy[J]. J Virol, 2014, 88(6):3516-3526. DOI:10.1128/JVI.03331-13.

[14] Gandhi RT, McMahon DK, Bosch RJ, et al. Levels of HIV-1 persistence on antiretroviral therapy are not associated with markers of inflammation or activation[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(4): e1006285. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006285.

[15] Strain MC, Little SJ, Daar ES, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1[J]. J Infect Dis, 2005, 191(9):1410-1418. DOI:10.1086/428777.

[16] Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications[J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(4): 859-880. DOI:10.1128/CMR.00015-16.

HIV 感染者不同免疫程序乙型肝炎疫苗无/弱应答情况及其影响因素分析

常越¹ 姚添¹ 石璟¹ 武媛婷¹ 杨峰² 原琛利³ 聂晓勇³ 王富珍⁴ 冯永亮¹
王素萍¹

¹山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001;²运城市第二医院感染性疾病科,运城 044000;³山西省疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制科,太原 030012;⁴中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 100050

通信作者:冯永亮,Email:yongliang.feng@sxmu.edu.cn

【摘要】目的 了解 HIV 感染者全程接种乙型肝炎(乙肝)疫苗的无/弱应答情况,探讨无/弱应答影响因素,为制定特殊人群乙肝预防策略及措施提供依据。**方法** 在 HIV 感染者 0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μg、0-1-2-6 月 60 μg 乙肝疫苗免疫接种随机对照试验研究基础上,以完成全程接种后 1 个月随访者为研究对象,定量检测其抗-HBs,收集其一般人口学特征、疾病史、HIV 感染和治疗情况等,采用 χ^2 检验、*t*检验、非条件 logistic 回归和交互作用进行统计学分析。**结果** 研究对象的 0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μg、0-1-2-6 月 60 μg 组乙肝疫苗无/弱应答率分别为 34.65%(35/101)、24.49%(24/98)和 10.99%(10/91)($P < 0.001$)。控制混杂因素后,按照 0-1-2-6 月 60 μg 方案接种乙肝疫苗者发生无/弱应答的风险是 0-1-6 月 20 μg 者的 0.22 倍(95%CI:0.10~0.50);男性($OR=3.65$,95%CI:1.88~7.07)和无乙肝疫苗接种史($OR=2.64$,95%CI:1.10~6.32)HIV 感染者乙肝疫苗无/弱应答的发生风险高,免疫方案与性别($OR=2.49$,95%CI:1.24~5.00)之间存在相乘交互作用。**结论** HIV 感染者 0-1-2-6 月 60 μg 接种者的乙肝疫苗无/弱应答率明显低于 0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μg 接种者,性别、接种方案及乙肝疫苗接种史是无/弱应答的影响因素,免疫方案与性别之间存在相乘交互作用,男性接种 20 μg 乙肝疫苗的无/弱应答风险更高。

【关键词】 艾滋病病毒; 乙型肝炎疫苗; 无/弱应答; 影响因素; 交互作用

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10721202)

Non/hypo-response to hepatitis B vaccination and influencing factors in HIV-infected patients in the context of different immunization schedules

Chang Yue¹, Yao Tian¹, Shi Jing¹, Wu Yuanting¹, Yang Feng², Yuan Chenli³, Nie Xiaoyong³, Wang Fuzhen⁴, Feng Yongliang¹, Wang Suping¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Infectious Diseases, The Second Hospital of Yuncheng, Yuncheng 044000, China; ³Department of STD/AIDS Prevention and Control, Shanxi Provincial Center for Disease Control and Prevention, Taiyuan 030012, China; ⁴Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: Feng Yongliang, Email: yongliang.feng@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the non/hypo-response to hepatitis B vaccination in

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211214-00982

收稿日期 2021-12-14 本文编辑 斗智

引用格式:常越,姚添,石璟,等. HIV 感染者不同免疫程序乙型肝炎疫苗无/弱应答情况及其影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 696-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211214-00982.

Chang Y, Yao T, Shi J, et al. Non/hypo-response to hepatitis B vaccination and influencing factors in HIV-infected patients in the context of different immunization schedules[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5): 696-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211214-00982.



HIV-infected patients, identify the influencing factors and provide evidence for the development of hepatitis B prevention and control strategies and measures for special population. **Methods** On the basis of the randomized controlled trial of 20 μg hepatitis B vaccine immunization at 0-1-6 month, 0-1-2-6 month and 60 μg hepatitis B vaccine immunization at 0-1-2-6 month, the HIV-infected patients who completed one-month follow-up after the full course vaccination were selected as study subjects. Quantification of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) in serum samples was performed by using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and demographic characteristics, disease history, HIV infection and treatment status of the study subjects were collected. Statistical analysis was conducted by χ^2 test, t test, unconditional logistic regression and interaction analyses. **Results** The non/hypo-response rates to hepatitis B vaccination were 34.65% (35/101), 24.49% (24/98) and 10.99% (10/91) in 20 μg group at 0-1-6 month or 0-1-2-6 month and 60 μg group at 0-1-2-6 month ($P < 0.001$), respectively. Logistic regression analysis showed that after controlling for confounding factors, the risk for non/hypo-response was 0.22 times higher in HIV-infected patients receiving 60 μg hepatitis B vaccine at 0-1-2-6 month than in patients receiving 20 μg hepatitis B vaccine at 0-1-6 month (95%CI: 0.10-0.50), the risk for non/hypo-response was higher in men than in women ($OR = 3.65$, 95%CI: 1.88-7.07), and the risk for non/hypo-response was 2.64 times higher in those without hepatitis B vaccination history than in those with hepatitis B vaccination history (95%CI: 1.10-6.32). Moreover, there were multiplicative interactions between immunization schedule and gender ($OR = 2.49$, 95%CI: 1.24-5.00). **Conclusion** The non/hypo-response rate to hepatitis B vaccination was significantly lower in HIV-infected patients receiving 60 μg hepatitis B vaccine at 0-1-2-6 month than in those receiving 20 μg hepatitis B vaccine at 0-1-6 month and 0-1-2-6 month. Gender, vaccination schedule and history of hepatitis B vaccination were the influencing factors of the non/hypo-response to hepatitis B vaccination. There was a multiplicative interaction between vaccination schedule and gender, and men receiving 20 μg hepatitis B vaccines had a higher risk for non/hypo-response to hepatitis B vaccination.

【Key words】 HIV; Hepatitis B vaccine; Non/hypo-response; Influencing factors; Interaction

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721202)

HBV 感染是全球重大公共卫生问题。据估计,目前全球约有 2.96 亿 HBV 慢性感染者^[1],我国是 HBV 感染的中流行区,2016 年一项模型研究显示 HBsAg 流行率仍高达 6.1%^[2]。HIV 感染者因其进行性免疫功能低下以及 HIV 和 HBV 存在共同的传播途径,其 HBV 感染风险高,HIV 感染者中有 5%~15% 合并感染 HBV^[3],且合并感染后,HIV 感染者发生肝硬化、肝癌和死亡的风险明显增加^[4-5],严重危害机体健康。目前全球约有 3 770 万 HIV 感染者^[6],且呈现由高危人群向一般人群扩散趋势,该人群已成为 HBV 感染的高危人群,是 2030 年全球及我国消除病毒性肝炎的关键所在。接种乙型肝炎(乙肝)疫苗是预防 HBV 感染最经济有效的方法^[7]。然而,HIV 感染者接种乙肝疫苗后,易于发生无/弱应答(25.30%~74.00%)^[8-11],且弱应答者短期内易出现抗体浓度下降^[11-12],难以有效预防该人群免于 HBV 感染,为我国乙肝防控带来挑战。亟待探讨 HIV 感染者乙肝疫苗无/弱应答影响因素及因素间的交互作用,但目前国内外尚缺乏相关研究。为此,本研究在前期随机对照研究基础上,通过分析 HIV 感染者乙肝疫苗无/弱应答情况及影响因素

间的交互作用,为制定特殊人群乙肝防制策略措施提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:来自 2020 年 5 月至 2021 年 1 月运城市第二医院参加随机对照试验的 HIV 感染者,年龄为 18~70 岁、HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 均为阴性,均签署知情同意书。本研究已通过山西医科大学伦理委员会批准(审批文号:2019006)。

2. 乙肝疫苗免疫方案:研究对象分别接受 0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μg 和 0-1-2-6 月 60 μg 全程接种并完成接种后 1 个月随访。乙肝疫苗为深圳康泰生物制品股份有限公司生产的重组酵母乙肝疫苗(批号:B201809043 和 A201805008)。

3. 资料收集:通过面对面问卷调查及病历查阅进行资料收集。问卷调查内容包括年龄、性别、民族、婚姻状况、职业状况、文化程度、收入和 BMI 等一般人口学特征,查阅相关医疗记录收集疾病史、HIV 感染年限、CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数、乙肝疫苗接种史、抗病毒治疗情况等。

4. 标本采集和实验室检测:于乙肝疫苗全程接种后 1 个月时,采集研究对象非抗凝静脉血 5 ml,采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)(ARCHITECT-i2000 免疫发光检测仪,美国雅培公司)检测抗-HBs。

5. 相关定义:①无应答:抗-HBs 浓度 <10 mIU/ml;②弱应答: 10 mIU/ml \leq 抗-HBs 浓度 <100 mIU/ml;③强应答:抗-HBs 浓度 ≥ 100 mIU/ml^[13]。

6. 质量控制:进行预调查以完善问卷设计;现场调查员进行严格岗前培训,加强现场督导和问卷抽样复核等措施提高问卷质量;加强宣传教育,提高研究对象依从性。在同一实验室由固定的检测人员严格按照试剂盒说明书完成检测。

7. 统计学分析:问卷采用 EpiData 3.1 软件进行双录入,采用 SAS 9.3 软件进行数据整理和统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,计数资料以百分率表示。采用 t 检验、 χ^2 检验等进行组间比较,采用非条件 logistic 回归分析进行多因素分析及相乘交互作用,采用 Andersson 等^[14]编制的交互作用计算表分析相加交互作用,计算相对超额危险度(RERI)、交互作用归因比(AP)、交互作用指数(S)及其 95%CI。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征:完成乙肝疫苗全程接种后 1 个月随访者 290 人,随访率为 87.35%(290/332)。其中,男性 173 人,女性 117 人,性别比为 1.48:1;年龄(43.58 ± 10.43)岁;BMI 为 18.5~23.9 kg/m² 者占 65.52%(190/290);已婚占 70.69%(205/290);初中文化程度占 48.97%(142/290);有职业者占 94.14%(273/290);CD4 ≥ 350 个/ μ l 者占 75.17%(218/290);19.31%(56/290)有乙肝疫苗接种史。见表 1。

2. HIV 感染者乙肝疫苗无/弱应答发生情况:乙肝疫苗全程接种后 1 个月时,0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μ g、0-1-2-6 月 60 μ g 组乙肝疫苗无/弱应答率分别为 34.65%(35/101)、24.49%(24/98)和 10.99%(10/91);0-1-2-6 月 60 μ g 组乙肝疫苗无/弱应答率明显低于 0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μ g 组($P<0.05$),0-1-2-6 月 20 μ g 组低于 0-1-6 月 20 μ g 组($P>0.05$);男性无/弱应答率为 31.79%(55/173),明显高于女性(11.97%,14/117)($P<0.05$);有乙肝疫苗接种史者无/弱应答率为 12.50%(7/56),明显低于无接种史者(26.50%,62/234)($P<0.05$);

年龄、BMI、婚姻状况、民族、文化程度、职业状况、CD4、HIV 感染年限和艾滋病抗病毒治疗年限等特征间无/弱应答率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

3. HIV 感染者乙肝疫苗无/弱应答影响因素分析:全程接种后 1 个月,以 HIV 感染者是否发生乙肝疫苗无/弱应答(无/弱应答=1,强应答=0)作为因变量,建立非条件 logistic 回归模型,结果显示,控制混杂因素(年龄、职业、BMI、婚姻状况、文化程度、CD4、HIV 感染年限、艾滋病抗病毒治疗年限)后,按照 0-1-2-6 月 20 μ g 方案接种乙肝疫苗者发生无/弱应答的风险是 0-1-6 月 20 μ g 者的 0.61 倍(95%CI:0.32~1.16),按照 0-1-2-6 月 60 μ g 方案接种乙肝疫苗者发生无/弱应答的风险是 0-1-6 月 20 μ g 者的 0.22 倍(95%CI:0.10~0.50),即与常规方案组(0-1-6 月 20 μ g)的 HIV 感染者相比,多针次高剂量组(0-1-2-6 月 60 μ g)在疫苗接种后 1 个月乙肝疫苗无/弱应答的概率低;男性较女性发生无/弱应答的风险高($OR=3.65$,95%CI:1.88~7.07);无乙肝疫苗接种史者发生无/弱应答的风险是有接种史者的 2.64 倍(95%CI:1.10~6.32)。见表 2。

4. HIV 感染者乙肝疫苗无/弱应答影响因素交互作用分析:免疫方案与性别存在相乘交互作用($OR=2.49$,95%CI:1.24~5.00)($P<0.05$),接种 20 μ g 乙肝疫苗且为男性其无/弱应答率明显增加;免疫方案与乙肝疫苗接种史、性别与乙肝疫苗接种史之间未发现相加和相乘交互作用($P>0.05$)。见表 3。

讨 论

乙肝疫苗是预防 HBV 感染最有效措施,HIV 感染者由于进行性免疫缺陷易发生无/弱应答,不能有效保护其免于感染。本研究中 HIV 感染者接种乙肝疫苗后无/弱应答率为 10.99%~34.65%,与现有其他研究(25.30%~74.00%)相比^[8-11],处于较低水平,可能本研究与这些研究乙肝疫苗接种方案不同、HIV 感染者自身免疫功能差异等有关,无/弱应答的发生受到了多种因素的影响,但目前尚不明确。建议进一步研究相关的影响因素及交互作用,制定针对性干预措施,为实现 WHO 提出 2030 年消除病毒性肝炎的目标奠定基础。

接种乙肝疫苗后无/弱应答的发生是一个受到多种因素影响的综合过程,本研究结果显示,男性和无乙肝疫苗接种史是 HIV 感染者乙肝疫苗无/弱

表 1 不同特征 HIV 感染者乙型肝炎疫苗应答情况

变 量	例数(n=290)	无/弱应答(n=69)	强应答(n=221)	χ^2 值	P 值
免疫方案				14.82	<0.001
0-1-6月 20 μ g	101(34.83)	35(34.65)	66(65.35)		
0-1-2-6月 20 μ g	98(33.79)	24(24.49)	74(75.51)		
0-1-2-6月 60 μ g	91(31.38)	10(10.99)	81(89.01)		
性别				15.13	<0.001
男	173(59.66)	55(31.79)	118(68.21)		
女	117(40.34)	14(11.97)	103(88.03)		
年龄组(岁)				3.08	0.080
<40	83(28.62)	14(16.87)	69(83.13)		
\geq 40	207(71.38)	55(26.57)	152(73.43)		
文化程度				1.42	0.491
小学及以下	46(15.86)	14(30.43)	32(69.57)		
初中	142(48.97)	33(23.24)	109(76.76)		
高中及以上	102(35.17)	22(21.57)	80(78.43)		
婚姻状况				4.28	0.118
未婚	30(10.34)	10(33.33)	20(66.67)		
已婚	205(70.69)	42(20.49)	163(79.51)		
离异/丧偶	55(18.97)	17(30.91)	38(69.09)		
BMI(kg/m ²)				1.42	0.493
<18.5	16(5.51)	2(12.50)	14(87.50)		
18.5~	190(65.52)	48(25.26)	142(74.74)		
\geq 24.0	84(28.97)	19(22.62)	65(77.38)		
职业状况				-	0.770 ^a
无	17(5.86)	3(17.65)	14(82.35)		
有	273(94.14)	66(24.18)	207(75.82)		
CD4(个/ μ l)				1.53	0.217
<350	72(24.83)	21(29.17)	51(70.83)		
\geq 350	218(75.17)	48(22.02)	170(77.98)		
乙肝疫苗接种史				4.88	0.027
否	234(80.69)	62(26.50)	172(73.50)		
是	56(19.31)	7(12.50)	49(87.50)		
HIV 感染年限(年)				0.20	0.659
<6	86(29.66)	19(22.09)	67(77.91)		
\geq 6	204(70.34)	50(24.51)	154(75.49)		
艾滋病抗病毒治疗年限(年)				0.22	0.639
<5	129(44.48)	29(22.48)	100(77.52)		
\geq 5	161(55.52)	40(24.84)	121(75.16)		

注：^aFisher 确切概率法；括号外数据为例数，括号内数据为构成比或比例(%)

应答的危险因素,按照多针次高剂量免疫方案接种乙肝疫苗是其保护因素。HIV 感染者中男性发生无/弱应答的风险是女性的 3.65 倍,提示男性发生无/弱应答的风险高于女性,与 Launay 等^[8]和 Landrum 等^[15]结果一致。这可能由于两性的性激素分泌不同,也可能是由于两性的性行为生活方式不同导致男性的社交环境更广并且吸烟、酗酒更为常见^[16],因此其应答反应比女性差。同时,本次研究发现按照 0-1-2-6 月 60 μ g 免疫方案接种乙肝疫苗者发生无/弱应答的风险是 0-1-6 月 20 μ g 者的 0.22 倍,提示接种多针次高剂量乙肝疫苗者接种后 1 个月乙肝疫苗无/弱应答风险较低。这可能是由于提高疫苗接种剂量可在局部形成足够的免疫原刺激 T 和 B 淋巴细胞的激活和增殖以及细胞因子的产生^[17-18],增加疫苗接种针次可能促进了 B 细胞的增殖、分泌及抗体的产生,从而提高疫苗的免疫应答水平。因此,结合我国指南推荐^[7],对于 HIV 感染者可以考虑增加乙

表 2 HIV 感染者乙型肝炎疫苗无/弱应答影响因素 logistic 回归分析

变 量	例数(%)	单因素分析		多因素分析	
		OR 值(95%CI)	P 值	aOR 值(95%CI) ^a	P 值
免疫方案					
0-1-6月 20 μ g	101(34.83)	1.00		1.00	
0-1-2-6月 20 μ g	98(33.79)	0.61(0.33~1.13)	0.440	0.61(0.32~1.16)	0.432
0-1-2-6月 60 μ g	91(31.38)	0.23(0.11~0.51)	0.001	0.22(0.10~0.50)	0.001
性别					
女	117(40.34)	1.00		1.00	
男	173(59.66)	3.43(1.80~6.53)	<0.001	3.65(1.88~7.07)	<0.001
乙肝疫苗接种史					
是	56(19.31)	1.00		1.00	
否	234(80.69)	2.52(1.09~5.87)	0.032	2.64(1.10~6.32)	0.029

注:仅列出结果有统计学意义的变量;^a调整变量:年龄、职业、BMI、婚姻状况、文化程度、CD4、HIV 感染年限、艾滋病抗病毒治疗年限

表 3 HIV 感染者乙型肝炎疫苗无/弱应答影响因素的交互作用分析

因素 1	因素 2	抗-HBs ^a	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) ^b
免疫方案	性别			
0-1-2-6 月 60 μg	女 ^c	3/34	1.00	1.00
0-1-2-6 月 60 μg	男	9/47	2.17(0.55~8.62)	2.49(0.62~9.97)
0-1-6/0-1-2-6 月 20 μg	女	11/69	1.81(0.47~6.91)	1.95(0.51~7.50)
0-1-6/0-1-2-6 月 20 μg	男 ^d	46/71	7.34(2.13~25.31)	7.82(2.26~27.06)
交互作用	相加模型		<i>RERI</i> =0.12(95%CI:-1.02~1.27), <i>P</i> >0.05 <i>AP</i> =0.90(95%CI:-8.47~10.26), <i>P</i> >0.05 <i>S</i> =0.88(95%CI:0.28~2.74), <i>P</i> >0.05	
	相乘模型		<i>OR</i> =2.49(95%CI:1.24~5.00), <i>P</i> <0.05	
免疫方案	乙肝疫苗接种史			
0-1-2-6 月 60 μg	是 ^c	2/18	1.00	1.00
0-1-2-6 月 60 μg	否	10/63	1.43(0.28~7.12)	1.87(0.37~9.47)
0-1-6/0-1-2-6 月 20 μg	是	5/31	1.45(0.26~8.26)	1.95(0.34~11.33)
0-1-6/0-1-2-6 月 20 μg	否 ^d	52/109	4.29(0.96~19.19)	5.56(1.22~25.27)
交互作用	相加模型		<i>RERI</i> =-0.16(95%CI:-2.03~1.71), <i>P</i> >0.05 <i>AP</i> =-0.67(95%CI:-7.84~6.51), <i>P</i> >0.05 <i>S</i> =1.25(95%CI:0.05~29.54), <i>P</i> >0.05	
	相乘模型		<i>OR</i> =1.59(95%CI:0.87~2.90), <i>P</i> >0.05	
性别	乙肝疫苗接种史			
女	是 ^c	2/19	1.00	1.00
女	否	12/84	1.36(0.28~6.57)	1.55(0.32~7.55)
男	是	5/30	1.58(0.28~8.99)	2.01(0.35~11.60)
男	否 ^d	50/88	5.40(1.21~24.12)	6.10(1.35~27.53)
交互作用	相加模型		<i>RERI</i> =-0.18(95%CI:-2.06~1.70), <i>P</i> >0.05 <i>AP</i> =-0.99(95%CI:-9.85~7.87), <i>P</i> >0.05 <i>S</i> =1.29(95%CI:0.06~27.62), <i>P</i> >0.05	
	相乘模型		<i>OR</i> =1.86(95%CI:0.97~3.55), <i>P</i> >0.05	

注:^a分子为无/弱应答例数,分母为强应答例数;^b调整因素包括年龄、职业、BMI、婚姻状况、文化程度、CD4、HIV 感染年限、艾滋病抗病毒治疗年限;^c相加交互作用中的参照组;^d相加交互作用中的联合作用组(*RERI*:相对超额危险度;*AP*:交互作用归因比;*S*:交互作用指数)

肝疫苗接种剂量和针次,以减少无/弱应答的发生,但仍需要更深入的研究加以论证。此外,本研究还发现既往接种过乙肝疫苗是 HIV 感染者发生无/弱应答的保护因素,接种乙肝疫苗是预防 HBV 感染最有效的措施,无乙肝疫苗接种史者发生无/弱应答的风险是接种者的 2.64 倍,提示乙肝疫苗接种史可能对 HIV 感染者产生了一定的保护作用,可能的原因是既往接种过乙肝疫苗可能会产生疫苗免疫记忆,在接种疫苗后,抗原进入机体,在抗原提呈细胞的辅助下,初始 T 细胞活化、增殖并分化形成效应 T 细胞,大部分效应 T 细胞在收缩期凋亡,大约 5%~10% 的细胞作为记忆细胞长期存活,并在再次发生相同的抗原暴露时,迅速活化增殖并产生细胞因子参与免疫应答^[19-21],康爽^[22]的研究也表明,成功产生体液免疫应答的患者相较于接种疫苗前,记忆 T 细胞亚群的比例显著增加,提示 HBV 特异性免疫记忆的产生。本研究中 HIV 感染者既往乙肝疫苗接种率仅为 19.31%,尤其是≥40 岁人群(7.73%),建议对≥40 岁 HIV 感染者应加强乙肝疫苗接种的

健康教育和管理,无免疫史者尽早接种,以提高该人群接种覆盖率,并关注其免疫效果及持久性,及时加强免疫或全程再免,减少该人群 HBV 感染的发生和传播。

本研究发现性别与免疫方案之间存在相乘交互作用,男性及接种 20 μg 乙肝疫苗两因素同时存在时 HIV 感染者发生乙肝疫苗无/弱应答的风险显著高于两因素单独存在时的乙肝疫苗无/弱应答的发生风险。提示,应重点关注接种 20 μg 乙肝疫苗的女性 HIV 感染者,定期检测其 HBV 血清学标志物,加强 HBV 感染和免疫状态监测,适时进行乙肝疫苗加强接种,降低 HBV 感染的风险。

本研究存在不足。一是此次研究仅报道了乙肝疫苗接种后 1 个月时无/弱应答情况及影响因素,本研究将会继续对该人群的免疫持久性及影响因素进行随访研究;二是本研究失访率为 12.65%,可能存在失访偏倚;三是本研究无/弱应答人数相对较少,样本量不足,特别是在分析交互作用时可能受一定的影响。

综上所述, HIV 感染者 0-1-2-6 月 60 μg 接种者的乙肝疫苗无/弱应答率明显低于 0-1-6 月和 0-1-2-6 月 20 μg 接种者; 性别、接种方案及乙肝疫苗接种史是无/弱应答的影响因素; 免疫方案与性别之间存在相乘交互作用, 男性接种 20 μg 乙肝疫苗无/弱应答风险更高。应对 HIV 感染者加强乙肝疫苗接种并着力优化免疫方案, 减少无/弱应答的发生, 为实现 2030 年消除病毒性肝炎目标做出贡献。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 常越: 论文撰写、数据整理、数据分析、论文修改; 姚添、石璟、武媛婷: 数据整理; 杨峰: 现场调查实施; 原琛利、聂晓勇、王富珍: 研究指导; 冯永亮、王素萍: 研究设计、论文修改、研究指导、经费支持

参 考 文 献

- World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. (2021-07-27) [2021-12-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 383-403. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
- Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update[J]. *Microb Cell*, 2016, 3(9):420-436. DOI:10.15698/mic2016.09.527.
- Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, et al. HIV-HBV coinfection-a global challenge[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(19): 1749-1752. DOI:10.1056/NEJMp1201796.
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS) [J]. *Lancet*, 2002, 360(9349): 1921-1926. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11913-1.
- AIDSinfo, UNAIDS. Fact sheet-Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic[EB/OL]. (2021-11-29) [2021-12-01]. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/UNAIDS_FactSheet.
- 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019.12.007. Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)[J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1007-3418.2019.12.007.
- Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(14): 1432-1440. DOI: 10.1001/jama.2011.351.
- Rey D, Piroth L, Wendling MJ, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(11):1283-1291. DOI:10.1016/S1473-3099(15)00220-0.
- Chaiwarith R, Praparattapan J, Kotarathitum W, et al. Higher rate of long-term serologic response of four double doses vs. standard doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: 4-year follow-up of a randomised controlled trial[J]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16(1):33. DOI:10.1186/s12981-019-0249-8.
- Feng YL, Yao T, Chang Y, et al. Immunogenicity and persistence of high-dose recombinant hepatitis B vaccine in adults infected with human immunodeficiency virus in China: A randomized, double-blind, parallel controlled trial[J]. *Vaccine*, 2021, 39(27):3582-3589. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.05.044.
- Launay O, Rosenberg AR, Rey D, et al. Long-term immune response to hepatitis B virus vaccination regimens in adults with human immunodeficiency virus 1: Secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(5):603-610. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.0741.
- 杨志清, 郝海昀, 史晓红, 等. HBsAg 阳性母亲 HBV 感染状况与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(6):805-809. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2018.06.021. Yang ZQ, Hao HY, Shi XH, et al. Relationship between the HBsAg-positive infection status of mothers and the non/low-response to hepatitis B vaccine of their infants[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(6):805-809. DOI:10.3760/cma. j.issn.0254-6450.2018.06.021.
- Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. *Eur J Epidemiol*, 2005, 20(7):575-579. DOI:10.1007/s10654-005-7835-x.
- Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U. S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count[J]. *Vaccine*, 2009, 27(34): 4731-4738. DOI:10.1016/j.vaccine.2009.04.016.
- 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. Li J, Wei MW, Zhu FC. Progress in research of influential factors for non- or low-immune response to hepatitis B vaccination[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(11): 2066-2070. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200910-01145.
- Feng YL, Wang JM, Shao ZH, et al. Predicting related factors of immunological response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients based on integration of decision tree classification and logistic regression[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(9): 3214-3220. DOI: 10.1080/21645515.2021.1895603.
- Sabry R, Mohamed ZAZ, Abdallah AM. Relationship between Th1 and Th2 cytokine serum levels and immune response to Hepatitis B vaccination among Egyptian health care workers[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2018, 39(5): 496-508. DOI: 10.1080/15321819.2018.1509871.
- Omlusik KD, Goldrath AW. The origins of memory T cells [J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 337-339. DOI: 10.1038/d41586-017-08280-8.
- Dimeloe S, Burgener AV, Grählert J, et al. T-cell metabolism governing activation, proliferation and differentiation; a modular view[J]. *Immunology*, 2017, 150(1):35-44. DOI:10.1111/imm.12655.
- 余思非, 吴长有. 组织定居记忆性 T 细胞的免疫学特征研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(7):1093-1100. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.07.030. Yu SF, Wu CY. Research progress of immunological characteristics of tissue-resident memory T cells[J]. *Chin J Immunol*, 2017, 33(7): 1093-1100. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-484X.2017.07.030.
- 康爽. HBV 疫苗在 HIV 感染者中的有效性及免疫应答研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2019. DOI:10.27648/d.cnki.gzxhu.2019.000052. Kang S. HBV vaccine in HIV infected patients: efficacy & corresponding immune response[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2019. DOI: 10.27648/d.cnki.gzxhu.2019.000052.