

b 型流感嗜血杆菌结合疫苗接种后 5 年的免疫持久性观察

魏明伟¹ 李靖欣¹ 储凯¹ 朱加宏² 朱凤才¹

¹江苏省疾病预防控制中心疫苗临床评价所,南京 210009;²江苏省涟水县疾病预防控制中心项目办公室,淮安 223499

通信作者:朱凤才,Email: jszfc@vip.sina.com

【摘要】目的 评价国产 b 型流感嗜血杆菌(Hib)结合疫苗在我国 3 月龄至 5 岁健康婴幼儿接种后 5 年的免疫持久性。**方法** 选择江苏省涟水县Ⅲ期临床试验(试验疫苗组)中完成全程免疫接种者作为研究对象,2019 年 11-12 月开展接种后 5 年的采血工作,并采用 ELISA 法检测血清抗 b 型流感嗜血杆菌-荚膜多糖(Hib-PRP)抗体,计算血清抗 Hib-PRP 抗体长期保护率和短期保护率、几何平均浓度(GMC)和几何平均浓度增长倍数(GMFI)。**结果** 共纳入研究对象 580 例,其中 3~5 月龄组、6~11 月龄组以及 1~5 岁组分别有 158、207 和 215 例,各年龄组接种后 5 年的血清抗 PRP 抗体的短期保护率($\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$)和长期保护率($\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$)均分别为 89.24%、90.34% 和 98.60%,GMC 分别为 3.95、3.11 和 10.01 $\mu\text{g/ml}$,GMFI 分别为 29.04、11.01 和 3.26。**结论** 在 3 月龄至 5 岁的婴幼儿中 Hib 结合疫苗接种后 5 年仍具有良好的免疫持久性。

【关键词】 b 型流感嗜血杆菌; 疫苗; 免疫持久性

Five-year immunity persistence following immunization with haemophilus influenzae type b conjugate vaccine

Wei Mingwei¹, Li Jingxin¹, Chu Kai¹, Zhu Jiahong², Zhu Fengcai¹

¹Vaccine Clinical Evaluation Department, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ²Program Office, Lianshui County Center for Disease Control and Prevention, Huai'an 223499, China

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

【Abstract】Objective To evaluate the immunity persistence five years later after immunization with Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine in healthy infants/children aged 3 months to 5 years in China. **Methods** The children were subjects who completed the whole-schedule immunization in the phase III clinical trial in Lianshui county of Jiangsu province was selected for the collection of blood samples at 5 years after vaccination from November to December, 2019. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect Hib polyribosyl-ribitol-phosphate antibody (anti-Hib-PRP), and the long-term/short-term protection rate, geometric mean concentration (GMC) and geometric mean concentration increase fold (GMFI) of serum anti-Hib-PRP were calculated. **Results** A total of 580 children were enrolled in this study, of which 158, 207 and 215 belonged to 3-5 month age group, 6-11 month age group and 1-5 year age group, respectively. The short-term ($\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$)/long-term ($\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$) protection rates of serum anti-PRP in the three groups after immunization were 89.24%, 90.34% and 98.60%, respectively; the GMC were 3.95 $\mu\text{g/ml}$, 3.11 $\mu\text{g/ml}$ and 10.01 $\mu\text{g/ml}$ respectively, and the GMFI were 29.04, 11.01 and 3.26 respectively. **Conclusions** Hib conjugate vaccine can still have good immunogenicity after

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220526-00467

收稿日期 2022-05-26 本文编辑 斗智

引用格式:魏明伟,李靖欣,储凯,等. b 型流感嗜血杆菌结合疫苗接种后 5 年的免疫持久性观察[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(11): 1768-1772. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220526-00467.

Wei MW, Li JX, Chu K, et al. Five-year immunity persistence following immunization with haemophilus influenzae type b conjugate vaccine[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(11):1768-1772. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220526-00467.



5 years of primary immunization in healthy infants/children aged 3 months to 5 years in China.

【Key words】 Haemophilus influenzae type b; Vaccine; Immunity persistence

b 型流感嗜血杆菌(haemophilus influenzae type b, Hib)是一种仅感染人类的细菌性病原体,属于革兰阴性菌,主要通过呼吸飞沫和呼吸分泌物直接接触传播^[1-3]。Hib 导致的严重感染主要发生在 5 岁以下儿童,尤其是 <2 岁婴幼儿,可引起脑膜炎、肺炎、菌血症等多种严重疾病^[4-6]。据 Wahl 等^[7]估计, Hib 曾每年导致 800 多万儿童感染,30 多万儿童死亡,中国 2015 年仍有约 3 400 人因 Hib 死亡。目前,接种 Hib 结合疫苗是预防 Hib 相关侵袭性疾病有效的手段。目前,全球已有 193 个 WHO 成员国和地区将 Hib 结合疫苗纳入国家免疫规划^[8-9]。我国现有 4 种可用于预防 Hib 感染的疫苗(包括 Hib 疫苗、百白破-Hib 联合疫苗、百白破-脊灰-Hib 联合疫苗和 A 群 C 群脑膜炎球菌-Hib 联合疫苗),但均为非免疫规划疫苗^[10]。某国产 Hib 结合疫苗已于 2014 年完成 III 期临床试验^[11-12],于 2017 年 5 月 18 日被批准上市,并于 2022 年 5 月 5 日获得药品再注册批准通知书。在前期临床试验中,该疫苗的免疫原性结果仅局限于基础免疫和 1 年后加强接种 28 d,长期免疫原性尚有待研究。因此,有必要延长免疫原性监测,评估该疫苗的免疫持久性。

对象与方法

1. 疫苗和免疫程序: Hib 结合疫苗,每剂至少含 10 μg 纯化 Hib 荚膜多糖/0.5 ml,由成都欧林生物科技股份有限公司生产。各年龄组的免疫程序不同:① 3~5 月龄婴儿,0-28-56 d,基础免疫接种 3 针,1 年后加强接种 1 针;② 6~11 月龄婴儿,0-28 d,2 针;③ 1~5 岁幼儿,0 d,1 针。本研究已通过江苏省 CDC 伦理委员会的审批(批准文号:JSJK2019-A 018-01)。

2. 研究设计:在江苏省涟水县开展的 3 月龄至 5 岁的健康人群中进行的一项随机、盲态、阳性对照设计的 III 期临床试验以及加强免疫研究基础上^[11-12],2019 年 11-12 月开展接种后 5 年队列的持久性研究。此项研究仅针对于试验疫苗组中完成 Hib 结合疫苗的基础接种和加强接种的研究对象进行重新招募,采血检测抗 Hib-荚膜多糖(PRP)抗体,并且进行免疫持久性评价。此外,结合前期临床研究中,接种前、全程接种后 28 d 和 1 年后加强

接种后 28 d 的免疫原性检测结果,进行免疫持久性变化趋势分析。

3. 免疫原性检测:选取符合条件的研究对象采集接种后 5 年的静脉全血,分离血清,送中国食品药品检定研究院,采用间接 ELISA 法检测每份血清抗 Hib-PRP 抗体含量。依据 WHO 对 Hib 结合疫苗临床血清学的要求^[13-14]:① 当 ≥70% 免疫血清抗 Hib-PRP 抗体,浓度 ≥1.0 μg/ml,则认为试验疫苗免疫原性良好,为 ≥70% 的研究对象提供长期保护;② 当 ≥85% 免疫血清抗 Hib-PRP 抗体,浓度 ≥0.15 μg/ml,则认为试验疫苗免疫原性良好,为 ≥85% 的研究对象提供短期保护。相关定义:① 长期保护率为血清抗 Hib-PRP 抗体浓度 ≥1.0 μg/ml 的比例;② 短期保护率为血清抗 Hib-PRP 抗体浓度 ≥0.15 μg/ml 的比例。

4. 统计学分析:采用 SPSS 23.0 软件对结果进行统计学分析。研究对象性别比和抗体阳性率采用 χ^2 检验;抗体浓度经对数转换,以几何平均浓度(GMC)、几何平均浓度增长倍数(GMFI)、标准差及 95% CI 表示,采用方差分析检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 基本情况:580 例研究对象中,男性 292 例(50.34%)、女性 288 例(49.66%);3~5 月龄组、6~11 月龄组以及 1~5 岁组分别有 158 例(男女性别比为 1.03:1)、207 例(男女性别比为 1.03:1)和 215 例(男女性别比为 0.99:1),各年龄组性别差异无统计学意义($\chi^2 = 0.05, P = 0.977$)。

2. 接种后 5 年抗 Hib-PRP 抗体长期保护率和短期保护率:3~5 月龄、6~11 月龄和 1~5 岁组研究对象接种后 5 年的长期保护率和短期保护率分别为 89.24%、90.34% 和 98.60%,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$);男性和女性各组内不同年龄组的长期保护率和短期保护率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

3. 接种后 5 年抗 Hib-PRP 抗体 GMC:3~5 月龄、6~11 月龄和 1~5 岁组研究对象接种后 5 年的 GMC 分别为 3.95、3.11 和 10.01 μg/ml,差异有统计学意义($P < 0.001$);男、女性各组内的不同年龄组的 GMC

间差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

4. 接种后 5 年抗 Hib-PRP 抗体 GMFI: 3~5 月龄、6~11 月龄和 1~5 岁组研究对象接种后 5 年的 GMFI 分别为 29.04、11.01 和 3.26, 差异有统计学意义($P<0.001$); 男、女性各组内的不同年龄组的 GMFI 间差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

5. 接种后 5 年持久性变化趋势: 3~5 月龄研究对象在接种前、全程接种后 28 d、1 年后加强接种后 28 d 和接种后 5 年的长期保护率分别为 14.73%、100.00%、100.00% 和 89.24%, GMC 分别为 0.13、15.73、57.21 和 3.95 $\mu\text{g/ml}$ 。6~11 月龄研究对象在接种前、全程接种后 28 d 和接种后 5 年的长期保护率分别为 38.10%、100.00% 和 90.34%, GMC 分别为 0.32、14.94 和 3.11 $\mu\text{g/ml}$ 。1~5 岁研究对象在接种前、全程接种后 28 d 和接种后 5 年的长期保护率分别为 88.65%、100.00% 和 98.60%, GMC 分别为 3.12、131.47 和 10.01 $\mu\text{g/ml}$ 。见图 1, 2。

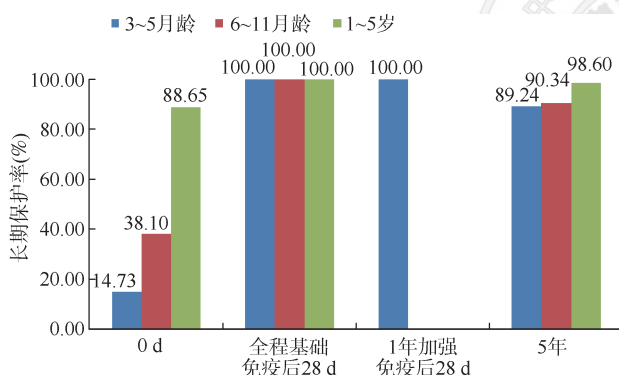


图 1 b 型流感嗜血杆菌(Hib)结合疫苗免疫前及接种后 5 年抗 Hib-PRP 抗体长期保护率

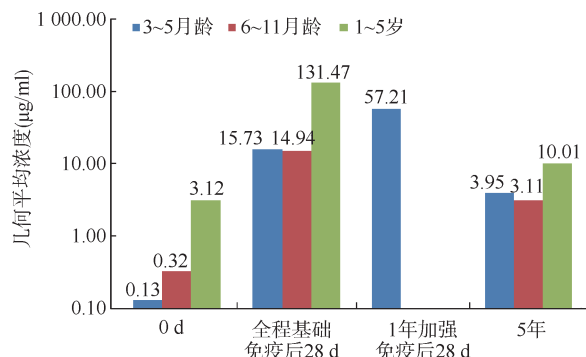


图 2 b 型流感嗜血杆菌(Hib)结合疫苗免疫前及接种后 5 年抗 Hib-PRP 抗体几何平均浓度变化趋势

讨论

Hib 结合疫苗的接种对于 Hib 感染所致疾病的控制作用在全球范围内已得到公认且被纳入国家免疫规划, 而我国由于 Hib 结合疫苗纳入计划免疫后免疫程序选择的困难、6 月龄以内婴儿排针困难、免费针次的问题、Hib 所致疾病的监测以及卫生经济学评价的不完善等原因^[15], 导致 Hib 结合疫苗是否能被纳入国家免疫规划、以何种方式纳入国家免疫规划, 尚亟待解决。目前, 我国已上市的多家 Hib 结合疫苗在儿童中均能产生良好的免疫原性和安全性, 但该疫苗在中国人群中接种后的免疫持久性研究未见报道。本研究在前期 Hib 结合疫苗 III 期临床试验以及基础接种 1 年后加强免疫试验基础上^[11-12], 重点对国产 Hib 结合疫苗组的研究对象接种后 5 年的免疫原性结果进行分析, 以期完善我国 Hib 结合疫苗免疫策略提供参考依据。

本研究发现, 3~5 月龄、6~11 月龄和 1~5 岁组

表 1 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗接种后 5 年血清抗 PRP 抗体浓度长期/短期保护率、GMC 和 GMFI 分析(95%CI)

分组	3~5 月龄(n=158)	6~11 月龄(n=207)	1~5 岁(n=215)	统计量	P 值
男性					
阳性率(%) ^a	85.00(75.26~92.00)	87.62(79.76~93.24)	97.20(92.02~99.42)	9.33 ^b	0.009
GMC($\mu\text{g/ml}$)	2.93(1.96~4.32)	2.46(1.84~3.29)	9.78(7.72~12.40)	26.40 ^c	<0.001
GMFI	23.79(14.25~39.72)	7.57(4.95~11.57)	3.41(2.48~4.69)	20.60 ^c	<0.001
女性					
阳性率(%) ^a	93.59(85.67~97.89)	93.14(86.37~97.20)	100.00(96.64~100.00)	6.25 ^b	0.012
GMC($\mu\text{g/ml}$)	5.36(3.88~7.40)	4.33(2.98~5.24)	9.61(8.59~12.19)	15.42 ^c	<0.001
GMFI	35.63(21.68~58.57)	16.19(10.27~25.53)	3.12(2.43~4.00)	38.12 ^c	<0.001
合计					
阳性率(%) ^a	89.24(83.33~93.61)	90.34(85.47~94.00)	98.60(95.98~99.71)	16.27 ^b	<0.001
GMC($\mu\text{g/ml}$)	3.95(3.06~5.09)	3.11(2.53~3.81)	10.01(8.65~11.58)	40.83 ^c	<0.001
GMFI	29.04(20.37~41.40)	11.01(8.05~15.05)	3.26(2.67~3.98)	54.85 ^c	<0.001

注: ^a长期/短期保护率两者结果相同; ^b χ^2 检验; ^c方差分析, 统计量为 F 值; GMC: 几何平均浓度; GMFI: 几何平均浓度增长倍数; PRP: 磷酸多聚糖基糖醇

的研究对象接种后 5 年血清抗 Hib-PRP 抗体浓度 $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ 和 $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$ 的百分比均超过了 89%, 虽然低于 III 期临床试验基础免疫和加强免疫的 100%, 但仍满足 WHO 规定的至少 70% 的研究对象血清 PRP 抗体浓度 $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ 和至少 85% 的研究对象血清 PRP 抗体浓度 $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$ 的要求。此外, 上述各年龄组接种后 5 年的 GMC (3.95、3.11 和 $10.01 \mu\text{g/ml}$) 与接种前水平 (0.13、0.32 和 $3.12 \mu\text{g/ml}$)^[11] 相比仍均有显著提高且 GMFI > 3.0 倍 (29.04、11.01 和 3.26), 均说明该国产 Hib 结合疫苗接种后 5 年仍具有良好的免疫原性。国外的研究报道 Hib 结合疫苗接种后的免疫持久性能保持 2~8 年^[16-18], 与本研究结果基本一致。本研究还发现, 接种后 5 年 GMFI 随年龄的升高而降低, 这可能受各年龄组基线抗体水平影响所致, 也进一步证实了前期的研究发现^[11]。

本研究是基于前期临床研究队列进行的我国单价 Hib 结合疫苗的免疫持久性研究, 样本量相对较大, 覆盖了我国 Hib 所致疾病的高危人群 (3 月龄至 5 岁)^[19], 且抗体检测均在中国食品药品检定研究院完成, 前后研究结果具有可比性, 研究结果具有较强的说服力。目前我国尚未将 Hib 导致的疾病纳入传染病报告, 但有研究发现, 随着年龄增大, 自然感染率逐渐降低, 这可能是年龄越大越容易获得 Hib 结合疫苗接种和/或自然免疫所产生的保护性抗体^[11]。自然状态下暴露于 Hib 的 PRP 或交叉反应抗原而持续免疫自然增强现象是常见的^[20], 但由于前期临床研究队列采用的是阳性对照疫苗和本研究仅选择疫苗组的受试者为研究对象, 导致本研究无法设置阴性对照组, 难以排除接种后 5 年期间 Hib 自然感染而导致免疫自然增强的效应。据报道, 体液免疫和细胞免疫是影响 Hib 结合疫苗免疫持久性的 2 个重要方面^[21], 本研究仅从体液免疫角度评估该疫苗的免疫持久性存在一定不足。

综上所述, 在 3 月龄至 5 岁的婴幼儿中, 该国产 Hib 结合疫苗接种后 5 年仍具有良好的免疫持久性, 且无需加强免疫。本研究结果为 Hib 结合疫苗的长期免疫持久性提供了初步证据, 并为免疫接种指南制定提供参考证据。需要进一步加强 Hib 所致疾病的病原学和流行病的监测, 为 Hib 结合疫苗免疫策略的优化提供进一步的参考依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 魏明伟: 研究设计和实施、查阅文献、论文撰写、论文修改; 张丽莺: 研究设计、查阅文献、数据整理、修改论文; 李靖

欣、储凯: 研究设计、研究指导、论文指导; 朱加宏: 研究实施、数据收集; 朱凤才: 研究设计、获取研究经费、研究指导、论文指导、修改论文

参 考 文 献

- [1] Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccines[M]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018:301-318.
- [2] 张海军, 方海. b 型流感嗜血杆菌疫苗纳入免疫规划的卫生经济学研究系统评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(4): 455-459, 473.
Zhang HJ, Fang H. Health economics evaluation of introducing *Haemophilus influenzae* type b vaccine into the expanded program on immunization: a systematic evaluation[J]. Chin J Vaccin Immun, 2020, 26(4): 455-459, 473.
- [3] 代子瑞, 栾琳, 田健美, 等. 苏州地区 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗对减少儿童住院肺炎有效性的观察性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(2): 192-197. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.02.014.
Dai ZR, Luan L, Tian JM, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine on hospitalized pneumonia among children in Suzhou: an observational study[J]. Chin J Dis Control Prev, 2021, 25(2): 192-197. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.02.014.
- [4] 杨来宝, 周翠萍, 肖绍坦, 等. 上海市浦东新区 2012~2016 年含 b 型流感嗜血杆菌成分疫苗预防接种不良反应特征分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(1): 57-61, 65. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002442.
Yang LB, Zhou CP, Xiao ST, et al. Characteristics of adverse events following immunization of *Haemophilus influenzae* b-containing vaccines in Pudong New District, Shanghai during 2012-2016[J]. Chin J Biologicals, 2019, 32(1): 57-61, 65. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002442.
- [5] 赵颖, 陈蕊, 安晶, 等. b 型和不可分型流感嗜血杆菌疫苗的研究进展[J]. 现代预防医学, 2021, 48(1): 161-165.
Zhao Y, Chen R, An J, et al. Research progress on type b and nonseparable *Haemophilus influenzae* vaccine[J]. Mod Prev Med, 2021, 48(1): 161-165.
- [6] 中华医学会儿科学分会感染学组, 中国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童流感嗜血杆菌感染诊断及治疗专家建议[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(9): 663-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.09.004.
The Subspecialty Group of Infectious Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Group of Infectious Disease Surveillance of Pediatrics, The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of *Haemophilus influenzae* infection in children[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(9): 663-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.09.004.
- [7] Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(7): e744-757. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
- [8] Zhang HJ, Garcia C, Yu WZ, et al. National and provincial impact and cost-effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in China: a modeling analysis[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 181. DOI: 10.1186/s12916-021-02049-7.

- [9] International Vaccine Access Center. VIEW-hub report: global vaccine introduction and implementation[EB/OL]. [2022-03-31]. https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2021/02/VIEW-hubReport_Dec2020.pdf.
- [10] WHO. Global immunization coverage 2021[EB/OL]. (2021-07-15) [2022-03-31]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
- [11] 王文娟, 储凯, 孟繁岳, 等. 一种国产 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗的安全性及免疫原性研究[J]. 江苏预防医学, 2017, 28(6): 640-643. DOI: 10.13668/j. issn. 1006-9070.2017.06.11.
Wang WJ, Chu K, Meng FY, et al. Safety and immunogenicity of a China-made *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine[J]. Jiangsu J Prev Med, 2017, 28(6): 640-643. DOI: 10.13668/j. issn. 1006-9070.2017.06.11.
- [12] 张丽莺, 储凯, 朱加宏, 等. 国产 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗的免疫原性[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(6):841-843.
Zhang LY, Chu K, Zhu JH, et al. Immunogenicity of primary immunization with Hib PRP-TT conjugates vaccine[J]. Chin J Public Health Eng, 2018, 17(6):841-843.
- [13] WHO. Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines[R]. Geneva:WHO, 2000.
- [14] WHO. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper-July 2013[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2013, 88(39):413-426.
- [15] Ning GJ, Yin ZD, Li YX, et al. Cost-effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine for infants in mainland China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(1): 36-44. DOI:10.1080/21645515.2017.1385687.
- [16] Hutter J, Pasetti ME, Sanogo D, et al. Naturally acquired and conjugate vaccine-induced antibody to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide in Malian children: serological assessment of the Hib immunization program in Mali[J]. Am J Trop Med Hyg, 2012, 86(6): 1026-1031. DOI:10.4269/ajtmh.2012.11-0807.
- [17] Booy R, Richmond P, Nolan T, et al. Three-year antibody persistence and safety after a single dose of combined *Haemophilus influenzae* type b (Hib) -*Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in Hib-primed toddlers[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(2): 169-174. DOI: 10.1097/INF. 0b013e3182787bff.
- [18] Mäkelä PH, Käyhty H, Leino T, et al. Long-term persistence of immunity after immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine[J]. Vaccine, 2003, 22(2):287-292. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00524-3.
- [19] Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates[J]. Lancet, 2009, 374(9693): 903-911. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61203-4.
- [20] Oh SY, Griffiths D, John T, et al. School-aged children: a reservoir for continued circulation of *Haemophilus influenzae* type b in the United Kingdom[J]. J Infect Dis, 2008, 197(9):1275-1281. DOI:10.1086/586716.
- [21] Perrett KP, John TM, Jin C, et al. Long-term persistence of immunity and B-cell memory following *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccination in early childhood and response to booster[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(7): 949-959. DOI:10.1093/cid/ciu001.

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBeAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	HBsAg	乙型肝炎表面抗原
P_n	第n百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
Ct值	每个反应管内荧光信号达到设定的 阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
A值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		