

## · 综述 ·

## 乙型肝炎疫苗免疫研究进展

刘学恩 庄辉

【关键词】 乙型肝炎; 疫苗; 计划免疫

Advance in immunization of hepatitis B vaccine research LIU Xue-en, ZHUANG Hui. Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China

Corresponding author: ZHUANG Hui, Email: zhuangbmu@126.com

【Key words】 Hepatitis B; Vaccine; Expanded program of immunization

乙型肝炎(乙肝)疫苗自 20 世纪 80 年代问世以来,逐渐在各国得到广泛应用,由最初采用乙肝血源疫苗逐渐过渡到基因重组疫苗(酵母和 CHO 基因重组疫苗),以及各种类型的联合疫苗。应用不同类型和剂量的乙肝疫苗在各种人群中的免疫效果研究证实,该疫苗具有良好的免疫原性和保护效果。以下对乙肝疫苗控制 HBV 感染所取得的成效,以及对免疫应答和加强免疫等方面主要研究进展简要综述。

1. 乙肝疫苗免疫概况:1992 年 WHO 推荐,所有国家无论 HBV 流行率高低,在 1997 年底,应将新生儿和青少年的乙肝疫苗接种纳入国家计划免疫。截至 2005 年,已有 150 多个国家将乙肝疫苗纳入计划免疫<sup>[1]</sup>。

(1) 亚洲:西太平洋地区(西太地区)由 36 个国家和地区组成,每年约有 27.8 万例 HBV 感染相关的死亡,90% 以上是由于出生时或儿童时期感染 HBV 所引起的慢性肝病。这 36 个国家和地区中,只有 2 个国家 HBsAg 流行率低于 2.0%,22 个国家 HBsAg 流行率高于 8.0%,其他国家或地区 HBsAg 流行率在 2.0%~8.0% 之间。

2001 年底,西太地区所有国家均将乙肝疫苗纳入计划免疫。据 WHO 估计,该地区 2002 年出生的 2600 万名新生儿中,约 600 万名未接种乙肝疫苗,其中中国占 70%。2003 年西太地区 WHO 公布的免疫覆盖率较差的几个国家是:老挝、菲律宾、中国、越南、巴布亚新几内亚<sup>[2]</sup>。据 2006 年统计,西太地区的一些国家在乙肝疫苗免疫前 HBsAg 携带率分别为:日本 0.3%、韩国 3.4%、新加坡 5.0%~10.0%、中国台湾 10.0%~20.0%、泰国 2.5%;乙肝疫苗免疫后这些国家的 HBsAg 携带率明显下降,日本 0.03%、韩国 0.9%、新加坡 <1.0%、中国台湾 0.8%~1.7%、泰国 0.7%<sup>[3]</sup>。

中国自 1992 年将乙肝疫苗纳入计划免疫管理;2002 年起纳入计划免疫。陈园生等<sup>[4]</sup>利用 2002 年中国居民营养与健康状况调查保留的血清样本,进行 HBV 血清学标志物检

测,结果显示,3~12 岁儿童的 HBsAg 阳性率为 5.03%;接种和未接种乙肝疫苗人群的 HBsAg 阳性率分别为 3.63% 和 11.19%。城市和农村 3~12 岁儿童的 HBsAg 阳性率分别为 2.07% 和 8.17%;接种和未接种乙肝疫苗的 3~12 岁儿童 HBsAg 阳性率分别为 1.96% 和 2.39%,HBsAg 阳性率明显下降,充分说明乙肝疫苗纳入计划免疫后效果显著,但城乡差别仍较明显。

中国台湾自 1984 年 7 月开始实施对 HBsAg 阳性母亲所生新生儿免疫,1986 年对所有新生儿免疫,并分别于 1987 年(学龄前儿童)、1988 年(小学生)、1989 年(中学生)、1990 年(成年人)列入免疫<sup>[5]</sup>。Ni 等<sup>[6]</sup>调查乙肝疫苗免疫 15 年的效果,共调查 1357 名 15 岁以下儿童,以 559 名于实施乙肝疫苗计划免疫前出生的 20 岁人群作为对照,1984 年人群 HBsAg 流行率为 9.8%,1999 年接种乙肝疫苗人群 HBsAg 为 0.7%,对照人群为 7.0% ( $P < 0.001$ ),说明台湾在实施乙肝疫苗计划免疫后效果明显。

(2) 美洲:美国最初的免疫策略是对高危人群接种乙肝疫苗,如医务人员、男同性恋人群、静脉毒瘾者、血液透析患者、有多个性伴侣人群以及 HBsAg 阳性母亲的新生儿。后来发现,该免疫策略对降低人群 HBV 感染率无明显效果。因此,从 20 世纪 80 年代末,美国逐步采取综合免疫策略:自 1988 年起筛查所有孕妇,并对 HBsAg 阳性母亲所生婴儿进行暴露后免疫预防(乙肝疫苗+乙肝免疫球蛋白);并分别于 1992 年(所有新生儿)、1995 年(未免疫的青少年)、1999 年(未免疫的 18 岁以下儿童和青少年)列入乙肝疫苗常规免疫<sup>[7]</sup>。2005 年,美国免疫实施咨询委员会(ACIP)发布成年人的免疫策略,对以前未接种乙肝疫苗的高危人群进行免疫<sup>[8]</sup>。美国在乙肝疫苗常规免疫前,每年有 24 000 名儿童感染 HBV,主要发生在围产期;HBsAg 阳性和 HBeAg 阴性母亲所生的新生儿约 5.0%~20.0% 感染 HBV,HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲所生的新生儿约 70.0%~90.0% 感染 HBV。此外,每年约 16 000 名 10 岁以下儿童通过破损的皮肤黏膜经血液或体液接触感染 HBV,传染源主要是其双亲、兄弟姐妹或同伴<sup>[7]</sup>。从 1994~2005 年,美国报告的急性乙肝发病率下降 78.0%,由 8.5/10 万降至 1.9/10 万,19 岁以下儿童的发病率下降 96.0%,由 2.4/10 万降至 0.1/10 万;19 岁以上成年人的发病率下降 76.0%,由 9.9/10 万降至 2.4/10 万。成年人 HBV 感染主要发生在高危人群,2005 年急性乙肝高发人群为 25~45 岁成年人,39.0% 病例为异性传播,24.0% 为同性传播,16.0% 系经静脉内注射毒品传播,其他为传播途径不详<sup>[9]</sup>。

基金项目:国家“十五”科技攻关资助项目(2004BA718B02)

作者单位:100083 北京大学医学部病原生物学系

通讯作者:庄辉,Email:zhuangbmu@126.com

(3) 欧洲:除荷兰、英国等几个国家外,大多数欧洲国家均采纳 WHO 建议。英国属 HBV 低流行区,HBV 携带率低于 0.5%。因此,英国采取对高危人群和 HBsAg 阳性母亲所生新生儿免疫策略<sup>[11]</sup>。在欧洲,意大利是第一个对新生儿和青少年免疫的发达国家,自 1992 年实施计划免疫以来,全国乙肝疫苗平均免疫覆盖率高于 90%,许多地区达到 95% 以上,Afragola 是意大利 Campania 地区的一个高流行区,1983 年开始实施乙肝疫苗计划免疫,15 年后,急性乙肝发病率由 63/10 万降至 0.3/10 万,HBsAg 流行率由 13.4% 降至 3.7%,抗-HBc 流行率由 66.9% 降至 34.2%。HBV 与慢性肝病的相关性由 48% 降至 18%<sup>[10]</sup>。

2. 乙肝疫苗免疫与肝癌:在世界范围内,HBV 是所有肝炎病毒中最常见的引起人类慢性肝病的病原体。据 WHO 估计,全世界每年有 500 万例急性乙肝患者。慢性乙肝可发展成肝硬化,进而死于肝衰竭;慢性乙肝也是导致肝细胞癌(HCC)的主要原因,世界上 60%~80% HCC 病例是由 HBV 感染引起。HCC 是非洲和亚太地区的三个主要死因之一。亚太地区是 HBV 高流行区,在中国、印度、韩国、新加坡、越南约有 80%~90% HCC 病例与 HBV 感染有关<sup>[11]</sup>。

也许需要 40 年或更长的时间来评价乙肝疫苗免疫对降低 HCC 发病率的作用。儿童中 HCC 发病率下降可看作是乙肝疫苗有效降低 HCC 发生的一个早期指标。台湾 6~13 岁儿童的 HCC 年平均发病率由 1981-1986 年的 0.7/10 万降至 1986-1990 年的 0.57/10 万,1990-1994 年进一步降至 0.36/10 万( $P < 0.01$ ),HCC 病死率也相应下降<sup>[5]</sup>。

中国目前每年因 HCC 死亡约 38.4 万例,每年因乙肝晚期肝硬化所致死亡约 15 万例,合计每年因 HBV 感染导致死亡约 50 万例(不包括港澳台地区)。中国每年约有 2000 万新生儿出生,对新生儿乙肝疫苗基础免疫可有效预防 HBV 感染,进而降低 HCC 的发生<sup>[12]</sup>。

### 3. 乙肝疫苗免疫应答和加强免疫研究:

(1) 乙肝疫苗阻断母婴传播:我国“八五”、“九五”期间,曾对不同种类国产和进口基因重组乙肝疫苗进行免疫原性和免疫效果的比较研究,证明基因重组乙肝疫苗特别是酵母重组疫苗具有较高的母婴阻断保护效果。卫生部北京生物制品研究所生产的血源疫苗的保护率为 86.6%,酵母基因重组疫苗为 86.7%;卫生部长春生物制品研究所生产的 CHO 基因重组疫苗为 80.0%;深圳康泰生物技术有限公司生产的酵母基因重组疫苗为 90.0%<sup>[13]</sup>。可见,无论是血源疫苗还是基因重组疫苗均取得较好的免疫保护效果。

梁争论等<sup>[14]</sup>报道,我国常规应用 5  $\mu$ g 酵母重组乙肝疫苗免疫 HBsAg 阴性母亲所生婴儿,其抗-HBs 应答率较高(98.11%),但免疫后婴儿抗-HBs 迅速下降;对母亲 HBsAg 阳性,尤其是 HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲所生婴儿,无应答率较高,且易发生 HBV 感染。对母亲 HBsAg 和 HBeAg 双阳性、HBsAg 单阳性及 HBsAg 和 HBeAg 均阴性的 3 组儿童 10 年随访表明,儿童 HBsAg 阳转率分别为 4.79% (7/146)、

1.89% (1/53) 和 0 (0/21),且儿童 HBsAg 阳转时间集中在初次免疫后 2~3 年(6/8)。因此,建议加大对 HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲所生婴儿的乙肝疫苗免疫剂量,即乙肝啤酒酵母重组疫苗由 5  $\mu$ g/剂增至 10  $\mu$ g/剂,这对我国广大农村地区尤为重要。

(2) 新生儿免疫随访和加强免疫:2000 年欧洲共识小组就乙肝疫苗免疫提出建议,不主张对免疫功能健全者在初次免疫后 15 年进行加强免疫。而另外一些研究者继续推荐加强免疫,因为接种乙肝疫苗者的抗-HBs 抗体水平随时间延长而下降,并存在感染 HBV 的潜在危险性<sup>[15]</sup>。

我国学者对是否加强免疫也有两种意见。董红军等<sup>[16]</sup>对一组完成基础免疫的 5 岁儿童进行加强 1 针后的 5 年随访,共观察加强免疫儿童 901 名,未加强免疫儿童 398 名;结果显示,加强免疫可使抗-HBs 水平在短期内明显升高,且持续时间延长;但对儿童 HBV 感染无明显影响,加强免疫组和未加强免疫组儿童的 HBsAg 和抗-HBc 阳性率无明显差别;因此,认为儿童基础免疫后 10 年内无需普遍实施加强免疫。安建会等<sup>[17]</sup>追踪观察乙肝酵母疫苗全程免疫后 10 年儿童抗-HBs 阳性情况,结果发现,儿童抗-HBs 阳性率及其 GMT 逐年下降,对免疫后 5 年和 10 年时抗-HBs 阴转儿童加强免疫 1 针乙肝疫苗后,抗-HBs 阳转率均达到 100%,说明乙肝酵母疫苗免疫后存在较好的免疫记忆,免疫后 10 年无需加强。其他学者也有类似报道,对免疫后 15 年和 18 年的人群随访观察,发现只有少数人发生 HBV 感染,但无急性发病;于 6~10 年后加强免疫,91%~100% 产生回忆反应。因而认为对免疫功能正常的儿童无需加强免疫<sup>[7]</sup>。

李艳萍等<sup>[18]</sup>对 273 名乙肝基因重组酵母疫苗全程免疫儿童进行 9 年随访观察,其母亲为 HBsAg 和 HBeAg 双阳性。在资料完整的 181 人中,9 年累计观察到 12 人 HBsAg 阳转,其中 8 人为抗体持续低于 10 mIU/ml 或无应答。提示母亲为 HBsAg 和 HBeAg 双阳性的儿童,尤其是基础免疫时为低应答和无应答者需要加强免疫。

Lu 等<sup>[15]</sup>观察 78 名 HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲所生的儿童,乙肝疫苗免疫后均产生有效的保护抗体 ( $\geq 10$  mIU/ml),15 年后,29.9% 的儿童抗体水平低于 10 mIU/ml;1.28% (1 名) HBsAg 阳性;33.3% 抗-HBc 阳转。经过 1 针加强免疫后,仍有 2.7% 抗-HBs 阴性。上述 1 名 HBsAg 阳转的儿童系同时感染 2 个 HBV 基因型,其中 1 个与母亲的 HBV 基因型相同,另 1 个为不同 HBV 基因型;推测由水平传播所致。该 2 株 HBV 均无 G145R 变异,提示该儿童是由于免疫后抗体衰减而感染野毒株,而不是感染免疫逃逸突变株所致。因此,对于免疫 15 年后抗体阴转儿童,建议给予 1 针或多针乙肝疫苗加强免疫。

(3) 疫苗低应答、无应答和免疫力衰减:疫苗无应答是指接种乙肝疫苗后抗-HBs 水平  $< 10$  mIU/ml;疫苗低应答是指抗-HBs 水平在 10~99 mIU/ml。对疫苗产生初始应答者中,约 13%~60% 逐渐检测不到抗体,这种现象称之为免疫力衰

减或抗体衰减 (waning immunity or waning antibody)。无应答和免疫力衰减的区别是:当用 1 针乙肝疫苗加强免疫后 4~12 周,无应答者检测不到抗-HBs或抗-HBs水平略有升高,而免疫衰减者则表现为较强的抗-HBs应答,其抗-HBs水平一般 $\geq 10$  mIU/ml<sup>[19]</sup>。应用 0、1、6 个月程序接种乙肝疫苗后,约 90% 成年人和 95% 的儿童和青少年可产生抗-HBs,其水平 $\geq 10$  mIU/ml。约 10% 成年人和 5% 儿童对疫苗无应答或免疫衰减。在非健康人群中,无应答率远高于健康人群。无应答或低应答的影响因素包括年龄、体重、吸烟、酗酒、免疫抑制、HIV 感染、慢性肝病肾病等。年轻人的应答率高于老年人;体重正常者产生抗-HBs水平高于肥胖者<sup>[20]</sup>。有些学者报道,无应答或低应答与人类组织相容性抗原(HLA)有关。欧洲和美洲学者发现,白种人中低应答或无应答者多为 HLA 等位基因的纯合子通过隐形遗传;而日本和中国的学者发现,黄种人中低应答或无应答者多为 HLA 等位基因的杂合子通过显性遗传。HLA 对疫苗低应答的作用机制尚需进一步深入研究<sup>[21]</sup>。

台湾报道,新生儿成功免疫 15 年后,30% 儿童抗-HBs消失,33% 儿童抗-HBc 阳转(证明曾发生突破性 HBV 感染)。Sjogren<sup>[19]</sup> 和 McMahon 等<sup>[20]</sup> 追踪观察 1578 名于 1981-1982 年接种乙肝血源疫苗的阿拉斯加原住民,前 11 年每年随访,第 15 年时再随访一次,结果免疫初期的抗-HBs水平平均为 822 mIU/ml,15 年后降至 27 mIU/ml;共 16 人发生突破性 HBV 感染,8 人为可疑感染,无应答人群的 HBV 感染率高于有应答人群。提示对抗体衰减的人群存在突破性 HBV 感染的危险,对生活在乙肝流行区的个体,需要进行加强免疫。

(4) 免疫记忆和突破性感染:免疫后 15~20 年的随访研究发现,在免疫功能健全,抗体水平 $\geq 10$  mIU/ml 的人群中,未观察到临床型 HBV 感染。但有学者报告,在乙肝疫苗的免疫人群中,有很小比例的突破性 HBV 感染(抗-HBc 阳性或 HBV DNA 阳性),通常为 once 性,且无症状,慢性感染极为少见。突破性感染发展为慢性感染只发生在 HBsAg 阳性母亲所生的儿童<sup>[8]</sup>。

关于有应答者的免疫记忆持续时间,目前尚不清楚。有报道,在乙肝疫苗初次免疫后 4~23 年,抗-HBs 水平低于 10 mIU/ml 的人群,于接种 1 针乙肝疫苗后 74%~100% 产生回忆反应,提示较高比例的免疫人群保持着免疫记忆,当暴露于 HBV 时,会产生抗-HBs 应答<sup>[9]</sup>。有关免疫损伤人群在接种疫苗后,其免疫记忆持续时间的报道很少。HIV 感染、血透析、化疗、造血干细胞移植等免疫损伤人群,当抗-HBs 水平 $\geq 10$  mIU/ml 时,未观察到临床型感染,当抗-HBs 水平 $< 10$  mIU/ml 时,在 HIV 感染者和血透析患者中,均观察到突破性 HBV 感染。因此,对这类人群应定期监测抗-HBs 水平,并及时进行加强免疫<sup>[8]</sup>。

4. 免疫逃逸:由于存在免疫逃逸突变株,成功完成乙肝疫苗免疫的个体也可能发生 HBV 感染。最常见的免疫逃逸突变株是 G145R。该突变株首次是从 1 名意大利儿童检出,

其母亲为 HBsAg 阳性,该儿童曾接受乙肝免疫球蛋白+乙肝疫苗联合免疫,结果发生 HBV 突变株感染,其突变发生在 S 基因 145 位密码子,其甘氨酸被精氨酸取代。尔后,在新加坡、泰国、中国、日本、冈比亚、巴西、美国也相继发现此种突变株。导致疫苗免疫失败的突变主要发生在表面抗原的 a 决定簇,氨基酸序列位置的 124~147 位点<sup>[22]</sup>。

免疫逃逸突变株可能是乙肝疫苗免疫失败的主要原因之一。突变株的产生和增多与乙肝疫苗接种和乙肝免疫球蛋白的应用有密切关系。Hsu 等<sup>[23]</sup> 报道,台湾地区实施乙肝疫苗免疫前后 HBV DNA 儿童中 a 决定簇突变株的变化,计划免疫前的 1984 年,a 决定簇突变株占 7.8%;疫苗免疫 5 年后的 1989 年,突变株上升至 19.6%;免疫 10 年后的 1994 年上升至 28.1%。接种疫苗者比未接种者 S 基因变异率高,为 36.4% 和 9.8% ( $P < 0.01$ )。夏国良等<sup>[24]</sup> 用直接测序法调查乙肝疫苗免疫后携带者与未免疫育龄妇女和儿童携带者,发现三组人群 a 决定簇氨基酸置换流行率分别为 30.9%、10.2%、5.3%,145、126 和 133 是最常见的置换位点。说明大规模的乙肝疫苗免疫导致 a 决定簇突变株的累积。基于在一些国家和地区,乙肝疫苗免疫已经开展 10 余年,可能发生 HBsAg a 决定簇突变的累积,因此,有人建议,未来的乙肝疫苗应包括野生型和突变株的 S 蛋白<sup>[21]</sup>。

张瑞等<sup>[25]</sup> 应用基因芯片技术,检测 370 名 HBV DNA 阳性母亲,野生株的阳性率为 78.66%,126A、145R、126S-1、126-S2、129H、144A、129R 变异株的阳性率分别为 11.27%、5.76%、5.28%、4.56%、1.20%、0.72% 和 0.24%,提示目前我国主要为 HBV 野毒株感染。梁争论等<sup>[14]</sup> 构建 HBV S 区 a 决定簇 16 个位点变异株的检测芯片,检测到 323 例乙肝疫苗阻断成功和 47 例阻断失败的母婴配对样本,阻断失败组母亲和婴儿感染变异株率与阻断成功组母亲的变异株感染率的差异无统计学意义(检测突变为 126 位和 145 位点突变),因此认为现有疫苗对含 a 决定簇 126 和 145 位点突变株母亲所生婴儿仍具有预防效果,目前毋须研发针对该 2 个突变株表位的新型乙肝疫苗。

5. 新型疫苗的研究:Rizzetto 和 Zanetti<sup>[22]</sup> 报道,含前 S1、S2 和 S 抗原的新型乙肝疫苗可引发对普通疫苗无应答者的抗体反应。一种含前 S2 和 S 抗原的实验性疫苗加 MF59 佐剂,对健康成年人免疫后,89% 于第一针免疫后抗-HBs 水平高于 10 mIU/ml,而普通疫苗免疫 1 针后抗-HBs 水平 $> 10$  mIU/ml 者仅占 12.0%。免疫 3 针后,其抗-HBs 水平较普通疫苗高 100 倍<sup>[20]</sup>。含前 S 和 S 抗原成分的新型疫苗,其免疫原性增强,对于现有疫苗效果不佳的人群,如年长、肥胖、吸烟、免疫损伤等,新型疫苗可能效果较好<sup>[21]</sup>。

#### 6. 成年人接种疫苗的研究:

(1) 成年人接种疫苗的必要性:林彬等<sup>[26]</sup> 调查 5797 名克拉玛依市成年人,其中有疫苗接种史者 2561 人,无接种史者 3236 人,HBsAg 阳性率分别为 1.8% 和 11.96%,抗-HBc 阳性率为 15.54% 和 41.29%,HBV 感染率为 17.34% 和 76.85%。

可见成年人接种疫苗是控制乙肝感染的重要措施,将成年人纳入扩大免疫人群是十分必要的。

(2)成年人接种疫苗的剂量和效果研究:陈胤忠等<sup>[27]</sup>研究不同类型和剂量乙肝疫苗免疫成年人的效果,采用 CHO 疫苗 10 μg 和 20 μg,酵母疫苗 10 μg,以 0、1、6 个月免疫程序,于全程免疫 2 年后检测抗-HBs 水平,20 μg CHO 疫苗组的抗-HBs 阳性率为 89.9%,GMT 为 52.23 mIU/ml。10 μg CHO 疫苗组和 10 μg 酵母疫苗组的抗-HBs 阳性率和抗-HBs GMT 分别为 69.6%、22.17 mIU/ml 和 63.6%、22.02 mIU/ml。说明采用较大剂量的基因重组疫苗对成年人的免疫效果较好<sup>[22]</sup>。

欧湘燕和谢翠婷<sup>[28]</sup>对 130 名按 0、1、6 个月程序接种 3 针 10 μg 重组酵母乙肝疫苗无应答成年人,再用 20 μg 重组 CHO 疫苗按 0、1、2 程序接种 3 针,第 90 天时检测抗-HBs 阳性率为 88.46%。GMT 为 94.3 mIU/ml,说明成年人乙肝疫苗接种后无应答者,通过增加疫苗剂量可提高抗-HBs 阳转率。刘华章等<sup>[29]</sup>观察 2 年内曾多次接种乙肝疫苗而无应答的 228 人,年龄为 18~60 岁,先后接种过重组酵母疫苗 5 μg 或 10 μg 或 CHO 疫苗 20 μg,曾全程免疫 1~2 次,抗-HBs 一直为阴性,于接种甲乙型肝炎联合疫苗(含 HBsAg 20 μg)后 210 d,抗-HBs 阳转率为 75.44%。因此,对乙肝疫苗多次免疫无应答的成年人可接种甲乙型肝炎联合疫苗,或增加疫苗接种剂量,以提高其抗-HBs 阳转率。

综上所述,从开始应用乙肝疫苗到现在已经有 30 余年历史,由少数国家应用发展到世界上大多数国家将其列入计划免疫,乙肝疫苗在有效控制 HBV 感染和传播方面已取得巨大成效。同时也发现,现有乙肝疫苗及其免疫策略还存在一些问题,如无应答、低应答、是否需要加强免疫以及发展新型乙肝疫苗等,值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Zuckerman J, Langer B. Hepatitis B vaccination in a school age population: a feasibility study. *J Med Virol*, 2005, 76(1): 47-54.

[2] Clements CJ, Yang BP, Crouch A, et al. Progress in the control of hepatitis B infection in the Western Pacific Region. *Vaccine*, 2006, 24(12): 1975-1982.

[3] Chang MH. Impact of hepatitis B vaccination on hepatitis B disease and nucleic acid testing in high-prevalence populations. *J Clin Virol*, 2006, 36 Suppl: S45-50.

[4] 陈园生, 梁晓峰, 陈丽娟, 等. 中国儿童乙型肝炎疫苗预防接种效果分析. *中国计划免疫*, 2006, 12(2): 84-87.

[5] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*, 1997, 336(26): 1855-1859.

[6] Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*, 2001, 135(9): 796-800.

[7] Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, et al. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(9): 755-760.

[8] Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States, ACIP part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54

(RR-16): 1-23.

[9] Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States, ACIP part 2: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-16): 1-25.

[10] Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, et al. Impact of universal programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine*, 2003, 21(7-8): 685-691.

[11] Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol*, 2005, 34 Suppl 1: S1-3.

[12] Sun ZT, Ming LH, Zhu X, et al. Prevention and control of hepatitis B in China. *J Med Virol*, 2002, 67(3): 447-450.

[13] Zhuang H. Hepatitis B vaccination in China. 11<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease Proceedings Book, 2004: 229-233.

[14] 梁争论, 李河民, 庄辉. 乙型肝炎疫苗免疫效果影响因素和加强免疫策略研究. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(4): 313-314.

[15] Lu CY, Chang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for booster 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology*, 2004, 40(6): 1415-1420.

[16] 董红军, 周爱民, 曹品元, 等. 乙型肝炎疫苗加强免疫效果评价. *中国计划免疫*, 2002, 8(3): 150-153.

[17] 安建会, 邢秀生, 闫以让, 等. 重组乙型肝炎疫苗(酵母)免疫后 10 年抗体持久性及免疫记忆观察. *中国计划免疫*, 2005, 11(6): 470-472.

[18] 李艳萍, 李荣成, 杨进业, 等. 重组(酵母)乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播和加强免疫效果——9 年随访观察. *中国计划免疫*, 2005, 11(2): 83-85.

[19] Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med*, 2005, 118(10A): 345-395.

[20] McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, et al. Antibody level and protection after hepatitis B vaccination: results of 15-year follow-up. *Ann Intern Med*, 2005, 142(5): 333-341.

[21] 梁争论, 李河民, 张华远. 接种乙型肝炎疫苗无/低应答与 HLA 关联的研究进展. *微生物学免疫学进展*, 2004, 32(4): 54-57.

[22] Rizzetto M, Zanetti AR. Progress in the prevention and control of viral hepatitis type B: closing remarks. *J Med Virol*, 2002, 67(3): 463-466.

[23] Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, et al. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1312-1317.

[24] 夏国良, Omana VN, 贾志远, 等. 单纯乙型肝炎疫苗免疫后携带者表面抗原氨基酸置换率的频率和特征. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2001, 15(3): 212-215.

[25] 张瑞, 李荣成, 朱凤才, 等. 乙型肝炎病毒“a”决定簇突变对乙型肝炎疫苗保护效果的影响. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(4): 334-337.

[26] 林彬, 曾克芬, 薛亮, 等. 5797 名克拉玛依市成年人乙型肝炎病毒感染率及影响因素调查. *实用预防医学*, 2006, 13(5): 1195-1197.

[27] 陈胤忠, 姜仁杰, 沈进进, 等. 不同重组乙型肝炎疫苗应用于成人后乙型肝炎病毒表面抗体动态观察. *中国计划免疫*, 2007, 13(4): 320-324.

[28] 欧湘燕, 谢翠婷. 成人乙型肝炎疫苗免疫无应答再接种免疫效果分析. *中国热带医学*, 2005, 5(4): 730.

[29] 刘华章, 黄桂花, 曹庆, 等. 成人乙型肝炎疫苗多次免疫无应答者再接种甲乙型肝炎联合疫苗的免疫效果. *中国生物制品学杂志*, 2007, 20(2): 139-141.

(收稿日期: 2008-02-14)

(本文编辑: 尹廉)