

· 乙型肝炎防控 ·

维持性血液透析患者 60 μg 高剂量乙型肝炎疫苗免疫持久性及影响因素武媛婷^{1,2} 姚添^{1,2} 石璟^{1,2} 王建民³ 刘广明⁴ 王富珍⁵ 冯永亮^{1,2} 王素萍^{1,2}¹山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001;²山西医科大学临床流行病学与循证医学中心,太原 030001;³临汾市中心医院肾内科 041000;⁴长治医学院附属和平医院检验科 046000;⁵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;王素萍,Email: supingwang@sxmu.edu.cn

【摘要】 目的 比较维持性血液透析患者 0-1-6 月 20 μg 和 60 μg 乙型肝炎(乙肝)疫苗全程接种后 1 年抗-HBs 情况,探讨乙肝疫苗免疫持久性影响因素及交互作用。**方法** 在维持性血液透析患者 0-1-6 月 20 μg 和 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 年随访的患者为研究对象,定量检测其抗-HBs,采用 χ^2 检验、 t 检验、非条件 logistic 回归和交互作用进行统计分析。**结果** 全程接种后 1 年时,20 μg 组和 60 μg 组各有 125 例和 124 例完成抗-HBs 检测,60 μg 组抗-HBs 阳性率(77.42%, 96/124)明显高于 20 μg 组(65.60%, 82/125) ($P<0.05$)。控制混杂因素后,60 μg 组抗-HBs 阳性的概率是 20 μg 组的 1.925 倍(95%CI: 1.068~3.468);透析年限 ≥ 5 年($OR=0.523$, 95%CI: 0.293~0.935)和合并糖尿病($OR=0.376$, 95%CI: 0.173~0.818)的患者抗-HBs 阳性的概率较低;且透析年限 ≥ 5 年与合并糖尿病存在相加和相乘交互作用。**结论** 维持性血液透析患者 0-1-6 月高剂量(60 μg)乙肝疫苗接种 1 年免疫持久性优于 20 μg ,接种剂量、透析年限和合并糖尿病是免疫持久性的影响因素,透析年限 ≥ 5 年与合并糖尿病存在相加及相乘交互作用。

【关键词】 维持性血液透析患者; 乙型肝炎疫苗; 免疫持久性; 影响因素; 交互作用**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX10721202, 2012ZX10002001)**Immunity persistence of 60 μg high dose hepatitis B vaccine and influencing factors in maintained hemodialysis patients**Wu Yuanling^{1,2}, Yao Tian^{1,2}, Shi Jing^{1,2}, Wang Jianmin³, Liu Guangming⁴, Wang Fuzhen⁵, Feng Yongliang^{1,2}, Wang Suping^{1,2}¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Center of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ³Department of Nephrology, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, China; ⁴Department of Clinical Laboratory, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; ⁵Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding authors: Feng Yongliang, Email: yongliang.feng@sxmu.edu.cn; Wang Suping, Email: supingwang@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the anti-HBs level in maintained hemodialysis patients one year after receiving 20 μg and 60 μg hepatitis B vaccination at 0, 1 and 6 months, and explore the influence factors for the immunity persistence and their interactions. **Methods** Based on a

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00221

收稿日期 2021-03-19 本文编辑 斗智

引用本文:武媛婷,姚添,石璟,等.维持性血液透析患者 60 μg 高剂量乙型肝炎疫苗免疫持久性及影响因素[J].中华流行病学杂志,2021,42(9):1566-1572. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00221.

randomized controlled trial of 20 μg and 60 μg hepatitis B vaccine immunization in maintained hemodialysis patients at 0, 1, and 6 months, follow up was conducted for the patients for one year after the completion of the vaccination for the quantitative detection of anti-HBs, and χ^2 test, t test, unconditional logistic regression and interaction analyses were used for statistical analysis. **Results** One year after the vaccination, 125 and 124 patients in the 20 μg and 60 μg groups were tested for anti-HBs, respectively. The positive rate of anti-HBs in the 60 μg group (77.42%, 96/124) was significantly higher than that in the 20 μg group (65.60%, 82/125) ($P < 0.05$). After adjusting for the confounding factors, the positive probability of anti-HBs in the 60 μg group was 1.925 times higher than that in the 20 μg group (95%CI: 1.068-3.468). Patients with hemodialysis duration ≥ 5 years ($OR = 0.523$, 95%CI: 0.293-0.935) and diabetes mellitus ($OR = 0.376$, 95%CI: 0.173-0.818) had lower positive probability of anti-HBs. Moreover, there were additive and multiplicative interactions between hemodialysis duration ≥ 5 years and diabetes mellitus. **Conclusions** The immunity persistence after one year in 60 μg hepatitis B vaccination group was longer than that in 20 μg hepatitis B vaccination group in maintained hemodialysis patients, vaccine dose, hemodialysis duration and diabetes mellitus were the influencing factors for the immunity persistence, there were additive and multiplicative interactions between hemodialysis duration ≥ 5 years and diabetes mellitus.

【Key words】 Maintained hemodialysis patients; Hepatitis B vaccine; Immune persistence; Influence factors; Interaction

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721202, 2012ZX10002001)

乙型肝炎(乙肝)是全球重大的公共卫生问题,据 WHO 报道,截至 2015 年,全球约有 2.57 亿慢性 HBV 感染者^[1]。而目前我国 1~59 岁一般人群 HBsAg 阳性率为 5.7%^[2],这与 WHO^[3]提出的 2030 年消除病毒性肝炎这一公共卫生威胁的目标还有较大差距。维持性血液透析患者由于频繁输注血液制品、反复穿刺、共用透析机等原因,其 HBV 感染率(11.9%)远高于一般人群^[4-6],加之血液透析患者人数众多,截至 2016 年我国血液透析患者已有约 57.8 万人,且数量持续增加^[7],预防和控制维持性血液透析患者 HBV 感染是实现 2030 年消除病毒性肝炎这一目标的重要内容。接种乙肝疫苗是降低 HBV 感染最有效的措施,但由于长期接受血液透析,免疫系统损伤较为严重,维持性血液透析患者按常规免疫方案(0-1-6 月 20 μg)接种乙肝疫苗后抗-HBs 阳转率(50%~70%)远低于一般人群(90%~95%),且相较于一般人群,维持性血液透析患者疫苗接种后 1 年内抗-HBs 下降速度更快,免疫持久性不佳^[8-11]。提高乙肝疫苗免疫效果及持久性是降低该人群 HBV 感染的关键举措。增加接种剂量是提高免疫效果最便捷措施,然而,国外有研究显示,双倍剂量(40 μg)乙肝疫苗接种不能有效提高维持性血液透析患者的免疫效果及持久性^[12-13]。课题组前期进行了高剂量(60 μg)乙肝疫苗免疫的随机对照试验研究^[14],明显提高了该人群抗-HBs 阳转率,但免疫持久性如何,未见国内外报

道。为此,在既往研究基础上,本研究前瞻性随访分析该人群乙肝疫苗免疫后 1 年抗-HBs 情况,探讨免疫持久性的影响因素及其交互作用,以期为优化高危人群乙肝疫苗免疫接种策略和乙肝消除策略提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:2014 年 2 月在山西省 13 家二甲及以上医院,选取 18~70 岁、HBsAg 和抗-HBs 阴性的维持性血液透析患者 352 例,随机分为 20 μg 组和 60 μg 组,按 0-1-6 月程序接种乙肝疫苗,并于全程接种后 1 个月、6 个月和 1 年采集血液标本,定量检测抗-HBs^[14]。完成乙肝疫苗全程接种后 1 年随访者为研究对象,共 249 例(20 μg 组 125 例、60 μg 组 124 例)。本研究已获得山西医科大学伦理委员会审批,研究对象均签署知情同意书。

2. 资料收集:由培训合格的专业人员,通过面对面调查和病历查阅的方式收集研究对象年龄、性别、民族、职业、文化程度、BMI 等人口学特征和导致肾衰的原发性疾病、血液透析时间、乙肝疫苗接种史、现患疾病等信息。

3. 标本采集和检测:乙肝疫苗接种后 1 年,采集研究对象静脉血 5 ml,采用化学发光微粒子免疫分析法定量检测抗-HBs 几何平均浓度(geometric mean concentration, GMC),严格按照说明书进行操

作,实验室检测委托第三方医学检测公司(太原金域临床检验有限公司)完成。

4. 相关定义:

(1) 抗-HBs 划分标准^[14]: ① 阴性: 抗-HBs < 10 mIU/ml; ② 阳性: 抗-HBs ≥ 10 mIU/ml; ③ 强阳性: 抗-HBs ≥ 100 mIU/ml。

(2) 维持性血液透析^[15]: 是指利用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命, 延长终末期肾脏疾病患者生命的方法。

5. 统计学分析: 采用 EpiData 3.1 软件进行数据双录入, 采用 SAS 9.4 软件整理数据和分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布则采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以例数(构成比或率, %)表示。采用 χ^2 检验比较 20 μ g 组和 60 μ g 组一般情况及抗-HBs 阳性率的差异; 采用 t 检验比较两组抗体 GMC 水平(对数转换后)的差异。采用非条件 logistic 回归进行多因素分析, 入选标准为 0.10, 剔除标准为 0.15。采用 logistic 回归模型分析相乘交互作用, 采用 Andersson 等编制的交互作用计算表分析相加交互作用, 计算超额相对危险度(RERI)、交互作用归因比(AP)、交互作用指数(S)及其 95%CI。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 完成乙肝疫苗全程接种后 1 年的患者共 249 例, 20 μ g 组和 60 μ g 组分别为 125 和 124 例。其中, 男性 135 人, 女性 114 人, 男女比例 1.18:1; 年龄(43.55±12.04)岁, 年龄范围 18~70 岁; BMI 范围 13.8~45.0 kg/m², 其中 18.5~23.9 kg/m² 者占 64.26%; 婚姻状况以已婚者为主(86.75%); 汉族为主(99.60%); 透析年限 ≥ 5 年患者占 41.37%; 抗-HBc 阳性比例为 6.43%; 合并糖尿病占 13.25%。均衡性检验结果显示: 两组在性别、年龄、BMI、婚姻状况、民族、户籍、文化程度、职业、透析年限、既往乙肝疫苗接种史、抗-HBc、合并糖尿病等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

见表 1。研究对象与失访对象在性别、年龄、BMI、接种剂量、透析年限和合并糖尿病等差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 免疫持久性分析: 全程接种后 1 年时, 60 μ g

表 1 完成乙型肝炎疫苗全程接种后 1 年随访的维持性血液透析患者一般情况

变量	例数 (n=249)	20 μ g 剂量组 (n=125)	60 μ g 剂量组 (n=124)	χ^2 值	P 值
性别				3.382	0.066
男	135(54.22)	75(60.00)	60(48.39)		
女	114(45.78)	50(40.00)	64(51.61)		
年龄组(岁)				0.530	0.467
<50	172(69.08)	89(71.20)	83(66.94)		
≥50	77(30.92)	36(28.80)	41(33.06)		
BMI(kg/m ²)				0.023	0.989
<18.5	37(14.86)	19(15.20)	18(14.52)		
18.5~	160(64.26)	80(64.00)	80(64.51)		
≥24.0	52(20.88)	26(20.80)	26(20.97)		
婚姻状况				1.380	0.502
已婚	216(86.75)	106(84.80)	110(88.71)		
未婚	29(11.65)	16(12.80)	13(10.48)		
离异/丧偶	4(1.60)	3(2.40)	1(0.81)		
民族				0.498 ^a	
汉	248(99.60)	125(100.00)	123(99.19)		
其他	1(0.40)	0(0.00)	1(0.81)		
户籍				2.147	0.143
城镇	133(53.41)	61(48.80)	72(58.06)		
农村	116(46.59)	64(51.20)	52(41.94)		
文化程度				0.823	0.663
初中及以下	184(73.90)	91(72.80)	93(75.00)		
高中/中专	53(21.28)	29(23.20)	24(19.35)		
大专及以上学历	12(4.82)	5(4.00)	7(5.65)		
职业				0.852	0.653
无业	67(26.91)	33(26.40)	34(27.42)		
工人/农民	132(53.01)	64(51.20)	68(54.84)		
其他	50(20.08)	28(22.40)	22(17.74)		
透析年限(年)				0.718	0.397
<5	146(58.63)	70(56.00)	76(61.29)		
≥5	103(41.37)	55(44.00)	48(38.71)		
既往乙肝疫苗接种				0.246	0.620
是	39(15.66)	21(16.80)	18(14.52)		
否/不详	210(84.34)	104(83.20)	106(85.48)		
抗-HBc				1.103	0.294
阴性	233(93.57)	119(95.20)	114(91.94)		
阳性	16(6.43)	6(4.80)	10(8.06)		
合并糖尿病				0.045	0.832
否	216(86.75)	109(87.20)	107(86.29)		
是	33(13.25)	16(12.80)	17(13.71)		

注:^aFisher 确切概率法

组抗-HBs 阳性率(77.42%, 96/124)明显高于 20 μg 组(65.60%, 82/125) ($P<0.05$); 60 μg 组抗-HBs 的 GMC 高于 20 μg 组(247.10 mIU/ml 比 147.50 mIU/ml), 抗-HBs 强阳性率(30.65%, 38/124)高于 20 μg 组(25.60%, 32/125), 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 维持性血液透析患者乙型肝炎疫苗全程接种后 1 年时免疫持久性比较

剂量组(μg)	抗-HBs 几何平均浓度 (mIU/ml, 95%CI)	阳性率 (%)	强阳性率 (%)
20($n=125$)	147.50(78.21~216.80)	82(65.60)	32(25.60)
60($n=124$)	247.10(132.90~361.30)	96(77.42)	38(30.65)
χ^2/t 值	-1.930 ^a	4.266	0.784
P 值	0.054	0.039	0.376

注:^a t 检验

3. 免疫持久性影响因素分析:以维持性血液透析患者乙肝疫苗接种后 1 年的抗-HBs 阳性情况为因变量,将单因素有意义的自变量和相关文献报道的自变量进行非条件 logistic 回归模型分析,结果显示,全程接种后 1 年时,60 μg 组抗-HBs 阳性的概率是 20 μg 组的 1.925 倍(95%CI: 1.068~3.468);透析年限 ≥ 5 年($OR=0.523$, 95%CI: 0.293~0.935)和合并糖尿病($OR=0.376$, 95%CI: 0.173~0.818)的患者抗-HBs 阳性的概率较低。见表 3。

4. 免疫持久性影响因素交互作用分析:相加模型中,透析年限 ≥ 5 年与合并糖尿病存在相加交互作用($AP=0.632$, 95%CI: 0.162~1.101) ($P<0.05$);相乘模型中,透析年限 ≥ 5 年且合并糖尿病的患者疫苗接种后 1 年抗-HBs 阳性的概率明显降低,存在相乘交互作用($OR=0.202$, 95%CI: 0.059~0.690) ($P<0.05$)。接种剂量与透析年限、接种剂量与合并糖尿病未发现相加和相乘交互作用($P>0.05$)。

见表 4。

讨 论

结合 WHO、美国 CDC 及我国技术指南建议,对于血液透析、器官移植、免疫功能低下者,应使用高剂量(40 μg 或 60 μg)、多针次(0-1-2-6 月)的乙肝疫苗免疫方案^[16]。然而,目前我国关于血液透析患者高剂量多针次乙肝疫苗免疫效果的相关研究甚少,尚无免疫持久性研究。前期研究发现,维持性血液透析患者按 0-1-6 月 60 μg 乙肝疫苗接种后 1 个月时抗-HBs 阳性率(92.3%)明显高于 20 μg 组(83.7%),可有效提高该人群的免疫效果^[14]。苏伟等^[17]增加针次(0-1-6-9 月)接种乙肝疫苗后,血液透析患者抗体阳转率为 78.12%。国外对维持性血液透析患者多使用 0-1-6 月或 0-1-2-6 月 40 μg 免疫程序进行接种,结果显示,乙肝疫苗免疫后 1 年,抗-HBs 阳性率为 57.10%~81.10% 不等,免疫持久性不佳^[5,11,18]。本研究中,按 0-1-6 月接种高剂量(60 μg)乙肝疫苗后 1 年抗-HBs 阳性率提高至 77.42%(96/124),明显高于常规剂量(20 μg)接种(65.60%, 82/125),但仍低于一般人群按常规免疫程序接种乙肝疫苗 1 年后抗-HBs 阳性率(82.60%~92.30%)^[19-21]。提示,高剂量(60 μg)乙肝疫苗接种一定程度上有助于维持性血液透析患者在全程接种后 1 年继续维持其抗体保护作用,可考虑使用高剂量(60 μg)乙肝疫苗延长抗-HBs 对机体的保护时间,以降低我国维持性血液透析患者 HBV 感染率,为实现我国 2030 年消除乙肝的目标奠定基础。

有关透析年限与乙肝疫苗免疫效果的关系,目前尚无定论,且未见与免疫持久性的研究。Asan 等^[22]一项回顾性研究发现,维持性血液透析患者按

表 3 维持性血液透析患者乙型肝炎疫苗接种后 1 年免疫持久性影响因素分析

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
剂量组(μg)					
20	125(50.20)	1.000		1.000	
60	124(49.80)	1.798(1.027~3.147)	0.040	1.925(1.068~3.468)	0.029
透析年限(年)					
<5	146(58.63)	1.000		1.000	
≥ 5	103(41.37)	0.461(0.263~0.805)	0.007	0.523(0.293~0.935)	0.029
合并糖尿病					
无	216(86.75)	1.000		1.000	
有	33(13.25)	0.363(0.172~0.767)	0.008	0.376(0.173~0.818)	0.014

注:^a调整因素包括年龄、BMI、婚姻状况、民族、户籍、文化程度、职业、抗-HBe、乙肝疫苗接种史

表 4 维持性血液透析患者免疫持久性影响因素的交互作用分析

因素 1	因素 2	抗-HBs(阴性/阳性)	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) ^a
剂量组(μg)	透析年限(年)			
		18/52	1.000	1.000
		25/30	0.415(0.195~0.883)	0.597(0.128~2.780)
	<5	14/62	1.533(0.696~3.377)	1.738(0.722~4.186)
		14/34	0.841(0.370~1.911)	1.275(0.244~6.671)
交互作用	相加模型		$RERI=-0.871(95\%CI:-2.695\sim0.953), P>0.05$	
			$AP=-0.732(95\%CI:-2.349\sim0.886), P>0.05$	
	相乘模型		$S=0.179(95\%CI:0.002\sim15.804), P>0.05$	
			$OR=2.081(95\%CI:0.846\sim5.117), P>0.05$	
剂量组(μg)	合并糖尿病			
		34/75	1.000	1.000
		9/7	0.353(0.121~1.025)	0.312(0.090~1.086)
	否 ^b	21/86	1.857(0.993~3.472)	1.861(0.936~3.701)
		7/10	0.648(0.227~1.846)	0.709(0.214~2.346)
交互作用	相加模型		$RERI=-0.830(95\%CI:-4.099\sim2.439), P>0.05$	
			$AP=-0.538(95\%CI:-2.903\sim1.828), P>0.05$	
	相乘模型		$S=0.396(95\%CI:0.013\sim12.186), P>0.05$	
			$OR=0.609(95\%CI:0.193\sim1.923), P>0.05$	
透析年限(年)	合并糖尿病			
		27/103	1.000	1.000
		5/11	0.577(0.185~1.801)	0.603(0.163~2.224)
	否 ^b	28/58	0.543(0.292~1.008)	0.783(0.174~3.533)
		11/6	0.143(0.048~0.422)	0.164(0.029~0.920)
交互作用	相加模型		$RERI=4.418(95\%CI:-2.961\sim11.797), P>0.05$	
			$AP=0.632(95\%CI:0.162\sim1.101), P<0.05$	
	相乘模型		$S=3.804(95\%CI:0.637\sim22.728), P>0.05$	
			$OR=0.202(95\%CI:0.059\sim0.690), P<0.05$	

注:^a调整因素包括年龄、BMI、婚姻状况、民族、户籍、文化程度、职业、抗-HBc、乙肝疫苗接种史;^b相加交互作用中的参照组;^c相加交互作用中的联合作用组

0-1-2-6月40 μg 乙肝疫苗接种后1个月时,透析年限 ≥ 5 年的患者抗-HBs阴性的概率较高($OR=3.50$),免疫效果不佳。而Afsar^[23]和Erdoğdu等^[24]分别对97例和197例患者进行的回顾性研究中,透析年限与乙肝疫苗免疫应答无关,分析其原因,可能与研究对象的纳入标准(接受血液透析治疗 ≥ 12 个月)^[23]、年龄分布不均(≥ 65 岁者占51.2%)^[24]等有关。本研究发现,透析年限 ≥ 5 年的患者疫苗接种后1年的抗-HBs阳性率低,免疫持久性差。随着透析时间的延长,维持性血液透析患者的免疫损伤越严重^[25],提示透析年限越长,乙肝疫苗的免疫效果及持久性可能越差。因此,透析中心加强维持性血液透析患者定期检测乙肝标志物至关重要,尤其是透析年限长者,既可以有效避免该人群HBV感染暴发,降低医源性感染发生率,也可以在抗-HBs消减至保护性水平之下时,及时提醒患者接种乙肝疫

苗,减少HBV感染的发生。

目前关于维持性血液透析患者合并糖尿病与乙肝疫苗免疫应答的研究较少,且结果不一。El-Charabaty等^[26]和Chin^[27]对血液透析患者进行的乙肝疫苗免疫效果影响因素的回顾性研究均发现,合并糖尿病的患者接种乙肝疫苗后抗-HBs阴性的概率较高($OR=3.15$ 和 $OR=3.40$),免疫效果差。而沙特阿拉伯某大型血液透析中心的研究^[28],进行了乙肝疫苗免疫应答影响因素的单因素分析后,结果显示,糖尿病未对维持性血液透析患者乙肝疫苗免疫应答产生影响。关于合并糖尿病与乙肝疫苗免疫持久性的研究,仅有美国纽约1项回顾性队列研究发现,合并糖尿病与乙肝疫苗接种后1年的免疫持久性无关^[29]。而本研究发现,合并糖尿病的血液透析患者乙肝疫苗接种后1年抗-HBs阳性率低,免疫持久性差,分析其结果不同的原因,可能与研究

地区、民族及研究方法不同等有关。现有研究表明,维持性血液透析患者合并糖尿病不仅会影响透析效果,而且会引起机体免疫功能的进一步低下^[30-31]。因此,积极预防糖尿病以降低机体免疫损伤程度对乙肝疫苗免疫效果的提高可能有积极作用。

本研究发现,透析年限与糖尿病二者之间存在相加及相乘交互作用,提示维持性血液透析患者乙肝疫苗免疫持久性不佳可能是多种因素联合作用的结果。透析年限 ≥ 5 年且合并糖尿病的患者可能存在更严重的免疫功能低下,致使其乙肝疫苗免疫持久性更差。从经济学角度来讲,过去 10 年我国实施的乙肝免疫预防策略避免了大量 HBV 感染和乙肝相关疾病的发生,具有较高的成本效益和成本效果价值,而要达到 2030 年 WHO 消除病毒性肝炎的目标,就需要更多的投入^[32]。建议应进一步优化维持性血液透析患者尤其是透析年限较长和/或并发糖尿病者乙肝疫苗接种策略,定期检测乙肝标志物,并积极预防糖尿病的发生,降低 HBV 感染的风险。

本研究存在不足。一是仅分析了乙肝疫苗接种后 1 年的抗-HBs 情况及影响因素,随访时间较短;二是失访率为 29.26% 的失访偏倚;三是仅分析了血清抗-HBs 的免疫持久性,细胞免疫等指标难以测定和统一标准。

综上所述,维持性血液透析患者 0-1-6 月高剂量(60 μg)乙肝疫苗接种 1 年后免疫持久性优于 20 μg ,接种剂量、透析年限和合并糖尿病是免疫持久性的影响因素,透析年限 ≥ 5 年与合并糖尿病存在相加及相乘交互作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017[EB/OL]. (2017-04-19) [2021-04-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>.
- [2] 张维璐,吉兆华,付婷,等. 中国 2007-2016 年 59 岁以下普通人群 HBsAg 阳性率的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(9): 1278-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.027.
- [3] Zhang WL, Ji ZH, Fu T, et al. Meta analysis on HBsAg-positive rate among general populations aged 1-59 years, 2007-2016, China[J]. Chin J Epidemiol, 2017, 38(9): 1278-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.027.
- [4] WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [EB/OL]. (2016-05-17) [2021-04-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.
- [5] Almueilo SH. Evaluation of response to hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients[J]. Saudi J Med Med Sci, 2017, 5(3): 218-223. DOI: 10.4103/1658-631x.213302.
- [6] Wang CY, Sun JH, Zhu B, et al. Hepatitis B virus infection and related factors in hemodialysis patients in China-systematic review and Meta-analysis[J]. Ren Fail, 2010, 32(10): 1255-1264. DOI: 10.3109/0886022x.2010.517354.
- [7] 陈卿,石璟,冯永亮,等. 血液透析者乙肝和丙肝感染情况及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(11): 1577-1580. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-11-06.
- [8] Chen Q, Shi J, Feng YL, et al. Prevalence rates and influencing factors of hepatitis B and hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in Taiyuan, China [J]. Chin J Public Health, 2013, 29(11): 1577-1580. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-11-06.
- [9] Zhang LX, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. Kidney Int Suppl, 2020, 10(2): e97-185. DOI: 10.1016/j.kisu.2020.09.001.
- [10] Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in chronic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(1): 72-78. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.10.002.
- [11] Pan LP, Zhang L, Zhang W, et al. A genome-wide association study identifies polymorphisms in the HLA-DR region associated with non-response to hepatitis B vaccination in Chinese Han populations[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(8): 2210-2219. DOI: 10.1093/hmg/ddt586.
- [12] Leuridan E, van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(1): 68-75. DOI: 10.1093/cid/cir270.
- [13] Peces R, Laurés AS. Persistence of immunologic memory in long-term hemodialysis patients and healthcare workers given hepatitis B vaccine: role of a booster dose on antibody response[J]. Nephron, 2001, 89(2): 172-176. DOI: 10.1159/000046064.
- [14] Mulley WR, Le ST, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(1): 136-143. DOI: 10.1093/ndt/gfv443.
- [15] Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection[J]. Vaccine, 2011, 29(52): 9618-9623. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.057.
- [16] Feng YL, Shi XH, Shi J, et al. Immunogenicity, antibody persistence, and safety of the 60 μg hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled trial[J]. Exp Rev Vaccines, 2017, 16(10): 1045-1052. DOI: 10.1080/14760584.2017.1367667.
- [17] Abe M, Okada K, Maruyama T, et al. Efficacy and safety of mitiglinide in diabetic patients on maintenance hemodialysis[J]. Endocr J, 2010, 57(7): 579-586. DOI: 10.1507/endocrj.k09e-318.
- [18] 中华预防医学会, 中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南[J]. 中国病毒病杂志, 2012, 2(1): 11-16. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2012.01.005.
- [19] Chinese Prevention Medicine Association, Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical guide for adult hepatitis B immunization in China[J]. Chin J Viral Dis, 2012, 2(1): 11-16. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2012.01.005.
- [20] 苏伟,张焕巧,尚有全,等. 血液透析患者两种方法接种乙型肝炎疫苗的疗效分析[J]. 中国血液净化, 2010, 9(5): 261-264. DOI: CNKI: SUN: ZGJH.0.2010-05-012.
- [21] Su W, Zhang HQ, Shang YQ, et al. Therapeutic effect of two inoculation methods for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients[J]. Chin J Blood Purif, 2010, 9(5): 261-264. DOI: CNKI: SUN: ZGJH.0.2010-05-012.
- [22] Ramezani A, Velayati AA, Eslamifar A, et al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2008, 12(2): 143-146. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2008.00560.x.
- [23] Yang LN, Yao J, Li J, et al. Suitable hepatitis B vaccine for adult immunization in China[J]. Immunol Res, 2016, 64(1): 242-250. DOI: 10.1007/s12026-015-8742-1.
- [24] 王存祯,邢秀生,王晓芳,等. 重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母)免疫后 15 年的持久性效果研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2013, 19(2): 147-149, 182. DOI: CNKI: SUN: ZGJM.0.2013-02-016.

- Wang CZ, Xing XS, Wang XF, et al. Study on antibody persistence of the neonatal after vaccinated the hepatitis B vaccine made by recombinant deoxyribonucleic acid technigues saccharomyces cerevisiae yeast for 15 years [J]. Chin J Vacc Immun, 2013, 19(2): 147-149, 182. DOI: CNKI:SUN:ZGJM.0.2013-02-016.
- [21] 翟如方, 常少英, 齐秀香, 等. 重组酵母乙型肝炎疫苗免疫 4 年的效果观察 [J]. 中华流行病学杂志, 2001, 22(3): 233. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2001.03.023.
- Zhai RF, Chang SY, Qi XX, et al. Study on immune effect of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine 4 years after immunization [J]. Chin J Epidemiol, 2001, 22(3): 233. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2001.03.023.
- [22] Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients [J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(10): 1845-1850. DOI: 10.1007/s11255-017-1616-9.
- [23] Afsar B. The relationship between erythropoietin resistance and antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients [J]. Nephrourol Mon, 2013, 5(3): 806-812. DOI: 10.5812/numonthly.8919.
- [24] Erdoğan Hİ, Atalay E, Gürsoy G, et al. Factors affecting inadequate response to HBV vaccine in hemodialysis patients: northeast anatolia survey with six hemodialysis centers [J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(4): 530-536. DOI: 10.1007/s10157-018-1676-x.
- [25] 孟建中, 李丹丹, 彭侃夫, 等. 血液透析患者血浆 PGE₂ 含量与 T 细胞亚群和 NK 细胞活性的关系 [J]. 中国血液净化, 2003, 2(6): 295-297, 337. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2003.06.002.
- Meng JZ, Li DD, Peng KF, et al. Influence of hemodialysis on peripheral blood prostaglandin E₂ (PGE₂), NK cell and T cell subsets in uremia patients [J]. Chin J Blood Purif, 2003, 2(6): 295-297, 337. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2003.06.002.
- [26] El-Charabaty E, Saifan C, Samarneh MM, et al. Variability in response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients [J]. J Clin Med Res, 2015, 7(5): 315-318. DOI: 10.14740/jocmr1999w.
- [27] Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics [J]. Hemodial Int, 2003, 7(4): 296-303. DOI: 10.1046/j.1492-7535.2003.00053.x.
- [28] Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, et al. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(1): 185-191. DOI: 10.4103/1319-2442.124572.
- [29] Elwell RJ, Neumann M, Bailie GR. Factors associated with long-term antibody production induced by hepatitis B vaccine in patients undergoing hemodialysis: a retrospective cohort study [J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(12): 1558-1563. DOI: 10.1592/phco.23.12.1558.31954.
- [30] 张洪源, 冯现竹. 高通量血液透析对糖尿病肾病血液透析患者细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(10): 905-907. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2015-10-026.
- Zhang HY, Feng XZ. Effect of High-flux hemodialysis on cellular immune function in diabetic nephropathy patients with hemodialysis [J]. Chin J Integr Tradit Western Nephrol, 2015, 16(10): 905-907. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2015-10-026.
- [31] 冯雪芳, 张芸, 周蓉. 糖尿病肾病维持性血液透析患者血糖控制对并发症的影响 [J]. 中国血液净化, 2007, 6(5): 257-259. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2007.05.008.
- Feng XF, Zhang Y, Zhou R. The impact of blood glucose on complications in diabetic nephropathy on maintenance hemodialysis [J]. Chin J Blood Purif, 2007, 6(5): 257-259. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2007.05.008.
- [32] 张顺祥, 孙盼盼, 夏云. 我国 2006-2030 年乙肝免疫预防经济学效果的评价和预测 [J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(7): 741-746. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.07.020.
- Zhang SX, Sun PP, Xia Y. Evaluation and forecast for economic outcomes of hepatitis B immunoprophylaxis strategies in China from 2006 to 2030 [J]. Chin J Dis Control Prev, 2018, 22(7): 741-746. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.07.020.

中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

顾问	刘天锡	汪 华	陆 林	姜庆五	贺 雄				
名誉主任委员	李立明								
主任委员	詹思延								
副主任委员	叶冬青	冯子健	何 纳	何 耀	沈洪兵	胡永华			
常务委员	王 岚	王子军	王全意	王素萍	代 敏	吕 筠	朱凤才	江 宇	
	许国章	李立明	李亚斐	杨晓明	杨维中	吴 凡	吴先萍	汪 宁	
	张建中	陈 坤	赵根明	胡志斌	段广才	俞 敏	施小明	唐金陵	
	曹务春	谭红专							
委 员	丁淑军	么鸿雁	王 蓓	王建明	毛 琛	仇小强	方向华	田文静	
	白亚娜	吕 繁	庄贵华	刘 玮	刘运喜	刘雅文	刘殿武	许汴利	
	孙业桓	苏 虹	李 琦	李文庆	李石柱	李佳圆	杨西林	杨敬源	
	吴尊友	吴寰宇	邱洪斌	余宏杰	张 本	张 军	张卫东	张毓洪	
	陈可欣	陈维清	邵中军	欧剑鸣	周宝森	官旭华	孟 蕾	项永兵	
	赵亚双	胡东生	施 榕	姜 勇	姜 晶	袁 萍	贾存显	贾崇奇	
	高立冬	郭卫东	郭秀花	曹广文	梁 娴	寇长贵	彭 霞	韩秀敏	
	程锦泉	程慧健	曾小云	雷立健	蔡建芳	缪小平	潘 安	戴江红	
	魏文强								
秘书长	王 岚								
秘 书	余灿清	李银鸽							