

# 慢性肾脏病患者不同免疫方案接种乙型肝炎疫苗的免疫效果及影响因素分析

冯永亮<sup>1</sup> 韩雨洁<sup>1</sup> 姚添<sup>1</sup> 王建民<sup>2</sup> 柳红婷<sup>3</sup> 郭红萍<sup>4</sup> 柴国伟<sup>5</sup> 刘黎明<sup>2</sup>  
王富珍<sup>6</sup> 王素萍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001;<sup>2</sup>临汾市中心医院肾内科,临汾 041000;<sup>3</sup>运城市中心医院肾内科,运城 044000;<sup>4</sup>临汾市人民医院肾内科,临汾 041081;<sup>5</sup>侯马市人民医院肾内科,侯马 043011;<sup>6</sup>中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 100050

通信作者:王素萍,Email:supingwang@sxmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 分析不同免疫方案对慢性肾脏病(CKD)患者接种乙型肝炎(乙肝)疫苗的免疫效果及影响因素。方法 研究对象为2019年5月至2020年7月在山西省4家医院参加随机对照试验的CKD患者273例。按1:1:1比例采用区组随机分为3组(每组91例),分别接受0-1-6月20 μg、0-1-2-6月20 μg、0-1-2-6月60 μg乙肝疫苗接种,在全程接种后1个月和6个月随访期采用化学发光微粒子免疫分析法进行乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)的定量检测,采用 $\chi^2$ 检验、方差分析、非条件logistic回归的统计学方法分析其阳性率、强阳性率和几何平均浓度(GMC)及影响因素。结果 273例CKD患者中,全程接种后1个月随访期,0-1-2-6月20 μg和0-1-2-6月60 μg组的抗-HBs阳性率[92.96%(66/71)和93.15%(68/73)]及抗-HBs GMC(2 091.11 mIU/ml和2 441.50 mIU/ml)明显高于0-1-6月20 μg组[81.69%(58/71)及1 675.21 mIU/ml](均 $P<0.05$ );全程接种后6个月随访期,0-1-2-6月60 μg组抗-HBs阳性率(94.83%,55/58)明显高于0-1-6月20 μg组(78.79%,52/66)( $P<0.05$ ),0-1-2-6月60 μg组抗-HBs GMC(824.28 mIU/ml)明显高于0-1-2-6月20 μg组(755.53 mIU/ml)和0-1-6月20 μg组(639.74 mIU/ml)( $P<0.05$ )。控制潜在混杂因素后,全程接种后1个月和6个月随访期,按0-1-2-6月接种60 μg乙肝疫苗的抗-HBs阳性的概率分别是0-1-6月20 μg组的3.19(95%CI:1.02~9.96)和5.32(95%CI:1.27~22.19)倍,不服用激素/免疫抑制剂者的抗-HBs阳性的概率分别是服用者的3.33(95%CI:1.26~8.80)和4.78(95%CI:1.47~15.57)倍。结论 0-1-2-6月20 μg和0-1-2-6月60 μg免疫方案均可提高CKD患者乙肝疫苗免疫效果,且0-1-2-6月60 μg方案对该人群抗-HBs水平的维持有积极作用。服用激素/免疫抑制剂的CKD患者乙肝疫苗免疫效果不佳。

**【关键词】** 慢性肾脏病; 乙型肝炎疫苗; 免疫方案; 免疫效果; 影响因素

基金项目:国家科技重大专项(2018ZX10721202)

## Immunogenicity and influencing factors of hepatitis B vaccination based on different vaccination schedules among chronic kidney disease patients

Feng Yongliang<sup>1</sup>, Han Yujie<sup>1</sup>, Yao Tian<sup>1</sup>, Wang Jianmin<sup>2</sup>, Liu Hongting<sup>3</sup>, Guo Hongping<sup>4</sup>, Chai Guowei<sup>5</sup>, Liu Liming<sup>2</sup>, Wang Fuzhen<sup>6</sup>, Wang Suping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001,

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210807-00618

收稿日期 2021-08-07 本文编辑 斗智

引用格式:冯永亮,韩雨洁,姚添,等.慢性肾脏病患者不同免疫方案接种乙型肝炎疫苗的免疫效果及影响因素分析[J].中华流行病学杂志,2022,43(2):241-247. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210807-00618.

Feng YL, Han YJ, Yao T, et al. Immunogenicity and influencing factors of hepatitis B vaccination based on different vaccination schedules among chronic kidney disease patients[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(2):241-247. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210807-00618.



China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, China; <sup>3</sup>Department of Nephrology, Yuncheng Central Hospital, Yuncheng 044000, China; <sup>4</sup>Department of Nephrology, Linfen People's Hospital, Linfen 041081, China; <sup>5</sup>Department of Nephrology, Houma People's Hospital, Houma 043011, China; <sup>6</sup>Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wang Suping, Email: supingwang@sxmu.edu.cn

**【 Abstract 】 Objective** To explore the immunogenicity and influencing factors of hepatitis B vaccination based on different vaccination schedules among chronic kidney disease (CKD) patients. **Methods** CKD patients who participated in randomized controlled trials in four hospitals in Shanxi province and completed three doses of 20  $\mu\text{g}$  vaccination (at months 0, 1 and 6) and four doses of 20  $\mu\text{g}$  or 60  $\mu\text{g}$  vaccination (at months 0, 1, 2, and 6) were surveyed from May 2019 to July 2020. According to the ratio of 1: 1: 1, 273 CKD patients were divided into 3 groups randomly. Quantification of the anti-hepatitis B surface antigen-antibody (anti-HBs) in serum samples was performed using chemiluminescent microparticle immunoassay at months 1 and 6 after the entire course of the vaccinations. The positive rate, high-level positive rate, geometric mean concentration (GMC) of anti-HBs, and the influencing factors were analyzed by  $\chi^2$  tests, analysis of variance, unconditional logistic regression analysis. **Results** A total of 273 CKD patients were participants. The positive rates in the CKD patients with four doses of 20  $\mu\text{g}$  vaccination (92.96%, 66/71) or 60  $\mu\text{g}$  vaccination (93.15%, 68/73) were higher than that in the CKD patients with three doses of 20  $\mu\text{g}$  vaccination (81.69%, 58/71) at month one after the full course of the vaccinations ( $P < 0.05$ ). The GMCs of anti-HBs showed similar results (2 091.11 mIU/ml and 2 441.50 mIU/ml vs. 1 675.21 mIU/ml) ( $P < 0.05$ ). The positive rate was higher in the CKD patients with four doses of 60  $\mu\text{g}$  vaccination (94.83%, 55/58) than in those with three doses of 20  $\mu\text{g}$  vaccination (78.79%, 52/66) ( $P < 0.05$ ) at month six after the full course of the vaccinations. And the GMC of anti-HBs in the patients with four doses of 60  $\mu\text{g}$  vaccination (824.28 mIU/ml) was significantly higher than those in the patients with 3 or 4 doses of 20  $\mu\text{g}$  vaccination (639.74 mIU/ml and 755.53 mIU/ml) ( $P < 0.05$ ). After controlling the confounding factors, the positive rate in the CKD patients with four doses of 60  $\mu\text{g}$  vaccination were 3.19 (95%CI: 1.02-9.96) and 5.32 (95%CI: 1.27-22.19) times higher than those in the patients with three doses of 20  $\mu\text{g}$  vaccination at months 1 and 6 after the full course of the vaccinations, respectively. The positive rate in CKD patients without immune suppression or hormone therapy was 3.33 (95%CI: 1.26-8.80) and 4.78 (95%CI: 1.47-15.57) times higher than those in the patients with such therapy, respectively. **Conclusions** Four doses of 20  $\mu\text{g}$  or 60  $\mu\text{g}$  hepatitis B vaccination could improve the immunogenicity in patients with CKD. And four doses of 60  $\mu\text{g}$  vaccination might play a positive role in maintaining anti-HBs in this population. The immunogenicity in the CKD patients with immune suppression or hormone therapy was poor.

**【 Key words 】** Chronic kidney disease; Hepatitis B vaccine; Vaccination schedules; Immunogenicity; Influencing factor

**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,截至 2019 年,全球约有 2.96 亿 HBV 慢性感染者<sup>[1]</sup>。我国是 HBV 感染的中流行区,乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 携带者达 8 600 万<sup>[2]</sup>。慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者由于自身先天性和获得性免疫功能障碍、慢性炎症、内皮细胞功能障碍或服用激素/免疫抑制剂类药物等原因,处于免疫抑制状态<sup>[3-6]</sup>,HBV 感染风险高。截至 2017 年我国 CKD 患者已超过 1.32 亿<sup>[7]</sup>,加强该人群 HBV 感染的防治是实现 2030 年消除病毒性肝炎目标的重要内容。接种乙肝疫苗是预防 HBV 感染最有效的措施。CKD 患者按常规免疫方案 (0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$ ) 接种乙肝疫苗后乙型肝炎表面抗体

(抗-HBs) 阳性率为 46%~75%<sup>[8]</sup>,低于普通人群 (90%~95%),且抗-HBs 消减较快<sup>[9]</sup>。优化 CKD 患者乙肝疫苗的免疫方案,提高该人群免疫效果是降低其 HBV 感染的关键所在。增加接种针次和(或)剂量是提高免疫效果最简单可行的方式。目前国内未见 CKD 患者乙肝疫苗优化方案的研究报道,国外仅有几项研究证实该人群同时增加接种针次 (0-1-2-6 月) 和剂量 (40  $\mu\text{g}$ ) 抗-HBs 阳性率为 50.6%~89.7%<sup>[8,10-11]</sup>,多数免疫效果不佳、缺乏抗-HBs 消减的观察,且未进行优化方案后免疫效果影响因素的研究。结合国内外研究现状及我国的《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》建议<sup>[12]</sup>,本研究分析不同免疫方案对 CKD 患者接种乙肝疫

苗的免疫效果及影响因素,为制定和优化高危人群乙肝疫苗免疫方案提供参考依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:来自 2019 年 5 月至 2020 年 7 月山西省 4 家医院(运城市中心医院、临汾市人民医院、临汾市中心医院和侯马市人民医院)参加随机对照试验的 CKD 患者<sup>[13]</sup>,年龄 18~70 岁、HBsAg、抗-HBs 和乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)均阴性,均签署知情同意书。本研究经山西医科大学伦理委员会审批(批准文号:2019007)。

2. 乙肝疫苗免疫方案:研究对象按 1:1:1 比例采用区组随机分为 3 组(每组 91 人),分别接受 0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$ 、0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$ 、0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  乙肝疫苗全程接种。乙肝疫苗为由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:采用面对面问卷调查并结合病历查阅的方法,收集研究对象社会人口学特征、CKD 疾病特征、治疗史及乙肝疫苗接种史等信息。

4. 血样采集与检测:乙肝疫苗全程接种后 1 个月和 6 个月,采集研究对象的非抗凝肘静脉血 5 ml,采用化学发光微粒子免疫分析法(chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA)(雅培 ARCHITECT-i2000 免疫发光检测仪)进行 HBsAg、抗-HBs 及抗-HBc 的定量检测。

5. 相关定义:①抗-HBs 阴性、阳性和强阳性<sup>[14]</sup>:抗-HBs 浓度分别为  $<10$  mIU/ml、 $\geq 10$  mIU/ml 和  $\geq 100$  mIU/ml;②CKD 诊断标准<sup>[15]</sup>:各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍(肾脏损害病史  $>3$  个月);③CKD 分期标准[肾小球滤过率(estimated glomerular filtration Rate, eGFR),  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ ]<sup>[16]</sup>: eGFR  $<15$ 、15~29、30~59、60~89 和  $\geq 90$  分别定义为 5、4、3、2 和 1 期 CKD;④接受激素/免疫抑制剂治疗:CKD 患者接受基线问卷调查时正在服用该类药物。

6. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件进行数据双录入,采用 SAS 9.4 软件整理数据和统计学分析。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x}\pm s$  描述,定性资料以频数(%)描述。抗-HBs GMC 采用方差分析、定性变量采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行统计推断。采用非条件 logistic 回归模型分析乙肝疫苗免疫效果的影响因素,各随访期 CKD 患者抗-HBs 是

否阳性作为因变量,结合单因素分析有统计学意义和文献报道的相关因素,进行多因素分析。双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 一般情况:273 例 CKD 患者随机分组到 0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$ 、0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$ 、0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  的 3 个组中,每组 91 例,分别有 77 例(84.61%)、75 例(82.42%)和 78 例(85.71%)完成乙肝疫苗全程接种。全程接种后 1 个月随访共 215 例,年龄( $50.7\pm 10.4$ )岁,年龄范围 18~70 岁。男性和女性分别占 58.60% 和 41.40%。已婚占 95.35%,农村户籍占 74.88%,家庭人均月收入  $<1000$  元占 49.30%。原发疾病为肾病综合征者 125 例(58.14%),患病时间  $<3$  年者 167 例(77.67%),接受激素/免疫抑制剂治疗者 88 例(40.93%)。不同方案组均衡可比,各变量的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。完成全程接种后 6 个月随访的 CKD 患者共 188 例,组间均衡可比。见表 1。

2. 全程接种后 1 个月和 6 个月随访期的免疫效果:1 个月随访期,0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$ 、0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$  和 0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  组的抗-HBs 阳性率分别为 81.69%(58/71)、92.96%(66/71)和 93.15%(68/73),抗-HBs 强阳性率分别为 69.01%(49/71)、83.10%(59/71)和 83.56%(61/73),抗-HBs GMC(mIU/ml)分别为 1 675.21、2 091.11 和 2 441.50。0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$  和 0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  组的抗-HBs 的阳性率、强阳性率和 GMC 较接近( $P>0.05$ ),均明显高于 0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$  组( $P<0.05$ )。与 1 个月随访期相比,6 个月随访期的抗-HBs 强阳性率和 GMC 均有所下降,0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  组的抗-HBs 强阳性率和 GMC 均明显高于 0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$  组( $P<0.05$ )和 0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$  组( $P<0.05$ ),0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  组抗-HBs 阳性率明显高于 0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$  组( $P<0.05$ )。见表 2。1 个月和 6 个月随访期未出现 HBsAg 阳性者。

3. 乙肝疫苗免疫效果的影响因素:控制年龄、性别、户籍、BMI、家庭人均月收入、CKD 疾病类型、患病时长、eGFR 和乙肝疫苗接种史等潜在混杂因素后,logistic 回归分析结果显示,全程接种后 1 个月和 6 个月随访期,按 0-1-2-6 月接种 60  $\mu\text{g}$  乙肝疫苗者抗-HBs 阳性的概率分别是常规方案组的

表 1 慢性肾脏病患者接种不同免疫方案的乙型肝炎疫苗后 1 个月随访情况

变 量	合计	免疫方案			$\chi^2$ 值	P 值
		0-1-6 月 20 $\mu\text{g}$ (n=71)	0-1-2-6 月 20 $\mu\text{g}$ (n=71)	0-1-2-6 月 60 $\mu\text{g}$ (n=73)		
性别					3.78	0.151
男	126(58.60)	37(52.11)	48(67.61)	41(56.16)		
女	89(41.40)	34(47.89)	23(32.39)	32(43.84)		
年龄组(岁)					1.01	0.908
<35	19(8.84)	7(9.86)	7(9.86)	5(6.85)		
35~	120(55.81)	37(52.11)	40(56.34)	43(58.90)		
55~70	76(35.35)	27(38.03)	24(33.80)	25(34.25)		
户籍					1.36	0.507
城镇	54(25.12)	21(29.58)	15(21.13)	18(24.66)		
农村	161(74.88)	50(70.42)	56(78.87)	55(75.34)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )					-	0.315 <sup>a</sup>
<18.5	1(0.47)	0(0.00)	1(1.41)	0(0.00)		
18.5~	73(33.95)	26(36.62)	19(26.76)	28(38.36)		
≥24.0	141(65.58)	45(63.38)	51(71.83)	45(61.64)		
婚姻状况					-	0.840 <sup>a</sup>
已婚	205(95.35)	68(95.77)	67(94.37)	70(95.89)		
未婚	6(2.79)	2(2.82)	3(4.22)	1(1.37)		
离异/丧偶	4(1.86)	1(1.41)	1(1.41)	2(2.74)		
文化程度					1.70	0.791
小学及以下	33(15.35)	12(16.90)	11(15.49)	10(13.70)		
初中	108(50.23)	34(47.89)	33(46.48)	41(56.16)		
高中及以上	74(34.42)	25(35.21)	27(38.03)	22(30.14)		
家庭人均月收入(元)					2.02	0.733
<1 000	106(49.30)	31(43.66)	37(52.11)	38(52.05)		
1 000~	57(26.51)	21(29.58)	16(22.54)	20(27.40)		
≥2 000	52(24.19)	19(26.76)	18(25.35)	15(20.55)		
慢性肾脏病类型					-	0.238 <sup>a</sup>
肾病综合征	125(58.14)	40(56.34)	48(67.61)	37(50.68)		
肾炎综合征	11(5.12)	5(7.04)	3(4.22)	3(4.11)		
其他(肾小管疾病、多囊肾等)	79(36.74)	26(36.62)	20(28.17)	33(45.21)		
患病时长(年)					0.01	0.995
<3	167(77.67)	55(77.46)	55(77.46)	57(78.08)		
≥3	48(22.33)	16(22.54)	16(22.54)	16(21.92)		
肾小球滤过率[ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]					10.27	0.247
<15	6(2.80)	3(4.23)	2(2.82)	1(1.37)		
15~	42(19.53)	8(11.27)	17(23.94)	17(23.29)		
30~	26(12.09)	8(11.27)	7(9.86)	11(15.07)		
60~	63(29.30)	18(25.35)	22(30.99)	23(31.51)		
≥90	78(36.28)	34(47.88)	23(32.39)	21(28.76)		
服用激素/免疫抑制剂					0.85	0.653
是	88(40.93)	30(42.25)	26(36.62)	32(43.84)		
否	127(59.07)	41(57.75)	45(63.38)	41(56.16)		
激素/免疫抑制剂服用时间(个月)					1.42	0.841
不服用	127(59.07)	41(57.75)	45(63.38)	41(56.16)		
≤12	60(27.91)	22(30.98)	17(23.94)	21(28.77)		
>12	28(13.02)	8(11.27)	9(12.68)	11(15.07)		
服用激素/免疫抑制剂种类					0.94	0.920
激素	45(20.93)	15(21.13)	12(16.90)	18(24.66)		
免疫抑制剂	19(8.84)	6(8.45)	7(9.86)	6(8.22)		
联合服用	24(11.16)	9(12.67)	7(9.86)	8(10.96)		
未服用	127(59.07)	41(57.75)	45(63.38)	41(56.16)		
乙肝疫苗接种史					-	0.698 <sup>a</sup>
是	2(0.93)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.74)		
否	209(97.21)	69(97.18)	70(98.59)	70(95.89)		
不详	4(1.86)	2(2.82)	1(1.41)	1(1.37)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);<sup>a</sup>Fisher确切概率法

表 2 慢性肾脏病患者接种不同免疫方案的乙型肝炎疫苗后的免疫效果

随访期及指标	合计	免疫方案			$\chi^2/F$ 值	P 值
		0-1-6 月 20 $\mu\text{g}$	0-1-2-6 月 20 $\mu\text{g}$	0-1-2-6 月 60 $\mu\text{g}$		
全程接种后 1 个月随访期( $n=215$ )						
抗-HBs 几何平均浓度 (95%CI, mIU/ml)	2 072.74 (1 581.13~2 564.28)	1 675.21 (866.14~2 484.32) <sup>a</sup>	2 091.11 (1 161.31~3 020.90) <sup>b</sup>	2 441.50 (1 597.44~3 285.61) <sup>b</sup>	4.25 <sup>c</sup>	0.016
抗-HBs 阳性率(%)	192/215(89.30)	58/71(81.69) <sup>a</sup>	66/71(92.96) <sup>b</sup>	68/73(93.15) <sup>b</sup>	6.43	0.040
抗-HBs 强阳性率(%)	169/215(78.60)	49/71(69.01) <sup>a</sup>	59/71(83.10) <sup>b</sup>	61/73(83.56) <sup>b</sup>	5.82	0.045
全程接种后 6 个月随访期( $n=188$ )						
抗-HBs 几何平均浓度 (95%CI, mIU/ml)	736.09 (548.32~923.83)	639.74 (308.64~970.87) <sup>a</sup>	755.53 (383.09~1 128.11) <sup>a</sup>	824.28 (556.13~1 092.42) <sup>b</sup>	4.53 <sup>c</sup>	0.012
抗-HBs 阳性率(%)	165/188(87.77)	52/66(78.79) <sup>a</sup>	58/64(90.63) <sup>a,b</sup>	55/58(94.83) <sup>b</sup>	8.14	0.017
抗-HBs 强阳性率(%)	129/188(68.62)	41/66(62.12) <sup>a</sup>	40/64(62.50) <sup>a</sup>	48/58(82.76) <sup>b</sup>	7.79	0.020

注: <sup>a,b</sup>字母不同表示不同组间指标的差异有统计学意义; <sup>c</sup>F 检验

3.19 倍(95%CI: 1.02~9.96)和 5.32 倍(95%CI: 1.27~22.19), 抗-HBs 强阳性的概率分别是常规方案组的 2.54(95%CI: 1.09~5.91)和 3.56(95%CI: 1.41~8.99)倍; 0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$  组仅显示出与全程接种后 1 个月的抗-HBs 强阳性率高有关( $OR=2.55$ , 95%CI: 1.08~5.99)。全程接种后 1 个月和 6 个月随访期, 不服用激素/免疫抑制剂者抗-HBs 阳性的概率分别是服用者的 3.33 倍(95%CI: 1.26~8.80)和 4.78 倍(95%CI: 1.47~15.57), 抗-HBs 强阳性的概率分别是服用者的 2.05 倍(95%CI: 1.01~4.17)和 2.78 倍(95%CI: 1.36~5.69)。见表 3。

## 讨 论

CKD 患者乙肝疫苗免疫应答率低, 保护性抗体

抗-HBs 消减较快, HBV 感染风险高, 是 2030 年消除乙肝目标的重点防控人群。然而, 目前我国未见关于 CKD 患者不同方案乙肝疫苗免疫效果的研究报道, 国外多数研究中免疫效果依然不佳、缺乏抗-HBs 消减的观察, 且未进行优化方案后免疫效果影响因素的研究。本研究发现, 0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$  和 60  $\mu\text{g}$  均可提高 CKD 患者乙肝疫苗免疫效果, 0-1-2-6 月 60  $\mu\text{g}$  免疫方案在全程接种后 6 个月时抗-HBs 水平及强阳性率较 0-1-2-6 月 20  $\mu\text{g}$  和 0-1-6 月 20  $\mu\text{g}$  组高。

增加接种针次和(或)剂量是提高乙肝疫苗免疫效果最常见的措施。美国免疫实践咨询委员会(ACIP)建议 CKD 患者接种 4 针 Energix-B 乙肝疫苗(0-1-2-6 月 40  $\mu\text{g}$ )、3 针 Recombivax-HB 乙肝疫苗(0-1-6 月 40  $\mu\text{g}$ )或 2 针 Heplisav 乙肝疫苗(0-1 月

表 3 慢性肾脏病患者乙肝疫苗免疫效果影响因素的 logistic 回归分析

变 量	抗-HBs 阳性		抗-HBs 强阳性	
	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)
全程接种后 1 个月随访期( $n=215$ )				
0-1-6 月 20 $\mu\text{g}$	1.00	1.00	1.00	1.00
0-1-2-6 月 20 $\mu\text{g}$	2.96(0.99~8.80)	2.94(0.94~9.20)	2.21(0.99~4.91)	2.55(1.08~5.99) <sup>a</sup>
0-1-2-6 月 60 $\mu\text{g}$	3.05(1.03~9.06) <sup>a</sup>	3.19(1.02~9.96) <sup>a</sup>	2.28(1.03~5.07) <sup>a</sup>	2.54(1.09~5.91) <sup>a</sup>
服用激素/免疫抑制剂				
是	1.00	1.00	1.00	1.00
否	3.06(1.24~7.56) <sup>a</sup>	3.33(1.26~8.80) <sup>a</sup>	2.00(1.04~3.87) <sup>a</sup>	2.05(1.01~4.17) <sup>a</sup>
全程接种后 6 个月随访期( $n=188$ )				
0-1-6 月 20 $\mu\text{g}$	1.00	1.00	1.00	1.00
0-1-2-6 月 20 $\mu\text{g}$	2.60(0.93~7.27)	2.60(0.85~7.95)	1.02(0.50~2.07)	1.16(0.53~2.52)
0-1-2-6 月 60 $\mu\text{g}$	4.93(1.34~18.16) <sup>a</sup>	5.32(1.27~22.19) <sup>a</sup>	2.93(1.26~6.80) <sup>a</sup>	3.56(1.41~8.99) <sup>a</sup>
服用激素/免疫抑制剂				
是	1.00	1.00	1.00	1.00
否	3.46(1.39~8.64) <sup>a</sup>	4.78(1.47~15.57) <sup>a</sup>	2.07(1.10~3.88) <sup>a</sup>	2.78(1.36~5.69) <sup>a</sup>

注: 调整变量为年龄、性别、户籍、BMI、家庭人均月收入、原发性疾病、患病时间、肾小球滤过率和乙肝疫苗接种史; <sup>a</sup> $P<0.05$

20  $\mu\text{g}$ )<sup>[4]</sup>, 国外现有研究多以 Energix-B 乙肝疫苗免疫方案(0-1-2-6月 40  $\mu\text{g}$ )为主, 抗-HBs 阳性率有一定程度提高(50.6%~89.7%)<sup>[8,10-11]</sup>, 但仍低于普通人群(90%~95%)。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》指出, 免疫功能低下或无应答者应增加疫苗的接种剂量(60  $\mu\text{g}$ )和针次<sup>[12]</sup>。目前国内外尚未见 CKD 患者多针次高剂量(60  $\mu\text{g}$ )乙肝疫苗免疫效果的研究报道。本研究通过增加针次(0-1-2-6月 20  $\mu\text{g}$ )和增加针次与剂量(0-1-2-6月 60  $\mu\text{g}$ )提高 CKD 患者乙肝疫苗免疫效果, 发现该人群接种 0-1-2-6月 20  $\mu\text{g}$  或 0-1-2-6月 60  $\mu\text{g}$  乙肝疫苗抗-HBs 阳性率(92.96% 和 93.15%)明显高于 0-1-6月 20  $\mu\text{g}$  组(81.69%), 说明增加针次对提高 CKD 患者乙肝疫苗免疫效果有积极作用。

抗-HBs 在体内生成后, 如果缺乏相应免疫刺激, 会随着时间的推移逐渐消减。健康人群按常规方案接种乙肝疫苗后有抗体应答者 5 年内抗-HBs 水平仍能维持  $\geq 10$  mIU/ml 者占 50%~93%, 9~11 年内占 40%~70%<sup>[17]</sup>, 且存在免疫记忆, 其对 HBV 感染的保护作用一般可持续  $\geq 30$  年<sup>[18]</sup>。而对于免疫功能低下者, 疫苗接种后 1 年内抗-HBs 水平仍能维持  $\geq 10$  mIU/ml 者不足 80%<sup>[19-20]</sup>, 且由于免疫系统受损, 可能无法迅速启动免疫记忆产生抗-HBs<sup>[21]</sup>。因此, 预防 CKD 患者 HBV 感染的发生主要依赖于体内抗-HBs 水平<sup>[21]</sup>。既往研究表明, 全程接种后抗-HBs 的峰值水平是抗-HBs 维持的重要因素之一, 抗-HBs 水平较高者, 其抗-HBs 的维持时间长<sup>[4,22]</sup>。同时, 欧洲疫苗接种咨询机构指出抗-HBs  $\geq 100$  mIU/ml 是保护免疫功能低下者预防 HBV 感染所必需的<sup>[23]</sup>。本研究中, CKD 患者按 0-1-2-6月接种 60  $\mu\text{g}$  乙肝疫苗后抗-HBs GMC 和强阳性率水平较高, 虽在全程接种后 6 月时有所降低, 但依然维持在较高水平。提示接种多针次高剂量(0-1-2-6月 60  $\mu\text{g}$ )乙肝疫苗有助于提高 CKD 患者抗-HBs 水平及持久性。此外, 由于患者体内抗体存在消减, 提示在着力优化方案的同时, 应加强 CKD 患者抗-HBs 监测, 必要时及时补种乙肝疫苗, 减少 HBV 感染的风险。

服用激素或免疫抑制剂是 CKD 患者的常规治疗方法。激素或免疫抑制剂对机体免疫功能具有抑制作用, 其通过抑制与免疫反应有关细胞的增殖和功能, 降低机体免疫反应<sup>[24]</sup>。研究发现, 与健康成年人相比, 接受免疫抑制剂治疗的患者其抗-HBs 水平和阳性率均较低, 免疫持久性也较差<sup>[25]</sup>。一项

肾移植患者的研究发现, 服用免疫抑制剂者即使接种多针次和高剂量乙肝疫苗(0-1-2-6月 40  $\mu\text{g}$ ), 抗-HBs 阳性率也较低(38.9%, 14/36)<sup>[26]</sup>。王福珍等<sup>[27]</sup>对 1~3 期 CKD 患者的研究发现, 服用激素/免疫抑制剂与不服用者按 0-1-6月 10  $\mu\text{g}$  方案接种乙肝疫苗后抗-HBs 阳性率(94.7% 与 85.0%)差异无统计学意义, 但该研究的样本量较小。本研究发现, 在全程接种后 1 个月和 6 个月随访期不服用激素/免疫抑制剂者的抗-HBs 阳性的概率分别是服用者的 3.33 (95%CI: 1.26~8.80) 和 4.78 (95%CI: 1.47~15.57) 倍, 说明服用激素/免疫抑制剂者乙肝疫苗免疫效果不佳。因此, CKD 患者宜尽早接种乙肝疫苗, 尤其应关注服用激素/免疫抑制剂者。

本研究存在不足。一是仅对 CKD 患者全程接种后半年来进行随访, 尚不能确定免疫持久性及影响因素, 需进行长时间随访; 二是存在失访, 样本量减少; 三是激素/免疫抑制剂服用情况资料来自基线调查, 随着病程发展处于动态变化中, 结果可能受到影响。

综上所述, 0-1-2-6月 20  $\mu\text{g}$  和 0-1-2-6月 60  $\mu\text{g}$  乙肝疫苗免疫方案均可提高 CKD 患者免疫效果, 且 0-1-2-6月 60  $\mu\text{g}$  免疫方案对该人群抗-HBs 水平的维持有积极作用。服用激素/免疫抑制剂的 CKD 患者乙肝疫苗免疫效果不佳。建议对 CKD 患者尽早接种多针次和/或高剂量乙肝疫苗, 应特别关注服用激素/免疫抑制剂的 CKD 患者, 预防 HBV 感染。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 冯永亮: 研究设计、论文撰写、数据整理、数据分析、论文修改; 韩雨洁、姚添: 数据整理、数据分析、论文修改; 王建民、柳红婷、郭红萍、柴国伟、刘黎明: 现场调查实施; 王富珍: 研究设计、研究指导; 王素萍: 研究设计、研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021[EB/OL]. (2021-05-27) [2021-07-07]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.
- [2] The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 3(6): 383-403. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
- [3] Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(1): 8-15. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.01.004.
- [4] Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical guide to

- vaccination in all stages of CKD, including patients treated by dialysis or kidney transplantation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(3):417-425. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.06.014.
- [5] Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5):1526-1533. DOI:10.2215/CJN.00950208.
- [6] Unger JK, Peters H. Hepatitis B in chronic kidney disease: moving toward effective prevention[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7):799-801. DOI:10.1038/ki.2008.57.
- [7] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):709-733. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [8] Dimitrov Y, Ducher M, Kribs M, et al. Variables linked to hepatitis B vaccination success in non-dialyzed chronic kidney disease patients: Use of a Bayesian model[J]. *Nephrol Ther*, 2019, 15(4): 215-219. DOI: 10.1016/j.nephro.2019.02.010.
- [9] Chan TM. Hepatitis B and renal disease[J]. *Curr Hepat Rep*, 2010, 9(2):99-105. DOI:10.1007/s11901-010-0042-6.
- [10] Ahmadi F, Ramezani M, Razeghi E, et al. A randomized controlled trial of two schedules of hepatitis B vaccination in predialyzed chronic renal failure patients [J]. *Hepat Mon*, 2012, 12(5): 344-348. DOI: 10.5812/hepatmon.6438.
- [11] Ghadiani MH, Besharati S, Mousavinasab N, et al. Response rates to HB vaccine in CKD stages 3-4 and hemodialysis patients[J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(6): 527-533.
- [12] 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.
- [13] Feng YL, Yao T, Han Y, et al. Immunogenicity and safety of a high-dose and prolonged-schedule hepatitis B vaccine among chronic kidney disease patients: a randomized, parallel-controlled trial[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(6):743-751. DOI:10.1080/14760584.2021.1915777.
- [14] 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.
- [15] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [16] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):2937-2944. DOI:10.1681/ASN.2006040368.
- [17] 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.
- [18] Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(1):16-22. DOI:10.1093/infdis/jiv748.
- [19] Yao T, Shao ZH, Wu LN, et al. Long-term persistent immunogenicity after successful standard and triple-dosed hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: A 3-year follow-up study in China[J]. *Vaccine*, 2021, 39(18):2537-2544. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.03.074.
- [20] 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.
- [21] Tong NKC, Beran J, Kee SANN, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):2298-2303. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00689.x.
- [22] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? [J]. *Lancet*, 2000, 355(9203): 561-565. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07239-6.
- [23] Salisbury DM, Begg NT. Immunisation against infectious disease[M]. London: HMSO, 2019.
- [24] Eickenberg S, Mickholz E, Jung E, et al. Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3):R110. DOI:10.1186/ar3835.
- [25] Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, et al. Vaccination in patients with chronic kidney disease—Review of current recommendations and recent advances[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26(1):5-11. DOI:10.1111/nep.13741.
- [26] Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, et al. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients[J]. *Vaccine*, 1993, 11(4):397-399. DOI:10.1016/0264-410x(93)90278-6.
- [27] 王福珍, 吴森超, 丘昭文, 等. 慢性肾脏病患者接种乙肝疫苗疗效研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(5):418-421.  
Wang FZ, Wu SC, Qiu ZW, et al. Chronic kidney diseases hepatitis B vaccine efficacy[J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2015, 16(5):418-421.