

常规和快速乙肝免疫接种效果比较

陈仕珠, 张晋红, 张增平, 任菊香, 温风玲, 韩永战, 任雪莲, 陈鹰军

■背景资料

预防乙肝最好的方法是及时而成功地接种乙肝疫苗, 然而应用近20 a的常规接种方案间隔时间太长, 不便于接种者和操作者掌握, 亦无群体化区分, 致及时接种率和全程接种完成率, 乙肝疫苗免疫覆盖率低。接种后抗-HBs阳转率较低, 对需快速或紧急乙肝免疫的高危和特殊人群该方案显然不适用, 不利于乙肝疫苗计划免疫的成功实施。为使各类人群乙肝疫苗计划免疫得以顺利而成功地实施, 本文研究了适用于所有人群、目前最快速的乙肝免疫接种方案/程序的效果。

陈仕珠, 张晋红, 张增平, 任菊香, 温风玲, 韩永战, 任雪莲, 陈鹰军, 中国人民解放军451医院内五科 陕西省西安市710054

陈仕珠, 主任医师, 主要从事消化系统疾病临床诊治工作。

通讯作者: 陈仕珠, 710054, 陕西省西安市友谊东路269号, 解放军451医院内五科. chenshizhu34419@126.com

电话: 029-84734111

收稿日期: 2006-03-20 接受日期: 2006-04-13

A comparative study on standard and accelerated immunization schedules for rapid protection against hepatitis B

Shi-Zhu Chen, Jin-Hong Zhang, Zeng-Ping Zhang, Ju-Xiang Ren, Feng-Ling Wen, Yong-Zhan Han, Xue-Lian Ren, Ying-Jun Chen

Shi-Zhu Chen, Jin-Hong Zhang, Zeng-Ping Zhang, Ju-Xiang Ren, Feng-Ling Wen, Yong-Zhan Han, Xue-Lian Ren, Ying-Jun Chen, the Fifth Department of Internal Medicine, Chinese PLA 451 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Shi-Zhu Chen, the Fifth Department of Internal Medicine, Chinese PLA 451 Hospital, 269 Youyi East Road, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China. chenshizhu34419@126.com

Received: 2006-03-20 Accepted: 2006-04-13

Abstract

AIM: To study the accelerated immunization schedule for rapid protection against hepatitis B.

METHODS: Healthy subjects were consecutively collected and divided into four groups according to occupation risk of getting hepatitis B virus (HBV) infection. Group A contained students and teachers (432 male and 53 female) from military academy with a mean age of 27.1 (16-58) years old. Group B contained interns and nurses (171 female and 63 male) aged 21.6 (18-24) years old. Group C were mixed populations (170 male and 132 female) aged 29.8 (3-69) years old. 383 students and other subjects (205 male and 178 female) aged 25.8 (2-59) years old served as controls. Group A, B and C were vaccinated intradeltoidally with 20 µg (10 µg for the individuals less than 12 years old) recombinant hepatitis B (rHB) vaccine by the accelerated sched-

ule (immunized on day 0, 7 and 14), and group D was immunized by the standard schedule (on mo 0, 1 and 6). HBV markers and anti-HBs titers were tested 1, 3, 7, 12, 24 and 36 month after the first vaccination.

RESULTS: The completion rate for the accelerated schedule (group A: 97.7%; group B: 97.4%; group C: 95.0%) was markedly higher than that for the standard schedule (66.3%, $P < 0.001$). The individuals without completion of vaccination covered a percentage of 43.3%. The seroconversion rate (anti-HBs ≥ 2.1 IU/L) was significantly higher 1 and 3 mo after the first vaccination in group A, B and C than in the controls (1 mo: 66.9%, 67.4%, 58.2% vs 21.1%, $P < 0.001$; 3 mo: 96.9%, 97.3%, 94.0% vs 41.1%, $P < 0.001$). The seroconversion rate was still higher in group B than in control group ($P < 0.05$) at 7 mo. A higher protection rate (anti-HBs ≥ 10 IU/L) was found 1 and 3 month after the first dose in group A, B and C (63.0%, 65.2%, 53.0% and 94.5%, 96.0%, 93.6%, respectively) than that in the controls (1 mo: 63.0%, 65.2%, 53.0% vs 7.8%; 3 mo: 94.5%, 96.0%, 93.6% vs 30.9%, $P < 0.001$). The protection rate was higher in control group than that in group B ($P < 0.05$) 7 and 12 mo after the first dose, and there was also notable difference between group B and C. A significantly higher geometric mean titer (GMT) of anti-HBs was found 1 and 3 mo after first dose for the accelerated schedule (122.7%, 125.6%, 118.8% and 131.5%, 132.1%, 119.3% for group A, B and C, respectively) than that for the standard schedule (21.3% and 41.5%, $P < 0.001$). However, the level of GMT was higher in the controls than that in group A, B and C ($P < 0.05-0.01$) at 7, 12, 24 and 36 mo. The seroconversion rate of anti-HBs was also markedly elevated by the accelerated schedule (73.1%) in the subjects who had no response to the standard schedule (11.0%, $P < 0.001$).

CONCLUSION: The accelerated schedule is simple and effective, with a higher completion rate than the standard schedule. The seroconversion of anti-HBs and peak GMT appear earlier in the individuals immunized with the accelerated schedule, which is suitable for most popula-

tions, especially for those susceptible to HBV and needing rapid protection against hepatitis B. For those who have no response to the standard schedule, it is also effective.

Key Words: Hepatitis B; Hepatitis vaccine; Immunization; High risk population

Chen SZ, Zhang JH, Zhang ZP, Ren JX, Wen FL, Han YZ, Ren XL, Chen YJ. A comparative study on standard and accelerated immunization schedules for rapid protection against hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(19):1884-1888

摘要

目的: 研究d 0, 7, 14接种程序的乙肝免疫效果。

方法: 无HBV感染和无抗-HBs健康受试者分为组1: 军校学员和教师485名, 男432女53名; 平均年龄27.1 (16-58)岁。组2: 实习医生和护士234名, 男63女171名; 平均年龄21.6 (18-24)岁。组3: 混合人群302名, 男170女132; 平均年龄29.8 (3-69)岁。对照组: 高校学生和其他人员383名, 男205女178名; 平均年龄25.8 (2-59)岁。前3组按d 0, 7, 14程序, 对照组按mo 0, 1, 6程序三角肌内接种乙肝疫苗20 μ g(<12岁者10 μ g)。于首针接种后1, 3, 7, 12, 24和36 mo查HBV五项标志、抗-HBs滴度及肝功等。

结果: 全程接种完成率组1(97.7%)、组2(97.4%)、组3(95.0%)均明显高于对照组(66.3%)($P<0.001$)。对照组中非团体接种171名, 43.3%未完成全程接种。首针接种后1, 3 mo d 0, 7, 14程序组血清抗-HBs阳转率分别为66.9%, 67.4%, 58.2%和96.9%, 97.3%, 94.0%, 明显高于对照组的21.1%和43.1% ($P<0.001$); 7 mo时组2仍高于对照组($P<0.05$)。1, 3 mo d 0, 7, 14程序组血清抗-HBs有效保护率分别为63.0%, 65.2%, 53.0%和94.5%, 96.0%, 93.6%, 显著高于对照组的7.8%和30.9% ($P<0.001$); 7和12 mo时对照组高于组3($P<0.05$), 组2亦高于组3($P<0.05$)。1, 3 mo时d 0, 7, 14程序组血清抗-HBs几何平均滴度(GMT)分别为122.7%, 125.6%, 118.8%和131.5%, 132.1%, 119.3%, 显著高于对照组的21.3%和41.5% ($P<0.001$); 但7, 12, 24和36 mo时对照组均高于其他3组($P<0.05-0.01$)。对mo 0, 1, 6程序无反应者予d 0, 7, 14 (73.1%)方案接种后血清抗-HBs阳转率亦明显高于重复mo 0, 1, 6 (11.0%)方案者($P<0.001$)。

结论: d 0, 7, 14方案操作方便、全程接种完成率高、抗-HBs阳转率和GMT峰值出现早,

适用于各类人群, 尤需紧急免疫的高危或特殊人群; 对0, 1, 6 mo程序无反应者亦有良好效果。

关键词: 乙型肝炎; 乙肝疫苗; 免疫; 高危人群

陈仕珠, 张晋红, 张增平, 任菊香, 温风玲, 韩永战, 任雪莲, 陈鹰军. 常规和快速乙肝免疫接种效果比较. *世界华人消化杂志* 2006;14(19):1884-1888
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1884.asp>

0 引言

自乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)疫苗纳入免疫接种以来, 世界范围内的新生儿和儿童群体总体HBV携带率和慢乙肝发病率均已明显下降^[1-4], 但在其他人群乙肝疫苗接种覆盖率仍较低, 而HBV感染率^[5-6]、携带率及慢乙肝发病率则下降不明显^[7]。在其他人群特别是高危人群、执行特殊任务的军人/武警等人员尚存在乙肝疫苗接种盲区, 且因标准(mo 0, 1, 6)接种程序间隔时间太长而未完成全程接种者不在少数^[8]。此外, 在混合人群中, 常规免疫后约10%-25%的人无反应^[9], 重复标准方案接种时间长且效果不理想。为寻找更快捷方便的乙肝疫苗接种方案, 提高各类人员乙肝疫苗全程接种率、抗-HBs阳性率, 我们前瞻性地研究了d 0, 7, 14方案对不同人群, 尤其是高危人群和需紧急乙肝免疫的特殊人群乙肝免疫的效果和随访结果。

1 材料和方法

1.1 材料 2001-09/2005-08接种乙肝疫苗者, 按不同职业等分3组及对照组。组1为部分军校学员、教员及部分执行特殊任务的部队/武警官兵485名, 男432名, 女53名, 年龄16-58(平均27.1)岁。组2为同期陕西地区医学院校在我院实习的医生92名, 护士142名, 共234名, 男63名, 女171名; 年龄18-24(平均21.6)岁。组3为普通混合人群302名, 男170名, 女132名, 年龄3-69(平均29.8)岁。对照组为同期接种乙肝疫苗的部分西安市高校学员和其他人员383名, 男205名, 女178名, 年龄2-59(平均25.8)岁。所有受试者营养、健康状况良好, 均无免疫性疾病或应用免疫抑制剂的其 他急慢性疾病, 肝功正常, 甲-戊型肝炎病毒标志均阴性。其中此前按标准方案接种1次以上未检出抗-HBs者4组分别为38、26、34和59名。家族中有HBV携带或乙肝患者分别为17、17、22及29名。所有受试者均接种北京华大生物技术公司生产的重组CHO细胞乙肝疫苗(批号为

■ 研发前沿

欲提高乙肝疫苗及时接种率、全程接种完成率和免疫覆盖率, 在具体操作上改善接种方案/程序是重要途径之一。本文依据机体对抗原免疫反应的特点和不同人群乙肝免疫实际需要确定本乙肝疫苗接种程序(d 0, 7, 14), 使之既适用于各类人群, 又能确保及早出现几何平均滴度(GMT)高的抗-HBs, 本文设计涵盖了除新生儿外的重点、高危、普通和部分需紧急免疫的特殊人群(军人等)以观察本方案适用人群范围。

■创新盘点

本乙肝疫苗接种程序/方案为目前世界范围最快速便捷,适用人群最广的方案。不同人群按本方案接种后抗-HBs出现早,阳转率高,GMT高,全程接种完成率均明显优于常规接种程序/方案。尤其对高危、需紧急免疫的特殊人群及住所不定的流动人口,本方案能达到常规方案无法达到的快速免疫、快速保护的目的。对象我国这样乙肝高流行区、乙肝免疫地区差别大、流动人口多的国家的乙肝免疫,本方案将起积极作用。

表 1 首针接种后不同接种程序各时间段血清抗-HBs阳转率

组别	1 mo		3 mo		7 mo		12 mo		24 mo		36 mo	
	n/n	%	n/n	%	n/n	%	n/n	%	n/n	%	n/n	%
组1	320/478	66.9 ^b	441/455	96.9 ^b	423/445	95.1	398/437	91.1	282/381	74.0	189/302	62.6
组2	155/230	67.4 ^b	218/224	97.3 ^b	204/212	96.2	191/203	94.1 ^a	115/152	75.7	71/109	65.1
组3	167/287	58.2 ^b	235/250	94.0 ^b	225/244	92.2	211/240	87.9	127/183	69.4	84/141	59.6
对照组	62/294	21.1	113/262	43.1	229/247	92.7	207/241	86.7	128/176	72.7	78/122	63.9

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组。

表 2 首针接种后不同接种程序各时间段血清抗-HBs保护率(≥ 10 IU/L)

组别	1 mo		3 mo		7 mo		12 mo		24 mo		36 mo	
	n/n	%	n/n	%	n/n	%	n/n	%	n/n	%	n/n	%
组1	301/478	63.0 ^b	430/455	94.5 ^b	420/445	94.4	368/437	84.2	278/381	73.0	199/302	65.9
组2	150/230	65.2 ^b	215/224	96.0 ^b	197/212	92.9	20/175	86.2 ^c	113/152	74.3	75/109	68.8 ^c
组3	152/287	53.0 ^b	234/250	93.6 ^b	219/244	89.8	191/240	79.6	131/183	71.6	87/141	61.7
对照组	23/294	7.8	81/262	30.9	237/247	96.0 ^c	212/241	88.0 ^c	126/176	71.6	82/122	62.2

^b $P<0.01$ vs 对照组; ^c $P<0.05$ vs 组3。

S19990072, 每支10 μ g, 1 mL)。

1.2 方法 组1, 2, 3按d 0, 7, 14程序上臂三角肌内接种乙肝疫苗, 每针20 μ g(<12岁者10 μ g)。对照组按mo 0, 1, 6程序接种乙肝疫苗, 方法、剂量同上。于首针接种后1, 3, 7, 12, 24和36 mo分别取静脉血查抗-HBs滴度等。同时记录接种后的不良反应和完成全程接种情况, 未完成接种者不列入分析。各时间段人数按实际复查人数计算。对对照组3针接种结束后1 mo无反应者按d 0, 7, 14程序重复接种, 组1, 2, 3接种后未出现阳转(无反应)者, 按mo 0, 1, 6重复接种, 剂量及接种部位同前。对用d 0, 7, 14程序重复接种后仍未阳转者, 予胸腺因子 α_1 1.6 mg于腋淋巴结附近sc, 每周2次, 共4次, 同时按d 0, 7, 14接种乙肝疫苗, 剂量方法同上。接种前血清HBV等标志物用ELISA检测(试剂由上海科华生物有限股份公司生产); 免疫后血清抗-HBs滴度用北京生物制品研究所生产的固相放射免疫测定试剂盒检测, 具体按说明书进行。抗-HBs滴度<2 IU/L为阴性, ≥ 2.1 IU/L为阳性, ≥ 10 IU/L为有保护阳性。

统计学处理 抗-HBs阳性率等比较用 χ^2 检验。各组抗-HBs GMT值比较用方差分析。

2 结果

除个别受试者出现接种部位轻度疼痛及/或胀感

外未出现其他明显不良反应。

2.1 全程接种完成率 组1, 2, 3分别有12(2.3%), 6(2.6%)和15(5.0%)名受试者未完成全程接种。3组平均未完成全程接种率为(33/1021)3.2%。对照组未完成全程接种者129(33.7%)名, 差异非常显著($P<0.001$)。对照组中由单位组织的团体接种者中35/212(16.5%)名未完成全程接种, 而171名个人接种者中, 67/171(43.3%)未完成接种, 差异显著($P<0.001$)。

2.2 血清抗-HBs阳转率和抗-HBs血清保护阳性率 不同免疫方案首针接种后1, 3 mo血清抗-HBs阳转率和抗-HBs血清保护阳性率组1, 2, 3均明显高于对照组(表1, 表2)。

2.3 血清抗-HBs GMT(表3)和对常规免疫方案接种无反应者的免疫效果 组1, 2, 3受试者中此前按标准方案接种后未产生抗-HBs者按d 0, 7, 14程序接种后血清抗-HBs阳转率分别为71.1%(27/38), 73.1%(19/26), 70.6%(24/34)。抗-HBs GMT(IU/L)1, 3, 7, 12, 24和36 mo分别为68.3, 82.6, 66.7, 50.2, 27.1和13.6 IU/L。对照组此前未出现抗-HBs阳转者重复标准方案接种后血清抗-HBs阳转率仅11.0%(6/59); GMT与标准方案接近; 其中于36 mo复查的5名复种者抗-HBs均消失。组1, 2, 3家族中有HBV携带或乙肝患者的56名首针接种后7 mo复查者54名, 其中

表 3 首针接种后不同接种程序各时间段血清抗-HBs GMT (IU/L)

组别	1		3		7		12		24		36 mo	
	<i>n</i>	GMT	<i>n</i>	GMT	<i>n</i>	GMT	<i>n</i>	GMT	<i>n</i>	GMT	<i>n</i>	GMT
组1	420	122.7 ^b	455	131.5 ^b	445	86.4 ^b	437	67.9 ^a	381	40.4 ^a	302	17.8 ^a
组2	214	125.6 ^b	224	132.1 ^b	212	90.6 ^{cb}	203	72.1 ^c	152	43.5	109	19.3
组3	287	118.8 ^b	250	119.3 ^b	244	82.2 ^b	240	64.6 ^a	183	40.2 ^a	141	15.5 ^a
对照组	294	21.3	262	41.5	247	115.9	241	82.8	176	49.3	122	24.9

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组; ^c $P<0.05$ vs 组3.

19名(33.9%)血清抗-HBs阳转, 对照组58名中21名(36.2%)抗-HBs阳转, 两者接近($P>0.05$); 均明显低于无乙肝家族史者($P<0.01$). 对标准方案和d 0, 7, 14方案全程接种后7 mo仍无反应者重复d 0, 7, 14程序, 每针20 μ g接种, 同时应用胸腺因子 α_1 (国产迈普欣)1.6 mg, 4针后, 29/45(64.4%)名血清抗-HBs阳转. 完成随访的无反应者家族中除有乙肝家族史外, 另有6名其配偶为HBV携带/患者.

3 讨论

防治乃至最终征服乙肝是人类共同任务, 与防治其他传染病一样, 要控制乙肝的传播和发病, 目前最有效的方法是接种乙肝疫苗. 由于新生儿乙肝传播已得到有效控制, 因此, 庄辉院士呼吁关注新生儿以外人群特别是重点及高危人群的乙肝免疫^[1], 国内外条件具备的地区(包括发展中国家)亦已实施对新生儿以外人群的免疫接种^[10]. 但由于常规免疫程序间隔时间太长而影响免疫效果^[8]. 本资料表明, 常规免疫程序接种乙肝疫苗者中, 未完成全程接种率为d 0, 7, 14程序的近10倍, 尤以非集体组织的个体接种者为著, 其中因间隔时间长忘记接种时间者占60%以上. 而d 0, 7, 14免疫程序时间短, 便于记忆, 易于接种者掌握. 这在国内外文献尚未见有与本接种间隔时间相同的方案报道. 而常规接种方案(0, 1, 6 mo)为世界卫生组织(WHO)早期推荐的主要是用于新生儿乙肝免疫接种的方案. 但对一些需快速或紧急免疫的高危人群如医务人员、将进入临床的医学生、执行特殊任务(维和等)很快即将出发且集体生活的团体如军人(武警)以及大量的流动人员等, 常规接种方案在时间上显然不适用. 本研究对象人员组成中, 组1与对照组接近(大部为军/高校学员), 与组2(实习医师、护士)亦接近, 故具可比性. 组3为混合人

群, 主要观察本方案对不同人群的免疫效果. 这些受试者中除普通、重点和高危人群外, 尚包括兼有而又不同于前述人群特点的需要快速免疫的特殊人群, 按常规方案不能使他们及时完成免疫. Chowdhurg *et al*^[11]及Wang *et al*^[12]采用d 0, 30, 60方案接种乙肝疫苗, 结果血清抗-HBs阳转时间明显早于标准方案, GMT与标准方案接近. 认为d 0, 30, 60方案接种乙肝疫苗安全、效佳而实用. 而Nothdurft *et al*^[13]采用更快的免疫接种程序联合接种甲、乙肝疫苗, 结果亦表明, 快速程序接种乙肝疫苗后不但血清抗-HBs阳转出现早, 而且抗-HBs阳转率、有效保护率及GMT均不低于甚至略高于按标准方案接种的对照组. 认为该方案适用于紧急(last minute immunisation)免疫接种. Wright *et al*^[8]对无家可归的孤儿按该方案接种后收到同样效果, 而完成全程接种率约为标准方案的7倍. 表明不同的接种方案具有相同的免疫效果. 根据上述研究结果及免疫记忆和每次出现免疫反应的时间与再次接触抗原间隔时间越短相对越明显、越强烈的免疫特点, 结合本研究中部分人员即将执行特殊任务及新医学生即将进入临床等, 我们对其采用目前最快速的免疫方案紧急接种乙肝疫苗. 结果表明, 该程序无论对普通人群还是特殊人群(高危和重点人群)均表明为方便快捷, 总体效果好, 安全而实用的免疫方案, 更适合高危和那些住所不定、需紧急免疫的人群, 因而更贴近紧急免疫接种. 首针接种后12 mo血清阳转率组2高于组3和对照组, 24和36 mo组2仍较另3组为高, 可能与组2受试者整体年龄较其他组为轻, 反应更强有关. 而7和12 mo时段有效保护率对照组均高于另3组, 明显高于组3, 可能与组3中部分受试者年龄较大反应降低有关. 首针接种后除1, 3 mo外7-36 mo各时段血清抗-HBs GMT对照组均高于或明显高于另3组, 其差值与

■应用要点

本方案/程序接种乙肝疫苗剂量为20 μ g(<12岁者10 μ g), 因其方便快捷, 便于记忆, 将明显提高乙肝疫苗免疫覆盖率、全程接种完成率. 对我国乃至全人类乙肝免疫计划的实施和最终控制乙肝均有重要意义.

■名词解释

接种乙肝疫苗的标准/常规方案/程序: 是WHO早年推荐的应用于新生儿乙肝免疫接种的初始方案, 即mo 0, 1, 6方案。由于该方案间隔时间太长, 近年来相继有学者推出较短程序的接种方案, 如mo 0, 1, 4; mo 0, 1, 3和mo 0, 1, 2等方案, 随接种间隔时间缩短而适用人群增多, 亦更接近群体化。

两种方案接种的时间差相一致。表明d 0, 7, 14方案不仅保护性抗-HBs出现早, 而且有效保护时间不短甚至稍长于标准方案。对此前按标准方案接种后无反应者该方案亦获得超过70%的血清抗-HBs阳转率, 明显优于重复标准方案接种后11%的阳转率。按该方案免疫接种以来尚未发现明显不良反应或其他异常或意外, 故可推荐作为大范围各类人群的常规免疫方案。鉴于d 0, 7, 14方案的总体优越性, 有理由相信其应可取代标准方案。

目前在对大宗人群乙肝免疫中, 各种免疫方案均可出现免疫失败。虽然d 0, 7, 14程序可使70%以上的无反应者出现血清抗-HBs阳转, 但仍有约4%的受试者无反应, 可能与个体对乙肝疫苗免疫应答差异有关。影响机体免疫应答的因素较多, 除有某些(如免疫性)疾病患者外, 即便在健康人群中, 性别、年龄、个体组织相关抗原(HLA)复合体等位基因单体型差异^[9]及T辅助淋巴细胞功能^[14]等不同对接种后免疫应答均有一定影响。体外因素中, 疫苗的种类^[15]、佐剂^[16]或免疫调节剂^[17]的应用、疫苗剂量、接种方法和程序^[11]等则有明显影响。此外, 本资料还表明, 家族中有/或配偶为HBV携带或乙肝患者对乙肝疫苗应答低下, 尤其前者, 其本人虽未感染HBV, 但因其受遗传因素等影响, 亦可能存在免疫功能异常^[18], 故需具体或特殊对待。

4 参考文献

- 1 庄辉. 加强对新生儿以外人群乙型肝炎疫苗免疫. 中华流行病学杂志 2004; 25: 376
- 2 Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Effect of middle school entry requirements on hepatitis B vaccination coverage. *J Adolesc Health* 2004; 34: 420-423
- 3 Barata RB, de Moraes JC, Antonio PR, Dominguez M. Immunization coverage survey: empirical assessment of the cluster sampling method proposed by the World Health Organization. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 17: 184-190
- 4 Skifte TB. Childcare immunization programme--to what extent are children covered by vaccinations in Greenland? *Int J Circumpolar Health* 2004; 63 Suppl 2: 252-255
- 5 白红英, 李建君, 宁德清. 2004年莱苑市高中新生HBV感染状况调查. 预防医学论坛 2005; 11: 441-442
- 6 Edstam JS, Dulmaa N, Nymadawa P, Rinchin A, Khulan J, Kimball AM. Comparison of hepatitis B vaccine coverage and effectiveness among urban and rural Mongolian 2-year-olds. *Prev Med* 2002; 34:

207-214

- 7 王镜泉, 郑能雄, 陈杨伟, 陈杨, 黄玲. 福州市1993-2003年病毒性肝炎发病趋势分析. 职业与健康 2004; 20: 97-98
- 8 Wright NM, Campbell TL, Tompkins CN. Comparison of conventional and accelerated hepatitis B immunisation schedules for homeless drug users. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 324-326
- 9 Das K, Gupta RK, Kumar V, Singh S, Kar P. Association of HLA phenotype with primary non-response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 113-115
- 10 Ghabouli MJ, Sabouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN, Baradaran H. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: comparison with standard intramuscular vaccination. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 871-875
- 11 Chowdhury A, Santra A, Habibullah CM, Khan AA, Karunakaramaiah J, Kishore TS, Raju AV, Lahiri S. Immune response to an indigenously developed r-hepatitis B vaccine in mixed population: study of an accelerated vaccination schedule. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1037-1039
- 12 Wang RX, Boland G, Guo Y, Lei SP, Yang CH, Chen J, Tian J, Wen JY, Du KH, van Hattum J, de Gast GC. Is a low dose of hepatitis B vaccine enough for a rapid vaccination scheme? *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2353-2355
- 13 Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, Sanger R. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002; 20: 1157-1162
- 14 Elias F, Flo J, Rodriguez JM, De Nichilo A, Lopez RA, Zorzopulos J, Nagle C, Lahoz M, Montaner A. PyNTTTGT prototype oligonucleotide IMT504 is a potent adjuvant for the recombinant hepatitis B vaccine that enhances the Th1 response. *Vaccine* 2005; 23: 3597-3603
- 15 Guan XJ, Guan XJ, Wu YZ, Jia ZC, Shi TD, Tang Y. Construction and characterization of an experimental ISCOMS-based hepatitis B polypeptide vaccine. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 294-297
- 16 Boland G, Beran J, Lievens M, Sasadeusz J, Dentico P, Nothdurft H, Zuckerman JN, Genton B, Steffen R, Loutan L, Van Hattum J, Stoffel M. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine* 2004; 23: 316-320
- 17 Wang KX, Zhang LH, Peng JL, Liang Y, Wang XF, Zhi H, Wang XX, Geng HX. Effect of liniment levamisole on cellular immune functions of patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7208-7210
- 18 Wang KX, Peng JL, Wang XF, Tian Y, Wang J, Li CP. Detection of T lymphocyte subsets and mIL-2R on surface of PBMC in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2017-2020

电编 张敏 编辑 潘伯荣