

乙肝病毒疫苗的类型及其免疫原性和安全性

陈仕珠, 高建宏

■背景资料

HBV疫苗已由血源疫苗发展到种类繁多的基因重组(rHBV)疫苗, 目前, 所应用的主要为第2代及部分第3代rHB疫苗。正在研制的主要为加有特殊佐剂使免疫原性更强的rHB疫苗及治疗用DNA等疫苗。

陈仕珠, 高建宏, 解放军第451医院感染病科 陕西省西安市 710054

通讯作者: 陈仕珠, 710054, 陕西省西安市友谊东路269号, 解放军第451医院感染病科. chenshizhu34419@126.com
电话: 029-84734116

收稿日期: 2006-06-17 接受日期: 2006-07-18

摘要

乙型肝炎(HB)病毒(HBV)疫苗主要包括血源疫苗、基因工程酵母疫苗、地鼠及仓鼠卵细胞(CHO)疫苗。血源疫苗已被基因重组HBV(rHBV)疫苗所代替, 后者现已发展到第3代及第4代, 如含Pre-S的CHO疫苗及添加佐剂如寡核苷酸、3抗原(含S, Pre-S1和Pre-S2)的Hepacare疫苗和3'-单磷酸脂A(AS04)疫苗等。近年来又研制成功了肺炎球菌多糖蛋白结合rHBV疫苗及可口服和涂抹的DNA疫苗等。目前所应用的rHBV疫苗均具有很好的免疫原性已得到世界公认和肯定, 且国内外无明显差别。不良反应普通rHBV疫苗小于2.5%, 主要为针刺部位痛、红、肿、胀、痒, 一般轻微, 日余即消。小于0.5%的人有发热、嗜睡、食欲下降等反应, 多见于HB-AS04疫苗, 无需处理。

关键词: 乙肝病毒疫苗; 乙肝免疫; 免疫接种; 免疫原性; 乙型肝炎

陈仕珠, 高建宏. 乙肝疫苗的类型及其免疫原性和安全性. 世界华人消化杂志 2006;14(27):2696-2700
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2696.asp>

0 引言

1970年代, 乙型肝炎(HB)病毒(HBV)的发现和HB的肆虐, 催生了HBV疫苗。30余年来, HBV疫苗的种类已由最初单一血源HBV疫苗发展为目前的多种基因重组HBV (rHBV)疫苗。血源疫苗和rHBV疫苗用于HB免疫已20余年, 特别是1990年代中期以来, 其应用已使全世界数亿万计的新生儿、婴幼儿及其他人员免受HBV感染。但绝大多数民众甚至不少医务人员除知道接种HBV疫苗能预防HBV感染外, 对HBV疫苗的种类及其接种后的效果等具体问题则鲜有知晓。

甚至有人担心接种HBV疫苗后引起HB或有其他不良反应或出现可怕后果^[1]。因此, 我们集中对HBV疫苗的类型及其免疫原性和安全性作一讨论, 以增进人们对rHBV疫苗的了解进而更利于HB免疫计划的广泛实施。Kruman *et al*于1971年首次证明HB患者血浆中的HBsAg颗粒加热后接种黑猩猩可产生保护性抗HBsAg抗体, 后不久, 人类开始研究并生产血源HBV疫苗。美国于1981年开始接种血源HBV疫苗, 我国台湾于1984年起用, 内地于1985年正式生产血源疫苗并应用于临床, 从此人类步入征服HB时代。进入1990年代, 各种rHBV疫苗陆续研制成功并投放市场。1996年我国基因重组CHO HBV疫苗和酵母HBV疫苗研制成功并应用于临床。此后, 由于其他rHBV疫苗的研制成功和更新、效果更好的rHBV疫苗的出现对提高我国乃至全人类的HB免疫发挥了重要作用, 为最终控制HB奠定了物质基础。

1 HBV疫苗的类型

1.1 血源疫苗 从HBsAg阳性者血浆中提取抗原进而制备成的疫苗, 称为血源疫苗, 是1970和1980年代初应用的疫苗, 对此间的HB预防起过重要作用。由于存在安全急性隐患, 同时rHBV疫苗的研制成功而停止生产和使用^[2]。

1.2 基因工程疫苗 在对血源HBsAg的提取及理化性状、制备工艺、质量检测等研究过程中奠定了研发基因工程疫苗的基础, 因此, 从时间上说, 两者是同时发展起来的。基因工程疫苗以HBsAg基因构成质粒载体转入各种细胞内或与细胞基因整合, 培养基因工程细胞表达HBsAg, 经提取后制备成疫苗^[2]。基因工程疫苗具有更好的安全性, 可大量生产而成本较低。目前应用的基因工程疫苗主要有酵母疫苗、甲基营养型酵母疫苗、仓鼠卵巢细胞(CHO)疫苗及近年来研制并应用的含S, Pre-S1和Pre-S2的Hepacare等疫苗和添加佐剂如寡核苷酸、3'-单磷酸脂A(AS04)疫苗、肺炎球菌多糖蛋白结合HBV疫苗和可口服的DNA疫苗等。HBsAg或HBsAg+

Pre-S2等蛋白亚单位疫苗、多肽疫苗、树突状细胞(DC)疫苗等同时又是治疗性疫苗. 由于我国目前已不再生产和应用血源疫苗, 故我们将重点讨论免疫性rHBV疫苗. 近年来, 国内外对rHBV疫苗作了大量研究, 取得可喜进展, rHBV疫苗的免疫效果较第一代者有很大提高, 主要是通过加入能提高免疫反应的物质即佐剂来提高免疫效果的新型rHBV疫苗, 其优点表现在接种剂量减少, 抗-HBs阳转率和保护率提高, 对既往接种后无反应者亦有很好的反应^[3].

1.3 HB-AS04疫苗 Boland *et al*^[4]对1303名15岁以上健康志愿者所作的研究表明, HB-AS04疫苗组按mo 0, 6程序接种, 对照组应用普通rHBV疫苗按mo 0, 1, 6程序接种后, HB-AS04诱导血清保护率为100%, GMT比对照组高2倍. 对此前接种普通疫苗无反应(4针后抗体小于10 IU/L)的20-60岁成人接种HB-AS04疫苗, 首针后1 mo血清保护率HB-AS04疫苗组和接种普通疫苗的对照组分别为66%和44%; 第二针后1 mo分别为81%和58%; 第三针后分别为98%和68%. HB-AS04组GMT为对照组的10-350倍. HB-AS04疫苗的缺点为局部注射痛普遍, 亦较普通rHBV疫苗为著^[5]. Levie *et al*^[6]作了与此类似的研究, 2针HB-AS04疫苗的效果优于3针普通HBV疫苗, 尤以GMT为著. 局部注射后红、胀、痛的发生率(90%)明显高于标准rHBV疫苗(48%), 但均为轻度. 如能减少局部不良反应, 则该疫苗应有良好前景.

1.4 寡脱氧核苷酸(ODN)HBV疫苗 ODN可引起B淋巴细胞激活、增生及分泌抗体(Ig), 刺激灵长类浆细胞样树突状细胞的分子表达. 将ODN作为佐剂制成ODN-HBV疫苗免疫动物后抗体产生量明显增加, 对接种动物所产生的IgG亚型分析提示以Th1相关的IgG2b亚群升高更著. 通过体外测定 γ -干扰素水平亦提示ODN-(IMT504)HBV疫苗引起Th1反应增加. 由于猴、鼠细胞体外用IMT504/HBV疫苗免疫较人体细胞免疫刺激显著降低, 故有理由认为, 以ODN为佐剂的rHBV疫苗免疫人将收到良好效果^[7]. 吴晓娟 *et al*^[8]用CpG-ODN与HBV核酸疫苗联合免疫小鼠后, 抗体阳性率提高3倍, 抗体水平提高2倍; 其抗体阳转时间亦早于对照组; 即便其用量减少3倍, 诱导抗体水平和阳转率仍无改变.

1.5 多肽疫苗 短肽疫苗因去除了结构蛋白中的无效系列和免疫抑制系列, 仅包含有效免疫成分, 故有针对性更强、效果更好、而副作用低

的特点. Guan *et al*^[9]研究了一种含有新的治疗学HB多肽免疫刺激复合物(ISCOMS)疫苗. 电镜下该疫苗为典型鸟笼样结构的亚微颗粒, 直径约40 nm. ISCONS传递(delivery)系统能有效的改善多肽的免疫原理, 诱导体内更强的特异性免疫反应(特异性CTL反应). 此种疫苗尚未应用于HB免疫, 故其确切效果尚待证实.

1.6 含前S(Pre-S)HBV疫苗 普通HBV疫苗不含Pre-S片段, 其免疫原性逊于含Pre-S者. 此类疫苗分为含全Pre-S区和含Pre-S1及S2区的疫苗. 国内学者^[10]对含Pre-S1区免疫部位(区域)的研究表明, 鼠免疫原区主要存在于S1区的35-59片段, 该区免疫原性更强, 而抗该片段的抗体为中和病毒抗体. 含Pre-S2抗原的HBV疫苗对保护健康个体不受HBV感染较之不含Pre-S2者更有效^[11]. 对1-16岁癌症儿童接种含和不含Pre-S2的HBV疫苗20 μ g(<10岁10 μ g)的结果亦表明, 三针完成后血清转换率前者为72%, 后者为62%, 抗-HBs水平前者明显高于后者^[11]. 印度的一份研究也证实^[12], 按mo 0, 1, 2方案接种含Pre-S区的疫苗后婴儿(60名)抗体阳转率100%, 成人(62名)为96.4%, GMT婴儿为385.4 IU/L, 成人518.5 IU/L. 不良反应有低热、局部红肿. 认为含全Pre-S HBV疫苗安全有效, 该种疫苗国内亦有研究, 其效果已得到初步肯定.

1.7 HBV DNA疫苗 为通过蛋白佐剂翻译HBsAg的HBV DNA疫苗, 即接种外源性重组表达质粒(置入外源性质粒并在体内表达基因所编码的蛋白). 该蛋白能诱导产生体液免疫和细胞毒性T细胞(CTL)的形成进而诱导强烈的免疫反应. 由于CTL能识别不同的抗原表位, 利于克服病毒的免疫突变, 因此, DNA疫苗能打破HBsAg的转基因动物对HBsAg的免疫耐受, 并克服各自免疫的局限性. 该疫苗引起明显增强的脾细胞IL-12及 γ -干扰素反应, 诱导更强的CD8+CTL反应及引起比单纯应用rHBV免疫有更高的免疫保护作用^[13]. 该疫苗具有多样化的接种途径如皮内、皮下、肌内、基因枪注射技术、口服和喷雾接种. 如能解决多个抗原同时表达造成免疫反应彼此干扰、引起肝组织免疫损伤及干扰宿主细胞基因正常功能等问题, 则该疫苗将有广阔的免疫和治疗前景.

1.8 其他疫苗 (1)肺炎球菌多糖蛋白(PncPS)结合HBV疫苗^[14], 诱导机体产生抗疫苗血清型IgG浓度反应更明显, 具良好的免疫原性. (2)重组腺病毒载体HBV疫苗(可用作治疗), 可用于黏膜接

■创新盘点

本文较系统地讨论了HBV疫苗的种类及其免疫原性和安全性, 介绍了新型rHBV疫苗优点和不足, 便于读者了解和掌握.

■应用要点

本文将帮助读者比较系统的了解不同种类HBV疫苗的免疫特点,不同类型疫苗最适接种人群及年龄和最佳应用剂量.

种,应用剂量小,诱导小鼠产生特异性抗体和细胞免疫反应均高于皮下注射者^[15]. (3)口服或食用DNA HBV疫苗前已述及,为利用转基因植物生产的食用HBV疫苗,已部分完成了应用于人的临床实验.口服疫苗避免针刺,应用方便且安全. (4)DC疫苗属治疗性疫苗,用于慢性HB可行而有效,皮下注射后能有效抑制HBV复制,降低HBV DNA载量,清除HBeAg,改善肝功能;与拉米夫定联用可更有效清除HBV.此外DC疫苗对其他感染性疾病和肿瘤亦有良好的疗效. (5)一些学者应用脂质体作为佐剂制成的HBV疫苗,亦可引起很强的免疫反应.粒细胞-巨嗜细胞集落刺激因子及胸腺因子 $\alpha 1$ 作为HBV疫苗的佐剂亦具有提高免疫应答的作用^[16].硫柳汞作为杀菌防腐剂用于注射剂疫苗已多年,其含汞量较高.我国学者采用低浓度硫柳汞,即由目前的50 mg/L降至1-2 mg/L,其杀菌效力仍能满足需求,且符合美、英等国药典对添加剂注射液抗微生物效力的要求^[17].

2 rHBV疫苗的免疫原性和安全性

2.1 rHBV疫苗的免疫原性 HBsAg是由100个单位多肽组成的蛋白.基因重组的HBsAg据其不同种类含糖基化比例不同,含糖基化比例越少的HBsAg与mAB结合的表位密度越高.动物实验表明,血源疫苗含抗原蛋白最多,其抗原性最强,CHO次之,酵母疫苗又次之.因此,CHO疫苗诱导机体产生抗体量要高于甲基营养型酵母疫苗,后者高于酵母疫苗.目前,国内外所生产的rHBV疫苗的免疫原性大体接近^[18],接种后抗-HBs阳转率不同报道差异较大.对新生儿接种rHBV疫苗后抗-HBs阳转率酵母疫苗平均为90%^[19],汉逊酵母疫苗为99.9%,CHO疫苗高于93%.对幼儿及儿童,酵母疫苗为99%^[20],汉逊酵母疫苗为98.3%-100%,CHO疫苗为99%.对HBsAg阳性母亲所生婴儿的保护率,酵母疫苗在60%以上,CHO疫苗在95%-99%.对新生儿及儿童,抗-HBs阳转率排序大体为:汉逊酵母疫苗优于CHO疫苗优于酵母疫苗,地鼠疫苗亦优于酵母疫苗.对HBsAg阳性母亲所生子女保护率的排序大体为:汉逊酵母疫苗优于CHO疫苗优于血源疫苗^[21],略优于酵母疫苗,酵母疫苗对儿童抗-HBs阳转率要高于成人.对常规接种后无或弱反应者,新型rHBV疫苗如Hepacare疫苗、添加佐剂的寡核苷酸疫苗、HB-AS04疫苗可明显提高反应性.我国生产的第3代CHO疫苗(含

Pre-S, S1/S2)经多种质量和安全考察,完全达到世界卫生组织(WHO)和欧洲药典的标准^[22].此外,HBV疫苗的效果与剂量等有关,WHO推荐20 μ g/针较为合适,剂量太小,诱导抗体低,尤高危人群如HBsAg阳性母亲的子女,对此类人群接种宜用等于或高于20 μ g/针及增加接种次数,缩短间隔时间^[2].

2.2 HBV疫苗的安全性 HBV疫苗的安全性是政府部门、生产厂家、应用单位和接种者所共同关心的问题,各国对疫苗的质量和安全性要求特别严格.有些国家或地区建立了疫苗副反应及疫苗引起的结节性多动脉炎等报告系统,用以监测和评估疫苗的副反应^[23-24].自rHBV疫苗取代血源疫苗以来,即未再见到接种rHBV疫苗引起HB的病例报道.rHBV疫苗的安全性已经多年的实践证实和世界所公认^[25].除卫生预防部门的统计资料外,美国一份国家免疫调查显示,接种HBV疫苗者中93%认为安全,6%未表态,仅1%的人认为不安全.所有接种疫苗儿童的父母均认为安全^[26].由于接种部位、操作及个体反应的不同,有部分人接种后出现一些不良反应.针刺部位反应主要有痛、红、胀、肿、痒,一般较轻,日余即可消失,无需处理.偶有引起针刺点感染的报道^[27],与操作本身及接种后局部细菌感染有关,而非HBV疫苗所致.局部反应中,皮下注射较肌肉注射出现频率为高,症状亦相对明显些;加佐剂(如AS04)的疫苗不良反应较普通疫苗出现频率高且重^[6-7],普通rHBV疫苗的不良反应发生率一般不超过2.5%,全身反应发生较少,主要有发热^[28],嗜睡、不适,发生率0.2%-0.25%^[29].此外,尚有远期(大于1 wk)出现的少见严重病症如格林-巴综合征^[30]等. Pennesi *et al*^[31]报道1例12岁女童于接种HBV疫苗后发生肾小球肾炎,肾活检免疫组化检查发现肾组织存在HBsAg,经用血管紧张素转换酶抑制剂等治疗3 a方缓解.几内亚比绍首都基民1996-1997年出现的876名接种了rHBV疫苗的儿童中,7月龄死亡率高于1-7 mo和8-12 mo者,尤以女童多见.认为在高死亡区,HBV疫苗可能影响儿童使之易受感染^[32].但此乃推测,尚不足为据.鉴于实行接种HBV疫苗后可使90%以上人获得保护的巨大益处,故少而轻的副反应不影响免疫计划的实施和HBV疫苗的应用.

另外,近年来国内外不少学者或机构采用HBV疫苗联合甲肝或其他(如白喉、炭疽、百日咳、脊髓灰质炎疫苗、流感疫苗,麻疹-腮腺炎

-水痘疫苗)疫苗同时接种收到满意效果^[33-35], 联合接种后各疫苗均产生相应的特异性抗各自抗原的抗体。对HBV疫苗而言, 接种后无论是抗体转换率还是GMT均不低于甚至略高于单独接种rHBV疫苗者。因此, 联合rHBV和其他疫苗免疫不失为一省时省力的方法, 值得推广。

3 参考文献

- Maayan-Metzger A, Kedem-Friedrich P, Kuint J. To vaccinate or not to vaccinate-that is the question: why are some mothers opposed to giving their infants hepatitis B vaccine? *Vaccine* 2005; 23: 1941-1948
- 李河民, 梁争论, 张华远. 关于乙型肝炎疫苗免疫原性的评价. *中华流行病学杂志* 2004; 25: 378-381
- Das K, Gupta RK, Kumar V, Kar P. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1132-1134
- 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
- Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, Thoelen S. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002; 20: 3644-3649
- Levie K, Gjørup I, Skinhoj P, Stoffel M. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 610-614
- Elias F, Flo J, Rodriguez JM, De Nichilo A, Lopez RA, Zorzopulos J, Nagle C, Lahoz M, Montaner A. PyNTTTTGT prototype oligonucleotide IMT504 is a potent adjuvant for the recombinant hepatitis B vaccine that enhances the Th1 response. *Vaccine* 2005; 23: 3597-3603
- 吴晓娟, 赵大鹏, 冷梅, 刘丹, 戚凤春, 汪春义, 王佳凤, 岳丹, 王华, 齐影, 付学奇. CpG-ODN对乙肝核酸疫苗及重组疫苗免疫效果的影响. *中国生物制品学杂志* 2005; 18: 232-235
- 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
- Hu WG, Wei J, Xia HC, Yang XX, Li F, Li GD, Wang Y, Zhang JC. Identification of the immunogenic domains in HBsAg preS1 region using overlapping preS1 fragment fusion proteins. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2088-2094
- Emir S, Buyukpamuk M, Akyuz C, Kutluk T, Guler E, Caglar K. The comparison of antibody response to different hepatitis B vaccines with and without pre-S2 antigen in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 227-233
- Joshi N, Kumar A, Raghu MB, Bhav S, Arulprakash R, Bhusari P, Rao R. Immunogenicity and safety of hepatitis B vaccine (Shanvac-B) using a novel pre-filled single use injection device Uniject in Indian subjects. *Indian J Med Sci* 2004; 58: 472-477
- Xiao-wen H, Shu-han S, Zhen-lin H, Jun L, Lei J, Feng-juan Z, Ya-nan Z, Ying-jun G. Augmented humoral and cellular immune responses of a hepatitis B DNA vaccine encoding HBsAg by protein boosting. *Vaccine* 2005; 23: 1649-1656
- Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P, Poolman J, Kilpi T, Kayhty H. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1008-1014
- 周建勋, 邢来田, 韩金祥, 张凤丽, 李焱, 岳盈盈, 刘菊华, 李妍, 孟红. 重组腺病毒载体乙肝疫苗的免疫学研究. *中国微生物学杂志* 2004; 16: 336-337
- Kim MJ, Nafziger AN, Harro CD, Keyserling HL, Ramsey KM, Drusano GL, Bertino JS Jr. Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine* 2003; 21: 1174-1179
- 张岚, 汪恩浩, 朱征宇, 郑礼群, 王军. 降低乙型肝炎疫苗中硫柳汞浓度的研究. *中国生物制品学杂志* 2004; 17: 300-302
- Trama A, Walker D, Fox-Rushby J. Introducing hepatitis B virus vaccine into the Expanded Programme on Immunization in Bangladesh: a proposed method to evaluate whether the existing infrastructure has the capacity. *J Health Popul Nutr* 2005; 23: 25-33
- 崇雨田, 罗瑞虹, 谷进, 赵志新, 李建国, 姚集鲁. 广东新生儿接种重组乙型肝炎疫苗的免疫效果. *中山大学学报·医学科学版* 2005; 26: 92-94
- 黄瑛, 谢谨, 杨永锐. 幼儿820例乙型肝炎疫苗免疫应答的分析. *临床肝胆病杂志* 2005; 21: 49-50
- 梁争论, 李河民, 荆庆, 李艳萍, 王佑春, 时景璞, 赵桂珍, 尹爱红, 杨超美, 张华远. 国产重组(CHO细胞)乙型肝炎疫苗抗体反应和母婴传播阻断效果研究. *中国计划免疫* 2003; 9: 317-320
- 范秀媛, 孔德清, 张茂金. 重组乙型肝炎疫苗(CHO细胞)及其应用. *中国计划免疫* 2005; 11: 234-237
- Begier EM, Langford CA, Sneller MC, Wise RP, Ball R. Polyarteritis nodosa reports to the vaccine adverse event reporting system (VAERS): implications for assessment of suspected vaccine-provoked vasculitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2181-2188
- Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccination safety. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 370-374
- Rendi-Wagner P, Wiedermann G, Stemberger H, Kollaritsch H. New vaccination strategies for low- and non-responders to hepatitis B vaccine. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 175-180
- Allred NJ, Shaw KM, Santibanez TA, Rickert DL, Santoli JM. Parental vaccine safety concerns: results from the National Immunization Survey, 2001-2002. *Am J Prev Med* 2005; 28: 221-224
- Heijtkink RA, Bergen P, Melber K, Janowicz ZA, Osterhaus AD. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) derived from yeast cells (*Hansenula polymorpha*) used to establish an influence of antigenic subtype (adw2, adr, ayw3) in measuring the immune response after vaccination. *Vaccine* 2002; 20: 2191-2196
- 梁争论, 李艳萍, 荆庆, 吴小音, 李荣成, 王建峰, 杨继业, 钟熙, 任玲君, 李河民, 张华远. 一种新型重组(汉逊酵母)乙型肝炎疫苗人体安全性和免疫效果考核. *中国计划免疫* 2004; 10: 193-197
- Zhao YL, Chen YG, Li J, Han GX, Tian C, Liang JL, Li G, Wang ZG, Zhu YG, Tian ZN, Zhang HY, Wan

同行评价

本文对目前国内已经和正在研制的HBV疫苗的种类、免疫原性、安全性作一讨论, 具有一定的指导意义。

- ZJ, Liang ZL, Bi SL. Safety and immunogenicity of Bilive combined hepatitis A and B vaccine. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25: 470-473
- 30 Khamaisi M, Shoenfeld Y, Orbach H. Guillain-Barre syndrome following hepatitis B vaccination. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 767-770
- 31 Pennesi M, Torre G, Del Santo M, Sonzogni A. Glomerulonephritis after recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 172-173
- 32 Garly ML, Jensen H, Martins CL, Bale C, Balde MA, Lisse IM, Aaby P. Hepatitis B vaccination associated with higher female than male mortality in Guinea-bissau: an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1086-1092
- 33 Usonis V, Meriste S, Bakasenas V, Lutsar I, Collard F, Stoffel M, Tornieporth N. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-mumps-rubella or a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in infants aged 12-18 months. *Vaccine* 2005; 23: 2602-2606
- 34 Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 685-692
- 35 Rieger MA, Hofmann F, Michaelis M. Simultaneous vaccination against hepatitis A and B: results of an open, randomized study from the occupational health point of view. *Int J Occup Med Environ Health* 2004; 17: 379-391

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

全国消化系疾病的诊疗进展学习班通知

本刊讯 由福建医科大学附属协和医院承办的国家级继续医学教育项目《消化系疾病的诊疗进展》将于2006-10-14/18在福建省武夷山市举行, 学习班授予 I 类继续教育学分11分, 欢迎全国消化系病专业中高级医务人员报名参加。

联系人: 陈运新, xinxingge75@sohu.com, 0591-83357896转8482.

地址: 福建省福州市新权路29号福建医科大学附属协和医院, 邮编: 350001.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者. (世界胃肠病学杂志社2006-09-08)