

影响乙肝疫苗免疫效果的因素

陈仕珠, 韩永战

陈仕珠, 韩永战, 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

影响乙型肝炎病毒(HBV)疫苗免疫的因素很多, 政府和民众对乙型肝炎(乙肝, HB)了解和认识程度、经济等状况、有关行政部门的重视程度和管理力度决定是否推行HBV疫苗免疫接种; 接种者的年龄及个体差异、用药情况、疫苗的种类、接种方案、接种方法和剂量、是否辅用佐剂等对接种后能否尽早产生保护性抗-HBs均有不同程度的直接影响. 对不同人群、不同个体应采用不同的接种方案和剂量, 必要时应用佐剂或免疫调节剂.

关键词: HBV疫苗; 免疫接种; 乙型肝炎; 佐剂

陈仕珠, 韩永战. 影响乙肝疫苗免疫效果的因素. 世界华人消化杂志 2006;14(27):2701-2707

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2701.asp>

0 引言

虽然绝大多数人(不分种族)对血源或基因重组乙型肝炎病毒(HBV)疫苗有很好的应答反应, 但不同人群反应并不均一, 而呈多样性, 有反应强弱和无反应之异. 对完成全程接种后产生高水平(>100 IU/L, 国内为>10 IU/L)抗-HBs者称有保护反应, 对产生抗-HBs滴度在10-100 IU/L(国内为>2.1-10 IU/L)者称弱反应, 对产生低滴度(<10 IU/L, 国内为<2.1 IU/L)抗-HBs者则称无反应^[1]. 后两者不能或不能长期有效保护机体不被HBV感染, 显然不是人们接种HBV疫苗的初衷. 出现上述情况的原因复杂, 影响因素众多. 为此, 我们集中讨论乙型肝炎(HB)免疫和HBV疫苗接种后血清抗-HBs阳转及其滴度的影响因素.

1 疫苗因素

1.1 疫苗种类 我国自1996年以来所应用的基因工程HBV疫苗主要有酵母疫苗、甲基营养汉逊

酵母疫苗及仓鼠卵细胞(CHO)表达的3种HBV疫苗. 总体而言, 用同样的剂量按相同的程序接种同样的群体, 其免疫效果多无统计学差别^[2]. 但对不同人群不同疫苗则有差异. 对HB母婴阻断率国产HBV酵母疫苗(与国外酵母疫苗类似)平均达90% (85%-96%). 但酵母疫苗用于成人诱导抗-HBs的应答率较低. 血源HBV疫苗对诱导体外T细胞增殖反应(20 d后)较为明显, 而CHO HBV疫苗对诱导B淋巴细胞增殖作用较强^[3]. CHO HBV疫苗接种后抗-HBs阳转率和几何平均滴度(GMT)均较酵母疫苗为高^[4]. 中华地鼠卵巢细胞基因重组乙肝病毒(rHBV)疫苗不论是抗体阳转率还是抗体滴度(保护率)都相对优于酵母HBV疫苗^[5], 重组酵母来源试剂检测抗-HBs的阳转率比血源来源试剂检测可提高近10%^[6]. 汉逊酵母疫苗对6-9岁儿童的免疫效果较普通酵母疫苗为佳, 抗-HBs阳转率达98.25%-100%, GMT可高达数千IU/L. 我国长春生物制品研究所应用CpG-寡聚脱氧核苷酸(CpG-ODN)与不同剂量HBV疫苗配伍分别免疫小鼠后抗-HBs阳转率及抗-HBs水平分别较单用核酸疫苗的对照组高3倍和2倍. 而CpG和rHBV疫苗配伍免疫后抗-HBs阳转率和阳转时间均高于和早于CpG与核酸疫苗组. 加入CpG-ODN后, 即使rHBV疫苗用量减少3倍, 其诱导抗-HBs阳转率和水平亦无改变^[7]. CpG-ODN的应用将使更经济、高效的HB免疫成为可能.

1.2 疫苗佐剂 为提高免疫效果, 目前国内外所生产的rHBV疫苗已加入了佐剂. 这里所说的佐剂主要指需额外加用的较一般佐剂有更大的增强机体免疫应答作用和有免疫激动或调节作用的制剂. 寡脱氧核苷酸(ODNs)可激活B细胞, 使之增殖并分泌抗体, 刺激灵长类浆细胞样树突状细胞的分子表达. 动物实验和人体试用均表明, 将ODN作为rHBV疫苗佐剂接种后抗体(IgG)明显增加, 以与Th1相关的IgG2b亚群为著. ODNs作为rHBV疫苗佐剂被认为具有良好的前景^[8-9]. Boland *et al*^[10]应用3'-单磷酸脂A(AS04)作为佐剂对≥15岁健康受试者按mo 0, 6. 接种rHBV疫苗

■背景资料

乙肝免疫是否成功影响因素众多. 客观因素有社会各层人员对乙肝免疫的认识水平、经济状况、政府的宣传督导、财政支持及推行力度. 实施者尽力程度, 这些因素决定是否实施免疫; 个体因素包括性别、年龄、不同群体、健康状况、疫苗种类、接种方案、接种剂量、接种方法等则决定免疫是否成功. 掌握有关影响因素即可实现接种的群体化或个体化, 使不同群体获得成功免疫.

■应用要点

本文较全面概述了影响乙肝免疫的因素及克服不利因素的相关对策,帮助读者针对具体人群、具体情况选用适合该人群的最佳接种方案,以提高我国国民乙肝免疫的成功率和覆盖率。

(对照组按mo 0, 1, 6)后,应用AS04组诱导血清保护率为100%, GMT较对照组高两倍。美中不足的是AS04 rHBV疫苗注射部位痛、红、胀等症状出现率较普通rHBV疫苗为高^[11]。对标准rHBV疫苗接种后无反应的20-60岁成人,接种HBsAg-AS04后在各时间点抗-HBs阳转率及GMT均显著高于普通(标准)rHBV疫苗(98% vs 68%)^[12]。rHBV疫苗佐剂的研制和应用越来越深入和广泛,其进一步完善后将为那些无和弱反应者提供保护的机会。

1.3 与其他疫苗联合 近年来人们试将rHBV疫苗与甲肝疫苗、甚至与白喉、鼠疫、百日咳、脊髓灰质炎、流感(乙型)等病原体疫苗联合接种,其效果与单独接种rHBV疫苗者相当^[13-14],而接种程序上显然更方便。Rieger *et al*^[15]研究发现,将甲、乙肝病毒疫苗联合接种后,无论是有效抗-HBs保护率还是GMT均显著高于单独接种rHBV疫苗组。其他有关联合甲、乙肝病毒疫苗或HBV与其他疫苗联合接种资料几均表明,联合接种后各自均表现出很好的免疫原性和反应原性,抗-HBs阳性率及GMT在各时间点上与单独接种均无明显差异^[14,16-17],仅轻度不良反应出现率稍高于单独HBV疫苗接种者^[18]。

2 个体因素

2.1 年龄和性别 年龄对接种HBV疫苗后抗-HBs产生及其滴度的影响各家报道不一。一般来说,在接种剂量相当、部位及接种方法和程序相同的条件下,成人随年龄增加对HBV疫苗的反应性渐减弱,无反应的危险性增加^[19]。Joshi *et al*^[20]观察62例成人和62例婴儿接种HBV疫苗后保护性抗-HBs阳性率成人略低于婴儿(96.4% vs 100%)。巴西的一份双盲、多中心研究表明,抗-HBs阳转率婴儿为93.7%, 1-10岁为100%, 11-19岁为95.1%, 20-30岁成人为91.8%, 31-40岁为79.8%; GMT亦随年龄增加而递减^[21]。>50岁人群抗-HBs阳转率仅为75.3%,甚至更低^[22],其中弱反应者占32.4%^[23]。新生儿或幼儿接种HBV疫苗后抗-HBs阳转率在98%-100%,大学生为96%-98%,亦略低于新生儿或幼儿^[24]。而40岁以上人群对HBV疫苗的反应率则明显降低,为76%-85%^[23,25]。性别对HBV疫苗的应答率及抗-HBs GMT无明显差异,但大多数文献肯定HBV感染有性别差异,即男性HBV感染率高于女性,而女性对疫苗的反应性似高于男性,具体尚待确定。

2.2 免疫因素 对HBV疫苗的免疫应答涉及体内细胞及体液免疫状况。健康成人按常规接种标准剂量HBV疫苗后不产生抗-HBs者可能与HBsAg特异性T淋巴细胞(TC)功能缺陷或受损有关。Soroosh *et al*^[26]研究发现,对rHBV疫苗无反应者外周血CD4⁺TC的可变区(BV)5Ss-3基因家族显著异常,而且个体表现出过度表达TC受体BV基因。认为TC对HBsAg反应一般来说是缺少克隆和涉及多BV家族。超表达TC受体β链的可变性基因及CDR3对HBsAg反应为主体依赖性。对rHBV疫苗无反应者HBsAg特异性细胞反应(PBMC增殖, Th1, Th2, TGFβ, Th细胞活性分子)差,整个TC失能。TC反应异常可能是早期激活不良的结果^[27]。慢性HB患者Th1和Th2应答失衡,以Th2应答占优势,接种rHBV疫苗后Th2应答更强,表现为IL-4水平显著增高,而γ-干扰素水平无变化。进一步研究提示,对rHBV疫苗无应答的健康新生儿Th1和Th2细胞分泌分裂素不当^[28]。应用佐剂ODN疫苗后,与Th1相关的抗-HBs IgG2b亚群显著增加。提示ODN佐剂可提升Th1对HBV疫苗应答的活性。此外,能提高Th1活性的尚有胸腺因子α1等。HBsAg阳性母亲所生子女HB免疫失败的重要原因为其单核细胞培养液中IL-2明显低于HBsAg阴性者,外周血单核细胞内HBV DNA阳性率亦显著高于HBsAg阴性者^[23]。因此,长期以来,特异性TC免疫功能下降被认为是持续性HBV感染的中心机制。近年来对转基因鼠的研究表明,单核细胞衍生的树突状细胞(DC)在其中起重要作用。慢性HB患者DC与TC间相互作用受损,尤其是HBV复制活跃者,表现为: (1)DC对HBsAg反应时不能增加人白细胞抗原(HLA) II及B7的表达和IL-12的分泌; (2)缺乏引导T细胞对HBsAg的增殖反应; (3)不能激活TC产生细胞分裂素; (4)特异性细胞毒TC缺失。由于DC是体内重要的抗原递呈细胞,因此推断,其功能状态对接种HBV疫苗后能否产生保护性抗体非常重要^[29]。有明确免疫性疾病患者对rHBV疫苗反应低下这里不再赘述。不同个体对rHBV疫苗的免疫反应有异已被公认。慢性肾病血液透析患者中40%-50%接种后无反应^[30],有反应者仅57%。晚期肾病患者对rHBV疫苗的反应率明显降低^[31],且不受移植的影响^[32]。患者年龄越大、透析时间越长及并糖尿病者对rHBV疫苗的反应越差,充分透析后可改善对rHBV疫苗的反应^[1]。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)受试者

按mo 0, 1, 6方案接种rHBV疫苗后有效抗-HBs阳转率仅39%, 无论是皮内或三角肌注射均不能提高抗-HBs阳转率. 血吸虫病患者亦对rHBV疫苗反应低下^[33]. 此外, 不同心理状况对rHBV疫苗的应答亦有一定影响. Burns *et al*^[34]研究了接种rHBV疫苗前有心理创伤(应激、对抗等)事件经历的260名医学生对接种标准rHBV疫苗的反应发现, 有创伤等经历者接种后抗体产生滴度<10 IU/L者较无创伤经历者高2倍以上, 并为影响机体免疫应答反应的独立因素. 认为免疫系统对心理状态变化非常敏感, 过度紧张(应激、激烈竞争)对抗-HBs的产生有一连续的影响.

2.3 HLA 在同一群体不同个体按同一方案应用同类型相同剂量疫苗后有约5%-20%的成人无应答. 对无应答的原因近年来不少学者作了大量研究, 除此前已提到的个体免疫功能异常外, 研究较多的和比较明确的即为HLA. Das *et al*^[35]研究发现HLA亚型1, B15, B40, A10和DR2在无反应人群中增加, 而在反应者则以HLA-ALL, C3, DR10, DR51类型为多见. 我国南方汉族人群HB免疫无/弱应答与HLA相关, HLA-DRB1-02与该人群对HBV疫苗中、强应答相关^[36]. 有人认为虽然引起无/低应答的原因众多, 但HLA系统可能起主要作用^[37]. 此外, 国人中与HBV疫苗接种不应答密切相关的组织相关性复合体单体型为DR4, 1122-DR53-DQ84. 无应答与特异的组织相关性复合体等位基因单体型关系密切. 在基因因素中, HLA和细胞分裂素基因多型性为对rHBV疫苗反应有关的独立因素^[38]. 对无应答者再次接种HBV疫苗后部分人可产生抗-HBs, 但通常GMT较低, 衰减较快, 有效保护时间持续较短, 远期效果尚不确定.

2.4 对HB的认识 目前世界不同国家和地区HB免疫的水平差异较大, 除外经济原因, 从政府到民众对HB免疫重要和必要性的认识水平存在不同程度的不足影响着HB免疫计划的实施. 据世界卫生组织(WHO)规划, 所有国家于20世纪末都要将HB免疫纳入婴儿和儿童的免疫计划, 至21世纪前50 a在全球范围内控制HB^[39]. 截止2001-06, 全球仅有124个国家的婴儿和儿童接受了WHO的接种方案. 2000年末, WHO欧洲区的51个国家中41个国家实施了常规HB免疫. 其他10个国家尚未实行WHO计划. 我国于2002年将HB免疫纳入新生儿计划免疫. 这些举措主要是在体现政府的认识和重视程度, 根据我国建

国后前20 a的免疫经验, 在推行HB免疫及其计划的实施上政府的行为起主要作用. 民众对接种HBV疫苗的接受程度受教育和经济状况的影响. 总的来说, 受教育水平高者对HB及其免疫的了解和接受接种的比例较高. 亦有些受教育和经济水平较高的母亲, 对HBV疫苗等知识的掌握较多, 但因顾虑太多反而不愿让其婴儿接受接种HBV疫苗. 相反, 一些对接种HBV疫苗知识了解相对较少的母亲反而愿意让其婴儿接种. 接受HB免疫的直接因素除政府宣传推动外, 包括来自医师和护士的劝说及免费接种好处等信息^[40]的影响. 国内自愿接种HBV疫苗的人群中36.5%人并不知道HB的传播途径, 前来接种者以受朋友、医务人员动员或周边有人患HB或HBV携带的影响为多. 此外, 按mo 0, 1, 6方案接种者中有超过1/3的人因种种原因未完成全程接种, 因此, 推广快程序接种方案势在必行.

3 其他因素

3.1 免疫制剂 一般认为, 免疫抑制剂能透过胎盘进入胎儿循环并影响胎儿免疫系统进而影响对rHBV疫苗的免疫应答. Cimaz *et al*^[32]观察了因免疫性疾病应用免疫抑制剂的母亲所生9例婴儿对rHBV疫苗的反应, 另14例患结缔组织病未用免疫抑制剂的母亲所生婴儿为对照. 结果2组(1-17 mo)婴儿在全血细胞计数、免疫球蛋白及其亚类、淋巴细胞亚群、对rHBV疫苗的反应、自身抗体均无差异. Kasapcopur *et al*^[41]对应用强的松治疗的39例幼年特发性关节炎(JIA)患儿按标准方案接种rHBV疫苗后38例产生抗-HBs, 除水平稍低外余与正常儿童无异. 认为JIA患儿接种rHBV疫苗不受强的松影响. 左旋咪唑的免疫调节作用已被证实. 左旋咪唑有刺激抑制性T细胞活性和B淋巴细胞功能, 在免疫抑制的患者有贮存延迟超敏反应的作用. 慢性肾病患者每次透析时予80 mg左旋咪唑, 共4 mo, 再予40 μg rHBV疫苗按mo 0, 1, 6方案接种后82%的患者产生保护性抗-HBs. 对此前接种rHBV疫苗无反应者, 于接种同时应用左旋咪唑后77.8%产生抗-HBs, 而未用左旋咪唑的患者仅15%产生抗-HBs^[30]. 因此, 左旋咪唑明显改善免疫反应低下的肾病患者HB免疫效果的作用, 对其他免疫功能低下的人群(如免疫性疾病、应用免疫抑制剂、发育障碍等患者)的HB免疫亦可能有益. 由于HB患者存在免疫功能异常^[1,42], 左旋咪唑

■同行评价

本文内容丰富, 对临床有重要的参考价值, 对新型的乙肝疫苗的研究进展也做了较系统、较深入的分析.

增强HB患者对HBV疫苗的应答能力与其增加CD3, CD4和CD4/CD8比值水平从而增强患者的免疫功能有关^[43]。此外, 国内外学者伍用免疫调节剂胸腺因子 $\alpha 1$ 等亦收到较好效果。

3.2 接种方法、程序和剂量 WHO推荐的标准程序/方案即mo 0, 1, 6方案为目前全球HBV疫苗免疫应用最早因而也是最广泛的方案。但由于该接种程序间隔时间长、抗-HBs出现晚等缺点, 近年来, 针对不同人群如高危人群的HB免疫不少国家和地区采用不同方案。主要有mo 0, 1, 4^[44]; mo 0, 1, 3; mo 0, 1, 2; d 0, 7, 21方案及不同程序的4针方案。较之mo 0, 1, 6方案, mo 0, 1, 3和mo 0, 1, 2方案接种后抗-HBs阳转率出现早, 于接种第1针后3-4 mo抗-HBs阳转率即达最高, GMT达峰值^[37,45-46]。其中d 0, 7, 21方案较之其他方案抗-HBs阳转出现更早, GMT达峰值更快^[16,25]。13 mo后其抗-HBs水平与对照组接近。对需紧急免疫的高危人群和近期将执行特殊任务的军人或武警团体及既往按标准方案接种无反应者, 可采用更快捷的免疫方案, 即d 0, 7, 14方案接种HBV疫苗(20 μ g/针), 首针后1 mo儿童抗-HBs阳性率99.7%, 青年成人97.8%, 50岁以上成人达93.3%; 1 mo后GMT即达高峰, 明显早于和快于应用标准方案的对照组。未完成全程接种率比mo 0, 1, 6方案低近10倍。其抗-HBs衰减与mo 0, 1, 2等方案一样较mo 0, 1, 6方案出现稍早, 在时间上与两者程序的时间差基本一致, 随访36 mo抗-HBs阳性率及GMT与mo 0, 1, 6方案比较差异并不显著^[22]。d 0, 7, 21及d 0, 7, 14方案因操作简便, 易于完成全程接种而提高HBV疫苗免疫覆盖率和成功率。对交通不便、医疗条件落后偏远贫困山区新生儿HBV疫苗首针及时接种是难题之一。有学者用自毁型注射器、瓶装疫苗冷链外使用及Uniject预充式HBV疫苗冷链外使用, 不仅提高了HBV疫苗全程接种率, 而且首针及时接种率由7.5%提高到68.3%和81.3%。该策略对于在家出生的儿童, 首针及时接种率从7.3%提高到68.3%。血清学调查证明, 抗体阳转率达90%以上, 有89%以上的儿童产生了达保护水平(≥ 10 IU/L)的抗-HBs, 抗-HBs GMT在65-89 IU/L之间。实行HBV疫苗的冷链外存放、使用, 是在交通不便、住院分娩率低的边远贫困山区提高HBV疫苗首针及时接种率的有效策略之一, 尤其方便在家出生儿童。而HBV疫苗在冷链外存放、使用也是安全有效的^[47]。对于接种

次数, 标准方案为3针, 效果优于2针^[48], 而4针优于3针。但对绝大多数人来说, 3针即足以使机体产生保护性抗-HBs, 故无必要接种4针; 对弱或无反应者可接种4针。

对于HBV疫苗的剂量及接种方法, 标准方案推荐为每针20 μ g, 该剂量的免疫效果已得到充分肯定。近年来, 出于经济和获取疫苗难度等方面的考虑, 不少作者及疫苗生产厂家研究、介绍并推荐接种低剂量HBV疫苗及其免疫效果。Das *et al*^[49]比较了20 μ g(三角肌注射)和2 μ g(皮内注射)均按mo 0, 1, 6方案完成接种后1 mo, 两种剂量受试者均获抗-HBs阳性, 但GMT前者显著高于后者。1 a后两者抗-HBs虽仍均阳性, 但后者GMT下降显著。低剂量疫苗的优点为经济, 适合因受经济制约的国家和地区HB免疫; 但明显不足的是GMT低, 保护时间短。关于接种方法, 经典方法为三角肌内注射。Kyi *et al*^[50]采用皮下注射标准剂量1/7的HBV疫苗按mo 0, 1, 2方案接种后抗-HBs阳性率为93.6%, 与20 μ g三角肌内注射接近。而Ghabouli *et al*^[51]比较了皮内注射4 μ g和三角肌注射20 μ g(均按mo 0, 1, 6方案)HBV疫苗的免疫效果, 结果两者在血清保护率和GMT均接近。Poirriez *et al*^[52]认为1.5-2.5 μ g HBV疫苗皮下注射对成人和儿童均适用, 而20 μ g则更适用于低或无反应的高危人群。当疫苗费用成为群体接种的制约因素时, 低剂量HBV疫苗不失为一省钱省苗的选择。国内学者应用5 μ g和10 μ g按mo 0, 1, 2方案接种后1 mo抗-HBs阳转率和GMT两者分别为72%及59.5 IU/L和89%及106.8 IU/L。提示GMT与疫苗剂量相关^[46]。对疫苗的剂量与抗-HBs阳转率和GMT的关系现已基本形成共识, 即疫苗的剂量大, 抗-HBs GMT亦高, 维持时间亦长。皮下接种因剂量小, 即便抗-HBs阳转率与20 μ g者接近, 但GMT较低, 维持保护时间短^[53]。皮下注射的另一缺点是局部针刺反应(疼痛、肿胀等不适)较三角肌者多见。因注射引起局部感染而影响免疫效果者亦偶有报道, 而因惧怕针刺未免疫或未完成全程免疫者(73%)则大有人在^[54], 这些人的免疫效果可想而知。故如无疫苗缺乏或其他制约因素, 不推荐低剂量皮下注射。Banatvala *et al*^[55]对儿童和成人接种后长期随访发现, 接种后数年那些低或无反应者罕见出现HBsAg, 即便出现, 亦是暂时的: 即便是低水平或查不出抗-HBs者亦存在对疫苗的免疫记忆。

3.3 地区和经济差异 由HB引起的人类健康和经济问题为全球性问题。反之, 经济和自然条件问题又是影响HBV感染和HB免疫的重要因素。在发展中国家的贫困地区, 全程及时接种(尤第2针)率相对发达国家及较富裕的地区明显为低。这些因素虽不是接种本身, 但对整个人类来说, 却是更大的影响因素。HBV疫苗接种率受经济条件影响为全球共性问题。有调查显示, 有保险的家庭接种HBV疫苗者较无保险者更多^[44]。我国不少地区存在城乡、经济发达和经济较落后(尤贫困山区)地区间HBV疫苗免疫的差别。山东省曲阜市高一新生住校学生中市直学生HBsAg阳性率为1.79%, 来自农村的学生HBsAg阳性率为3.58%^[56]。广西、云南等地部分地区新生儿、儿童及其他人群HBV疫苗接种率更低, 反之HBV感染率则明显高于城市和经济等条件较好的地区。在边远山区, 首针及时接种率仅7.5%, 明显低于城市和经济较发达的地区。对于山区住院分娩的儿童, 首针及时接种率只有7.3%, 亦明显低于城市和经济较发达的地区^[56]。

总之, 影响HB免疫及免疫过程和免疫后效果的因素较多。社会及民众对HB免疫的认识水平、经济状况、政府的宣传动员及经费支持、卫生防疫部门的重视程度和管理力度及有关工作人员是否尽职尽责决定了是否能及时实行或接受免疫: 疫苗的种类、剂量、佐剂的应用, 接受免疫者的个体差异、身体免疫状况, 年龄、接种方案、是否加强免疫等则对免疫后抗-HBs产生和GMT及维持保护的时间均以不同方式和不同程度地影响HB免疫和免疫效果。

4 参考文献

- 1 Kovacic V, Sain M, Vukman V. Does efficient haemodialysis improve the response to hepatitis B virus vaccination? *Lijec Vjesn* 2004; 126: 133-137
- 2 Tregnaighi M, Ussher J, Baudagna AM, Calvari M, Grana G. Comparison of two recombinant hepatitis B vaccines and their interchangeability in Argentine infants. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15: 35-40
- 3 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
- 4 Li RC, Yang JY, Gong J, Li YP, Huang ZN, Fang KX, Xu ZY, Liu CB, Zhao K, Zhuang H. Efficacy of hepatitis B vaccination on hepatitis B prevention and on hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25: 385-387
- 5 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华传染病杂志* 2005; 23: 421-431
- 6 Hieu NT, Kim KH, Janowicz Z, Timmermans I. Comparative efficacy, safety and immunogenicity of Hepavax-Gene and Engerix-B, recombinant hepatitis B vaccines, in infants born to HBsAg and HBeAg positive mothers in Vietnam: an assessment at 2 years. *Vaccine* 2002; 20: 1803-1808
- 7 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
- 8 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
- 9 Siegrist CA, Pihlgren M, Tougne C, Efler SM, Morris ML, AlAdhami MJ, Cameron DW, Cooper CL, Heathcote J, Davis HL, Lambert PH. Co-administration of CpG oligonucleotides enhances the late affinity maturation process of human anti-hepatitis B vaccine response. *Vaccine* 2004; 23: 615-622
- 10 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 ASO4. *Vaccine* 2004; 23: 316-320
- 11 Levie K, Gjørup I, Skinhoj P, Stoffel M. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant ASO4 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 610-614
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 Liu H, Ma J, Meng Z, Zhang Y, Han C, Zhang Y, Zhao H, Liu Y, Xing Z, Chen J, Jia Z, Xia G, Cao H, Liu C, Li Z. Immediate immunological effect

- of China-made recombinant hepatitis B vaccine expressed by transgenic Chinese hamster ovary cell line. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 43-46
- 18 Gupta RC, Thakur V, Safary A, Sarin SK. Immunogenicity and reactogenicity of a combined high dose hepatitis A and hepatitis B vaccine, compared to that of Twinrix in healthy Indian children. *Vaccine* 2002; 20: 2102-2106
- 19 Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1368-1375
- 20 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
- 21 Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira Mde L, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LA. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99: 865-871
- 22 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: 1884-1888
- 23 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
- 24 陈雪莲. 大学生接种基因重组乙肝疫苗免疫效果观察. *黑龙江医药科学* 2004; 27: 88
- 25 陈敏, 陈清, 陈思东, 王德全, 蔡旭玲, 何炳欣, 黄祖星, 陈抒豪. 乙肝疫苗免疫后无(弱)应答影响因素的分析. *广东药学院学报* 2003; 19: 173-175
- 26 Soroosh P, Shokri F, Azizi M, Jeddi-Tehrani M. Analysis of T-cell receptor beta chain variable gene segment usage in healthy adult responders and nonresponders to recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Immunol* 2003; 57: 423-431
- 27 Marouen-Jamoussi S, Chtourou D, Kammoun A, Mahfoudh N, Makni H, Karray H, Masmoudi H, Hammami A, Masmoudi ML. Nonresponse to hepatitis B vaccine in health care workers. *Tunis Med* 2004; 82: 674-678
- 28 Jafarzadeh A, Shokri F. The antibody response to HBs antigen is regulated by coordinated Th1 and Th2 cytokine production in healthy neonates. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 451-456
- 29 Zheng BJ, Zhou J, Qu D, Siu KL, Lam TW, Lo HY, Lee SS, Wen YM. Selective functional deficit in dendritic cell-T cell interaction is a crucial mechanism in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 217-224
- 30 Kayatas M. Levamisole treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 492-496
- 31 Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1053-1062
- 32 Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Borghi O, Tincani A, Motta M, Airo P, Meroni PL. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicol Lett* 2004; 149: 155-162
- 33 宋文剑, 程喻力, 刘腊珍, 孔争, 胡松, 刘凯, 林丽, 刘存喜. 慢性吸虫病对乙型肝炎疫苗保护性免疫的影响. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志* 2005; 23: 163-165
- 34 Burns VE, Carroll D, Ring C, Harrison LK, Drayson M. Stress, coping, and hepatitis B antibody status. *Psychosom Med* 2002; 64: 287-293
- 35 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
- 36 钱毅, 章廉, 梁雪梅, 侯金林, 骆抗先. 广东汉族人群乙肝疫苗免疫应答水平与HLA-DRB102, 07, 09的相关性. *第一军医大学学报* 2002; 22: 67-69
- 37 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
- 38 Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978-988
- 39 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403
- 40 McGrane J, Staines A. Nursing staff knowledge of the hepatitis B virus including attitudes and acceptance of hepatitis B vaccination: development of an effective program. *AAOHN J* 2003; 51: 347-352
- 41 Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calykan S, Sever L, Arysoy N. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1128-1130
- 42 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
- 43 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
- 44 Middleman AB. Race/ethnicity and gender disparities in the utilization of a school-based hepatitis B immunization initiative. *J Adolesc Health* 2004; 34: 414-419
- 45 袁金明, 张金安. 两种免疫程序接种乙肝疫苗效果比较. *解放军护理杂志* 2004; 21: 67-68
- 46 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
- 47 林麒, 王贞明, 陈长, 艾于勤, 付祖云. 张家界市提高乙型肝炎疫苗首针及时接种率策略研究. *实用预防医学* 2005; 12: 540-542
- 48 Wallace LA, Bramley JC, Ahmed S, Duff R, Hutchinson SJ, Carman WF, Kitchin NR, Goldberg DJ. Determinants of universal adolescent hepatitis B vaccine uptake. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1041-1042
- 49 Das HS, Sawant P, Shirhatti RG, Vyas K, Vispute S, Dhadphale S, Patrawalla V, Desai N. Efficacy of low dose intradermal hepatitis B vaccine: results of a randomized trial among health care workers. *Trop Gastroenterol* 2002; 23: 120-121
- 50 Kyi KP, Oo KM, Htun MM, Tun WM, Aye KK, Oo SS, Lwin KO, Nyunt S. Clinical trial of the

- intradermal administration of hepatitis B vaccine produced at the Department of Medical Research, Myanmar. *Vaccine* 2002; 20: 1649-1652
- 51 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
- 52 Poirriez J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2002; 20: 1696-1698
- 53 Chau KF, Cheng YL, Tsang DN, Choi KS, Wong KM, Chak WL, Chan YH, Li CS. Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: a comparison with the intramuscular vaccination. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 910-917
- 54 McGregor J, Marks PJ, Hayward A, Bell Y, Slack RC. Factors influencing hepatitis B vaccine uptake in injecting drug users. *J Public Health Med* 2003; 25: 165-170
- 55 Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10: 1-6
- 56 孔秀梅. 曲阜市住校高一新生HBsAg携带状况调查. *职业与健康* 2005; 21: 1048-1049

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 •

中国中西医结合学会第九次全国中西医结合 影像学术交流大会

本刊讯 兹定于2007-05-10/14, 在泰安市泰山饭店召开中国中西医结合学会影像学专业委员会第九次学术会议暨全国中西医结合影像诊断与研究学习班. 欢迎相关领域研究人员、医师与会交流经验. 现将有关征文事项通知如下:

1 征文内容及类别

大会征集内容包括: (1)中西医结合影像学的基础与临床应用研究; (2)影像学(包括X线、CT、MRI、USG及核素等)的临床应用; (3)介入技术的临床应用; (4)其他传统医学, 如针灸等方面的影像学研究及有关信息的交流; (5)影像学最新进展介绍及有关信息的发布. 文章内容可涉及: 有创新意义的实验研究、临床论著、综述、技术交流、经验介绍及临床病例报告、短篇、个案等.

2 征文要求

来稿请寄3000字左右全文及300字左右摘要各一份, 统一用A4纸打印并附3.5寸Word文档软盘(发E-mail者可不交软盘). 软盘文件名或E-mail的主题请注明“中西医结合影像学学术会议征文”; 来稿必须附单位介绍信, 注明论文作者署名无争议、不涉及保密、无一稿多投. 已在全国公开发行的刊物上发表的论文不再采用; 稿件请自留底稿, 概不退稿.

3 联系方式及截止日期

山东省济南市文化西路42号《中国中西医结合影像学杂志》编辑部. 邮编: 250011; 电话: 0531-82950414-6689; E-mail: yxbjb@163.com; ljb@sdzydfy.com. 2006-12-30截止收稿, 以当地邮戳为准.

4 其他

大会同期将举办国家级继续教育项目: 中国中西医结合影像学诊断与研究学习班. 届时将邀请国内知名专家前来讲学, 并授予国家级继续教育学分.