

新生儿和儿童乙肝免疫

陈仕珠

■背景资料

人类乙肝(HB)免疫走过近30 a的历程,取得巨大成绩,亦存在不容忽视的问题,如HB免疫的地区差别,在家出生新生儿的免疫接种,常规接种方案间隔时间太长,部分接种疫苗剂量偏低,对早产儿、低体质量儿及HBV阳性母亲子女的免疫接种等问题均需有足够的认识并逐步解决。

陈仕珠,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: 029-84734222
收稿日期: 2006-06-23 接受日期: 2006-07-10

摘要

自1991年WHO提出将乙型肝炎病毒(HBV)疫苗纳入新生儿计划免疫以来,绝大多数国家新生儿HBV疫苗接种覆盖率平均在90%以上,婴儿HBV疫苗接种覆盖率为85%-99%。我国HBsAg携带率从10.19%下降到0.2%-3.2%。不同地区新生儿和儿童全程接种率、首针及时接种率、免疫覆盖率差异较大。对不同新生儿和儿童HB免疫尚需注意的问题如HBV疫苗接种程序和接种剂量,早产、低体质量儿的免疫接种,HBsAg阳性母亲子女的免疫接种和母乳喂养,抗-HBs保护时间和加强免疫问题。

关键词: 新生儿; 儿童; 乙肝疫苗; 乙肝免疫; 免疫接种; 乙型肝炎

陈仕珠. 新生儿和儿童乙肝免疫. 世界华人消化杂志 2006;14(27):2708-2712

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2708.asp>

0 引言

由于机体免疫识别功能尚未健全等原因,新生儿感染乙型肝炎病毒(HBV)后约90%将成为慢性HBV携带者,并在成年后易发展为肝硬化和肝癌^[1]。年龄越小,感染HBV后形成慢性携带或乙型肝炎(HB)的可能性越大,1-4岁感染时约30%-50%成为慢性HBV携带状态^[2]。因此,在上世纪末,新生儿、婴幼儿为HBV疫苗接种的主要对象。自世界卫生组织(WHO)于16 a前提出将HBV疫苗纳入计划免疫以来,使新生儿、婴幼儿及儿童HBV携带率显著下降,但各地区HB免疫并不平衡。为了加强对新生儿和儿童HB免疫的了解和认识,本文就新生儿、婴幼儿和儿童HBV疫苗现状及存在或需要改进的问题作专题讨论。

1 新生儿及儿童HB免疫发展历程

1971年Krugman首次证明了HB患者血浆中22 nm病毒表面颗粒(HBsAg)加热处理后接种黑猩猩可产生保护性抗HBsAg抗体,并能抵抗HBV的侵袭^[2],从此开始了研制和应用HBV疫苗的时代。其后不久,人们从HBsAg阳性者血浆中提出抗原并制成血源疫苗。美国于1981年开始接种血源HBV疫苗,我国于1985年底正式投产血源疫苗。1987年WHO建议在HBsAg阳性率 $\geq 2\%$ 的国家实施HBV疫苗儿童计划免疫接种。1991年WHO正式提出将HBV疫苗纳入计划免疫;次年我国卫生部提出将HBV疫苗纳入计划免疫管理,实施对所有新生儿接种HBV疫苗,但疫苗及其接种费用需由家长支付。1995年美国将HBV疫苗接种对象扩大到年长儿(11-12岁),1999年扩展到18岁以下^[3]。1996年我国基因重组仓鼠卵细胞(CHO)HBV疫苗和酵母HBV疫苗研制成功并投放市场,后者无论是产量还是安全性均明显大于和优于血源疫苗,为我国基因重组HBV(rHBV)疫苗的免疫预防提供了物质保障^[4]。WHO推荐到20世纪末所有国家都将把HBV疫苗纳入婴儿和儿童的免疫计划,并计划在21世纪头50 a在全球控制HB^[5]。2002-2012年为扩大HBV疫苗接种对象,增加财政等支持使HBV疫苗适用于所有国家阶段。但该项工作进展并不十分顺利。至2001-2006,全球方有129个国家接受WHO的接种方案,对新生儿及婴幼儿实行免疫接种^[6]。2002年WHO欧洲地区的51国中仅41国将HBV疫苗纳入常规免疫接种,其他国家因经济及获得疫苗不便等原因而暂未实行。至2004年初全球已有160多个国家将HBV疫苗纳入常规计划免疫。WHO还帮助发展中国家建立和扩大涉及疫苗研究和生产的基金^[7],疫苗和免疫全球联盟(the global alliance for vaccines immunization, GAVI)及疫苗基金为改善发展中国家政府免疫服务的两个全球性行动, GAVI是发达国家和发展中国家、联合国儿童基金会(UNICEF)、WHO、世

界银行、证卷和Melinda Gates基金、疫苗生产厂家及其他奖金在免疫方面的多方合作;疫苗基金是建立资源运转以服务于GAVI使命的经济机制^[8]。WHO的计划正在逐步得到实施。我国于2002年正式将HBV疫苗纳入计划免疫,对所有新生儿免费接种HBV疫苗,但需支付接种费,2005-06-01起改为全面免费^[9]。从此,我国新生儿HB免疫进入真正的计划免疫的阶段。随着经济的发展,人们对健康的关切和对HB免疫知识的了解渐增多及逐步建立起来的全民HB计划免疫的系统实施,至21世纪中叶在我国实现WHO控制HB的目标应不成问题。目前我国虽已将HB免疫对象扩大到所有年龄人群,但除新生儿外,其他人群HB免疫基本上是单位组织或个体自愿接种并自行支付疫苗和接种费用。就全国来说,远未达到像新生儿HB免疫那样的管理力度和接种覆盖率,即便在新生儿亦存在接种率的地区差别。

2 新生儿和儿童HB免疫现状

在WHO的努力及各国政府的重视下,除极少数国家外,绝大多数国家均已将HBV疫苗纳入新生儿等计划免疫,使新生儿HB急剧减少。对新生儿及婴幼儿的免疫覆盖率多数国家大致相同或接近。在欧洲大城市,新生儿接种覆盖率平均在95%以上,婴儿HBV疫苗接种覆盖率为85%-99%,儿童及年长儿相对较低^[10]。法国HBV疫苗接种率儿童为27.5%-99%,年长儿为52%-98%。2002年法国全国HBV疫苗接种率为21.7%,年长儿为46.2%^[11]。非洲部分国家婴幼儿HBV疫苗接种率近90%,接种后出现血清抗-HBs保护性阳转率达80%-83.5%。赞比亚的一份调查显示,婴幼儿接种HBV疫苗后14 a HBV携带率减少了89%-97%,HBV感染率减少80%,年长儿减少幅度较小(56%-73%)^[12]。儿童和年长儿尤其是经济条件差的国家和地区的儿童抗-HBs水平明显降低^[13-14]。南北美洲国家均实行了新生儿、婴幼儿HBV疫苗免疫计划,美国实行HBV疫苗接种后免疫覆盖率在97%以上,前3 a(1981-1984)新生儿HBV感染率即下降67%^[15]。美国原有120万慢性HB患者,1980年以来稳定下降,1990-2002年急性HB下降67%,儿童下降更著^[15];1990-2002年儿童和年长儿急性HB流行率下降89%,新发病例大多为外来人口^[3]。亚洲国家中实行WHO推荐的方案从时间和覆盖率上都有差异。印度属于中度HBV流行国家^[16],其婴幼儿对rHBV疫苗的反

应率达100%,成人为96.4%,但成人抗-HBs几何平均滴度(GMT)高于婴儿^[17]。但有少数家长因顾虑太多而不愿接受HB免疫^[18]。美国近年来新生儿首针及时接种率有所下降,在7-12月龄中从47%下降到11%,全国2000年接种HBV疫苗的新生儿比1998年少75万^[19]。法国等欧洲国家婴儿(19.8%)、儿童(23.3%)和年长儿(46.2%)HBV疫苗接种率亦有下降^[11]。我国早在1985-1990期间对部分省、市、自治区新生儿作观察性HBV疫苗接种,随访至1999年,结果表明,14岁以下儿童HBsAg携带率从免疫前的15.2%下降到1.64%,总保护率达89.2%^[4]。21世纪以来各地区HBV疫苗接种率进一步增加,而HBsAg阳性率则相应地下降。北京地区3-12岁儿童HBsAg阳性率仅为0.52%,而疫苗保护率达88.5%^[20]。广东、浙江、江苏、云南部分地区,陕西、广西、湖北^[21]等地区新生儿HBV疫苗接种率平均达90%以上。上海市自1986年以来新生儿HBV疫苗接种率、及时接种率持续稳定在95%上下^[22]。部分城市的儿童、青年接种率达80%以上,有的(如上海)达99.5%,而HBsAg携带率从1992年的9.09%降至1.29%,有些地区下降到0.2%以下^[23]。广东为我国高HBV感染流行区之一,全省HBV标化流行率达68.94%。2002年的调查结果显示中小學生HBsAg携带率平均为10.19%,农村达16.34%。近年来HBsAg携带率已下降到1.78%。新疆一些地区幼儿HBsAg携带率2001年仍达3.2%;黑龙江部分地区则高达5.4%。由于我国对新生儿实施HBV疫苗计划免疫相对较晚,虽然多数地区新生儿HB免疫覆盖率在85%以上,但婴幼儿及年长儿的HB免疫则处于个人自由状态。整体说来,由于地区差异、东西部发展不平衡等,不同地区新生儿覆盖率差异较大,尤其是全程接种率和首针及时接种率差异更大。有资料显示,东部、中部和西部地区在医院出生者HBV疫苗接种率分别为94.9%、93.2%和82.0%;在家出生者分别为78.1%、81.8%和38.3%;首针及时接种率在医院出生者分别为84.3%、75.7%和64.8%;而在家出生者仅分别为29.4%、40.0%和17.6%。边远省份HBV疫苗接种率甚至还低于上述地区。云南等地区1-3岁儿童HBV疫苗接种率为70.34%,全程接种率为68.45%,首针及时接种率仅22.5%,全程及时接种率仅22.34%。该“三率”城市高于农村,而HBV感染率则农村高于城市。农村在家出生的新生儿大多数未接种或未及时接种。概而言之,我国自实施新生儿HBV疫苗计划

■应用要点

本文概括了新生儿和儿童HB免疫的现状和存在的问题,明确HB免疫过程中需注意的问题,吸取国内外的成熟先进的经验,提出对不同新生儿和儿童采取不同的接种方案、应用不同的剂量和方法及不同的加强免疫时机。

■名词解释

1 首针及时接种率: 指新生儿出生后12 h内完成首针HBV疫苗接种者数占该区域内所有新生儿首针HBV疫苗接种数的百分比。

2 全程接种完成率: 指及时按接种程序完成3针HBV疫苗接种数占该区域内所有HBV疫苗接种数的百分比。

免疫及扩大对其他人群HB免疫以来, 所取得的成绩不小, 需解决和处理的问题不少, 面临的任务繁重及要走的路程尚遥, 要早日控制HB需政府、民众更大的投入和关注, 需全国人民的共同努力。

3 接种HBV疫苗需注意的问题

3.1 接种方案和接种剂量 目前国内外最常用的接种方案为WHO推荐的mo 0, 1, 6方案即标准方案或常规方案。该方案已被亿万人接种证实为效果可靠的方案, 但由于该方案提出时间早(主要适用于新生儿), 三针间隔时间太长, 造成全程接种率和及时接种率低^[24], 接种后抗体产生晚, 影响免疫效果。近年来针对不同人群, 不少学者采用mo 0, 1, 3和mo 0, 1, 2^[25]短程序接种方案, 其全程接种率和及时接种率较高, 抗-HBs阳转出现早, 抗-HBs阳转率、GMT均不低于甚至略高于标准方案。短程序接种的效果已为大多数学者所接受, 并出现d 0, 7, 21^[24,26]和d 0, 7, 14快速方案。后两者的及时接种率、全程接种完成率均大大高于标准方案, 抗体产生较标准方案早半年而血清抗-HBs阳转率、GMT等与标准方案者接近, 因此更方便操作, 适合各类人群尤其是家族中有HBsAg携带者的新生儿或儿童等紧急HB免疫, 可尽早产生保护性抗-HBs的抗体。关于HBV疫苗剂量, WHO推荐剂量为, 成人20 μ g/针, <10岁儿童10 μ g/针。近年来针对不同人群的经济状况及对HBV疫苗的反应差异, 国内外一些学者试用较高或低剂量HBV疫苗。Rana *et al*^[27]对年长儿接种10 μ g和20 μ g HBV疫苗的结果表明, 接种20 μ g HBV疫苗者血抗-HBs阳性率出现早(2针后1 mo即可出现)约3 mo, 抗-HBs GMT亦高于10 μ g者。有学者试用低剂量(1.5-5 μ g)^[28-30]HBV疫苗sc, 完成接种后虽血清抗-HBs阳性率较高, 但GMT低^[31], 衰减快, 维持时间短, 且接种时局部反应较多。故大多数学者及HBV疫苗接受者认为, 在排除疫苗来源及经济条件差等制约因素后, 普通rHBV疫苗不推荐低剂量皮下接种。我国2005年慢性乙型肝炎防治指南推荐为, HBsAg阴性母亲的新生儿接种5 μ g rHBV(酵母)疫苗或10 μ g CHO疫苗; 对HBsAg阳性母亲新生儿接种10 μ g rHBV酵母疫苗或20 μ g CHO疫苗(同时于不同部位注射HB免疫球蛋白); 接种部位新生儿为大腿前外侧肌肉内, 儿童为上臂中部三角肌内^[9]。对HBsAg阳性母亲新生儿有接种30 μ g甚至更大剂量rHBV疫苗者。

鉴于rHBV疫苗安全性好, 对HBsAg阳性母亲的新生儿常规接种后无或弱反应者可考虑增加剂量。

3.2 早产儿的接种 Sood *et al*^[32]比较了不同出生体质量(部分为早产儿)新生儿分别按出生后3 d内、6 wk和6 mo接种10 μ g rHBV疫苗的效果表明, 第二针接种后1 mo有保护性反应率体质量大于2.5 kg之新生儿达95%, 体质量在1.8-2.4 kg者为60%, 体质量在1.2-1.79 kg者仅10%; 三针结束后1 mo, 血清抗-HBs阳性率分别增加到100%, 90%及45%。胎龄在34-36 wk者94%出现保护性抗-HBs反应, 而胎龄在31-33 wk者仅为55%。认为对HBV疫苗的反应在低体质量及短胎龄两因素中, 短胎龄起主要作用。Sadeck *et al*^[33]研究结果亦表明早产和低体质量儿对HBV疫苗的反应率低于足月生产和正常体质量儿(92% vs 100%); 保护性抗体反应率出生体质量 \leq 1500 g和>1500 g者分别为75%和100%, 前者接种第4针后亦达100%。Linder *et al*^[34]对早产、低体质量婴儿按体质量和接种时间分3组: 组1为57例, 孕龄 \leq 35 wk; 组2为39例, 孕龄 \geq 37 wk; 该2组于出生后24 h内接受第1针HBV疫苗。组3为40例, 孕龄 \leq 35 wk, 首针乙肝疫苗推迟至其体质量增加到2000 g时接种。3组均按mo 0, 1, 6方案接种3针。于3-3.5岁(至少于接种完成后2.5岁)复查。结果: 组3抗-HBs阳性率(92.5%)明显高于另2组(组1、54.4%, 组2、71.8%)。组3抗-HBs GMT(119 IU/L vs 14.2, 32.7 IU/L)亦显著高于另2组。认为推迟对早产、低体质量婴儿接种乙肝疫苗, 待其免疫系统较健全时再予接种, 可显著提高抗-HBs阳性率及GMT水平。

3.3 HBsAg携带母亲所生子女的接种 HBV感染的对象具体为易被HBV感染的人群, 该人群机体对HBV的免疫识别和清除能力差, 当接触HBV后即易被感染并转为慢性携带。这些人的基因遗传给子代时, 如配偶对HB免疫能力强(感染后自行清除HBV并产生抗体)则大部分子代可避免被感染; 如配偶对HBV的免疫能力一般, 则子代将有约1/2被感染并携带HBV; 如配偶对HBV的免疫力较弱或弱, 则子代几均可被HBV感染。同时这些易感人群对HBV疫苗的总反应比一般人要弱, 抗-HBs衰减较快^[35-36], 故接种HBV疫苗宜加大剂量, 必要时增加接种次数。荷兰国家卫生部已对HBsAg阳性母亲所生子女推荐4针方案(分别为出生时、出生后2, 4和11 mo)^[37]。国内有学者^[39]应用5倍剂量HBV疫苗

接种HB母亲所生子女, 应答率达94.7%, 约为普通剂量组的3倍. 关于是否应用抗-HBs免疫球蛋白(HBIG)意见尚不统一. 有学者观察不用HBIG单独注射HBV疫苗血清抗-HBs阳性率达95%-99%, 认为没必要应用HBIG^[36,39], 甚至认为HBIG可能干扰免疫记忆以致出生时注射HBIG使机体对HBV疫苗的反应降低^[40]. 但大多数国内学者认为应用HBIG较不用者免疫成功率更高^[41-42]. 对联合应用HBIG与HBV疫苗对阻断母婴传播的确切作用尚待进一步大宗样本对照研究. 由于HBIG应用后甚少不良反应, 故在目前, 在经济条件许可的情况下, 试用似有利而少害. 已知携带HBV母乳中含有可传染的HBV DNA, 但其传播给子女的有力根据并不多^[43-44]. Hill *et al*^[45]观察HB携带母乳喂养之子女常规接种HBV疫苗后15 mo检测血清HBsAg等阳性率并不高于非母乳喂养组, 但对HBeAg, HBV DNA阳性母乳最好不用母乳喂养. 对这些婴儿, 可采用快速d 0, 7, 14免疫方案, 首针后1 mo, 如血清抗-HBs GMT已达很高水平, 则不必禁止母乳喂养.

3.4 保护时间和加强免疫 接种HBV疫苗后产生抗-HBs的持续保护时间与个体免疫反应差异、接种剂量、初始抗-HBs GMT等有关, 确切保护时间不同个体差异较大, 亦很难确定, 从数月到近20 a不等. 一般来说, 剂量大、首针接种后即出现抗-HBs阳性者, 3针结束后抗-HBs GMT高者表明个体免疫应答强, 保护时间亦长, 反之则短. 平均保护时间各家报道不一. 总体而言, 接种后所产生的抗-HBs阳性率、GMT随时间延长而年递减约3.8%-8.9%. Levie *et al*^[46]观察42名新生儿出生时接种HBV疫苗后6 a, 近一半抗-HBs已消失, 但加强1针后, 迅速获得保护性抗-HBs滴度. 认为抗-HBs虽消失, 但免疫记忆仍存在. Williams *et al*^[47]研究结果与上相近, 组1新生儿接受常规HBV疫苗免疫接种后5 a, 41%有保护性抗-HBs, 加强接种后原有保护性抗-HBs者均有记忆反应. 组2接种后9 a, 仅39%有保护性抗-HBs, 加强免疫后93%有记忆反应. 加强免疫后1 a, 两组抗-HBs分别下降26和11倍. 亦有观察更长时间(18 a) 血清保护性抗-HBs水平者, 几均同意上述观点, 但强调加强免疫^[35]. 我国2005年慢性HB防治指南提出有效保护时间大体为12 a相对较适中, 可以循用. 但实际操作中, 不可拘泥于具体时间, 应根据不同人群和不同个体区别对待, 如对母亲为HBV携带者, 可加强观察并酌情提前加强免疫. 由于加强免疫后所产生的

抗-HBs衰减快, 维持时间短, 故对高危者宜追踪监测, 必要时反复加强免疫. 此外, 对低反应者可于短时间(6 mo内)大剂量加强免疫, 对无反应者可采用d 0, 7, 14方案大剂量($\geq 30 \mu\text{g}$)快速免疫或联用免疫调节剂可获较好效果.

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 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
- 3 Acute hepatitis B among children and adolescents-United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 1015-1018
- 4 刘崇柏, 苏崇馨. 中国乙型肝炎疫苗免疫及存在的问题. 中华流行病学杂志 2004; 25: 377-378
- 5 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403
- 6 Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002; 67: 433-439
- 7 Mahoney R. Policy analysis: an essential research tool for the introduction of vaccines in developing countries. *J Health Popul Nutr* 2004; 22: 331-337
- 8 Balaji KA. GAVI and the Vaccine Fund--a boon for immunization in the developing world. *Indian J Public Health* 2004; 48: 45-48
- 9 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志 2005; 23: 421-431
- 10 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
- 11 Denis F. Hepatitis B vaccination in France: vaccination coverage in 2002. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188: 115-123
- 12 Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325: 569
- 13 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
- 14 Sallam TA, Alghsham HM, Ablohom AA, Alarosi MS, Almotawakel RE, Farea NH, Mosleh AA. Immune response to Hepatitis B vaccine among children in Yemen. *Saudi Med J* 2005; 26: 281-284
- 15 Incidence of acute hepatitis B-United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 52: 1252-1254
- 16 Kiran V. Hepatitis-B vaccine introduction into the routine immunization schedule-Andhra Pradesh experience. *Indian J Public Health* 2004; 48: 63-66
- 17 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 Unijet in Indian subjects. *Indian J Med Sci* 2004; 58: 472-477
- 18 Maayan-Metzger A, Kedem-Friedrich P, Kuint J.

■同行评价

本文集中讨论了新生儿和儿童HB免疫的现状和存在的问题, 概括了国内外有关研究成果和不同看法, 推荐一些成功经验, 如对早产儿、低体重儿及HBV阳性母亲子女的免疫接种及介绍短序方案的优点. 研究内容正针对我国高发病, 且提供了有关新生儿和儿童乙肝免疫的接种的信息, 提出问题有其重要意义.

- 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
- 19 Luman ET, Fiore AE, Strine TW, Barker LE. Impact of thimerosal-related changes in hepatitis B vaccine birth-dose recommendations on childhood vaccination coverage. *JAMA* 2004; 291: 2351-2358
 - 20 龚晓江, 王富珍, 李辉, 刘立荣, 李阳桦, 王宝兰, 李立琴, 张震, 韩庆英, 唐耀武. 北京市儿童乙型肝炎疫苗接种12年后免疫效果观察. *中华预防医学杂志* 2005; 39: 265-268
 - 21 余滨, 王夏, 韩荣华, 陈载超, 陈再芳. 武汉市近10年1-3岁儿童乙型肝炎疫苗接种率和乙型肝炎病毒表面抗原携带率调查及发病率分析. *中国计划免疫* 2005; 11: 117-119
 - 22 吴为寿, 孙超美, 姜民波, 张国华, 周宁, 欧阳佩英, 王萱怡, 徐志一. 乙型肝炎免疫预防持续效果探讨(18年随访结果). *中国计划免疫* 2005; 11: 204-207
 - 23 张海艳, 崔玲玲, 马立宪. 北京市东城区423名儿童乙型肝炎疫苗后血清学调查. *疾病监测* 2005; 20: 65-67
 - 24 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
 - 25 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
 - 26 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
 - 27 Rana SS, Singhal R, Gupta RK, Sharma D, Kar P. Immunogenicity of low-dose and conventional-dose recombinant hepatitis B vaccines in healthy adolescents in India. *Singapore Med J* 2004; 45: 427-429
 - 28 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
 - 29 Schoub BD, Matai U, Singh B, Blackburn NK, Levin JB. Universal immunization of infants with low doses of a low-cost, plasma-derived hepatitis B vaccine in South Africa. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 277-281
 - 30 Ristola MA, Vuola JM, Valle M, von Reyn CF. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine* 2004; 23: 205-209
 - 31 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
 - 32 Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 52-54
 - 33 Sadeck LS, Ramos JL. Immune response of pre-term infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 113-118
 - 34 Linder N, Vishne TH, Levin E, Handscher R, Fink-Kremer I, Waldman D, Levine A, Ashkenazi S, Sirota L. Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols. *Infection* 2002; 30: 136-139
 - 35 Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004; 40: 1415-1420
 - 36 Milne A, West DJ, Chinh DV, Moyes CD, Poerschke G. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants. *J Med Virol* 2002; 67: 327-333
 - 37 Boot HJ, Vermeer-de Bondt PE, Kimman TG. Protection of children born to hepatitis-B-infected mothers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 1816-1818
 - 38 邱景邦, 王华, 张蔡斌, 郁莹莹, 卫建红. HBV携带者母亲所生婴儿乙型肝炎疫苗接种效果观察. *中国妇幼保健* 2005; 20: 386
 - 39 Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003; 63: 1021-1051
 - 40 Boxall EH, A Sira J, El-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis* 2004; 190: 1264-1269
 - 41 王赞. 乙肝疫苗单独及与乙肝免疫球蛋白联合免疫不同接种方法阻断母婴垂直传播的效果观察. *黑龙江医学* 2005; 29: 171-172
 - 42 段文斌, 王伯良, 周小平, 仲月霞. 乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗联合宫内感染的疗效分析. *第四军医大学学报* 2005; 26: 191-192
 - 43 李双双, 苏良香, 杜卫星, 邵雪峰. 乙肝病毒携带产妇产母乳喂养按全性探讨. *南通医学院学报* 2004; 24: 439-440
 - 44 唐瑟, 李运星, 王得成. 血中携带乙肝病毒孕妇及新生儿外周血和初乳中HBV DNA含量比较. *四川医学* 2005; 26: 522-523
 - 45 Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1049-1052
 - 46 Levie K, Gjorup 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
 - 47 Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 157-163

电编 李琪 编辑 潘伯荣