

成人乙型肝炎疫苗接种后 12 年免疫记忆持久性及相关因素分析

张丽 颜丙玉 吕静静 刘甲野 孔青 吴文龙 冯艺 徐爱强

山东省疾病预防控制中心免疫预防管理所, 济南 250014

通信作者: 张丽, Email: ZL9127@163.com, 电话: 0531-82679703

【摘要】 目的 分析成人接种乙型肝炎疫苗(HepB)12年后的免疫记忆持久性及其相关因素。方法 于2003年,以山东省济阳县曲堤镇的20个村为研究场所,选取15~40岁健康居民中既往无HepB免疫史且HBsAg、抗-HBs和抗-HBc三项全阴者,按照0、6个月(2剂次组)和0、1、6个月(3剂次组)免疫程序接种HepB,接种后1个月采集血标本,定量检测抗-HBs,共629名,每组分别为288和341名;于2015年,对上述对象中抗-HBs浓度<10 mIU/ml者接种1剂次HepB(激发剂次),于接种后14 d采集血标本,定量检测抗-HBs,共93名,每组分别为50和43名。比较不同组接种激发剂次后抗-HBs几何平均浓度(GMC)水平差异,并采用多因素线性回归模型分析免疫程序与接种激发剂次后抗-HBs GMC的相关性。结果 93名接种激发剂次者中,92名出现免疫记忆阳性(激发剂次后抗-HBs浓度>10 mIU/ml),阳性率为98.92%。2剂次组和3剂次组免疫记忆阳性率分别为100%(50例)和97.67%(42例),接种激发剂次后抗-HBs GMC分别为2 684.30(95%CI: 1 721.71~4 185.08)和3 527.48(95%CI: 2 145.15~5 800.58) mIU/ml($P=0.410$);随访时抗-HBs浓度<4、4~6和7~9 mIU/ml者接种激发剂次后抗-HBs GMC分别为1 908.33(95%CI: 1 190.01~3 060.27)、4 004.20(95%CI: 2 257.90~7 101.12)和8 682.16(95%CI: 5 813.94~12 965.36) mIU/ml($P=0.002$)。免疫程序与激发剂次后抗-HBs浓度无相关性, β (95%CI)值为-0.07(-0.34~0.20), $P=0.601$ 。结论 成人接种HepB后免疫记忆至少可持续12年;随访抗体水平与免疫记忆抗体水平独立相关,未发现HepB免疫程序与免疫记忆抗体水平有关。

【关键词】 乙型肝炎; 成人; 免疫记忆; 免疫持久性

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10002001、2013ZX10004902);中国乙型肝炎防控科研基金(YGFK20170014);山东省医药卫生科技发展计划(2009QZ017/2014WS037);山东省泰山学者工程(ts201511105)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.05.012

Persistence of immune memory and its related factors at 12 years after hepatitis B vaccination among adults

Zhang Li, Yan Bingyu, Lyu Jingjing, Liu Jiaye, Kong Qing, Wu Wenlong, Feng Yi, Xu Aiqiang

Immunization Department, Shandong Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China

Corresponding author: Zhang Li, Email: ZL9127@163.com, Tel: 0086-531-82679703

【Abstract】 Objective To estimate the immune memory at 12 years after hepatitis B vaccination and its risk factors among adults. **Methods** The study was conducted in 20 villages of Qudi town in Jiyang county, Shandong province, China in 2003. Hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibody against HBsAg (anti-HBs) and antibody against hepatitis B core antigen (anti-HBc) were tested for all healthy residents aged 15-40 years in these villages. Those who had no history of hepatitis B vaccination and were negative for all three indicators were divided into two groups randomly. Hepatitis B vaccine (HepB) was administrated to them on 0-6 month schedule or 0-1-6 month schedule respectively. Blood samples were obtained at one month after the last dose for each receipt and were quantitatively detected for anti-HBs. Finally a total of 629 participants completed HepB vaccination and anti-HBs testing, including 288 of two-dose group and 341 of three-dose group respectively. In 2015, an additional dose of HepB (challenge dose) was administrated to those who were negative for anti-HBs at follow-up (anti-HBs <10 mIU/ml) to evaluate the immune memory. A total of 93 blood samples, including 50 of two-dose group and 43 of three-dose group respectively, were drawn at 14 days after the challenge dose and anti-HBs was quantitatively detected. The anti-HBs geometric

mean concentrations (GMCs) after the challenge dose were compared between the two groups. Multivariate linear regression model was built to find the independent risk factors associated with immune memory response (anti-HBs GMC after the challenge dose). **Results** The challenge dose of HepB and post-challenge anti-HBs detection were completed among 93 participants. Totally 92 (98.92%, 92/93) participants were found holding immune memory (anti-HBs after the challenge dose was ≥ 10 mIU/ml). The immune memory positive rates were 100% (50/50) and 97.67% (42/43) in the two-dose group and three-dose group respectively and the corresponding anti-HBs GMC after challenge dose were 2 684.30 (95%CI: 1 721.71–4 185.08) mIU/ml and 3 527.48 (95%CI: 2 145.15–5 800.58) mIU/ml ($P=0.410$). The anti-HBs GMC after the challenge dose were 1 908.33 (95%CI: 1 190.01–3 060.27) mIU/ml, 4 004.20 (95%CI: 2 257.90–7 101.12) mIU/ml and 8 682.16 (95%CI: 5 813.94–12 965.36) mIU/ml among the participants whose anti-HBs titer was <4 , 4–6 and 7–9 mIU/ml at follow-up, respectively ($P=0.002$). There was no correlation between immune schedule and anti-HBs GMC after the challenge dose; β (95%CI) was -0.07 (-0.34 – 0.20), $P=0.601$. **Conclusion** The immune memory after primary hepatitis B vaccination lasted for at least 12 years among adults. The immune memory response was independently associated with anti-HBs titer at follow-up, but might be similar between 0-6 month schedule and 0-1-6 month schedule.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Adult; Immune memory; Immune persistence

Fund program: Major Project of National Science and Technology (2012ZX10002001, 2013ZX10004902); Fund on China Hepatitis B Prevention and Control (YGFK20170014); Shandong Medical and Health Science and Technology Development Programs (2009QZ017, 2014WS0373); Taishan Scholar Program of Shandong Province (ts201511105)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.05.012

乙型肝炎是重要的全球性公共卫生问题。乙型肝炎疫苗 (hepatitis B vaccine, HepB) 接种是预防乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的有效手段,其效果已在包括我国在内的许多国家和地区得到证实^[1-4]。我国从 1985 年开始使用 HepB, 距今已 30 余年^[1]。无论是成人还是儿童,接种 HepB 后均可获得较高的抗-HBs 阳转率和抗体水平^[5-6]。研究显示,疫苗诱导产生的抗-HBs 会随着时间下降到保护水平之下,但由于免疫细胞存在免疫记忆,机体在接触 HBV 后抗体水平会迅速升高,即出现免疫回忆反应,从而使机体获得保护^[7-9]。美国一项研究显示,儿童和成人接种 HepB 后免疫记忆可持续 30 年^[8];国内关于 HepB 接种后免疫记忆持久性研究以儿童为主,时间为 5~23 年^[10-12],成人相关研究很少。本研究组于 2003 年建立了成人 HepB 接种者观察队列并进行随访,现将接种后 12 年免疫记忆观察结果总结如下。

对象与方法

1. 对象:于 2003 年,以山东省济阳县曲堤镇为研究场所,采用单纯随机抽样(抽签法),抽取 20 个村,选取该村所有 15~40 岁健康居民,并抽取血标本,用固相放射免疫方法 (solid phase radioimmunoassay, SPRIA) 检测 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc。采用以村为单位整群随机化方法,将既

往无 HepB 免疫史且 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 三项全阴性者分成两组,分别为 0-6 月 (2 剂次组) 免疫程序组和 0-1-6 月 (3 剂次组) 免疫程序组,并按程序接种 10 μ g/剂次重组 HepB (酵母) (广东深圳康泰生物制品有限公司生产),并于最后 1 剂次接种后 1 个月采集血标本,定量检测抗-HBs^[13]。其中完成了 HepB 接种和接种后 1 个月血标本采集者为本研究对象,共计 629 名,其中 2 剂次组 288 名,3 剂次组 341 名。本研究方案经过山东省预防医学伦理委员会批准 (批号:2013-18),所有研究对象在接受调查前均需签署知情同意书。

2. 问卷调查:在接种首剂 HepB 时,由经过培训的当地疾病预防控制中心 (center for disease control and prevention, CDC) 专业人员,按照统一的调查问卷,对所有接种对象进行面对面调查;调查内容包括年龄、性别、身高、体重、慢性病史、HepB 接种史,乙型肝炎病史、吸烟史和饮酒史等。在接种后 12 年 (2015 年) 随访时,由经过培训的当地 CDC 专业人员对是否自行接种 HepB 加强剂次进行了调查。

3. 随访标本采集和检测:于 2015 年 4 月进行随访,共随访到 397 名,随访率为 63.12%,采集静脉血 5 ml,分离血清后冷冻保存;送山东省 CDC 统一采用化学发光微粒子免疫分析法 (chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA) (美国雅培公司,雅培 ARCHITECT-i2000 免疫发光检测仪,下同) 定量检测抗-HBc、抗-HBs 的几何平均浓度 (geometric

mean concentration, GMC); 抗-HBs GMC<10 mIU/ml 者采用 CMIA 方法检测 HBsAg。

4. 免疫记忆检测:按照既往文献方法^[7],对所有随访抗-HBs GMC<10 mIU/ml 者接种 1 剂次 HepB (10 μg/剂次,疫苗批号:201308162、201308160;简称激发剂次),并于接种后第 14 天采集静脉血标本 5 ml,分离血清后冷冻保存;送山东省 CDC 统一检测抗-HBs,检测方法同随访标本。

5. 相关定义:HepB 初次免疫后抗-HBs GMC<10 mIU/ml 称为无应答,10~99 mIU/ml 称为低应答,100~999 mIU/ml 称为正常应答,≥1 000 mIU/ml 称为高应答^[5-6]。接种激发剂次后抗-HBs 浓度≥10 mIU/ml 则认为出现免疫记忆阳性,<10 mIU/ml 则认为免疫记忆阴性^[7]。将体重指数(body mass index, BMI)<24.0 kg/m²定义为正常体重或低体重,24.0~27.0 kg/m²定义为超重,≥28.0 kg/m²定义为肥胖^[14]。

6. 质量控制:现场调查前,通过优选调查员,组织岗前培训,采用统一印制的条形码识别码编号,确保调查工作质量。现场调查中,项目工作人员全程现场督导,并通过调查结果抽样复核等措施控制问卷质量。标本在同一实验室由固定的检测人员完成检测,并应用盲样和质量控制样品等措施,确保检测结果准确。

7. 统计学分析:使用 Epidata 3.1 数据库进行数据双录入和核对,不一致者对照原始调查表进行修改,并使用 STATA 11.2 软件进行数据清理,最终形成分析数据库。使用 SPSS 13.0 软件进行数据统计分析。抗体 GMC 水平不符合正态分布,但对数转换后符合正态分布,采用平均数表示转换前数据及 95%CI 值。采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较中接种激发剂次组和未接种组间基本特征差异,以及各时期不同抗体 GMC 水平组阳性率和抗体水平差异;采用 *t* 检验或方差分析比较各时期不同抗体 GMC 水平组接种激发剂次后抗体 GMC 水平(对数转换后)差异;以初次免疫年龄、性别、BMI、初次免疫程序、初次免疫抗体滴度,吸烟史、饮酒史和随访抗体滴度为自变量,以完成免疫检测后抗体 GMC 水平(对数转换)为因变量,采用多因素线性回归模型分析相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:397 名随访者中,无人接种加强剂

次,其中 148 名(37.28%)随访者抗-HBs 浓度<10 mIU/ml,接种激发剂次者为 93 名(62.84%),包括 2 剂次组 50 名,3 剂次组 43 名。完成免疫记忆观察者中,初次免疫年龄为 20~40 岁,男性 37 名(39.78%),与未完成者免疫记忆观察者相比,年龄、性别、BMI、饮酒史构成差异均无统计学意义(P 值均>0.05),初次免疫程序、吸烟史、初次免疫抗体水平和随访抗体水平构成差异均有统计学意义(P 值分别为 0.012、0.001、0.004 和<0.001)。详见表 1。

表 1 完成和未完成乙型肝炎疫苗免疫记忆研究对象基本情况比较

项目	调查人数	完成组		未完成组		χ^2 值	P 值
		人数	构成比(%)	人数	构成比(%)		
初免年龄(岁)						8.29	0.082
15~19	3	0	0	3	5.45		
20~24	4	1	1.08	3	5.45		
25~29	30	21	22.58	9	16.36		
30~34	54	34	36.56	20	36.36		
35~40	57	37	39.78	20	36.36		
性别						0.21	0.646
男	61	37	39.78	24	43.64		
女	87	56	60.22	31	56.36		
初免程序						6.30	0.012
0-1-6月	57	43	46.24	14	25.45		
0-6月	91	50	53.76	41	74.55		
初次免疫BMI(kg/m ²)						1.35	0.509
<24	71	44	47.31	27	49.09		
24~27	58	39	41.94	19	34.55		
≥28	19	10	10.75	9	16.36		
初免吸烟史						10.68	0.001
不吸烟	124	85	91.40	39	70.91		
吸烟	24	8	8.60	16	29.09		
初免饮酒史						0.14	0.708
不饮酒	97	62	66.67	35	63.64		
饮酒	51	31	33.33	20	36.36		
初次免疫抗-HBs GMC(mIU/ml)						12.42	0.004
<10	25	9	9.68	16	29.09		
10~99	57	34	36.56	23	41.82		
100~999	62	47	50.54	15	27.27		
≥1 000	4	3	3.23	1	1.82		
随访时抗-HBs GMC(mIU/ml)						24.89	<0.001
<4	101	50	53.76	51	92.73		
4~6	32	28	30.11	4	7.27		
7~9	15	15	16.13	0	0		
合计	148	93	100.00	55	100.00		

注:GMC:几何平均滴度;BMI:体重指数

2. 接种激发剂次后反应情况:完成免疫记忆观察者中,92 名免疫记忆阳性,阳性率为 98.92%;接种激发剂次后抗-HBs 浓度<10、10~99、100~999 和 ≥1 000 mIU/ml 者分别占 1.08%(1 名)、2.15%(2 名)、15.05%(14 名)和 81.72%(76 名)。2 剂次和 3 剂次组免疫记忆阳性率分别为 100.00%(50 名)和 97.67%(42 名)($P=0.462$)。不同初次免疫抗体水平、随访抗体水平者免疫记忆阳性率差异亦无统计学意义(P 值分别为 0.462 和 1.000)。见表 2 和 3。

表 2 不同初次免疫抗-HBs 浓度研究对象免疫记忆阳性率和接种乙型肝炎疫苗激发剂次后抗-HBs GMC 比较

初次免疫抗-HBs GMC(mIU/ml)	调查人数	免疫记忆阳性[名(%)]	接种激发剂次后抗-HBs GMC[mIU/ml(95%CI)]
<10	9	9(100.00)	1 793.71(338.95~9 492.15)
10~99	34	33(97.06)	2 126.53(1 172.02~3 858.41)
≥100	50	50(100.00)	4 277.20(2 944.27~6 213.58)
统计值			2.61
P 值		1.000*	0.079
合计	93	92(98.92)	3 045.68(2 197.52~4 221.19)

注:*Fisher 确切概率法;GMC:几何平均滴度

表 3 不同随访抗-HBs 浓度研究对象免疫记忆阳性率和接种乙型肝炎疫苗激发剂次后抗-HBs GMC 比较

随访时免疫抗-HBs GMC(mIU/ml)	调查人数	免疫记忆阳性[名(%)]	接种激发剂次后抗-HBs GMC[mIU/ml(95%CI)]
<4	50	49(98.00)	1 908.33(1 190.01~3 060.27)
4~6	28	28(100.00)	4 004.20(2 257.90~7 101.12)
7~9	15	15(100.00)	8 682.16(5 813.94~12 965.36)
统计值			6.58
P 值		1.000*	0.002
合计	93	92(98.92)	3 045.68(2 197.52~4 221.19)

注:*Fisher 确切概率法;GMC:几何平均滴度

3. 接种激发剂次后抗-HBs GMC:接种激发剂次者抗-HBs GMC 为 3 045.68 (95%CI: 2 197.52~4 221.19)mIU/ml,2 剂次和 3 剂次组分别为 2 684.30 (95%CI: 1 721.71~4 185.08) 和 3 527.48 (95%CI: 2 145.15~5 800.58)mIU/ml($t=0.83$, $P=0.410$)。初次免疫无应答、低应答、正常应答和高应答者接种激发剂次后抗-HBs GMC 分别为 1 793.71 (95%CI: 338.95~9 492.15)、2 126.53 (95%CI: 1 172.02~3 858.41) 和 4 277.20 (95%CI: 2 944.27~6 213.58) mIU/ml($F=2.612$, $P=0.079$)。随访时抗-HBs 浓度<4、4~6 和 7~9 mIU/ml 随访者接种激发剂次后抗-HBs GMC 分别为 1 908.33 (95%CI: 1 190.01~3 060.27)、4 004.20 (95%CI: 2 257.90~7 101.12) 和

8 682.16 (95%CI: 5 813.94~12 965.36) mIU/ml ($F=6.581$, $P=0.002$)。见表 2 和 3。

4. 接种激发剂次后抗-HBs GMC 相关因素分析:初次免疫程序、初次免疫年龄、性别、吸烟史、饮酒史、初次免疫抗体水平与激发后抗体水平无关(P 值均>0.05),而初次免疫 BMI、随访时抗-HBs 浓度与激发剂次后抗-HBs GMC 水平相关(P 值分别为 0.041、0.016),见表 4。

讨 论

随着 HepB 使用时间的延长,其免疫持久性问题越来越引起重视。HepB 接种后的免疫持久性可以从保护性抗体、细胞免疫、免疫记忆、突破性感染等多个角度进行评价。近年来,关于免疫记忆持久性的研究逐渐增多,但研究对象集中于婴儿期或幼儿期 HepB 接种者^[11-12],成人接种 HepB 后的免疫记忆持久性研究较少且随访期较短。本研究中所有已随访到的研究对象初次免疫年龄为 20~40 岁,为探讨我国成人 HepB 免疫持久性提供了参考。

免疫记忆难以直接测量,一般通过接种 1 剂次 HepB (激发剂次)后检测抗体反应进行间接测量,但具体评估方法不尽相同。大部分免疫记忆研究在抗-HBs<10 mIU/ml 者中开展,以激发剂次后抗体达到 10 mIU/ml 作为出现免疫回忆反应的标准^[5,7,10,15-16];亦有在抗-HBs<100 mIU/ml 中开展,激发剂次后抗体滴度升高 4 倍以上认为存在免疫记忆^[9,15,17]。本研究主要为了解抗体降至保护水平之下者的免疫记忆情况,故选择前一种评估方法。本研究结果显示,成人接种 HepB 后 12 年仍有 63% 抗-HBs 维持在保护水平之上,抗体水平低于保护水平者中,99% 存在免疫记忆,且激发剂次后抗体 GMC 高达 3 046 mIU/ml,说明成人接种 HepB 后可以获得持久的免疫保护,初次免疫后至少 12 年无需加强免疫,与国外相关研究结果一致^[18-19]。本研究同时证实,单纯将抗-HBs 作为评价指标不能对接种 HepB 后的免疫持久性做出科学判断。

激发剂次后抗体滴度反映了免疫记忆的强度。本研究组既往发现,0-1-6 月 3 剂次完成初次免疫者,其免疫后抗-HBs 阳性率和抗体水平均高于 0-6 月 2 剂次程序者^[12],虽然本研究中 3 剂次接种者随访抗体 GMC 仍高于 2 剂次接种者,但无论是多因素分析还是单因素分析,均未发现差异有统计学意义,推测由于接种后时间的延长,两组间差异会逐

表 4 研究对象接种乙型肝炎疫苗激发剂次后抗-HBs GMC 相关因素的多因素线性回归模型分析

变量	人数	抗-HBs GMC(mIU/ml, 95%CI)	β 值(95%CI)	t 值	P 值
初免年龄(岁)					
20~29	22	6 674.86(4 702.66~9 474.16)	0		
30~40	71	2 388.34(1 600.43~3 564.14)	-0.32(-0.64~-0.01)	-1.94	0.055
性别					
男	37	2 151.92(1 174.51~3 942.73)	0		
女	56	3 831.39(2 646.74~5 546.29)	-0.29(-0.83~-0.25)	-1.07	0.290
初免程序					
0-1-6月	43	3 527.48(2 145.15~5 800.58)	0		
0-6月	50	2 684.30(1 721.71~4 185.08)	-0.07(-0.34~-0.20)	-0.53	0.601
初免免疫BMI(kg/m ²)					
<24	44	3 852.93(2 282.09~6 505.03)	0		
24~27	39	3 256.60(2 244.52~4 725.05)	-0.03(-0.32~-0.25)	-0.24	0.809
≥ 28	10	833.68(207.64~3 347.17)	-0.47(-0.91~-0.02)	-2.08	0.041
初免吸烟史					
不吸烟	85	3 291.25(2 317.59~4 673.98)	0		
吸烟	8	1 336.16(771.35~2 314.53)	-0.12(-0.66~-0.41)	-0.46	0.646
初免饮酒史					
不饮酒	62	4 029.82(2 859.53~5 679.08)	0		
饮酒	31	1 739.72(875.40~3 457.41)	-0.45(-1.02~-0.12)	-1.56	0.122
初次免疫抗-HBs GMC(mIU/ml)					
<10	9	1 793.71(338.95~9 492.15)	0		
10~99	34	2 126.53(1 172.02~3 858.41)	0.15(-0.34~-0.64)	0.60	0.553
≥ 100	50	4 277.20(2 944.27~6 213.58)	0.32(-0.15~-0.80)	1.35	0.180
随访时抗-HBs GMC(mIU/ml)					
<4	50	1 908.33(1 190.01~3 060.27)	0		
4~6	28	4 004.20(2 257.90~7 101.12)	0.26(-0.05~-0.56)	1.68	0.097
7~9	15	8 682.16(5 813.94~12 965.36)	0.47(0.09~0.86)	2.45	0.016

注:GMC:几何平均滴度;BMI:体重指数

渐减少以致消失。Rosenberg 等^[20]研究发现,年龄是对 HepB 体液免疫和细胞免疫反应的重要决定因素,年轻者对 HepB 初次免疫和加强免疫的反应均强于年老者,并认为该现象与免疫衰老有关。本研究中 20~30 岁接种 HepB 者激发剂次后抗体数值高于 30~40 岁接种者(6 674.86 比 2 388.34 mIU/ml),虽然统计学检验认为无统计学差异,但 P 值为 0.055,推测可能与 20~30 岁组样本量偏低(22 名)有关;该结论尚需扩大样本量后进一步证实。既往研究显示,肥胖是影响 HepB 初次免疫抗体反应的重要因素^[21];但本研究仅收集了初次免疫时的 BMI 数据,且初次免疫时肥胖者仅 10 例,虽然本研究结果发现肥胖者激发剂次后抗体水平显著低于正常体重和低体重者,但该结论仍需今后进一步证实。

本研究通过多因素分析发现,随访抗体滴度越高者免疫回忆反应越强,与儿童研究中结论一

致^[15-16,22]。有研究者试图找出预测免疫记忆的随访抗体滴度水平。有报道称婴儿期接种 HepB 若干年后,如果抗-HBs 能检测出(>0)即预示存在免疫记忆^[15-16];而另外的报道将 1.0 mIU/ml 作为预测存在免疫记忆的随访抗体滴度标准^[22];其研究结果差异可能与研究对象年龄、随访时间等因素影响有关,需待今后进一步探讨。本研究仅 1 名随访时未出现免疫回忆反应,无法对预测免疫记忆的随访抗体滴度进行估计。

本研究样本量较大,随访时间长,随访对象 HepB 初次免疫信息完整,且从免疫记忆这一指标对 HepB 接种后的免疫持久性进行探讨,其研究结论科学可靠。但本研究中随访对象失访率较高,且随访者随访抗体水平较失访者偏高,据此估计,该观察人群实际激发剂次后抗体水平可能略低于本文报道。随访对象虽然在初次免疫后未进行加强

免疫,但如曾感染乙型肝炎病毒亦可获得自然加强,可能对随访抗体和免疫记忆的维持起到一定作用;但本研究纳入分析的 93 名研究对象均为随访抗体阴性者,推测自然加强作用对本研究结果影响不大。

总之,成人完成 HepB 全程免疫 12 年后绝大部分接种者仍有较好的免疫记忆,无需进行加强免疫;其免疫回忆反应强度与接种时的 BMI 和随访抗体水平有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 中国疾病预防控制中心病毒预防控制所肝炎室张勇研究员及其团队提供了 2003 年基础研究资料,并对本次研究提供技术指导

参 考 文 献

- [1] Cui F, Shen L, Li L, et al. Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5): 765-772. DOI: 10.3201/eid2305.161477.
- [2] Chen CL, Yang JY, Lin SF, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2): 354-363. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.013.
- [3] Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs[J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(6):713-719. DOI:10.1086/339192.
- [4] 王宇婷,陈陶阳,朱健,等. 肝癌高发区人群新生儿乙型肝炎疫苗接种对肝癌的预防效果[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(4): 402-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.04.013.
- [5] 张丽,张卫,翟祥军,等. 新生儿 5 μ g 和 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗初免后抗体免疫应答比较[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3):305-308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.013.
- [6] 刘甲野,颜丙玉,张丽,等. 成人接种 20 微克重组乙型肝炎疫苗免疫应答及影响因素的比较研究[J]. *中国疫苗与免疫*, 2013, 19(2):142-146.
- [7] Beran J, Van Der Meeren O, Leyssen M, et al. Immunity to hepatitis A and B persists for at least 15 years after immunisation of adolescents with a combined hepatitis A and B vaccine[J]. *Vaccine*, 2016, 34 (24): 2686-2691. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.033.
- [8] Qawasmi M, Samuh M, Glebe D, et al. Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(7): 1717-1724. DOI: 10.1080/21645515.2015.1041687.
- [9] 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.
- [10] Wu Z, Yao J, Bao H, et al. The effects of booster vaccination of hepatitis B vaccine on children 5-15 years after primary immunization: A 5-year follow-up study[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(5): 1251-1256. DOI: 10.1080/21645515.2018.1426419.
- [11] Zhang HZ, Wu WS, Su F, et al. [Valuation on the immunization efficacy on the 23 years who had received plasma-derived HBV vaccine as newborns][J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 33(2):207-209.
- [12] 吕静静,颜丙玉,刘甲野,等. 乙型肝炎疫苗基础免疫低应答婴儿再次免疫后 4 年抗体持久性观察[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(6): 490-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.06.007.
- [13] 庞志钊,宋立志,董微,等. 重组乙型肝炎疫苗(酵母)按不同免疫程序接种成人的免疫原性研究[J]. *中国计划免疫*, 2006, 12(2): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2006.02.010.
- [14] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人超重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1):5-10. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.01.003.
- [15] Spradling PR, Kamili S, Xing J, et al. Response to challenge dose among young adults vaccinated for hepatitis B as infants: importance of detectable residual antibody to hepatitis B surface antigen[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(5): 529-533. DOI: 10.1017/ice.2015.6.
- [16] Spradling PR, Xing J, Williams R, et al. Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(4): 559-561. DOI: 10.1128/CVI.00694-12.
- [17] Braeckman T, Van Herck K, Jilg W, et al. Two decades of hepatitis B vaccination in mentally retarded patients: effectiveness, antibody persistence and duration of immune memory[J]. *Vaccine*, 2012, 30(32):4757-4761. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.044.
- [18] Van Damme P, Leroux-Roels G, Crasta P, et al. Antibody persistence and immune memory in adults, 15 years after a three-dose schedule of a combined hepatitis A and B vaccine [J]. *J Med Virol*, 2012, 84(1):11-17. DOI: 10.1002/jmv.22264.
- [19] Madaliński K, Kołakowska A, Godzik P. Current views on the persistence of immunity following hepatitis B vaccination[J]. *Przegl Epidemiol*, 2015, 69(1):47-51, 147-150.
- [20] Rosenberg C, Bovin NV, Bram LV, et al. Age is an important determinant in humoral and T cell responses to immunization with hepatitis B surface antigen[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(7):1466-1476. DOI: 10.4161/hv.24480.
- [21] Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(5): 1014-1017. DOI: 10.1080/21645515.2016.1274475.
- [22] Lu S, Ren J, Li Q, et al. Effects of hepatitis B vaccine boosters on anti-HBs-negative children after primary immunization[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(4): 903-908. DOI: 10.1080/21645515.2016.1260794.

(收稿日期:2018-06-14)

(本文编辑:梁明修)