

# 河北省正定县 1986—1996 年出生人群 乙型肝炎疫苗基础免疫后 21~32 年 加强免疫效果分析

张新江<sup>1</sup> 吴志伟<sup>2</sup> 张艳红<sup>1</sup> 李敏捷<sup>2</sup> 周海松<sup>1</sup> 韩碧华<sup>2</sup> 郝志勇<sup>1</sup> 褚娟<sup>1</sup>  
高招<sup>2</sup> 马景臣<sup>2</sup> 赵玉良<sup>2</sup>

<sup>1</sup>河北省石家庄市正定县疾病预防控制中心 050800; <sup>2</sup>河北省疾病预防控制中心疫苗  
临床研究所, 石家庄 050021

张新江和吴志伟对本文有同等贡献

通信作者: 赵玉良, Email: yuliang\_zh1@163.com

**【摘要】目的** 分析河北省正定县人群乙型肝炎疫苗(HepB)基础免疫 21~32 年后加强免疫的效果。**方法** 2017 年 8 月至 2018 年 2 月选取正定县 1986—1996 年出生、完成血源 HepB 基础免疫且无加强免疫史人群中,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、抗-HBc(HbcAb)均阴性且抗-HBs<10 mIU/ml,以及最终完成加强免疫且有实验室结果者为研究对象,共 322 名。采用简单随机分组方法将 322 名研究对象随机分为 2 组,分别接种 1 剂市售的啤酒酵母 HepB[以下简称 HepB(酵母);151 名]和基因重组 HepB[以下简称 HepB(CHO);171 名],剂量均为 20 μg。免疫后 30 d 采集静脉血 5 ml,定量检测抗-HBs 的几何平均浓度(GMC),观察加强免疫效果,采用多元线性回归和多因素 logistic 回归模型分析研究对象加强免疫后抗-HBs 的 GMC 和阳转率的相关因素。**结果** 研究对象抗-HBs 阳转率为 82.61%(266 名),GMC 为(131.63±12.94)mIU/ml。加强免疫前抗-HBs<2.5 和 2.5~10 mIU/ml 组加强免疫后抗-HBs 阳转率分别为 74.54%(161 名)和 99.06%(105 名)( $P<0.001$ );加强 1 剂 HepB(CHO)后,抗-HBs 阳转率高于加强 1 剂 HepB(酵母),分别为 87.13%(149 名)和 77.48%(117 名)( $P=0.023$ )。与接种 HepB(酵母)相比,接种 HepB(CHO)是加强免疫后抗体阳转的相关因素, $OR(95\%CI)$  值为 1.91(1.02~3.56)( $P=0.042$ );与加强免疫前抗-HBs<2.5 mIU/ml 相比,加强前抗体水平 2.5~10 mIU/ml 是加强免疫后抗体阳转的相关因素, $OR(95\%CI)$  值为 36.15(4.91~266.02)( $P<0.001$ )。**结论** 研究对象接种 1 剂乙型肝炎疫苗有良好的免疫应答;加强免疫前抗-HBs 水平和加强用疫苗种类是免疫应答的相关因素。

**【关键词】** 肝炎疫苗,乙型; 加强免疫; 免疫记忆; 队列研究

**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX10721202); 河北省科技厅指导项目(162777290)

## The effect of booster dose vaccination 21- to 32-years after primary vaccination with hepatitis B vaccine in the population born from 1986 to 1996 in Zhengding County of Hebei Province

Zhang Xinjiang<sup>1</sup>, Wu Zhiwei<sup>2</sup>, Zhang Yanhong<sup>1</sup>, Li Minjie<sup>2</sup>, Zhou Haisong<sup>1</sup>, Han Bihua<sup>2</sup>, Hao Zhiyong<sup>1</sup>,  
Chu Juan, Gao Zhao<sup>1</sup>, Ma Jingchen<sup>2</sup>, Zhao Yuliang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zhengding County Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050800, China; <sup>2</sup>Hebei  
Province Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China

Zhang Xinjiang and Wu Zhiwei contributed equally to the article

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200509-00710

收稿日期 2020-05-09 本文编辑 梁明修

引用本文:张新江,吴志伟,张艳红,等.河北省正定县 1986—1996 年出生人群乙型肝炎疫苗基础免疫后 21~32 年加强免疫效果分析[J].中华预防医学杂志,2020,54(9):942-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200509-00710.



Corresponding author: Zhao Yuliang, Email: yuliang\_zh1@163.com

**【 Abstract 】 Objective** Analysis the effect of booster one dose of hepatitis B vaccine after 21–32 years of primary immunization in Zhengding Country of Hebei Province. **Methods** A total of 322 participants who were born between 1986 and 1996, received a full course of primary vaccination with plasma-derived hepatitis B vaccine (HepB), had no experience with booster vaccination, were HBsAg, anti-HBc negative, had anti-HBs < 10 mIU/ml, completed the booster and had laboratory results were enrolled between August 2017 to February 2018. A simple random method was used to randomly assigned 322 subjects to two groups, receiving a booster dose of HepB derived from either *Saccharomyces cerevisiae* [HepB (SC), (151 cases)] or Chinese hamster ovary-derived HepB [HepB (CHO), (171 cases)], the dose was 20 μg. Blood samples were collected 30 days after boosting and quantitatively tested for the geometric mean concentration (GMC) of anti-HBs to assess immunological effect. The related influencing factors of GMC and seroconversion rates of anti-HBs were analyzed by multiple linear regression and multivariate logistic regression models. **Results** The 266 subjects (82.61%) had anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, and GMC was (131.63 ± 12.94) mIU/ml. The seroconversion rates of anti-HBs in the anti-HBs < 2.5 mIU/ml group and 2.5–10 mIU/ml group were 74.54% (161 cases) and 99.06% (105 cases), respectively ( $P < 0.001$ ). The seroconversion rates of anti-HBs after one dose of HepB (CHO) was higher than that of one dose of HepB (SC), the seroconversion rates were 87.13% (149 cases) and 77.48% (117 cases), respectively ( $P = 0.023$ ). Participants boosted with HepB (CHO) was the factor influencing the effect of strengthening immunization compared with boosted with HepB (SC), and *OR* (95%*CI*) was 1.91 (1.02–3.56) ( $P = 0.042$ ). Compared with anti-HBs < 2.5 mIU/ml, pre-booster anti-HBs was between 2.5 mIU/ml and 10 mIU/ml was the related factor of seroconversion rates of anti-HBs after booster immunization, and *OR* (95%*CI*) was 36.15 (4.91–266.02) ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Participants boosted with one dose of HepB had a good immune response. Pre-booster anti-HBs concentration and a variety of vaccine were related factors of immune response.

**【 Key words 】** Hepatitis B vaccine; Booster vaccination; Immune response; Cohort studies

**Fund program:** National Science and Technology Major Project (2018ZX10721202); Department of Science & Technology, Hebei Province (162777290)

乙型肝炎是重要的全球公共卫生问题<sup>[1]</sup>,据 WHO 统计,2016 年全球约有 2.4 亿人感染了乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)<sup>[2]</sup>,约有 68.6 万人死亡<sup>[3-4]</sup>。乙型肝炎疫苗 (hepatitis B vaccine, HepB) 接种是目前预防乙型肝炎病毒感染最有效的办法。然而,随着免疫时间的延长,抗-HBs (hepatitis B virus surface antibody, HbsAb) 水平会逐渐下降,儿童接种 HepB 后抗体阳性率由免疫后 1 年的 99% 下降到免疫后 5 年的 83%,免疫后 7 年的 71% 和免疫后 15~17 年的 37%<sup>[5-6]</sup>。抗-HBs < 10 mIU/ml,机体容易感染 HBV,因此需要评估接种 HepB 数十年后加强免疫的必要性。2017 年,WHO 关于 HepB 的立场文件中提出,尚无证据支持在常规免疫规划中增加加强免疫。尽管如此,一些研究人员仍然建议进行加强免疫,因为随着时间的推移,抗-HBs 水平逐渐降低,发生 HBV 感染的风险增加。1985 年,河北省正定县被选为 HepB 免疫效果观察的示范点之一,1986—1996 年在新生儿接种 3 剂 10 μg 血源 HepB,本课题组于 2017 年 8 月至 2018 年 2 月开展了 1 项研究,以评估血源 HepB 免疫 21~32 年,抗-HBs <

10 mIU/ml 的研究对象的加强免疫效果。

## 对象和方法

1. 对象:1985 年,正定县作为 HepB 免疫效果观察的示范点之一,自 1986 年开始在正定县 7 个乡镇开始为新生儿接种 3 剂 10 μg 血源 HepB,并建立数据库。课题组人员定期对上述人群进行随访,采集血液样本进行血清标志物检测,将每次调查结果录入数据库。于 2017 年 8 月,通过对历史数据库的筛查,选取正定县 1986—1996 年出生、完成血源 HepB 基础免疫且无加强免疫史人群中,乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HbsAg)、抗-HBc (hepatitis B virus core antibody, HbcAb) 均阴性且抗-HBs < 10 mIU/ml 的人群作为研究对象。采用简单随机分组方法将研究对象随机分为 2 组<sup>[7-8]</sup>,分别接种 1 剂市售的啤酒酵母 HepB [以下简称 HepB (酵母)] (深圳康泰生物制品股份有限公司,产品批号: B201706036) 或基因重组 HepB (中国仓鼠卵巢细胞) [Chinese Hamster

Ovary, CHO;以下简称 HepB(CHO)](华北制药金坦生物技术股份有限公司,产品批号:201710YB 28),剂量均为 20  $\mu\text{g}$ 。免疫后 30 d 采集静脉血 5 ml,进行血清分离,分离后的血清-20  $^{\circ}\text{C}$  以下保存;共 322 名,其中 HepB(酵母)组 151 名,HepB(CHO)组 171 名。本研究经过了河北省疾病预防控制中心伦理委员会的批准(批号:IRB2017-004),研究对象均签署知情同意书。

2. 实验室检测:血清标本在中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所进行 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 统一检测。使用 AXSAM 全自动检测仪及配套的微粒子酶联免疫法(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)定量检测抗-HBs 的几何平均浓度(geometric mean concentration, GMC)和定性检测 HbsAg 和抗-HBc。检测试剂为雅培公司生产的试剂盒(产品批号分别为:82112FN00、85025LI 00 和 84058FN00)。抗-HBs 检测试剂的检测线为 2.5~1 000 mIU/ml,检测值为 1 000 mIU/ml 的样本进行稀释后再检测。

3. 相关定义:抗-HBs $\geq$ 10 mIU/ml 定义为阳转。抗-HBs $<$ 10 mIU/ml 定义为无免疫应答反应,10 mIU/ml $\leq$ 抗-HBs $<$ 100 mIU/ml 定义为低免疫应答反应,100 mIU/ml $\leq$ 抗-HBs $<$ 1 000 mIU/ml 定义为正常免疫应答,抗-HBs $\geq$ 1 000 mIU/ml 定义为高免疫应答反应。抗-HBs 血清阳转率为接种 1 剂 HepB 后,抗-HBs $\geq$ 10 mIU/ml 的人群占分析人群的百分比。免疫年限为加强免疫时间与完成全程基础免疫时间的时间间隔。

4. 质量控制:在调查开始之前,对调查人员和血标本采集人员、实验室工作人员和数据录入人员进行统一技术培训,样本在统一的实验室由经过培训的人员进行检测,使用质量控制样品进行质量控制,确保检测结果准确。

5. 统计学分析:采用 Epidata 3.1 软件建立数据库,由经过统一培训的研究人员严格按照双录入的要求进行数据录入后,使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。抗-HBs GMC 水平不符合正态分布,但对数转换后符合正态分布,年龄符合正态分布,二者用  $\bar{x} \pm s$  表示。采用  $t$  检验比较 CHO 组与酵母组对象年龄差异,以及加强免疫前抗-HBs 水平不同组间加强免疫后抗体水平差异。用  $\chi^2$  检验比较性别构成差异,以及不同组间抗体转阳率的差异。以免疫年限、性别、免疫前抗体水平和加强用疫苗种类为自变量,加强免疫后抗体阳转率为因变量,采用

多因素 logistic 回归模型分析其相关性。双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

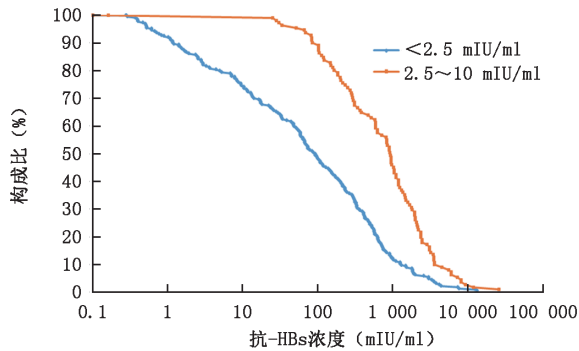
## 结 果

1. 基本情况:1986—1996 年出生、完成血源 HepB 基础免疫且无加强史的对象为 949 名,HBsAg、抗-HBc 均阴性且抗-HBs 水平 $<$ 10 mIU/ml 为 424 名,完成本次加强免疫且有实验室结果者 322 名,其中 HepB(酵母)组为 151 名,HepB(CHO)组为 171 名。322 名对象的年龄为(28.48 $\pm$ 3.02)岁,男性 185 名;性别和年龄在 CHO 组与酵母组中分布均衡,男女性别比分别为 1.38:1 和 1.32:1( $\chi^2=0.03$ ,  $P=0.865$ );年龄分别为(28.45 $\pm$ 3.07)和(28.50 $\pm$ 2.98)岁( $t=-0.17$ ,  $P=0.861$ )。

2. 加强免疫后抗-HBs 阳转率:加强免疫后,抗-HBs 阳转率为 82.61%(266 名);其中加强免疫前抗-HBs 水平 $<$ 2.5 和 2.5~10 mIU/ml 组加强免疫后抗-HBs 阳转率分别为 74.54%(161 名)和 99.06%(105 名)( $\chi^2=29.76$ ,  $P<0.001$ )。加强 1 剂 HepB(CHO)后,抗-HBs 阳转率高于加强 1 剂 HepB(酵母),抗-HBs 阳转率分别为 87.13%(149 名)和 77.48%(117 名)( $\chi^2=5.20$ ,  $P=0.023$ )。免疫年限 21~26 和 27~32 年组的抗-HBs 阳转率分别 89.53%(77 名)和 80.08%(189 名)( $\chi^2=3.92$ ,  $P=0.048$ )。男、女抗-HBs 阳转率分别为 81.62%(151 名)和 83.94%(115 名)( $\chi^2=0.30$ ,  $P=0.587$ )。详见图 1 和 2。加强免疫后,21.74%(70 名)对象为低免疫应答反应,38.82%(125 名)对象为正常免疫应答反应,22.05%(71 名)对象为高免疫应答反应,17.39%(56 名)对象为无免疫应答反应。

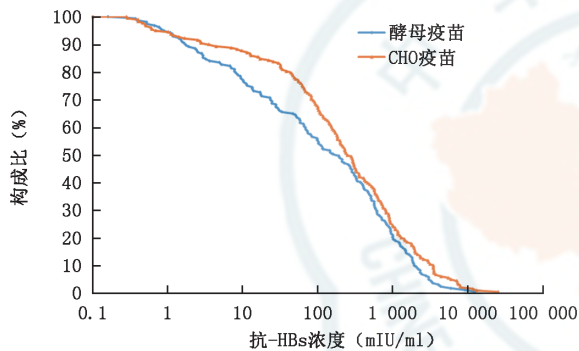
3. 加强免疫后抗-HBs GMC 水平:加强免疫后,322 名研究对象的 GMC 为(131.63 $\pm$ 12.94)mIU/ml;其中加强免疫前抗-HBs 水平 $<$ 2.5 和 2.5~10 mIU/ml 组研究对象的 GMC 分别为(60.95 $\pm$ 12.94)和(632.70 $\pm$ 5.42) mIU/ml( $t=-8.52$ ,  $P<0.001$ );加强免疫接种 HepB(CHO)对象的 GMC 为(174.16 $\pm$ 11.94) mIU/ml,加强免疫接种 HepB(酵母)对象的 GMC 为(95.58 $\pm$ 13.74)mIU/ml,差异有统计学意义( $t=2.11$ ,  $P=0.036$ )。此外,加强免疫前 GMC 水平 2.5~10 mIU/ml 对象加强免疫后更易产生较高滴度的抗体( $\chi^2=70.81$ ,  $P<0.001$ )。详见表 1。

4. 加强乙型肝炎疫苗后抗-HBs 阳转率影响因素分析:与加强免疫前抗-HBs GMC 为 2.5~10 mIU/ml



抗-HBs:乙型肝炎表面抗体;GMC:几何平均浓度;加强免疫前抗体水平不同组间加强免疫后抗体水平比较差异有统计学意义, $\chi^2=29.76, P<0.001$

图1 乙型肝炎疫苗加强免疫前抗体水平不同研究对象加强免疫后抗-HBs GMC水平的逆分布图



抗-HBs:乙型肝炎表面抗体;GMC:几何平均浓度;接种不同种类乙型肝炎疫苗组间加强免疫后抗体水平比较差异有统计学意义, $\chi^2=5.20, P=0.023$

图2 研究对象接种不同种类乙型肝炎疫苗后抗-HBs GMC水平的逆分布图

的人群相比,抗体 GMC<math>2.5\text{ mIU/ml}</math>者更易发生免疫应答反应 ( $OR=36.15, 95\%CI=4.91\sim 266.02; P<0.001$ );接种 HepB(CHO)人群较接种 HepB(酵母)者更易发生免疫应答反应 ( $OR=1.91, 95\%CI=1.02\sim 3.56; P=0.042$ ),见表2。

### 讨 论

95% 以上的健康儿童在 HepB 的全程基础免疫

后能产生保护性抗体<sup>[9]</sup>。然而中国每年大约有 2 000 万新生儿出生<sup>[10]</sup>,大约有 100 万儿童对 HepB 基础免疫无应答,不能产生保护性抗体。即使儿童在接种 HepB 后能产生保护性抗体,抗体浓度随着免疫年限的延长也会逐渐下降,对于缺乏保护性抗体的人群存在着感染 HBV 的潜在风险。因此,有必要评估婴儿期全程接种 HepB 后,HepB 的免疫记忆反应维持的时间,以此评估加强免疫的必要性。

本研究结果显示,基础免疫 21~32 年后,抗-HBs<math>10\text{ mIU/ml}</math>的人群经过加强免疫,82.61% 的研究对象产生了保护性抗体。一项阿拉斯加的研究显示,血源疫苗基础免疫后 30 年,抗-HBs<math>10\text{ mIU/ml}</math>的人群加强 1 剂 HepB 后,88% 的机体产生免疫应答反应<sup>[11]</sup>。虽然二者结果相当,但是与本研究中使用加强疫苗剂量  $20\ \mu\text{g}$  不同的是,阿拉斯加的研究中使用的加强疫苗剂量为  $10\ \mu\text{g}$ 。与此同时,不同种族人群的差异、加强免疫疫苗种类、基础免疫年限、基础免疫后机体产生的抗体水平均可能影响加强免疫效果。而另一项中国的研究显示,基础免疫后 15~17 年,抗-HBs<math>10\text{ mIU/ml}</math>的人群加强一剂  $20\ \mu\text{g}$  HepB 后,84% 的研究对象产生保护性抗体<sup>[9]</sup>。本研究与其他研究均表明细胞免疫记忆的维持时间会远超过血液中保护性抗体维持的时间。

本研究发现,加强免疫 HepB(CHO)后的抗-HBs 血清阳转率和 GMC 水平均高于 HepB(酵母)组。多因素分析结果显示,接种 HepB(CHO)更容易让机体产生免疫应答反应。在两种疫苗免疫效果比较方面,研究结论不尽相同。一些研究显示 HepB(酵母)优于 HepB(CHO)<sup>[12-13]</sup>,也有研究显示 HepB(CHO)优于 HepB(酵母)<sup>[14]</sup>。虽然本研究结果显示 HepB(CHO)组的加强免疫效果优于 HepB(酵母)组,但是也不排除 HepB(酵母)所产生的抗体与目前检测试剂盒中乙肝血源来源的 HBsAg 结合位点不同,影响检测敏感性<sup>[15]</sup>。

理论上初级免疫是人体建立免疫的基础,加强免疫效果取决于加强免疫前的抗体水平。研究显

表1 乙型肝炎疫苗加强免疫前抗体水平不同研究对象加强免疫后不同抗-HBs抗体 GMC 水平的分布情况[名(%)]

加强免疫前抗体水平(mIU/ml)	人数	加强免疫后抗体水平(mIU/ml)				GMC
		<math><10</math>	10~99	100~999	<math&gt;\geq 1000&lt;="" math&gt;<="" th=""> </math&gt;\geq>	
<math><2.5</math>	216	55(25.46)	59(27.31)	78(36.11)	24(11.11)	60.95±12.94
2.5~10	106	1(0.94)	11(10.38)	47(44.34)	47(44.34)	632.70±5.42
合计	322	56(17.39)	70(21.74)	125(38.82)	71(22.05)	131.63±12.94

注:抗-HBs:乙型肝炎表面抗体;GMC:几何平均浓度;加强免疫前抗体水平不同组间加强免疫后抗体水平比较差异有统计学意义, $\chi^2=70.81, P<0.001$

表 2 影响研究对象接种乙型肝炎疫苗后抗-HBs 阳转率相关的多因素 logistic 回归模型分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ <sup>2</sup> 值	P 值	OR(95%CI)值
免疫年限(年)					
21~26					1.00
27~32	-0.79	0.40	3.82	0.050	0.45(0.21~1.00)
性别					
男					1.00
女	0.2	0.32	0.39	0.532	1.22(0.65~2.29)
免疫前抗-HBs (mIU/ml)					
<2.5					1.00
2.5~10	3.59	1.02	12.41	<0.001	36.15(4.91~266.02)
疫苗种类					
HepB (酵母)					1.00
HepB (CHO)	0.64	0.32	4.11	0.042	1.91(1.02~3.56)

注:抗-HBs:乙型肝炎表面抗体;GMC:几何平均浓度;HepB(CHO):基因重组乙型肝炎疫苗(中国仓鼠卵巢细胞);HepB(酵母):啤酒酵母乙型肝炎疫苗

示对抗-HBs<10 mIU/ml的研究对象进行加强免疫,加强后回忆应答反应与加强免疫前抗-HBs 能否检出或抗-HBs 水平有关<sup>[9, 16-19]</sup>。与上述研究结论一致,本研究结果显示,在单因素和多因素分析中加强免疫前抗-HBs 为 2.5~10 mIU/ml 者与抗-HBs 低于 2.5 mIU/ml 者相比更易产生免疫应答。

本研究的局限性,由于年限较长,研究对象由于搬迁、求学等原因出现很多失访,不可能做到完全的随机抽样,可能会影响样本的代表性;同时由于怀孕、外出工作和学习等原因造成 70 名研究对象没有完成加强免疫。

综上,基础免疫后 20~31 年,HBsAg、抗-HBc 均阴性且抗-HBs<10 mIU/ml 的人群中接种一剂 HepB 有良好的免疫应答,疫苗种类和加强免疫前抗体是否检出是影响免疫应答的因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 张丽,颜丙玉,吕静静,等.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[J].中华预防医学杂志,2019,53(5):497-502.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.05.012.

[2] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL].[2020-05-09]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

[3] MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC. Estimating the global prevalence of hepatitis B[J]. Lancet, 2015, 386(10003):1515-1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61116-3.

[4] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause

and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 385(9963):117-171. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

[5] Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan [J]. J Infect Dis, 2003, 187(1):134-138. DOI: 10.1086/345871.

[6] Lee PI, Lee CY, Huang LM, et al. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen[J]. J Pediatr, 1995, 126(5 Pt 1): 716-721. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70398-5.

[7] Zhao YL, Pan LL, Hao ZY, et al. Immune response to different types of hepatitis B vaccine booster doses 2-32 years after the primary immunization schedule and its influencing factors[J]. Int J Infect Dis, 2020, 93: 62-67. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.047.

[8] Zhao YL, Han BH, Zhang XJ, et al. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 482. DOI: 10.1186/s12879-019-4134-9.

[9] Wang ZZ, Gao YH, Lu W, et al. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(4): 909-915. DOI: 10.1080/21645515.2016.1250990.

[10] 中华人民共和国国家统计局.中国统计年鉴 2017[EB/OL].[2020-05-09]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2017/indexch.htm>.

[11] 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.

[12] 李凌,鲍秀敏.两种国产乙型肝炎重组疫苗两年免疫效果观察比较[J].职业与健康,2004,20(12):97-98. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2004.12.080.

[13] 鲍秀敏.2种国产乙型肝炎重组疫苗2年免疫效果观察比较[J].现代预防医学,2005,32(8):931-931. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2005.08.027.

[14] 张安飞,罗桂荣,陈兴国,等.两种基因工程乙肝疫苗加强接种的免疫效果研究[J].中国学校卫生,2000,21(2):90-91. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9817.2000.02.052.

[15] 张玉玺,吴冰冰,左志平,等.不同人群应用2种重组乙型肝炎疫苗免疫效果的研究进展[J].职业与健康,2011,27(21):2497-2498.

[16] Lu CY, Chiang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination[J]. Hepatology, 2004, 40(6):1415-1420. DOI: 10.1002/hep.20490.

[17] Lu IC, Jean MC, Lin CW, et al. Predictive factors for anti-HBs status after 1 booster dose of hepatitis B vaccine [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(39): e5023. DOI: 10.1097/MD.0000000000005023.

[18] Su FH, Cheng SH, Li CY, et al. Hepatitis B seroprevalence and anamnestic response amongst Taiwanese young adults with full vaccination in infancy, 20 years subsequent to national hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2007, 25(47):8085-8090. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.013.

[19] McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose[J]. J Infect Dis, 2009, 200(9):1390-1396. DOI: 10.1086/606119.