

乙型肝炎疫苗

WHO立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了WHO目前的立场。这些文件经过WHO内部和外部众多专家的审阅，并且自2006年起，由WHO的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些立场文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。另外，对这些文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

本文件用于取代WHO于2004年7月在《疫情周报》上公布的关于乙型肝炎（乙肝）疫苗的立场文件。脚注仅提供了数目有限的核心参考文献；其摘要以及一份综合性的参考文献清单可从以下网址获取：

<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>

本文件的参考文献以及该网页同时也提供了一些分级表的链接，利用这些分级表可以评估科学证据的质量。

背景

流行病学和公共卫生

由乙型肝炎病毒（HBV）诱发的疾病遍布全球各地。据估计，全世界大约有20多亿HBV感染者，其中，约3.6亿为慢性感染，并有因肝硬化和肝细胞癌（HCC）等原因发生严重疾病和死亡的危险。2000年通过数学建模估算显示，在全球范围内，HBV相关疾病每年导致约600,000人死亡。¹人类是HBV的唯一宿主。HBV可因皮肤和粘膜暴露于受感染的血液和其他体液（主要是精液和阴道分泌物）而传播。潜伏期平均为75天，短则30天，长则180天。感染后30~60天HBV可在血清中检出，并可持续存在，时间长短因人而异。有相当一部分（7%~40%）HBsAg阳性者体内也可携带乙肝e抗原（HBeAg），后者提示HBV有更强的传染性。HBeAg阳性产妇所生婴儿如果未在出生时接种乙肝疫苗，绝大多数婴儿日后可能发生HBV慢性感染。²

用于描述乙肝流行状况的指标是特定地理区域内普通人群的HBsAg阳性率。HBsAg阳性率在全球的差异很大：在典型的乙肝高发地区，HBsAg阳性率为≥8%；在乙肝中度流行地区，HBsAg阳性率为2%~7%；在乙肝低度流行地区，HBsAg阳性率为<2%。

在HBV高发区，最常见的传播途径是母婴传播以及幼儿期的儿童间传播。^{1,3,4}在乙肝低度流行地区，性传播和使用被污染的针头（尤其是在静脉药瘾者中）是

¹ Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34:1329–1339.

² Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2:1099–1102.

³ Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 1984, 1:921–926.

主要的感染途径；⁵然而，围产期传播或幼儿期的儿童间传播可占慢性感染的三分之一。⁶要全面消除HBV的传播，必须有效应对围产期感染以及幼儿期的儿童间传播，并有效应对青春期和成人期获得的感染。

在许多曾属于乙肝高发区的国家，出生时普遍接种乙肝疫苗以及其他成功的乙肝疫苗接种策略已经大幅减少了HBV的传播。这将使得HBV相关的慢性肝炎、肝硬化和HCC的发病率逐渐降低，而这些疾病在上述地区迄今依然是公共卫生和经济领域亟需重点关注的问题。截至2008年，177个国家已经把乙肝疫苗纳入本国的婴儿免疫接种规划；据估计，2008年的出生队列中有69%的婴儿接种了3针次的乙肝疫苗。⁷2006年，亦即此类数据可以获得的最近的一年，全世界约27%的新生儿在出生时接种了乙肝疫苗。⁸近年来，随着乙肝疫苗价格在发展中国家的大幅下降，乙肝疫苗已被进一步推广到许多HBV高发国家。

病原体与疾病

HBV属嗜肝DNA病毒科（*hepadnaviridae*），是一种双链、有包膜的病毒。HBV在人类和其他高等灵长目动物的肝细胞中复制，但不能在人工细胞培养物中生长。HBsAg是病毒包膜上的一种脂蛋白，可在血液中循环，呈球状和管状颗粒，直径为22nm。HBsAg含有中和表位，即“a”抗原决定簇。

HBV感染的转归与年龄相关，主要包括无症状感染、急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎、肝硬化和HCC。急性乙肝见于约1%的围产期HBV感染、10%的幼年期（1~5岁）HBV感染和30%的其他年龄段（>5岁）HBV感染。爆发型肝炎见于0.1%~0.6%的急性肝炎病例，其病死率约为70%。慢性HBV感染的发生与感染年龄呈负相关，占围产期HBV感染者的80%~90%，占幼儿期（<6岁）HBV感染者的约30%，占无其他疾病的成年感染者的<5%。⁹

共患病（如：同时发生的HIV感染；酒精和/或黄曲霉素的摄入）对于乙肝相关疾病的演变可能起着重要作用。据估计，在全世界4000万HIV感染者中，约10%同时感染了HBV。虽然HBV感染似乎对HIV的病程影响甚微，但HIV的存在却显著增加了HBV相关的肝硬化和HCC的发生风险。近期的一项荟萃分析在检查总体死亡率后发现，开始采取高效抗逆转录酶病毒疗法（HAART）之前和之后，HIV阳性者因合并HBV感染所致的死亡率均有所升高。¹⁰

⁴ e la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008,12:183-189.

⁵ Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982 - 1998: implications for vaccination programs. *Journal of Infectious Diseases*, 2002,185:713 - 719.

⁶ Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:1201-1208.

⁷ 见 WHO/IVB 2008 数据库, http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.xls and Global and regional immunization profile. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009 (http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf, accessed September 2009).

⁸ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249 - 1252.

⁹ Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:992 - 1000.

¹⁰ Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763 - 1771.

慢性HBV感染者有15%~25%可能会因罹患HBV相关的肝硬化和HCC而过早死亡。¹¹临床上不可能将乙肝同由其他病毒因子引起的肝炎鉴别开来。因此，必须通过实验室检测来证实诊断。从血清学的角度来看，急性HBV感染的特征是存在HBsAg和IgM型抗核心抗原抗体（IgM型抗HBc）。在感染初期，病毒大量复制，病人血清中亦可呈乙肝e抗原（HBeAg）阳性。抗HBsAg抗体（抗HBs）可于数周后出现，随之HBsAg被清除。慢性感染的特征是HBsAg（同时可伴有或不伴有HBeAg）持续存在（>6个月）。HBsAg的持续存在是发生慢性肝病并在生命晚期进展为肝细胞癌的主要危险性标志。HBeAg的存在则提示HBV携带者的血液和体液具有高度的传染性。每年约有10%的慢性病例HBeAg转阴，并出现抗HBe，这标志着病毒已转入低复制期。在未经治疗的慢性病例中，每年约有1%的人HBsAg消失。

目前，工业化国家至少已批准了7种药物用于治疗慢性HBV感染，这些药物可延缓肝硬化进程，降低HCC发病率，提高长期存活率。在这一日新月异的医学研究领域，治疗结果已获得极大改善。一些专业组织（美国肝病研究协会¹²、亚太肝脏研究学会¹³和欧洲肝脏研究学会¹⁴）均已制订了慢性HBV感染治疗指南。不过，在许多资源有限的地区，这些治疗方案并不能随时可以获得，并且其本身也存在诸多问题，如药物毒性、抗病毒药的耐药性、HBV突变株的形成以及需要长期随访等。

IgG型抗HBs用作免疫力的标志物；含高滴度抗HBs的免疫球蛋白则在暴露于高危因素后作为被动免疫手段迅速使用（常与乙肝疫苗联合使用）。然而，在既往接种过疫苗的人员中所开展的研究表明：尽管在接种多年以后抗体水平变得很低或无法检测到，疫苗仍能保护受种者，使之在暴露于病毒后免于发生无症状或有症状HBV感染。这些人员中绝大部分对复种也会产生典型的免疫回忆应答，提示远期的免疫保护取决于记忆T细胞（见下文“*保护持续时间和加强免疫的必要性*”部分）。临床疾病的严重程度和病毒的清除率都与针对各种病毒蛋白质的细胞免疫应答相关联。

一般认为，在出生时获得的对病毒抗原的免疫耐受对于新生儿期间HBV的持续存在起着重要作用，不过，对于慢性HBV感染的免疫机制目前还所知甚少。近期一项研究证实某些特定的人类白细胞抗原等位基因与单倍体基因型以及与机体对HBV抗原缺乏抗体应答存在关联。¹⁵在基因学上存在此种关联的宿主可能对HBV感染的康复以及疫苗效力都有重要影响。

乙肝疫苗和乙肝疫苗接种

¹¹ Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:532 - 535.

¹² Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 2009, 50:1 - 36.

¹³ Liaw YF et al. APASL guidelines for HBV management. Hepatology International, 2008, 2:263 - 283.

¹⁴ EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology, 2009, 50:227 - 242.

¹⁵ Amirzargar AA et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. Iranian Journal of Immunology, 2008, 5:92 - 99.

重组乙肝疫苗于1986年引进，此后逐渐取代了血源疫苗。重组乙肝疫苗使用在酵母或哺乳动物细胞中合成的HBsAg，在此过程中HBsAg基因（或HBsAg/pre-HBsAg基因）通过构建质粒插入细菌或细胞。转化后的细胞在大容器内增殖，表达后的HBsAg自我装配为球形颗粒，暴露出高免疫原性的“a”抗原决定簇。重组颗粒同自然颗粒仅在HBsAg的糖化作用上存在差异。对宿主细胞成分进行彻底纯化后，添加铝（在某些配方中，还需添加硫柳汞）作为佐剂。一种供肾功能不全的成年患者使用的新型重组乙肝疫苗使用铝和类脂A作为佐剂。¹⁶

单价乙肝疫苗须在2~8℃下贮运；严禁冷冻，因其可致HBsAg抗原蛋白从铝佐剂中游离出来。虽然将该疫苗暴露于45℃一周或暴露于37℃一个月后，其免疫原性或免疫反应性均未发生改变，但仍应尽量避免将其置于高温环境中。由于生产工艺存在差异，每剂疫苗中所含可诱导保护性免疫应答的HBsAg蛋白数量在不同的疫苗制品不尽相同（每成人剂量中所含HBsAg蛋白从10μg至40μg不等）。

乙肝疫苗既有单价配方，也有与其他疫苗（如百白破疫苗、b型流感嗜血杆菌疫苗、甲肝疫苗和灭活脊髓灰质炎疫苗）一起制成的固定配方的联合疫苗。这些联合疫苗的免疫应答和安全性与各疫苗成分单独使用时相当。^{17, 18, 19}如在出生时接种针对HBV的疫苗，应使用单价乙肝疫苗。一般认为，国际市场上现有的各种乙肝疫苗产品在免疫学上是相当的，可以交替使用。

免疫原性、临床效力和效果

乙肝疫苗接种所形成的保护性效力与抗HBs的诱导相关，但也涉及记忆T细胞的诱导。基础免疫最后一针注射后1~3个月，如测得抗体滴度≥10mIU/ml，则视为机体已对HBV感染具备了抵御能力。²⁰完成3针基础免疫后，在95%的婴儿、儿童和年轻成人中可诱导出达到保护性的抗体水平。^{15, 21, 22, 23}在40岁以后的成人

¹⁶ Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8:235 - 247.

¹⁷ Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. *Indian Paediatrics*, 2007, 44:505 - 510.

¹⁸ Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 2007, 151:43 - 49, e1 - 2.

¹⁹ Heininger U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, 2007, 25:1055 - 1063.

²⁰ Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:489 - 492.

²¹ Viviani S et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999, 17:2946 - 2950.

²² Bialek SR et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008, 27:881 - 885.

²³ Floreani A et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 2004, 22: 607 - 610.

中，抗体应答率逐渐下降。²⁴对于3针基础免疫无应答者（即抗HBs滴度未达到 ≥ 10 mIU/ml），复种3针后几乎都能诱导出抗体应答。²⁵

近期的一项荟萃分析对出生时接种乙肝疫苗的随机对照试验进行回顾后发现，HBV阳性产妇所生婴儿在接种乙肝疫苗后，发生HBV感染的几率要比未接种者低3.5倍（相对风险：0.28；95%可信区间：0.20~0.40）。²⁶乙肝疫苗也能有效降低HCC的发生率和致死率。^{27, 28}

如未能在婴儿出生时及时接种乙肝疫苗，发生HBV感染的风险就会升高。一项研究显示，HBsAg阳性产妇所生婴儿，如在出生7天后才接种首针乙肝疫苗，其发生HBV感染的风险要显著高于出生1~3天接种疫苗者（比数比：8.6）。^{29, 30}

疫苗剂量和接种方法

推荐的剂量应根据具体的疫苗制品和受种者的年龄而定。一般来说，婴儿和儿童（ ≤ 15 岁）的剂量是成人推荐剂量的一半。接种方式为肌肉注射；接种部位：新生儿和不足2岁的幼儿为大腿前部外侧肌内，大龄儿童和成人为上臂三角肌内。不建议接种于臀部，因其可致保护性抗体的滴度下降或伤及坐骨神经。乙肝疫苗不会干扰其他疫苗诱导的免疫应答，反之亦然。因此，在婴儿出生时接种的首针乙肝疫苗可与卡介苗同时接种，最好在出生后24小时内完成。但是，乙肝疫苗与其他疫苗同时接种时应在不同部位接种，除非使用的是固定配方的联合疫苗。

疫苗接种方案

将乙肝疫苗纳入国家免疫接种程序的备选方案很多，决策时主要考虑的是程序问题。从全球来看，围产期传播或幼儿期传播是HBV慢性感染的主要原因，因此，首针乙肝疫苗应在婴儿出生后尽早（24小时内）接种，即便在乙肝低度流行地区也应如此。在出生时接种首针后，再接种2针或3针，两针之间至少间隔4周。较长的剂次间隔可能有助于增加抗HBs的最终滴度，但无助于提高其血清阳转率。

乙肝基础免疫程序通常为3针次（即，出生时接种单价疫苗，此后接种2针单价疫苗或联合疫苗）。不过，出于接种程序上的考虑，也可接种第4针（如，在出生时接种1针单价疫苗，此后再接种3针单价疫苗或联合疫苗），可根据国家常

²⁴ Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*, 1998,15:1 - 8.

²⁵ Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:859 - 861.

²⁶ Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006,(2):CD004790.

²⁷ Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855 - 1859.

²⁸ 含重要参考文献的分级表 I。结论：①中等质量的证据支持乙肝疫苗在出生后 24 小时接种可有效预防 HBV 感染；②低质量的证据支持乙肝疫苗在出生后 24 小时接种可有效预防肝细胞癌的发生；③低质量的证据支持乙肝疫苗在出生后 24 小时接种可有效防止肝细胞癌所致死亡。详见

http://www.who.int/immunization/hepb_grad_24hours.pdf.

²⁹ Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*, 1994,140:734 - 746.

³⁰ 含重要参考文献的分级表 II。结论：中等质量的证据支持乙肝疫苗在出生后 7 天接种可有效预防 HBV 感染；中等质量的证据支持乙肝疫苗在出生后 7 天接种可有效预防慢性 HBV 感染。详见

http://www.who.int/immunization/hepb_grad_7days.pdf.

规免疫规划进行接种。大龄儿童和成人同样适用3针基础免疫程序，但应注意适宜的间隔时间。

在所有免疫接种规划中，应将及时提供首针乙肝疫苗（即，出生后24小时）作为一项绩效衡量指标。为更好地监督出生后24小时内首针乙肝疫苗的接种，相关针次应作为“新生儿首针乙肝疫苗”加以统计，以将其与较迟接种的首针相区别。如后续接种的乙肝疫苗是与其他抗原联合接种的（常称为Combo 1、Combo 2和Combo 3），则Combo 3中含有第4针乙肝疫苗。

为确保所有婴儿都能在出生后24小时内接种首针乙肝疫苗，应采取具体的程序性措施。提高在医疗机构出生的婴儿数量或由经过培训的医务人员助产可提高出生时首针乙肝疫苗的接种率。应加强免疫接种服务和产妇保健服务之间的协调，确保乙肝疫苗可在分娩场所提供或在出生后不久即可迅速获得。应进一步拓展疫苗管理系统和创新性的外展服务系统，向在家中出生的婴儿提供乙肝疫苗，³¹以确保可在分娩场所获得乙肝疫苗。为更好地促成上述目标的实现，应努力开发耐高温和耐低温的乙肝疫苗。此外，应开展面向家长的健康促进活动、面向医务工作者的培训活动，进一步促使他们认识到婴儿在出生24小时内接种首针乙肝疫苗的重要性。³²

有关免疫原性的资料提示，在任何一个年龄段，一旦发生乙肝疫苗接种程序中断，都不需要重新启动免疫序列。如在接种首针疫苗后基础免疫程序中断，应尽早接种第2针，而第2针和第3针之间应至少间隔4周；如果仅仅第3针被推迟，则应尽早接种。³³

早产儿应在出生时接种首针，随后按国家乙肝疫苗接种程序接种。不过，如婴儿的出生体重不足2 kg，则在出生时接种的疫苗不应计入基础免疫程序，此后仍应按国家免疫规划的程序接种另外3个针次。

“补种”（catch-up）免疫策略

在乙肝呈中、低度流行的国家，疾病负担中有相当一部分可归因于大龄儿童、青少年和成人获得的感染，其中很多人出生时乙肝疫苗普遍接种的措施尚未实施。在这些国家，在婴儿中常规接种乙肝疫苗可形成广泛的人群HBV免疫力，最终阻止其在各年龄段人群中的传播。不过，可能需要在老龄人群中对尚未接种乙肝疫苗的人员在一定时间内实施“补种”免疫策略，以加速人群免疫力的形成，迅速降低急性乙肝的发病率。

“补种”免疫策略的目标人群可按年龄队列（如，青春期早期）和按暴露于HBV感染高危因素确定。通过建立急性乙肝监测机制，开展HBV感染的血清流行病学研究，可协助确定HBV感染的高危人群（如，医务人员³⁴、前往HBV感

³¹ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2008, 57:1249 - 1252.

³² Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. Bulletin of the World Health Organization, 2005, 83:456 - 461.

³³ Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. Lancet, 1995, 345: 1111 - 1112.

³⁴ Workers' health: global plan of action. Sixtieth World Health Assembly, 2007 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R26-en.pdf, accessed September 2009) (WHA60/A60_R26).

染高发地区的旅行者、³⁵静脉吸毒者、男同性恋、有多个性伴侣者）。对这些人
群可采用疫苗接种和其他预防措施。

某些地区在入学（含中小学和大学）时强制性要求接种乙肝疫苗，这使整个社
区的学龄儿童和青少年中迅速提高了乙肝疫苗的接种率。类似地，在工作场所
也可强制性要求或鼓励接种乙肝疫苗，这有助于提高卫生保健工作者和其他因
职业原因暴露于HBV的高危人群的乙肝疫苗接种率。

提供和使用免费或低价疫苗，同时规定在一些HBV感染高危人群出没的场所
（如性病门诊、静脉药瘾者戒断中心、惩戒所、男同性恋服务机构）常规提供
疫苗，可望为这些高危人群获得HBV预防手段扫清许多障碍。

保护持续时间和加强免疫的必要性

接种乙肝疫苗后抗HBs滴度峰值越高，其下降至 ≤ 10 mIU/ml所需的时间也就越
长。在不同流行地区开展的大量长期随访研究证实，成功接种乙肝疫苗者中，
即便抗HBs滴度经过一段时间后下降至 ≤ 10 mIU/ml，仍罕有受种者出现HBsAg
阳性携带状态或发生HBV相关临床疾病。^{20, 36, 37}即便在加强免疫后没有出现回忆
应答，也并不意味着此类人员对HBV易感。³⁸在中国台湾省开展的一项研究³⁹表
明，婴儿接种4针次的乙肝疫苗15~18年后，尽管63.0%的受种者体内已无保护
性抗HBs，但疫苗对于降低HBsAg阳性率仍然具有极高的效力；而在加强免疫
的551名受种者中，158人（28.7%）体内依然无法检出抗HBs。类似地，冈比亚
的一项随机对照试验显示，幼儿期接种乙肝疫苗可长期预防HBsAg携带；虽然
在接种疫苗15年后，体内仍可检出HBs滴度的受种者人数还不到一半，但这种
长期保护效力依然存在。⁴⁰此外，一些观察性研究表明，全程完成乙肝疫苗基础
免疫能有效防止HBV感染，其效力可长达22年。⁴¹虽然目前对乙肝疫苗接种后
防止HBV感染和乙肝的具体持续时间（包括自然界亚临床增强免疫的潜在作
用）尚不是很明确，但也并没有令人信服的证据表明需要在常规免疫规划中再
增加一针乙肝疫苗加强免疫针次。

免疫功能低下者的乙肝疫苗接种

³⁵ Vaccine-preventable diseases and vaccines. 见: International travel and health.

Geneva, WHO, 2009:106 - 107 (available at <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>).

³⁶ Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10:1 - 6.

³⁷ Yuen MF et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2:941 - 945.

³⁸ Hammitt LL et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*, 2007, 25:6958 - 6964.

³⁹ Lu CY et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15 - 18 years after neonatal immunization. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1419 - 1426.

⁴⁰ van der Sande MA et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:1528 - 1535.

⁴¹ 含重要参考文献的分级表 III。结论：①高质量的证据支持乙肝疫苗基础免疫可在婴儿接种后长达 15 年的时间里有效防止 HBV 感染；②高质量的证据支持乙肝疫苗基础免疫可在婴儿接种后长达 15 年的时间里有效防止慢性 HBV 感染；③低质量的证据支持乙肝疫苗基础免疫可在婴儿接种后长达 22 年的时间里有效防止 HBV 感染。详见：http://www.who.int/immunization/hepb_grad_duration.pdf。

部分低体重 (<2000 g)早产儿在出生后接种乙肝疫苗可能反应不佳。⁴²然而, 出生满1个月后, 所有早产儿, 无论其出生体重或胎龄为多少, 都可在接种乙肝疫苗后出现充分的免疫应答。⁴³

免疫抑制性疾病(如晚期HIV感染、慢性肝病、慢性肾衰、乳糜泻和糖尿病)与乙肝疫苗接种后免疫原性的降低存在相关性。在HIV阳性者中, 病毒载量、CD4细胞计数、性别、年龄、HAART的类型和持续时间以及界定为艾滋病的疾病类型等因素均会影响机体对乙肝疫苗接种的免疫应答。为实现充分的保护, 应尽早对HIV阳性者接种乙肝疫苗。在疾病晚期, 将重组HBsAg的剂量从10 µg提高至40 µg, 并不能改善抗HBs的血清阳转率。⁴⁴

慢性肾功能衰竭患者发生HBV感染的风险尤其大。在某些地区, 此类患者接种超过3剂次的乙肝疫苗, 或增加疫苗剂量, 或两种措施兼用。两项荟萃分析并未证实3针次的接种方案与更多剂次的接种方案之间在保护效果上存在任何差异, 虽然年龄较大的患者通常伴有免疫应答受损。⁴⁵与一种相对应的接种方案(接种4针次、使用双倍剂量的标准乙肝疫苗)相比, 肾功能低下的成年患者使用的重组乙肝疫苗具有更强的反应, 但可更快地诱导出水平更高、持续时间更长的抗体应答。⁴⁶

禁忌证

如受种者对乙肝疫苗中任何一种成分有过敏史, 则应禁忌接种。孕妇和哺乳期妇女不是接种该疫苗的禁忌人群。早产儿和HIV阳性者均可接种该疫苗。

接种前和接种后检测

不建议常规行接种前血清学检测。不过, 如果所在地区具备血清学检测所需的实验室设施, 且检测过程符合成本效益原则, 则可开展接种前血清学检测; 对于那些早已对HBV感染具有免疫力的人来说, 这样做可避免无谓的接种; 对于慢性乙肝患者, 可根据检测结果将他们转诊至护理和治疗机构。接种前检测可以是检查一项(抗HBc), 也可以是多项(如, 抗HBs和HBsAg)。如仅检测一项, 应优先检测抗HBc, 因为据之可发现所有既往有HBV感染史的人员, 包括HBV慢性感染者。如果接种前的抗HBs检测用于确定既往感染后产生的免疫力, 则也应检测HBsAg以确定哪些人员有慢性感染。无论血清学检测的适应证是什么, 对于被检出有HBV感染的人员, 应帮助其免于受到羞辱和歧视。

常规开展接种后免疫力检测是没有必要的; 不过, 在对一些高危人群开展后续临床处理之前, 首先需要了解他们的免疫状态, 此时建议开展接种后免疫力检测。应考虑对以下人群开展接种后检测: (i) 因职业原因可能感染HBV的人群; (ii) HBsAg阳性产妇所生婴儿; (iii) 长期血液透析患者、HIV感染者和其他免疫功能

⁴² Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics*, 1999, 103:E14.

⁴³ Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112:193 - 198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).

⁴⁴ Cornejo-Juárez P et al. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006,3:9.

⁴⁵ Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD003775.

⁴⁶ Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008, 73:856 - 862.

低下者; (iv) HBsAg阳性者的性伴侣或针头共用伴侣。检测应在接种完最后一针乙肝疫苗1~2个月后进行, 使用能确定抗HBs保护性滴度(≥ 10 mIU/ml)的方法。

欧洲乙肝免疫共识小组 (European Consensus Group on Hepatitis B Immunity) 建议, 免疫功能低下者应每年接受一次检测, 评估抗HBs滴度。⁴⁷全程基础免疫结束后, 如受种者体内抗HBs滴度 < 10 mIU/ml, 应予复种。复种计3针次, 在接种完第3针1~2个月后检测抗HBs抗体, 这通常要比复种一、两针后即进行血清学检测更切实可行。对于复种后仍无免疫应答者, 应检测HBsAg。

对于既往已接种过乙肝疫苗或疫苗接种情况不明的人员, 在抗HBs检测结果进行解释时可能会有问题, 因为对疫苗产生应答者可能仍处于受保护状态, 即便此时其体内抗HBs滴度已无法检出。对于未完成全程免疫者, 即便抗HBs呈阳性, 也并不意味着机体对HBV感染具有长期防御能力。⁴⁸

疫苗相关不良事件

接种乙肝疫苗后出现的不良事件并不多见, 并且通常较轻微。在有安慰剂对照的研究中, 除局部疼痛外, 接种组中报告的不良事件 (如肌痛和一过性发热) 并不比安慰剂组多 (儿童中不良事件发生率 $< 10\%$, 成人中为 30%)。尽管已开展过大量长期研究, 但迄今并无证据表明乙肝疫苗接种可引发严重不良事件。有关严重过敏反应的报告非常罕见。

现有资料并未表明乙肝疫苗和格林-巴利综合征 (一组脱髓鞘性疾病, 如多发性硬化) 之间存在因果关系, 亦无流行病学资料支持乙肝疫苗接种与慢性疲劳综合征、风湿性关节炎、自身免疫疾病、哮喘、婴儿猝死综合征、糖尿病之间存在因果关系。^{49, 50, 51}WHO全球疫苗安全顾问委员会 (GACVS) 已确认乙肝疫苗具备极佳的安全特性。⁵²

接种乙肝疫苗的成本效果

成本效果研究显示, 无论是在乙肝低度流行国家、中度流行国家, 还是高度流行国家, 对新生儿接种乙肝疫苗都具有较佳的成本效果。^{53, 5}近期在冈比亚开展的研究显示, 与不采取干预措施相比, 通过实施乙肝疫苗接种规划, 从整个社会的角度来看每花费28美元可减少1个残疾调整生命年 (DALY), ⁵⁴而从支付者的角度来看每花费47美元可减少1个DALY。在莫桑比克开展的研究也获得了

⁴⁷ European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355:561 - 565.

⁴⁸ Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Oxford, Saunders Elsevier, 2008:205 - 241.

⁴⁹ Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, 130:1105 - 1110.

⁵⁰ Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007, 16:736 - 745.

⁵¹ Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2003, 2:225 - 231.

⁵² 见: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/en/index.html

⁵³ Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:222 - 229.

⁵⁴ Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:833 - 842.

类似的结果。⁵⁵在乙肝流行程度很低的部分地区，从经济学证据来看，对于是开展选择性接种，还是开展普遍接种尚未得出确定的结论，而这些结果依据的是上世纪90年代末较高的疫苗价格。⁵⁶有证据表明，在一些特定的场所（如监狱、性病门诊、戒毒中心和针具交换项目）对高危成人开展常规免疫接种是经济的。⁵⁷

乙肝被动免疫

出于暴露后预防的目的，注射乙肝免疫球蛋白（HBIG）可使机体产生暂时的免疫力。⁵⁸HBIG预防性注射与HBV疫苗接种（后者属主动免疫）同时进行，对以下人群可能产生额外的效益：(i) HBsAg阳性产妇（尤其是兼有HBeAg阳性者）所生新生儿；(ii) 皮下组织或粘膜暴露于HBsAg阳性血液或体液者；(iii) 与HBsAg阳性者有性接触暴露者；(iv) 肝移植后需要防止HBV再感染的患者。

一般规定HBIG应作为乙肝疫苗的一种补充手段使用。在同时注射HBIG和乙肝疫苗后，HBIG似乎并不会抑制活性抗HBs的形成。事实上，研究表明对新生儿同时注射乙肝疫苗和HBIG，获得的保护效力要优于单独接种乙肝疫苗者。

在HBsAg阳性、但HBeAg阴性产妇所生的足月新生儿中，在出生后立即（24小时内）接种乙肝疫苗所形成的对围产期HBV感染的保护效力，并不会因加用HBIG而显著提高。此外，考虑到供应、安全性和成本等方面的问题，在多数地区不宜使用HBIG。⁵⁹

WHO关于乙肝疫苗的立场

所有婴儿应在出生后尽早（最好是在24小时内）接种首针乙肝疫苗。在乙肝高度流行、HBV主要的传播途径是母婴传播以及幼儿期儿童间传播的国家，出生时接种首针乙肝疫苗尤为重要；不过，即便是在乙肝呈中度流行或低度流行、相当一部分慢性感染是经由幼儿期儿童间传播获得的国家，出生时接种首针乙肝疫苗也同样非常重要。

在所有免疫接种规划中，应将能否在出生后24小时提供首针乙肝疫苗作为一项绩效衡量指标。为此，应加强监督和报告制度以提高出生针次的数据质量。为预防围产期传播而制定的国家级策略应包括：在婴儿出生时接种乙肝疫苗；为确保出生时首针乙肝疫苗能达到较高的接种率，需要兼顾两个方面：加强分娩时的母婴保健，应有经过训练的医务工作者在场接种疫苗；以及开展创新性的外展服务，向在家中出生的婴儿提供疫苗。

此后尚应接种2或3针次以完成全程基础免疫程序。在大多数情况下，以下两种备选方案可任选其一：（1）三针间隔接种法，新生儿出生时接种第一针（单价疫苗），第二针和第三针（单价疫苗或联合疫苗）与百白破疫苗的第一针和第

⁵⁵ Griffiths UK, Hutton G, Das Dores Pascoal E. The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:50 - 59.

⁵⁶ Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20:1 - 7.

⁵⁷ Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*, 2003, 114:316 - 318.

⁵⁸ 含重要参考文献的分级表 IV。结论：中等质量的证据支持在出生时给予 HBIG 可有效预防 HBV 感染。

⁵⁹ 见 No. 23, 2009, pp. 220-236.

三针同时接种；（2）四针法，即在出生时接种一针单价疫苗，此后定期接种3针单价疫苗或联合疫苗，通常与其他常规儿童疫苗同时接种。第二种方案所需经费稍高，但在程序上要比三针法更简便，且不会导致那些出生时未接种乙肝疫苗的儿童出现免疫接种不完全的情况。

目前尚无证据表明需要在常规免疫规划中增加乙肝疫苗加强免疫针次的接种。

对于疫苗接种率较低儿童队列应考虑乙肝疫苗“补种”免疫策略，以增加受保护儿童的人数。其中应优先考虑低龄儿童，因为这些队列中发生慢性HBV感染的风险最高。“补种”免疫策略这一预防措施受到时间的限制，因此应基于现有资源和相关活动的优先程度统筹安排。

对年龄较大的人群（含青少年和成人）实施“补种”免疫策略的必要性取决于所在国HBV感染的流行病学基线状况，尤其是减少HBV相关疾病的相对重要性。在乙肝高度流行的国家，在婴幼儿中开展的大规模常规免疫接种可迅速减少HBV的感染和传播。在这种情况下，在大龄儿童和成人中实施“补种”免疫策略就不是那么重要了；最好在婴儿免疫规划已经建立以及在婴幼儿中已实现较高的乙肝疫苗接种率后再考虑实施“补种”免疫策略。

在乙肝中度或低度流行的国家，有相对较大一部分疾病负担是由HBV相关的急性病所致，并可归因于大龄儿童、青少年和成人中获得的感染。在这种流行病学状况下，针对青少年的补种免疫策略可视为常规婴儿免疫接种的补充。如有可能，还可在目标人群中加入HBV感染高危人群，如，需要频繁使用血液或血制品者、透析患者、实体器官移植接受者、监狱内的囚犯、静脉药瘾者、慢性HBV感染者的家属和性接触者、有多个性伴侣者以及医务工作者及其他因职业原因可能暴露于血液和血制品者。另外，尚未完成乙肝疫苗全程接种的旅行者在前往乙肝流行区之前应接种疫苗。

从全球使用乙肝疫苗的经验来看，以及由GACVS等独立的专家委员会经过广泛审核后得出的结论来看，乙肝疫苗具备极佳的安全特性。不过，像其他疫苗一样，仍应对乙肝疫苗的安全性开展持续监测。

WHO强烈建议，所有WHO区域及其所属会员国应制订与本区域/本国的流行病学状况相适应的乙肝控制目标。对于HBV感染呈中度或高度流行的人群或亚人群，此类控制目标是必不可少的。针对这些目标的过程指标应把重点放在出生时首针免疫的接种率和3针全程免疫的接种率。结果的测量对于核实目标是否达到十分重要。测量乙肝疫苗接种的效果以及乙肝控制所取得的成就时，主要的评估方法是进行目标人群乙肝表面抗原（HBsAg）血清学调查，此外还需辅以监测急性疾病和收集死亡率数据。

（Weekly Epidemiological Record. No.40, 2009, pp. 405-420）