

成人乙型肝炎疫苗接种后无应答的影响因素 及与外周血滤泡T细胞的关联研究*

李光明¹, 张志超²

(1.信阳市平桥区疾病预防控制中心 接种门诊, 河南 信阳 464100; 2.周口市疾病预防控制中心 检验科, 河南 周口 466000)

摘要: **目的** 分析成人乙型肝炎(乙肝)疫苗接种后无应答的影响因素, 及与外周滤泡T细胞的关联。**方法** 回顾性分析2022年1月至2022年12月至信阳市平桥区疾病预防控制中心接受乙肝疫苗接种的129例患者的临床资料, 依据接种后乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)水平, 将接种后HBsAb ≥ 10 mIU/mL的100例患者列为应答组, 将接种后HBsAb < 10 mIU/mL的29例患者列为无应答组。收集、对比两组患者的一般资料及临床资料, 经统计学单因素分析、Logistic多因素回归分析归纳可导致成人乙肝疫苗接种后无应答的影响因素。比较两组患者外周血滤泡T细胞间的差异, 经Spearman相关性系数检验外周血滤泡T细胞与乙肝疫苗接种后无应答的关联。**结果** 统计学单因素分析结果显示, 无应答组内男性、年龄 ≥ 60 岁、体重指数(BMI) ≥ 24 kg/m²、有吸烟饮酒史、肌肉注射、按10 μ g 0-1-6月程序接种、有造血干细胞移植治疗史、合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、Toll样受体(TLRs)高表达、外周血滤泡辅助性T细胞(T_H)低表达、白细胞介素-12(IL-12)低表达、外周血滤泡调节性T细胞(T_{fr})高表达、趋化因子受体5(CXCR5)高表达占比均高于应答组($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示, 肌肉注射、按10 μ g 0-1-6月程序接种、T_H低表达、IL-12低表达、T_{fr}高表达、CXCR5高表达为成人乙肝疫苗接种后无应答的主要影响因素。无应答组的T_H、IL-12分别为(17.44 $\pm$ 3.25)%、(70.33 $\pm$ 10.21) ng/mL, 均低于应答组[(19.25 $\pm$ 3.16)%、(75.45 $\pm$ 10.23) ng/mL]; T_{fr}、CXCR5分别为(7.32 $\pm$ 1.41)%、(33.49 $\pm$ 5.18) ng/mL, 均高于应答组[(6.65 $\pm$ 1.24)%、(30.23 $\pm$ 5.22) ng/mL], $P < 0.05$ 。经Spearman相关性系数检验, T_H、IL-12与HBsAb应答水平呈正相关, T_{fr}、CXCR5与HBsAb应答水平呈负相关。**结论** 乙肝疫苗接种方式、程序不当以及个人免疫功能紊乱均是导致成人乙肝疫苗接种后无应答或应答低的重要因素。T_H、IL-12与HBsAb应答水平呈正相关, T_{fr}、CXCR5与HBsAb应答水平呈负相关。

关键词: 乙型肝炎疫苗; 应答情况; 成人; 影响因素; 外周血滤泡辅助性T细胞; 外周血滤泡调节性T细胞

中图分类号: R186

Influencing factors of non-response after adult hepatitis B vaccination and its relationship with peripheral blood follicular T cells*

LI Guangming¹, ZHANG Zhichao²

(1. Vaccination Clinic, Xinyang City Pingqiao District Center for Disease Control and Prevention, Xinyang, Henan 464100, China; 2. Clinical Laboratory, Zhoukou City Center for Disease Control and Prevention, Zhoukou, Henan 466000, China)

Abstract: **[Objective]** To analyze the influencing factors of non-response after adult hepatitis B vaccination, and the relationship between non-response and peripheral follicular T cells. **[Methods]** Retrospective analysis was made on the clinical data of 129 patients who received hepatitis B vaccination from January 2022 to December 2022 in our hospital. According to the level of HBsAb after vaccination, 100 patients with HBsAb ≥ 10 mIU/mL after vaccination were listed as the response group, and 29 patients with HBsAb < 10 mIU/mL after vaccination were listed as the non-response group. The general data and clinical data of

patients in the two groups were collected and compared. Statistical single factor analysis and logistic multi-factor regression analysis summarized the influencing factors that can lead to non-response of adults after hepatitis B vaccination. The difference between peripheral blood follicular T cells of the two groups was compared, and the correlation between peripheral blood follicular T cells and non-response after hepatitis B vaccination was tested by Spearman correlation coefficient. **【Results】** The results of statistical univariate analysis showed that the proportion of male, aged ≥ 60 years old, BMI ≥ 24 kg/m², had a history of smoking and drinking, received intramuscular injections, received 10 μ g 0-1-6 months program vaccination, had a history of hematopoietic stem cell transplantation treatment, combined with HIV infection, high expression of TLRs, low expression of Tfh, low expression of IL-12, high expression of Tfr, and high expression of CXCR5 in the non-response group were higher than those in the response group ($P < 0.05$). The results of logistic multiple regression analysis showed that intramuscular injection, 10 μ g 0-1-6 months program vaccination, low expression of Tfh, low expression of IL-12, high expression of Tfr, and high expression of CXCR5 were the main influencing factors of adult hepatitis B non-response after vaccination. The Tfh and IL-12 levels in the non-response group were $17.44\% \pm 3.25\%$ and 70.33 ± 10.21 ng/mL, lower than the response group ($19.25\% \pm 3.16\%$ and 75.45 ± 10.23 ng/mL); Tfr and CXCR5 were $7.32\% \pm 1.41\%$ and 33.49 ± 5.18 ng/mL, higher than the response group ($6.65\% \pm 1.24\%$ and 30.23 ± 5.22 ng/mL), $P < 0.05$. According to Spearman correlation coefficient test, Tfh, IL-12 are positively correlated with HBsAb response levels, while Tfr, CXCR5 are negatively correlated with HBsAb response levels. **【Conclusion】** Improper hepatitis B vaccination methods, procedures and personal immune dysfunction are important factors that lead to no response or low response after hepatitis B vaccination in adults. Tfh, IL-12 are positively correlated with HBsAb response levels, while Tfr, CXCR5 are negatively correlated with HBsAb response levels.

Keywords: hepatitis B vaccination; response situation; adult; influencing factors; peripheral blood follicular helper T cells; peripheral blood follicular regulatory T cells

乙型肝炎（乙肝）为乙型肝炎病毒（HBV）持续感染后引发的肝脏疾病，依据病情发展速度不同，临床主要将其分为急性乙肝和慢性乙肝，我国所说乙肝多指慢性乙肝^[1]。慢性乙肝为全球重大公共卫生问题，肝硬化、肝癌均为慢性乙肝患者的潜在不良预后，其病情进展考虑与肝功能持续损伤及肝脏组织纤维化程度加剧相关，针对此类患者，应遵循预防大于治疗的干预原则^[2-3]。接种乙肝疫苗为预防慢性乙肝发生的重要措施，目前国内主要采用的为基于基因工程技术生产的重组酵母乙肝疫苗，此类型疫苗能通过重组乙肝表面抗原的基因质粒，并转染至宿主细胞后而产生相应抗原蛋白^[4]。新生儿接种乙肝疫苗后的应答率较高，能实现对慢性乙肝的有效防治，但对于成年人来说，即便规范接种乙肝疫苗后其远期 HBV 感染风险仍较高。T 淋巴细胞表达失衡及免疫紊乱与疫苗接种后无应答或低应答密切相关^[5-6]。本次研究旨在分析成人乙肝疫苗接种后无应答的影响因素，及与外周滤泡 T 细胞的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2022 年 1 月至 2022 年 12 月至信

阳市平桥区疾病预防控制中心接受乙肝疫苗接种的 129 例患者的临床资料。纳入标准：①入组患者年龄均 ≥ 18 岁；②符合乙肝疫苗接种指征，且自愿接受疫苗接种；③均由医护人员告知此次研究主要目的，及具体试验内容，同意获取并公开既往临床资料。排除标准：①自身合并肝功能损伤相关疾病者；②既往有乙肝家族病史或乙肝表面抗原、表面抗体、e 抗体、e 抗原、核心抗体检测任意一项为阳性者^[7]；③恶性肿瘤者；④临床资料缺失者。依据疫苗接种后应答水平不同，将入组患者分别列为无应答组（ $n=29$ ）和应答组（ $n=100$ ）。无应答组男 20 例，女 9 例；年龄 40~60 岁，平均（ 55.29 ± 5.16 ）岁；体重指数（BMI）20~26 kg/m²，平均（ 23.15 ± 5.28 ）kg/m²；其中包括 15 例城镇居民，14 例农村居民；24 例合并吸烟饮酒史。应答组男 49 例，女 51 例；年龄 42~58 岁，平均（ 55.34 ± 5.11 ）岁；BMI 21~25 kg/m²，平均（ 23.22 ± 5.14 ）kg/m²；其中包括 55 例城镇居民，45 例农村居民；58 例合并吸烟饮酒史。

1.2 方法

乙型肝炎病毒表面抗体（HBsAb）应答水平检测：于接种前、全程接种后第 8 周分别采集 2 mL 外周静脉血进行抗凝、离心处理，获得血清

样本后，经酶免法检测 HBsAb 水平，检测设备为 SAF-680T 酶标仪 [上海巴玖实业有限公司，沪长食药监械（准）字 2010 第 1410112 号]，当 HBsAb<10 mIU/mL 表示疫苗接种后无应答^[8]。

1.3 观察指标

①比较无应答组、应答组患者的一般资料、临床资料：一般资料包括性别、年龄、BMI 指数、居住区域（城镇或农村）、吸烟饮酒史等。临床资料包括疫苗接种方式、接种程序、免疫情况；免疫情况主要包括是否有造血干细胞移植治疗史、是否合并人类免疫缺陷病毒（HIV）感染，Toll 样受体（TLRs）表达情况，外周血滤泡辅助性 T 细胞（Tfh）表达情况，外周血滤泡调节性 T 细胞（Tfr）表达情况，白细胞介素-12（IL-12）表达情况以及趋化因子受体 5（CXCR5）表达情况；当 TLRs mRNA 相对表达量≥1.0 时判定为高表达；疫苗接种后 Tfh≤19% 为低表达，Tfr≥7% 为高表达，IL-12≤70 ng/mL 为低表达，CXCR5≥30 ng/mL 为高表达。②经 Spearman 相关性系数检验 Tfh、Tfr、IL-12、CXCR5 等外周血滤泡 T 细胞相关指标与 HBsAb 应答情况的关联，当 $P<0.05$ 时认为具有相关性^[9]。

1.4 统计学方法

数据均采用软件 SPSS 22.0 处理。计数资料以百分率（%）表示，用 χ^2 检验，计量资料以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，用 t 检验， $P<0.05$ 为差异具统计学意义。由于自变量、因变量间存在非线性关系，本次研究以乙肝疫苗接种后有应答作为因变量，其余单因素作为自变量，经统计学单因素分析及 Logistic 多元回归分析归纳影响因素，若 $P<0.05$ 时认为该因素为疫苗接种后无应答的主要影响因素^[10]。

2 结果

2.1 成人乙肝疫苗接种后无应答的统计学单因素分析

无应答组内男性、年龄≥60 岁、体重指数（BMI）≥24 kg/m²、有吸烟饮酒史、肌肉注射、按 10 μg 0–1–6 月程序接种、有造血干细胞移植治疗史、合并 HIV 感染、TLRs 高表达、Tfh 低表达、IL-12 低表达、Tfr 高表达、CXCR5 高表达占比均高于应答组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 1。

2.2 成人乙肝疫苗接种后无应答的 Logistic 多因素回归分析

结合表 1 分析结果，对 $P<0.05$ 单因素进行赋

表 1 成人乙肝疫苗接种后无应答的统计学单因素分析
[n(%)]

单因素	无应答组(n=29)	应答组(n=100)	χ^2	P
性别				
男	20(68.97)	49(49.00)	8.242	0.004
女	9(31.03)	51(51.00)		
年龄				
≥60 岁	18(62.07)	40(40.00)	9.746	0.002
<60 岁	11(37.93)	60(60.00)		
BMI 指数				
≥24 kg/m ²	15(51.72)	35(35.00)	5.692	0.017
<24 kg/m ²	14(48.28)	65(65.00)		
居住区域				
城镇	15(51.72)	55(55.00)	0.216	0.642
农村	14(48.28)	45(45.00)		
吸烟饮酒史				
有	24(82.76)	58(58.00)	14.704	<0.001
无	5(17.24)	42(42.00)		
疫苗接种方式				
肌肉注射	16(55.17)	32(32.00)	10.917	0.001
皮下注射	13(44.83)	68(68.00)		
疫苗接种程序				
10 μg 0–1–6 月	17(58.62)	37(37.00)	9.367	0.002
60 μg 一剂次	12(41.38)	63(63.00)		
造血干细胞移植治疗史				
有	12(41.38)	25(25.00)	6.050	0.014
无	17(58.62)	75(75.00)		
合并 HIV 感染				
是	10(34.48)	13(13.00)	12.743	<0.001
否	19(65.52)	87(87.00)		
TLRs 表达				
高表达	18(62.07)	45(45.00)	5.857	0.016
低表达	11(37.93)	55(55.00)		
Tfh 表达				
高表达	10(34.48)	60(60.00)	13.065	<0.001
低表达	19(65.52)	40(40.00)		
Tfr 表达				
高表达	22(75.86)	48(48.00)	16.461	<0.001
低表达	7(24.14)	52(52.00)		
IL-12 表达				
高表达	8(27.59)	50(50.00)	10.575	0.001
低表达	21(72.41)	50(50.00)		
CXCR5 表达				
高表达	20(68.97)	49(49.00)	8.242	0.004
低表达	9(31.03)	51(51.00)		

值的情况见表 2。

肌肉注射、按 10 μg 0–1–6 月程序接种、Tfh 低表达、IL-12 低表达、Tfr 高表达、CXCR5 高表达为成人乙肝疫苗接种后无应答的主要影响因素，

表 2 各单因素赋值情况

单因素	赋值情况
性别	男性=1, 女性=0
年龄	≥60 岁=1, <60 岁=0
BMI 指数	≥24 kg/m ² =1, <24 kg/m ² =0
吸烟饮酒史	有=1, 无=0
疫苗接种方式	肌肉注射=1, 皮下注射=0
疫苗接种程序	10 μg 0-1-6 月=1, 60 μg 一剂次=0
造血干细胞移植治疗史	有=1, 无=0
合并 HIV 感染	是=1, 否=0
TLRs 表达	高表达=1, 低表达=0
T _H 表达	低表达=1, 高表达=0
T _{fr} 表达	高表达=1, 低表达=0
IL-12 表达	低表达=1, 高表达=0
CXCR5 表达	高表达=1, 低表达=0

表 3 成人乙肝疫苗接种后无应答的 Logistic 多因素回归分析

单因素	常量	β	标准误	Waldχ ²	OR	95%CI	P
性别	男性	1.186	0.392	2.441	0.341	0.233~0.629	0.106
年龄	≥60 岁	1.162	0.335	2.412	0.552	0.134~0.911	0.124
BMI 指数	≥24 kg/m ²	1.175	0.361	2.316	0.392	0.225~1.025	0.115
吸烟饮酒史	有	1.114	0.353	2.416	0.414	0.141~0.779	0.109
疫苗接种方式	肌肉注射	1.561	0.776	6.441	6.233	1.441~8.295	0.025
疫苗接种程序	10 μg 0-1-6 月	1.557	0.718	6.522	6.251	2.323~9.361	0.021
造血干细胞移植治疗史	有	1.165	0.316	2.914	0.514	0.235~0.995	0.088
合并 HIV 感染	有	1.137	0.441	2.336	0.482	0.195~0.877	0.079
TLRs 表达	高表达	1.125	0.362	2.352	0.452	0.119~0.841	0.133
T _H 表达	低表达	1.531	0.728	6.692	6.128	1.331~9.445	0.013
T _{fr} 表达	高表达	1.545	0.766	7.423	6.115	1.452~8.672	0.021
IL-12 表达	低表达	1.522	0.692	6.441	6.341	1.233~8.629	0.006
CXCR5 表达	高表达	1.582	0.685	7.114	6.336	1.445~8.775	0.009

表 4 无应答组、应答组的外周血滤泡 T 细胞
相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T _H /%	T _{fr} /%	IL-2/(ng/mL)	CXCR5/ (ng/mL)
无应答组	29	17.44±3.25	7.32±1.41	70.33±10.21	33.49±5.18
应答组	100	19.25±3.16	6.65±1.24	75.45±10.23	30.23±5.22
t		2.699	2.483	2.374	2.966
P		0.008	0.014	0.019	0.004

表 5 外周血滤泡 T 细胞相关指标与 HBsAb
应答水平相关性

指标	r	P
T _H	0.252	0.005
T _{fr}	-0.155	0.007
IL-12	0.253	0.004
CXCR5	-0.154	0.009

见表 3。
2.3 无应答组、应答组的外周血滤泡 T 细胞相关指标比较

无应答组的 T_H、IL-12 均低于应答组，T_{fr}、CXCR5 均高于应答组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 4。

2.4 外周血滤泡 T 细胞相关指标与 HBsAb 应答水平的关联

T_H、IL-12 与 HBsAb 应答水平呈正相关，T_{fr}、CXCR5 与 HBsAb 应答水平呈负相关 ($P<0.05$)，见表 5。

3 讨论

慢性乙肝为临床常见传染性疾病，可通过血液传播、母婴传播、性传播，其传染源主要包括乙肝患者及 HBV 携带者。相关数据显示，HBV 感染呈世界性流行趋势，但其感染、传播强度可受地域差异影响，目前全球每年有超 80 万人死于 HBV 感染^[11]。HBV 属于嗜肝 DNA 病毒科，其感染率高、传播范围广且根治难度大，因此针对慢性乙肝这一全球重大公共卫生问题应当遵循预防大于治疗的干预原则^[12]。接种乙肝疫苗为慢性乙肝防控工作中的重要措施，早期规范接种乙肝疫苗能有效降低 HBV 感染率及乙肝患病率，目前我国乙肝疫苗接种的目标人群主要为新生儿群体^[13-14]。相关研究表明，我国采用的乙肝疫苗抗原的免疫原性较差，为增强应答效果常需与明矾

联合使用。且对于成年人来说,规范接种乙肝疫苗后的 HBsAb 应答水平低、HBV 感染风险仍较高^[15]。

本研究结果显示,肌肉注射、按 10 μg 0-1-6 月程序接种、Tfh 低表达、IL-12 低表达、Tfr 高表达、CXCR5 高表达为成人乙肝疫苗接种后无应答的主要影响因素。依据疫苗类型不同,临床所采取的接种方式也存在一定差异,现阶段国内已上市的乙肝疫苗主要包括灭活疫苗、减毒活疫苗、卡介苗、肠道病疫苗等,乙肝疫苗属于灭活疫苗,其接种方式主要包括肌肉注射、皮下注射两种^[16]。相关研究表明,与传统肌肉注射相比,采用皮下注射乙肝疫苗或可增强由树突状细胞介导的免疫反应,其所需抗原数量更少,可显著提升血清中 HBV 抗原的转阴率^[17]。除接种方式外,接种程序也是影响 HBsAb 应答水平的主要因素。10 μg 0-1-6 月为我国疫苗疫苗的主要接种模式,但在确保接种剂次一致的情况下,乙肝疫苗的免疫应答效果可随剂量增加而不断增强,葛申等^[18]通过对不同免疫程序的应答效果进行 Mate 分析后结果显示,与 10 μg 0-1-6 月程序、20 μg 0-1-2 月程序、20 μg 0-1-6 月程序等多次接种程序相比,60 μg 一剂次下的 HBsAb 阳性率更高。乙肝疫苗接种为预防慢性乙肝的根本措施,而合理选择疫苗的接种方式及程序均是提高 HBsAb 阳性率及应答水平的重要方法。乙肝疫苗诱导抗体形成的机制主要体现在活化 T 细胞、促使 B 细胞分化并分泌 HBsAb 方面,因此有学者认为,机体免疫功能紊乱或许也会对乙肝疫苗接种后的应答情况产生影响。与新生儿、婴幼儿群体相比,成年人的免疫系统均已发育成熟,但其免疫平衡状态仍会受多种感染、炎症性因素影响^[19]。本研究结果显示,Tfh、Tfr 等外周血滤泡 T 细胞及其相关指标表达情况也是影响乙肝疫苗接种后应答水平的主要因素。本研究中无应答组的 Tfh、IL-12 均低于应答组,Tfr、CXCR5 均高于应答组,提示外周血滤泡 T 细胞及相关指标表达可对乙肝疫苗接种后的应答水平产生相应影响。Tfh 细胞可通过迁移至 B 细胞并参与同源 B 细胞生存、增殖及选择而促使其发生类别转换及高频突变;而 Tfr 细胞功能与 Tfh 相反,可对体液免疫中心轴产生负调节机制^[20]。为进一步明确外周血滤泡 T 细胞与 HBsAb 应答情况的关

联,经 Spearman 相关性系数检验,Tfh、IL-12 与 HBsAb 应答水平呈正相关,Tfr、CXCR5 与 HBsAb 应答水平呈负相关($P<0.05$),进一步说明了机体免疫因素对乙肝疫苗接种的影响。

综上所述,接种方式及程序选择不当,机体免疫失衡为导致成人乙肝疫苗接种后低应答或无影响的重要原因,Tfh、IL-12 与 HBsAb 应答水平呈正相关,Tfr、CXCR5 与 HBsAb 应答水平呈负相关。

参 考 文 献

- [1] HSU YC, HUANG DQ, NGUYEN MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(8): 524-537.
- [2] 丁雪纯,汪文生,李敏,等. 慢性乙肝病毒型肝炎合并代谢综合征对肝功能及病毒载量的影响[J]. *淮海医药*, 2019, 37(6): 584-586.
- [3] 揭广娴,黄华,吴春怡. 复方甘草酸苷联合阿德福韦酯对乙肝患者血清标志物水平的影响[J]. *华夏医学*, 2022, 35(3): 1-4.
- [4] 卢伟明,梁凯玲,郝彦强,等. 新生儿接种乙肝疫苗后影响乙肝表面抗原检测 1 例[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(19): 2968-2969.
- [5] LIAN PCS, MORRISH B. Antibody response to an accelerated course of Hepatitis B vaccination[J]. *Occup Med*, 2022, 72(7): 446-451.
- [6] 赵梅娥,张慧,甄宏斌,等. 乙肝疫苗接种无应答者免疫因素的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(18): 2292-2296.
- [7] 陆海英,徐小元. 《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年版)解读[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(8): 540-542.
- [8] 曹秀贞,易为,刘雪梅,等. HBV 感染母亲所生儿童 3 岁时乙肝疫苗免疫应答情况及影响因素[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022, 14(2): 57-62.
- [9] ROVETTA A. Raiders of the lost correlation: a guide on using Pearson and spearman coefficients to detect hidden correlations in medical sciences[J]. *Cureus*, 2020, 12(11): e11794.
- [10] AKEBI T, MATSUGAKI R, ONO T. Relationship between wearing a lead apron and work-related musculoskeletal disorders: a questionnaire survey of Japanese radiological technologists[J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(5): 541-545.
- [11] 张冬娟,黄荣东,林光灿. 福建省 2004—2020 年不同免疫干预队列人群慢性乙肝流行病学特征研究[J]. *海峡预防医学杂志*, 2021, 27(4): 11-14.
- [12] 赵伟栋,田甜,胡永红,等. 2014 年西藏自治区 1~69 岁人群乙型肝炎血清流行病学特征及乙肝疫苗接种现状分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(6): 504-508.
- [13] 张野. 乙肝疫苗接种预防和控制乙肝感染的价值分析[J]. *航空航天医学杂志*, 2021, 32(6): 712-713.
- [14] ROMANO L, ZANETTI AR. Hepatitis B vaccination: a historical

overview with a focus on the Italian achievements[J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1515.

[15] 李娟, 魏明伟, 朱凤才. 乙型肝炎疫苗免疫无/低应答影响因素的研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42:(11): 2066-2070.

[16] 朱晓霞, 李彦蓉, 徐俊涵. 预防接种管理模式在乙肝疫苗接种中的管理效果及对接种成功率的影响研究[J]. *中国卫生产业*, 2023, 20(4): 209-212.

[17] EDELMAN R, DEMING ME, TOAPANTA FR, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route[J]. *Immun Ageing*, 2020, 17: 9.

[18] 葛申, 马建新, 刘瑶瑶, 等. 接种乙型肝炎疫苗无应答健康成人再免疫效果的 Meta 分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25(5): 598-604.

[19] 温宇环, 宗芬利. 2018—2020 年陕西铜川地区免疫规划疫苗接种率评价及其影响因素分析[J]. *贵州医药*, 2023, 47(1): 103-105.

[20] 卢鹏飞, 荆晨, 王梦媛, 等. 外周血滤泡辅助性 T 细胞和滤泡调节性 T 细胞与成人乙肝疫苗接种后无应答的关系[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(7): 995-998.

(张咏 编辑)