

江苏省启东市乙肝疫苗干预队列研究： 40年随访结果及进展

樊 健¹,姚红玉¹,曹毛毛²,陈陶阳¹,陈万青²,曲春枫²

(1.启东市人民医院/启东肝癌防治研究所,南通大学附属启东医院,江苏启东226200;2.国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京100021)

摘要:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染显著增加肝细胞癌(简称肝癌)的发病风险。婴幼儿及儿童接种乙肝疫苗是阻断HBV母婴传播、降低HBV流行率、预防慢性乙型肝炎的有效措施。乙肝疫苗在我国不同历史时期的可及性存在一定差异,同时近几十年来的生活环境因素发生了显著改变,有必要确认新生儿期乙肝疫苗接种预防肝癌的效果。全文回顾了于1983年起始的在江苏省启东市现场开展的一项乙肝疫苗免疫干预的随机临床对照的队列研究,包括新生儿乙肝疫苗接种队列的建立、维护与发展全过程,并对该人群队列5年、10年期及成年期随访工作方法以及安全性和HBsAg、抗HBs阳性情况进行了总结。队列研究结果证明,在新生儿期按“0-1-6”程序接种3剂5 μg低剂量乙肝疫苗及对HBV高危儿童加强免疫,可预防慢性HBV感染和降低肝癌发病和终末期肝病死亡风险,不仅对儿童慢性HBV感染起到早期保护作用,且对易感人群加强免疫后可降低HBV感染风险。然而,母亲HBV感染的婴儿出现慢性HBV感染风险依然存在,为进一步降低HBsAg阳性率,需加强HBV易感人群的免疫防护。

关键词:肝癌;乙型肝炎病毒;乙肝疫苗;免疫;江苏

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2022)12-0952-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.12.A003

Results of Hepatitis B Vaccination: 40-year Follow-up of a Cohort in Qidong, Jiangsu

FAN Jian¹, YAO Hong-yu¹, CAO Mao-mao², CHEN Tao-yang¹, CHEN Wan-qing², QU Chun-feng²

(1. Qidong People's Hospital/Qidong Liver Cancer Institute, Affiliated Qidong Hospital of Nantong University, Qidong 226200, China; 2. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: The infection of hepatitis B virus(HBV) can increase the risk of hepatocellular carcinoma. Hepatitis B vaccination in infants and children is an effective measure to block mother-to-child transmission, reduce the prevalence of HBV and prevent the incidence of liver cancer. Qidong county hepatitis B intervention program stated in 1983, this paper reviews its initiation, maintenance and development; also summarizes the main results of a large-scale cohort study of hepatitis B vaccination. Results from the cohort study showed that three low-dose vaccination (5 μg) for infants at 0, 1 and 6-month after birth and booster for high-risk children could prevent the chronic infection of HBV and reduce the risk of developing liver cancer and death of end-stage liver disease. However, studies have also shown that the risk of chronic HBV infection remains in infants born to HBV-infected mothers. To further reduce the positive rate of HBsAg, the immune protection of the HBV-susceptible population should be strengthened.

Key words: liver cancer; hepatitis B virus; hepatitis B vaccine; immunization; Jiangsu

肝癌起病隐匿,早期发现困难,生存率低,死亡

率高,是中国乃至全世界的主要公共卫生问题。20世纪70年代全国死因调查结果显示,江苏省启东市是我国肝癌高发区之一,为缓解该地区的肝癌疾病负担,由北京、上海和江苏等地的专家学者组成医疗队与当地科研人员开展了多学科研究,确定了启东肝癌高发的主要危险因素是慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染和黄曲霉毒素高暴露。黄曲

收稿日期:2022-10-19;修回日期:2022-11-02

基金项目:国家科技重大专项(2017ZX10201201-006-002,003);国家重点研发计划(2017YFC0908103);南通市社会民生科技计划(MSZ2022078);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2019-I2M-2-004)

通信作者:陈万青,E-mail:chenwq@cicams.ac.cn
樊健,E-mail:jsqdfj001@163.com
曲春枫,E-mail:quchf@cicams.ac.cn

霉毒素暴露受生活环境因素影响，当地政府部门采取了多项措施以降低全人群暴露水平^[1]。慢性HBV感染主要是围生期发生的母婴传播，因此，控制婴幼儿HBV感染成为肝癌预防的关键。为此，我们开展了一项随机临床对照试验——启东乙肝疫苗干预队列研究（Qidong Hepatitis B Intervention Study, QHBIS），以期确认新生儿乙肝疫苗接种预防肝癌的效果。工作起始于1983年国家科学技术委员会“六五”重点攻关课题“肝癌的免疫预防战略”，纳入约8万名启东农村新生儿，其中疫苗组由约4万名新生儿组成，按“0-1-6”程序接种3剂5 μg血源性乙肝疫苗；空白对照组由4万名新生儿组成，与疫苗组同年出生、具有相同生活环境条件。队列建立迄今已长达40年，中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院与启东肝癌防治研究所/启东市人民医院共同建立并维护了该队列，队列的研究成果为我国肝癌预防提供了重要的参考。本文对队列的随访结果及研究进展作一综述。

1 背景

启东位于江苏省东南端，长江入海口北岸，比邻上海市。1972—1976年肝癌粗发病率为55.81/10万，中国人口标化发病率为51.82/10万^[2]（Table 1），远高于其邻近地区上海市的肝癌粗发病率^[3]。1985年该地区儿童的乙肝表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）阳性率为13.39%^[4]，而至少90%的肝癌发生与HBV感染有关^[5]，因此，控制慢性HBV感染是预防肝癌的关键措施。在世界上首个乙肝疫苗研发成功后，项目组于1983年开始开展了新生儿

乙肝疫苗接种预防肝癌的随机对照干预试验，通过建立乙肝疫苗干预队列和同龄空白对照队列，最大限度地排除新生儿乙肝疫苗免疫这一干预因素之外的其他混杂因素对结局的影响^[6]。

2 启东乙肝疫苗干预研究队列的建立与发展

得益于世界卫生组织（World Health Organization, WHO）资助的16万支血源性乙型肝炎疫苗（简称乙肝疫苗）和相关乙肝检测试剂，并在国家“六五”重点攻关课题支持下，由孙宗棠教授指导，项目组于1983—1990年间建立了QHBIS队列。在牛津大学Richard Peto教授指导下，研究采用整群随机对照设计，分为疫苗组和对照组，该研究曾被WHO定为世界性示范项目。研究分两个阶段，第一阶段为预试验（pilot study），在1983年和1984年实施，目的为确定疫苗的安全性，确定疫苗免疫流程及疫苗分配的可行性与顺畅性，确定疫苗接种的可接受度和疫苗接种者的随访依从性。基于预试验在1周岁时的安全性以及HBsAg和抗HBs阳性的结果，从1985年开始第二阶段的正式试验，入组时间截止至1990年11月1日。在当时，启东每年约有1.3万名新生儿出生，其中，出生于农村乡（原为公社）的每年约1万名新生儿全部参与。新生儿以乡为单位参与该研究，随机整群分配为乙肝疫苗接种乡（疫苗组）和空白对照组。疫苗组的孕妇入院分娩时，无论是否为HBsAg阳性，均按照“0-1-6”程序，在新生儿出生后的24 h内、1月龄和6月龄，上臂肌肉注射1剂5 μg血源性乙肝疫苗，所有疫苗为默克公司产品。对照组的目标乡

Table 1 The trend of liver cancer incidence in Qidong, 1972—2016

Year	Cases	Crude incidence (1/10 ⁵)	ASRC (1/10 ⁵)	ASRW (1/10 ⁵)	Truncated rate (35~64 years old)(1/10 ⁵)	Cumulative rate (0~74 years old)(%)	Cumulative risk (%)
1972—1976	2937	55.81	51.82	64.75	158.33	6.61	6.39
1977—1981	2503	45.90	40.07	49.91	120.98	5.04	4.91
1982—1986	3067	54.96	43.23	53.89	128.93	5.52	5.37
1987—1991	2999	52.36	37.30	46.29	114.87	4.69	4.59
1992—1996	3915	67.26	40.73	52.47	129.06	5.49	5.35
1997—2001	4304	73.97	38.86	50.85	122.34	5.38	5.24
2002—2006	4415	77.48	34.94	47.13	110.39	5.16	5.03
2007—2011	4396	78.60	30.72	42.68	96.48	4.69	4.58
2012—2016	4020	71.62	24.26	36.06	74.09	4.09	4.01
Total	32556	64.38	37.75	49.26	113.35	5.16	5.03

Notes: ASRC: age-standardized rate by Chinese population; ASRW: age-standardized rate by world population

不接种乙肝疫苗。在预试验与正式试验 2 个阶段中,疫苗组共纳入 41 182 名新生儿,其中男婴占 51.2%,总计 40 211 名新生儿完成了三针全程疫苗免疫;对照组共纳入 41 730 名新生儿,其中男婴占 51.7%。

根据中国疾病预防控制中心的乙肝疫苗免疫计划指示精神,2000 年 7—8 月间,启东疾病预防控制中心对全县范围内 1986 年后出生但未接种乙肝疫苗者,按“0—1—6”程序补种 3 剂(10 μg /剂)重组乙肝疫苗,已接种血源性乙肝疫苗者接受 1 剂 10 μg 重组疫苗加强免疫。总计 23 368 名对照组儿童在 10~14 岁时补种了乙肝疫苗,28 988 名疫苗组儿童在 10~14 岁时进行了加强免疫(Figure 1)^[7]。

3 队列随访

3.1 疫苗接种后 5 岁内儿童时期的随访

在 1985 年前的预试验阶段,乙肝疫苗的接种剂量为 5 μg 或 2.5 μg 。在此阶段中,孙宗棠等观察发现,没有任何单一的死亡归因于乙肝疫苗接种,也没

有发生任何严重的不良反应,队列全死因主要为上呼吸道感染,证明该疫苗在出生后 0、1、6 个月接种安全可行^[8]。项目组总结预试验结果后指出,使用 5 μg 小剂量能达到较好的效果。

在 1985 年 1 月 1 日至 1990 年 11 月 1 日期间的主要试验阶段,疫苗接种剂量确定为 5 μg 水平。孙宗棠等报道,接种 5 μg 乙肝疫苗 6.5~12 个月后 HBsAg 阳性率降至 1.5%,而同龄对照组的 HBsAg 阳性率为 10%,疫苗保护率达 85%^[8]。朱源荣等^[9]报道,乙肝疫苗接种后一年,疫苗组 HBsAg 阳性率为 1.9%(26/1 385),对照组为 10.1%(24/238),保护率为 81.2%。项目团队对疫苗接种后 5 年的结果进行分析,数据显示 5 μg 疫苗组儿童的 HBsAg 阳性率为 2.52%(9/357),年龄匹配的未接种对照组 HBsAg 阳性率为 12.5%(39/312)。对正式试验组 5 岁儿童随访显示,疫苗组与对照组的 HBsAg 阳性率分别为 2.3%(193/8 301)和 9.3%(757/8 099),疫苗 5 年保护率达 75%。因此,新生儿按“0—1—6”程序接种乙肝疫苗安全有效,显著降低了 5 岁以内儿童的 HBsAg 阳性率。

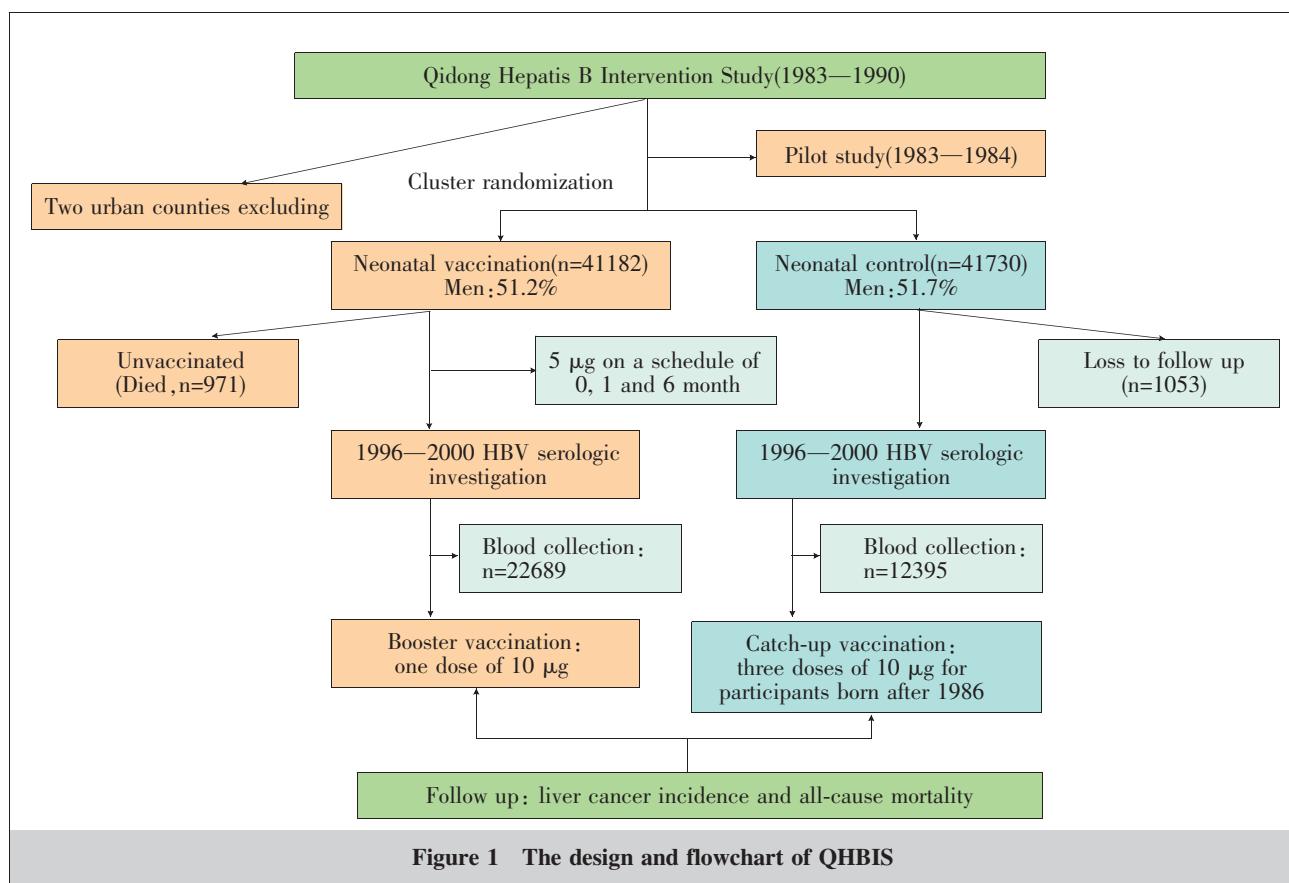


Figure 1 The design and flowchart of QHBIS

项目组对新生儿接种乙肝疫苗后产生的保护性抗体(抗HBs)也进行了分析。孙宗棠等报道显示,在5 μg疫苗组中,抗HBs滴度超过10 mIU/mL的占比从1年时的79.5%(101/127)下降到3年时的62.7%(185/295)^[10]。免疫后抗HBs阳性率随年龄增长而逐渐下降。但朱源荣等^[9]报道,将免疫组儿童随机分成3个亚组,其中2个组在完成全程免疫后1到4年间,分别再注射5 μg和10 μg的乙肝疫苗,发现再次注射疫苗后的抗HBs滴度再次上升,但与另一组未再注射乙肝疫苗的儿童相比,HBsAg阳性率无显著差异。研究认为,疫苗接种者10年内无需加强免疫。这些结果为1992年我国在全国范围内推广新生儿乙肝疫苗接种干预策略提供了科学依据和数据参考。

3.2 疫苗接种后10岁时期的随访

疫苗免疫10年后产生的保护性抗体随年龄增长呈下降趋势。倪正平等^[11]报道,抗HBs阳性率在疫苗接种完成后的0.5个月为89.7%,3年为43.5%,11年降为38.9%。项目组对新生儿接种乙肝疫苗后10年进行了第一次大规模的随访。在1996—2000年期间,共计随访39 664名疫苗组参与者,随访率为98.64%,其中22 689名儿童(57.2%)提供了血样;共计随访到40 677名对照组参与者,随访率为97.45%,其中12 395名儿童(30.48%)提供了血样。通过检测分析外周血中的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平,以分析疫苗接种对降低慢性肝炎的患病效果。孙宗棠等报道,新生儿乙肝疫苗接种对降低10~11岁儿童HBsAg阳性率和长期肝功能异常的保护率为75%^[6];朱源荣^[12]报道,与对照组儿童相比,疫苗组ALT持续异常的儿童数减少72%;疫苗组儿童ALT持续异常率为0.7%(7/1 050),显著低于对照组儿童(3.0%,12/394)^[13],表明乙肝疫苗对慢性肝炎有显著的预防作用。这一结果确定了新生儿按“0-1-6”程序接种5 μg低剂量乙肝疫苗对10岁儿童慢性HBsAg携带的保护作用。该研究结果为我国在2002年将乙肝疫苗纳入国家免疫规划提供了关键性的数据参考^[6]。

3.3 疫苗接种者成年后的随访

慢性HBsAg携带者进展为慢性肝病,包括肝癌是病毒与机体及环境因素长期作用的结果。为确定新生儿疫苗接种的长期保护效果,并分析新生儿期

接种疫苗与10~14岁期间补种疫苗的效果,项目组对队列人群进行了第2次大规模的随访。在2008—2012年期间共计随访到35 579名疫苗组参与者,随访率为88.48%,其中17 386名参与者(48.9%)提供了血样;共计随访到35 949名对照组参与者,随访率为86.14%,其中18 160名参与者(50.5%)提供了血样。基于本次成年期的随访结果,项目组确定了新生儿乙肝疫苗接种对预防肝癌发病的关键性保护作用,新生儿接种乙肝疫苗在降低人群HBsAg流行率的保护效果显著优于10~14岁期间进行的疫苗补种效果。基于此,巩固新生儿乙肝疫苗的保护效果,高危儿童需加强免疫^[14-15]。这一研究报道被《亚太地区肝癌防控指南(2017)》所采纳^[16]。

此后,项目组采用主动随访与被动随访相结合,随访方式包括中学毕业大学入学前、征兵等体检,以及婚前检查的体检数据结果,专题研究的检测结果和剩余血样,进行HBV感染标志物和核酸检测分析,同时,凭身份证号码查对队列人群在医保系统的就诊记录,核实肝癌和肝病发病与死亡情况;每年年底,审查每个参与者的健康记录,通过启东肝癌防治研究所肿瘤登记处和全死因报告制度,获得全队列人群的癌症发生和全死因情况。

4 队列研究的主要结果

4.1 成年人HBsAg流行率

王宇婷等^[7]报道,疫苗组10~11岁HBsAg阳性率为2.16%(491/22 689),低于对照组的9.08%(1 126/12 395)($\chi^2=896.61, P<0.001$),HBsAg阳性的保护率为79%(95%CI:76%~81%)。疫苗组成年后(19~28岁)的HBsAg阳性率为1.83%(319/17 386),低于对照组的6.77%(1 222/18 060)($\chi^2=518.05, P<0.001$),HBsAg阳性的保护率为74%(95%CI:71%~78%)。Cao等^[17]分析了1996—2000年、2006—2008年、2009—2011年、2012—2014年、2018—2020年的血清学随访检测结果,分析显示疫苗组和对照组血清HBsAg阳性率分别为2.02%(95%CI:1.87%~2.18%)和8.11%(95%CI:7.79%~8.44%),免疫后儿童和成年人HBsAg阳性率显著下降,揭示了新生儿乙肝疫苗接种后预防HBV感染的持续效应。

4.2 乙肝疫苗补种与儿童加强免疫对成年人HBsAg流行率的影响

王宇婷等^[7]报道,对照组于10~14岁补种3剂10 μg重组乙型肝炎疫苗,至成年期的HBsAg携带的保护率仅为21%(95%CI:10%~30%),低于新生儿期疫苗接种保护率(74%,95%CI:71%~78%)($\chi^2=393.02,P<0.001$)。因此,表明新生儿期及时接种乙肝疫苗免疫,在预防慢性HBV感染中发挥着关键性作用。在新生儿期未接种疫苗的儿童应及早补种,但保护率偏低。

10~14岁期间加强注射一剂乙肝疫苗对母亲HBsAg阳性的高危儿童预防成年HBV感染的效果明显。Wang等^[14]对队列中9 793名在新生儿期全程免疫、10岁获得抗体保护的儿童,随访至23~28岁,发现其中0.51%接种者由HBsAg阴性转为阳性。发现母亲HBsAg阳性携带状态是发生再感染最主要的危险因素,特别在疫苗诱导的抗HBs消失后,与出生于HBsAg阴性母亲的疫苗接种者相比,其成年后发生慢性HBV感染风险增加22.29倍。Wang等^[14]发现,出生于母亲HBsAg阴性的疫苗接种者,无论其是否存在抗HBs,一剂疫苗加强未显示保护作用($P=0.304$)。但母亲HBsAg阳性的新生儿、抗HBs消失后,实施一剂疫苗加强免疫,能显著降低成年慢性HBV感染[HBsAg(+)&抗HBs(+)阳性率7.21%(加强免疫组)vs3.09%(未加强免疫组), $P=0.015$],曲春枫等发现降低其HBV感染风险达34%^[15]。因此,母亲HBsAg阳性的儿童期受到乙肝疫苗保护的人群仍处于HBV突破感染的高风险,这些高危人群清抗HBs一旦消失,则青春期加强免疫可控制慢性HBV感染。

高危儿童加强免疫可节约成本。Wang等^[18]对出生于HBsAg阳性母亲的高危人群,在完成新生儿期乙肝疫苗全程接种后,与当前实施的不筛查、不加强免疫人群相比,在10~14岁时实施加强免疫经济有效,接种一剂10 μg乙肝疫苗,每获得一个质量调整生命年能节约6 961美元的成本。因此,应考虑在HBV感染高流行区的儿童中进行疫苗加强免疫。

4.3 慢性肝病患病率

乙肝疫苗免疫可降低青年期慢性乙肝、肝硬化的罹患风险。陈陶阳等^[19]报道,HBsAg、单独抗HBs、抗HBc、HBeAg、抗HBe阳性率在23~28岁时疫苗

组分别为2.38%、37.73%、3.78%、0.57%、2.15%,对照组分别为9.02%、29.41%、16.83%、2.73%、8.87%。疫苗组慢性乙肝活动期、肝纤维化及肝硬化患病率为0.45%和0.16%,对照组为1.29%和0.39%。Cao等^[17]报道,对1996—2020年分五个阶段随访分析,疫苗组的丙氨酸转氨酶平均水平[8.87 U/L(95%CI:8.44~9.31 U/L)]显著低于对照组[9.68 U/L(95%CI:9.18~10.18 U/L)]。揭示了乙肝干预研究对降低青春期罹患慢性乙肝、肝硬化风险具有保护作用。

4.4 队列人群的肝癌发生情况

新生儿期乙肝疫苗免疫对预防肝癌发病的有效功效。Qu等^[15]报道,对参与主要实验阶段的两组人群随访至2013年,疫苗组随访954 886人年,2例肝癌发病,发病率0.21/10万;对照组随访850 255人年,12例肝癌发病,发病率1.41/10万,疫苗接种对肝癌发病的保护率为84%(95%CI:23%~97%)。疫苗组因终末期肝病死亡5例,死亡率0.52/10万,对照组17例,死亡率2.00/10万,对终末期肝病死亡的保护率为70%(95%CI:15%~89%)。Cao等^[17]报道,对参与预实验和主要实验的所有人群随访至2020年,疫苗组有6例被诊断为肝癌,发病率为0.46/10万(95%CI:0.20/10万~1.01/10万);对照组人群有22例肝癌病例,发病率为1.61/10万(95%CI:1.06/10万~2.44/10万)。疫苗组肝癌发病风险显著低于对照组(HR=0.28,95%CI:0.11~0.70, $P=0.007$),对预防肝癌有72%的保护作用。对照组人群未在新生儿期接种疫苗,但在10~14岁期间进行了乙肝疫苗的补种,上述结果表明,及时、有效地进行新生儿乙肝疫苗接种,是预防肝癌的关键。

5 小 结

启东乙肝疫苗干预研究至今已有40年。研究采用“0-1-6”接种程序疫苗组人群注射3剂5 μg低剂量血源性乙肝疫苗,并与对照组进行对比,从而确定疫苗的接种效果。同时在此基础上开展长期随访、儿童补种和加强免疫,每间隔3~5年定期检测HBsAg,核实肝癌和肝病发病死亡情况。研究结果表明,乙肝疫苗免疫可避免新生儿早期感染HBV,降低了儿童和青少年期的慢性HBV感染率,40岁以下各年龄组人群肝癌发病率呈现显著下降趋势^[1,2,17,20~21]。以上

结果确立了新生儿免疫预防肝癌的远期保护效果,为我国乙肝疫苗免疫接种干预策略提供了科学依据。国家癌症中心预测,我国到2030年肝癌发病率将会有所下降。然而,由于其免疫应答受多种因素的影响^[22],接种疫苗后所产生的实际保护效果因人而异,部分免疫失败者不能受到乙肝疫苗的有效保护,而成为HBV感染者或易感HBV的高危人群^[23]。大量研究证实,HBV感染母亲的婴儿出现慢性HBV感染风险依然存在。随着人口老龄化,肝癌所造成的经济负担可能仍维持在较高水平。因此,对于乙肝干预研究项目,仍有必要深入探索乙肝疫苗保护评价机制,加强HBV易感人群的免疫防护,进一步降低人群中HBsAg阳性率,助力实现WHO提出的“2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标。

参考文献:

- [1] Sun ZT, Chen TY, Thorgeirsson SS, et al. Dramatic reduction of liver cancer incidence in young adults: 28 year follow-up of etiological interventions in an endemic area of China[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(8):1800–1805.
- [2] Chen JG, Zhu J, Wang GR, et al. Qidong: a crucible for studies on liver cancer etiology and prevention [J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(1):24–37.
- [3] 刘恩菊,项永兵,金凡,等.上海市区恶性肿瘤发病趋势分析(1972~1999年)[J].肿瘤,2004,24(1):11–15.
Liu EJ, Xiang YB, Jin F, et al. Cancer incidence trends in urban Shanghai, 1972—1999[J]. Tumor, 2004, 24(1):11–15.
- [4] Wang YT, Lu LL, Wang DM, et al. Herd immunity conferred by hepatitis B vaccination increases the protection efficacy against hepatitis B virus infection [J]. Vaccination Res Open J, 2016, 1(1):10–12.
- [5] Ming LY, Thorgeirsson SS, Gail MH, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China[J]. Hepatology, 2002, 36(5):1214–1220.
- [6] Sun ZT, Ming LH, Zhu X, et al. Prevention and control of hepatitis B in China[J]. J Med Virol, 2002, 67(3):447–450.
- [7] 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.
Wang YT, Chen TY, Zhu J, et al. Primary prevention by hepatitis B vaccine on liver cancer in high incidence area of China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 52(4):402–408.
- [8] Sun ZT, Chu YR, Ni ZQ, et al. A pilot study on universal immunization of newborn infants in an area of hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma prevalence with a low dose of hepatitis B vaccine [J]. J Cell Physiol Suppl, 1986, 4:83–90.
- [9] 朱源荣,孙宗棠.启东乙型肝炎疫苗长期保护效果的研究[J].中国肿瘤,1996,5(5):16–17.
Zhu YR, Sun ZT. Study on the long-term protective effect of hepatitis B vaccine in Qidong[J]. China Cancer, 1996, 5(5):16–17.
- [10] Sun Z, Zhu Y, Stjernsward J, et al. Design and compliance of HBV vaccination trial on newborns to prevent hepatocellular carcinoma and 5-year results of its pilot study[J]. Cancer Detect Prev, 1991, 15(4):313–318.
- [11] 倪正平,朱源荣,陆建华,等.乙肝疫苗对新生儿的长期免疫效果观察[J].天津医药,1996,24(11):658–660.
Ni ZP, Zhu YR, Lu JH, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination in newborns[J]. Tianjin Medical Journal, 1996, 24(11):658–660.
- [12] 朱源荣.启东肝癌主要病因预防研究进展[J].中国肿瘤,2012,21(10):759–762.
Zhu YR. Research progress in prevention of major risk factors of liver cancer in Qidong[J]. China Cancer, 2012, 21(10):759–762.
- [13] 陈陶阳,曲春枫,姚红玉.启东新生儿乙肝疫苗接种后长期免疫效果[J].江苏医药,2012,38(14):1701–1703.
Chen TY, Qu CF, Yao HY. Long-term immune effect after hepatitis B vaccination [J]. Jiangsu Medical Journal, 2012, 38(14):1701–1703.
- [14] Wang YT, Chen TY, Lu LL, et al. Adolescent booster with hepatitis B virus vaccines decreases HBV infection in high-risk adults[J]. Vaccine, 2017, 35(7):1064–1070.
- [15] Qu CF, Chen TY, Fan CS, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial[J]. PLoS Med, 2014, 11(12):e1001774.
- [16] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317–370.
- [17] Cao MM, Fan J, Lu LL, et al. Long term outcome of prevention of liver cancer by hepatitis B vaccine: results from an RCT with 37 years [J]. Cancer Lett, 2022, 536:

- 215652.
- [18] Wang YT, Shi JF, Wang L, et al. Cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccine booster in children born to HBsAg-positive mothers in rural China [J]. Int J Infect Dis, 2019, 78:130–139.
- [19] 陈陶阳,曲春枫,姚红玉,等. 启东乙型肝炎干预研究: 2013年随访人群HBV感染及慢性肝病现患调查[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(1):64–67.
Chen TY, Qu CF, Yao HY, et al. Long-term efficacy of neonatal hepatitis B vaccination against chronic hepatitis B virus infection and chronic liver disease: a cross-sectional study based on Qidong Hepatitis B Intervention Study [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2016, 37(1): 64–67.
- [20] 曲春枫,陈陶阳,王宇婷,等. 我国农村地区肝癌一级预防模式的建立[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(7):481–489.
Qu CF, Chen TY, Wang YT, et al. Primary prevention model of liver cancer in rural China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(7):481–489.
- [21] Qu CF, Duan ZP, Chen K, et al. Reducing liver cancer risk beginning at birth: experiences of preventing chronic hepatitis B virus infection in China[J]. Hepatoma Res, 2017, 3:228–240.
- [22] 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.
Li J, Wei MW, Zhu FC. Progress in research of influential factors for non- or low-immune response to hepatitis B vaccination[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2021, 42(11): 2066–2070.
- [23] Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: possible mechanisms and solutions [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(3):320–327.

《中国肿瘤》关于假冒编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《中国肿瘤》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,或数据库中链接可能失效,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《中国肿瘤》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280/88122282,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《中国肿瘤》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail信箱投稿、QQ投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《中国肿瘤》官方邮箱(zgzl_09@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。