

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2023.6001

· 专家建议 ·

# 成人甲型肝炎疫苗接种专家建议

中国肝炎防治基金会

**摘要:** 甲型肝炎（简称甲肝）是全球严重的公共卫生问题之一，成人甲肝临床症状重，可进展为急性肝衰竭。随着以甲肝疫苗接种为基础的综合防控措施的实施，中国报告的儿童甲肝发病率明显下降，成人成为甲肝主要发病人群，导致成人甲肝疾病负担逐渐显现。成人接种甲肝疫苗是预防甲肝的重要措施。《成人甲型肝炎疫苗接种专家建议》根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）关于甲肝疫苗的立场文件（2022年），综合国内外最新研究进展和国内专家意见编撰而成，旨在提出中国成人甲肝疫苗接种建议，为公共卫生和预防接种专业人员在科学使用甲肝疫苗及其最佳免疫效果提供证据，提高甲肝的防控水平。

**关键词:** 甲型肝炎病毒；甲型肝炎；疫苗；接种；感染

**中图分类号:** R512.6+1 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2023) 06-0401-12

## Expert recommendations on hepatitis A vaccination for adults

China Foundation for Hepatitis Prevention and Control

*Corresponding authors: CHEN Yuansheng, E-mail: chenys@chinacdc.cn;**ZHUANG Hui, E-mail: zhuangbmu@126.com*

**Abstract:** Hepatitis A is a significant global public health concern, with severe clinical symptoms in adult cases that can progress to acute hepatic failure. With the implementation of comprehensive prevention and control measures based on vaccination, the reported incidence of hepatitis A in children has notably decreased in China, while the incidence of hepatitis A in adults has gradually increased. Vaccination against hepatitis A in adults remains a crucial preventive measure. This recommendation is formulated based on the World Health Organization's position paper on hepatitis A vaccines (2022), incorporating the latest domestic and international research advancements and opinions from domestic experts. Its aim is to provide recommendations for hepatitis A vaccination among Chinese adults, offering evidence for public health and vaccination professionals to scientifically use hepatitis A vaccines and maximize their preventive efficacy, thereby enhancing hepatitis A prevention and control efforts.

**Keywords:** Hepatitis A virus; Hepatitis A; Vaccine; Vaccination; Infection

甲型肝炎（简称甲肝）是全球严重的公共卫生问题之一，是由甲型肝炎病毒（hepatitis A virus, HAV）引起的一种急性消化道传染病。该病毒主要通过粪-口途径传播，可通过被病毒污染的食品或水摄入，或者直接或间接接触HAV感染者而被感染。成人感染HAV后，较儿童感染者临床症状重，可进展为急性肝衰竭。2019年全球疾病负担数据库（Global Burden of Disease Collaborative Network, GBD）显示<sup>[1]</sup>，全球每年有急性HAV感染者1.59亿人，导致3.9万人死亡和230万人伤残<sup>[2-3]</sup>。2016年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）提出了“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的全球目标。中国于

2008年将甲肝疫苗纳入国家免疫规划，儿童甲肝疫苗接种率提升，加之社会经济和卫生条件的改善，使得近年来甲肝发病率大幅度降低，但成人甲肝病比例逐渐上升。成人接种甲肝疫苗是预防甲肝的重要措施。《健康中国行动（2019—2030年）》明确建议，对感染后易造成传播HAV的人群，如食品生产经营从业人员、托幼机构工作人员、集体生活人员等接种甲肝疫苗。美国、韩国已有成人甲肝疫苗接种的推荐意见<sup>[4-6]</sup>。目前，中国尚无专门针对成人甲肝疫苗接种的推荐意见。为助力WHO消除病毒性肝炎目标和健康中国行动计划，中国肝炎防治基金会组织专家，根据现有甲肝病原学、临床学、流行病学，以及甲肝疫苗免疫原性、安全性和持久性等研究证据形成本专家建议，提出成人甲肝疫苗接种的推荐意见，为公共卫生和预防接种专业人员在科学使用甲肝疫苗及其最

**通信作者:** 陈园生, E-mail: chenys@chinacdc.cn;

庄辉, E-mail: zhuangbmu@126.com

佳免疫效果提供证据, 提高甲肝的防控水平。

## 1 病原学

**1.1 HAV 形态、基因组、生活史和基因型** HAV 属于小核糖核酸病毒科 (*Picornaviridae* family), 肝病毒属 (*Hepatovirus* genus), 球形, 直径 27~32 nm, 核壳呈二十面体, 基因组为单链线性正链 RNA, 长约 7.5 kb, 含有 1 个大的开放读码框 (open reading frame, ORF), 编码结构蛋白和非结构蛋白<sup>[7-8]</sup>。

血液中的 HAV 由宿主细胞来源的包膜包裹, 称为准包膜病毒; 而随粪便排出的 HAV 无包膜, 以无包膜病毒形式存在<sup>[9-10]</sup>。HAV 在肝细胞内复制, 通过胆汁排至肠道, 而后随粪便排出体外。HAV 既可以感染人, 也可以感染黑猩猩、狨猴和猕猴等非人灵长类动物。HAV 可在多种人或猴细胞株中复制, 在培养细胞中生长缓慢、滴度低, 一般不产生细胞病变<sup>[11-12]</sup>。

HAV 分为 6 个不同的基因型 (I~VI)<sup>[13]</sup>, 其中基因型 I、II、III 感染人类, 可分为不同的基因亚型 (IA, IB; IIA, IIB; IIIA, IIIB 亚型); 基因型 IV、V、VI 见于猿猴。HAV 基因分型对于确认 HAV 感染来源和确定传播途径具有重要的提示作用<sup>[7, 14]</sup>。

交叉中和实验表明, HAV 仅有 1 个血清型, HAV 中和抗原表位主要氨基酸序列保守, 甲肝疫苗诱导的中和抗体对不同基因型的 HAV 均具有相似的中和效果<sup>[7, 11, 14]</sup>。

**1.2 理化特性** HAV 对外界抵抗力强。在不同水质中能存活数天至数月, 耐热、耐酸、耐氯仿等有机溶剂, 60℃ 1 h 仍可存活。100℃ 煮沸 5 min 可灭活 HAV, 余氯 (10~15) × 10<sup>-6</sup> 30 min 等可灭活 HAV<sup>[11-12, 14]</sup>。

## 2 自然史

急性 HAV 感染为自限性过程, 绝大多数感染者的临床症状和生物化学指标于 3 个月内完全恢复, 不会发展为慢性肝炎。HAV 感染后可终身免疫, 康复后不会再次感染。急性肝衰竭的发生率不足 1%。

HAV 感染者在潜伏期、症状出现后都具有传染性。在临床发病之前 2~3 周可从粪便中排出 HAV, 在血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 达高峰前平均 17 d, 血清中可检测到 HAV RNA; 病毒血症期一般持续 5~7 周, 免疫功能障碍患者的病毒血症可持续较长时间; 粪便排毒平均 5~6 周, 最长可达 3 个月<sup>[15-18]</sup>。

## 3 发病机制

HAV 在肝细胞中复制, 感染早期 HAV 大量增殖, 轻微破坏肝细胞; 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) HAV 特异性 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞和分泌的细胞因子介导对肝细胞的损伤。γ 干扰素 (γ interferon, γ IFN) 在清除肝细胞内病毒方面发挥核心作用。过度的宿主应答 (表现为急性感染期循环中 HAV RNA 水平明显降低) 与重症肝炎相关。感染后期, 抗-HAV 抗体可通过免疫复合物机制进一步导致肝细胞损伤<sup>[19-22]</sup>。

## 4 流行病学

### 4.1 流行趋势与疾病负担

**4.1.1 全球甲肝流行趋势与疾病负担** 甲肝在全球普遍流行, 主要以散发病例为主。HAV 流行率具有明显地区差异, 常见于卫生条件差和卫生习惯欠佳的低收入和中等收入国家。根据 HAV 流行率高低可分为高度、中度或低度流行地区。

全球每年报告 HAV 发病约 150 万例, 但由于 < 6 岁儿童感染 HAV 后多表现为无症状病例, 因此, 估算全球每年 HAV 真实感染者超过 1.59 亿。全球 66% 的急性甲肝病例和 97% 的甲肝死亡病例发生在低收入和中低收入国家<sup>[23]</sup>。

随着社会经济条件和个人卫生条件改善, 以及儿童甲肝疫苗接种, 儿童期 HAV 感染减少, 更多见的是成人感染 HAV 后发生急性甲肝。在经济发达的低流行地区, 甲肝病例主要以成人为主, 如日本、韩国和美国等国家甲肝发病集中在 20~50 岁人群<sup>[3, 24-25]</sup>; 在亚洲、拉丁美洲等大多数中等收入地区, HAV 以中度流行和低度流行并存, 青少年和成年人中也因存在较大比例的易感人群, 易发生社区暴发疫情<sup>[26]</sup>。美国 2016—2023 年期间出现的成人甲肝暴发疫情, 报告发病 4.46 万例, 住院 2.73 万人, 死亡 425 人<sup>[27]</sup>。Andani 等<sup>[28]</sup> 对欧洲甲肝疫情的综述分析显示, 甲肝发病的高风险人群也主要为成人。

**4.1.2 中国甲肝流行趋势与疾病负担** 中国既往是 HAV 高流行地区。1988 年上海曾暴发大规模甲肝流行, 共报告发病 292 301 人, 死亡 11 人<sup>[29-30]</sup>。自 2008 年甲肝疫苗纳入国家免疫规划后, 随着儿童甲肝疫苗接种率提升, 以及社会经济和卫生条件的改善, 近年中国甲肝报告病例数和发病率已大幅下降<sup>[31-32]</sup>, 由 1991 年的 55.69/10 万下降至 2020 年的 1.06/10 万<sup>[31]</sup>。甲肝突发公共卫生事件数量也显著减少。甲肝疫苗纳入免疫规划前, 全国每年报告甲肝暴发疫情数十起, 主要集中在学龄前和

学龄儿童。近年全国甲肝少有暴发疫情发生,仅在部分地区出现成人甲肝的高发。

中国甲肝报告病例的年龄特征变化显著,成人甲肝发病问题逐渐显现。2016年已有超过半数的报告病例为40岁以上人群<sup>[33]</sup>;2020年1—3月,辽宁省大连市和丹东市甲肝报告病例数较往年同期增加了77.6%,分别集中在该两市30~54岁和30~49岁的成年人中,占病例85.4%和82.6%<sup>[34]</sup>;同期,在山东省烟台市暴发了甲肝疫情,病例均为25岁以上成人<sup>[35]</sup>。此外,辽宁、贵州、重庆、广西和云南等地区对部分市区报告甲肝发病年龄特征分析也显示成人高发的特点<sup>[36-38]</sup>。根据全国人群血清流行病学调查数据,中国1988—2004年出生队列人群(19~35岁)由于甲肝疫苗接种率低,且随着卫生条件改善,大部分人未能通过自然感染获得保护性抗体,因此,目前该年龄段人群整体甲肝抗体流行率较低(不足50%),存在较多易感人群,是甲肝发病的高风险人群<sup>[39]</sup>。

尽管甲肝发病后多为对症治疗,且预后良好,但在中国8省医疗机构中,针对2015—2017年甲肝病例的医疗费用调查数据显示,甲肝病例的经济负担仍较大,约16 612.43元/人,其中成人病患平均误工27.9人/d,误工导致的间接费用平均为6 581.42元/人<sup>[40]</sup>。此外,2001年苏景宽等<sup>[41]</sup>也对部队甲肝患者费用进行了调查,每例战士患者因病耗资1 861.96元,部队每年每10万人因甲肝发病损失187 100.42元。

## 4.2 流行特征

**4.2.1 传染源** 甲肝传染源为潜伏期末、急性期和隐性HAV感染者,后者数量远较前两者多<sup>[42]</sup>。感染HAV后2~3周即随粪便排出病毒,发病后可持续排毒平均约3周,最长可达3个月。急性期患者可分为急性黄疸型肝炎和无黄疸型肝炎患者。其中从潜伏期末期到黄疸出现后1~2 d内,患者粪便中的病毒数量最多,传染性强,但由于在黄疸前期的患者一般不易被确诊和及时隔离,从而成为传染源。临床病例中,急性无黄疸型肝炎病例占急性病例总数的50%~90%,是危险的传染源,尤其是6岁以下的儿童,90%以上为急性无黄疸型肝炎。由于此型患者症状不典型,易被误诊,传播机会多<sup>[43]</sup>。隐性感染者无明显临床症状,但随粪便可排出HAV,因其活动范围大,可能成为暴发的传染源。因此,传染源早发现 and 早隔离,对控制HAV的传播有重要意义<sup>[43-44]</sup>。

**4.2.2 传播途径** HAV主要通过粪-口途径传播,易感者摄入了被HAV感染者粪便污染的食物

或水而感染,也有可能通过与感染者密切接触或间接接触感染<sup>[43-45]</sup>。

(1) 食物尤其是毛蚶、牡蛎等贝类,由于借滤水呼吸和摄食,可将污水中的HAV浓缩积聚在其消化腺中<sup>[46]</sup>。近期在HAV低流行国家发生的几起甲肝疫情与受污染的食物有关,被污染的海鲜是主要的传播食物之一,还包括进口冷冻食品,如冷冻浆果、蔬菜和即食食品等<sup>[47-49]</sup>。

(2) 饮用被HAV污染的水也会造成HAV感染<sup>[50]</sup>。该情况在不发达和卫生条件欠佳的地区比较常见,恶劣的环境卫生条件会使感染者随粪便排出的HAV污染饮用水,进而造成感染和暴发流行<sup>[51-52]</sup>。

(3) 男男性行为(men who have sex with men, MSM)人群通过性行为引起的人与人之间的直接传播也是一种重要的HAV传播方式<sup>[8, 53-54]</sup>。2016年,欧洲甲肝暴发,发病人群主要为MSM者,调查发现,几乎所有男性患者在甲肝发病前都与MSM者发生过无保护的性行为<sup>[8, 54]</sup>。

(4) 在极少数情况下,HAV通过输血或血液制品传播<sup>[4]</sup>。此外,在实验感染的非人灵长类动物及人类唾液中也检测到HAV,但尚无唾液传播HAV的证据<sup>[4]</sup>。

**4.2.3 易感人群** 凡是以前没有感染过HAV且没有接种过甲肝疫苗者,均可能感染HAV<sup>[45]</sup>。在高流行区,大多数HAV感染发生在幼儿期<sup>[44]</sup>。曾感染过HAV或接种过甲肝疫苗者可以获得持久的免疫力<sup>[8]</sup>。以下人群易被HAV感染且易传播HAV:

(1) 食品生产经营从业人员 接触水产品、生鲜制品者易被感染HAV,一旦感染,可污染大量食物,在食用者中造成甲肝暴发<sup>[44-45]</sup>。

(2) 托幼机构工作人员 托幼机构工作人员易被无症状排毒期的甲肝患儿感染进而造成传播<sup>[43]</sup>。

(3) 集体生活人员 一般情况下,日常生活接触传播是散发性甲肝的主要传播方式,而在集体单位如学校、军队和监狱等场所甲肝发病率较高<sup>[43]</sup>。

(4) 灾区人群 洪涝、台风、旱灾和地震等灾害容易造成环境破坏、水源及食品污染,当卫生条件不足,不能提供清洁水源时,人群易通过被HAV污染的水感染<sup>[44]</sup>。

(5) MSM 由于MSM存在多性伴和多性交方式(如肛交、口交、肛口交等),为粪-口途径传播提供了便利。部分研究显示,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染导致的免疫力下降会增加感染HAV的风险。有研究表明<sup>[55]</sup>,在甲肝症状发作时,HIV-1感染患者的HAV载量更高,免疫系统较弱,无法对HAV感染

做出充分应答,从而导致高HAV载量和延长病毒血症期。中国台湾一项研究显示<sup>[56]</sup>,在1268例急性甲肝病例中,601例(47.4%)合并感染了HIV,其中大多数是MSM(98.4%)。因此,MSM中更可能发生甲肝暴发。在发达国家,包括部分欧洲国家和美国、澳大利亚,MSM中的甲肝暴发相当频繁<sup>[53-54]</sup>。这凸显出针对这些高危人群开展甲肝疫苗接种的必要性。

(6) 到HAV中、高流行地区的国际旅行者 从低度流行地区/国家(西欧国家、美国、澳大利亚等)到中高度流行地区(非洲、南亚)的国际旅行者有较高感染风险,尤其在不重视食品卫生或生食、半生食海产贝壳类时更易感染,去这些中高度流行地区的旅客应该提前接种甲肝疫苗<sup>[8, 44]</sup>。

**4.2.4 感染HAV后重症风险高的人群** 慢性肝病患者和老年人群等免疫功能低下人群感染HAV后由于自愈率低,容易发生严重后果,如慢性或慢加急性肝衰竭等<sup>[8, 43-44]</sup>。

## 5 实验室检查

**5.1 生物化学检测** 肝功能生物化学检测主要为血清ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(可 $>1\ 000\ \text{U/L}$ )和胆红素升高(常 $\leq 171\ \mu\text{mol/L}$ )。病情严重者凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)下降,肝衰竭时 $\text{PTA} \leq 40\%$ ,或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)升高。

**5.2 血清学检测** HAV感染后,首先出现抗-HAV IgM。有症状和无症状患者体内均可检出抗-HAV IgM。通常在临床症状出现前5~10 d,或出现临床症状后5~10 d,可在血清中检测到抗-HAV IgM,在血清中持续存在约4~6个月,滴度逐渐降低至检测不到的水平<sup>[57-61]</sup>。抗-HAV IgM阳性可作为急性甲肝的诊断依据之一<sup>[62]</sup>。抗-HAV IgG阳性略晚于抗-HAV IgM,滴度逐渐升高,可持续多年,甚至终生,说明对HAV感染有免疫力。抗-HAV IgG阳性,表明有HAV既往感染史或免疫史<sup>[57]</sup>。抗-HAV IgG检测常用于流行病学研究,了解人群既往感染情况,也用于个人甲肝疫苗接种前的筛查<sup>[4]</sup>。

**5.3 核酸检测** 在甲肝潜伏期末期和发病早期,可采用核酸检测方法[如荧光或数字定量逆转录-聚合酶链式反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)方法、定性RT-PCR方法等]检测血清和粪便标本中的HAV RNA<sup>[43]</sup>。核酸检测结果阳性表明感染者处于排毒或病毒血

症期,是HAV感染的重要依据。

**5.4 基因分型** 通过巢氏RT-PCR方法,对HAV结构-非结构蛋白编码区VP1-2A区核苷酸序列进行扩增、测序,根据同一基因型之间核苷酸序列差异小于15%,同一基因亚型之间核苷酸序列差异小于7.5%的标准<sup>[5, 11]</sup>,分为不同基因型和亚型。甲肝疫情暴发时,HAV基因分型对确认HAV感染来源和确定传播途径具有重要提示作用<sup>[45-47]</sup>。需要注意及早采样,有利于HAV核酸检测和基因分型。急性甲肝患者血清学、病毒血症和粪便排毒动态变化见图1<sup>[14]</sup>。

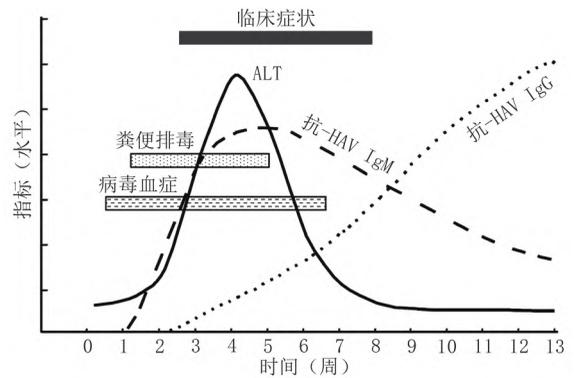


图1 急性甲型肝炎患者的血清学、病毒血症和粪便排毒的动态变化

## 6 临床表现

甲肝的潜伏期通常为14~28 d,最长可达50 d<sup>[63]</sup>。多数5岁以下儿童感染HAV后(约90%)无明显症状,超过70%的成人感染者有症状<sup>[8]</sup>。包括乏力、疲劳、厌食、呕吐、腹部不适和腹泻,以及发热、头痛、关节痛和肌肉痛等,尿赤黄,浅灰色黏土样便和皮肤、结膜黄染<sup>[44]</sup>。85%的患者临床表现和生物化学指标在3个月内恢复,几乎所有患者在6个月内完全恢复<sup>[64]</sup>。不足1%的HAV感染者可发展为急性肝衰竭,常见于50岁以上及合并乙型肝炎(乙肝)或丙型肝炎(丙肝)等其他肝病患者。

急性HAV感染的并发症包括胆汁淤积性肝炎、自身免疫性肝炎等。孕妇急性HAV感染可能会增加早产和妊娠并发症风险<sup>[65-66]</sup>。

## 7 诊断

HAV感染应根据流行病学史、临床症状、体征、实验室检查等进行综合分析后做出诊断。有急性肝炎症状和肝功能异常,且血清抗-HAV IgM阳性(或抗-HAV IgG双份血清呈4倍及以上升高,或血清/粪便中HAV RNA阳性)患者可确

诊<sup>[67-68]</sup>。在无临床症状者血清中检测到抗-HAV IgM, 可能为隐性感染、或处于甲肝潜伏期或恢复期、或假阳性、或近期接种了甲肝疫苗等。

## 8 治疗

甲肝为自限性疾病, 无有效抗病毒治疗药物, 以对症支持治疗为主。急性期应进行隔离, 症状明显或有黄疸者应卧床休息, 清淡饮食, 补充适量维生素, 进食摄入热量不足者应静脉补充葡萄糖, 同时要戒酒和避免使用损害肝脏的药物。恢复期逐渐增加活动量, 但要避免过度劳累。如果病情恶化发展为急性肝衰竭时, 应采取包括对症、支持及防治并发症在内的综合性治疗措施, 部分病例可能需要人工肝支持, 甚至肝脏移植。

## 9 预防

### 9.1 监测

**9.1.1 常规疫情监测** 各级各类医疗卫生机构按照《中华人民共和国传染病防治法》《传染病信息报告管理规范》和《国家突发公共卫生事件相关信息报告管理工作规范》, 发现病例后, 通过传染病疫情监测信息系统进行网络直报, 并及时根据实际疫情开展现场流行病学调查与处理工作。

**9.1.2 暴发疫情监测** 各级各类医疗卫生机构人员发现甲肝暴发或流行疫情时, 按照《国家突发公共卫生事件相关信息报告管理工作规范》和《国家突发公共卫生事件应急预案》规定的要求进行报告。对所有病例进行个案调查, 采集标本并及时进行处理。暴发疫情处理结束后, 及时收集、整理、统计、分析调查资料, 写出详细的报告, 报告主要内容包括: 疫情概况、首发病例或指示病例的描述、流行基本特征、暴发原因、实验室检测结果, 以及控制措施和效果评估等。

### 9.1.3 现场应急监测

(1) 疫情监测 疫情发生地的医疗卫生机构发现患者及时报告, 对疫情发生单位和村庄、居民区每天上门开展病例主动搜索和样本采集; 进行密切接触者的症状监测, 发现病例及时隔离治疗; 对疫情发生地周边地区进行疫情监测等。

(2) 消毒效果监测 每天对饮用水消毒的覆盖率、消毒的合格率进行监测; 对室内消毒前后的消毒效果监测等。

**9.2 流行病学调查** 调查内容主要包括患者基本信息、发病情况、疫苗接种情况、饮食情况等。针对甲肝暴发疫情的流行病学调查, 初期采用个案调查方式, 随后做深入的传播方式和发病危险因素研究时, 可采用病例对照研究的方法。对照

组的招募策略主要包括随机数字拨号、人口登记、最近的邻居或朋友招募及医院或诊所招募<sup>[69-70]</sup>。暴发调查主要包括以下内容<sup>[71]</sup>:

**9.2.1 流行病学调查** 包括准备工作、制定暴发的病例定义、病例搜索、个案调查和访谈、描述疫情流行病学特征、相关流行病学信息调查、提出假设、验证假设等 8 个方面。

**9.2.2 卫生学调查** 当流行病学调查指向疫情可疑危险因素为水源或食品时, 必须开展相应的环境卫生学或食品卫生学调查, 对可疑水源或可疑食品被污染的途径和原因深入了解, 找出问题, 提出针对性的防控措施。

**9.2.3 采样和实验室检测** 包括病例的采样和检测、可疑食品和水质样本的采集和检测。尽早收集甲肝病例急性期血清或粪便标本, 进行 HAV 核酸检测和基因分型, 有利于现场流行病学调查及溯源等分析。

**9.2.4 提出控制措施和处置。**

**9.3 预防策略与措施** 根据 HAV 特性和传播特点, 除了采取改善居住条件, 普及卫生常识, 做好环境及个人卫生的措施外, 应强化甲肝疫苗的接种。

### 9.3.1 综合性策略与措施

(1) 发挥政府主导作用, 建立针对甲肝预防和治疗的专项基金, 做好甲肝的预防控制工作。

(2) 医疗卫生机构做好甲肝疫苗的社会推广工作。

(3) 多种方式开展宣传教育, 重点加强对经济欠发达、文化水平低的地区人群健康教育, 提升人群对甲肝危害性的认识程度。

(4) 观察和总结甲肝的发病特征及规律, 准确分析判断甲肝流行趋势。根据甲肝的流行情况、发病情况以及甲肝疫苗接种和人群免疫水平进行跟踪监测, 快速制定预防控制策略。

### 9.3.2 针对性策略与措施

(1) 管理传染源 早发现早隔离甲肝患者, 特别在甲肝流行区, 除了隔离现症患者, 还要尽早发现并隔离周围的隐性感染者。甲肝患者隔离期为 3~4 周<sup>[42]</sup>, 对患者粪便和排泄物严格消毒。

(2) 切断传播途径 加强水源卫生, 改善供水和食品的安全卫生条件。养成良好的卫生习惯, 饭前便后洗手, 餐具消毒, 实行分餐, 生食与熟食切菜板、刀具和贮藏容器严格分开, 防止交叉污染。

(3) 保护易感染者 对易感人群采取接种疫苗的主动免疫和使用免疫球蛋白的被动免疫等保护措施。美国免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)<sup>[4, 72-74]</sup> 建议: 甲

肝易感人群在其与甲肝患者接触后 2 周内, 通过接种甲肝疫苗或注射免疫球蛋白进行暴露后预防。大于 12 月龄的健康人群暴露于 HAV 后 2 周内, 尽快接种甲肝灭活疫苗; 大于 40 岁的人群根据暴露的风险评估考虑接种免疫球蛋白; 12 月龄以上患有慢性肝病和免疫功能低下的人群建议暴露后 2 周内接种甲肝疫苗的同时接种免疫球蛋白; 12 月龄以下人群在暴露 2 周内立即接种免疫球蛋白。

#### 9.4 甲肝疫苗接种

**9.4.1 甲肝疫苗种类** 目前, 全球上市使用的甲肝疫苗有灭活疫苗 (inactivated hepatitis A vaccine, HepA-I)、减毒活疫苗 (attenuated live hepatitis A vaccine, HepA-L)、甲肝和乙肝联合疫苗 (甲乙肝联合疫苗) 以及甲肝和伤寒联合疫苗 4 种类型。

HepA-I 在多个国家生产, 是全球主要使用的甲肝疫苗。HepA-I 被批准用于  $\geq 12$  月龄甲肝易感者, 通常采用 2 针肌肉注射接种程序, 间隔 6~12 个月, 可以延长到 18~36 个月或更长时间。HepA-I 在 2~8 °C 下冷藏, 保存时间为 24~36 个月<sup>[23]</sup>。

HepA-L 主要在中国及印度等国家使用, 通常对年龄  $\geq 18$  月龄甲肝易感者, 采用单剂皮下注射接种方案。冻干 HepA-L 的保存温度为 2~8 °C, 保存期限为 18~24 个月<sup>[23]</sup>。

**9.4.2 甲肝疫苗研发进展** 甲肝疫苗研发在 20 世纪末至 21 世纪初较多, 之后较少。早期, 中国研发主要集中在甲肝减毒活疫苗。甲肝减毒活疫苗是由减毒株经细胞培养、收获、提纯后制成。其初期为液体疫苗, 后改进为冻干制剂 (2000 年)<sup>[75]</sup>。如 1992 年, 长春生物 (原长春生物制品研究所) 上市的 LA-1 减毒株甲肝减毒活疫苗和浙江普康生物上市的 H2 株甲肝减毒活疫苗<sup>[76]</sup>。与此同时, 国外研发均为甲肝灭活疫苗。甲肝灭活疫苗是 HAV 毒株经细胞培养、收获、提纯、灭活后, 加入佐剂而制成<sup>[75]</sup>。如: 1991 年葛兰素史克研发的贺福立适 (Havrix); 1995 年默沙东研发的维康特 (VAQTA)、赛诺菲巴斯德研发的巴维信 (Avaxim); 瑞士博尔纳研发的爱巴苏 (Epaxal)。另外, 葛兰素史克上市了甲乙肝联合疫苗 (Twinrix、Twinrix Pediatric 和 Ambirix)<sup>[77]</sup>。

中国研发出的 2 种甲肝灭活疫苗, 分别为 2002 年北京科兴生物制品有限公司 (北京科兴) 上市的孩尔来福和 2003 年中国医学科学院医学微生物研究所 (医科院昆明所) 上市的维赛瑞安<sup>[76]</sup>。北京科兴于 2005 年上市了一款甲乙肝联合疫苗 (倍尔来福)<sup>[78]</sup>。

近期国内外甲肝疫苗研发的方向主要包括甲肝

联合疫苗、甲肝基因工程疫苗等<sup>[5]</sup>。正在研发的联合疫苗有甲肝-腮腺炎联合疫苗、甲肝-水痘联合疫苗及甲肝-麻疹-水痘联合疫苗等<sup>[77]</sup>。甲肝基因工程疫苗是利用分子生物学技术, 改造 HAV 基因组, 以降低致病性并提高免疫原性, 或者将 HAV 基因组中的一个或多个基因克隆到无毒的表达载体上制成疫苗。由于 HAV 抗原高度依赖空间结构, 病毒重组蛋白抗原存在构象依赖性, 其抗原性弱于传统疫苗, 因此, 传统甲肝减毒活疫苗和甲肝灭活疫苗仍是目前预防甲肝的首选疫苗<sup>[77]</sup>。

#### 9.4.3 免疫原性

(1) 对一般人群免疫原性 HepA-I 和 HepA-L 被证明对儿童具有很好的免疫原性。在江苏 9 000 名 18 月龄以上的受试者 (2 组的平均年龄分别为 11.17 岁和 10.52 岁) 中进行的一项 IV 期临床试验显示, 接受 1 剂 HepA-I (维赛瑞安) 和 HepA-L (维赛瑞吉) 的受试者, 在接种 28 d 后的血清抗体阳转率 (seroconversion rate, SR) 分别为 99.64% 和 98.08%, 血清抗体几何平均浓度 (geometric mean concentration, GMC) 分别为 903.76 mIU/ml 和 986.28 mIU/ml; 在完成间隔 6 个月的 HepA-I 第 2 剂接种 28 d (首剂接种 208 d) 后, HepA-I 组受试者 SR 上升至 100%, GMC 上升为 2 571.04 mIU/ml。完成接种 3 年后 HepA-I 和 HepA-L 的受试者甲肝抗体阳性率分别为 100% 和 99.62%, GMC 分别为 7 707.92 mIU/ml 和 5 319.93 mIU/ml, 均远超保护效果基线水平 (20 mIU/ml)<sup>[79]</sup>。

HepA-I 和 HepA-L 对青年的免疫原性低于儿童, 青年接种 2 剂 HepA-I 的效果好于 1 剂 HepA-I 或 1 剂 HepA-L<sup>[80]</sup>。一项 16~25 岁大学生双盲、随机、对照临床试验研究显示, 在接种后第 12 个月, 完成了 1 剂 HepA-I (孩尔来福)、1 剂 HepA-L (Biovac) 和 2 剂 HepA-I (孩尔来福, 间隔 6 个月) 接种的 3 组受试者甲肝抗体阳性率分别为 88.4%、82.0% 和 100.0%, GMC 分别为 154.20 mIU/ml、89.99 mIU/ml 和 1 637.88 mIU/ml。接种后第 24 个月和第 36 个月时完成 2 剂 HepA-I 接种的甲肝抗体阳性率和 GMC 均高于接种 1 剂 HepA-I 或 1 剂 HepA-L 的受试者<sup>[81-82]</sup>。

(2) 对特殊群体免疫原性 相较于一般人群, 免疫缺陷人群接种 HepA-I 后抗体阳转率和滴度均偏低。一项包括 11 项针对免疫功能低下患者 (921 例患者) 研究的综述报告, 接种 1 剂 HepA-I 至少 1 个月后患者的总体血清甲肝抗体阳性率为 37%, 接种 2 剂后为 82%<sup>[83]</sup>。一项系统综述总结了 HIV 感染者中 HepA-I 的接种情况, 综合 15 项研究的分析显示,

HIV 感染者接受间隔 6~12 个月的 2 剂 HepA-I 接种后, 甲肝抗体阳性率低于 HIV 阴性人群, 不同研究报告的范围在 48.6%~94.0%, 平均为 64%; 血清抗体 GMC 也比 HIV 阴性人群低<sup>[84]</sup>。

老年人群对于 HepA-I 的免疫应答降低。在一项评估 HepA-I 在老年人中免疫原性的研究中, 50 岁及以上的 31 人首次接种 HepA-I (Epaxal) 后, 抗-HAV IgG 阳性率仅 65%, 在接种第 2 剂后提高到 98%; 与之相比, 18~45 岁的 59 人在首次接种后, 抗-HAV IgG 阳性率已达 100%<sup>[85]</sup>。

(3) 免疫持久性 中国与印度的研究显示, 接种单剂 HepA-L 能维持较长时间 (10~15 年) 的保护效力。印度一项长期随访研究显示, 在 108 名接种单剂 HepA-L (Biovac) 的受试者中有 106 (98.1%) 人 10 年后血清抗-HAV IgG 仍然维持阳性 (>20 mIU/ml), GMC 为 100.5 mIU/ml<sup>[86]</sup>。中国一项队列研究显示, 在 47 名维持随访的受试者中, 有 29 (62%) 人在接种单剂 HepA-L (Biovac) 17 年后, 血清抗-HAV IgG 仍然维持阳性, GMC 为 67.6 mIU/ml<sup>[87]</sup>。

完整接种 2 剂 HepA-I 具有更长的保护时间 (可能长达数十年), 且抗体水平较单剂 HepA-L 更高<sup>[88-90]</sup>。一项随机对照研究分别对接种 2 种不同的 HepA-I (孩尔来福或 Havrix) 的受试者进行了 15 年的随访, 两组均按照第 0 月与第 6 个月免疫程序接种 2 剂疫苗。结果显示, 接种疫苗 15 年后孩尔来福组的 GMC 为 164.8 mIU/ml, Havrix 组为 105.7 mIU/ml, 血清保护率分别为 97.9% 和 94.7%<sup>[90]</sup>。同时使用数学模型评估抗体持久性, 预测结果表明, 孩尔来福的抗体持久性至少为 30 年, Havrix 的抗体持久性至少为 25 年<sup>[90]</sup>。

**9.4.4 安全性** 各项研究均报告, HepA-I 对于一般人群和妊娠期妇女安全性均较好。一项系统综述对 1996—2014 年间曾接受至少 1 剂 HepA-I 的 5 458 名受试者的分析显示, 疫苗接种后最常见的不良反应为注射部位疼痛和胃肠道紊乱, 发生率分别为 18.1% 和 16.9%; 受试者中没有出现与接种相关的严重不良反应 (serious adverse events, SAE)<sup>[91]</sup>。韩国一项针对 3 种不同 HepA-I (Avaxim、Epaxal 或 Havrix) 的研究显示, 在完成 2 剂疫苗接种后, 3 种疫苗受试者共 108 人均未出现与疫苗接种相关的 SAE<sup>[92]</sup>。针对大学生的研究显示, 接种 1 剂或 2 剂 HepA-I 均表现为轻度不良反应, 且都在 48 h 内消失<sup>[81-82]</sup>。2012 年的一项系统综述检索了截至 2011 年有关疫苗安全性和不良事件的已发表文献, 未发现 SAE<sup>[93]</sup>。一项研究总

结孕妇接种 HepA-I 后的安全性资料显示, 25 年间 378 名接种 Havrix 的孕妇中, 没有出现与疫苗接种相关的不良反应, 妊娠结局中也没有出现与疫苗接种相关的出生缺陷<sup>[94]</sup>。

对 HepA-L 的研究显示, 其对于一般人群安全性较高, 且没有造成病毒传播的风险。813 名 4~27 岁的受种者接种 HepA-L (Biovac) 后没有报告任何 SAE。87 名未接种疫苗的儿童与 114 名皮下接种 Biovac 的儿童密切接触 5~11 个月, 没有人发生血清抗-HAV IgG 阳转, 提示疫苗株病毒没有发生人间传播<sup>[95]</sup>。WHO 立场文件阐明, HepA-L 接种后, 接种者粪便中的 HAV 可以水平传播, 但不引起临床病例。临床试验和被动监测均未发现对 HepA-L 的安全性问题, 但与其他减毒活疫苗类似, 不推荐孕妇和免疫功能低下者使用 HepA-L<sup>[23]</sup>。

上市后监测数据显示, HepA-L 和 HepA-I 均具有良好安全性<sup>[96]</sup>。根据中国疑似预防接种异常反应信息管理系统数据, 2013—2020 年中国累计接种 HepA-L 和 HepA-I 分别为 1.35 亿剂次和 0.53 亿剂次, 历年预防接种不良反应 (adverse events following immunization, AEFI) 报告发生率 (按剂次) 分别在 12.05/10 万~29.03/10 万之间和 18.51/10 万~44.17/10 万之间, 历年 AEFI 报告发生率 (按剂次) 分别在 1.10/10 万~2.60/10 万之间和 1.40/10 万~2.90/10 万之间, 均处于较低水平, AEFI 以一般反应为主, 其中非严重的过敏性皮疹报告较多, 过敏性休克等严重不良反应处于极低水平。

**9.4.5 成本效益** 在不同国家中进行的效益分析结果不完全一致。美国一项分析显示, 发病率最高的各州对幼儿或青少年进行甲肝疫苗接种, 从社会学角度来看可节省费用, 从卫生系统的角度分析, 每挽救 1 个寿命年大约花费 13 000 美元<sup>[95]</sup>。一项在阿根廷使用甲肝疫苗若干结局进行的分析发现, 在该国对儿童进行常规甲肝疫苗接种在经济上是有利的<sup>[97]</sup>。然而, 在中国和加拿大对儿童常规甲肝疫苗免疫的经济学分析结果却不同<sup>[98-99]</sup>。在智利儿童中普遍接种的建模研究估计, 从社会学角度看, 接种疫苗可节省费用<sup>[100]</sup>。另外一项研究估计, 除非疫苗的价格显著低于目前价格, 否则泰国儿童接种甲肝疫苗的成本可能过高<sup>[101]</sup>。

模型显示, 由于生活条件和卫生状况不断改善, 甲肝总体发病率下降, 其另外一个结果是甲肝发病的年龄结构和流行病学特点发生变化, 呈现出成人甲肝相关的全球疾病负担在未来的数年内可能会增加。如果不使用甲肝疫苗, 较大比例的人群在进入青少年和成年时仍然对 HAV 易感, 更多的人

在老年感染，被感染后临床症状表现明显，可导致严重疾病，全球疾病负担增加<sup>[102]</sup>。如果疫苗能以低价获得且接种有效，一些具有相当数量对甲肝易感的青少年和成年人的国家，可能会发现将甲肝疫苗纳入常规儿童期免疫具有较高效益<sup>[103]</sup>。

### 10 推荐意见

#### 10.1 接种对象

**10.1.1 一般人群接种** 无甲肝病史、甲肝疫苗接种史的 18 岁以上成人均可接种。其中 18~39 岁成人可直接接种；40 岁及以上成人，可在接种前检测抗-HAV IgG，检测结果阴性者接种。但接种前不进行抗-HAV IgG 筛查是安全的。

**10.1.2 特殊人群接种** 推荐接种甲肝疫苗的特殊人群见表 1。接种前甲肝抗体筛查参见一般人群。

表 1 中国成人甲肝疫苗接种建议

接种人群及对象	减毒疫苗	灭活疫苗
<b>一般人群</b>		
18 岁及以上成人		
所有无甲肝病史、甲肝疫苗接种史的 18 岁以上易感成人	√	√
<b>特殊人群</b>		
<b>易被感染的人群</b>		
高危职业群体（如污水处理工人或处理甲肝病毒标本的实验室人员）	√	√
洪涝、台风、旱灾和地震等灾区人群	√	√
到中或高甲肝流行地区（如非洲、东南亚和拉丁美洲等）的国际旅行者	√	√
沿海地区居住人员	√	√
吸毒人群、男男性行为人群	√	√
<b>感染后易造成传播的人群</b>		
食品生产经营从业人员	√	√
托幼机构工作人员、集体生活人员（如学校、军队和监狱等居住人员）	√	√
<b>感染后重症风险高的人群</b>		
慢性肝病患者（HBV、HCV 及 HEV 感染，肝硬化，脂肪肝，酒精性肝病和自身免疫性肝炎等）	√	√
免疫功能低下人群（HIV 感染者、接受造血干细胞移植者、实体器官移植者、长期接受免疫抑制剂治疗者、长期血液透析者等）	×	√

注：“√”表示无特殊禁忌；“×”表示禁止接种。HBV 表示乙肝病毒；HCV 表示丙肝病毒；HEV 表示戊肝病毒。

#### 10.2 接种方法

**10.2.1 接种程序、途径和剂量** HepA-I 为上臂外侧三角肌肌内注射。全程免疫为 2 剂，间隔 6~12 个月，每剂次剂量为 1.0 ml。HepA-L 为上臂外侧三角肌下缘附着处皮下注射，全程免疫 1 剂次，接种剂量为 0.5 ml 或 1.0 ml。HepA-L 不用于免疫功能低下人群接种。

**10.2.2 补种原则** 既往仅完成 1 剂次 HepA-I 者，

应补种 1 剂次，补种应在第 1 剂次接种 6 个月后尽早完成。补种优先选择同企业生产的 HepA-I，如无同企业生产的 HepA-I，可选择其他企业生产的 HepA-I；如无条件接种 HepA-I，可接种 1 剂 HepA-L 完成补种。

#### 10.3 应急接种

当发生甲肝疫情时，应在疫情发生后 2 周内尽早开展甲肝疫苗应急接种。应急接种可使用 HepA-I 或 HepA-L，优先选择 HepA-I；接种人群应综合疫情扩散地区范围、涉及人群、不同年龄组人群的既往抗-HAV IgG 水平，以及快速提高疫苗接种率需求等因素后确定。如使用 HepA-I，可在第 1 剂次 6 个月接种第 2 剂次，以使受种者获得长久免疫力。

人血免疫球蛋白可用于甲肝疫情发生后的应急接种，但其制作成本高、存在传播血源性传染病的潜在危险，且给药后保护期有限，故甲肝应急接种首选甲肝疫苗。

#### 10.4 联合接种

甲肝疫苗可以与其他常规使用的疫苗在不同部位同时接种，不影响各疫苗的免疫效果和安全性；Hep-L 与其他减毒活疫苗如不能在同一天接种，应间隔不少于 28 d。

#### 10.5 接种后评估与监测

成人接种甲肝疫苗后，有必要使用发病率和死亡率监测数据等定期评估其效果。还要定期监测人群血清抗-HAV IgG 水平和疫苗接种后的免疫保护持久性等。

#### 10.6 注意事项

(1) 有以下情况者慎用：家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫病史者、过敏体质者和哺乳期妇女慎用 HepA-L。

(2) 育龄妇女注射 HepA-L 后，应至少避孕 3 个月。

(3) 注射人免疫球蛋白者应至少间隔 3 个月方可接种 HepA-L，以免影响疫苗的免疫效果。

(4) HepA-L 不能在免疫缺陷、正在接受免疫抑制剂治疗者等免疫功能低下人群中使用。

(5) 其他注意事项参照说明书。

#### 10.7 接种禁忌

(1) 既往接种同种疫苗发生过严重过敏。

(2) 妊娠期妇女。

(3) 患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期、发热者。

(4) 患未控制的癫痫病和其他进行性神经系统疾病者。

(5) 其他接种禁忌参照说明书。

**编写组专家** 梁颖(中国疾病预防控制中心、新疆医科大学公共卫生学院)、曹经瑗(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、张丽(山东省疾病预防控制中心)、何剑峰(广东省疾病预防控制中心)、郑徽(中国疾病预防控制中心)、蒋荣猛(北京地坛医院)、方兴(辽宁省疾病预防控制中心)、刘威(解放军疾病预防控制中心)、尹文娇(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、李增德(中国肝炎防治基金会)、康家琦(中国肝炎防治基金会)、任红(重庆医科大学病毒性肝炎研究所)、陈园生(中国疾病预防控制中心)、庄辉(北京大学医学部)

**讨论组专家(以姓名拼音排序)** 冯宁(中国疾病预防控制中心)、冯晴(南京医科大学)、贾继东(北京友谊医院)、贾志远(中国疾病预防控制中心)、刘民(北京大学医学部)、刘社兰(浙江省疾病预防控制中心)、刘宇(四川省疾病预防控制中心)、卢爱民(中国肝炎防治基金会)、罗会明(海南省疾病预防控制中心)、马会来(中国疾病预防控制中心)、秦宇(中国疾病预防控制中心)、宋逸(北京大学医学部)、王贵强(北京大学第一医院)、王富珍(中国疾病预防控制中心)、王青(重庆市疾病预防控制中心)、魏来(清华大学附属北京清华长庚医院)、吴寰宇(上海市疾病预防控制中心)、吴利群(中国肝炎防治基金会)、杨桂林(深圳市第三人民医院)、张国民(中国疾病预防控制中心)、张丽杰(中国疾病预防控制中心)、张新龙(新疆维吾尔自治区阿克苏地区疾病预防控制中心)、张严峻(浙江省疾病预防控制中心)、郑志刚(广西中医药大学)、钟革(广西壮族自治区疾病预防控制中心)

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Institute for Health Metrics and Evaluation. Global burden of disease (GBD) protocol [EB/OL]. (2023-01-01) [2023-10-08]. <https://ghdx.healthdata.org/research-analysis/about-gbd/protocol>.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange GHDx [EB/OL]. (2023-01-01) [2023-10-08]. <https://ghdx.healthdata.org/>.
- CAO G, JING W, LIU J, et al. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15 (5): 1068-1082. DOI: 10.1007/s12072-021-10232-4.
- NELSON N P, WENG M K, HOFMEISTER M G, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2020 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2020, 69 (5): 1-38. DOI: 10.15585/mmwr.rr6905a1.
- MURTHY N, WODI A P, MCNALLY V, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2023 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72 (6): 141-144. DOI: 10.15585/mmwr.mm7206a2.
- Korea Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for adult immunization [EB/OL]. (2018-01-01) [2023-04-25]. <https://nip.kdca.go.kr/irhp/infm/goVentInfo.do?menuLv=1&menuCd=115>.
- VAUGHAN G, GONCALVES R L M, FORBIS J C, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution [J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 21: 227-243. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.10.023.
- MIGUERES M, LHOMME S, IZOPET J. Hepatitis A: epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment [J]. *Viruses*, 2021, 13 (10): 1900. DOI: 10.3390/v13101900.
- LEMON S M, OTT J J, VAN-DAMME P, et al. Type a viral hepatitis: a summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention [J]. *J Hepatol*, 2017; S0168-8278(17)32278-X. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.034.
- GHOLIZADEH O, AKBARZADEH S, GHAZANFARI H M, et al. Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2023, 2023: 4263309. DOI: 10.1155/2023/4263309.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. Hepatitis A virus F.P.G. [EB/OL]. [2023-05-24]. <https://ictv.global/report/chapter/picornaviridae/picornaviridae/hepatovirus>.
- 李立明. 流行病学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- LIL M. Epidemiology [M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.
- SANDER A L, CORMAN V M, LUKASHEV A N, et al. Evolutionary origins of enteric hepatitis viruses [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8 (12): a031690. DOI: 10.1101/cshperspect.a031690.
- NAINAN O V, XIA G, VAUGHAN G, et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19 (1): 63-79. DOI: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006.
- BOWER W A, NAINAN O V, HAN X, et al. Duration of viremia in hepatitis A virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2000, 182 (1): 12-17. DOI: 10.1086/315701.
- FUJIWARA K, YOKOSUKA O, EHATA T, et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A [J]. *Hepatology*, 1997, 26 (6): 1634-1639. DOI: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009398009.
- ROQUE A A M, DESBOIS D, DUSSAIX E. Hepatitis A virus: serology and molecular diagnostics [J]. *Future Virol*, 2010, 5: 233-242.
- HUGHES J A, FONTAINE M J, GONZALEZ C L, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection [J]. *Transfusion*, 2014, 54 (9): 2202-2206. DOI: 10.1111/trf.12648.
- FLEISCHER B, FLEISCHER S, MAIER K, et al. Clonal analysis of infiltrating T lymphocytes in liver tissue in viral hepatitis A [J]. *Immunology*, 1990, 69 (1): 14-19.
- BABA M, HASEGAWA H, NAKAYABU M, et al. Cytolytic activity of natural killer cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts [J]. *J Clin Lab Immunol*, 1993, 40 (2): 47-60.
- VALLBRACHT A, FLEISCHER B, BUSCH F W. Hepatitis A: hepatotropism and influence on myelopoiesis [J]. *Intervirology*, 1993, 35 (1/2/3/4): 133-139. DOI: 10.1159/000150304.
- REZENDE G, ROQUE-AFONSO A M, SAMUEL D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection [J]. *Hepatology*, 2003, 38 (3): 613-618. DOI: 10.1053/jhep.2003.50366.
- World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines-October 2022 [EB/OL]. (2022-10-07) [2023-04-13]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9740-493-512>.
- KOGISO T, SAGAWA T, ODA M, et al. Characteristics of acute hepatitis A virus infection before and after 2001: a hospital-based study in Tokyo, Japan [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2019, 34 (10): 1836-1842. DOI: 10.1111/jgh.14655.

- [25] KI M, SON H, CHOI B Y. Causes and countermeasures for repeated outbreaks of hepatitis A among adults in Korea [J]. *Epidemiol Health*, 2019, 41: e2019038. DOI: 10.4178/epih.e2019038.
- [26] JACOBSEN K H. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus [J]. *Csh Perspect Med*, 2018, 8 (10): a031716.
- [27] HAGAN L M, MONTGOMERY M P, LAURO P L, et al. Recent incarceration among individuals infected with hepatitis A virus during person-to-person community outbreaks, United States, 2016—2020 [J]. *Public Health Rep*, 2023, 138 (4): 619-624. DOI: 10.1177/00333549221108413.
- [28] ANDANI A, BUNGE E, KASSIANOS G, et al. Hepatitis A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: a systematic review [J]. *J Viral Hepatitis*, 2023, 30 (6): 497-511. DOI: 10.1111/jvh.13821.
- [29] 康来仪, 周廷魁, 傅延源, 等. 1988 年春上海地区甲型肝炎的暴发流行 [J]. *上海医学*, 1989, 12 (2): 64-65. KANG L Y, ZHOU T K, FU T Y, et al. Epidemic outbreak of hepatitis A in Shanghai area in spring 1988 [J]. *Shanghai Yixue*, 1989, 12 (2): 64-65.
- [30] 徐志一, 胡善联, 汪健翔, 等. 上海 1988 年甲型肝炎流行起因与预防措施研究 [J]. *医学研究通讯*, 1992, 21 (6): 25-26. XU Z Y, HU S L, WANG J X, et al. Study on the causes and prevention measures of hepatitis A outbreak in Shanghai in 1988 [J]. *Yixue Yanjiu Tongxun*, 1992, 21 (6): 25-26.
- [31] 唐林, 刘倩倩, 王晓琪, 等. 中国扩大国家免疫规划前后不同流行区甲型肝炎报告发病率变化的中断时间序列分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28 (1): 19-25. DOI: 10.19914/j.CJVI.2022005.
- [32] TANG L, LIU Q Q, WANG X Q, et al. Interrupted time series analysis of reported incidence rate changes of hepatitis A in different endemic areas before and after the expansion of national immunization program in China [J]. *Zhongguo Yimiao He Mianyi*, 2022, 28 (1): 19-25. DOI: 10.19914/j.CJVI.2022005.
- [33] SUN X J, ZHANG G M, ZHOU R J, et al. Changes in the epidemiology of hepatitis A in three socio-economic regions of China, 1990—2017 [J]. *Infect Dis Poverty*, 2019, 8 (1): 80. DOI: 10.1186/s40249-019-0591-z.
- [34] ZHENG B, WEN Z, PAN J, et al. Epidemiologic trends of hepatitis A in different age groups and regions of China from 1990 to 2018: observational population-based study [J]. *Epidemiol Infect*, 2021, 149: e186. DOI: 10.1017/S0950268821001552.
- [35] SUN J, LI Y, FANG X, et al. An epidemic of hepatitis A—Liaoning province, 2020 [J]. *China CDC Wkly*, 2020, 2 (30): 570-574. DOI: 10.46234/ccdcw2020.152.
- [36] YAN B, CHEN P, FENG Y, et al. A community-wide epidemic of hepatitis A virus genotype IA associated with consumption of shellfish in Yantai, eastern China, January to March 2020 [J]. *Hum Vacc Immunother*, 2022, 18 (6): 2106081. DOI: 10.1080/21645515.2022.2106081.
- [37] 徐绍和, 冯晓菲, 曲帅征. 2008—2019 年鞍山市甲型肝炎病毒性肝炎流行病学特征分析 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33 (10): 1152-1155, 1160. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003172. XU S H, FENG X F, QU S Z. Epidemiological characteristics analysis of hepatitis A in Anshan city from 2008 to 2019 [J]. *Zhongguo Shengwu Zhipinxue Zazhi*, 2020, 33 (10): 1152-1155, 1160. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003172.
- [38] 杨汝松, 董文斌, 李世福, 等. 云南省玉溪市 2005—2020 年甲型肝炎病毒性肝炎流行特征及时空聚集性分析 [J]. *疾病监测*, 2023, 38 (6): 701-706. DOI: 10.3784/jbjc.202302130040.
- [39] YANG R S, DONG W B, LI S F, et al. Spatiotemporal analysis of the epidemic characteristics of hepatitis A in Yuxi city, Yunnan province, from 2005 to 2020 [J]. *Jibing Jianc*, 2023, 38 (6): 701-706. DOI: 10.3784/jbjc.202302130040.
- [40] 毛星棋, 姜辉, 薛士银, 等. 2005—2022 年江苏省甲型肝炎病毒性肝炎流行病学特征 [J]. *疾病监测*, 2023, 38 (1): 1-9. MAO X Q, JIANG H, XUE S Y, et al. Epidemiological characteristics of hepatitis A in Jiangsu province from 2005 to 2022 [J]. *Jibing Jianc*, 2023, 38 (1): 1-9.
- [41] WANG F, SUN X, WANG F, et al. Changing epidemiology of hepatitis A in China: evidence from three national serological surveys and the national notifiable disease reporting system [J]. *Hepatology*, 2021, 73 (4): 1251-1260. DOI: 10.1002/hep.31429.
- [42] 王森, 张肇南, 史金晶, 等. 中国部分地区免疫规划疫苗可预防疾病经济负担和生命质量调查 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2023, 29 (2): 138-143. DOI: 10.19914/j.CJVI.2023023.
- [43] WANG M, ZHANG Z N, SHI J J, et al. Survey on economic burden and quality of life of diseases preventable by immunization in some regions of China [J]. *Zhongguo Yimiao He Mianyi*, 2023, 29 (2): 138-143. DOI: 10.19914/j.CJVI.2023023.
- [44] 苏景宽, 方沈应, 张志英, 等. 部队甲型肝炎病毒性肝炎患者费用分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2001, 19 (1): 23-26. SU J K, FANG S Y, ZHANG Z Y, et al. Cost analysis of hepatitis A patients in the military [J]. *Jiefangjun Yufang Yixue Zazhi*, 2001, 19 (1): 23-26.
- [45] 李兰娟, 任红. *传染病学* [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018. LI L J, REN H. *Infectious diseases* [M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [46] 陈紫榕. *病毒性肝炎* [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021. CHEN Z R. *Viral hepatitis* [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [47] ABUTALEB A, KOTTILIL S. Hepatitis A: epidemiology, natural history, unusual clinical manifestations, and prevention [J]. *Gastroenterol Clin N*, 2020, 49 (2): 191-199. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.002.
- [48] 韩思阳. 甲型肝炎的流行病特征及甲肝疫苗的保护效果研究进展 [J]. *生物化工*, 2018, 4 (5): 140-143. HAN S Y. Research progress on the epidemiological characteristics of hepatitis A and the protective effect of hepatitis A vaccine [J]. *Shengwu Huagong*, 2018, 4 (5): 140-143.
- [49] 朱金艳, 高彬, 孙森森, 等. 贝类中甲肝病毒检测技术研究进展 [J]. *食品安全导刊*, 2022 (13): 132-134. DOI: 10.16043/j.cnki.cfs.2022.13.021.
- [50] ZHU J Y, GAO B, SUN M M, et al. Research progress on hepatitis A virus detection techniques in shellfish [J]. *Shipin Anquan Daokan*, 2022 (13): 132-134. DOI: 10.16043/j.cnki.cfs.2022.13.021.
- [51] MCCLURE M, NSUBUGA J, MONTGOMERY M P, et al. A 2019 outbreak investigation of hepatitis A virus infections in the United States linked to imported fresh blackberries [J]. *Food Environ Virol*, 2022, 14 (3): 236-245. DOI: 10.1007/s12560-022-09527-y.
- [52] MUKHERJEE D, SAVALIYA M R, JAISWAL V. Organic strawberry-plausible vehicle of the hepatitis A virus transmission [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 82: 104517. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104517.
- [53] RUSCHER C, FABER M, WERBER D, et al. Resurgence of an international hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries, Germany, 2018 to 2020 [J]. *Euro Surveill*, 2020, 25 (37): 1900670. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.1900670.
- [54] RANDAZZO W, SÁNCHEZ G. Hepatitis A infections from food [J]. *J Appl Microbiol*, 2020, 129 (5): 1120-1132. DOI: 10.1111/jam.14727.

- [51] BARRETT C E, PAPE B J, BENEDICT K M, et al. Impact of public health interventions on drinking water-associated outbreaks of hepatitis A—United States, 1971—2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68 (35): 766-770. DOI: 10.15585/mmwr.mm6835a4.
- [52] RYU S, WON S A, UH J, et al. Hepatitis A virus infection from a contaminated tap of ground water facility in a neighborhood park, Republic of Korea [J]. *Infect Chemother*, 2019, 51 (1): 62-66. DOI: 10.3947/ic.2019.51.1.62.
- [53] 石腾飞, 耿坤静, 刘树芳, 等. 男男性行为人群甲型肝炎流行情况研究进展 [J]. *传染病信息*, 2023, 36 (3): 267-271. SHI T F, GENG K J, LIU S F, et al. Research progress on the epidemic situation of hepatitis A in men who have sex with men [J]. *Chuanranbing Xinx*, 2023, 36 (3): 267-271.
- [54] NDUMBI P, FREIDL G S, WILLIAMS C J, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European union and European economic area, June 2016 to May 2017 [J]. *Euro Surveill*, 2018, 23 (33): 1700641. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641.
- [55] IDA S, TACHIKAWA N, NAKAJIMA A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 (3): 379-385. DOI: 10.1086/338152.
- [56] CHENG C Y, WU H H, ZOU H, et al. Epidemiological characteristics and associated factors of acute hepatitis A outbreak among HIV-coinfected men who have sex with men in Taiwan, June 2015—December 2016 [J]. *J Viral Hepatitis*, 2018, 25 (10): 1208-1215. DOI: 10.1111/jvh.12926.
- [57] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Viral hepatitis surveillance and case management: guidance for state, territorial, and local health departments [EB/OL]. (2023-01-01) [2023-10-08]. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/GuidelinesAndForms.htm>.
- [58] RYCROFT J A, MULLENDER C M, HOPKINS M, et al. Improving the accuracy of clinical interpretation of serological testing for the diagnosis of acute hepatitis A infection [J]. *J Clin Virol*, 2022, 155: 105239.
- [59] Hepatitis A Guidelines Working Group. Public health control and management of hepatitis A 2017 guidelines [EB/OL]. (2017-06-01) [2023-10-22]. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/727411/Public\\_health\\_control\\_and\\_management\\_of\\_hepatitis\\_A\\_2017.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/727411/Public_health_control_and_management_of_hepatitis_A_2017.pdf).
- [60] HYUN J J, SEO Y S, AN H, et al. Optimal time for repeating the IgM anti-hepatitis A virus antibody test in acute hepatitis A patients with a negative initial test [J]. *Korean J Hepatol*, 2012, 18 (1): 56-62. DOI: 10.3350/kjhep.2012.18.1.56.
- [61] MARTIN A, LEMON S M. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines [J]. *Hepatology*, 2006; 43 (2 Suppl 1): S164-S172. DOI: 10.1002/hep.21052.
- [62] 中华人民共和国卫生部. 甲型病毒性肝炎诊断标准: WS298-2008 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2008. Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for hepatitis A: WS298-2008 [S]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2008.
- [63] PINTÓ R M, PÉREZ-RODRÍGUEZ F J, COSTAFREDA M I, et al. Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus [J]. *Virulence*, 2021, 12 (1): 1174-1185. DOI: 10.1080/21505594.2021.1910442.
- [64] SHIN E C, JEONG S H. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A [J]. *Csh Perspect Med*, 2018, 8 (9): a031708. DOI: 10.1101/cshperspect.a031708.
- [65] SETO M T Y, CHEUNG K W, HUNG I F N. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy [J]. *Best Pract Res Cl Ob*, 2020, 68: 44-53. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009.
- [66] NAGRA N, KOZAREK R A, BURMAN B E. Therapeutic advances in viral hepatitis A—E [J]. *Adv Ther*, 2022, 39 (4): 1524-1552. DOI: 10.1007/s12325-022-02070-z.
- [67] LANGAN R C, GOODBRED A J. Hepatitis A [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104 (4): 368-374.
- [68] 周文亭, 王锋, 尹文娇, 等. 国产甲型肝炎病毒总抗体检测试剂的评价 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2013, 19 (3): 240-245. DOI: 10.19914/j.cjvi.2013.03.013. ZHOU W T, WANG F, YIN W J, et al. Evaluation of domestic hepatitis A virus total antibody detection reagents [J]. *Zhongguo Yimiao He Mianyi*, 2013, 19 (3): 240-245. DOI: 10.19914/j.cjvi.2013.03.013.
- [69] KALTON G, PIESSE A. Survey research methods in evaluation and case-control studies [J]. *Stat Med*, 2007, 26 (8): 1675-1687. DOI: 10.1002/sim.2796.
- [70] BERNSTEIN L. Control recruitment in population-based case-control studies [J]. *Epidemiology*, 2006, 17 (3): 255. DOI: 10.1097/01.ede.0000209440.94875.42.
- [71] 《甲型病毒性肝炎暴发调查指南》编写组. 甲型病毒性肝炎暴发调查指南 (2021 版) [J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56 (5): 549-553. The Writing Team of *Guidelines for the investigation of hepatitis A outbreaks*. Guideline for the investigation of viral hepatitis A outbreak (version 2021) [J]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi*, 2022, 56 (5): 549-553.
- [72] WASZCZUK K, WASZCZUK E, SZENBORN L. Can we better protect patients with inflammatory bowel disease against infections—patient attitude and personal immunization knowledge [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2018, 81 (2): 257-261.
- [73] O'LEARY S T, KIMBERLIN D W. Update from the advisory committee on immunization practices [J]. *J Pediatr Inf Dis Soc*, 2018, 7 (3): 181-187. DOI: 10.1093/jpids/piy070.
- [74] SINGH V, CROSBY R A, GRATZER B, et al. Disclosure of sexual behavior is significantly associated with receiving a panel of health care services recommended for men who have sex with men [J]. *Sex Transm Dis*, 2018, 45 (12): 803-807. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000886.
- [75] 毛群颖, 高帆, 卞莲莲, 等. 甲型肝炎疫苗的研发和应用 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2017, 30 (9): 999-1002, 1008. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.001878. MAO Q Y, GAO F, BIAN L L, et al. Development and application of hepatitis A vaccine [J]. *Zhongguo Shengwu Zhipinxue Zazhi*, 2017, 30 (9): 999-1002, 1008. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.001878.
- [76] 王艺博, 孙小雨, 徐艳玲, 等. 甲肝病毒及其疫苗研究现状 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, 31 (3): 315-318. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002129. WANG Y B, SUN X Y, XU Y L, et al. Current research status of hepatitis A virus and its vaccine [J]. *Zhongguo Shengwu Zhipinxue Zazhi*, 2018, 31 (3): 315-318. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002129.
- [77] 蒙洋, 蒋红云. 甲型肝炎疫苗研究进展 [J]. *江西化工*, 2020, 36 (4): 94-95. DOI: 10.14127/j.cnki.jiangxihuagong.2020.04.028. MENG Y, JIANG H Y. Research progress on hepatitis A vaccine [J]. *Jiangxi Huagong*, 2020, 36 (4): 94-95. DOI: 10.14127/j.cnki.jiangxihuagong.2020.04.028.
- [78] 蒋静, 邓青, 徐英. 甲型和乙型病毒性肝炎联合疫苗的免疫效果及应用 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2008, 14 (4): 368-371. JIANG J, DENG Q, XU Y. Immunogenicity and application of combined hepatitis A and B vaccines [J]. *Zhongguo Yimiao He Mianyi*, 2008, 14 (4): 368-371.
- [79] LUO J, WANG X, MA F, et al. Long-term immunogenicity and immune persistence of live attenuated and inactivated

- hepatitis A vaccines; a report on additional observations from a phase IV study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 (11): 1422-1427. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.11.005.
- [80] 廖征, 冯小武, 刘学恩, 等. 甲型肝炎灭活疫苗在大学生中加强免疫的效果研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (5): 625-628.
- LIAO Z, FENG X W, LIU X E, et al. Effectiveness of hepatitis A inactivated vaccine in enhancing immunity among college students [J]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 2017, 38 (5): 625-628.
- [81] 廖征, 刘学恩, 王旭, 等. 甲型肝炎灭活疫苗和减毒活疫苗在青壮年人群中的免疫原性和安全性研究 [J]. *中国病毒病杂志*, 2012, 2 (4): 310-314. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2012.04.004.
- LIAO Z, LIU X E, WANG X, et al. Immunogenicity and safety of inactivated hepatitis A vaccines and live attenuated hepatitis A vaccines in young adults [J]. *Zhongguo Bingdubing Zazhi*, 2012, 2 (4): 310-314. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2012.04.004.
- [82] LIU X, CHEN H, LIAO Z, et al. Comparison of immunogenicity between inactivated and live attenuated hepatitis A vaccines among young adults: a 3-year follow-up study [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212 (8): 1232-1236. DOI: 10.1093/infdis/jiv213.
- [83] GARCIA G H M, WIETEN R W, GROBUSCH M P, et al. Response to hepatitis A vaccination in immunocompromised travelers [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212 (3): 378-385. DOI: 10.1093/infdis/jiv060.
- [84] LIN K Y, CHEN G J, LEE Y L, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: a review [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (20): 3589-3606. DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3589.
- [85] GENTON B, D'ACREMONTE V, FURRER H J, et al. Hepatitis A vaccines and the elderly [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2006, 4 (6): 303-312. DOI: 10.1016/j.tmaid.2005.10.002.
- [86] BHAVE S, SAPRU A, BAVDEKAR A, et al. Long-term immunogenicity of single dose of live attenuated hepatitis A vaccine in Indian children [J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52 (8): 687-690. DOI: 10.1007/s13312-015-0697-8.
- [87] CHEN Y, ZHOU C L, ZHANG X J, et al. Immune memory at 17-years of follow-up of a single dose of live attenuated hepatitis A vaccine [J]. *Vaccine*, 2018, 36 (1): 114-121. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.036.
- [88] WANG Y, QI Y, XU W, et al. Immunogenicity persistence in children of hepatitis A vaccines Healive® and Havrix®: 11 years follow-up and long-term prediction [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16 (10): 2559-2564. DOI: 10.1080/21645515.2020.1715687.
- [89] YU C, SONG Y, QI Y, et al. Comparison of immunogenicity and persistence between inactivated hepatitis A vaccine Healive® and Havrix® among children: a 5-year follow-up study [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12 (10): 2595-2602. DOI: 10.1080/21645515.2016.1197450.
- [90] WANG X, XU W, HU Y, et al. Immunogenicity persistence of hepatitis A vaccines Healive® and Havrix® among children: 15 years follow-up and long-term prediction [J]. *Hum Vacc Immunother*, 2023, 19 (2): 2227549. DOI: 10.1080/21645515.2023.2227549.
- [91] BRAVO C, MEGE L, VIGNE C, et al. Clinical experience with the inactivated hepatitis A vaccine, avaxim 80U pediatric [J]. *Expert Rev Vacc*, 2019, 18 (3): 209-223. DOI: 10.1080/14760584.2019.1580578.
- [92] HONG S S, CHOI U Y, MA S H, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of 3 inactivated hepatitis A vaccines in Korean children aged 12 to 18 months [J]. *Medicine*, 2019, 98 (6): e14364. DOI: 10.1097/MD.00000000000014364.
- [93] IRVING G J, HOLDEN J. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019 (12): CD009051.
- [94] CELZO F, BUYSE H, WELBY S, et al. Safety evaluation of adverse events following vaccination with Havrix, Engerix-b or Twinrix during pregnancy [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (40): 6215-6223. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.041.
- [95] JACOBS R J, MARGOLIS H S, COLEMAN P J. The cost-effectiveness of adolescent hepatitis A vaccination in states with the highest disease rates [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000, 154 (8): 763-770. DOI: 10.1001/archpedi.154.8.763.
- [96] 张丽娜, 李克莉, 李燕, 等. 2020年中国疑似预防接种异常反应监测 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28 (2): 208-218. DOI: 10.19914/j.CJVI.2022041.
- ZHANG L N, LI K L, LI Y, et al. Monitoring of suspected adverse reactions to vaccination in China in 2020 [J]. *Zhongguo Yimiao He Mianyi*, 2022, 28 (2): 208-218. DOI: 10.19914/j.CJVI.2022041.
- [97] LOPEZ E, DEBBAG R, COUDEVILLE L, et al. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in argentina: results of a dynamic health-economic analysis [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42 (2): 152-160. DOI: 10.1007/s00535-006-1984-x.
- [98] BAUCH C T, ANONYCHUK A M, PHAM B Z, et al. Cost-utility of universal hepatitis A vaccination in Canada [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (51): 8536-8548. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.10.001.
- [99] SARTORI A M C, DE-SOÁREZ P C, NOVAES H M D, et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (52): 7489-7497. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.056.
- [100] VALENZUELA M T, JACOBS R J, ARTEAGA O, et al. Cost-effectiveness of universal childhood hepatitis A vaccination in Chile [J]. *Vaccine*, 2005, 23 (32): 4110-4119. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.03.021.
- [101] TEPPAKDEE A, TANGWITOON A, KHEMASUWAN D, et al. Cost-benefit analysis of hepatitis A vaccination in Thailand [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2002, 33 (1): 118-127.
- [102] LIU Z, SHI O, ZHANG T, et al. Disease burden of viral hepatitis A, B, C and E: a systematic analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27 (12): 1284-1296. DOI: 10.1111/jvh.13371.
- [103] REIN D B, FIORE A E, BELL B P. What's next for the hepatitis A vaccine? [J]. *Lancet*, 2006, 367 (9510): 546-548. DOI: 10.1016/S0140-6736 (06) 68196-8.

收稿日期: 2023-10-19 修回日期: 2023-11-09 本文编辑: 马衣静