

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.07.025

新生儿接种两种剂型乙型肝炎疫苗不同时间的免疫水平比较 *

马丽亚^{1,2} 任卫星¹ 马 华¹ 马 萌¹ 张忠广^{1Δ}

(1 青岛大学 病原生物学系 山东 青岛 266071; 2 菏泽家政职业学院 山东 青岛 266071)

摘要 目的:研究接种两种不同剂型的乙肝疫苗(Hepatitis B vaccine, HepB)(包括 10 μ g CHO 基因工程乙肝疫苗(以下简称 10 μ g HepB)与 5 μ g 重组酵母乙肝疫苗(以下简称 5 μ g HepB))后不同时间,新生儿体内免疫水平的变化,为新生儿乙肝疫苗的接种提供科学依据。**方法:**选择 2016 年 7 月 1 日-2018 年 12 月 1 日在青岛大学附属医院接种且按照 0、1、6 个月免疫程序完成乙型肝炎疫苗全程接种的,采用化学发光法测定血清中抗体水平,比较接种 10 μ g 与 5 μ g HepB 后不同时间新生儿体内抗体变化。**结果:**接种 1、6 和 12 月后,10 μ g HepB 组新生儿低无应答率显著低于 5 μ g HepB 组,而肝表面抗体滴度明显高于 5 μ g HepB 组($P<0.05$);12 个月后,两组新生儿乙肝表面抗体滴度均呈现下降趋势;10 μ g HepB 组新生儿乙肝表面抗体阳性率仍显著高于 5 μ g HepB 组($P<0.05$)。**结论:**新生儿接种 10 μ g HepB 的免疫效果优于 5 μ g HepB。

关键词: 乙肝疫苗; 乙肝疫苗; 免疫水平

中图分类号: R457.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)07-1317-05

Comparison of Immunization Levels of Neonates Treated by Two Doses of Hepatitis B Vaccine at Different Times*

MA Li-ya^{1,2}, REN Wei-xing¹, MA Hua¹, MA Meng¹, ZHANG Zhong-guang^{1Δ}

(1 Qingdao University, Department of Pathogenic Biology; 2 Heze Home Economics Vocational College, Qingdao, Shandong, 266071, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes in the level of immunity in neonates treated by two different dosage types of Hepatitis B vaccine (HepB) (including 10 μ g CHO genetically engineered hepatitis B vaccine (hereinafter referred to as 10 μ g HepB) and 5 μ g recombinant yeast hepatitis B vaccine (hereinafter referred to as 5 μ g HepB)) for different time, and, provide a scientific basis for the vaccination of neonatal hepatitis B vaccine. **Methods:** The vaccination of the hepatitis B vaccine in accordance with the 0, 1, and 6-month immunization procedures from July 1, 2016 to December 1, 2016 were selected, and the serum antibody levels were measured by chemical concentrating method, the changes of antibody in the neonates after inoculation with 10 μ g and 5 μ g of HepB at different time points were compared. **Results:** After 1, 6 and 12 months of inoculation, the low non-response rate of neonates in the 10 μ g HepB group was significantly lower than that in the 5 μ g HepB group, while the antibody titer on the liver surface was significantly higher than that in the 5 μ g HepB group ($P<0.05$); at 12 months after inoculation, the antibody titer of hepatitis B in both groups showed a downward trend; the positive rate of hepatitis B surface antibody in newborns of 10 μ g HepB group was significantly higher than that in 5 μ g HepB group ($P<0.05$). **Conclusion:** Neonatal inoculation with 10 μ g HepB is superior to 5 μ g HepB.

Key words: Hepatitis B vaccine; Hepatitis B vaccine; Immune level

Chinese Library Classification (CLC): R457.2 **Documen code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)07-1317-05

前言

乙型肝炎在我国呈高发趋势^[1],国家卫计委的建议和要求接种乙型肝炎疫苗是最为直接的预防乙型肝炎的办法^[2,3],尤其是针对新生儿,乙型肝炎疫苗的接种已纳入常规医疗疫苗接种^[4,5]。因为乙型肝炎疫苗尤其是对新生儿和婴幼儿等年龄小的特殊人群最为有效^[6],可以刺激新生儿机体提供保护性抗体,从而具有最佳的免疫效果和免疫时机^[6-8]。

当前,国内的乙型肝炎疫苗主要分为重组酵母基因工程疫苗和 CHO 基因工程疫苗两大类^[9-11]。青岛地区新生儿接种的疫苗主要为 10 μ g CHO 基因工程乙肝疫苗和 5 μ g 重组酵母乙肝疫苗^[8]。但两种不同剂型的乙肝疫苗在对新生儿是否可以提供同等有效的免疫效果,两者之间的免疫效果差异如何尚不清楚。为比较两种不同剂型乙肝疫苗在新生儿机体产生免疫应答的水平,本研究对 2016 年 7 月 1 日-2018 年 12 月 1 日来青岛大学附属医院全程接种乙肝疫苗的新生儿进行对比分析,比较

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(SX20180367F);青岛市场扬帆计划项目(QY2018034Z)

作者简介:马丽亚(1984-),硕士研究生,主要研究方向:分子疫苗, E-mail: 2487104738@qq.com

Δ 通讯作者:张忠广(1965-),主任医师,主要研究方向:分子疫苗, E-mail: zhangzhongguang@126.com, 电话: 15275007770

(收稿日期:2019-07-17 接受日期:2019-08-12)

两种不同剂型乙肝疫苗在新生儿机体内的免疫效果,结果如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究共随机选择 2016 年 7 月 1 日 -2018 年 12 月 1 日在青岛大学附属医院接种乙肝疫苗, 母亲乙肝表面抗原(Hepatitis B surface Antigen, HBsAg) 阴性且全程完成乙肝疫苗全程接种的新生儿作为研究对象。此次研究告知家属并获得医院伦理委员会通过。

1.2 研究方法

1.2.1 实验分组 将接种 3 针 10 μ g HepB 的新生儿作为研究组,将接种 3 针 5 μ gHepB 的新生儿作为对照组。

1.2.2 实验材料 5 μ g HepB 由北京天坛生物制品股份有限公司生产。10 μ g HepB 由大连汉逊生物制药股份有限公司生产。

1.2.3 样本收集 两组新生儿在全程接种乙肝疫苗后 1、6 和 12 个月后分别采集静脉血 2 mL,4℃ 高速离心机分离血清后,-80℃ 保存,统一送检。

1.3 实验检测

实验过程中收集的标本最终统一送至青岛大学医学检验中心检测。实验方法采用化学发光法检测样本血清中 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc。如果样本抗-HBs>1000 mIU/mL 时,需要对样本进行稀释后重新进行检测。检测结果的判定标准:抗体滴度 ≥ 10 mIU/mL 为阳性,<10 mIU/mL 为无免疫应答,10~100 mIU/mL 为低免疫应答。

1.4 统计学分析

实验数据使用 SPSS 15.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 + 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本研究一共纳入 932 名新生儿, 都在接种乙肝疫苗 1、6、12 个月后采集血液样本并统一送检,包括接种 10 μ g HepB 新生儿共 465 人,接种 5 μ g HepB 苗新生儿 467 人。两组首针及时接种率及全程接种率均为 100%,其余资料见表 1。两组新生儿在性别、体重、孕周等差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 接种不同剂型乙肝疫苗的新生儿基本情况

Table 1 Basic conditions of neonates vaccinated with different dosage forms of hepatitis B vaccine

Item	Classification	5 μ g (n)	10 μ g(n)	χ^2	P
Gender	Man	236	229	2.402	0.134
	Femal	231	236		
Weight	Underweight children	36	41		
	Normal weight child	352	359		
	Overweight child	79	65	1.482	0.283
	Premature baby	13	13	3.521	0.08
Gestational week	Full term	454	449		
		467	465		

2.2 新生儿乙肝标记物检测结果

两组新生儿在接种不同的乙肝疫苗 1 和 6 个月后,其乙肝标记物 HBsAg、HBsAb、HBcAb 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。接种两种不同剂型乙肝疫苗 12 个月后,10 μ g HepB

新生儿的 HBsAb 阳性率为 97.34%,高于接种 5 μ g HepB 新生儿(92.58%, $P < 0.05$),见表 2。这些结果提示接种 12 个月与后 10 μ g HepB 组新生儿的免疫效果优于 5 μ g HepB 组。

表 2 新生儿接种乙肝疫苗 1、6、12 个月后乙肝标记物的检测结果

Table 2 Results of hepatitis B markers at 1 month, 6 months, and 12 months after vaccination of neonatal hepatitis B vaccine

Time (mon)	HBV	5 μ g			10 μ g			χ^2	P
		Total number	Positive number	Positive rate (%)	Total number	Positive number	Positive rate (%)		
1	HBsAg	467	0	0.00	465	0	0.00	0.000	1.000
	HBsAb	467	460	98.54	465	457	98.21	0.330	1.000
	HBcAb	467	7	1.46	465	8	1.79	0.763	0.480
6	HBsAg	467	1	2.14	465	11	2.47	0.000	1.000
	HBsAb	467	456	97.65	465	454	97.53	1.928	0.165
	HBcAb	467	10	0.21	465	0	0.00	0.689	0.579
12	HBsAg	467	7	1.45	465	3	0.72	2.000	0.287
	HBsAb	467	433	92.58	465	453	97.34	19.202	0.000
	HBcAb	467	27	5.97	465	9	1.94	2.031	0.177

2.3 新生儿接种乙肝疫苗后低无免疫应答率比较

新生儿按照时间 0、1、6 个月接种乙肝疫苗后,HBsAb 滴度 <100 mIU/ml 判定为低无免疫应答。1 个月后,接种 10 μ g HepB 新生儿低无应答率为 2.89%, 低于接种 5 μ g HepB 的新生儿(6.29%);6 个月后,接种 10 μ g HepB 新生儿低无应答率为 6.32%, 低于接种 5 μ g HepB 新生儿(24.02%);12 个月后,接种 10 μ g HepB 苗新生儿低无应答率为 21.82%, 低于接种 5 μ g

HepB 新生儿(54.92%)。接种 5 μ g 重组酵母乙肝疫苗新生儿乙肝表面抗体滴度 <100 mIU/mL 所占比例由接种后 1 个月的 6.29%,12 个月后上升至 54.92%;接种 10 μ g HepB 新生儿乙肝表面抗体滴度 <100 mIU/ml 所占比例由接种后 1 个月的 2.89%,12 个月后上升至 21.82%差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3、图 1。这些结果说明接种 5 μ g HepB 新生儿的低无应答率显著高于接种 10 μ g HepB 新生儿。

表 3 新生儿接种乙肝疫苗 1 个月、6 个月、12 个月后免疫应答对比

Table 3 Comparison of immune responses after neonatal hepatitis B vaccine for 1 month, 6 months, and 12 months

Time (mon)	HepB	Total number	Antibody titer level (mIU/mL)				Low non-response rate (%)	χ^2	P
			0-	10-	100-	1000-			
1	5 μ g	467	2	21	259	185	4.925	22.653	0.000
	10 μ g	465	1	12	94	358	2.796		
6	5 μ g	467	6	107	300	54	21.197	69.754	0.000
	10 μ g	465	7	19	236	203	5.591		
12	5 μ g	467	39	237	175	16	59.100	101.362	0.000
	10 μ g	465	13	147	273	32	34.409		

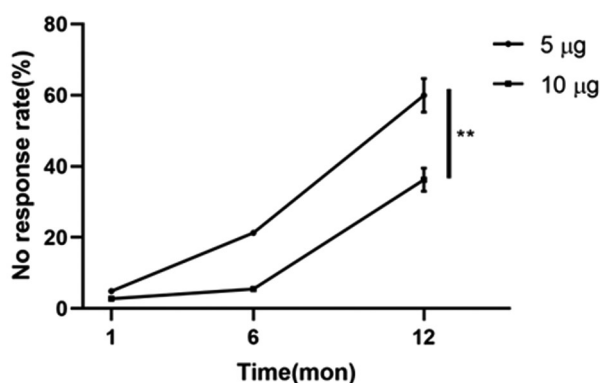


图 1 新生儿接种乙肝疫苗 1 个月、6 个月、12 个月后低无应答率对比

Fig.1 Comparison of low non-response rates after 1 month, 6 months, and 12 months of neonatal hepatitis B vaccine

2.4 新生儿全程免疫后 1、6、12 个月 HBsAb 的表面抗体滴度比较

新生儿在全程接种乙肝疫苗后 1 个月,10 μ g HepB 组 HBsAb 的表面抗体滴度为 2397.27 ± 12.36 mIU/mL,明显高于 5 μ g HepB 组的 689.35 ± 11.78 mIU/mL;6 个月后,10 μ g HepB 组的 HBsAb 表面抗体滴度为 714.53 ± 23.16 mIU/mL, 高于 5 μ g HepB 组的 261.46 ± 20.42 mIU/mL;12 个月后检测,10 μ g HepB 组的乙肝表面抗体滴度为 167.52 ± 17.03 mIU/mL, 高于 5 μ g HepB 组的 81.46 ± 13.59 mIU/mL, 差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

但是两组新生儿的表面抗体滴度随着时间延长呈下降趋势, 其中 5 μ g HepB 组新生儿由接种 1 个月后的 689.35 ± 11.78 mIU/mL 下降到 12 个月后 81.46 ± 13.59 mIU/mL,10 μ g HepB 组新生儿有 2397.27 ± 12.36 mIU/mL 下降到 167.52 ± 17.03 mIU/mL, 差异具有统计学意义($P<0.01$),见图 2。以上结果说明新生儿全程接种乙肝疫苗免疫后,10 μ g HepB 组 HBsAb 的表面抗体滴度显著高于 5 μ g HepB 组。

表 4 新生儿接种乙肝疫苗 1 个月、6 个月、12 个月后 HBsAb 的表面抗体滴度

Table 4 Surface antibody titers of HBsAb after 1 month, 6 months, and 12 months of neonatal hepatitis B vaccine

Time (mon)	HepB	Total number	Surface antibody titer	t	P
1	5 μ g	467	689.35 ± 11.78	22.986	0.000
	10 μ g	465	2397.27 ± 12.36		
6	5 μ g	467	261.46 ± 20.42	5.987	0.000
	10 μ g	465	714.53 ± 23.16		
12	5 μ g	467	81.46 ± 13.59	10.801	0.000
	10 μ g	465	167.52 ± 17.03		

3 讨论

乙型肝炎疫苗是预防乙型肝炎的特殊类药物^[10,11],其主要通过乙型肝炎病毒携带者血液分离乙肝表面抗原,随后对其进

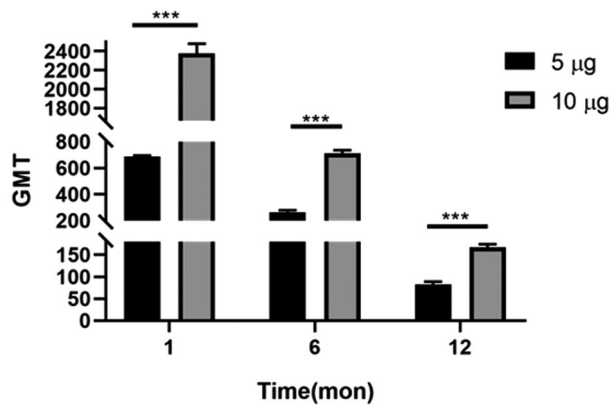


图2 新生儿接种乙肝疫苗1个月、6个月、12个月后的HBsAb的GMT
Fig.2 GMT of HBsAb after 1 month, 6 months, and 12 months of neonatal vaccination with hepatitis B

行特殊的医学处理后获得,经过国家卫生管理部门检验检疫合格后接种至人体^[12-14]。接种后乙肝疫苗会刺激体内免疫系统产生长久的保护性抗体,从而获得预防乙肝病毒的能力^[15]。一旦人体遭受乙肝病毒的侵染其可以起到阻断病毒感染同时清楚病毒,达到预防乙肝病毒感染的目的^[16,17]。乙肝疫苗最早被研究于1986年,直到1991年才将其应用于乙肝感染高危人群中,随后美国推广在新生儿进行常规注射^[19-21],如今我国已将乙肝疫苗注射作为新生儿常规疫苗,预防乙肝病毒的感染^[22,23]。

但有研究显示人体内免疫系统产生的保护性抗体水平会随着时间的推移而下降^[24],注射乙肝疫苗1个月后大概有96%的新生儿会检测出抗体,接种三年后抗体滴度就会有所下降^[25-27]。同时不同剂型的乙肝疫苗对新生儿抗体滴度的影响也不同。因此如何有效选择乙肝疫苗剂型,科学有效加强乙肝疫苗接种后的免疫效果,提高抗体滴度和阳性率,延长其保护期,有效阻止乙肝病毒的感染就成为目前疫苗免疫领域的研究热点。

本次研究以青岛地区来青岛大学附属医院进行乙肝疫苗接种的新生儿为研究对象,目前青岛大学附属医院常用的两种乙肝疫苗为5 µg重组酵母乙肝疫苗和10 µg CHO基因工程乙肝疫苗,结果显示接种两种不同剂型乙肝疫苗后新生儿热均可以获得理想的免疫应答,HBsAg、HBsAb、HBcAb阳性率差异不具有统计学意义,但是随着时间的推移新生儿体内的免疫应答逐渐减弱,12个月后10 µg CHO基因工程乙肝疫苗组阳性率高于5 µg重组酵母乙肝疫苗组,说明随着时间的推移10 µg CHO基因工程乙肝疫苗对新生儿起到更好的保护效果。接种疫苗后产生足够抗体被称为有效免疫应答,因个体差异及疫苗原因常出现低应答或无应答现象,低应答或无应答新生儿会因为机体抗体不足,依然具有较大感染的概率^[28-30]。抗体滴度是评估乙肝疫苗免疫效果的重要指标,乙肝疫苗的免疫持久性与初次免疫后的表面抗体滴度有关。本研究结果显示接种10 µg CHO基因工程乙肝疫苗后平均抗体滴度、初次免疫表面抗体滴度均优于5 µg重组酵母乙肝疫苗。且随着时间的推移,10 µg CHO基因工程乙肝疫苗组的GMT依旧显著高于5 µg重组酵母乙肝疫苗,说明新生儿选用10 µg CHO基因工程乙肝疫苗的免疫远期效果明显强于接种5 µg重组酵母乙肝疫苗。

综上所述,本研究结果表明至少在青岛地区新生儿接种10 µg CHO基因工程乙肝疫苗获得的免疫效果好于接种5 µg

重组酵母乙肝疫苗,这为青岛大学乃至整个青岛地区新生儿乙肝疫苗的接种工作提供了一定的科学依据。

参考文献 (References)

- [1] 肖华莉,王义荣,沈丽霞. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者早期及远期预后的影响因素比较分析 [J]. 当代医学, 2019, 25(15): 162-164
- [2] 雷任国. 乙型肝炎慢加急性肝衰竭的治疗新策略与新进展[J]. 中国实用医药, 2019, 14(14): 194-196
- [3] 孟忠吉,王晨,马德强,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭易合并感染加速疾病进展: 第十届全国疑难及重症肝病大会 [Z]. 中国江苏苏州, 2019
- [4] 崔富强. 中国儿童用联合疫苗免疫策略的探讨[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 17(03): 1-6
- [5] 王晓慧,周聪. 婴幼儿接种乙肝疫苗预防乙型肝炎病毒性肝炎的效果[J]. 中国药物经济学, 2019, 12(05): 106-108
- [6] 李凤娥. 乙型肝炎免疫球蛋白联合乙肝疫苗治疗对阻断乙型肝炎病毒母婴传播疗效和安全性研究[J]. 中国医学创新, 2019, 21(15): 64-67
- [7] 翁谊彬. 乙肝疫苗不同剂量对加强免疫的临床效果[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(18): 2626-2627
- [8] 张瑾,薛晓宁,徐翻飞,等. 2009-2013年青岛口岸国际旅行者乙肝表面抗原阳性率调查分析 [J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2015, 38(01): 21-24
- [9] 张茜,胡鹏. 慢性乙型肝炎治愈新药研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(03): 313-317
- [10] 李海,吕应楠,杨庆利,等. TLR基因多态性对广西汉族儿童乙型肝炎疫苗初次免疫应答水平的影响 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(04): 397-401
- [11] 练莲,李翠芳,赵洪,等. 母亲HBsAg阴性的新生儿接种不同种类乙型肝炎疫苗及其序贯免疫效果观察 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(03): 428-430
- [12] 刘金华,付维利,王利,等. 一种能够治愈乙型肝炎病毒感染的方方法及原理解析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(09): 292-293
- [13] 钟祺,刘桃英,刘晓静. 乙肝疫苗免疫接种与乙型肝炎病毒感染的相关性分析及其对策[J]. 抗感染药学, 2018, 15(11): 1929-1930
- [14] 肇瑞玮,王晓光. 儿童计划免疫与乙型肝炎疫苗免疫接种率及其影响因素调查分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(93): 190
- [15] 沈珍华,袁光明. 婴幼儿接种乙肝疫苗预防乙型肝炎的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(18): 39-40
- [16] 曾妮,叶兴,黄河浪. 乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗阻断乙型肝炎母婴传播的系统评价[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 14(28): 52-56
- [17] Zhao Y L, Han B H, Zhang X J, et al. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 482
- [18] 张淑云,李娜,刘真,等. 健康人成功接种乙肝疫苗后的细胞免疫应答状态评价[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7058-7061
- [19] 张维璐,郭振军,张磊,等. HBsAg阴性母亲及其婴儿乙肝疫苗接种情况和免疫效果研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(01): 78-81
- [20] Lin Y, Wu C, Wang X, et al. Glucosamine Promotes Hepatitis B Virus Replication Through its Dual Effects in Suppressing Autophagic Degradation and Inhibiting MTORC1 Signaling[J]. Autophagy, 2019,

- 32(12): 2034-2041
- [21] Zhang Tian-Ying, Guo Xue-Ran, Yee Hui Yeo, et al. LBP-25-a phase 1 clinical trial of therapeutic vaccine t101 in chronic hepatitis b (chb) patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple injections, dose escalation study [J]. Journal of Hepatology, 2019, 16(21): 1257-1265
- [22] 邹西亮. 深度测序探讨乙肝病毒 S 区基因的垂直传播特征及突变对疫苗接种失败的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 28(11): 62-66
- [23] 陈剑锋, 马斌, 费怡, 等. 2018 年上海市浦东新区高东社区儿童青少年乙肝病毒感染及乙肝疫苗接种状况调查 [J]. 实用预防医学, 2019, 36(23): 76-81
- [24] Li Chen, Junjie Shi, Zhonghua Lu, et al. Baseline HBsAg levels associated with HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B infection with persistently normal alanine aminotransferase[J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2019, 29(18): 163-171
- [25] McLachlan Elizabeth, Scholz Heidi, Bolotin Shelly, et al. Calibration and evaluation of quantitative antibody titers for varicella-zoster virus using the BioPlex 2200[J]. Journal of clinical microbiology, 2019, 21(15): 2354-2362
- [26] Chieh-Li Yen, Ya-Chung Tian, Hsin-Hsu Wu, et al. High anti-neutrophil cytoplasmic antibody titers are associated with the requirement of permanent dialysis in patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis [J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2019, 27(18): 1236-1242
- [27] Hawamdeh Hasan, Al-Zoubi Basim, Al Sharqi Yasameen, et al. Increased CMV IgG Antibody Titer is Associated with Non-AIDS Events among Virologically Suppressed HIV-Positive Persons [J]. Pathogens & immunity, 2019, 13(18): 654-661
- [28] 石磊. 乙肝疫苗接种后人群免疫应答情况追踪调查[J]. 中国卫生产业, 2017, 21(13): 47-51
- [29] 陈桂珍, 薛梅, 张涛, 等. 婴幼儿接受通用高剂量的乙肝疫苗后的免疫应答: 在北京以社区为基础的研究[J]. 微生物学免疫学进展, 2018, 26(16): 36-41
- [30] 张健波, 骆文博, 黄顺英, 等. 成人接种乙肝疫苗后无、弱免疫应答的相关因素[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 19(14): 32-36

(上接第 1304 页)

- [21] Gergi R, Sabbagh C. Effectiveness of two nickel-titanium rotary instruments and a hand file for removing gutta-percha in severely curved root canals during retreatment: An ex vivo study [J]. Int Endod J, 2007, 40(7): 532-537
- [22] Kasra K, Neda M, Pardis P, et al. Cleanliness of canal walls following gutta-percha removal with hand files, RaCe and RaCe plus XP-Endo finisher instruments: A photographic in vitro analysis [J]. Iranian Endodontic Journal, 2017, 12(2): 242-247
- [23] Mercy J, Jyoti A. In vitro evaluation of efficacy of different rotary instrument systems for gutta percha removal during root canal retreatment[J]. J Clin Exp Dent, 2016, 8(4): e355-360
- [24] 方溢云, 林正梅, 陈巨峰. 2 种镍钛再治疗器械清理根管内充填材料效果比较[J]. 实用口腔医学杂志, 2012, 28(1): 85-89
- [25] Taha özyürek. Efficacy of protaper NEXT and Protaper universal retreatment systems in removing gutta-percha in curved root canals during root canal retreatment [J]. J Istanbul Univ Fac Dent, 2017, 51(2): 7-13
- [26] Somma F, Cammarota G, Plofino G, et al. The effectiveness of manual and mechanical instrumentation for the retreatment of three different root canal filling materials[J]. J Endod, 2008, 34(4): 469-499
- [27] Koray Yılmaz, Taba Ozyurek. Apically Extruded Debris after Retreatment Procedure with Reciproc, ProTaper Next, and Twisted File Adaptive Instruments[J]. J Endod, 2017: 1-4
- [28] Kaşıkçı Bilgi I, Köşeler I, Güneri P, et al. Efficiency and apical extrusion of debris: a comparative ex vivo study of four retreatment techniques in severely curved root canals [J]. Int Endod J, 2017, 50(9): 910-918
- [29] Martins MP, Duarte MA, Cavenago BC, et al. Effectiveness of the ProTaper Next and Reciproc Systems in Removing Root Canal Filling Material with Sonic or Ultrasonic Irrigation: A Micro-computed Tomographic Study[J]. J Endod, 2017, 43(3): 467-71
- [30] Michetti J, Basarab A, Diemer F, et al. Comparison of an adaptive local thresholding method on CBCT and microCT endodontic images [J]. Phys Med Biol, 2017, 63(1): 15-20