

江苏省2010—2015年乙型肝炎 母婴阻断效果的随访研究

姜洁 戴生龙 徐建芳 邹艳 朱立国 彭红 朱凤才 翟祥军

210009 南京,江苏省疾病预防控制中心重大项目办公室(姜洁、朱立国、彭红、朱凤才、翟祥军); 225300 泰兴市疾病预防控制中心重大项目办公室(戴生龙); 212300 丹阳市疾病预防控制中心急性传染病防治科(徐建芳); 222003 张家港市疾病预防控制中心防疫科(邹艳)

通信作者:翟祥军, Email:jszxj@jscdc.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.10.006

【摘要】 目的 观察江苏省乙型肝炎(乙肝)病毒母婴阻断的效果,探讨HBsAg阳性母亲生产的儿童发生慢性HBV感染的相关影响因素。方法 选择2010—2015年江苏省张家港、丹阳、泰兴3个市HBsAg阳性母亲及其分娩的儿童为研究对象,新生儿在出生后24 h内接种10 μg乙肝疫苗和100 IU乙肝免疫球蛋白(HBIG),于7月龄后采血并用Abbott微粒子化学发光法检测其HBsAg、抗-HBs、抗-HBc的水平。结果 共调查2 099名7~52月龄的儿童,其中34名(1.62%)儿童为慢性HBV感染,logistic回归分析显示母亲HBeAg和分娩年龄是HBV母婴传播的独立危险因素,与HBeAg阴性母亲的儿童相比,HBeAg阳性母亲的儿童发生慢性HBV感染的风险显著增加($RR=4.997, 95\%CI:2.408 \sim 10.370$);与低年龄组母亲分娩的儿童相比,高年龄组母亲分娩的儿童发生慢性HBV感染的风险显著降低($RR=0.264, 95\%CI:0.101 \sim 0.691$)。除慢性HBV感染者外,其余2 065名儿童中,9.7%抗-HBs<10 mIU/ml,35.4%抗-HBs为10~100 mIU/ml,54.9%抗-HBs≥100 mIU/ml,抗-HBs的阳性率为90.3%,抗-HBc的阳性率为13.7%。抗-HBs阳性率和GMT均在7~12个月达到高峰,之后随着年龄增长逐渐下降。结论 江苏省现行乙肝母婴阻断策略实施效果理想,母亲HBeAg阳性是母婴阻断失败的主要危险因素,在有效阻断后仍需进行抗HBs监测,必要时需加强免疫接种。

【关键词】 乙型肝炎病毒;母婴阻断;乙型肝炎疫苗;乙型肝炎免疫球蛋白

基金项目:国家科技重大专项(2013ZX10004905)

Follow-up study on efficacy of blocking mother-to-infant transmission of HBV and its influence factors in Jiangsu province, 2010–2015 Jiang Jie, Dai Shenglong, Xu Jianfang, Zou Yan, Zhu Ligu, Peng Hong, Zhu Fengcai, Zhai Xiangjun

Major Project Executive Office, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Jiang J, Zhu LG, Peng H, Zhu FC, Zhai XJ); Major Project Executive Office, Taixing City Center for Disease Control and Prevention, Taixing 225300, China (Dai SL); Department of Acute Infectious Diseases, Danyang City Center for Disease Control and Prevention, Danyang 212300, China (Xu JF); Department of Infectious disease control, Zhangjiagang City Center for Disease Control and Prevention, Zhangjiagang 222003, China (Zou Y)

Corresponding author: Zhai Xiangjun, Email: jszxj@jscdc.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effects of blocking transmission of HBV from mother to infant in Jiangsu, and discuss influencing factors related to development of chronic HBV infection in children of HBsAg positive mother. **Methods** HBsAg positive mothers delivered during 2010–2015 in three counties of Jiangsu (Zhangjiagang, Danyang and Taixing) and their neonates were included in the study. The neonates were vaccinated with hepatitis B vaccine (10 μg) and hepatitis B immunoglobulin (100 units) within 24 hours after birth. Blood samples were collected from the infants 7 months later, and serum HBsAg, anti-HBs and anti-HBc were detected by Abbott particles chemiluminescence. **Results** A total of 2 099 children aged 7–52 months were surveyed, of whom 34 (1.62%) developed chronic HBV infection. Logistic regression analysis showed that mother HBeAg

positivity ($RR=4.997$, 95% CI : 2.408–10.370) was the independent risk factors of mother-to-infant transmission of HBV, while elder delivery age ($RR=0.264$, 95% CI : 0.101–0.691) was independent protective factors of HBV transmission. Among the other 2 065 uninfected children, 9.7% had anti-HBs level less than 10 mIU/ml, 35.4% between 10 and 100 mIU/ml, and 54.9% higher than 100 mIU/ml. The anti-HBs positive rate was 90.3% and the anti-HBc positive rate was 13.7%. The positive rate and geometric mean titers (GMT) of anti-HBs reached the peaks at 7–12 months after birth, and decreased with the age. **Conclusions** The current immunological strategy of Jiangsu has good protective efficacy for the interruption of perinatal transmission of HBV. Mother HBeAg positivity is the major risk factor for perinatal blocking failure. Children with effective immunization still need to be monitored for anti-HBs and revaccinated if necessary.

【Key words】 Hepatitis B virus; Mother-to-infant transmission; Hepatitis B vaccines; Hepatitis B immunoglobulin

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2013ZX10004905)

母婴传播是乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)的主要传播途径,在我国人群中 30%~50%的 HBsAg 携带者是由母婴传播而引起^[1-2]。1992 年乙肝疫苗未纳入计划免疫以前出生的女性目前已经进入育龄期生育高峰,因此,对其分娩的新生儿实施正确、有效的母婴阻断,是我国预防和控制乙肝的重要措施。江苏省于 2011 年全面实施免费的乙肝母婴阻断主被动联合免疫策略,即对 HBsAg 阳性孕妇的新生儿在出生后 24 h 内接种 10 μ g 汉逊酵母乙肝疫苗和 100 IU 乙肝免疫球蛋白(HBIG)。本研究选择 2010—2015 年江苏省 3 个市 HBsAg 阳性孕妇生产的儿童为研究人群,于 7 月龄后随访观察乙肝母婴阻断和乙肝疫苗免疫接种的长期效果,旨在了解江苏省现行母婴阻断策略的效果,并探讨 HBsAg 阳性孕妇生产的儿童发生 HBV 感染的相关影响因素。

对象与方法

1. 调查对象:采用分层整群抽样的方法,根据地理位置以及经济、医疗卫生水平,随机抽取位于江苏省南部、中部和北部的张家港、丹阳和泰兴市为研究现场,3 个市的经济和医疗卫生水平分别位于江苏省前列、中等和偏下,代表江苏省乙肝母婴感染的总体水平。以 2010—2015 年在 3 个市的医疗机构血清 HBsAg 阳性母亲分娩的儿童为研究对象,选择已完成乙肝疫苗全程免疫的大于 7 月龄的儿童进行一次采血随访,并基于妇幼机构“预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播管理信息系统”收集 HBsAg 阳性孕妇的一般情况、分娩时 HBV 感染状况、分娩方式、产程等信息,以及新生儿出生体重、HBIG 和乙肝疫苗免疫接种情况等。

2. 实验方法:采集儿童外周静脉血 5 ml,分离血清,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻贮存、待检。采用雅培 ARCHITECT i1000 全自动化学发光分析法定量检测

儿童静脉血 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 的水平,以 HBsAg ≥ 0.05 IU/ml、抗-HBs ≥ 10 mIU/ml、抗-HBc S/CO ≥ 1 为阳性。

3. 判断阻断标准:儿童静脉血 HBsAg 阳性和抗 HBc 阳性诊断为慢性 HBV 感染和阻断失败,HBsAg 阴性但抗 HBc 阳性诊断为既往发生过 HBV 感染。根据儿童随访监测时的抗-HBs 水平,将其分为免疫无应答(抗-HBs < 10 mIU/ml)、免疫低应答($10\text{ mIU/ml}\leq$ 抗-HBs $< 100\text{ mIU/ml}$)和免疫高应答(抗-HBs $\geq 100\text{ mIU/ml}$)^[3-4]。

4. 统计学分析:所有现场调查资料和实验数据经复查和核对后,应用 EpiData 3.02 软件录入并建立数据库,运用 SPSS 12.0 软件进行数据整理和分析。采用率或比进行分类指标的描述,抗-HBs 平均水平采用几何平均滴度(Geometric mean titers, GMT)描述,分类指标的比较采用 χ^2 检验,定量指标的比较采用方差分析或 t 检验,采用单因素和多因素 logistic 回归进行阻断效果的影响因素分析,所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般情况:共调查 2010—2015 年张家港、丹阳、泰兴 3 个市 HBsAg 阳性的孕妇 2 078 例,平均分娩年龄和分娩孕周分别为 (27.63 ± 4.95) 岁和 (38.92 ± 1.54) 周,其分娩的婴儿共 2 099 名(双胞胎 21 名),其中男婴 1 140 名,女婴 959 名,平均出生体重为 (3.41 ± 0.49) kg。新生儿出生后均在 24 h 内实施乙肝母婴阻断的主被动免疫策略,至 7 月龄后随访监测母婴阻断效果,随访时的年龄为 7~52 月龄,平均 (19.37 ± 8.20) 月龄。

2. 乙肝母婴阻断结果及影响因素分析:共检测 2 099 名儿童静脉血 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 的定量水平,其中 2 065 名儿童血清 HBsAg < 0.05 IU/ml,

34名儿童血清HBsAg > 0.05 IU/ml, 其中32名儿童血清HBsAg水平为强阳性(>250 IU/ml), 2名儿童分别为17.11 IU/ml和0.79 IU/ml, 且抗-HBc阳性, 此34名儿童诊断为慢性HBV感染和母婴阻断失败, 慢性HBV感染率为1.62%。

2 078例孕妇中HBeAg阳性592人, HBeAg阴性1 486人, HBeAg阳性与HBeAg阴性母亲所生儿童的母婴阻断失败率差异有统计学意义($\chi^2=25.921, P<0.001$)。母亲的分娩年龄也与阻断结果存在统计学关联, 分娩年龄较大的母亲所产的儿童阻断失败率低于年龄较小的母亲所产的儿童($\chi^2=10.248, P=0.001$)。阻断成功组与失败组之间, 在地区、性别、年龄、分娩方式、出生体重等5个因素的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 乙肝母婴阻断失败的单因素分析

变量	乙肝母婴阻断结果		χ^2 值	P值
	失败 (n=34)	成功 (n=2 065)		
地区			1.222	0.543
张家港	9(1.8)	503(98.2)		
丹阳	14(1.9)	705(98.1)		
泰兴	11(1.3)	857(98.7)		
性别			0.284	0.729
男	20(1.8)	1 120(98.2)		
女	14(1.5)	945(98.5)		
随访时儿童年龄(岁)			3.572	0.168
<1	8(3.0)	261(97.0)		
1~	17(1.5)	1 153(98.5)		
2~	9(1.4)	651(98.6)		
出生体重(g) ^a			1.513	0.219
≤3 500	25(1.9)	1 298(98.1)		
>3 500	9(1.2)	753(98.8)		
分娩年龄(岁) ^a			10.248	0.001
≤27	29(2.4)	1 187(97.6)		
>27	5(0.6)	859(99.4)		
分娩方式 ^a			1.079	0.299
顺产	17(2.0)	821(98.0)		
剖宫产	17(1.4)	1 174(98.6)		
母亲HBeAg			25.921	<0.001
阳性	23(3.8)	576(96.2)		
阴性	11(0.7)	1 489(99.3)		

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%); ^a出生体重、分娩年龄、分娩方式各有14例、19例、70例缺失值

进一步的多因素logistic回归分析显示, 在调整了儿童性别、年龄、出生体重、分娩方式等因素后, 母亲HBeAg状态和分娩年龄是影响HBV母婴传播的独立危险因素, 与HBeAg阴性母亲的儿童相比, HBeAg阳性母亲的儿童发生慢性HBV感染的风险显著增加($RR=4.997, 95\%CI: 2.408 \sim 10.370$), 与低年龄组母亲分娩的儿童相比, 高年龄组母亲分娩的

儿童发生慢性HBV感染的风险降低($RR=0.264, 95\%CI: 0.101 \sim 0.691$)(表2)。

表2 乙肝母婴阻断失败的多因素分析

变量	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	RR值(95%CI) ^a
儿童性别	0.305	0.358	0.727	0.394	1.357(0.673 ~ 2.736)
儿童年龄	-0.440	0.269	2.687	0.101	0.644(0.380 ~ 1.090)
出生体重	-0.506	0.403	1.579	0.209	0.603(0.274 ~ 1.328)
分娩年龄	-1.331	0.490	7.369	0.007	0.264(0.101 ~ 0.691)
分娩方式	-0.153	0.356	0.185	0.667	0.858(0.427 ~ 1.723)
母亲HBeAg	1.609	0.372	18.656	0.000	4.997(2.408 ~ 10.370)
常数	-2.577	0.769	11.236	0.001	

注: ^a以女童、<1岁、出生体重≤3 500 g、母亲分娩年龄≤27岁、顺产、母亲HBeAg阴性为参照组

3. 乙肝母婴阻断成功儿童的乙肝疫苗效果评价: 除乙肝母婴阻断失败的34名儿童, 其余阻断成功的2 065名儿童中, 抗-HBs < 10 mIU/ml的有200人(9.7%), 10~99 mIU/ml的有732人(35.4%), ≥100 mIU/ml的有1 133人(54.9%), 抗-HBs的阳性率为90.3%(1 865/2 065)。抗-HBc的阳性率为13.7%(283/2 065)。

随着年龄的增长, 乙肝疫苗无应答(抗-HBs < 10 mIU/ml)和低应答(10 mIU/ml ≤ 抗-HBs < 100 mIU/ml)的百分率呈上升趋势, 而高应答(抗-HBs ≥ 100 mIU/ml)的百分率呈下降趋势(趋势性 $\chi^2=93.659, P<0.001$)。<1、1、2岁年龄组的平均抗-HBs滴度分别为195.40、118.68和59.23 mIU/ml, 呈显著下降的趋势($F=55.347, P<0.001$)。抗-HBc阳性率也随着年龄的增长显著降低($\chi^2=57.536, P<0.001$)。见表3。

表3 不同年龄的儿童抗-HBs和抗-HBc水平的分布情况

变量	儿童年龄(岁)			统计量	P值
	<1 (n=261)	1~ (n=1 153)	2~ (n=651)		
抗-HBs(mIU/ml)					
<10	13(5.0)	85(7.4)	102(15.7)	93.659 ^a	<0.001
10~	65(24.9)	380(33.0)	287(44.1)		
100~	183(70.1)	688(59.7)	262(40.2)		
GMT	195.40	118.68	59.23	55.347	<0.001
抗-HBc阳性率	68(26.1)	168(14.6)	47(7.2)	57.536	<0.001

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为百分比(%); 连续性变量比较的统计量为F, 分类变量比较的统计量为 χ^2 , ^a以Linear-by-linear Association结果用于线性趋势检验

4. 母亲HBeAg状态对未感染儿童长期免疫效果的影响: 在未感染的2 065名儿童中, 576名儿童的母亲是HBeAg阳性, 1 489名儿童的母亲是HBeAg阴性, 两组儿童的抗-HBs水平的分布有统计学差异($\chi^2=9.742, P=0.008$)。HBeAg阳性母亲

的儿童乙肝疫苗无应答率(抗-HBs<10 mIU/ml)低于 HBeAg 阴性母亲的儿童,而高应答率(抗-HBs \geq 100 mIU/ml)高于 HBeAg 阴性母亲的儿童。且两组儿童的平均抗-HBs 滴度差异有统计学意义, HBeAg 阳性母亲的儿童的平均抗-HBs 滴度为 121.68 mIU/ml, 高于 HBeAg 阴性母亲的儿童(94.67 mIU/ml)。HBeAg 阳性母亲的儿童抗-HBc 阳性率高于 HBeAg 阴性母亲的儿童, 差异有统计学意义($\chi^2=7.397$, $P=0.007$)。见表 4。

表 4 母亲 HBeAg 不同状态对儿童免疫效果的影响

变量	母亲 HBeAg		统计量	P 值
	阳性 (n=576)	阴性 (n=1 489)		
抗-HBs(mIU/ml)				
<10	37(6.4)	163(10.9)	9.742	0.008
10~	210(36.5)	522(35.1)		
100~	329(57.1)	804(54.0)		
GMT	121.68	94.67	2.989	0.003
抗-HBc 阳性率	98(17.0)	185(12.4)	7.397	0.007

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为百分比(%); 连续性变量比较的统计量为 t , 分类变量比较的统计量为 χ^2

讨 论

慢性 HBV 感染是全球重大的公共卫生问题之一, 垂直传播方式即母婴传播是 HBV 最主要的传播方式。婴幼儿期感染 HBV 后由于免疫耐受 90% 会发展为慢性 HBV 感染, 且在成年后 40% 的慢性肝炎病例会发展为肝硬化和肝癌^[5], 因此, 实施乙肝母婴阻断策略是降低婴幼儿慢性 HBV 感染以及人群肝硬化、肝癌等慢性疾病负担的有效措施。江苏省于 2011 年全面实施免费的乙肝母婴阻断主、被动联合免疫策略, 本研究调查了江苏省 3 个市的 2 099 例 HBsAg 阳性母亲的儿童, 通过长期的随访观察, 母婴阻断成功率达到了 98.38%, 高于国内其他已报道研究的水平^[6-7], 说明江苏省现行乙肝母婴阻断策略实施效果理想。

虽然采用新生儿主、被动联合免疫的方法, 但仍有少数儿童发生 HBV 母婴传播, 本次研究结果显示, HBsAg 阳性母亲所产新生儿接种乙肝疫苗和 HBIG 后, 7~52 月龄儿童的乙肝母婴阻断失败率为 1.62%, 其中 HBeAg 阳性母亲的儿童为 3.8%, HBeAg 阴性母亲的儿童为 0.7%, 多因素 logistic 回归分析显示, 母亲 HBeAg 阳性是乙肝母婴阻断失败的独立危险因素, 这与目前多数研究结果一致^[8]。本研究中 HBeAg 阴性母亲所生儿童的 HBsAg 阳性率已经低于全国 2006 年血清学调查 1~3 岁儿童乙肝

HBsAg 阳性率 0.96%^[9-10], 因此, 本研究结果提示当前的研究重点应放在如何提高 HBeAg 阳性孕妇所产新生儿的母婴阻断上。此外, 本研究还发现高龄产妇分娩的儿童发生阻断失败显著低于低龄产妇的儿童, 在调整了母亲 HBeAg 等因素后分娩年龄与乙肝母婴阻断失败仍然存在显著关联, 这可能是由于低龄产妇仍处于高病毒载量的免疫耐受期, HBV 更易通过胎盘屏障导致胎儿宫内感染, 但由于本研究中未检测母亲 HBV DNA 水平, 因此该结论还有待进一步的研究证实。还有研究认为, 自然分娩过程中子宫收缩可导致含有 HBV 的母血经胎盘渗漏进入胎儿体内, 导致分娩时感染, 而剖宫产可以减少母婴传播率^[11], 本研究通过长期随访认为新生儿经主、被动联合免疫后, 分娩方式对 HBV 母婴传播率无显著的影响, 这与 Wang 等^[12]的研究结果一致。

新生儿接种乙肝疫苗后产生的抗-HBs 的水平反映了机体对 HBV 免疫应答的水平, 本研究中未感染儿童中抗-HBs 的阳性率为 90.3%, 抗-HBs 阳性率和 GMT 均在 7~12 个月达到高峰, 随着年龄增长逐渐下降, 至免疫后两年有 15.7% 的研究对象抗-HBs 已降至保护性抗体水平以下(<10 mIU/ml), 但 HBsAg 阳性率在不同年龄组间差异无统计学意义($\chi^2=3.572$, $P=0.168$), 说明乙肝疫苗仍然具有持久的预防保护效果。对于抗-HBs<10 mIU/ml 的人群是否需要加强免疫还存在争议, 有研究认为即使抗-HBs 低至未检出, 其 B 淋巴细胞的免疫记忆仍可存在, 故无需加强免疫^[13]。但 WHO 和欧洲乙肝免疫共识小组认为, 接种乙肝疫苗后抗-HBs 的峰值越高则保护性持续时间越长, 而低免疫应答者不仅保护时间短, 其免疫细胞的记忆性也较低, 再次接触病毒后很难立即产生抗体, 且由于家庭中 HBsAg 阳性母亲的密切接触也增加了儿童 HBV 感染的风险, 因此对于这部分人群定期监测抗-HBs 水平, 并维持在 ≥ 100 mIU/ml 才能保持对 HBV 持久的免疫力^[14-15]。

本研究人群中 1 岁以下儿童的抗-HBc 阳性率为 26.1%, 随着儿童年龄增长, 抗-HBc 阳性率逐渐降低, 2 岁以上儿童已降至 7.2%。Boot 等^[16]也报道, HBsAg 阳性母亲分娩的婴儿在出生时抗-HBc 阳性率达到 29%, 但在其出生 1.5 年后降为 3%, 说明在妊娠期抗-HBc 可经胎盘被动进入胎儿体内, 但出生后抗-HBc 滴度下降迅速直至消失, 表明新生儿接种乙肝疫苗和 HBIG 可以有效阻断慢性 HBV 感染, 同时促进抗-HBs 的阳转以及滴度的升高; 这种现象在母

亲为HBeAg阳性的儿童中表现尤为明显,即HBeAg阳性母亲的儿童如果阻断成功,其抗-HBs阳性率和平均滴度均显著高于HBeAg阴性母亲的儿童。这可能是由于HBeAg阳性母亲的儿童发生HBV母婴传播危险性高,有较高比例的疫苗免疫应答不良的儿童发生阻断失败,反映出阻断成功者更好的疫苗免疫应答效果。

综上所述,母亲HBeAg阳性是乙肝母婴阻断失败主要的危险因素,对于HBsAg和HBeAg双阳性的孕妇是否需要通过产前干预以降低HBV宫内感染率目前还存在争议,我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》中建议可在妊娠第24~28周进行抗病毒治疗,并在产后1~3个月停药,停药后可以母乳喂养^[17],但也有研究报道,妊娠晚期给予拉米夫定抗病毒治疗可降低孕妇血中的病毒载量但并没有降低免疫失败的比例^[18],此外也有学者担心核苷(酸)类药物对胎儿安全性的影响,如何进一步提高乙肝母婴阻断的效果,还有待于进一步随机、对照、多中心、大样本临床研究结果的证实。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus[J]. *J Infect Dis*, 1978, 138(5): 668-671. DOI: 10.1093/infdis/138.5.668.
- [2] Alvarez-Muñoz MT, Vázquez-Rosales JG, Torres-López FJ, et al. Infection of pregnant women with hepatitis B and C viruses and risks for vertical transmission[J]. *Arch Med Res*, 1997, 28(3): 415-419.
- [3] 郭健,高怡,王素萍,等.乙型肝炎表面抗原阳性母亲所产婴儿对乙型肝炎疫苗无或低应答的影响因素[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(8): 460-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.08.003.
Guo J, Gao Y, Wang SP, et al. The influence factors of non-responsiveness and low-responsiveness to hepatitis B vaccine of infants born to hepatitis B surface antigen positive mothers [J]. *Chin J Infect Dis*, 2014, 32(8): 460-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.08.003.
- [4] 郑徽,王富珍,陈园生,等.新生儿接种重组乙型肝炎疫苗(酵母)后低无应答率及影响因素分析[J]. *中国计划免疫*, 2007, 13(4): 303-305. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2007.04.004.
Zheng H, Wang FZ, Chen YS, et al. Infants non-and-low response after recombinant yeast derived hepatitis B vaccinated and influencing factors analysis[J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2007, 13(4): 303-305. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2007.04.004.
- [5] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264-1273.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
- [6] 宋婷婷,单芙蓉,程锦泉,等.乙肝疫苗和免疫球蛋白阻断乙肝母婴传播效果研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2011, 15(6): 497-499.
Song TT, Shan FX, Cheng JQ, et al. Study on hepatitis B vaccine and HBIG's effect on preventing HBV transmission from mother to child during pregnancy [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2011, 15(6): 497-499.
- [7] 张艳丽,李明慧,刘凤,等.乙型肝炎病毒母婴阻断长期效果的随访研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012, 26(3): 214-217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2012.03.017.
Zhang YL, Li MH, Liu F, et al. Follow-up study of blocking transmission of HBV from mother to children [J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2012, 26(3): 214-217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2012.03.017.
- [8] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 773-781. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.035.
- [9] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27(47): 6550-6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048.
- [10] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1): 39-47. DOI: 10.1086/599332.
- [11] 范炜,肖小敏.分娩方式对乙肝病毒母婴垂直传播影响的Meta分析[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(27): 3787-3789. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4411.2007.27.010.
Fan Y, Xiao XM. Meta-analysis on the effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus [J]. *Matern Child Health Care China*, 2007, 22(27): 3787-3789. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4411.2007.27.010.
- [12] Wang JS, Zhu QR, Zhang XZ. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(10): 1510-1512.
- [13] Banatvala JE, van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters? [J]. *J Viral Hepat*, 2003, 10(1): 1-6. DOI: 10.1046/j.1365-2893.2003.00400.x.
- [14] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? [J]. *Lancet*, 2000, 355(9203): 561-565. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07239-6.
- [15] WHO Publication. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-recommendations [J]. *Vaccine*, 2010, 28(3): 589-590. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.10.110.
- [16] Boot HJ, Hahné S, Cremer J, et al. Persistent and transient hepatitis B virus (HBV) infections in children born to HBV-infected mothers despite active and passive vaccination [J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(12): 872-878. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01247.x.
- [17] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical ASSO, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Med. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
- [18] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 94-103. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x.

(收稿日期:2016-04-26)

(本文编辑:斗智)