

# HBsAg 阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定对婴儿乙型肝炎疫苗无/弱应答的影响

许喜喜 王斌 王雪飞 温海秀 张芳 杨志清 郝海昀 王婷 史晓红  
付振东 汪波 王素萍

030001 太原,山西医科大学流行病学教研室(许喜喜、王斌、王雪飞、温海秀、张芳、杨志清、郝海昀、王婷、史晓红、付振东、王素萍); 030001 太原市第三人民医院妇产科(汪波)

通信作者:王素萍, Email: spwang88@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.007

**【摘要】** 目的 检测新生儿外周血干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白介素-10(IL-10)含量,探讨HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定对婴儿乙型肝炎(乙肝)疫苗无/弱应答的影响。方法 采用双向性队列研究方法,选择2011年7月至2013年1月在太原市第三人民医院产科分娩的321对HBsAg阳性孕妇及新生儿,根据HBsAg阳性孕妇妊娠中晚期替比夫定服用情况将其分为服药组和未服药组,对新生儿全程接种乙肝疫苗并随访至12月龄。采用电化学发光法(ECLIA)和荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)分别检测母亲、新生儿及婴儿外周血HBV血清学标志物与HBV DNA, ELISA检测新生儿外周血IFN- $\gamma$ 、IL-10含量。结果 乙肝疫苗无/弱应答率为17.99%。非条件logistic回归显示,HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定是婴儿乙肝疫苗无/弱应答的保护因素( $aRR=0.119$ ,  $95\%CI:0.014 \sim 0.974$ );以新生儿血清IFN- $\gamma$ 、IL-10含量中位数为界分为高含量组与低含量组,研究发现服药组发生新生儿血清IFN- $\gamma$ 、IL-10高含量的可能性较大( $aRR=8.684$ ,  $95\%CI:1.977 \sim 38.140$ ;  $aRR=5.330$ ,  $95\%CI:1.278 \sim 22.236$ ),新生儿血清IFN- $\gamma$ 、IL-10高含量组发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的可能性较小( $aRR=0.300$ ,  $95\%CI:0.105 \sim 0.857$ ;  $aRR=0.104$ ,  $95\%CI:0.030 \sim 0.354$ )。结论 HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定发生婴儿乙肝疫苗无/弱应答的可能性较小,其可能通过促进新生儿IFN- $\gamma$ 和IL-10分泌来降低婴儿乙肝疫苗无/弱应答发生风险。

**【关键词】** 替比夫定; 乙型肝炎疫苗; 无/弱应答; 干扰素- $\gamma$ ; 白介素-10

**基金项目:**国家自然科学基金(81072341, 81573212)

**Effect of telbivudine on infants born to HBsAg-positive mothers with non-/hypo-response to hepatitis B vaccine during their second and third trimesters of pregnancy** Xu Xixi, Wang Bin, Wang Xuefei, Wen Haixiu, Zhang Fang, Yang Zhiqing, Hao Haiyun, Wang Ting, Shi Xiaohong, Fu Zhendong, Wang Bo, Wang Suping

Department of Epidemiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Xu XX, Wang B, Wang XF, Wen HX, Zhang F, Yang ZQ, Hao HY, Wang T, Shi XH, Fu ZD, Wang SP); Department of Obstetrics and Gynecology, the Third People's Hospital of Taiyuan, Taiyuan 030001, China (Wang B)

Corresponding author: Wang Suping, Email: spwang88@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of telbivudine treatment in a prevention program on infants born to HBsAg-positive mothers with non-/hypo-responsiveness to hepatitis B vaccine. **Methods** A retrospective cohort study with a total of 321 HBsAg-positive pregnant women and their infants enrolled, was conducted. The mothers were recruited from the Third People's Hospital of Taiyuan, from July 2011 to January 2013. According to the situation of telbivudine intake in second and third trimesters of pregnancy, the participants were divided into two groups: with telbivudine-treated or as control. The neonates were followed up till the age of 12 months. Maternal, neonatal and infantile HBV-M together with HBV DNA in serum were measured using the electrochemiluminescence immuno-assay (ECLIA) kits and fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) assay, respectively. **Results** The rate of non-/hypo-response was 17.99%. After

adjusting the potential confounding factors, the telbivudine treatment on HBsAg-positive mothers in the second and third trimesters of pregnancy seemed as the protective factor for non-/hypo-response to hepatitis B vaccine in infants ( $aRR=0.119$ , 95%  $CI$ : 0.014–0.974). Levels of IFN- $\gamma$  and IL-10 in telbivudine-treated group were higher than those in the controls ( $aRR=8.684$ , 95%  $CI$ : 1.977–38.140;  $aRR=5.330$ , 95%  $CI$ : 1.278–22.236). When the serum levels of IFN- $\gamma$  and IL-10 in neonatal peripheral blood were higher than 228.47 pg/ml and 174.05 pg/ml respectively, the infants were less likely to be non-/hypo-responsive to the hepatitis B vaccine ( $aRR=0.300$ , 95%  $CI$ : 0.105–0.857) ( $aRR=0.104$ , 95%  $CI$ : 0.030–0.354). **Conclusion** Telbivudine treatment provided for the HBsAg-positive mothers in second and third trimesters of pregnancy were less likely to develop non-/low-responsive to hepatitis B vaccine in infants since IFN- $\gamma$  and IL-10 might have played a vital role in this process.

**【Key words】** Telbivudine; Hepatitis B vaccine; Non-/hypo-response; Interferon- $\gamma$ ; Interleukin-10

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81072341, 81573212)

HBV感染是全球公共卫生问题,新生儿接种乙型肝炎(乙肝)疫苗是阻断HBV母婴传播最有效的方法<sup>[1]</sup>,但在我国HBsAg阳性母亲的婴儿中,乙肝疫苗无/弱应答率仍高达27.5%~30.2%<sup>[2-3]</sup>。替比夫定为妊娠分类B级抗病毒药物,起效快,不良反应小,研究表明孕妇在妊娠中晚期服用替比夫定不但可有效阻断HBV母婴传播<sup>[4-6]</sup>,而且可改善新生儿的细胞免疫功能<sup>[7]</sup>;同时Velu等<sup>[8]</sup>研究发现Th1/Th2型细胞因子可影响机体乙肝疫苗的免疫效果。由此推测HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定可能会通过改善新生儿体内Th1/Th2型细胞因子分泌含量进而影响乙肝疫苗免疫应答水平。而HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定对其婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响如何,国内外尚未见报道。干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白介素-10(IL-10)是重要的Th1及Th2型细胞因子,也是反映替比夫定疗效的有效指标<sup>[9]</sup>,为此本研究以检测新生儿IFN- $\gamma$ 和IL-10水平,探讨HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系,为制定该特殊人群乙肝疫苗无/弱应答防控措施提供新思路。

## 对象与方法

1. 研究对象:以2011年7月至2013年1月太原市第三人民医院产科的321对HBsAg阳性孕妇及其新生儿为研究对象,于孕妇分娩时进行问卷调查,回顾性分析HBsAg阳性孕妇妊娠中晚期替比夫定(瑞士诺华公司生产)服用情况(600 mg/片,1次/d),将其分为服药组和未服药组,孕妇开始服药时间为妊娠中晚期21~31周,所有孕妇均服药至分娩后,服药持续时间平均为12周。纳入标准:①孕期末使用过皮质激素等其他药物;②孕妇知情同意,自愿参加。排除标准:①孕期合并梅毒、丙型肝炎等其他感染;②合并妊娠期高血压等其他疾病;③妊娠结局为死胎、死产。

采集母亲分娩前肘静脉血及新生儿出生24 h内主、被动免疫前股静脉血各5 ml。按照我国“0-1-6”方案对新生儿进行10  $\mu$ g重组酵母乙型肝炎疫苗(有效期为3年)全程接种,同时在其出生24 h内注射200 IU乙肝人免疫球蛋白,对婴儿于(12 $\pm$ 1)月龄进行随访,并采集股静脉血5 ml。所有血液样本置于-80  $^{\circ}$ C冰箱保存备检。

## 2. 研究方法:

(1)血清HBV标志物及HBV DNA含量检测:采用电化学发光法(ECLIA)检测孕妇、新生儿及婴儿HBV血清学标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg)(试剂购自德国罗氏诊断有限公司)。采用荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)检测孕妇及新生儿HBV DNA载量(试剂购自中山大学达安基因股份有限公司)。据孕妇服药前HBV DNA载量水平将其分为3组:HBV DNA载量 $<10^3$ 拷贝数/ml为阴性组; $10^3$ 拷贝数/ml $\leq$ HBV DNA载量 $<10^6$ 拷贝数/ml为低载量组;HBV DNA载量 $\geq 10^6$ 拷贝数/ml为高载量组。

(2)外周血Th1/Th2型细胞因子检测:采用ELISA检测HBsAg阳性母亲新生儿血清IFN- $\gamma$ 、IL-10含量(试剂购自上海生工生物工程股份有限公司)。

3. 判定标准:①HBV宫内传播判定标准:新生儿出生24 h内,主、被动免疫前,股静脉血HBsAg阳性和/或HBV DNA $>1 \times 10^3$ 拷贝数/ml者诊断为HBV宫内传播<sup>[10]</sup>。②乙肝疫苗无/弱应答判定标准:按要求全程接种乙肝疫苗后抗-HBs达不到保护水平( $<10$  mIU/ml)或抗体水平较低(10~100 mIU/ml)为无/弱应答, $\geq 100$  mIU/ml为强应答<sup>[11]</sup>。

4. 统计学分析:数据清理采用SAS 9.2软件,SPSS 20.0软件进行分析。利用 $\bar{x} \pm s$ 描述服从正态分布的资料; $M$ 值( $IQR$ )描述呈偏态分布的资料。定量资料组间比较采用 $t$ 检验和秩和检验;定性资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验;多因素分析采用非条件logistic

回归方法,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况: 321 例 HBsAg 阳性孕妇平均年龄 (27.28 ± 4.33) 岁。其中服药组 41 例, 未服药组 280 例, 两组孕妇在新生儿孕周、身长、体重方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。321 例新生儿参加随访 239 例, 随访比例为 74.45%, 随访与失访婴儿在出生时孕周、身长、体重及母亲妊娠中晚期是否服用替比夫定的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 1 服药组和未服药组基本情况比较

组别	例数	M 值(IQR)		
		新生儿孕周(w)	新生儿身长(cm)	新生儿体重(g)
服药组	41	39(2)	50(1)	3 400(600)
未服药组	280	39(2)	50(2)	3 350(588)
Z 值		-0.393	-0.138	-1.169
P 值		0.694	0.891	0.242

表 2 随访婴儿和失访婴儿基本情况比较

组别	例数	母亲服药 例数(率, %)	M 值(IQR)		体重 (g, $\bar{x} \pm s$ )
			孕周(w)	身长(cm)	
随访婴儿	239	33(13.81)	39(2)	50(1)	3 372.93 ± 26.99
失访婴儿	82	8(9.76)	39(2)	50(2)	3 375.61 ± 46.99
$\chi^2/Z/t$ 值		0.899	-0.451	-0.296	0.050
P 值		0.343	0.652	0.767	0.960

2. HBsAg 阳性母亲服用替比夫定对婴儿乙肝疫苗无/弱应答的影响:

(1) 婴儿乙肝疫苗无/弱应答的单因素分析: 于婴儿 (12 ± 1) 月龄随访, 乙肝疫苗免疫强应答者 196 例, 无/弱应答者 43 例, 无/弱应答率为 17.99%。单因素分析发现, 母亲妊娠中晚期是否服用替比夫定、母亲 HBV DNA 载量及 HBeAg 状态在乙肝疫苗强应答组和无/弱应答组的分布差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而其他方面未见差异有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

(2) HBsAg 阳性母亲服用替比夫定对婴儿乙肝疫苗无/弱应答的影响: 以婴儿乙肝疫苗免疫应答情况为因变量, 采用非条件 logistic 回归方法进行多因素分析, 调整混杂因素后, 结果显示母亲妊娠中晚期服用替比夫定是婴儿乙肝疫苗无/弱应答的保护因素 ( $RR = 0.119, 95\% CI: 0.014 \sim 0.974$ ), 见表 4。

3. HBsAg 阳性母亲服药情况与新生儿外周血 Th1、Th2 型细胞因子 (IFN- $\gamma$ 、IL-10) 的关系: 分别以新生儿 IFN- $\gamma$ 、IL-10 含量为因变量, 以 M 值为界, 分为高含量组 (IFN- $\gamma \geq 228.47$  pg/ml、IL-10  $\geq$

表 3 婴儿乙肝疫苗无/弱应答的单因素分析

因 素	无/弱应答 (n=43)	强应答 (n=196)	$\chi^2$ 值	P 值
母亲服药			5.808	0.016
是	1(2.33)	32(16.33)		
否	42(97.67)	164(83.67)		
母亲 HBV DNA 载量 (拷贝数/ml) <sup>a</sup>			5.153	0.023 <sup>b</sup>
<10 <sup>3</sup>	28(66.67)	90(46.88)		
10 <sup>3</sup> ~	6(14.28)	38(19.79)		
10 <sup>6</sup> ~	8(19.05)	64(33.33)		
母亲 HBeAg			3.912	0.048
阳性	15(34.88)	101(51.53)		
阴性	28(65.12)	95(48.47)		
HBV 宫内感染 <sup>c</sup>			-	1.000 <sup>d</sup>
是	5(11.63)	22(11.28)		
否	38(88.37)	173(88.72)		
孕周 <sup>e</sup>			0.854	0.792 <sup>d</sup>
<37	2(4.76)	16(8.16)		
37 ~	40(95.24)	179(91.33)		
>41	0(0.00)	1(0.51)		
分娩方式 <sup>f</sup>			1.944	0.163
自然分娩	24(55.81)	86(44.10)		
剖宫产	19(44.19)	109(55.90)		
性别 <sup>g</sup>			0.723	0.395
男	26(60.47)	104(53.33)		
女	17(39.53)	91(46.67)		
出生体重(g)			0.329	0.861 <sup>d</sup>
<2 500	0(0.00)	2(1.02)		
2 500 ~	39(90.70)	171(87.25)		
>3 999	4(9.30)	23(11.73)		
母乳喂养			0.562	0.453
是	11(25.58)	40(20.41)		
否	32(74.42)	156(79.59)		
出生第一年患感染性疾病			0.201	0.654
是	8(18.60)	31(15.82)		
否	35(81.40)	165(84.18)		

注: 括号外、内数据分别为例数、构成比(%); <sup>a</sup>有 5 个缺失值; <sup>b</sup>采用趋势  $\chi^2$  检验; <sup>c</sup>采用 Fisher 确切概率法计算; <sup>d</sup>均有 1 个缺失值

174.05 pg/ml) 与低含量组 (IFN- $\gamma < 228.47$  pg/ml、IL-10 < 174.05 pg/ml), 调整混杂因素后, 结果显示母亲妊娠中晚期服用替比夫定是新生儿血清 IFN- $\gamma$ 、IL-10 高含量的危险因素 ( $RR = 8.684, 95\% CI: 1.977 \sim 38.140$ )、( $RR = 5.330, 95\% CI: 1.278 \sim 22.236$ ), 见表 5、6。

4. HBsAg 阳性母亲新生儿外周血 Th1、Th2 型细胞因子 (IFN- $\gamma$ 、IL-10) 与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系: 以婴儿乙肝疫苗免疫应答情况为因变量, 调

表 4 HBsAg 阳性母亲服用替比夫定对婴儿乙肝疫苗无/弱应答的影响

母亲服药	无/弱应答 <sup>a</sup>	强应答 <sup>a</sup>	RR 值(95%CI)	aRR 值(95%CI) <sup>b</sup>
否	42(20.39)	164(79.61)	1.000	1.000
是	1(3.03)	32(96.97)	0.122(0.016 ~ 0.919)	0.119(0.014 ~ 0.974)

注: <sup>a</sup>括号外、内数据分别为例数、构成比(%); <sup>b</sup>调整因素包括母亲 HBV DNA 载量、母亲 HBeAg

整混杂因素后,结果显示新生儿血清IFN- $\gamma$ 、IL-10高含量是婴儿乙型肝炎疫苗免疫无/弱应答的保护因素(aRR = 0.300, 95% CI: 0.105 ~ 0.857; aRR = 0.104, 95% CI: 0.030 ~ 0.354),见表7。

讨 论

我国HBsAg阳性母亲婴儿乙肝疫苗免疫无/弱应答率较高,提高乙肝疫苗免疫应答成功率,降低其HBV易感性显得尤为重要。本研究中239例HBsAg阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答率为17.99%,高于我国一般人群的5%~10%,但低于国内其他相关研究的27.5%~30.2%<sup>[2-3]</sup>。本研究婴儿失访率为25.55%,可能是由于太原市第三人民医院是山西省唯一一家指定收治乙肝患者的三级甲等医院,且研究现场所限,地处偏远的研究对象依从性可能相对较差,失访者可能较多,加之随访者为HBsAg阳性母亲婴儿,可能也存在婴儿自身免疫力相对较差,而不便继续参加研究,故失访率较高。对随访婴儿与失访婴儿的基本情况做了齐同性检验后发现随访者与失访者在母亲妊娠中晚期是否服用替比夫定等方面基本均衡可比,两者的基线特征基本相似,因而两者出现不同乙肝疫苗无/弱应答发病率

的可能性较小,失访对研究结果造成的影响并不大。

替比夫定是近年来广泛应用于临床的抗病毒核苷类似物,为美国食品药品监督管理局(FDA)规定的妊娠分类B级药物。本研究中服用替比夫定组41例,未服用组281例,两组人数差别较大。由于此次研究是对孕妇孕期替比夫定服用情况进行回顾性分析,而孕妇服用替比夫定具有一定的服药指征:一般是在病毒载量较高或者肝功能异常时进行服用,但此次研究所纳入的孕妇具有此指征的并不多,所以两组人数差别较大。对两组的基本情况做了齐同性检验后发现服药组和未服药组在新生儿孕周等方面均具有均衡可比性,提示两组人数虽然差别较大,但对本次的研究结果并不会造成相应的影响。研究表明替比夫定具有一定的免疫调节作用<sup>[12-13]</sup>,有研究发现乙肝高病毒载量孕妇妊娠晚期服用替比夫定可通过调节新生儿炎症因子的含量来改善新生儿的免疫功能<sup>[7]</sup>;本研究发现HBsAg阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定是婴儿发生乙肝疫苗无/弱应答风险的保护因素,提示替比夫定可通过胎盘屏障进入胎儿体内,通过一定的免疫机制增强了乙肝疫苗免疫效果,降低了婴儿乙肝疫苗无/弱应答发生风险。

研究表明T细胞免疫反应弱被认为是HBV持续复制的主要原因之一<sup>[14-16]</sup>,Th1/Th2型细胞因子分泌水平改变,是接种乙肝疫苗后发生无/弱应答的重要原因<sup>[8]</sup>。IFN- $\gamma$ 由Th1细胞产生,是一种具有多种生物学功能的细胞因子,可促进NK细胞和单核巨噬细胞对感染病毒靶细胞的吞噬作用,有利于病毒的清除并能促进B细胞的成熟、分化产生IgG2a抗体等;IL-10由Th2细胞产生,是抗炎性细胞因子,可促进B细胞增殖、分化并产生抗体,对炎症反应具有限制、终止效应<sup>[17]</sup>。Wu等<sup>[18]</sup>研究发现HBV诱导小鼠经替比夫定治疗后,血清IFN- $\gamma$ 含量显著升高;Zheng等<sup>[19]</sup>研究发现慢性乙肝患者经替比夫定治疗后其含量也开始上升;而对于HBeAg阳性慢性乙肝患者也是同样的研究结果<sup>[20]</sup>,但以上均未关注HBsAg阳性母亲经替比夫定治疗后其新生儿的IFN- $\gamma$ 水平变化;徐纯香等<sup>[7]</sup>研究表明高病毒载量孕妇服用替比夫定可使新生儿IL-10含量升高;本研究发现HBsAg阳性母亲服用替比夫定者

表5 HBsAg阳性母亲服用替比夫定与新生儿Th1型细胞因子的关系

母亲服药	新生儿IFN- $\gamma$ <sup>a</sup>		RR值(95%CI)	aRR值(95%CI) <sup>b</sup>
	高含量组	低含量组		
否	32(43.84)	41(56.16)	1.000	1.000
是	13(81.25)	3(18.75)	5.552(1.457 ~ 21.157)	8.684(1.977 ~ 38.140)

注: <sup>a</sup>括号外、内数据分别为例数、构成比(%); <sup>b</sup>调整因素包括母亲HBV DNA载量、母亲HBeAg

表6 HBsAg阳性母亲服用替比夫定与新生儿Th2型细胞因子的关系

母亲服药	新生儿IL-10 <sup>a</sup>		RR值(95%CI)	aRR值(95%CI) <sup>b</sup>
	高含量组	低含量组		
否	33(45.21)	40(54.79)	1.000	1.000
是	13(81.25)	3(18.75)	5.253(1.379 ~ 20.006)	5.330(1.278 ~ 22.236)

注: <sup>a</sup>括号外、内分别为例数、构成比(%); <sup>b</sup>调整因素包括母亲HBV DNA载量、母亲HBeAg

表7 HBsAg阳性母亲新生儿Th1、Th2型细胞因子与乙肝疫苗无/弱应答的关系

新生儿细胞因子水平(pg/ml)	无/弱应答 <sup>a</sup> 强应答 <sup>a</sup>		RR值(95%CI)	aRR值(95%CI) <sup>b</sup>
	无/弱应答 <sup>a</sup>	强应答 <sup>a</sup>		
IFN- $\gamma$				
低含量组	16(39.02)	25(60.98)	1.000	1.000
高含量组	8(18.60)	35(81.40)	0.357(0.132 ~ 0.963)	0.300(0.105 ~ 0.857)
IL-10				
低含量组	19(47.50)	21(52.50)	1.000	1.000
高含量组	5(11.36)	39(88.64)	0.142(0.046 ~ 0.434)	0.104(0.030 ~ 0.354)

注: <sup>a</sup>括号外、内数据分别为例数、构成比(%); <sup>b</sup>调整因素包括母亲HBV DNA载量、母亲HBeAg

新生儿 IFN- $\gamma$  及 IL-10 发生高含量的可能性均大,提示 HBsAg 阳性母亲在妊娠中晚期服用替比夫定后,其可能通过胎盘进入新生儿体内,通过促进新生儿 Th1/Th2 细胞的发育,使外周血 Th1/Th2 型细胞因子水平上升,进而通过调节 NK 细胞等淋巴细胞的活化和增殖以提升新生儿免疫反应。

Th1/Th2 型细胞因子分泌水平的改变可能会影响乙肝疫苗免疫应答水平, Velu 等<sup>[8]</sup>通过体外实验发现健康成年人 PBMC 受 HBsAg 刺激后, IFN- $\gamma$  和 IL-10 在无应答组缺失;王婷等<sup>[21]</sup>研究发现 HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗免疫无/弱应答可能与其新生儿期外周血 IL-10 水平低下有关;本研究发现 HBsAg 阳性母亲新生儿血清 IFN- $\gamma$  和 IL-10 高含量组发生乙肝疫苗无/弱应答的风险均较小,提示新生儿外周血 IFN- $\gamma$  及 IL-10 分泌水平下降是发生乙肝疫苗无/弱应答的危险因素,适当提高 IFN- $\gamma$  可促进 NK 细胞等对新生儿 HBV 感染细胞的吞噬作用,促进 HBV 的清除,同时辅助机体产生更多的有调理作用的抗体(如 IgG2a),导致总抗体水平上升;适当提高 IL-10 分泌水平,可刺激 B 细胞增殖分化,诱导体液免疫,产生 IgG 等相应抗体,乙肝疫苗免疫应答水平提升。

综上所述, HBsAg 阳性母亲妊娠中晚期服用替比夫定可能会提高新生儿血清 IFN- $\gamma$  及 IL-10 含量,进而通过增加相应抗体的分泌水平以降低婴儿乙肝疫苗无/弱应答的发生;而对于未服用替比夫定者新生儿可给予一定的免疫调节,建议以适量的 IFN- $\gamma$  和 IL-10 细胞因子作为乙肝疫苗佐剂,可能对提高 HBsAg 阳性母亲婴儿免疫应答能力具有积极作用。本研究通过双向性队列研究对可能的混杂因素进行了控制,还有待采用实验性研究进一步论证。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (12): 2212-2219. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116.
- [2] 王彩云. HBsAg 阳性母亲其婴幼儿联合阻断后无/低应答状态及加强免疫效果[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(33): 115-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.33.076.
- [3] Wang CY. HBsAg positive mothers with no/low response and enhanced immune response after combined blockade of infants [J]. *Chin Contin Med Educat*, 2015, 7(33): 115-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.33.076.
- [4] 王静, 冯玉岭, 刘明晖, 等. HBsAg 阳性母亲所生婴儿联合免疫后乙型肝炎表面抗体的动态变化[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(8): 580-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.005.
- [5] Wang J, Feng YL, Liu MH, et al. Combined immunoprophylaxis induces changes in anti-hepatitis B surface protein titer in infants born to mothers with positivity for hepatitis B surface antigen [J]. *Chin J Hepatol*, 2013, 21(8): 580-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.005.

- [6] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (9): 754-762. DOI: 10.1111/jvh.12379.
- [7] Pan CQ, Lee HM. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy [J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33 (2): 138-146. DOI: 10.1055/s-0033-1345718.
- [8] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1215-1221. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
- [9] 徐纯香, 梁慧丽, 任景芳, 等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播对孕妇、脐带以及新生儿血清白介素-17A、-10、-6 的影响[J]. *中国基层医药*, 2015, 22(5): 702-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.05.021.
- [10] Xu CX, Liang HL, Ren JF, et al. The effects of Telbivudine for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection from pregnant women to newborn on the expression of IL-17A, IL-10, IL-6 in the maternal plasma, neonatal plasma [J]. *Chin J Prim Med Pharm*, 2015, 22 (5): 702-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.05.021.
- [11] Velu V, Saravanan S, Nandakumar S, et al. Relationship between T-lymphocyte cytokine levels and sero-response to hepatitis B vaccines [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (22): 3534-3540. DOI: 10.3748/wjg.14.3534.
- [12] Meng N, Gao X, Yan W, et al. Efficacy of telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B and liver cirrhosis and its effect on immunological responses [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2015, 35(2): 230-234. DOI: 10.1007/s11596-015-1416-3.
- [13] Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (21): 3215-3217. DOI: 10.3748/wjg.v10.i21.3215.
- [14] Bracciale L, Fabbiani M, Sansoni A, et al. Impact of hepatitis B vaccination in children born to HBsAg-positive mothers: a 20-year retrospective study [J]. *Infection*, 2009, 37 (4): 340-343. DOI: 10.1007/s15010-008-8252-3.
- [15] Ma L, Cai YJ, Yu L, et al. Treatment with telbivudine positively regulates antiviral immune profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (3): 1304-1311. DOI: 10.1128/AAC.02181-12.
- [16] Wang GQ, Ding YP, Dong YH. Telbivudine treatment is associated with high hepatitis B e antigen seroconversion and immune modulatory effects in chronic hepatitis B patients [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20 Suppl 1: 9-17. DOI: 10.1111/jvh.12059.
- [17] Cooksley H, Chokshi S, Maayan Y, et al. Hepatitis B virus e antigen loss during adefovir dipivoxil therapy is associated with enhanced virus-specific CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T-cell reactivity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(1): 312-320. DOI: 10.1128/AAC.00467-07.
- [18] Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5 (3): 215-229. DOI: 10.1038/nri1573.
- [19] Boni C, Penna A, Ogg GS, et al. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy [J]. *Hepatology*, 2001, 33(4): 963-971. DOI: 10.1053/jhep.2001.23045.
- [20] Li XF, Liu X, Tian L, et al. Cytokine-mediated immunopathogenesis of hepatitis B virus infections [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50 (1): 41-54. DOI: 10.1007/s12016-014-8465-4.
- [21] Wu ZG, Yan WM, Guo W, et al. Telbivudine preserves T-helper 1 cytokine production and downregulates programmed death ligand 1 in a mouse model of viral hepatitis [J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(1): 24-33. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01268.x.
- [22] Zheng YH, Huang ZM, Chen XH, et al. Effects of Telbivudine treatment on the circulating CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T-cell subpopulations in chronic hepatitis B patients [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 789859. DOI: 10.1155/2012/789859.
- [23] Shi TD, Zhang JM, Wang XF, et al. Effects of antiviral therapy with Telbivudine on peripheral iNKT cells in HBeAg (+) chronic hepatitis B patients [J]. *Clin Exp Med*, 2012, 12 (2): 105-113. DOI: 10.1007/s10238-011-0151-8.
- [24] 王婷, 高怡, 温海秀, 等. HBsAg 阳性母亲新生儿外周血 IL-10 和 IL-12 水平与乙型肝炎疫苗免疫应答的关系[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(8): 765-768, 786. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbz.2015.08.003.
- [25] Wang T, Gao Y, Wen HX, et al. Relationship between IL-10 and IL-12 levels in neonatal peripheral blood and responsiveness to hepatitis B vaccine of infants born to HBsAg positive mothers [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2015, 19(8): 765-768, 786. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbz.2015.08.003.

(收稿日期: 2016-08-03)

(本文编辑: 张林东)