

HBsAg 阳性母亲所生婴儿乙型肝炎疫苗无/弱应答的影响因素研究

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

030001 太原,山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室(王斌、许喜喜、温海秀、郝海昀、杨志清、史晓红、付振东、王雪飞、张芳、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.0254-6450.2017.07.013

【摘要】 **目的** 探讨HBsAg阳性母亲所生婴儿乙型肝炎(乙肝)疫苗无/弱应答的影响因素。**方法** 收集2011年7月至2013年1月在太原市第三人民医院妇产科分娩的HBsAg阳性母亲及其新生儿286对,按我国0-1-6月免疫接种程序对新生儿进行乙肝疫苗接种并随访至12月龄。检测母亲、新生儿及婴儿外周血HBV血清标志物及HBV DNA;探讨HBsAg阳性母亲所生婴儿乙肝疫苗无/弱应答的影响因素。**结果** 286例婴儿中,乙肝疫苗无/弱应答率为18.53%(53/286)。非条件logistic回归显示,母亲HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml时其婴儿发生乙肝疫苗无弱应答的风险是HBV DNA阴性的2.592倍($OR=2.592, 95\%CI: 1.121 \sim 5.996$);分娩方式为阴道产时其婴儿发生乙肝疫苗无/弱应答的风险是剖宫产的1.932倍($OR=1.932, 95\%CI: 1.021 \sim 3.654$)。二者既不存在相乘交互作用($OR=1.055, 95\%CI: 0.209 \sim 5.321$),也不存在相加交互作用($RERI=1.617, 95\%CI: -4.038 \sim 7.272; AP=0.364, 95\%CI: -0.527 \sim 1.225; SI=1.195, 95\%CI: 0.270 \sim 13.135$)。将母亲HBV DNA分组后,剖宫产与阴道产对婴儿发生乙肝疫苗无/弱应答之间差异无统计学意义。**结论** HBsAg阳性母亲HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml时,其婴儿易发生乙肝疫苗无/弱应答。

【关键词】 乙型肝炎疫苗; 婴儿; 无/弱应答

基金项目:国家自然科学基金(81072341, 81573212)

Influencing factors for non/low-response to hepatitis-B vaccine in infants of HBsAg positive mothers

Wang Bin, Xu Xixi, Wen Haixiu, Hao Haiyun, Yang Zhiqing, Shi Xiaohong, Fu Zhendong, Wang Xuefei, Zhang Fang, Wang Bo, Wang Suping

Department of Epidemiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Wang B, Xu XX, Wen HX, Hao HY, Yang ZQ, Shi XH, Fu ZD, Wang XF, Zhang F, Wang SP); The Third People's Hospital of Taiyuan, Taiyuan 030001, China (Wang B)

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

【Abstract】 **Objective** To investigate the influencing factors for non/low-response to hepatitis B vaccine in infants of HBsAg-positive mothers. **Methods** A total of 286 HBsAg-positive pregnant women and their infants were recruited from the Third People's Hospital of Taiyuan during July 2011 to January 2013. The infants were immunized with hepatitis B vaccine according to the 0-1-6 month vaccination schedule and followed up for 12 months. The serum HBV DNA level of mothers, neonates and infants were detected by electro chemiluminescence immunoassay kits and fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Results** Among 286 infants, the rate of non/low-response to hepatitis B vaccine was 18.53% (53/286). Non-conditional logistic regression analysis indicated that the mother's HBV DNA level $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml ($OR=2.592, 95\%CI: 1.121-5.996$) and natural birth ($OR=1.932, 95\%CI: 1.021-3.654$) were the risk factors for non/low-response to hepatitis B vaccine, the risks were 2.592 times and 1.932 times higher compared with the infants whose mothers were HBV DNA negative and the infants whose mothers had cesarean delivery. There was no multiplicative or additive interaction between high HBV DNA load and natural birth ($OR=1.055, 95\%CI: 0.209-5.321$), ($RERI=1.617, 95\%CI: -4.038-7.272; AP=0.364, 95\%CI: -0.527-1.225; SI=1.195, 95\%CI: 0.270-13.135$).

After stratified analysis of mother's HBV DNA level, delivery mode of mothers was not associated with non/low-response of their infants. **Conclusion** The mother's load of HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml might be the factor for non/low-response to hepatitis B vaccine in infants of HBsAg positive mothers.

【Key words】 Hepatitis B vaccines; Infant; Non/low response

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

WHO 估计全球约有 2.57 亿 HBV 慢性感染者, 每年约有 88.7 万人死于 HBV 感染^[1]。我国是 HBV 感染的中度流行区, 母婴传播是 HBV 感染率居高不下的主要原因^[2]。我国 HBsAg 阳性母亲婴儿乙型肝炎(乙肝)疫苗无/弱应答率为 22.4% ~ 30.2%, 远高于我国一般人群婴儿(乙肝)疫苗无/弱应答率(5% ~ 10%)^[3-6]。引起免疫失败的原因众多而复杂, 其机制尚不清楚。本文通过对 2011 年 7 月至 2013 年 1 月在太原市第三人民医院分娩的 HBsAg 阳性母亲及其婴儿进行调查, 旨在了解影响 HBsAg 阳性母亲所生婴儿乙肝疫苗无/弱应答的因素, 为乙肝疫苗无/弱应答防治的研究提供一定的理论依据。

对象与方法

1. 研究对象: 2011 年 7 月至 2013 年 1 月在山西省太原市第三人民医院分娩的 HBsAg 阳性母亲及其新生儿 286 对为研究对象, 母亲无其他妊娠合并症及并发症。采集母亲分娩前肘静脉血及新生儿出生后 24 h 内, 主、被动免疫前股静脉血各 3 ml, 保存备检。

按照 0-1-6 月免疫接种方案对新生儿进行乙肝疫苗接种, 并在出生 24 h 内注射 200 IU 乙肝高效价免疫球蛋白(HBIG)。并在 12 月龄(婴儿)进行随访。采集婴儿的股静脉血 3 ml, 保存备检。

2. 检测方法: 使用 HBV 血清学标志物试剂盒(德国罗氏诊断有限公司), 采用电化学发光法(electro chemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测母亲、新生儿、婴儿血清中 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc。使用荧光定量 PCR 试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司, 仪器为 PE5700 基因扩增), 采用荧光定量聚合酶链反应(fluorescence quantitative polymerase chain reaction, FQ-PCR)检测母亲、新生儿、婴儿外周血中 HBV DNA 载量。

3. 判定和分组标准: 新生儿出生 24 h 内, 主、被动免疫前, 股静脉血 HBsAg 阳性(和) HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$ copies/ml 则诊断为 HBV 宫内传播^[7]。HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$ copies/ml 判断为 HBV DNA 阳性, 否则判断为 HBV DNA 阴性。接种乙肝疫苗 12 个月, 抗-HBs < 100 mIU/ml 为无/弱应答; 抗-HBs \geq

100 mIU/ml 为强应答^[8]。阴性组: HBV DNA < 1×10^3 copies/ml; 低载量组: HBV DNA 为 $1 \times 10^3 \sim 9\,999$ copies/ml; 中载量组: HBV DNA 为 $1 \times 10^4 \sim 9\,999\,999$ copies/ml; 高载量组: HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml。阴性组、低载量组、中载量组统称为非高载量组。

4. 统计学分析: 采用 EpiData 3.1 软件录入数据、SPSS 22.0 软件统计学分析。采用前瞻性队列研究的方法, 探讨影响 HBsAg 阳性母亲所生婴儿乙肝疫苗无/弱应答的因素。定性资料采用 χ^2 检验, 多因素分析采用非条件 logistic 回归分析。相乘交互作用将主效应变量和交互变量同时放入 logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相加交互作用通过 logistic 回归分析及 Andersson^[9] 编制的 Excel 软件, 计算超额相对危险度(RERI)、交互作用归因比(AP)和交互作用指数(SI), 若 RERI 和 AP 的 95%CI 包含 0, SI 的 95%CI 包含 1 时, 认为两因素无相加交互作用。

结果

1. 一般情况: 286 例 HBsAg 阳性母亲中, 年龄为 18 ~ 49 岁, 平均年龄为 (27.7 ± 4.3) 岁。HBV DNA 阳性者 135 例, HBV DNA 阳性率为 47.20% (135/286)。在随访的婴儿中, 53 例发生乙肝疫苗无/弱应答, 乙肝疫苗无/弱应答率为 18.53% (53/286), 强应答率为 81.47% (233/286)。

2. HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答的单因素分析: 分析发现母亲 HBV DNA 及 HBV DNA 载量、分娩方式与婴儿乙肝疫苗无/弱应答有关。未发现母亲年龄、母亲 HBeAg、母亲是否为初产、婴儿性别、婴儿患有感染性疾病、喂养方式与婴儿乙肝疫苗无/弱应答相关(表 1)。

3. HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答的多因素分析: 以 HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答为因变量, 以单因素分析中有统计学意义的变量及可能影响的因素引入非条件 logistic 回归模型, 选入标准 $\alpha = 0.05$, 剔除标准 $\alpha = 0.1$ 。结果显示, 当母亲 HBV DNA 阳性时, 其婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的风险是 HBV DNA 阴性母亲的 2.477 倍 ($OR = 2.477, 95\%CI: 1.264 \sim 4.853$); 分娩方式为阴

表1 HBsAg阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答的单因素分析

分 组	乙肝疫苗无/弱应答		χ^2 值	P值
	是	否		
母亲年龄组(岁)			0.309	0.857 ^a
<24	13	55		
24~	26	108		
30~	13	66		
母亲HBV DNA			5.974	0.015
阴性	36	115		
阳性	17	118		
母亲HBV DNA分组			5.981	0.028 ^a
阴性组	36	115		
低载量组	4	27		
中载量组	4	29		
高载量组	9	62		
母亲HBeAg			2.780	0.095
阴性	34	120		
阳性	19	113		
分娩方式			4.852	0.028
阴道产	31	97		
剖宫产	22	135		
母亲为初产			0.320	0.858
是	44	191		
否	9	42		
HBV宫内传播			2.287	0.130
是	9	23		
否	43	208		
婴儿性别			1.006	0.316
男	31	118		
女	22	114		
婴儿患有感染性疾病			2.506	0.113
是	13	36		
否	40	197		
母乳喂养			1.004	0.316
是	34	165		
否	18	63		

注：^a采用 χ^2 趋势检验；阴性组：HBV DNA $<1 \times 10^3$ copies/ml；低载量组：HBV DNA 为 $1 \times 10^3 \sim 9\ 999$ copies/ml；中载量组：HBV DNA 为 $1 \times 10^4 \sim 9\ 999\ 999$ copies/ml；高载量组：HBV DNA 载量 $\geq 10^7$ copies/ml

道产时，婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的风险是剖宫产的 1.919 倍 ($OR=1.919, 95\% CI: 1.018 \sim 3.618$)(表2)。

4. HBsAg 阳性母亲不同HBV DNA 载量时对其婴儿发生乙肝疫苗无/弱应答的影响：将HBsAg 阳性

表2 HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答的多因素分析

变量	β 值	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI) ^a
母亲HBV DNA 阳性	0.907	0.343	6.983	0.008	2.477(1.264 ~ 4.853)
阴道产 ^b	0.652	0.324	4.055	0.044	1.919(1.018 ~ 3.618)
母亲HBV DNA 高载量组	0.953	0.428	4.957	0.026	2.592(1.121 ~ 5.996)
阴道产 ^c	0.658	0.325	4.101	0.043	1.932(1.021 ~ 3.654)

注：^a调整因素包括母亲HBeAg、HBV宫内传播、新生儿出生体重、婴儿患有感染性疾病；^b以HBV DNA 阴、阳性分层纳入多因素分析结果；^c以HBV DNA 载量分层纳入多因素分析结果

母亲HBV DNA 按其载量进行分组(表1)。以HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答为因变量，以分娩方式等引入非条件logistic 回归模型，选入标准 $\alpha = 0.05$ ，剔除标准 $\alpha = 0.1$ 。发现当母亲HBV DNA 载量 $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml 时，其婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的风险是HBV DNA 阴性母亲的 2.592 倍 ($OR=2.592, 95\% CI: 1.121 \sim 5.996$)，分娩方式为阴道产时，婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的风险是剖宫产的 1.932 倍 ($OR=1.932, 95\% CI: 1.021 \sim 3.654$)(表2)。

5. HBsAg 母亲HBV DNA 高载量及分娩方式对婴儿乙肝疫苗无/弱应答的交互作用分析：以母亲HBV DNA 非高载量组 ($<10^7$ copies/ml) 和剖宫产为参照，探讨其与婴儿乙肝疫苗无/弱应答之间是否存在交互作用。结果显示，二者之间既不存在相乘交互作用 ($OR=1.055, 95\% CI: 0.209 \sim 5.321$)，也不存在相加交互作用 ($RERI=1.617, 95\% CI: -4.038 \sim 7.272; AP=0.364, 95\% CI: -0.527 \sim 1.225; SI=1.195, 95\% CI: 0.270 \sim 13.135$)(表3)。

6. 不同HBsAg 阳性母亲HBV DNA 状态时分娩方式对其婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的影响：将母亲HBV DNA 分为非高载量(HBV DNA 阴性组、低中载量组)、高载量组，分别分析母亲分娩方式与其婴儿发生乙肝疫苗无/弱应答的关系。调整混杂因素后发现，分娩方式对其婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的影响消失(表4)。

讨 论

HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答是我国HBsAg 高阳性率的主要原因，且出生第一年感染HBV 的婴儿约 80% ~ 90% 转为慢性感染^[10]，使得这一特殊人群成为我国HBV 慢性感染者积累的主要原因。本研究中，286 例HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答率为 18.53%，高于我国一般人群婴儿乙肝疫苗无/弱应答率的 5% ~ 10%，这可能是由于这些婴儿在生命早期长期处于母亲HBV 感染的高危环境中，使其自身免疫功能不同于一般人群所致。本研究婴儿乙肝疫苗无/弱应答率低于我国一般HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答率 22.4% ~ 30.2%^[3-6]，一方面由于本研究样本为 3 年连续性样本，且来源于太原市传染病院，可在一定程度上反映该地区HBsAg 阳性母亲所生婴儿乙肝疫苗的免疫应答水平，另一方面这可能与所选研究对象

表 3 母亲 HBV DNA 高载量和分娩方式对其婴儿乙肝疫苗无/弱应答影响的交互作用

母亲 HBV DNA 分组	分娩方式	乙肝疫苗无/弱应答		OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI) ^c
		是	否		
非高载量组	剖宫产 ^a	20	48	1.000	1.000
	阴道产	16	67	1.745(0.820 ~ 3.711)	1.844(0.853 ~ 3.988)
高载量组	剖宫产	6	30	2.547(0.692 ~ 9.375)	2.332(0.624 ~ 8.715)
	阴道产 ^b	3	32	3.439(1.407 ~ 8.406)	5.000(1.871 ~ 13.358)
交互作用		相乘模型		OR=1.055(95%CI: 0.209 ~ 5.321), P>0.05	
		相加模型		RERI=1.617(95%CI: -4.038 ~ 7.272), P>0.05 AP=0.364(95%CI: -0.527 ~ 1.255), P>0.05 SI=1.195(95%CI: 0.270 ~ 13.135), P>0.05	

注: ^a为分析相加交互作用中参照组; ^b为分析相加交互作用中联合作用组; ^c调整因素包括母亲 HBeAg、HBV 宫内传播、新生儿出生体重、婴儿患有感染性疾病

表 4 不同 HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 状态时分娩方式对其婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的 logistic 回归分析

母亲 HBV DNA 分组	分娩方式	OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI) ^a
非高载量组	剖宫产	1.000	1.000
	阴道产	1.745(0.820 ~ 3.711)	1.808(0.831 ~ 3.935)
高载量组	剖宫产	1.000	1.000
	阴道产	2.133(0.489 ~ 9.303)	1.113(0.199 ~ 6.239)

注: ^a调整因素包括母亲 HBeAg、HBV 宫内传播、新生儿出生体重、婴儿患有感染性疾病

自身免疫功能的差异等原因有关。

近来有研究发现,当母亲 HBV DNA 载量 $\geq 10^8$ copies/ml 时其婴儿免疫失败率显著增加^[11]。张艳丽等^[12]发现母亲血清 HBV DNA 高载量是其婴儿乙肝疫苗免疫失败的重要原因。其原因可能是在妊娠早期,母亲高载量 HBV DNA 在胎盘屏障形成前通过胎盘直接感染胎儿,胎盘屏障形成后,母体的全身毒血症过程可造成胎盘炎症反应,使胎儿免疫功能受到影响^[13]。那么,婴儿是否会在母亲阴道分娩过程中接触母亲高载量 HBV DNA 进而引起乙肝疫苗免疫失败呢?这是本研究的重点和意义。

多因素分析结果显示,HBsAg 阳性母亲 HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml、阴道产是婴儿发生乙肝疫苗无/弱应答的危险因素。但二者之间并无交互作用,由此推断,HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 高载量和阴道产之间可能不存在相互作用来影响婴儿乙肝疫苗的免疫应答效果。

进一步对母亲 HBV DNA 分组分析后发现,剖宫产并不能降低婴儿乙肝疫苗无/弱应答的风险。因而可推断,在经阴道分娩时,胎儿虽较易吞咽或因皮肤破损接触含有母亲 HBV 的血液、羊水、阴道分泌物,但可能未影响婴儿乙肝疫苗免疫应答水平。这也提示母亲 HBV DNA 是影响 HBsAg 阳性母亲所生婴儿乙肝疫苗免疫失败机制的一个重要因素,有

必要深入研究母亲 HBV DNA 对其新生儿及婴儿细胞免疫及体液免疫(Th1/Th2 型细胞因子)的具体影响。

本研究未发现婴儿性别、喂养方式与婴儿乙肝疫苗无/弱应答相关,与以往研究一致^[14-16]。但有研究表明母乳喂养有助于提高婴儿抗-HBs 的抗体几何平均滴度水平^[17],且母乳中含有丰富的营养成分和多种免疫物质,通过

母乳喂养可增强婴儿自身的免疫功能,因而提倡母乳喂养。

综上所述,HBsAg 阳性母亲 HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ copies/ml 时,其婴儿易发生乙肝疫苗无/弱应答。剖宫产并不能降低 HBsAg 阳性母亲所产婴儿乙肝疫苗无/弱应答的风险。这为降低 HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答率提供一定的理论依据。由于发生乙肝疫苗无/弱应答的婴儿只有 53 例,本研究有一定局限性。影响 HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗免疫应答的因素还有待继续收集资料,反复论证,且有必要进行深入研究 HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 高载量对其婴儿免疫功能的影响机制。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet 2015 [EB/OL]. (2016-10-01) [2016-11-01]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [2] Wang JS, Chen H, Zhu QR, et al. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23): 3582-3585. DOI: 10.3748/WJG.v11.i23.3582.
- [3] 唐洁,许联红,陈洁,等.新生儿免疫预防乙型肝炎病毒母婴传播的效果及传播易患因素分析[J].中国妇幼保健,2014,29(21): 3427-3430. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.21.24. Tang J, Xu LH, Chen J, et al. Effect of neonatal immunoprophylaxis in mother-to-fetus transmission of HBV and analysis on risk factors for transmission[J]. Mater Child Health Care China, 2014, 29(21): 3427-3430. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.21.24.
- [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. 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 of Hepatol, 2013, 21 (8) : 580-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.005.
- [5] 唐智超,刘伟芳,张文增,等. 婴儿乙型肝炎疫苗免疫效果评价[J]. 北京医学, 2013, 35(12): 999-1002. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2013.12.002.
- Tang ZC, Liu WF, Zhang WZ, et al. Assessment for immune effectiveness of hepatitis B vaccine among infant population[J]. Beijing Med J, 2013, 35(12): 999-1002. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2013.12.002.
- [6] 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.
- [7] Zhu YY, Mao YZ, Wu WL, et al. Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? [J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(12): 1836-1841. DOI: 10.1128/CVI.00168-10.
- [8] 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.
- [9] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction [J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579. DOI: 10.1007/s10654-005-7835-x.
- [10] Ko SC, Schillie SF, Walker T, et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women [J]. Vaccine, 2014, 32(18): 2127-2133. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.01.099.
- [11] 白淑芬,杨立新,王艳,等. 乙型肝炎病毒感染孕妇病毒载量与婴儿免疫失败关系研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(12): 1230-1231.
- Bai SF, Yang LX, Wang Y, et al. The study of relationship between pregnant women infected with hepatitis B virus and immunization failure of their infants [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2011, 25(12): 1230-1231.
- [12] 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.
- [13] Bai GQ, Li SH, Yue YF, et al. The study on role of peripheral blood mononuclear cell in HBV intrauterine infection [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(2): 317-321. DOI: 10.1007/s00404-010-1366-8.
- [14] Chen XR, Chen J, Wen J, et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of Hepatitis B virus [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55303. DOI: 10.1371/journal.pone.0055303.
- [15] Shi Z, Yang Y, Wang H, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a Meta-analysis and systematic review [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165(9): 837-846. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.72.
- [16] 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-lowresponse 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.
- [17] 马力,赵桂珍,梁争论. 孕妇血清乳汁HBV-DNA载量与母乳喂养安全性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(17): 2581-2585. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2006.17.006.
- Ma L, Zhao GZ, Liang ZL. Relationship between load of HBV-DNA in serum and breast milk for pregnant women and safety of breast feeding [J]. China J Mod Med, 2006, 16(17): 2581-2585. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2006.17.006.

(收稿日期:2016-11-14)

(本文编辑:斗智)