

# HBsAg 阳性母亲 HBeAg 和新生儿调节性 T 淋巴细胞关系及对 HBV 宫内传播的影响

郝海昀 杨志清 许喜喜 王雪飞 王斌 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(郝海昀、杨志清、许喜喜、王雪飞、  
王斌、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.0254-6450.2017.10.023

**【摘要】** 目的 探讨 HBsAg 阳性母亲的 HBeAg 与新生儿 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 淋巴细胞(Treg)含量的关系以及对增加新生儿 HBV 宫内传播发生风险的影响。方法 选择太原市第三人民医院妇产科分娩的 270 对 HBsAg 阳性母亲及其新生儿,收集一般人口学特征及分娩情况等资料,采用荧光定量聚合酶链式反应(FQ-PCR)和化学发光免疫试验(CLIA)检测母婴外周血 HBV DNA 及 HBV 血清学标志物;流式细胞术(FCM)检测新生儿外周血 Treg 等免疫细胞含量。结果 母亲 HBeAg 阳性是 HBV 宫内传播的危险因素( $OR=4.08, 95\%CI: 1.89 \sim 8.82$ );母亲 HBeAg 阳性者新生儿 Treg 含量高于阴性者( $Z=2.29, P=0.022$ );按母亲 HBeAg 滴度分为 5 组,各组间新生儿 Treg、HBeAg 及母亲 HBV DNA 随母亲 HBeAg 滴度增高呈上升趋势,差异均有统计学意义( $\chi^2=18.73, P<0.001; \chi^2=181.60, P<0.001; \chi^2=183.09, P<0.001$ )。偏相关分析中控制母亲 HBV DNA 以及新生儿 HBeAg 后,母亲 HBeAg 与新生儿 Treg 呈正相关( $r_s=0.19, P=0.039$ )。新生儿 Treg 与浆细胞样树突状细胞(pDC)、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞含量为负相关( $r_s=-0.21, P=0.017; r_s=-0.23, P=0.009$ )。结论 HBsAg 阳性母亲的 HBeAg 可能通过上调新生儿 Treg 含量,影响树突状细胞和效应 T 淋巴细胞的功能及其对 HBV 的免疫应答,从而增加新生儿发生 HBV 宫内传播的风险。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒宫内传播;乙型肝炎 e 抗原;CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 淋巴细胞

**基金项目:**国家自然科学基金(81072341, 81573212);山西省普通高校特色重点学科建设(C01201007)

**Relationship between HBeAg from HBsAg positive mothers and regulatory T cells in neonates and its influence on HBV intrauterine transmission** Hao Haiyun, Yang Zhiqing, Xu Xixi, Wang Xuefei, Wang Bin, Shi Xiaohong, Fu Zhendong, Wang Bo, Wang Suping

Department of Epidemiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Hao HY, Yang ZQ, Xu XX, Wang XF, Wang B, 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 relationship between HBeAg in HBsAg positive mothers and CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>regulatory T cells (Treg) in newborns, as well as how they would influence the increasing risk on HBV intrauterine transmission. **Methods** We collected information on general demographic characteristics and delivery on 270 HBsAg positive mothers and their newborns from the Third People's Hospital of Taiyuan. Fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) and chemiluminescence immunoassay (CLIA) were used to detect HBV DNA and HBV serological markers in peripheral blood from both mothers and neonates. The expression of Treg and other immune cells in peripheral blood of neonates were detected with flow cytometry (FCM). **Results** Maternal HBeAg positive rates were associated with an increased risk of intrauterine transmission ( $OR=4.08, 95\% CI: 1.89-8.82$ ). Rates of Treg in newborns born to HBsAg-positive mothers were higher than that of the negative group ( $Z=2.29, P=0.022$ ). Each pair of the subjects was assigned to five different groups according to the HBeAg titers of mothers. Frequencies of both Treg and HBeAg in newborns and HBV DNA in mothers between the above said 5 groups showed similar trends of changing patterns and the differences between groups were statistically significant ( $\chi^2=18.73, P<0.001; \chi^2=181.60, P<0.001; \chi^2=183.09, P<0.001$ ). Results from partial correlation

analysis showed that after adjusting for neonatal HBeAg and maternal HBV DNA, mother's HBeAg titers were positively related to the percentage of Treg in their newborns ( $r_s=0.19$ ,  $P=0.039$ ). In addition, the frequencies of Treg were negatively correlated with pDC and  $CD_4^+$  T cell in their newborns ( $r_s=-0.21$ ,  $P=0.017$ ;  $r_s=-0.23$ ,  $P=0.009$ ). **Conclusion** HBeAg from HBsAg positive mothers might have inhibited the function of neonatal DC cells and T cells to reduce the immune response to HBV by up-regulating the proportion of Treg and finally increased the risk of HBV intrauterine transmission.

**【Key words】** HBV intrauterine transmission; Hepatitis B e antigens;  $CD_4^+CD_{25}^+Foxp3^+$  regulatory T cells

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81072341, 81573212); Science and Technology Innovation Foundation of Shanxi Medical University, China (C01201007)

HBV母婴传播是导致众多HBV慢性携带者及相关疾病的重要原因,而HBV宫内传播是母婴传播的重要成因。HBeAg阳性母亲的新生儿经乙型肝炎(乙肝)疫苗和乙肝高效价免疫球蛋白(HBIG)免疫后,仍有5%~15%发生HBV宫内传播<sup>[1-4]</sup>,但机制不明。有研究表明,在HBeAg阳性慢性乙肝患者外周血及HBeAg阳性新生儿脐血中<sup>[5-6]</sup>,调节性T淋巴细胞(Treg)含量均高于HBeAg阴性者,但并未发现两者间相关性及其与宫内传播的关系。血清中HBeAg可作为免疫调节蛋白,引起T淋巴细胞耐受,导致病毒持续感染<sup>[7]</sup>,而Treg能抑制HBV特异性免疫应答<sup>[5,8]</sup>,因此HBeAg阳性母亲新生儿HBV宫内传播风险增加是否与母亲HBeAg通过胎盘进入胎儿体内影响新生儿Treg含量有关<sup>[9]</sup>。为此本研究通过探讨HBsAg阳性母亲的HBeAg与新生儿相关免疫细胞的表达情况,以进一步探讨HBV宫内传播的机制。

## 对象与方法

1. 研究对象:为2011年7月至2013年1月在太原市第三人民医院产科收集的270对HBsAg阳性母亲及其新生儿。纳入标准为孕期末服用替比夫定等抗病毒及皮质激素类药物,且未合并梅毒、丙肝等感染;新生儿足月产(孕周>37周)且体重正常(2 500~4 000 g)。母亲分娩时进行问卷调查,并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3 ml。本研究经山西医科大学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

### 2. 研究方法:

(1)血清HBV标志物及HBV DNA载量检测:采用化学发光免疫试验(CLIA)检测母亲及新生儿HBV血清学标志物(HBsAg、HBeAg)(试剂购自德国罗氏诊断有限公司),HBsAg $\geq 1.00$  COI, HBeAg $\geq 1.00$  COI判定为阳性。采用PE5700基因扩增仪行荧光定量聚合酶链式反应(FQ-PCR),检测母亲及新

生儿血清中HBV DNA载量(试剂购自中山大学达安基因股份有限公司)。HBV DNA载量 $\leq 10^3$ 拷贝/ml判定为阴性,HBV DNA载量 $> 10^3$ 拷贝/ml判定为阳性。

(2)新生儿Treg及树突状细胞(DC)的检测:采用FACS Calibur流式细胞仪(美国BD公司),鼠抗人 $CD_4$ -FITC、 $CD_{25}$ -PE、 $Foxp_3$ -PE-Cy5、 $CD11c$ -PE、 $CD_{123}$ -PE、Human Hematopoietic Lineage-FITC Cocktail、HLA-DR-PerCP-Cy5.5及同型对照(美国eBioscience公司)等试剂,检测新生儿股静脉血中免疫细胞的含量<sup>[10-11]</sup>。用CELLQUEST软件分析Treg占 $CD_4^+$ T淋巴细胞比例,DC数量以各亚群占外周血单个核细胞(PBMC)的比例表示。

3. HBV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/ml者判定为HBV宫内传播<sup>[3]</sup>。

4. 统计学分析:采用SAS 9.4软件进行数据分析。描述服从正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ ,偏态分布资料采用M值和四分位数间距( $Q_R$ );定量资料组间比较采用秩和检验(两两比较采用Nemenyi法);定性资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Spearman秩相关;多因素分析采用非条件logistic回归, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况:共纳入HBsAg阳性母亲及其足月新生儿270对,其中母亲HBeAg阳性112例,阴性158例。母亲年龄及孕周分别为( $27.53 \pm 4.37$ )岁和( $39.19 \pm 0.96$ )周,新生儿男女性别比例、体重及身长分别为1.14:1、( $3 296.48 \pm 334.64$ )g、( $49.83 \pm 1.11$ )cm。HBsAg阳性母亲HBV宫内传播率为13.33%(36/270),HBsAg和HBeAg同时阳性的母亲导致HBV宫内传播占全部宫内传播的63.89%(23/36),发生HBV宫内传播的新生儿中,13.89%(5/36)为HBsAg和HBV DNA同时阳性。

2. HBeAg 与 HBV 宫内传播的关系:非条件 logistic 回归模型进行多因素分析(采用逐步回归法,以 $\alpha=0.05$ 为入选水准, $\alpha=0.10$ 为剔除水准)显示,调整混杂因素(母亲 HBV DNA、母亲年龄、分娩方式、孕产史、孕期是否注射 HBIG)后,母亲 HBeAg 阳性的新生儿发生 HBV 宫内传播的风险相比阴性者的新生儿增加了 3.08 倍[OR=4.08(95%CI: 1.89~8.82), $P<0.001$ ],是新生儿 HBV 宫内传播的危险因素。

3. 母亲 HBeAg 血清学状态及滴度与新生儿 Treg 含量的关系:将母亲 HBeAg 阳性者按照 HBeAg 滴度的四分位数  $P_{25}$ 、 $P_{50}$ 、 $P_{75}$  (833.1 COI、1 054 COI、1 273 COI)分为 4 组,加之 HBeAg 阴性组,共 5 组。比较 5 组的一般情况(孕周、分娩方式、孕产史、宫内窘迫发生率及新生儿体重)差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表 1)。经分析,母亲 HBeAg 阳性者新生儿的 Treg 含量高于阴性者( $Z=2.29, P=0.022$ )。5 组新生儿 Treg 含量的差异有统计学意义( $\chi^2=18.73, P<0.001$ )(表 2),进一步两两比较结果显示,HBeAg 第 3 组( $1\ 054\ COI\ \leq\ HBeAg < 1\ 273\ COI$ )的 Treg 含量最高,与其他组比较差异有统计学意义,其余各组间差异无统计学意义(图 1)。

表 1 母亲 HBeAg 阴/阳性及不同滴度组一般情况比较

一般情况	母亲 HBeAg 阴/阳性组		母亲 HBeAg 不同滴度组	
	$\chi^2/Z$ 值	$P$ 值	$\chi^2/F$ 值	$P$ 值
孕周	-0.85	0.395	1.31	0.859
分娩方式	0.41	0.523	1.09	0.896
孕产史	0.14	0.711	0.84	0.933
宫内窘迫	0.53	0.467	4.66	0.324
新生儿体重	-1.20	0.228	1.97	0.092

4. 母亲 HBeAg 滴度与新生儿 Treg 含量的相关性分析:母亲 HBeAg 与 HBV DNA 及新生儿 HBeAg 均有较强的相关性( $r_s=0.73, P<0.001$ ;  $r_s=0.78, P<0.001$ ),母亲 HBeAg 不同滴度组间的 HBV DNA

表 2 母亲 HBeAg 阴/阳性及不同滴度与新生儿 Treg 的关系

组别	例数	Treg $M$ 值( $Q_n$ )	$Z/\chi^2$ 值	$P$ 值
HBeAg			2.29	0.022
阳性	158	2.58(3.78)		
阴性	112	1.62(2.59)		
HBeAg 滴度组			18.73	<0.001
0(HBeAg 阴性)	158	1.62(2.59)		
1	28	2.22(3.71)		
2	28	1.32(3.79)		
3	28	4.92(9.06)		
4	28	1.53(3.29)		

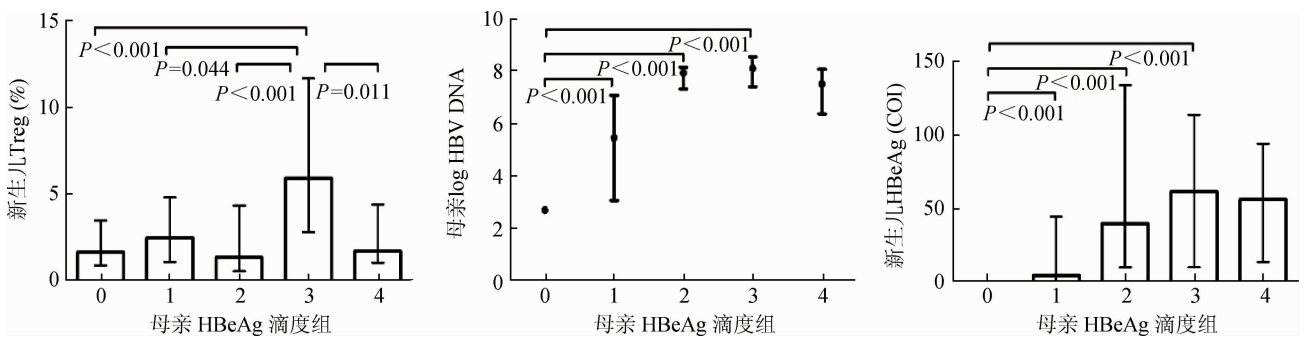
注:Treg 为  $CD_4^+CD_{25}^+Foxp3^+$  调节性 T 淋巴细胞;1~4 组 HBeAg 滴度(COI)分别为  $1\ \leq\ HBeAg < 833.1$ 、 $833.1\ \leq\ HBeAg < 1\ 054$ 、 $1\ 054\ \leq\ HBeAg < 1\ 273$ 、 $HBeAg\ \geq\ 1\ 273$

及新生儿 HBeAg 的差异有统计学意义( $\chi^2=183.09, P<0.001$ ;  $\chi^2=181.60, P<0.001$ );两两比较,母亲 HBeAg 阳性各组 HBV DNA 载量及新生儿 HBeAg 含量均高于阴性组(图 1),与各组间 Treg 含量有相似的变化趋势。采用偏相关分析,控制母亲的 HBV DNA 载量与新生儿 HBeAg 后,新生儿 Treg 与母亲 HBeAg 滴度呈正相关, $r_s=0.19, P=0.039$ 。说明新生儿 Treg 含量随母亲 HBeAg 滴度的升高呈上升趋势。

5. 新生儿 Treg 含量与相关免疫细胞含量的相关性分析:在抗病毒细胞免疫过程中,DC 作为抗原提呈细胞与 T 淋巴细胞具有相辅相成的作用,采用偏相关分析,控制新生儿的 mDC 与  $CD_4^+/CD_8^+$  后, Treg 含量与浆细胞样树突状细胞(pDC)呈负相关( $r_s=-0.21, P=0.02$ );控制  $CD_8^+$ 、mDC 及 pDC 后, Treg 与  $CD_4^+$  呈负相关( $r_s=-0.32, P=0.01$ ),说明新生儿 Treg 的升高可能抑制 pDC 与  $CD_4^+$  的增殖。但新生儿 Treg 含量与 mDC、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  之间无相关性(表 3)。

讨 论

目前 HBV 宫内传播尚不能通过母婴阻断措施



注:Treg 为  $CD_4^+CD_{25}^+Foxp3^+$  调节性 T 淋巴细胞;0 组为 HBeAg 阴性;1~4 组 HBeAg 滴度(COI)分别为  $1\ \leq\ HBeAg < 833.1$ 、 $833.1\ \leq\ HBeAg < 1\ 054$ 、 $1\ 054\ \leq\ HBeAg < 1\ 273$ 、 $HBeAg\ \geq\ 1\ 273$

图 1 母亲 HBeAg 不同滴度组间新生儿 Treg 含量、母亲 HBV DNA 载量和新生儿 HBeAg 滴度的比较

表3 新生儿Treg与免疫细胞的相关性

组别	$r_s$	$P$ 值
Treg与mDC	0.02	0.784
Treg与pDC	-0.21	0.017 <sup>a</sup>
Treg与CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	-0.23	0.009 <sup>b</sup>
Treg与CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	-0.06	0.492
Treg与CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	-0.11	0.213

注:<sup>a</sup>为控制mDC、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>后;<sup>b</sup>为控制CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、mDC、pDC后

预防其引起的慢性感染。大多数研究一致认为,母亲HBeAg阳性是宫内传播的危险因素。

本文结果显示,112例HBeAg阳性母亲的新生儿有101例为HBeAg阳性,158例HBeAg阴性母亲的新生儿仅有1例为HBeAg阳性,HBeAg的胎盘通过率为90.18%(101/112),而且母亲与新生儿HBeAg滴度有较强的相关性( $r_s=0.78, P<0.001$ )。而Wang和Zhu<sup>[9]</sup>的研究认为,HBeAg为可溶性小分子物质,母体的HBeAg可通过胎盘传给胎儿。本文研究结果与其一致。

有研究表明<sup>[7]</sup>,HBeAg作为一种耐受抗原可通过调节Th细胞亚群的分化,降低宿主T淋巴细胞对病毒的反应,使HBV感染趋于慢性化。因此母亲HBeAg阳性可降低新生儿对HBV的免疫应答,导致慢性感染。CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>调节性T淋巴细胞是重要的免疫抑制细胞,*Foxp3*是其发育和功能维持的主要调节基因<sup>[12]</sup>,本文采用CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>*Foxp3*<sup>+</sup>调节性T淋巴细胞表示Treg。Stoop等<sup>[5]</sup>研究表明,HBeAg阳性的慢性乙肝患者外周血中Treg含量明显高于HBeAg阴性者;许晓梅等<sup>[6]</sup>研究显示HBeAg阳性产妇的新生儿脐带血Treg百分比与HBeAg阴性产妇及健康对照组相比明显增加,提示HBeAg可能通过上调新生儿Treg的数量介导免疫耐受,但其并未发现两者之间的相关关系。

本研究中母亲HBeAg阳性的新生儿其Treg含量大于阴性者。按母亲HBeAg滴度分组后,母亲HBeAg滴度水平第3组(1 054 COI≤HBeAg<1 273 COI)新生儿Treg均高于其他组,也高于第4组(HBeAg≥1 273 COI)。进一步分析显示,第3组母亲HBV DNA载量及新生儿HBeAg含量也均高于第4组。高怡等<sup>[11]</sup>研究显示,随产妇HBV DNA载量增加,新生儿外周血Treg含量增加;Peng等<sup>[13]</sup>研究也认为,HBV DNA载量与CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>调节性T淋巴细胞呈正相关。另外,张永臣等<sup>[14]</sup>研究表明,HBeAg阳性新生儿股静脉血中Treg含量明显高于HBeAg阴性者。因此第3组新生儿Treg含量高于第4组可能是受其母亲HBV DNA载量及自身HBeAg滴度的影

响。为避免母亲HBV DNA及新生儿HBeAg对母亲HBeAg与新生儿Treg含量关系的影响,在控制母亲的HBV DNA与新生儿的HBeAg后,母亲HBeAg滴度与新生儿Treg含量呈正相关。因此,我们初步认为,母亲的HBeAg可能上调新生儿Treg的含量,且两者具有相关性,但相关强度并不高,还需扩大样本量深入研究。

本文结果还显示,新生儿Treg与pDC、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>之间存在负相关。DC是能够激活初始T淋巴细胞并诱导特异性免疫应答的一类抗原提呈细胞,是机体适应性免疫应答的始动者,分为mDC和pDC两个亚群。Treg可能是通过分泌白细胞介素(IL)-10和转化生长因子(TGF)-β等抑制pDC活化<sup>[15]</sup>,而pDC是机体内产生干扰素(IFN)-α的主要细胞<sup>[16]</sup>,且后者对CD<sub>4</sub><sup>+</sup>和CD<sub>8</sub><sup>+</sup>的激活至关重要。因此Treg可能是通过抑制pDC产生IFN-α从而减弱效应T淋巴细胞的作用,抑制机体的免疫反应,最终增加新生儿HBV宫内传播风险。

总之,HBsAg阳性母亲的HBeAg可能通过上调新生儿Treg的含量影响pDC的成熟和效应T淋巴细胞的活化,从而降低新生儿对HBV的免疫应答,因此HBeAg可能导致免疫耐受,使新生儿HBV宫内传播发生率增加。HBeAg高滴度孕妇在孕期应及时检测并服用抗病毒药物抑制病毒复制水平,从而降低宫内传播发生率,提高其新生儿免疫预防效果。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Guo Z, Shi XH, Feng YL, et al. Risk factors of HBV intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 317-321. DOI: 10.1111/jvh.12032.
- [2] 邵中军,徐德忠,徐剑秋,等. 孕期性行为与乙型肝炎病毒宫内感染关系的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(4): 232-235. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.04.002. Shao ZJ, Xu DZ, Xu JQ, et al. A retrospective study on the association of sexual behavior during pregnancy with intrauterine infection of hepatitis B virus[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(4): 232-235. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.04.002.
- [3] 温海秀,张芳,王婷,等. HBsAg阳性母亲HBeAg状态和分娩方式对HBV宫内传播的影响及交互作用[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 791-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.010. Wen HX, Zhang F, Wang T, et al. Effects related to HBeAg status and mode of delivery as well as the interactions on intrauterine transmission among HBsAg-positive mothers [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(6): 791-795. DOI: 10.3760/cma.j.

issn.0254-6450.2016.06.010.

- [4] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.035.
- [5] Stoop JN, vander Molen RG, Baan CC, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2005, 41 (4) : 771-778. DOI: 10.1002/hep.20649.
- [6] 许晓梅, 施可庆, 刘建, 等. HBeAg 能上调新生儿脐带血中调节性 T 细胞的表达 [J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36 (5) : 550-553. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2011.05.012.
- Xu XM, Shi KQ, Liu J, et al. HBeAg can upregulate regulatory T cell in cord blood [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2011, 36 (5) : 550-553. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2011.05.012.
- [7] Han YP, Li J, Jiang LF, et al. Hepatitis B e antigen from chronic hepatitis B patients induces Th1/Th2 cytokine imbalance in vitro [J]. *Chin J Hepatol*, 2013, 21 (8) : 584-589. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.006.
- [8] Stoop JN, Woltman AM, Biesta PJ, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response [J]. *Hepatology*, 2007, 46 (3) : 699-705. DOI: 10.1002/hep.21761.
- [9] Wang JS, Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9208) : 989. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)90021-7.
- [10] Guo J, Gao Y, Guo Z, et al. Frequencies of dendritic cells and Toll-like receptor 3 in neonates born to HBsAg-positive mothers with different HBV serological profiles [J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143 (1) : 1-9. DOI: 10.1017/S0950268814000624.
- [11] 高怡, 郭健, 付振东, 等. HBV 宫内感染新生儿外周血调节性 T 细胞表达 [J]. *中国公共卫生*, 2013, 29 (4) : 488-490. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-04-07.
- Gao Y, Guo J, Fu ZD, et al. Detection and analysis of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cell in peripheral blood from new borns with HBV intrauterine infection [J]. *Chin J Public Health*, 2013, 29 (4) : 488-490. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-04-07.
- [12] Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor *Foxp3* [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6 (4) : 331-337. DOI: 10.1038/ni1179.
- [13] Peng GP, Li SP, Wu W, et al. Circulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection [J]. *Immunology*, 2008, 123 (1) : 57-65. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02691.x.
- [14] 张永臣, 王念跃, 王佳, 等. HBsAg 和 HBeAg 阳性孕妇新生儿血清 HBeAg 与调节性 T 细胞的关系 [J]. *临床检验杂志*, 2010, 28 (3) : 236-237. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2010.03.031.
- Zhang YC, Wang NY, Wang J, et al. The relationship between HBeAg and regulatory T cells in newborns born to HBsAg and HBeAg positive mothers [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2010, 28 (3) : 236-237. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2010.03.031.
- [15] 余灵祥, 李志伟, 张培瑞, 等. Treg 细胞在慢性乙肝患者外周血中的表达及其对 DC 细胞的抑制作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15 (11) : 2053-2055. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.014.
- Yu LX, Li ZW, Zhang PR, et al. Immunosuppression of Treg on the regulation of dendritic cells in patients with chronic hepatitis B [J]. *Prog Mod Biomed*, 2015, 15 (11) : 2053-2055. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.014.
- [16] Duan XZ, Wang M, Li HW, et al. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans [J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24 (6) : 637-646. DOI: 10.1007/s10875-004-6249-y.

(收稿日期: 2017-02-15)

(本文编辑: 张林东)

## 中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

陈曦(湖南)	党少农(陕西)	窦丰满(四川)	高婷(北京)	高立冬(湖南)	还锡萍(江苏)	贾曼红(云南)
金连梅(北京)	荆春霞(广东)	李琦(河北)	李十月(湖北)	李秀央(浙江)	林玫(广西)	林鹏(广东)
刘莉(四川)	刘玮(北京)	刘爱忠(湖南)	马家奇(北京)	倪明健(新疆)	欧剑鸣(福建)	潘晓红(浙江)
彭晓旻(北京)	彭志行(江苏)	任泽舫(广东)	施国庆(北京)	汤奋扬(江苏)	田庆宝(河北)	王丽(北京)
王璐(北京)	王金桃(山西)	王丽敏(北京)	王志萍(山东)	武鸣(江苏)	谢娟(天津)	解恒革(海南)
严卫丽(上海)	阎丽静(北京)	么鸿雁(北京)	余运贤(浙江)	张宏伟(上海)	张茂俊(北京)	张卫东(河南)
郑莹(上海)	郑素华(北京)	周脉耕(北京)	朱益民(浙江)	祖荣强(江苏)		