

# HBsAg 阳性母亲 HBV 感染状况与婴儿 乙肝疫苗无/弱应答的关系

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

030001 太原,山西医科大学流行病学教研室(杨志清、郝海昀、史晓红、付振东、张芳、王雪飞、许喜喜、王斌、温海秀、王素萍); 030012 太原市第三人民医院妇产科(丰淑英、汪波)

通信作者:王素萍, Email: supingwang@sxmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.021

**【摘要】 目的** 分析 HBsAg 阳性母亲 HBV 感染状况与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系。**方法** 2011年6月至2013年7月采用前瞻性研究的方法选择225对 HBsAg 阳性母亲及其新生儿作为研究对象,新生儿按0-1-6免疫接种程序接种乙肝疫苗并随访至婴儿1周岁,采用电化学发光免疫分析法和荧光定量PCR检测母亲及婴儿外周血 HBV 血清学标志物和 HBV DNA 载量。**结果** HBsAg 阳性母亲共检测出6种 HBV 感染模式,常见模式“HBsAg(+), HBeAg(+), 抗-HBc(+)”(模式一)与“HBsAg(+), 抗-HBe(+), 抗-HBc(+)”(模式二)所占比例最多(92.5%, 208/225);母亲 HBV 感染为模式一时,婴儿乙肝疫苗无/弱应答率(11.3%)低于母亲 HBV 感染为模式二时的婴儿无/弱应答率(23.4%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.80, P=0.029$ ),随着母亲 HBeAg 水平的升高,婴儿乙肝疫苗无/弱应答率呈现下降趋势( $\chi^2=4.86, P=0.028$ );经非条件 logistic 回归模型控制其他因素影响后结果显示,母亲 HBeAg 与降低婴儿乙肝疫苗无/弱应答发生风险有关( $OR=0.598, 95\%CI: 0.378 \sim 0.947$ );HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 阳性率为54.2%,未发现母亲 HBV DNA 阳性与其婴儿乙肝疫苗无/弱应答率有关( $\chi^2=0.22, P=0.640$ )。**结论** HBsAg 阳性母亲 HBV 感染模式以“HBsAg(+), HBeAg(+), 抗-HBc(+)”与“HBsAg(+), 抗-HBe(+), 抗-HBc(+)”模式为主,且该2种模式下婴儿乙肝疫苗免疫应答情况有所不同;母亲 HBeAg 可能是其婴儿乙肝疫苗无/弱应答的保护因素;尚未发现 HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 与婴儿乙肝疫苗无/弱应答有关联。

**【关键词】** HBsAg 阳性; HBV 血清学标志物; HBV DNA; 乙肝疫苗; 应答

**基金项目:**国家自然科学基金(81573212); 传染病预防控制国家重点实验室自主研究开放课题(2017SKLID306)

**Relationship between the HBsAg-positive infection status of mothers and the non/low-response to hepatitis B vaccine of their infants** Yang Zhiqing, Hao Haiyun, Shi Xiaohong, Fu Zhendong, Zhang Fang, Wang Xuefei, Xu Xixi, Wang Bin, Wen Haixiu, Feng Shuying, Wang Bo, Wang Suping  
Department of Epidemiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Yang ZQ, Hao HY, Shi XH, Fu ZD, Zhang F, Wang XF, Xu XX, Wang B, Wen HX, Wang SP); Department of Obstetrics and Gynecology, the Third People Hospital of Taiyuan City, Taiyuan 030012, China (Feng SY, Wang B)  
Corresponding author: Wang Suping, Email: supingwang@sxmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between the status of HBsAg-positive infection of mothers and the non/low-response to hepatitis B vaccine of their infants. **Methods** A total of 225 pairs of mothers and their infants were recruited in our cohort from June 2011 to July 2013. Infants were given three doses of hepatitis B vaccine at hour 24, first month and month 6<sup>th</sup> respectively and were followed up for one year after birth. HBV serological markers and HBV DNA in the peripheral blood of both mothers and infants were detected by Electro-chemiluminescence immunoassay and fluorescence quantitative Polymerase Chain Reaction. **Results** Six HBV infection models were detected in HBsAg-positive mothers, and “HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBc(+)”

(model one) and “HBsAg (+), anti-HBe (+), anti-HBc (+)” (model two) accounted for 92.5% (208/225) of all the models. Rate of non/low-response to hepatitis B vaccine in infants born to mothers in model one was lower than those in model two, the differences are statistically significant ( $\chi^2=4.80$ ,  $P=0.029$ ). The rate of non/low-response to hepatitis B vaccine in infants showed a downward trend with the rising of HBeAg level in their mothers ( $\chi^2=4.86$ ,  $P=0.028$ ). Results from the unconditional logistic regression analysis showed that the HBeAg of the HBsAg-positive mothers was significantly correlated with the low risk of non/low-response to hepatitis B vaccine in infants ( $OR=0.598$ , 95%  $CI$ : 0.378–0.947). The positive rate of serum HBV DNA in HBsAg-positive mothers was 54.2%, while the rate of non/low-response to hepatitis B vaccine in infants born to HBV DNA positive mothers was similar to those infants born to HBV DNA negative mothers ( $\chi^2=0.22$ ,  $P=0.640$ ). **Conclusions** “HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBc (+)” and “HBsAg (+), anti-HBe(+), anti-HBc (+)” were the common models seen in HBsAg-positive mothers, and the rate of non/low-response to hepatitis B vaccine was different between the two models. HBeAg of HBsAg-positive mothers might have positive effects on the immune response to hepatitis B vaccine in infants but the mechanisms remained not clear. HBV DNA of the HBsAg-positive mothers did not seem to be correlated with the immune response to hepatitis B vaccine in infants.

**【Key words】** HBsAg-positive; Hepatitis B virus serologic marker; Hepatitis B virus DNA; Hepatitis B vaccine; Response

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81573212); The Independent Research and Open Project Supported by the State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control (2017SKLID306)

HBV 感染是世界性的公共卫生问题,全球约有 2.6 亿 HBV 慢性感染者<sup>[1]</sup>。自 1992 年以来,我国采用对新生儿联合接种乙型肝炎(乙肝)疫苗与乙肝高效价免疫球蛋白(HBIG)的措施以控制乙肝慢性感染取得了较好的效果<sup>[2]</sup>,但部分婴儿在接种乙肝疫苗后仍会发生无/弱应答而成为 HBV 感染易感人群,尤其是 HBsAg 阳性母亲所生婴儿。国内外文献报道,HBsAg 阳性母亲所生子女接种乙肝疫苗后无/弱应答率高达 26.6%~36.7%<sup>[3-5]</sup>。有研究报道<sup>[6]</sup>,HBsAg 阳性母亲 HBeAg 可能与新生儿接种乙肝疫苗后保护性抗体水平低下相关,HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 高载量组婴儿体内抗体水平低于 HBV DNA 低载量组<sup>[7]</sup>;而另有文献报道,HBsAg 阳性母亲婴儿乙肝疫苗无/弱应答与其母亲 HBeAg 及 HBV DNA 均无关<sup>[8-9]</sup>。本研究对 HBsAg 阳性母亲 HBV 感染状况与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系进行分析。

## 对象与方法

1. 研究对象:选择 2011 年 6 月至 2013 年 7 月在太原市第三人民医院产科分娩的 HBsAg 阳性母亲及其新生儿 225 对作为研究对象,并对新生儿随访至 12 月龄。纳入标准:HBsAg 阳性母亲孕期无其他合并症且未服用抗病毒药物者;排除标准:HBsAg 阳性母亲双胎妊娠者。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. 标本及资料的收集:由经培训的调查员通过查阅病历并进行问卷调查获得母亲及新生儿一般人口学特征、母亲孕周及分娩方式、新生儿是否发生

HBV 宫内传播等资料,采集孕妇分娩前肘静脉血 3 ml。新生儿于出生后 24 h 内接种 200 IU HBIG 及第一针重组乙肝疫苗[10 μg,中国仓鼠卵巢细胞(CHO 细胞)],并分别于出生后 1、6 个月接种第二、三针重组乙肝疫苗。婴儿 12 月龄时对母亲进行随访问卷调查,问卷内容包括喂养方式、营养发育状况等资料,同时采集婴儿外周血 3 ml。所采血液标本均及时进行分装,并于 -80 °C 冰箱中保存备检。

3. 实验室检测:采用电化学发光免疫分析法(德国罗氏诊断有限公司)检测母亲 HBV 血清学标志物(HBVM)及随访婴儿抗-HBs 水平,阳性结果判定标准:HBsAg $\geq$ 1.00 COI,抗-HBs $\geq$ 10 mIU/ml, HBeAg $\geq$ 1.00 COI,抗-HBe $\leq$ 1.00 COI,抗-HBc $\leq$ 1.00 COI;采用荧光定量 PCR(试剂购自湖南圣湘生物科技有限公司)进行母亲血清 HBV DNA 定量检测,检测限为  $1.0 \times 10^2$  IU/ml ~  $5.0 \times 10^9$  IU/ml, HBV DNA $\geq$ 200 IU/ml (~1 000 拷贝/ml)定为阳性<sup>[10-11]</sup>。

4. HBV 宫内传播及乙肝疫苗免疫应答标准:新生儿出生后 24 h 内,主、被动免疫前股静脉血 HBsAg 阳性和/或 HBV DNA 阳性者判定为 HBV 宫内传播<sup>[12]</sup>。乙肝疫苗免疫应答情况按婴儿 12 月龄抗-HBs 水平分为乙肝疫苗免疫无应答(抗-HBs $<$ 10 mIU/ml)、弱应答( $10 \text{ mIU/ml} \leq \text{抗-HBs} < 100 \text{ mIU/ml}$ )及强应答(抗-HBs $\geq 100 \text{ mIU/ml}$ )<sup>[13-14]</sup>。

5. 统计学分析:使用 EpiData 3.1 软件进行数据库建立及录入,采用 SAS 9.4 软件进行数据整理与分析。计量资料服从正态分布者采用  $\bar{x} \pm s$  进行统计描述,不服从正态分布者采用  $M(Q_r)$  进行统计学描述,

采用 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验进行组间差异分析,采用 Spearman 秩相关检验进行相关性分析;计数资料用率描述,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法进行统计分析。多因素分析采用非条件 logistic 回归分析方法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况:225 对 HBsAg 阳性母亲及其新生儿中,母亲年龄及孕周分别为  $(27.8 \pm 4.4)$  岁、 $(39.8 \pm 1.8)$  周,分娩方式为阴道产 103 例(45.8%)、剖宫产 122 例(54.2%);婴儿性别比(男/女)为 1.03 : 1, 身高为  $(50.0 \pm 1.4)$  cm, 体重为  $(3.4 \pm 0.4)$  kg; 发生 HBV 宫内传播 27 例(12.0%), 全程乙肝疫苗免疫后, 婴儿无/弱应答 45 例、强应答 180 例, 无/弱应答率为 20.0%。

2. HBsAg 阳性母亲 HBVM 检出情况及其与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系:共检出 6 种 HBV 感染模式。常见模式共检出 208 例,其中“HBsAg(+), HBeAg(+), 抗-HBc(+)”(模式一)80 例(35.6%), “HBsAg(+), 抗-HBe(+), 抗-HBc(+)”(模式二)128 例(56.9%), 两种模式共占 92.5%, 其婴儿接种乙肝疫苗后发生无/弱应答共 39 例;其余 4 种模式共检出 17 例(7.5%), 其婴儿接种乙肝疫苗后无/弱应答共 6 例,其中有 5 例发生于母亲 HBeAg、抗-HBe 同时阳性模式下(表 1)。

鉴于 4 种不常见模式例数较少不具代表性,故仅分析母亲 2 种常见模式与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系,2 种常见模式下母婴一般情况均衡可比(表 2)。母亲 HBV 感染为模式一的婴儿接种乙肝疫苗后无/弱应答率(11.3%, 9/80)低于母亲 HBV 感染为模式二的婴儿无/弱应答率(23.4%, 30/128), 差异有统计学意义( $\chi^2=4.80, P=0.029$ ), 见表 3。母亲

表 1 HBsAg 阳性母亲 HBV 血清学标志物组合模式及对应婴儿乙肝疫苗应答情况

HBV 感染模式	检出情况	婴儿乙肝疫苗应答水平	
		无/弱应答	强应答
模式一			
HBsAg+, HBeAg+, 抗-HBc+	80(35.6)	9(11.3)	71(88.7)
模式二			
HBsAg+, 抗-HBe+, 抗-HBc+	128(56.9)	30(23.4)	98(76.6)
其他模式			
HBsAg+, HBeAg+, 抗-HBe+, 抗-HBc+	8(3.5)	5(62.5)	3(37.5)
HBsAg+, 抗-HBs+, HBeAg+, 抗-HBc+	6(2.7)	1(16.7)	5(83.3)
HBsAg+, 抗-HBs+, 抗-HBe+, 抗-HBc+	2(0.9)	0(0.0)	2(100.0)
HBsAg+, HBeAg+	1(0.4)	0(0.0)	1(100.0)

注:括号外数据为人数,括号内数据为百分率(%)

表 2 HBsAg 阳性母亲 2 种主要 HBV 感染模式下母婴基本特征分布

母亲感染模式	例数	孕周	分娩方式 (阴道产/ 剖宫产)	婴儿		
				男/女	身高(cm)	体重(kg)
模式一	80	40.0(2.0)	36/44	41/39	50.0(2.0)	3.3(0.6)
模式二	128	40.0(2.0)	57/71	65/63	50.0(1.5)	3.4(0.6)
Z $\chi^2$ 值		-0.75	0.004	0.004	-1.13	-1.94
P 值		0.456	0.947	0.948	0.259	0.052

注:括号外数据为 M, 括号内数据为 Q<sub>n</sub>

表 3 HBsAg 阳性母亲 2 种主要 HBV 感染模式下婴儿乙肝疫苗无/弱应答情况

母亲感染模式	婴儿乙肝疫苗应答水平		$\chi^2$ 值	P 值
	无/弱应答	强应答		
模式一	9(11.3)	71(88.7)	4.80	0.029
模式二	30(23.4)	98(76.6)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为百分率(%)

HBeAg 与婴儿抗-HBs 水平呈正相关( $r_s=0.14, P < 0.05$ ) (表未列出)。进一步将母亲 HBeAg 水平以 100 COI 与 1 000 COI 为界分为低(HBeAg < 100 COI)、中( $100 \text{ COI} \leq \text{HBeAg} < 1\ 000 \text{ COI}$ )、高(HBeAg  $\geq 1\ 000 \text{ COI}$ ) 3 个等级, 比较母亲不同 HBeAg 水平下婴儿乙肝疫苗无/弱应答发生情况, 结果显示, 随着母亲 HBeAg 水平升高, 婴儿乙肝疫苗无/弱应答率呈现下降趋势( $\chi^2=4.86, P=0.028$ ), 见表 4。

表 4 HBsAg 阳性母亲不同 HBeAg 水平下婴儿乙肝疫苗无/弱应答情况

母亲 HBeAg 水平	婴儿乙肝疫苗应答水平		趋势 $\chi^2$ 值	P 值
	无/弱应答	强应答		
高	7(11.7)	53(88.3)	4.86	0.028
中	3(13.0)	20(87.0)		
低	35(24.6)	107(75.4)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为百分率(%)

3. HBsAg 阳性母亲血清 HBV DNA 检出情况及其与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系:225 例 HBsAg 阳性母亲中, HBV DNA 阳性 122 例(54.2%), 母亲 HBV DNA 载量高于  $2 \times 10^5 \text{ IU/ml}$  (约  $10^6$  拷贝/ml) 84 例, HBV DNA 阳性与阴性母亲及其婴儿一般情况均衡可比(表 5)。

122 例 HBV DNA 阳性母亲所生婴儿中, 乙肝疫苗无/弱应答 23 例(18.9%); 103 例 HBV DNA 阴性母亲所生婴儿中, 乙肝疫苗无/弱应答 22 例(21.4%)。HBV DNA 阳性及阴性母亲所生婴儿差异无统计学意义( $\chi^2=0.22, P=0.640$ ), 见表 6。



表5 HBsAg 阳性母亲HBV DNA 阳性与阴性母婴基本特征

母亲 HBV DNA	例数	孕周	分娩方式		婴儿	
			(阴道产/ 剖宫产)	男/女	身高(cm)	体重(kg)
阳性	122	40.0(2.0)	55/67	57/65	50.0(2.0)	3.3 (0.6)
阴性	103	40.0(2.0)	48/55	57/46	50.0(2.0)	3.4 (0.6)
Z $\chi^2$ 值		0.51	0.05	1.66	0.96	1.36
P值		0.607	0.820	0.198	0.336	0.174

注:括号外数据为M,括号内数据为Q<sub>1</sub>

表6 HBsAg 阳性母亲血清HBV DNA 与婴儿乙型肝炎无/弱应答的关系

母亲 HBV DNA	婴儿乙型肝炎应答水平		$\chi^2$ 值	P值
	无/弱应答	强应答		
阳性	23(18.9)	99(81.1)	0.22	0.640
阴性	22(21.4)	81(78.6)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为百分率(%)

4. HBsAg 阳性母亲 HBV 感染状况与婴儿乙型肝炎无/弱应答关系的多因素 logistic 回归分析:将以上分析有意义的因素及文献报道可能对婴儿乙型肝炎无/弱应答产生影响的因素纳入多因素 logistic 回归分析模型,包括母亲 HBeAg、母亲 HBV DNA、孕妇年龄、分娩方式、新生儿出生体重、HBV 宫内传播及喂养方式,在控制其他因素影响后,分析结果显示,母亲 HBeAg 与婴儿乙型肝炎无/弱应答的发生风险降低有关( $OR=0.598, 95\%CI:0.378 \sim 0.947$ ),见表 7。

表7 HBsAg 阳性母亲HBV感染状况与婴儿乙型肝炎无/弱应答关系的 logistic 回归分析

变量	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值(95%CI)
常数	-1.169	0.198	35.030	0.000	0.311
母亲HBeAg	-0.514	0.234	4.812	0.028	0.598(0.378~0.947)

注:logistic 回归分析采用逐步法, $\alpha=0.05, \beta=0.10$

## 讨 论

本研究纳入婴儿中乙型肝炎无/弱应答率为 20.0%,略低于国内文献报道的 26.6%~30.2%<sup>[3-4]</sup>,可能与不同地区 HBV 感染情况存在一定差异<sup>[15]</sup>、HBsAg 阳性母亲不同 HBV 感染状况可能造成其婴儿乙型肝炎免疫应答情况不同有关<sup>[6-9]</sup>。但本研究所示婴儿乙型肝炎无/弱应答率仍明显高于健康母亲所生婴儿(5%~15%),提示 HBsAg 阳性母亲的婴儿确为乙型肝炎无/弱应答的高危人群,故应广泛重视这一特殊人群的相关研究。

HBV 感染后,在感染和转归的不同时期会表现为不同的 HBVM 阳性,因此,常根据由不同 HBVM 阳性组合而成的 HBV 感染模式判断机体的 HBV 感染状况。本研究 225 例 HBsAg 阳性母亲共检测出

6 种 HBV 感染模式,均包含于王德林<sup>[16]</sup>所报道的 32 种 HBV 感染模式中,且各模式所占构成比与崔富强等<sup>[17]</sup>报道中国人群大样本调查所检测出的此 6 种 HBV 感染模式构成比相一致。值得一提的是,本研究结果显示,随着 HBsAg 阳性母亲 HBeAg 水平的升高,婴儿乙型肝炎无/弱应答率呈现下降趋势。Wang 等<sup>[6]</sup>研究报道,HBsAg 阳性母亲 HBeAg 可能与新生儿接种乙型肝炎疫苗后保护性抗体水平低下相关,但 Zou 等<sup>[8]</sup>研究显示,HBsAg 阳性母亲 HBeAg 与其婴儿乙型肝炎疫苗应答情况无关,研究结论不一。母亲 HBeAg 可通过胎盘上的 IgG 受体经胎盘进入胎儿血循环,且新生儿体内由母亲传递的 HBeAg 在 7 月龄时大部分会被清除<sup>[18]</sup>,该过程与新生儿乙型肝炎疫苗免疫应答处于同一时期,因此,由母亲传递的 HBeAg 是否可通过调节新生儿的免疫状态进而影响其对乙型肝炎疫苗的免疫应答目前尚不清楚。Lebossé 等<sup>[19]</sup>研究显示, HBeAg 阳性的慢性乙肝患者相比 HBeAg 阴性患者表现出更低的 TLR3 基因抑制状态,而课题组前期研究显示,TLR3 蛋白在乙型肝炎疫苗免疫应答中发挥一定作用。另 Merkle 等<sup>[20]</sup>动物实验曾表明,出生于 HBeAg 阳性母亲的小鼠与对照小鼠相比表现出 HBeAg 特异性的 CD<sub>4</sub>(+)Th 细胞及 CD<sub>8</sub>(+)细胞毒性 T 细胞活性增强。结合本研究结果提示,母亲 HBeAg 可能会通过一定的免疫机制增强新生儿对乙型肝炎疫苗的免疫应答水平,相关免疫机制有待进一步深入探讨。

HBV DNA 是判断 HBV 感染与复制的重要指标,本研究结果显示,HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 可能与婴儿乙型肝炎无/弱应答无关,与 Wang 等<sup>[9]</sup>研究报道结论相一致,而朱宝申等<sup>[7]</sup>的研究结果显示,HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 载量越高,其婴儿血清中抗-HBs 水平越低。由于母亲 HBV DNA 并不能像 HBeAg 一样自由通过胎盘到达新生儿体内,故结合以上对 HBeAg 的分析提示,母亲 HBV DNA 可能并不直接影响新生儿的免疫状态,而是通过伴随复制产生的 HBeAg 透过胎盘调节新生儿的免疫功能,进而影响新生儿对乙型肝炎疫苗的免疫应答。

综上所述,HBsAg 阳性母亲 HBV 感染模式以“HBsAg(+),HBeAg(+),抗-HBc(+)”模式与“HBsAg(+),抗-HBe(+),抗-HBc(+)”模式为主,HBsAg 阳性母亲 HBeAg 可能对婴儿乙型肝炎疫苗免疫应答起正向调控作用,而 HBsAg 阳性母亲 HBV DNA 可能与婴儿乙型肝炎无/弱应答无关。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients [J]. *Liver Internat*, 2018, 38 Suppl 1: 115–121. DOI: 10.1111/liv.13640.
- [2] Li F, Wang QX, Zhang L, et al. The risk factors of transmission after the implementation of the routine immunization among children exposed to HBV infected mothers in a developing area in northwest China [J]. *Vaccine*, 2012, 30(49): 7118–7122. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.031.
- [3] 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 Hepatol*, 2013, 21(8): 580–583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.005.
- [4] 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]. *Matern Child Health Care China*, 2014, 29(21): 3427–3430. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.21.24.
- [5] 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.
- [6] Wang FZ, Zhang GM, Zheng H, et al. Post-vaccination serologic testing of infants born to hepatitis B surface antigen positive mothers in 4 provinces of China [J]. *Vaccine*, 2017, 35(33): 4229–4235. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.019.
- [7] 朱宝申, 李素文, 田红霞, 等. HBsAg阳性母亲血清HBV DNA含量对婴儿联合免疫接种效果的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(24): 3903–3905. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.08. Zhu BS, Li SW, Tian HX, et al. Influence of serum HBV DNA level in pregnant women with HBV infection on the effect of blocking mother-to-infant transmission by passive-active immunoprophylaxis [J]. *Matern Child Health Care China*, 2013, 28(24): 3903–3905. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.08.
- [8] Zou HB, Chen Y, Duan ZP, et al. Protective Effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis b immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26748. DOI: 10.1371/journal.pone.0026748.
- [9] Wang C, Wang C, Jia ZF, et al. Protective effect of an improved immunization practice of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and risk factors associated with immunoprophylaxis failure [J]. *Medicine*, 2016, 95(34): e4390. DOI: 10.1097/MD.0000000000004390.
- [10] Zeng DW, Liu YR, Dong J, et al. Serum HBsAg and HBeAg levels are associated with liver pathological stages in the immune clearance phase of hepatitis B virus chronic infection [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3465–3472. DOI: 10.3892/mmr.2015.3207.
- [11] 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.
- [12] Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2): e18–25. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x.
- [13] Isolani AP, Sversuti CS, Sell AM, et al. Protection against hepatitis B by the Butang® recombinant vaccine in newborn children in South Brazil [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2006, 101(5): 551–553. DOI: 10.1590/S0074-02762006000500012.
- [14] Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, et al. Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation PreS/S vaccine [J]. *Vaccine*, 2014, 32(39): 5077–5082. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.076.
- [15] 黄正京, 周脉耕, 王黎君. 中国肝癌死亡率和乙型肝炎病毒表面抗原携带率的地理分布研究 [J]. *疾病监测*, 2007, 22(4): 242–245. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2007.04.013. Huang ZJ, Zhou MG, Wang LJ. Study on the geographic distribution of liver cancer mortality and HBsAg carrier rate in China [J]. *Dis Surveill*, 2007, 22(4): 242–245. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2007.04.013.
- [16] 王德林. 乙型肝炎五项及其32种组合模式 [M]. 北京: 科学普及出版社, 2003: 208. Wang DL. Five hepatitis B serum markers of HBV and the 32 models combined with them [M]. Beijing: General Science Press, 2003: 208.
- [17] 崔富强, 毕胜利, 张勇, 等. 中国人群大样本调查乙型肝炎病毒感染血清学标志物检出模式分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2009, 15(4): 294–299. Cui FQ, Bi SL, Zhang Y, et al. Combination profiles of hepatitis B marks for Chinese in serosurvey in 2006 [J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2009, 15(4): 294–299.
- [18] 江红秀, 韩国荣, 王翠敏, 等. 乙型肝炎病毒e抗原阳性孕妇所生婴儿联合免疫接种后乙型肝炎病毒血清学标志物的动态变化 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(11): 818–822. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.11.007. Jiang HX, Han GR, Wang CM, et al. Abstract efficacy of combined vaccine for the prevention of HBV transmission in highly viremic HBeAg+ mothers and the HBV markers' dynamic change of babies in follow-up [J]. *Chin J Hepatol*, 2011, 19(11): 818–822. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.11.007.
- [19] Lebossé F, Testoni B, Fresquet J, et al. Intrahepatic innate immune response pathways are downregulated in untreated chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 897–909. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.024.
- [20] Merkle H, Deutsche T, Gastrock-Balitsch I, et al. H-2<sup>d</sup> mice born to and reared by HBeAg-transgenic mothers do not develop T cell tolerance toward the hepatitis B virus core gene products [J]. *Virology*, 2000, 273(1): 149–159. DOI: 10.1006/viro.2000.0391.

(收稿日期: 2017-11-13)

(本文编辑: 万玉立)