

HBV感染孕妇所分娩婴儿 对乙肝疫苗免疫持久性观察

范志颖, 朱丽影, 于雷, 钟丽华, 卢宝玲, 程昱, 王媛媛, 樊健, 姚红 (哈尔滨医科大学附属第四医院 感染科一病区, 哈尔滨 150000)

摘要: 目的 观察乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染孕妇所分娩婴儿对乙肝疫苗免疫的持久性。方法 选取2016年9月至2018年6月在哈尔滨医科大学附属第四医院就诊的HBV感染和未感染孕妇共90例, 以其分娩的90例婴幼儿为观察对象。其中HBV感染孕妇(60例)根据其妊娠期间是否口服替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 分为抗病毒治疗组(30例)和未抗病毒治疗组(30例), 抗病毒治疗组孕妇所分娩婴幼儿30例, 未抗病毒治疗组30例。未感染HBV孕妇所分娩的30例婴幼儿为健康对照组。所有婴幼儿均于0、1、6个月注射乙肝疫苗, HBsAg阳性孕妇分娩的婴幼儿在出生后12 h内注射乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG)。记录3组孕妇的分娩年龄、孕周及有无相关妊娠合并症、并发症, 所分娩婴幼儿的体质量及性别。观察所有婴幼儿7月龄时HBsAg及HBV DNA阳性率, 进一步观察7月龄、10月龄、1周岁、1.5周岁和2周岁时HBsAb滴度及其变化趋势。结果 3组孕妇的分娩年龄、孕周, 所分娩婴幼儿的体质量及性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3组婴幼儿7月龄时HBsAg及HBV DNA阳性率均为0.00%, HBsAb滴度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HBV感染孕妇所分娩的婴幼儿, 从10月龄开始其HBsAb滴度均显著低于正常对照组 ($P < 0.05$); 抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组HBV感染孕妇所分娩婴幼儿7月龄、10月龄、1周岁、1.5周岁及2周岁时HBsAb滴度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与正常对照组婴幼儿相比, HBsAb下降较快。结论 HBV感染孕妇所分娩婴幼儿在完成乙肝疫苗全程计划免疫后, 7月龄时HBsAb滴度较正常婴幼儿无显著差异, 但7月龄后其HBsAb滴度随时间下降较快, 需密切观察, 以降低产后婴幼儿HBV感染风险。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 母婴阻断; 婴幼儿; 乙肝疫苗; 乙型肝炎表面抗体

Observation on the persistence of hepatitis B vaccine immunization in infants delivered by pregnant women with HBV infection

FAN Zhi-ying, ZHU Li-ying, YU Lei, ZHONG Li-hua, LU Bao-ling, CHENG Yu, WANG Yuan-yuan, FAN Jian, YAO Hong (Department of Infectious Diseases, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract: **Objective** To observe the persistence of hepatitis B vaccine immunization in infants delivered by pregnant women with HBV infection. **Methods** A total of 90 pregnant women with and without HBV infection in the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University from September 2016 to June 2018 were selected and their infants and toddlers were taken as the objects of observation. The pregnant women with HBV infection (60 cases) were divided into antiviral treatment group (30 cases) and non-antiviral treatment group (30 cases) according to whether or not they took tenofovir disoproxil fumarate (TDF) orally during pregnancy. There were 30 infants in antiviral treatment group and non-antiviral treatment group, respectively. Thirty infants delivered by healthy pregnant women were as healthy controls. All infants and young children were injected with hepatitis B vaccine at 0, 1, and 6 months. In addition, infants delivered by HBsAg-positive pregnant women were injected with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) within 12 hours after delivery. The childbirth age, gestational age, related pregnancy complications and the weight and gender distribution of the infants and young children were recorded. The positive rate of HBsAg and HBV DNA in infants at the age of 7 months, the HBsAb and its dynamic trends at 7 months, 10 months, 1 year, 1.5 years

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.02.010

基金项目: 吴阶平医学基金项目 (320.6750.18012); 黑龙江省博士后科研启动金资助 (LBH-Q14115)

通讯作者: 朱丽影 E-mail: zlyhmu@163.com

and 2 years old were also observed. **Results** There were no significant differences in the delivery age and gestational weeks of pregnant women and the weight and gender of the infants ($P > 0.05$). The HBsAg and HBV DNA positive rates of infants in three groups were all 0.00% at the age of 7 months, and there was no significant difference in HBsAb ($P > 0.05$). However, the HBsAb of infants and young children in antiviral treatment group and non-antiviral treatment group were significantly lower than that of healthy control group from the age of 10 months ($P < 0.05$). There were no significant differences in HBsAb of infants and young children between antiviral treatment group and non-antiviral treatment group at 7 months old, 10 months old, 1 year old, 1.5 years old and 2 years old ($P > 0.05$), however, their HBsAb decreased faster compared with healthy control group. **Conclusions** There was no significant difference in the titers of HBsAb between 7-month-old infants and normal infants after completing the full-course immunization of hepatitis B vaccine in pregnant women with HBV infection, but HBsAb decreased rapidly after 7 months, so it was necessary to observe the titers of HBV closely to reduce the risk of HBV infection in postnatal infants.

Key words: Hepatitis B virus; Mother-to-child blocking; Infants; Hepatitis B vaccine; Hepatitis B surface antibody

目前国际上对于HBV感染孕妇分娩的婴幼儿除采用注射单价乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)的联合免疫预防方案^[1]外,高病毒载量(HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml)孕妇在妊娠后期服用抗病毒药物如替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)等,可显著降低HBV母婴传播风险^[2]。但经以上联合免疫方案后婴幼儿所产生的HBsAb滴度与正常孕妇分娩的婴幼儿是否持续一致、能否较长时间维持在有效预防HBV感染的水平等问题尚未明确,国内外也无相关报道。为此,本研究拟观察HBV感染孕妇所分娩婴幼儿经乙肝疫苗及HBIG计划免疫方案后的HBsAb滴度及其变化趋势,并与未感染HBV孕妇所分娩的婴幼儿进行比较,旨在研究分析HBV感染孕妇,特别是妊娠后期服用TDF的孕妇所分娩婴幼儿对乙肝疫苗免疫应答的持久性,为降低产后婴幼儿HBV感染风险和母婴阻断措施的完善提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年9月至2018年6月在哈尔滨医科大学附属第四医院就诊的HBV感染和未感染孕妇共90例,以其分娩的90例婴幼儿为观察对象。其中HBV感染孕妇经临床医生全面评估后,与孕妇本人及家属充分沟通,在孕妇本人及家属知情同意的前提下,选择是否服用TDF,抗病毒治疗组孕妇所分娩婴幼儿30例,未抗病毒治疗组30例。未感染HBV孕妇所分娩的30例婴幼儿为健康对照组。所有婴幼儿均随访至2周岁。向抗病毒治疗组孕妇充分告知妊娠期间服用抗病毒药物的相关获益和风险,并签署知情同意书。排除代偿期或失代偿期肝硬化患者,排除合并HIV、梅毒螺旋体、疱疹病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒及弓形体感染的孕妇,排除先天畸形、染色体异常、健康状况较差、

处于免疫球蛋白治疗期间或计划免疫开始前已发生HBV血液传播的婴幼儿。

1.2 试验方法 抗病毒治疗组孕妇(HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml)从妊娠24周开始口服TDF, 300 mg, 每日1次。用药期间监测孕妇HBV DNA载量、HBV标志物(hepatitis B virus maker, HBVM)等有效性指标及肝功能、肾功能、血磷、肌酸激酶、血尿常规等安全性指标。记录各组孕妇分娩时的年龄、孕周及有无相关妊娠合并症、并发症,记录所分娩婴儿的体质量、性别等。抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组孕妇所分娩婴幼儿出生后12 h内臀大肌注射HBIG 100 IU,所有孕妇分娩的婴幼儿均于0、1、6个月每次三角肌注射基因工程乙肝疫苗10 μ g。各组婴幼儿均于7月龄时检测HBVM、HBV DNA。以婴幼儿7月龄时HBsAg或HBV DNA阳性认为其感染HBV。计算各组孕妇所分娩婴幼儿7月龄、10月龄、1周岁、1.5周岁及2周岁时HBsAb滴度,并观察其变化趋势。

1.3 检测方法 血清HBVM采用电化学发光法检测,试剂盒由雅培诊断产品(美国)有限公司生产,HBVM参考值范围:HBsAg < 1.0 S/CO为阴性;HBsAb < 10 mIU/ml为阴性;HBeAg < 1.0 S/CO为阴性;HBeAb > 1.0 S/CO为阴性,HBcAb > 1.0 S/CO为阴性。血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR法,试剂盒由深圳凯杰生物有限公司生产,检测范围为 $5 \times 10^2 \sim 5 \times 10^7$ IU/ml。

1.4 统计学处理 采用SAS 9.3国际标准统计学编程软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,计数资料以频数表示,组间比较采用Fisher精确概率法。对同个患者的多次观测采用重复测量方差分析,本次分析采用混合效应模型,交互效应有统计学意义后,进行单

独效应比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇及婴幼儿的一般资料 本研究纳入的 90 例孕妇共分娩 90 例婴幼儿。各组孕妇的分娩年龄、孕周及相关妊娠合并症、并发症的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 所分娩婴幼儿的体质量和性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 各组婴幼儿 7 月龄时 HBsAg 和 HBV DNA 阳性率比较 3 组婴幼儿 7 月龄时 HBsAg 均为阴性, HBV DNA 均低于检测下限 (5×10^2 IU/ml)。

2.3 各组婴幼儿在不同年龄点时 HBsAb 滴度及混合效应模型分析 3 组孕妇所分娩婴幼儿 HBsAb 的 GMT 随着年龄的增长呈下降趋势, 见表 2。进一步分析不同组与不同年龄点间的交互效应, 即“组 \times 时间”, P 均 < 0.05 , 说明 3 组婴幼儿 HBsAb 滴

度随时间下降趋势不同, 见表 3。

2.4 各组婴幼儿不同年龄点 HBsAb 滴度的单独效应比较 固定年龄点后, 比较不同组间的单独效应。

3 组婴幼儿 7 月龄时 HBsAb 滴度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组孕妇所分娩婴幼儿 7 月龄、10 月龄、1 周岁、1.5 周岁和 2 周岁时 HBsAb 滴度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组孕妇与正常孕妇所分娩婴幼儿从 10 月龄开始 HBsAb 滴度差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 各组婴幼儿不同年龄点 HBsAb 滴度变化趋势比较 HBV 感染抗病毒治疗组和 HBV 感染未抗病毒治疗组孕妇所分娩婴幼儿的 HBsAb 滴度自 7 月龄后显著低于正常孕妇所分娩的婴幼儿, 且下降较快, 见图 1。

表 1 各组孕妇及婴幼儿一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	娩出婴儿例数 (例)	娩出婴儿性别 (男/女, 例)	娩出婴儿体质 量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	妊娠期糖尿病 (有/无, 例)	妊娠期贫血 (有/无, 例)
HBV感染抗病毒 治疗组 ($n=30$)	26.83 \pm 1.18	38.97 \pm 0.81	30	15/15	3.33 \pm 0.14	0/30	1/29
HBV感染未抗病毒 治疗组 ($n=30$)	26.63 \pm 1.03	39.03 \pm 0.81	30	15/15	3.31 \pm 0.15	1/29	1/29
健康对照组 ($n=30$)	26.9 \pm 1.09	38.9 \pm 0.80	30	15/15	3.32 \pm 0.13	1/29	1/29
统计量值	$F=0.47$	$F=0.20$	-	-	$F=0.12$	-	-
P 值	0.624	0.815	-	1.000	0.887	1.000	1.000

组别	羊水过少 (有/无, 例)	胎膜早破 (有/无, 例)	胎盘早剥 (有/无, 例)	产后出血 (有/无, 例)	新生儿窒息 (有/无, 例)	新生儿黄疸 (有/无, 例)
HBV感染抗病毒 治疗组 ($n=30$)	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	1/29
HBV感染未抗病毒 治疗组 ($n=30$)	0/30	0/30	0/30	1/29	0/30	1/29
健康对照组 ($n=30$)	0/30	2/28	0/30	0/30	0/30	1/29
统计量值	-	-	-	-	-	-
P 值	-	0.326	-	1.000	-	1.000

注: “-” 为无相关数据

表 2 各组婴幼儿在不同年龄点时 HBsAb 滴度 ($\bar{x} \pm s$, \log_{10} mIU/ml)

组别	7月龄	10月龄	1周岁	1.5周岁	2周岁
HBV感染抗病毒治疗组 ($n=30$)	2.92 \pm 0.06	2.77 \pm 0.09	2.60 \pm 0.10	2.34 \pm 0.13	2.10 \pm 0.08
HBV感染未抗病毒治疗组 ($n=30$)	2.90 \pm 0.07	2.76 \pm 0.10	2.60 \pm 0.11	2.34 \pm 0.11	2.07 \pm 0.14
健康对照组 ($n=30$)	2.92 \pm 0.06	2.86 \pm 0.07	2.80 \pm 0.09	2.74 \pm 0.13	2.66 \pm 0.18

表 3 各组婴幼儿 HBsAb 滴度在不同年龄点的混合效应模型分析

变异	NumDF	DenDF	F 值	P 值
组效应	2	73	52.426	< 0.001
时间效应	4	73	587.072	< 0.001
组 \times 时间	8	73	42.025	< 0.001

表4 各组婴幼儿不同年龄点 HBsAb 滴度的单独效应比较

变异	NumDF	DenDF	F值	P值
7月龄g1-g2	1	73	0.274	0.602
7月龄g1-g3	1	73	0.228	0.635
7月龄g2-g3	1	73	0.001	0.972
10月龄g1-g2	1	73	0.025	0.876
10月龄g1-g3	1	73	14.358	< 0.001
10月龄g2-g3	1	73	13.368	0.001
1周岁g1-g2	1	73	0.002	0.964
1周岁g1-g3	1	73	47.919	< 0.001
1周岁g2-g3	1	73	48.431	< 0.001
1.5周岁g1-g2	1	73	0.082	0.776
1.5周岁g1-g3	1	73	115.745	< 0.001
1.5周岁g2-g3	1	73	110.707	< 0.001
2周岁g1-g2	1	73	0.812	0.371
2周岁g1-g3	1	73	200.205	< 0.001
2周岁g2-g3	1	73	222.034	< 0.001

注: g1 为 HBV 感染抗病毒治疗组, g2 为 HBV 感染未抗病毒治疗组, g3 为健康对照组

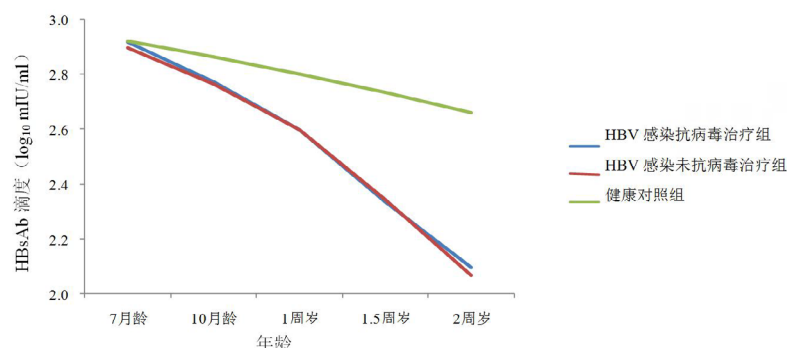


图1 各组婴幼儿不同年龄点 HBsAb 滴度变化趋势比较

3 讨论

我国2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]指出, HBV感染孕妇妊娠期接受抗病毒治疗及婴幼儿出生后给予主被动联合免疫可显著降低HBV母婴传播的发生率。对于HBsAg阳性孕妇所分娩的婴幼儿, 应在出生后24 h内(最好在出生后12 h内)尽早注射HBIG, 剂量应 ≥ 100 IU, 同时在不同部位接种10 μ g重组酵母乙肝疫苗, 在1月龄和6月龄时分别接种第2和第3针乙肝疫苗。对于HBsAg阴性孕妇所分娩的婴幼儿, 无论HBV相关抗体如何, 均按照“0、1、6个月3针疫苗接种方案”接种乙肝疫苗, 无需注射HBIG^[4]。高病毒载量(HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml)孕妇于妊娠后期使用抗病毒药物并在其分娩后尽快为婴幼儿注射乙肝疫苗和HBIG以阻断HBV母婴传播的有效性已被公认^[5-7]。但HBV

感染孕妇所分娩婴幼儿完成计划免疫后HBsAb的阳性率及HBsAb滴度与正常孕妇所分娩婴幼儿是否持续一致, 能否维持在有效预防HBV感染的水平对母婴阻断措施的完善至关重要。巴西的一项研究表明, 将61例孕周 ≥ 37 周的足月儿和66例孕周 < 37 周且出生体质量 < 1800 g的早产儿均在0、1、6个月时注射10 μ g重组乙肝疫苗, 在完成第3次注射后的93 d, 即婴幼儿9月龄时, 采集血液样本测定HBV血清学标志物, 结果显示足月儿HBsAb阳性率为98.2%, 而早产儿仅为77.4%; 足月儿HBsAb滴度为537.5 mIU/ml, 早产儿为186.6 mIU/ml^[8]。其他学者针对此问题的研究也得到相似结果^[9-13], 说明早产和低体质量可能会影响婴幼儿对乙肝疫苗的免疫应答。本研究所有婴幼儿出生时孕妇孕周均在38~40周[(39.07 \pm 0.81)周], 出生时体质量均在

3000~3560 g, 平均(3320 ± 140) g, 未见早产儿及低体质量儿。

婴幼儿免疫系统发育不完善, 不同年龄段对乙肝疫苗的免疫反应存在差异^[14]。中国台湾的一项研究中, 将100例6月龄~7周岁的儿童根据年龄分为2组: 第1组为2~7周岁的儿童(64例), 第2组为6月龄~2周岁的儿童(36例); 两组儿童均按照一定时间间隔随机接种10 μ g或20 μ g乙肝疫苗3次; 从注射第1针开始每月检测两组儿童的HBsAb阳性率, 共测定12次。结果提示6月龄~2周岁的儿童对乙肝疫苗的免疫应答产生更早、更高效, 持续时间更长^[15]。本研究纳入观察的婴幼儿年龄均在7月龄~2周岁。

关于乙肝疫苗对HBV感染孕妇所分娩婴幼儿免疫持久性的一项20年的回顾性研究^[16]表明, HBsAb滴度随接种完成时间的延长而下降, 在疫苗接种完成后第5年时, HBsAb滴度有1次显著下降。Boot等^[17]对2003~2007年荷兰HBV感染孕妇分娩的所有婴幼儿的随访发现, 尽管其出生后给予主被动联合免疫, 仍有部分婴幼儿感染HBV。这是由于宫内感染或对乙肝疫苗无应答导致的^[18-20]。而对于未被HBV感染且在完成计划免疫后产生抗体的婴幼儿, 因其HBsAb滴度随时间延长而逐渐下降^[21,22], 故最好在完成计划免疫后的3个月内进行HBsAb滴度的测定^[23]。本研究所有婴幼儿均在完成计划免疫后1个月即7月龄时第1次采集静脉血标本测定HBV血清学标志物。结果显示所有婴幼儿7月龄时HBsAg和HBV DNA阳性率均为0.00%, 且HBsAb滴度差异无统计学意义; 而从10月龄开始, 抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组HBV感染孕妇所分娩婴幼儿的HBsAb滴度均显著低于正常对照组, 且下降较快。这是否与HBsAg阳性孕妇所分娩婴幼儿出生后注射HBIG中和了部分乙肝疫苗从而降低其免疫原性有关尚未明确。泰国一项关于HBV感染孕妇所分娩婴幼儿对乙肝疫苗免疫应答持久性的20年随访中发现, 出生后注射和未注射HBIG的婴幼儿HBsAb滴度的下降趋势相似, 在连续时间点, 即从注射完第1针乙肝疫苗后的每年测得的HBsAb滴度均相似^[24], 提示HBIG不会干扰HBV感染孕妇所分娩婴幼儿对乙肝疫苗免疫应答的持久性。那么本研究中该现象可能是由于HBV感染孕妇均有不同程度的HBV DNA升高而使其具有传染性, 这些孕妇分娩的婴幼儿在生长发育过程中与感染HBV且有传染性的母亲密切接触消耗了部分HBsAb而使其可能成为易感人群^[25], 这有待于进一步研究探讨。本研究还观察到, 抗病毒治疗组和

未抗病毒治疗组孕妇所分娩婴幼儿在7月龄、10月龄、1周岁、1.5周岁及2周岁时HBsAb滴度的差异无统计学意义, 且下降趋势相一致。表明在HBV母婴阻断过程中孕妇使用抗病毒药物不会影响婴幼儿对乙肝疫苗免疫应答的持久性^[26]。HBV感染孕妇所分娩婴幼儿在完成乙肝疫苗全程计划免疫并测得高水平HBsAb滴度后, 仍需动态观察HBsAb的变化, 必要时给予乙肝疫苗强化免疫, 这对于保持婴幼儿对HBV的持久免疫力及降低母婴阻断后婴幼儿HBV感染风险具有重要意义。本研究尚存在一定的局限性, 应扩大样本数, 延长随访时间, 并探讨乙肝疫苗强化注射的时间点, 以期进一步降低婴幼儿HBV感染率。

参考文献

- [1] 沈瑶, 张晓慧, 陈煜. 乙型肝炎母婴阻断现行方案的争议和应重视的问题[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 500-504.
- [2] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2324-2334.
- [3] 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年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第一版)[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2): 151-154.
- [5] 吴琳莉. 乙肝疫苗和免疫球蛋白母婴阻断效果评价[J]. 中国实用医药, 2016, 11(21): 183-184.
- [6] 罗定富, 杨升丽, 罗启松, 等. 乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白联合阻断HBV母婴传播效果[J]. 医学动物防制, 2015, 31(3): 257-258.
- [7] 徐陈瑜, 陈洁, 温坚, 等. 乙型肝炎疫苗和乙肝免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴传播的效果[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(1): 1-5.
- [8] Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life[J]. Vaccine, 2002, 20(11-12): 1557-1562.
- [9] Lau YL, Tam AYC, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine[J]. Pediatrics, 1992, 121(6): 962-965.
- [10] Chirico G, Belloni C, Gasparoni A, et al. Hepatitis B immunization in infants of Hepatitis B surface antigen-negative mothers[J]. Pediatrics, 1993, 92(5): 717-719.
- [11] Faldella G, Allesandrini R, Magini GM, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and Hepatitis B vaccine[J]. Vaccine, 1998, 16(17): 1646-1649.
- [12] Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization[J]. Pediatrics, 1999, 103(2): E14.
- [13] Kesler K, Nasenbeny J, Wainwright R, et al. Immune response of prematurely born infants to Hepatitis B vaccination: results through 3 years of age[J]. Pediatr Infect Dis, 1998, 17(2): 116-119.
- [14] 周聆, 崔富强, 汤奋扬. 中国新生儿乙型肝炎疫苗首针接种现状、影响因素及对策[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(6): 437-440.
- [15] 陈华, 段晋超, 邓建军, 等. 15岁及以下儿童乙肝疫苗免疫效果分析[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(11): 1010-1012.
- [16] Xu H, Zeng T, Liu JY, et al. Measures to reduce mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: a meta-analysis[J]. Dig Dis

- Sci,2014,59(2):242-258.
- [17] 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.
- [18] Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy[J]. Liver Int,2013,33(1 Suppl):188-194.
- [19] Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention[J]. Hepatol,2013,59(1):24-30.
- [20] 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.
- [21] Chen SC, Toy M, Yeh JM, et al. Cost-effectiveness of augmenting universal hepatitis B vaccination with immunoglobulin treatment[J]. Pediatrics,2013,131(4):e1135-e1143.
- [22] 刘鹏燕. 乙型肝炎免疫球蛋白阻断乙型肝炎母婴垂直传播的效果观察[J]. 中外健康文摘,2013,10(17):178-179.
- [23] 朱宝申, 尹华春, 钱静, 等. HBsAg阳性母亲血清HBeAg对婴儿联合免疫接种效果的影响[J]. 现代预防医学,2013,40(21):3955-3957.
- [24] Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers[J]. Hum Vaccin & Immunother,2012,8(7):896-904.
- [25] Lin XF, Guo Y, Zhou AF, et al. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population, a hospital-based study and a meta-analysis[J]. Pediatr Infect Dis,2014,33(9):897-903.
- [26] 万建玉, 蔡秋娥, 王淼. 替诺福韦对妊娠晚期HBV高载量母婴阻断的效果分析[J]. 中国热带医学,2017,17(8):829-830.

收稿日期: 2018-11-19

范志颖, 朱丽影, 于雷, 等. HBV感染孕妇所分娩婴儿对乙肝疫苗免疫持久性观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019,11(2):54-59.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益,避免引起著作权纠纷,根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定,在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》,否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》,请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定,本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改,则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者,视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登,由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》,专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有;人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文,未经人民卫生出版社有限公司同意,该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部