

HBsAg阳性孕妇所分娩婴幼儿联合免疫后HBsAb应答研究进展

徐蕾, 于雷, 钟丽华, 卢宝玲, 程昱, 王媛媛, 樊健, 姚红, 朱丽影 (哈尔滨医科大学附属第四医院 感染科, 哈尔滨 150001)

摘要: 乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb) 作为可中和乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的保护性抗体, 在预防HBV感染中发挥重要作用。世界卫生组织指出HBsAb的保护力至少可持续30年, 但对于母亲乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性的高危儿童, 临床观察到仍存在HBV再感染的风险。因此本文针对HBsAg阳性母亲所分娩婴幼儿在联合免疫后HBsAb的应答情况、免疫后HBV再感染情况及加强免疫的相关建议等研究进展进行综述, 以期对乙肝疫苗的免疫效果评价及是否需要加强免疫等热点问题提供依据。

关键词: 乙型肝炎病毒表面抗体; 免疫应答; 突破性感染; 加强免疫

Research progress on HBsAb response after combined immunization in infants delivered by pregnant women with positive HBsAg

Xu Lei, Yu Lei, Zhong Lihua, Lu Baoling, Cheng Yu, Wang Yuanyuan, Fan Jian, Yao Hong, Zhu Liying (*Department of Infectious Diseases, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China*)

Abstract: Hepatitis B virus surface antibody (HBsAb), as a protective antibody which neutralizes hepatitis B virus, plays an important role in the prevention of hepatitis B virus (HBV) infection. World Health Organization pointed out that the protection of HBsAb could last for at least 30 years, however, for children delivered by pregnant women with positive hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), there was still a risk of HBV reinfection in clinic. Therefore, this article reviewed the research progress of HBsAb response after combined immunization, HBV reinfection after immunization and related suggestions for booster immunization in infants delivered by HBsAg-positive mothers in order to provide a basis for hot issues such as the evaluation of the immune effect of hepatitis B vaccine and the need for booster immunization.

Key words: Hepatitis B virus surface antibody; Immune response; Breakthrough infection; Booster immunization

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球主要的健康问题之一, 至今无法根治, 现阶段对于乙型肝炎的防治仍以预防为主、治疗为辅, 接种乙肝疫苗是目前最有效的预防手段^[1]。针对乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性孕妇所分娩的新生儿, 现采取乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合免疫进行预

防, 极大地提高了HBV母婴阻断的效果^[2]。目前, 有研究建议对于此类儿童HBV母婴阻断效果的评价应在新生儿7~12月龄检测乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb), 一旦阳性便可不再进行随访监测^[3], 虽然现阶段的研究认为HBsAb的保护力至少可维持30年^[4], 但临床观察发现经联合免疫的新生儿仍有一定比例发生HBV再感染即突破性感染的风险^[5], 针对此现象是否需要行加强免疫仍存在争议^[6]。本文从联合免疫后HBsAb应答情况和变化规律、突破性感染的特征

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.004

基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX10201201-001); 吴阶平科研基金项目 (320.6750.18012)

通讯作者: 朱丽影 Email: ZLYHMU@163.com

以及加强免疫的必要性等方面进行综述。

1 联合免疫后初始正常应答的相关因素

HBsAb是自然感染或乙肝疫苗接种后产生的具有特异性保护功能的中和性抗体, HBsAb ≥ 10 IU/L被认为对HBV感染具有保护作用^[2]。初始免疫应答水平一般指婴儿按“0个月、1个月、6个月”顺序接种完第3针乙肝疫苗后1~2个月进行血清学检测获得的HBsAb水平, 一般将HBsAb < 10 IU/L称为无应答, 10 IU/L \leq HBsAb < 100 IU/L称为低应答, 100 IU/L \leq HBsAb < 1000 IU/L为中应答, ≥ 1000 IU/L为高应答^[3]。现行联合免疫策略阻断了90%以上的HBV母婴传播^[7], 即大多数婴儿经联合免疫后HBsAb可出现正常应答水平, 但近年研究随访发现HBsAb滴度随年龄增长会发生变化, 其影响因素及变化规律如下。

1.1 年龄 多项研究表明接受全程基础免疫后的儿童HBsAb阳性率及抗体滴度随年龄增加而下降^[5,8,9]。陈华等^[10]对接种乙肝疫苗的正常儿童随访8年, 发现1~3岁时HBsAb滴度下降较快。徐兰英等^[5]选取429例完成3针基础免疫且之后未行加强免疫的母亲为HBsAg阳性的新生儿随访至3岁, 发现HBsAb滴度在2岁前显著下降。曹卫华等^[11]回顾性收集了264例母亲HBsAg阳性且7月龄时检测了HBsAb滴度的1岁儿童, 随访至3岁, 期间研究对象完成3针基础免疫且未行加强免疫, 结果显示儿童HBsAb滴度从7月龄~3岁呈逐年下降趋势。Lee等^[9]对韩国7月龄~17岁的儿童及青少年随访发现, HBsAb滴度总体呈现先下降后上升的趋势, 抗体滴度在4岁前稳定下降, 5岁时出现上升趋势。陈华等^[10]研究发现观察对象在 ≤ 6 岁时HBsAb滴度均呈逐年下降趋势, 7岁后抗体滴度有所回升, 并持续维持在一定水平。但国内外均缺乏针对母亲为HBsAg阳性儿童HBsAb水平的长期随访研究, 因此该规律是否适用于此类儿童仍缺乏循证学依据。总结当前研究, 较一致的观点为新生儿在接种3剂乙肝疫苗后的1个月(即7月龄)HBsAb会达高峰, 在之后的几年, 尤其是前两年^[7,12,13]抗体会以较快速度下降, 之后趋于平稳。

1.2 性别 Lee等^[9]针对韩国的一项研究发现男童比女童的抗体滴度高, 但进一步按年龄分层后便未观察到该差异。冯艺等^[14]通过5年随访发现经联合免疫后HBsAb滴度的变化与性别无关。陈华等^[10]观察了1~8岁儿童接种疫苗后HBsAb的变化, 发现抗体滴度变化与性别差异无统计学意义。但陈锐等^[13]研究表明, 除接种后1年以内和接种后5年、6年以外,

女性儿童HBsAb阳性率均显著高于男性儿童。该因素在不同研究结果中存在差异, 有待进一步研究。

1.3 母亲HBsAg携带状态 多项研究表明母亲HBsAg携带状态是儿童HBsAb滴度变化的影响因素^[3,15]。有多位学者报道了HBsAg阳性母亲所生新生儿的HBsAb比正常新生儿下降更早且快。范志颖等^[16]研究表明HBV感染孕妇所分娩婴幼儿的HBsAb滴度自10月龄开始便显著低于正常孕妇所分娩婴幼儿, 且下降较快。邹怀宾等^[3]针对HBsAg阳性母亲所分娩的婴幼儿从7月龄随访到1岁, 仅有12例(2.3%)HBsAb滴度升高, 其余516例(97.7%)均下降, 部分婴儿出现显著下降甚至转为阴性, 随访至3岁时, 77%婴幼儿的HBsAb下降至低应答或无应答水平。龚健等^[17]选取了313例乙型肝炎高流行区常规接种乙肝疫苗且此后均无乙肝疫苗加强接种史的5~8岁儿童为研究对象, 分为母亲HBsAg阳性儿童组(107例)和母亲HBsAg阴性儿童组(206例), 两组HBsAb滴度总体变化趋势虽都以下降为主, 但前者下降率(61.54%)显著低于后者(84.91%), 抗体滴度的上升率和稳定率前者(17.09%、21.37%)也高于后者(10.53%、4.56%)。冯艺等^[14]针对全程接种乙肝疫苗且未进行加强免疫的儿童, 分别于1~6月龄和5岁时检测HBsAb, 结果也表明5岁时母亲HBsAg阳性组儿童的抗体阳性率及抗体滴度均高于母亲HBsAg阴性组。吴维寿等^[18]对全程接种乙肝疫苗的新生儿随访18年也发现随访中母亲HBsAg阳性儿童的抗体阳性率高于阴性儿童。

1.4 初始免疫应答水平 研究表明HBsAb的持久性与经联合免疫后1个月(即7月龄)的抗体水平呈正相关^[19]。Lee等^[20]在对中国台湾HBsAg阳性母亲所生婴儿的研究中提出, 随访多年产生不同HBsAb阳性率的最重要因素可能是接种疫苗后达到的不同HBsAb峰值水平。龚健等^[17]研究表明无论母亲HBsAg阴性或阳性, 随访至8岁时初始免疫抗体高滴度儿童的抗体阳性率及抗体水平均高于同期低滴度儿童。冯艺等^[14]针对全程接种乙肝疫苗且未进行加强免疫的儿童进行5年随访也发现初始免疫高应答组儿童的HBsAb滴度高于正常应答组。

2 联合免疫后初始无/低应答的相关因素

对于HBsAg阳性母亲所生新生儿给予乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合免疫后的抗体产生情况, 国内外研究均表明与正常儿童相比, 此类儿童对乙肝疫苗有更高比例的无/低应答率^[21,22]。王斌等^[23]进行的前瞻性队列研究表明母亲为HBsAg阳性的婴儿乙肝疫苗无/低应答发生率为18.53%(53/286),

杨志清等^[24]研究中225例HBsAg阳性母亲所生新生儿接种疫苗后有45例(20%)无/低应答,以上数据均高于国内一般人群所生婴儿乙肝疫苗无/低应答率(5%~10%)^[23]。黄芸森等^[25]根据接种乙肝疫苗后有无应答将3878例2~5岁儿童分为无应答组和有应答组,结果表明无应答组HBsAg转阳率为80%,而有应答组无一例转阳。联合免疫后初始无/低应答的相关影响因素分析如下。

2.1 母亲乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)情况 目前对于母亲HBeAg状态对婴儿乙肝疫苗无/低应答影响的研究结论并不一致。王斌等^[23]对HBsAg阳性孕妇分娩婴儿乙肝疫苗无/低应答的单因素分析未发现母亲HBeAg阳性与婴儿乙肝疫苗无/低应答相关。但庞琳等^[26]研究发现母亲HBeAg阳性是其婴儿乙肝疫苗无/低应答的独立危险因素之一, HBeAg每增加1个单位,发生免疫不应答的风险增加1.001倍。朱宝申等^[27]研究指出, HBeAg诱导机体发生HBV免疫耐受,可导致保护性抗体水平降低甚至不产生。而杨志清等^[24]研究表明随母亲HBeAg水平的升高,婴儿无/低应答率呈下降趋势,其认为母亲HBeAg可能是婴儿无/低应答的保护因素,对婴儿乙肝疫苗免疫应答起到正向调控作用。

2.2 母亲HBV DNA载量 王斌等^[23]研究表明HBV DNA阳性母亲组婴儿发生乙肝疫苗无/低应答的风险是HBV DNA阴性母亲组婴儿的2.477倍,且母亲HBV DNA载量 $\geq 1 \times 10^7$ 拷贝/ml时,无/低应答的风险是对照组的2.592倍,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。朱宝申等^[28]研究表明母亲HBV DNA载量越高,婴儿HBsAb水平越低。但杨志清等^[24]研究表明母亲HBV DNA载量与乙肝疫苗应答无直接关系,其认为HBV DNA可能会通过伴随复制产生的HBeAg来影响婴儿的免疫应答。

2.3 出生体质量 王静等^[29]在对全程联合免疫阻断母婴传播的评价中指出出生体质量2000~4000 g新生儿免疫应答优于低体质量儿和巨大儿。蒋琪等^[30]针对早产儿HBV母婴阻断的研究发现体质量是影响早产儿疫苗接种效果的主要因素之一。庞琳等^[26]研究也表明低体质量及营养不良是乙肝疫苗无/低应答的危险因素之一。

2.4 其他 综合多项研究发现母亲孕期抗病毒治疗、婴儿性别、喂养方式、分娩方式与婴儿乙肝疫苗无/低应答具有显著相关性^[31,32],且有研究表明母乳

喂养反而有助于提高婴儿HBsAb滴度^[23],但此结论缺乏更多循证医学证据支持。

3 联合免疫后HBV再感染的特征

已接种3剂次及以上乙肝疫苗后仍感染HBV即为HBV突破性感染,对于母亲为HBsAg阳性儿童具体定义为:7~12月龄HBsAg阴性,12月龄后HBsAg阳性或24月龄后乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B virus core antibody, HBcAb)阳性(<24月龄儿童的HBcAb阳性大多因母源抗体传播所致)^[33]。Chen等^[34]对台湾地区HBV突破性感染的研究表明HBeAg阳性母亲组儿童HBsAg阳性率(9.26%)高于HBeAg阴性母亲组(0.14%)。冯艺等^[14]对1883例儿童的研究也表明HBsAg及HBeAg双阳性孕妇分娩的婴儿更易出现突破性感染。管芳等^[33]研究表明母亲HBV DNA高载量组儿童突破性感染的发生率(11.96%)远高于低载量组(0.34%)。HBV突破性感染还与HBV S区基因变异有关,一项针对一般人群的HBV再感染研究表明,突破性感染病例中57.1%存在免疫应答低下,42.9%存在病毒变异^[35]。综上,母亲HBeAg阳性、HBV DNA高载量、HBV基因变异及初始免疫无/低应答均为发生HBV突破性感染的危险因素。

4 高危儿童加强或再免疫的建议

目前,对于初始免疫无/低应答儿童,中国推荐按免疫程序重新接种3剂次乙肝疫苗^[36],美国免疫咨询委员会(the Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)2018年推荐初始免疫后HBsAb < 10 IU/L的儿童重新接种1剂次乙肝疫苗,再次检测若HBsAb仍< 10 IU/L则再补种2剂次乙肝疫苗^[37]。对于母亲HBsAg阳性且初始免疫正常应答的儿童,有学者提出确定免疫成功后无需每年随访,且随访中若HBsAb转为阴性,因机体具有免疫记忆,也无需重复接种乙肝疫苗^[38]。但免疫记忆反应通过特异性体液和细胞免疫实现免疫持久性的作用机制尚未明确,HBsAb < 10 IU/L或降至阴性的儿童能否保持免疫记忆反应尚存在争议^[39]。张丽等^[40]观察到接种疫苗后的HBsAb阳转率和抗体滴度均显著高于随访时间更长的研究数据,也证明了接种乙肝疫苗的免疫记忆会随接种时间的延长而减退。Hammit等^[41]对完成基础免疫且发生血清学转换的阿拉斯加儿童进行加强免疫时发现,有一半的参与者并未出现具有保护作用水平的抗体,这表明部分青少年随着年龄的增长可能丧失免疫记忆。国外最新研究^[42]指出HBsAb的保护力至少维持30年,且非高危人群无需加强免疫,但对于母亲HBsAg阳

性特别是合并HBeAg双阳性的高危婴幼儿,日本免疫预防标准方案中提出,在婴儿2~6月龄时检测HBsAg,在6月龄时检测HBsAb,之后每隔2个月检测1次HBsAg和HBsAb,直至婴儿2岁^[43]。中国多项研究也建议在婴幼儿7月龄~3岁应积极检测HBsAb滴度,必要时进行加强免疫以确保抗体水平^[3,7]。

5 结语

世界卫生组织提出了于2030年实现消除HBV母婴传播即5岁以下儿童HBsAg流行率 $\leq 0.1\%$ 的区域防控目标^[4],现阶段我国在防控HBV感染及传播方面已取得巨大成效,估计目前全国HBsAg总体阳性率不超过4.8%^[45],我国HBeAg阳性孕妇的母婴传播率约为5%,总体传播率 $< 2\%$ ^[46]。

在乙型肝炎高流行区,HBV感染最常发生在分娩时的母婴垂直传播及出生后5年内家庭成员间的水平传播^[47]。综合以上研究发现,初始免疫正常及高应答儿童在接种乙肝疫苗后的前3年抗体会出现显著下降,且母亲为HBsAg阳性的儿童与正常儿童相比抗体滴度下降早且快,在此之后(目前研究均见于5岁后)前者抗体滴度不低于甚至高于后者,此现象可能归因于自然感染或小剂量HBV反复接触导致的自然加强免疫^[17,48]。但此类儿童在婴幼儿时期(即 ≤ 3 岁)因其免疫系统尚不完善^[3,16],HBsAg于其而言仍是一种高危因素,故该阶段仍应严密监测抗体水平,必要时可行加强免疫,以免出现HBV感染。但对于乙肝疫苗应答水平的影响因素结论不一,高危儿童的抗体长期变化规律及加强免疫的必要性仍值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 崔富强, 庄辉. 我国新生儿乙型肝炎母婴阻断成就和展望[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(5): 321-326.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1474-1481.
- [3] 邹怀宾, 赵梦鱼, 陈煜, 等. HBsAg阳性母亲所分娩婴儿完成主被动免疫后的免疫保护效果及其持久性研究[J]. 北京医学, 2019, 41(10): 888-891.
- [4] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - recommendations[J]. Vaccine, 2019, 37(2): 223-225.
- [5] 徐兰英, 刘建勋, 常战军, 等. HBsAg阳性母亲所生新生儿乙型肝炎疫苗和HBIG联合免疫后的抗体持久性观察[J]. 现代预防医学, 2017, 44(7): 1205-1207.
- [6] ZHOU Y H. Be cautious for exceptional results in evaluating the effect of adolescent booster of hepatitis B vaccine[J]. Int J Infect Dis, 2018, 66: 150-152.
- [7] 周乙华, 胡娅莉. 我国预防乙型肝炎母婴传播的进展和亟待研究的问题[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(8): 505-509.
- [8] 刘敬敬, 陈雷, 徐勇军, 等. 厦门地区0~9岁儿童体内乙型肝炎表面抗体水平分析[J]. 现代实用医学, 2019, 31(9): 1204-1206.
- [9] LEE K H, SHIM K S, LIM I S, et al. Changes in hepatitis B virus antibody titers over time among children: a single center study from 2012 to 2015 in an urban of South Korea[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 164.
- [10] 陈华, 段晋超, 孙宏英, 等. 接种国产酵母型免费乙肝疫苗后1~8岁儿童乙肝免疫效果调查分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(6): 580-582.
- [11] 陈卫华, 张英, 李明慧, 等. 母婴阻断成功儿童1岁至3岁乙肝表面抗体的保护性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(5): 401-404.
- [12] 黎洁莹. 乙型肝炎疫苗免疫接种对新生儿的临床效果观察[J]. 中国医药科学, 2018, 8(1): 244-246.
- [13] 陈锐, 肖宇轩, 刘向祯. 儿童接种乙型肝炎疫苗后不同时间HBsAb阳性率评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(7): 772-774.
- [14] 冯艺, 颜丙玉, 吕静静, 等. 正常和高应答新生儿乙型肝炎疫苗基础免疫后5年抗体持久性观察[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(6): 616-620, 610.
- [15] 卢小娟, 罗秋平, 汪红艳, 等. HBsAg阳性产妇乙肝感染状况及新生儿血清中HBsAg和HBsAb水平分析[J]. 海南医学, 2020, 31(7): 879-881.
- [16] 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.
- [17] 龚健, 李荣成, 李艳萍, 等. 乙型肝炎高流行区母亲HBsAg阳性和阴性的儿童乙肝疫苗免疫后抗体水平动态观察[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(1): 13-16.
- [18] 吴维寿, 孙超美, 姜铭波, 等. 乙型肝炎免疫预防持续效果探讨(18年随访结果)[J]. 中国计划免疫, 2005, 11(3): 204-207.
- [19] 缪金剑, 蒋小青, 谢新宝. 常州地区乙型肝炎病毒感染高危新生儿的随访和干预研究[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(1): 28-30, 35.
- [20] LEE P I, LEE C Y, HUANG L M, et al. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen[J]. J Pediatr, 1995, 126(5 Pt 1): 716-721.
- [21] 李本科, 纪民, 赵旭. 母亲乙肝病毒感染状况对其子代疫苗接种效果影响的分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(2): 138-140.
- [22] 胡妮, 张磊, 王海荣, 等. 西安市2010-2015年0~5岁儿童HBV感染状况的流行病学研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2103-2108, 2102.
- [23] 王斌, 许喜喜, 温海秀, 等. 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[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(7): 911-915.
- [24] 杨志清, 郝海昀, 史晓红, 等. HBsAg阳性母亲HBV感染状况与婴儿乙型肝炎疫苗无/弱应答的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 805-809.
- [25] 黄荟森, 韦娜, 蓝梅丹, 等. 学龄前儿童乙型肝炎疫苗无应答者HBV感染风险的前瞻性队列研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 15-18.
- [26] 庞琳, 王彩英, 何明, 等. HBsAg阳性母亲其婴幼儿免疫阻断后无/低应答危险因素及个体化免疫干预效果分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(5): 508-512.
- [27] 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.
- [28] 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.

- [29] 王静, 王红, 姜跃彭, 等. 扬州市部分全程联合免疫阻断乙肝母婴传播效果评价[J]. 预防医学论坛, 2018, 24(2): 88-90.
- [30] 蒋琪, 熊复, 彭晓, 等. 早产儿乙肝病毒母婴阻断的相关研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(8): 8-10.
- [31] 杨锋, 陈雅琴, 林秋兰, 等. HBsAg阳性母亲婴儿乙肝疫苗应答反应的相关因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(3): 379-381.
- [32] 陈雅琴, 杨锋, 林秋兰. HBsAg阳性母亲新生儿免疫无或弱应答影响因素[J]. 中国热带医学, 2019, 19(6): 578-580.
- [33] 管芳, 姜洁, 张秋明, 等. 乙型肝炎母婴传播阻断成功儿童乙型肝炎病毒突破性感染的特征[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(2): 155-159.
- [34] CHEN H L, LIN L H, HU F C, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 773-781.e2.
- [35] 李甜, 覃英, 胡渝. 乙型肝炎疫苗突破性感染与乙型肝炎病毒S基因变异关系研究进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(14): 2169-2172.
- [36] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2016年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(2): 81-86.
- [37] SCHILLIE S, VELLOZZI C, REINGOLD A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67(1): 1-31.
- [38] ZHAO H, ZHOU Y H. Revaccination against hepatitis B in late teenagers who received vaccination during infancy: yes or no?[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(2): 456-463.
- [39] 黄绍毅, 刘展华. 乙型肝炎疫苗抗体持久性及免疫记忆研究新进展[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(17): 2622-2624.
- [40] 张丽, 颜丙玉, 刘甲野, 等. 乙型肝炎疫苗初次免疫正常应答和高应答婴儿初次免疫5年后免疫记忆持久性随访观察[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1372-1376.
- [41] HAMMITT L L, HENNESSY T W, FIORE A E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years[J]. *Vaccine*, 2007, 25(39-40): 6958-6964.
- [42] BRUCE M G, BRUDEN D, HURLBURT D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(1): 16-22.
- [43] 徐靓亮, 郑徽, 王富珍, 等. 乙型肝炎表面抗原阳性母亲所生儿童免疫后血清学检测实施进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(5): 605-610.
- [44] ZHOU Y H. Global prevalence of hepatitis B virus infection and prevention of mother-to-child transmission[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(9): 598.
- [45] LU Y, ZHU F C, LIU J X, et al. The maternal viral threshold for antiviral prophylaxis of perinatal hepatitis B virus transmission in settings with limited resources: a large prospective cohort study in China[J]. *Vaccine*, 2017, 35(48 Pt B): 6627-6633.
- [46] BASSAL R, MARKOVICH M P, WEIL M, et al. Prevalence of anti-hepatitis B surface antibodies among children and adolescents vaccinated in infancy and effect of booster dose administered within a pilot study[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(14): 2890-2895.
- [47] SCHÖNBERGER K, RIEDEL C, RÜCKINGER S, et al. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32: 307-313.

收稿日期: 2020-12-06

徐蕾, 于雷, 钟丽华, 等. HBsAg阳性孕妇所分娩婴儿联合免疫后HBsAb应答研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(4): 14-18.