

# HBV感染母亲所生儿童3岁时 乙肝疫苗免疫应答情况及影响因素

曹秀贞, 易为, 刘雪梅, 李静, 刘星 (首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

**摘要:** **目的** 探讨乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染母亲所生儿童3岁时的乙肝疫苗免疫应答情况及其影响因素。**方法** 以2017年1月1日至2018年5月1日于首都医科大学附属北京地坛医院产检并分娩的HBV感染孕妇及其分娩的婴儿为研究对象, 婴儿完成规范的乙肝疫苗接种及乙肝免疫球蛋白注射, 并对婴儿随访至3岁。1岁及3岁时检测婴儿乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb) 滴度、肝功能及血红蛋白等, 通过医院HIS系统和LIS系统收集孕妇孕产期临床生物化学指标、HBV DNA、孕期抗病毒治疗情况及孕产期并发症等。按儿童3岁时HBsAb水平将母亲及儿童分为无/弱应答组 (HBsAb < 100 mIU/ml) 和强应答组 (HBsAb ≥ 100 mIU/ml)。采用Logistic回归分析3岁儿童对乙肝疫苗免疫应答的影响因素。**结果** 共纳入符合条件的HBV感染孕妇及其分娩婴儿各155例, 孕期末应用抗病毒药物行母婴阻断者39例, 用药者116例 (其中拉米夫定30例, 替比夫定86例), 用药组孕中期 (用药前) HBV DNA为 (7.35 ± 0.57) lg IU/ml, 未用药组孕中期HBV DNA为 (7.26 ± 0.71) lg IU/ml, 差异无统计学意义 ( $t = -0.856$ ,  $P = 0.393$ ); 用药组分娩前HBV DNA为 (3.69 ± 0.88) lgIU/ml, 未用药组分娩前HBV DNA为 (6.77 ± 1.22) lgIU/ml, 差异有统计学意义 ( $t = 17.04$ ,  $P < 0.001$ )。23例儿童出生后7个月~3岁曾补种乙肝疫苗, 3岁时HBsAb中位滴度为208.84 mIU/ml; 132例未补种, 3岁时HBsAb中位滴度为94.07 mIU/ml, 较1岁时 (370.66 mIU/ml) 显著降低 ( $z = -0.607$ ,  $P < 0.001$ ), 补种疫苗儿童3岁时HBsAb滴度显著高于未补种疫苗儿童 ( $z = -2.402$ ,  $P = 0.016$ )。未补种乙肝疫苗儿童1岁时乙肝疫苗无/弱应答率为25.75% (34/132), 3岁时无/弱应答率为51.52% (68/132), 补种乙肝疫苗儿童3岁时无/弱应答率为21.74% (5/23)。155例母婴阻断成功儿童至3岁时无1例感染HBV。多因素Logistic回归分析表明补种乙肝疫苗是3岁儿童乙肝免疫应答效果的独立保护因素 ( $OR = 0.259$ , 95%CI: 0.09~0.741,  $P = 0.012$ )。**结论** 孕期应用乙型肝炎抗病毒药物可显著降低HBV DNA水平, 不影响婴儿对乙肝疫苗的免疫应答, 补种乙肝疫苗是3岁儿童乙肝疫苗免疫应答效果的独立保护因素。

**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 乙肝疫苗; 免疫应答; 母婴阻断

## The immune response and influencing factor of hepatitis B virus vaccine on 3-year-old children born to mothers infected with HBV

Cao Xiuzhen, Yi Wei, Liu Xuemei, Li Jing, Liu Xing (Department of Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the immune response and influencing factor of hepatitis B virus vaccine on 3-year-old children born to mothers infected with hepatitis B virus (HBV).

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.02.009

基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX10203202-003、2017ZX10201201-001-006、2017ZX10201201-002-006、2018ZX10715-005-003-005); 首都临床特色专项资助项目 (Z151100004015122); 北京市医管中心临床专项项目 (XMLX201706、XMLX202127)

通讯作者: 易为 Email: yiwei1215@163.com

**Methods** HBV-infected pregnant women and their babies delivered in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 1st, 2017 to May 1st, 2018 were collected. The infants received standard hepatitis B virus vaccine and immunoglobulin injection, and were followed up to 3 years old. Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), hepatitis B virus surface antibody (HBsAb) titer, liver function and hemoglobin of the infants were detected at 1 year and 3 years old. Clinical biochemical indexes, HBV DNA, antiviral treatment during pregnancy and complications were collected through HIS system and LIS system. Mothers and children were divided into no/weak response group (HBsAb < 100 mIU/ml) and strong response group (HBsAb  $\geq$  100 mIU/ml) according to children's HBsAb level at 3 years old. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of immune response to hepatitis B virus vaccine for 3-year-old children. **Results** A total of 155 eligible HBV-infected pregnant women and their delivered infants were included. A total of 39 cases did not take antiviral drugs during pregnancy and 116 cases took antiviral drugs (lamivudine: 30 cases; tenvofovir: 86 cases). In the middle of pregnancy (before treatment), HBV DNA load of pregnant women in treatment group was  $(7.35 \pm 0.57)$  lg IU/ml, which was  $(7.26 \pm 0.71)$  lg IU/ml in untreated group, the difference was not statistically significant ( $t = -0.856$ ,  $P = 0.393$ ). There was statistical difference in HBV DNA load before delivery between pregnant women in treatment group and untreated group [ $(3.69 \pm 0.88)$  lg IU/ml vs  $(6.77 \pm 1.22)$  lg IU/ml;  $t = 17.04$ ,  $P < 0.001$ ]. Total of 23 infants (reseed group) were vaccinated again with hepatitis B virus vaccine between 7 months and 3 years old after birth, the median value of HBsAb of children at 3 years old was 208.84 mIU/ml. There were 132 cases who were not vaccinated again with hepatitis B virus vaccine, the median value of HBsAb of children at 3 years old was 94.07 mIU/ml, which was significantly lower than that at 1 year old (370.66 mIU/ml,  $z = -0.607$ ,  $P < 0.001$ ). HBsAb titer of children at 3 years reseed group was significantly higher than that in unseed group ( $z = -2.402$ ,  $P = 0.016$ ). The rates of no/weak response to hepatitis B virus vaccine of children in unseed group were 25.75% (34/132) at the age of 1 year and 51.52% (68/132) at the age of 3 years, respectively, which was 21.74% (5/23) at the age of 3 years in reseed group. None of the 155 children with successful mother-to-child blockade was infected with HBV at the age of 3 years old. Multivariate Logistic regression analysis showed that hepatitis B virus vaccine supplementation was an independent protective factor for the effect of immune response in 3-year-old children ( $OR = 0.259$ , 95%CI: 0.09~0.741,  $P = 0.012$ ). **Conclusions** Treatment with antiviral drug during pregnancy could reduce HBV load significantly and not affect the immune response of infants to hepatitis B virus vaccine. Hepatitis B virus vaccine reseeded was an independent protective factor of hepatitis B immune response in 3 years old children.

**Key words:** Hepatitis B virus; Vaccine; Immune response; Mother-to-child block

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高发区, HBV感染可引发肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 严重威胁人类健康。HBV感染的预后与感染者年龄密切相关, 幼儿期感染将来发展为肝硬化及肝癌的风险较高<sup>[1]</sup>, 在HBV感染高流行区, 其主要传播方式为母婴传播, 其次为出生后家庭成员间的水平传播, 目前母婴传播的阻断方式较成熟, 阻断成功率达99%以上, 由于与乙型肝炎

病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性母亲密切接触, HBV母婴阻断成功后的婴幼儿仍为HBV感染的高危人群, 因此监测婴幼儿对乙肝疫苗免疫应答产生的乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb) 滴度以预防再次感染至关重要。目前有关3岁儿童对乙肝疫苗的较远期免疫应答及抗HBV药物对其免疫应答远期影响的研究较少, 本文就HBV感染母亲所

生儿童3岁时乙肝疫苗免疫应答情况及相关影响因素进行研究, 以期对HBV感染母亲所生儿童的随访策略提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为一项回顾性研究, 选取2017年1月1日至2018年5月1日在首都医科大学附属北京地坛医院产检并分娩的慢性HBV感染母亲及其分娩的婴儿, 对婴儿随访至3岁, 随访时完成新生儿出生后预防免疫接种等影响母婴阻断效果及婴儿免疫应答效果相关因素的调查问卷, 儿童采集静脉血进行检测。本研究经医院伦理委员会批准, 批件号: 京地伦科字〔2018〕第(043)-02号。

1.2 纳入排除标准 病例纳入标准: ①母亲HBsAg持续阳性超过6个月; ②HBV DNA  $> 2.0 \times 10^5$  IU/ml; ③单胎妊娠; ④孕妇自愿参加本研究并签署知情同意书; ⑤入选的新生儿出生后2 h内注射10  $\mu$ g重组乙肝疫苗(大连汉信生物制药有限公司)及100 IU乙肝免疫球蛋白(成都蓉生药业), 出生后1个月、6个月常规注射10  $\mu$ g重组乙肝疫苗(大连汉信生物制药有限公司)免疫接种。病例排除标准: ①孕妇孕期合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、梅毒及人类免疫缺陷病毒等其他病原感染者; ②孕期应用乙肝免疫球蛋白治疗等; ③孕期有羊水穿刺、绒毛膜穿刺、脐带穿刺史者; ④儿童随访资料欠缺或不完整者; ⑤婴儿1岁时发生HBV感染者; ⑥儿童患有免疫缺陷疾病者。

1.3 资料收集 通过医院HIS系统和LIS系统收集母亲的基线资料, 包括: 年龄、孕产次、孕期HBV DNA水平(早中孕期及分娩前期)、孕期母婴阻断治疗情况、孕期肝功能检测、孕产期并发症等。新生儿资料主要包括: 出生孕周、性别、身长、出生体质量、5 min Apgar评分、出生时HBV病原学检测、乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白注射情况等。儿童1~3岁随访由母亲完成问卷调查, 内容包括儿童出生后不良事件、预防接种完成情况、乙肝疫苗补种情况、1岁及3岁时的身高和体质量, 同时采集儿童静脉血检测HBsAg、HBsAb、肝功能和血红蛋白等。

1.4 检测方法及评价指标 HBsAg和HBsAb检测采用雅培微粒子化学发光法检测(美国雅培公司试剂, 雅培i2000全自动发光免疫分析仪)。HBsAg  $< 0.05$  IU/ml、HBeAg  $< 1.0$  S/CO、HBsAb  $< 10$  mIU/ml为阴性; HBV DNA采用荧光定量聚合酶链反应技术检测(瑞士罗氏公司, Light Cycler 480 PCR系统, 上海复星公司试剂盒), HBV DNA检测下限为20 IU/ml, 所有检测均由本院检验中心完成。

评价指标为儿童HBsAb滴度, HBsAb  $< 10$  mIU/ml定义为无应答, 无保护力;  $10 \text{ mIU/ml} \leq \text{HBsAb} \leq 99.9 \text{ mIU/ml}$ 定义为弱应答, 低保护力; HBsAb  $\geq 100 \text{ mIU/ml}$ 定义为强应答, 高保护力。按儿童3岁时HBsAb水平将母亲及儿童分为无/弱应答组(HBsAb  $< 100 \text{ mIU/ml}$ )和强应答组(HBsAb  $\geq 100 \text{ mIU/ml}$ )。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料(如年龄、孕次、产次、ALB等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 不符合正态分布的计量资料(如ALT、TBil等)以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示, 两组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney  $U$ 检验)。性别、高血压、糖尿病等计数资料以例数或百分数表示, 两组孕妇高血压和甲状腺功能异常比例的比较采用Fisher精确检验, 其余均采用Pearson  $\chi^2$ 检验。采用Logistic回归分析3岁儿童对乙肝疫苗免疫应答的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 本研究符合纳入条件的慢性HBV感染孕妇及儿童各155例, 母亲平均年龄为 $(28.61 \pm 3.47)$ 岁。孕期服用抗病毒药物孕妇116例(其中拉米夫定30例, 替比夫定86例), 未服用抗病毒药物孕妇39例, 用药组孕中期(用药前)HBV DNA为 $(7.35 \pm 0.57) \lg \text{ IU/ml}$ , 未用药组孕中期HBV DNA为 $(7.26 \pm 0.71) \lg \text{ IU/ml}$ , 差异无统计学意义( $t = -0.856, P = 0.393$ ); 用药组分娩前HBV DNA为 $(3.69 \pm 0.88) \lg \text{ IU/ml}$ , 未用药组分娩前HBV DNA为 $(6.77 \pm 1.22) \lg \text{ IU/ml}$ , 差异有统计学意义( $t = 17.04, P < 0.001$ )。

155例新生儿出生孕周 $(39.44 \pm 1.51)$ 周, 出生体质量 $(3399.35 \pm 351.99) \text{ g}$ , 身长 $(50.08 \pm 0.50) \text{ cm}$ 。139例新生儿出生后21~30 d补种乙肝免疫球蛋白, 16例未补种。23例儿童出生后7个月~3岁曾补种乙肝疫苗, 3岁时HBsAb中位滴度为208.84 mIU/ml; 132例未补种, 3岁时HBsAb中位滴度为94.07 mIU/ml, 较1岁时(370.66 mIU/ml)显著降低( $z = -0.607, P < 0.001$ ), 补种乙肝疫苗儿童3岁时HBsAb滴度显著高于未补种疫苗儿童( $z = -2.402, P = 0.016$ )。未补种乙肝疫苗儿童1岁时乙肝疫苗无/弱应答率为25.75%(34/132), 3岁时无/弱应答率为51.52%(68/132), 补种乙肝疫苗儿童3岁时无/弱应答率为21.74%(5/23)。155例母婴阻断成功儿童至3岁时无1例感染HBV。强应答组共82例, 无/弱应答组共73例(其中无应答5例, 弱应答68例)。

2.2 儿童对乙肝疫苗免疫应答效果的影响因素 无/弱应答组和强应答组孕妇孕中期ALT水平和婴儿补种乙肝疫苗比例差异有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表1。以3岁婴儿对乙肝疫苗免疫应答为因变量, 将孕妇孕中期ALT水平和婴儿是否补种乙肝疫苗作为自变

量纳入多因素Logistic回归分析, 结果表明孕妇孕中期ALT水平不是其所娩儿童乙肝疫苗免疫应答的独立影响因素 ( $P = 0.137$ ), 补种乙肝疫苗是3岁儿童乙肝疫苗免疫应答效果的独立保护因素 ( $OR = 0.259$ ,  $95\%CI: 0.09 \sim 0.741$ ,  $P = 0.012$ ), 见表1、表2。

表1 无/弱应答组和强应答组 HBV 感染孕妇及所生儿童一般资料

项目	无/弱应答组 (73例)	强应答组 (82例)	统计量值	$P$ 值
母亲				
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	28.56 $\pm$ 3.34	28.66 $\pm$ 3.58	$t = -1.73$	0.86
孕次 ( $\bar{x} \pm s$ , 次)	1.48 $\pm$ 0.78	1.39 $\pm$ 0.72	$t = 0.74$	0.46
产次 ( $\bar{x} \pm s$ , 次)	1.12 $\pm$ 0.33	1.09 $\pm$ 0.28	$t = 0.75$	0.46
抗病毒治疗 [例 (%)]	56 (76.71)	60 (73.17)	$\chi^2 = 0.26$	0.16
高血压 [例 (%)]	0 (0)	1 (0.12)	-	1.000
甲状腺功能异常 [例 (%)]	1 (1.37)	2 (2.44)	-	1.000
糖尿病 [例 (%)]	18 (24.66)	31 (37.80)	$\chi^2 = 3.09$	0.08
孕中期				
ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	22.0 (17.05, 32.25)	26.10 (20, 38.8)	$z = -1.98$	0.048
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	8.5 (6.6, 11.4)	9.2 (7.75, 10.75)	$z = -1.31$	0.19
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	42.76 $\pm$ 3.19	42.65 $\pm$ 4.30	$t = 0.18$	0.86
TSH [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mU/L]	1.38 (0.86, 1.38)	1.43 (1.02, 2.07)	$z = -0.28$	0.78
HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	130.06 $\pm$ 9.64	130.54 $\pm$ 10.93	$t = -0.29$	0.78
HBV DNA [ $M(p_{25}, p_{75})$ , lg IU/ml]	7.44 (7.15, 7.70)	7.41 (7.06, 7.71)	$z = -0.53$	0.59
分娩前				
HBV DNA [ $M(p_{25}, p_{75})$ , lg IU/ml]	3.82 (3.02, 5.25)	4.15 (3.10, 5.60)	$z = -0.53$	0.60
ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	15.0 (12.65, 19.9)	15.45 (11.7, 22.83)	$z = -0.36$	0.72
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	7.3 (5.85, 9.35)	7.85 (6.88, 9.53)	$z = -1.53$	0.13
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	35.90 $\pm$ 2.71	36.24 $\pm$ 4.22	$t = -0.58$	0.56
TSH [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mU/L]	2.5 (2.0, 5.25)	2.5 (2.0, 4.5)	$z = -0.79$	0.43
HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	117.62 $\pm$ 15.54	120.49 $\pm$ 11.89	$t = -1.30$	0.20
新生儿				
剖宫产 [例 (%)]	27 (37.0)	32 (39.0)	$\chi^2 = 0.07$	0.79
男孩 [例 (%)]	37 (50.68)	42 (51.23)	$\chi^2 = 0.004$	0.95
出生孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	39.22 $\pm$ 1.92	39.64 $\pm$ 0.99	$t = -1.74$	0.09
出生身长 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	50.11 $\pm$ 0.59	50.06 $\pm$ 0.40	$t = 0.61$	0.54
出生体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	3377.39 $\pm$ 373.05	3418.90 $\pm$ 333.21	$t = -0.73$	0.47
Apgar评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	9.99 $\pm$ 0.12	10.00 $\pm$ 0.00	$t = -1.06$	0.29
补种乙肝免疫球蛋白 [例 (%)]	67 (91.78)	72 (87.80)	$\chi^2 = 0.66$	0.42
1岁				
身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	77.31 $\pm$ 3.28	77.46 $\pm$ 3.48	$t = -0.23$	0.82
体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	10.49 $\pm$ 1.15	10.65 $\pm$ 1.06	$t = -0.77$	0.44
ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	18.8 (16.15, 22.10)	19.60 (16.55, 23.45)	$z = -1.26$	0.21
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	6.0 (3.0, 12.0)	6.0 (5.0, 10.75)	$z = -0.94$	0.35
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	45.23 $\pm$ 1.98	45.16 $\pm$ 1.99	$t = 0.21$	0.84
HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	117.06 $\pm$ 7.16	117.24 $\pm$ 6.94	$t = -0.14$	0.89

续表 1

项目	无/弱应答组（73例）	强应答组（82例）	统计量值	P值
3岁				
身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	97.79 $\pm$ 4.46	98.34 $\pm$ 4.70	$t = -0.68$	0.50
体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	15.16 $\pm$ 2.08	15.05 $\pm$ 1.67	$t = 0.31$	0.76
ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	12.7 (10.9, 15.45)	13.75 (12.00, 15.40)	$z = -1.31$	0.19
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	6.3 (5.1, 8.1)	6.9 (5.48, 9.53)	$z = -1.50$	0.13
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	46.55 $\pm$ 2.12	46.42 $\pm$ 2.49	$t = 0.34$	0.73
HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	124.30 $\pm$ 16.07	123.20 $\pm$ 8.72	$t = 0.54$	0.59
补种乙肝疫苗 [例 (%)]	5 (6.85)	18 (21.95)	$\chi^2 = 6.97$	0.008

注：“-”为采用Fisher确切概率法，无具体统计量值，其余 $\chi^2$ 均为Pearson $\chi^2$ 值；ALT 丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase），TBil 总胆红素（total bilirubin），ALB 白蛋白（albumin），TSH 促甲状腺素（thyroid stimulating hormone），HGB 血红蛋白（hemoglobin）。

表 2 3岁儿童乙肝疫苗免疫应答影响因素的 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P值	OR值 (95%CI)
ALT (孕中期)	0.008	0.006	2.207	0.137	1.008 (0.997~1.019)
补种疫苗	-1.353	0.537	6.335	0.012	0.259 (0.09~0.741)
常量	0.987	0.540	3.340	0.068	2.684

### 3 讨论

母婴传播是HBV感染的主要途径，占30%~50%<sup>[2]</sup>。近年来，对HBsAg阳性母亲所娩新生儿进行乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白的联合主被动免疫以及对HBV DNA高病毒载量孕妇孕期应用抗病毒治疗的实施，母婴阻断成功率已达99%以上<sup>[3-5]</sup>，但由于与HBsAg阳性母亲密切接触，HBsAg阳性母亲所生孩子仍处于高风险状态，仍为HBV再次感染的高危人群，因此接种乙肝疫苗使婴儿主动免疫产生高保护性抗体对防止HBV再次感染尤为重要<sup>[6-9]</sup>，但受机体免疫功能状态影响，疫苗介导的免疫反应具有多变性，接种乙肝疫苗后机体产生的抗体及抗体维持情况也有所不同，成年人接种乙肝疫苗后获得的保护性抗体可持续30年<sup>[10,11]</sup>，而婴幼儿免疫系统功能发育尚不完善，对疫苗免疫反应差，部分婴幼儿常规接种乙肝疫苗后产生的HBsAb会随年龄增长而逐渐下降甚至消失，失去保护性<sup>[12-16]</sup>。Chen等<sup>[17]</sup>研究发现HBsAg阳性高病毒载量母亲所娩婴儿母婴阻断成功，7月龄时无感染，3岁内仍有可能出现HBsAg阳性，也证明了上述观点。本研究中母婴阻断成功并未补种乙肝疫苗儿童随访至3岁时无应答率为3.79%，入组儿童均未发现HBV感染，可能与样本量偏少有关。本研究表明随年龄增加，HBsAb水平显著下降，保护性下降，与既往研究相符<sup>[12-16]</sup>。目前一般认为HBsAg阴性母亲所娩婴儿HBsAb滴

度 $\geq 10$  mIU/ml时，具有预防HBV感染的作用，而HBsAg阳性母亲所娩婴儿为HBV感染高危人群，其HBsAb $\geq 100$  mIU/ml时可获得较好的保护<sup>[18]</sup>，本研究中母婴阻断成功未补种乙肝疫苗的儿童1岁时乙肝疫苗呈无/弱应答状态者占25.75%（HBsAb $< 100$  mIU/ml），与既往文献报道的18.53%~30.2%相似，但高于我国一般人群的5%~10%<sup>[19-21]</sup>，3岁时乙肝疫苗呈无/弱应答状态的占51.25%，由此可见，部分婴儿有再次感染HBV风险，需加强乙肝疫苗免疫。张慧等<sup>[22]</sup>通过拟合模型发现儿童接种乙肝疫苗后产生的HBsAb随年龄增加会逐渐下降，HBsAb最低为4岁年龄段，本研究只观察到幼儿3岁时，未补种乙肝疫苗婴儿3岁时HBsAb中位数94.07 mIU/ml，较1岁时（370.66 mIU/ml）显著下降，由此推测4岁时HBsAb具有保护效果的比率更低，有必要继续监测婴幼儿长期HBsAb水平变化及免疫保护效果。

HBsAg阳性母亲分娩的婴儿常规接种乙肝疫苗后，对乙肝疫苗产生无/弱应答及HBsAb抗体持续时间的影响因素尚未明确，有研究表明乙肝疫苗接种后的免疫效果与疫苗及研究人群等因素相关<sup>[23-25]</sup>。本研究表明孕妇孕期应用抗病毒药物（拉米夫定、替比夫定）、孕期HBV DNA载量、孕产期并发症、新生儿出生孕周、性别、体质量、Apgar评分、新生儿出生后应用乙肝免疫球蛋白次数等均与婴儿的乙肝免疫应答强弱不相关，与既往研究相符<sup>[26-29]</sup>。

HBV DNA高载量孕妇孕中晚期服用抗病毒药物抑制病毒复制,降低病毒载量,进一步提高了母婴阻断成功率,但不影响婴儿对乙肝疫苗的免疫应答。Logistic回归分析表明补种乙肝疫苗是3岁儿童乙肝疫苗免疫应答效果的独立保护因素,由此可见适时行乙肝疫苗补种,使HBsAb值维持在一定水平,减少儿童无/弱应答发生率可进一步阻断HBV水平传播。

综上,HBV感染孕妇所分娩婴幼儿在完成全程乙肝疫苗计划免疫接种后,仍需动态监测HBsAb变化,必要时给予乙肝疫苗强化免疫,保持婴幼儿对HBV感染的高保护性HBsAb水平,降低母婴阻断后婴幼儿再次感染HBV的风险。本研究样本数量偏少及随访时间偏短,后续将扩大样本量并延长随访时间以进一步探讨婴幼儿乙肝疫苗免疫应答及乙肝疫苗补种情况,以期进一步降低婴幼儿HBV感染率。

#### 参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B vaccination among high-risk adolescents and adults--San Diego, California, 1998-2001[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2002,51(28):618-621.
- [2] XU Y, LIU H, WANG Y, et al. The next step in controlling HBV in China[J]. BMJ,2013,347(7):f4503.
- [3] PAN C Q, 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 郝红晓, 张璐, 李明慧, 等. 影响HBV母婴阻断效果的相关因素研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2015,29(1):93-94.
- [8] 胡妮, 续靖宁, 李芳, 等. 西安市HBsAg阳性产妇HBV宫内传播的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(9):1059-1064.
- [9] 张磊, 邵中军. HBV宫内传播研究在乙型肝炎防控工作中发挥着重要的作用[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(9):1055-1058.
- [10] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(4):5-27.
- [11] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - recommendations[J]. Vaccine,2019,37(2):223-225.
- [12] 王翠敏, 韩国荣, 江红秀, 等. 不同联合免疫策略对乙型肝炎病毒高载量孕妇所生婴儿抗-HBs水平的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(7):493-497.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 陈锐, 肖宇轩, 向祎. 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.
- [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] CHEN H L, LEE C N, CHANG C H, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. Hepatology,2015,62(2):375-386.
- [18] 王兰, 白淑芬, 杨立新, 等. HBsAg阳性孕妇的新生儿注射HBIG剂量与抗-HBs抗体滴度分析[J]. 现代医学,2012,40(1):48-50.
- [19] 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.
- [20] 王彩云. HBsAg阳性母亲其婴幼儿联合阻断后无/低应答状态及加强免疫效果[J]. 中国继续医学教育,2015,7(33):115-116.
- [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] 张慧, 陈兆云, 魏欣, 等. 乙肝疫苗免疫儿童表面抗体衰减最小年龄分析[J]. 中国公共卫生,2015,31(2):221-224.
- [23] 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.
- [24] 马建新, 肖敏, 张卫, 等. 我国新生儿乙肝疫苗不同免疫策略成本效益分析[J]. 北京医学,2015,37(6):547-550.
- [25] 黎健, 吴寰宇, 潘引君, 等. 上海市新生儿接种重组乙型肝炎疫苗(酵母)后低/无应答的研究[J]. 中国疫苗和免疫,2011,17(5):399-403.
- [26] KO S C, SCHILLIE S F, 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.
- [27] 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):828-830.
- [28] 王明, 边茜, 朱云霞. HBsAg阳性产妇分娩婴儿乙肝免疫接种低和无应答的影响因素[J]. 北京医学,2016,38(12):1279-1281.
- [29] 张英, 易为, 李明慧, 等. 新生儿出生后两次乙肝免疫球蛋白注射不提高HBV母婴传播阻断效果[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2017,31(2):142-147.

收稿日期: 2022-01-20

曹秀贞, 易为, 刘雪梅, 等. HBV感染母亲所生儿童3岁时乙肝疫苗免疫应答情况及影响因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(2):57-62.