

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

庞琳 王彩英 何明 何树新 杨洪玲 刘玉环 赵扬

【摘要】目的 探讨HBsAg阳性母亲其婴幼儿免疫阻断后无/低应答的危险因素,以及个体化免疫干预的效果。**方法** 选取2011年8月至2013年1月于本院出生母亲HBsAg阳性的婴幼儿144例,根据完成3次乙肝疫苗免疫计划后,即婴儿7月龄时的HBsAb水平,分为无/低应答组(53例)和正常应答组(91例)。分析两组母亲孕早期HBVDNA水平、HBV标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb),婴儿出生史、喂养史以及出生后HBV标志物等,分析婴儿无/低应答的危险因素。选取乙肝疫苗全程免疫计划结束后无/低应答婴儿50例,正常应答婴儿50例作为对照组,对无/低应答婴儿进行个体化免疫干预,18月龄时比较两组患儿应答状态。**结果** Logistic回归分析显示,早产儿、低出生体重儿、未按时添加蛋白质类辅食、未注射乙肝免疫球蛋白的儿童发生无/低应答的风险分别是正常儿童的25.51倍(Wald $\chi^2 = 12.45$)、20.54倍(Wald $\chi^2 = 14.59$)、28.47倍(Wald $\chi^2 = 15.36$)和16.67倍(Wald $\chi^2 = 19.09$) (P 均 < 0.001),母亲孕期e抗原、核心抗体是独立的危险因素,每增加1个单位,发生免疫不应答的风险分别增加1.001(Wald $\chi^2 = 3.97$)和1.16倍(Wald $\chi^2 = 4.45$) (P 均 < 0.05)。通过个体化免疫干预治疗,18个月龄时,83.3%的低应答儿和70.0%的无应答儿获得正常应答,与正常应答组差异无统计学意义($\chi^2 = 2.84$ 、 $P = 0.12$; $\chi^2 = 2.32$ 、 $P = 0.15$),干预后低应答组的表面抗体水平与正常应答组差异无统计学意义($t = 1.22$ 、 $P = 0.61$),而无应答组抗体水平仍较正常组偏低($t = 2.43$ 、 $P = 0.02$)。与干预前相比,无应答组和低应答组的抗体水平均显著增高($t = 2.54$ 、 $P = 0.02$; $t = 2.76$ 、 $P = 0.01$)。**结论** 母亲孕期高水平HBeAg、HBcAb,早产儿、低出生体重儿、未按时添加蛋白质类辅食、未注射第2次乙肝免疫球蛋白是发生乙肝免疫无/低应答的危险因素。个体化免疫干预可有效提高免疫应答率,提高HBsAb水平,降低感染HBV的风险。

【关键词】 乙型肝炎接种; 无应答; 低应答; 危险因素; 免疫干预

Risk factors and individual immunologic intervention of non- or low-response status in infants of HBsAg positive mothers after hepatitis B vaccination Pang Lin, Wang Caiying, He Shuxin, Yang Hongling, Liu Yuhuan, Zhao Yang. Department of Pediatrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Pang Lin, Email: panglin306@sina.com

【Abstract】Objective To identify the risk factors for non/low response to hepatitis B vaccinations in infants of hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive mothers and to evaluate the effects of subsequent individualized immune intervention in these infants. **Methods** Total of 144 infants of HBsAg-positive mothers enrolled in our hospital from August 2011 to January 2013, that had completed an immunization program of three-dose hepatitis B vaccines, were recruited. The risk factors for the non- or low-immune response to hepatitis B vaccinations were analyzed. Infants of the non-/low-immune response group were subsequently administered individualized immune interventions, following by reevaluation of immune responses to hepatitis B vaccinations at 18 months of age. **Results** Logistic regression showed that the risk of the non- or low-immune response to

hepatitis B vaccinations in infants with preterm delivery, low birth weight of the infants, late administration of protein supplements, and failure to receive the second dose of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) during neonatal days 15-30 increased 25.51, 20.54, 28.47 and 16.67 times than normal children, and the value of Wald χ^2 were 12.45, 14.59, 15.36 and 10.09, respectively (all $P < 0.001$). The risk increased 1.001 (Wald $\chi^2 = 3.97$) and 1.16 times (Wald $\chi^2 = 4.45$) when HBeAg and HBcAb in the mother during early pregnancy increased one unit (all $P < 0.05$). Moreover, 83.3% of low-immune response infants and 70.0% of non-immune response infants achieved normal-immune response at 18 months, and had no statistic significance with normal-immune response infants ($\chi^2 = 2.84$, $P = 0.12$; $\chi^2 = 2.32$, $P = 0.15$), and the HBsAb levels were significantly elevated after individualized immune interventions ($t = 2.54$, $P = 0.02$; $t = 2.76$, $P = 0.01$). **Conclusions** High HBeAg and HBcAb levels of the mothers during early pregnancy, preterm delivery, low birth weight of the infants, late administration of protein supplements, and failure to receive second HBIG injection in the infants were the risk factors for non- or low-immune response. Individualized immune intervention effectively enhanced the immune response and alleviated the risk of HBV infection in the infants.

【Key words】 Hepatitis B vaccination; Non-immune response; Low-immune response; Risk factors; Immune intervention

我国是乙型肝炎高流行区, 研究表明, 母婴传播是我国乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 传播的主要途径之一^[1-3], e抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 阳性的HBV感染母亲的儿童, 若不采取任何免疫预防措施, 约85%~90%可成为慢性HBV感染者, HBeAg阴性母亲的儿童约30%~40%可成为慢性HBV感染者^[4-6]。因此, 阻断HBV母婴传播是降低儿童乙型肝炎发病率的关键。

为阻断HBV的母婴传播, 高水平的保护性抗体即HBV表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb) 可有效保护婴幼儿免受HBV感染。多个国家和地区的研究结果表明, 新生儿出生后24 h内注射乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 并完成注射3次乙肝疫苗的免疫计划, 可使婴儿具有保护性抗体, 有效阻断婴儿感染HBV。尽管如此, 仍有约10%~20%的婴儿发生免疫失败, 即不产生保护性抗体 (无应答) 或抗体水平很低 (低应答), 使极少数经乙型肝炎疫苗免疫后的儿童出现了隐匿性HBV感染^[7-9]。

现对本院出生的HBsAg阳性母亲的婴幼儿临床资料进行统计学分析, 研究进行全程乙肝疫苗接种后婴幼儿无应答和低应答状态的高危因素, 并对无/低应答婴幼儿的进行个体化免疫干预, 观察免疫干预效果, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

2011年8月至2013年1月于本院出生母亲HBsAg

阳性的婴幼儿144例, 根据完成3次乙肝疫苗免疫计划后, 即婴儿7月龄时的HBsAb水平, 分为无/低应答婴儿组53例, 正常应答婴儿组91例; 剔除HBV感染婴儿。

应答状态诊断标准: HBsAb < 10 mU/ml为无免疫应答, $10 \sim 99$ mU/ml为低免疫应答, ≥ 100 mU/ml为免疫应答正常。

二、免疫干预方法

1. 常规婴儿免疫干预方法: 所有新生儿生后24 h内同时接种人乙肝免疫球蛋白 (HBIG, 成都蓉生药业) 100 U及重组人乙型肝炎疫苗 (酵母) 10 μ g (葛兰素史克, 英国) 各1次, 部分患儿生后15~30 d肌注HBIG 200 U (第2次), 1、6月龄于三角肌注射乙肝疫苗10 μ g。

2. 个体化免疫干预: 选取乙肝疫苗全程免疫计划结束后无/低应答婴儿50例, 剔除HBV感染婴儿。予以加强接种乙肝疫苗10 μ g, 加强接种1个月后复查HBsAb, 如免疫应答正常继续随访, 仍为低应答, 再次接种乙肝疫苗10 μ g, 如为无应答, 接种20 μ g, 接种5个月后复查HBsAb, 免疫应答正常继续随访, 低应答接种乙肝疫苗10 μ g, 无应答接种20 μ g, 1个月后复查HBsAb, 依次类推, 直至幼儿18个月。

三、观察指标

1. 所有婴儿于出生后未免疫预防前、出生后7月龄采集静脉血, 检测HBV DNA以及HBV标志物HBsAg、HBsAb、HBeAg、e抗体 (hepatitis B e antibody, HBeAb) 和核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb)。无/低应答婴幼儿干预后检测

HBsAb。

2. 婴儿出生史（是否早产、剖宫产、是否低出生体重儿）、喂养史（人工喂养、母乳喂养、是否按时添加辅食等）。

3. 母亲孕早期HBV DNA水平和HBV标志物。

四、实验室检测

HBV血清标志物检测：采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测，ELISA试剂盒购自Abbott GmbH & Co.KG, Germany；血清HBV DNA定量采用荧光定量PCR方法，试剂盒购自湖南圣湘生物科技有限公司，HBV DNA的检测范围为 $100 \sim 5 \times 10^9$ IU/ml。

五、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析，儿童性别、出生史、喂养史、辅食添加情况及第2次免疫球蛋白注射情况，是分类资料，HBV病毒定量和HBV标志物（HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb）是计量资料，采用Logistic regression分析无/低应答的危险因素。干预前后正常应答、无/低应答儿童的例数和比率，为计数资料，用率表示，采用 χ^2 检验进行两组间比较。干预前后的HBsAb是计量资料，呈正态分布，用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、婴儿因素对免疫应答的影响

单因素Logistic回归分析显示，早产儿发生免疫不应答的风险（OR）是正常儿的19.24倍（Wald $\chi^2 = 14.56$ 、 $P < 0.001$ ），低出生体重患儿发生免疫不应答的风险是正常婴儿的16.67倍（Wald $\chi^2 = 23.41$ 、 $P < 0.001$ ），未按时添加蛋白质类辅食发生免疫不应答的风险是按时添加辅食的5.46倍（Wald $\chi^2 = 16.18$ 、 $P < 0.001$ ）；未注射第2次乙肝免疫球蛋白患者发生免疫不应答的风险是注射患

者的6.25倍（Wald $\chi^2 = 24.31$ 、 $P < 0.001$ ）。而性别、出生方式、喂养方式对婴儿免疫应答无影响。

多因素Logistic回归分析显示，早产儿免疫不应答的风险（OR）是正常儿的25.51（Wald $\chi^2 = 12.45$ 、 $P < 0.001$ ）倍；低出生体重患儿发生免疫不应答的风险（OR）是正常儿的20.54（Wald $\chi^2 = 14.59$ 、 $P < 0.001$ ）倍；未按时添加蛋白质类辅食发生免疫不应答的风险（OR）是添加辅食的28.47（Wald $\chi^2 = 15.36$ 、 $P < 0.001$ ）倍；注射第2次乙肝免疫球蛋白患者发生免疫不应答的风险是未注射患者的0.06倍（Wald $\chi^2 = 19.09$ 、 $P < 0.001$ ）倍。因此，早产儿、低出生体重儿、未按时添加蛋白质类辅食、未注射第2次乙肝免疫球蛋白是发生无/低应答的危险因素，详见表1。

二、母亲孕期因素对婴儿免疫应答的影响

单因素Logistic回归分析显示，母亲孕早期的e抗原、e抗体、核心抗体是免疫不应答的风险因素。e抗原每增加1个单位，免疫不应答的风险为1.01（Wald $\chi^2 = 11.66$ 、 $P = 0.001$ ），e抗体每增加1个单位，免疫不应答的风险为1.03（Wald $\chi^2 = 6.76$ 、 $P = 0.009$ ），核心抗体每增加1个单位，免疫不应答的风险为1.16（Wald $\chi^2 = 5.16$ 、 $P = 0.023$ ）。

将以上因素纳入方程，结果显示e抗原、核心抗体分别为独立的影响因素，e抗原每增加1个单位，免疫不应答的风险为1.001（Wald $\chi^2 = 3.97$ 、 $P = 0.046$ ）；核心抗体每增加1个单位，免疫不应答的风险为1.16（Wald $\chi^2 = 4.45$ 、 $P = 0.035$ ），详见表2。

三、全程乙肝疫苗接种后无/低应答婴幼儿个体化免疫干预效果

50例无/低应答婴幼儿中，低应答儿30例，无应答儿20例。经过个体化免疫干预，18个月龄时，83.3%的低应答儿和70.0%的无应答儿获得正常应答，与正常应答组无统计学差异（ $\chi^2 = 2.84$ 、 $P = 0.12$ ， $\chi^2 = 2.32$ 、 $P = 0.15$ ）；全程乙肝疫苗接种后正常应答的婴儿在18月龄时24.0%患儿呈现低应答

表1 婴儿不同因素对免疫应答的多因素 Logistic 回归分析

变量	b值	stb值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
常数项	-0.93	1.40	0.44	0.509		
早产（是 vs. 否）	3.24	0.92	12.45	< 0.001	25.51	4.22~154.16
低出生体重（是 vs. 否）	3.02	0.79	14.59	< 0.001	20.54	4.36~96.87
辅食添加情况（否 vs. 是）	3.35	0.85	15.36	< 0.001	28.47	5.34~151.94
第2次Ig（接种 vs. 未接种）	-2.80	0.64	19.09	< 0.001	0.06	0.02~0.21

状态(表3)。

干预后低应答组的表面抗体水平与正常应答组差异无统计学意义[(402.74 ± 219.78) vs. (307.96 ± 186.85) , $t = 1.22$ 、 $P = 0.61$], 而无应答组抗体水平仍较正常组偏低[(239.32 ± 113.42) vs. (307.96 ± 186.85) , $t = 2.43$ 、 $P = 0.02$]。与干预前相比, 无应答组和低应答组的抗体水平均显著增高($t = 2.54$ 、 $P = 0.02$, $t = 2.76$ 、 $P = 0.01$) (表4)。

讨 论

目前, 新生儿出生后24 h内注射乙型肝炎疫苗和HBIG并完成注射3次乙肝疫苗的免疫计划, 阻断HBsAg阳性母亲所分娩新生儿感染HBV的成功率可达90%~95%以上^[10-14]。对阻断成功无HBV感染的婴幼儿而言, 为减少生后感染HBV的风险, 认识婴幼儿接种乙肝疫苗后无应答和低应答的高危因素, 以及对无/低应答儿进行个体化免疫干预, 使其产生足够的保护性抗体, 具有较为实用的临床意义。

有研究显示, 母亲HBeAg阳性婴儿的乙肝疫苗免疫失败率较HBeAg阴性母亲婴儿显著增高, 即母亲HBeAg阳性是婴儿乙型肝炎免疫失败的高危因素^[15-17]。本研究结果与其一致, 母亲孕期高水平HBeAg与婴儿乙肝疫苗接种后无/低应答状态相关。除HBeAg, 本研究显示母亲孕期高水平HBcAb也是婴儿无/低应答的高危因素。早产儿、低出生体重儿亦是无/低应答的高危因素, 与以前研究结果相符, 可能与早产儿和小于胎龄儿免疫系

统发育不完善有关^[18]。另外, 未按时添加蛋白质类辅食的婴幼儿也易发生无/低应答, 考虑未按时添加蛋白质类辅食导致婴儿营养摄入不足, 影响蛋白质合成, 进而可能影响HBV表面抗体的产生。而婴儿性别、出生方式、喂养方式、出生时HBV标志物等与应答状态无关^[19-20]。

另外, 2015年版中国慢性乙型肝炎防治指南推荐对HBsAg阳性母亲婴儿出生12 h内注射乙肝免疫球蛋白 ≥ 100 U, 并未推荐给予第2次乙肝免疫球蛋白的注射。但是, 本研究临床实践发现近1/3的婴儿在42 d体检时监测HBsAb水平低于100 mU/ml, 若婴儿的HBsAb不能保持理想的水平, 婴儿接触母亲的体液、乳汁后, 将增加发生HBV感染的风险。因此, 该研究中, 对于部分婴儿于出生后15~30 d注射第2针乙肝免疫球蛋白, 结果发现, 其并未抑制本身抗体的产生, 反而降低了生后发生乙肝疫苗免疫无/低应答的风险, 有利于防止婴HBsAg阳性母亲儿生后HBV感染的发生。

对乙肝疫苗全程免疫后无应答或低应答儿进行积极主动的免疫干预, 可有效提高保护性抗体HBsAb水平, 是减少生后感染HBV的有效措施^[21-23]。本研究对50例低应答和无应答儿进行个体化免疫干预, 干

表4 全程乙肝疫苗接种后无/低应答婴幼儿干预前后的HBsAb水平($\bar{x} \pm s$, mU/ml)

组别	例数	干预前	干预后
无应答组	20	6.15 ± 1.15	239.32 ± 113.42^a
低应答组	30	54.52 ± 27.43	402.74 ± 219.78^b
合计	50	46.23 ± 20.19	374.72 ± 308.38^c

注: ^a: $t = 2.54$ 、 $P = 0.02$, ^b: $t = 2.76$ 、 $P = 0.01$, ^c: $t = 2.86$ 、 $P = 0.007$; 免疫干预后无应答及低应答儿的HBsAb水平较干预前显著增高, 差异具有统计学意义

表2 母亲孕期因素对免疫应答的多因素 Logistic 回归分析

变量	b值	stb值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
e抗原	0.00	0.00	3.97	0.046	1.00	1.000~1.001
核心抗体	0.15	0.07	4.45	0.035	1.16	1.01~1.34

表3 全程乙肝疫苗接种后正常应答组与干预后无/低应答组18个月时的应答状态[例(%)]

组别	例数	18月正常应答	18月低应答	18月无应答
正常应答组	50	38 (76.01)	12 (24.03)	0 (0.00)
低应答组	30	25 (83.28) ^a	5 (16.72)	0 (0.00)
无应答组	20	14 (70.02) ^b	6 (30.01)	0 (0.00)

注: ^a: $\chi^2 = 2.84$ 、 $P = 0.12$, ^b: $\chi^2 = 2.32$ 、 $P = 0.15$, 与全程乙肝疫苗接种后正常应答组相比, 低应答以及无应答组经过免疫干预后, 18个月时正常应答的比率差异无统计学意义

预后分别有83.3%的低应答儿和70.0%的无应答儿获得正常应答,干预后的应答率与全程乙肝疫苗免疫后应答正常的婴幼儿差异无统计学意义,其抗体水平较干预前显著增高。研究结果提示,经过个体化免疫干预,多数无/低应答儿可获得正常应答,产生足够的保护性抗体。

本研究观察到低应答组16.7%,无应答组30.0%的幼儿经个体化免疫干预后,HBsAb水平仍处于低应答状态,其中有1位幼儿其父亲对乙肝疫苗亦反复呈无应答状态。另外,无应答组经免疫干预后抗体水平仍较正常应答组低。因此,有研究认为,造成无应答或低应答状态的原因可能还与基因倾向有关^[24]。韩国的一项研究发现,基因型HLA-A*33、B62、DRB1*04和DRB1*07与乙肝疫苗接种后无/低应答有关^[25]。尽管如此,经干预后无应答组幼儿均产生应答,HBsAb水平在10 mU/ml以上,对HBV感染有一定的保护力。

因此,对存在无/低应答高危因素的婴幼儿,即母亲孕期高水平HBeAg、HBcAb、早产儿、低出生体重儿,乙肝疫苗全程免疫接种后应密切监测HBsAb水平,警惕无/低应答的发生。对于发生无/低应答的婴幼儿,及时进行个体化免疫干预,能有效提高免疫应答率,提高HBsAb水平,降低感染HBV的风险。

参 考 文 献

- [1] 张宏芬,郭玮,魏连军. 乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗阻断乙肝母婴垂直传播的疗效观察[J]. 预防医学,2014,25(8):1144-1145.
- [2] 熊芳. 乙肝免疫球蛋白与乙肝病毒疫苗联合应用阻断乙肝母婴传播的研究[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(8):634-636.
- [3] 俞丽平,陈芬芳,王丽,等. 主被动联合免疫阻断乙肝病毒母婴传播的效果观察[J]. 中国乡村医药杂志,2014,21(21):33-34.
- [4] Chang MH. Hepatitis B virus infection[J]. Semin Fetal Neonatal Med,2007,12(3):160-167.
- [5] Zhang L, Gui XE, Teter C, et al. Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine[J]. Vaccine,2014,32(46):6091-6097.
- [6] 王根菊,王翠敏,丁祎,等. 免疫接种次数对阻断高乙肝病毒载量母

婴传播的影响[J]. 江苏医药,2015,41(15):1795-1797.

- [7] 黄英,童惠. 乙肝免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴传播的临床研究[J]. 临床儿科杂志,2011,29(5):458-460.
- [8] Song YM, Sung J, Yang S, et al. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus[J]. Eur J Pediatr,2007,166(8):813-818.
- [9] 曾妮,叶兴,黄河浪. 乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗阻断乙型肝炎母婴传播的系统评价[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(1):48-51, 60.
- [10] 夏国良,龚健,王继杰,等. 重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价[J]. 中国流行病学杂志,2003,24(5):362-365.
- [11] 张旭东. 用乙肝疫苗联合免疫球蛋白阻断乙肝母婴传播的效果研究[J]. 当代医药论丛,2015,13(3):171.
- [12] 李芬,袁蜀豫,陈炜卿. 乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白母婴阻断临床研究[J]. 河南医学研究,2016,25(1):78-80.
- [13] 刘坤. 乙肝疫苗联合乙肝高价免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴传播的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2017,32(3):525-527.
- [14] 刘琳,罗秋兰,谭烈明,等. 孕妇及新生儿注射免疫球蛋白阻断乙肝母婴传播的效果研究[J]. 广西医学,2014,36(1):85-87.
- [15] 方芳,易为,张丽菊,等. HBV垂直传播儿童免疫失败影响因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(4):292-295.
- [16] 岳欣,江红秀,丁祎,等. 慢性乙肝孕妇血清e抗原对其婴儿联合免疫应答的影响[J]. 南京医科大学学报,2014,34(8):1105-1107.
- [17] 李伟,张薇莉,赵隼. 联合免疫阻断乙肝病毒母婴传播的效果观察和失败原因分析[J]. 中国医刊,2014,49(9):81-83.
- [18] 曹芳,蔡文萍,严恺,等. 基于双生子样本的婴儿乙肝疫苗低/无免疫应答的围生期相关因素分析[J]. 中国循证儿科杂志,2013,8(1):37-41.
- [19] 朱桂琴. 重组乙型肝炎疫苗联合乙肝免疫球蛋白阻断乙肝母婴传播的效果及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(5):965-968.
- [20] 聂颖坤,曾庆生. 新会区乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白联合阻断母婴传播免疫效果研究[J]. 中国现代药物应用,2016,10(1):162-164.
- [21] Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50(4):805-816.
- [22] 包依夏姆·阿巴拜克力,努力比亚·阿不杜克尤木,张跃新. 乙肝疫苗联合HBIG接种阻断HBsAg/HBeAg双阳性孕妇HBV母婴传播的效果研究[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):248-249.
- [23] 丰琳. 乙肝疫苗联合免疫球蛋白在阻断乙肝母婴传播中的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2014,12(6):77-78.
- [24] Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination[J]. Am J Med,2005,118 (Suppl 10A):34-39.
- [25] Yoon JH, Shin S, In JW, et al. Association of HLA alleles with the responsiveness to hepatitis B virus vaccination in Korean infants[J]. Vaccine,2014,32(43):5638-5644.

(收稿日期:2016-12-27)

(本文编辑:孙荣华)

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.