

·短篇论著·

慢性乙型肝炎病毒感染母亲母乳喂养婴儿
乙型肝炎病毒表面抗体水平监测及临床意义

王彩英 何明 刘玉环 何树新 庞琳

【摘要】目的 探讨慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染母亲母乳喂养婴儿的乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)水平检测对评估母乳喂养安全性的意义。**方法** 选取2017年12月至2018年12月出生于首都医科大学附属北京地坛医院并接受HBV母婴垂直传播免疫阻断的婴儿213例为研究对象。HBV母婴垂直传播免疫阻断方法为新生儿于出生后24 h内注射人乙型肝炎免疫球蛋白(100 IU), 同时在不同部位接种重组人乙型肝炎疫苗(10 µg), 并分别于1月龄、6月龄于三角肌接种乙型肝炎疫苗(10 µg)。分别于婴儿出生后24 h内、出生后42 d、3月龄、7月龄和12月龄抽取静脉血, 检测血清HBsAb和HBV DNA载量。采用非参数检验Kruskal-Wallis $H(K)$ 和秩和检验比较不同时间点HBsAb水平差异, 卡方检验比较乙型肝炎疫苗免疫无/低应答的比率。**结果** 入组213例婴儿平均胎龄为(38.72 ± 1.20)周, 出生平均体重为(3.29 ± 0.39) kg; 自然分娩151例(70.89%), 剖宫产62例(29.11%); 母亲乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阳性75例(35.21%), 孕28周HBV DNA载量 $> 2 \times 10^5$ IU/ml者90例(42.25%), 孕期行抗病毒治疗者109例(51.17%)。婴儿出生时、出生后42 d、3月龄、7月龄和12月龄的HBsAb分别为0.5 (0.31, 0.92) mIU/ml、247.76 (232.99, 294.49) mIU/ml、163.3 (105.85, 311.59) mIU/ml、1 000 (887.56, 1 000) mIU/ml和239.99 (106.76, 515.90) mIU/ml, 各时间点整体差异有统计学意义($Z = 308.51$ 、 $P < 0.001$), 每个时间点较前一个时间点差异均有统计学意义(42 d vs. 出生时: $Z = -7.09$ 、 $P < 0.001$, 3个月 vs. 42 d: $Z = -3.23$ 、 $P = 0.001$, 7个月 vs. 3个月: $Z = -14.32$ 、 $P < 0.001$, 12个月 vs. 7个月: $Z = -12.00$ 、 $P < 0.001$)。婴儿出生后42 d、3月龄、7月龄和12月龄发生乙型肝炎疫苗免疫无/低应答的比率分别为1.88% (4/213)、42.72% (91/213)、3.76% (8/213)和24.41% (52/213), 各时间点整体差异有统计学意义($\chi^2 = 159.58$ 、 $P < 0.001$), 每个时间点较前一个时间点差异均有统计学意义(3个月 vs. 42 d: $\chi^2 = 102.54$ 、 $P < 0.001$, 7个月 vs. 3个月: $\chi^2 = 90.65$ 、 $P < 0.001$, 12个月 vs. 7个月: $\chi^2 = 37.56$ 、 $P < 0.001$)。3月龄和7月龄分别有2例和1例婴儿血清HBV DNA阳性, 该3例HBV DNA阳性婴儿均存在免疫低应答, HBV DNA阳性婴儿发生免疫无/低应答的比率较HBV DNA低于检测下限婴儿差异无统计学意义(Fisher's确切概率法检验: $P = 0.18$ 、 0.24), 可能与本研究样本量较少有关。**结论** HBV感染母亲婴儿母乳喂养期间HBsAb波动较大, 3月龄和12月龄婴儿发生乙型肝炎疫苗免疫无/低应答的比率较高, 应加强监测以保证母乳喂养的安全性。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 母乳喂养; 肝炎病毒表面抗体, 乙型

Monitoring on hepatitis B virus surface antibody level of breastfeeding infants of mothers with chronic hepatitis B virus infection and its clinical significance Wang Caiying, He Ming, Liu Yuhuan, He Shuxin, Pang Lin. Department of Pediatrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

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

【Abstract】Objective To explore the significance of monitoring hepatitis B surface antibody (HBsAb) level in infants of mothers with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and to assess the safety of breastfeeding. **Methods** Total of 213 infants of mothers with HBV infection from December 2017 to December 2018 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were enrolled, who received immunization program

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.05.009

基金项目: 北京市属医院科研培育计划项目(No. PX2018080); 首都临床特色应用研究(No. Z131107002213161); 首都临床诊疗技术研究及转化应用(No. Z201100005520048)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院儿科

通信作者: 庞琳, Email: panglin306@sina.com

of HBV mother-to-child transmission blockade. The measures of HBV mother-to-child transmission blockade included injection of hepatitis B virus immune globulin (100 IU) and recombinant hepatitis B virus vaccine (10 μ g) at different sites within 24 hours after birth, and immunization with hepatitis B virus vaccine (10 μ g) at one month and six months, respectively. The levels of HBsAb and HBV DNA of venous blood were detected among the enrolled infants within 24 hours, 42 days, 3 months, 7 months and 12 months after birth. The levels of HBsAb at different time points were analyzed by non-parametric tests for Kruskal-Wallis $H(K)$ and rank-sum test; the ratio of non/low response to hepatitis B vaccine immunity at different time points were compared by Chi-square test. **Results** The average gestational age of 213 infants was (38.72 ± 1.20) weeks, the mean birth weight was (3.29 ± 0.39) kg, there were 151 (70.89%) cases with natural birth, 62 (29.11%) cases with cesarean section, 75 (35.21%) cases with positive maternal hepatitis B virus e antigen (HBeAg), 90 (42.25%) cases with HBV DNA load $> 2 \times 10^5$ IU/ml at 28 weeks, and 109 (51.17%) cases underwent antiviral treatment during pregnancy. The levels of HBsAb at birth, 42 days, 3 months, 7 months and 12 months after birth were 0.5 (0.31, 0.92) mIU/ml, 247.76 (232.99, 294.49) mIU/ml, 163.3 (105.85, 311.59) mIU/ml, 1 000 (887.56, 1 000) mIU/ml and 239.99 (106.76, 515.90) mIU/ml, respectively. The overall difference between each time point was significantly different ($Z = 308.51, P < 0.001$); and each time point was statistically different from the previous time point (42 days vs. at birth: $Z = -7.09, P < 0.001$, 3 month vs. 42 d: $Z = -3.23, P = 0.001$, 7 months vs. 3 months: $Z = -14.32, P < 0.001$; 12 months vs. 7 months: $Z = -12.00, P < 0.001$). The rates of non/low response to hepatitis B virus vaccine at 42 days, 3 months, 7 months and 12 months after birth were 1.88% (4/213), 42.72% (91/213), 3.76% (8/213) and 24.41% (52/213), respectively, the overall difference between each time point was significantly different ($\chi^2 = 159.58, P < 0.001$), the difference at each time point was statistically significant from the previous time point (3 months vs. 42 days: $\chi^2 = 102.54, P < 0.001$, 7 months vs. 3 months: $\chi^2 = 90.65, P < 0.001$; 12 months vs. 7 months: $\chi^2 = 37.56, P < 0.001$). Two infants at 3 months and one infant at 7 months with HBV DNA positive all had low response to hepatitis B virus vaccine. The ratio of non/low response to hepatitis B virus vaccine immunity between infants with HBV DNA positive and with HBV DNA lower than the lowest limit at 3 months and 7 months old were significantly different (Fisher's exact probability test: $P = 0.18, 0.24$), which may be related to the small sample size. **Conclusions** HBsAb fluctuates greatly during breastfeeding of HBV-infected mother's infants, and the rates of non/low-response status at 3 months and 12 months after birth were high, and monitoring of HBsAb levels should be strengthened to ensure the safety of breastfeeding.

【Key words】 Hepatitis B virus; Breastfeeding; Hepatitis B surface antibody

母婴传播是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的最主要传播途径, 30%~50% HBV慢性携带者是由母婴传播引起的, 宫内感染、分娩时感染以及生后与HBV感染母亲密切接触均可能导致婴儿感染HBV^[1-3]。2019年版《中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南》指出^[4], 慢性HBV感染孕妇所生婴儿在接受联合免疫治疗后, 可以母乳喂养; 但指南仍提出, 关于慢性HBV感染母亲所生婴儿母乳喂养的推荐意见证据不充分, 并强调婴儿在接受联合免疫治疗后方可母乳喂养。因此, 婴儿接受乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合免疫后能否产生足够的保护性抗体, 即乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb), 对于HBV感染母亲所生婴儿母乳喂养的安全性评估至关重要。临床中根据HBsAb水平将机体对乙肝疫苗的免疫应答分为无免疫应答、低免疫应答和正常免疫应答, 正常免疫应答使机体保持对HBV感染的免疫力, 保护机体免受HBV感染^[5-6]。

本研究通过监测213例母乳喂养的HBV感染母亲所生婴儿于出生42 d、3月龄、6月龄和12月龄的HBsAb水平以及HBV DNA水平, 探讨婴儿乙肝疫苗免疫应答及其对母乳喂养安全性的意义, 报道如下。

资料和方法

一、研究对象

选择2017年12月至2018年12月出生且于首都儿科大学附属北京地坛医院儿科接受HBV母婴垂直传播免疫阻断的婴儿为研究对象, 共入组213名婴儿。

1. 入组标准: 母亲HBsAg阳性, 母乳喂养;

2. 排除标准: 出生时HBsAg或HBV DNA阳性, 低出生体重儿, 早产儿, 严重的先天遗传性疾病;

本研究通过首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批[批号: 京地伦科字(2021)第(001)-02号]。

二、方法

1. HBV母婴传播免疫阻断: 新生儿于出生后24 h内注射人乙肝免疫球蛋白100 U(成都蓉生药业)及同时在不同部位接种重组人乙肝疫苗(10 μg)(葛兰素史克, 英国); 分别于1月龄、6月龄于三角肌接种乙肝疫苗(10 μg)。

2. 检测方法: 分别于分娩后24 h内、生后42 d、3月龄、7月龄、12月龄真空抽取入组婴儿静脉血3 ml, 立即送往本院检验科, 检测血清HBsAb水平和HBV DNA载量。HBsAb检测采用电化学发光法, 试剂盒购自雅培公司; 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检测范围为100~5 × 10⁹ IU/ml。

3. 免疫应答的评估^[5-6]: 根据HBsAb水平, 将对乙肝疫苗的免疫应答分为无免疫应答(HBsAb 0~10 mIU/ml)、低免疫应答(HBsAb 10~100 mIU/ml)和正常免疫应答(HBsAb > 100 mIU/ml)。

4. HBV DNA阳性婴儿的监测和治疗: 门诊随访时, 如婴儿检测HBV DNA阳性, 则给予乙肝免疫球蛋白200 IU行阻断治疗, 1个月后复查HBV DNA, 若低于监测下限则需继续监测; 同时按时接种乙肝疫苗, 若HBV DNA仍为阳性, 则按HBV感染门诊继续随访监测, 必要时行抗病毒和保肝对症治疗。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析, HBsAb为非正态分布计量资料, 采用中位数(四分位数)表示, 婴儿出生时、42 d、3月龄、7月龄和12月龄的HBsAb水平, 多组数据间比较采用非参数Kruskal-Wallis $H(K)$ 检验, 两两比较采用秩和检验(Wilcoxon); 乙肝疫苗免疫无/低应答比率采用[例(%)]表示, 组间比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组婴儿及其母亲的一般资料

共入组213名婴儿, 出生时胎龄为(38.72 ± 1.20)周, 出生平均体重为(3.29 ± 0.39) kg, 自然分娩151例, 剖宫产62例; 母亲孕28周检测HBV DNA载量 $> 2 \times 10^5$ IU/ml者90例, HBV DNA载量 $< 2 \times 10^5$ IU/ml者123例; HBeAg阳性者75例, HBeAg阴性者138例, 孕期抗病毒治疗109例(90例HBV DNA载量 $> 2 \times 10^5$ IU/ml者均接受抗病毒治疗), 使用替诺福韦酯抗病毒治疗者89例, 替比夫定治疗者20例, 未行抗病毒治疗者104例, 详见表1。

二、婴儿HBsAb水平及乙肝疫苗免疫无/低应答的比率

婴儿刚出生时尚未接种乙肝疫苗和未注射乙肝免疫球蛋白, HBsAb水平较低; 出生后42 d较出生时, HBsAb水平显著增高($Z = -7.09$, $P < 0.001$), 但仍有1.88% (4/213) 婴儿发生免疫无/低应答; 3月龄时HBsAb水平较42 d显著下降

($Z = -3.23$, $P = 0.001$), 免疫无/低应答率亦显著增高($\chi^2 = 102.54$, $P < 0.001$), 达42.72%; 婴儿7月龄时刚接种第3针乙肝疫苗, HBsAb水平较3月龄显著增高($Z = -14.32$, $P < 0.001$), 但亦有3.76% (8/213) 婴儿发生免疫无/低应答, 无/低应答比率较3月龄降低($\chi^2 = 90.65$, $P < 0.001$); 婴儿12月龄时抗体水平较7月龄再次显著下降($Z = -12.00$, $P < 0.001$), 此时24.41% (52/213) 婴儿出现免疫无/低应答, 免疫无/低应答比率较7月龄升高($\chi^2 = 37.56$, $P < 0.001$), 差异均有统计学意义, 见表2。

二、HBV DNA阳性婴儿免疫应答及其母亲HBV DNA载量

入组婴儿3月龄时有2例(表3中病例1和病例2)血清HBV DNA阳性, HBV DNA载量分别为 4.05×10^2 IU/ml和 1.04×10^2 IU/ml(标本经3次检测均为阳性, 取值为3次检测结果平均值), 同时期HBsAb分别为31.53 mIU/ml和69.94 mIU/ml; 2例婴儿母亲血清HBV DNA载量分别为 5.49×10^7 和 2.77×10^5 IU/ml。因2例婴儿存在乙肝疫苗免疫低应答, 即刻给予乙肝免疫球蛋白200 IU注射, 1个月后复查HBV DNA均低于检测下限, HBsAb分别为103.82和124.65 mIU/ml。2例婴儿均于6月龄按计划接种乙肝疫苗10 μg, 完成计划免疫接种程序。12月龄时复查HBV DNA仍低于检测下限, 同期HBsAb分别为240.08 mIU/ml和109.49 mIU/ml。见表3。

入组患儿7月龄时有1例(表3中病例3)检测血清HBV DNA阳性, 为 2.90×10^2 IU/ml(标本经3次检测均为阳性, 取值为3次检测结果平均值), 同期HBsAb为32.83 mIU/ml, 其母亲血清HBV DNA载量为 1.43×10^5 IU/ml。即刻给予乙肝免疫球蛋白200 IU注射, 同时予乙肝疫苗10 μg加强接种, 1个月后复查HBV DNA低于检测下限, HBsAb为517.35 mIU/ml。12月龄时复查HBV DNA仍为阴性, 同期HBsAb为201.32 mIU/ml。

HBV DNA阳性婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的比率与HBV DNA低于检测下限婴儿差异均无统计学意义(3月龄: $P = 0.181$; 7月龄: $P = 0.244$), 但不除外与本研究样本量少有关, 见表4。

表1 213例婴儿及其母亲的一般资料

一般资料	数值
出生时胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	38.72 ± 1.20
出生时体重($\bar{x} \pm s$, kg)	3.29 ± 0.39
分娩方式[例(%)]	
自然分娩	151 (70.89)
剖宫产	62 (29.11)
母亲孕28周检测HBV DNA载量 $> 2 \times 10^5$ IU/ml [例(%)]	90 (42.25)
HBeAg (+) [例(%)]	75 (35.21)
孕期母体行抗病毒治疗[例(%)]	109 (51.17)
替诺福韦酯	89 (41.78)
替比夫定	20 (9.39)

表 2 213 例 HBV 感染母亲母乳喂养婴儿的 HBsAb 水平和免疫应答状态

时间点	HBsAb水平 [M (P25, P75), mIU/ml]	免疫无/低应答 [例 (%)]
出生时	0.50 (0.31, 0.92)	—
42 d	247.76 (232.99, 294.49)	4 (1.88)
3个月	163.30 (105.85, 311.59)	91 (42.72)
7个月	1 000.00 (887.56, 1 000.00)	8 (3.76)
12个月	239.99 (106.76, 515.90)	52 (24.41)
统计量	$Z = 308.51$	$\chi^2 = 159.58$
P值	< 0.001	< 0.001

注：组间两两比较：HBsAb 水平：出生时 vs. 42 d: $Z = -7.09$ 、 $P < 0.001$ ，出生时 vs. 3 个月: $Z = -8.69$ 、 $P < 0.001$ ，出生时 vs. 7 个月: $Z = -10.23$ 、 $P < 0.001$ ，出生时 vs. 12 个月: $Z = -8.58$ 、 $P < 0.001$ ，42 d vs. 3 个月: $Z = -3.23$ 、 $P = 0.001$ ，42 d vs. 7 个月: $Z = -9.35$ 、 $P < 0.001$ ，42 d vs. 12 个月: $Z = -0.21$ 、 $P = 0.83$ ，3 个月 vs. 7 个月: $Z = -14.32$ 、 $P < 0.001$ ，3 个月 vs. 12 个月: $Z = -2.12$ 、 $P = 0.03$ ，7 个月 vs. 12 个月: $Z = -12.00$ 、 $P < 0.001$ 。

乙肝疫苗免疫无 / 低应答比率：42 d vs. 3 个月: $\chi^2 = 102.54$ 、 $P < 0.001$ ，42 d vs. 7 个月: $\chi^2 = 1.37$ 、 $P = 0.24$ ，42 d vs. 12 个月: $\chi^2 = 47.37$ 、 $P < 0.001$ ，3 个月 vs. 7 个月: $\chi^2 = 90.65$ 、 $P < 0.001$ ，3 个月 vs. 12 个月: $\chi^2 = 16.01$ 、 $P < 0.001$ ，7 个月 vs. 12 个月: $\chi^2 = 37.56$ 、 $P < 0.001$

表 3 3 例 HBV DNA 阳性婴儿免疫应答及其母亲 HBV DNA 载量

病例	HBV DNA载量 (IU/ml)	HBsAb (mIU/ml)	患儿母亲HBV DNA载量 (IU/ml)
3月龄			
病例1	4.05×10^2	31.53	5.49×10^7
病例2	1.04×10^2	69.94	2.77×10^5
病例3	低于检测下限	71.29	2.93×10^3
4月龄			
病例1	低于检测下限	103.82	—
病例2	低于检测下限	124.65	—
病例3	—	—	—
7月龄			
病例1	低于检测下限	432.77	4.17×10^5
病例2	低于检测下限	300.69	7.84×10^4
病例3	2.90×10^2	32.83	1.43×10^5
12月龄			
病例1	低于检测下限	240.08	—
病例2	低于检测下限	109.49	—
病例3	低于检测下限	201.32	—

注：“—”：无相关数据

表 4 HBV DNA 阳性和低于检测下限婴儿的免疫应答 [例 (%)]

月龄	例数	HBV DNA阳性		HBV DNA低于检测下限		P值
		无/低应答	正常应答	无/低应答	正常应答	
3月龄	213	2 (0.94)	0 (0.00)	89 (41.78)	122 (57.28)	0.18
7月龄	213	1 (0.47)	0 (0.00)	51 (23.94)	161 (75.59)	0.24

注：Fisher’ s 确切概率法；HBV DNA 载量检测下限为 1.0×10^2 IU/ml

讨 论

HBV感染母婴传播包括宫内感染、分娩时感染以及产后密切接触感染，其阻断措施包括孕期给予孕妇抗病毒治疗，以及婴儿出生后24 h内注射人乙肝免疫球蛋白（100 IU）及同时在不同部位接种重组人乙肝疫苗（10 μg），该措施使

我国HBV感染母婴传播率自50%降至6%^[7-8]。本研究中入组HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇自孕28周均开始服用替诺福韦酯或替比夫定，其新生儿在生后立即注射乙肝免疫球蛋白以及乙肝疫苗接种行HBV感染的母婴阻断治疗，在出生时及42 d监测HBsAg阴性和HBV DNA低于检测下限，提示未发生宫内或分娩时感染。但婴儿生后与母亲密切接触亦为母婴

传播的途径之一,母乳喂养无疑为母婴密切接触,尽管多数研究认为母乳喂养不会导致HBV感染的母婴传播^[9-10],但亦有研究显示,部分HBV感染母亲的母乳中含有病毒^[11-16],且乳汁病毒载量与母亲血清HBV DNA载量有关,HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml时,乳汁HBV DNA阳性率可高达100%,且病毒载量也较高,可达8 231.34拷贝/ml,即使血清HBV DNA载量为500~ 10^5 拷贝/ml,乳汁HBV DNA阳性率亦可达62.61%^[17]。另外,母亲乳头有破损时,含有HBV的母体血液亦可能经婴儿吮吸进入其消化道。故母乳喂养可能导致婴儿感染HBV。

目前临床多认为,母亲HBV感染并非母乳喂养的禁忌证,且认为母乳喂养不会增加婴儿感染HBV的风险。但前提是对于接受正规的HBV母婴传播免疫阻断方案的婴儿^[4],且婴儿对免疫干预方案产生正常的免疫应答,机体产生足够的保护性抗体^[18]。世界卫生组织认为,接种乙肝疫苗后HBsAb的峰值越高其保护性持续时间越长,而低免疫应答者不仅保护时间短,其免疫细胞的记忆性也较低,再次接触HBV后很难立即产生抗体;因此,对于HBV感染者的密切接触者,应定期监测HBsAb水平,并维持HBsAb ≥ 100 mIU/ml,以保持对HBV感染的持久免疫能力^[5, 19-21]。多项研究^[5, 22-23]检测了7~12月龄HBsAg阳性母亲的婴儿免疫应答状态,7月龄婴儿免疫无/低应答的比率为5.8%~54.1%,12月龄婴儿为35.16%~37.5%,各研究结果差异较大,可能与研究对象的选择(如是否排除早产儿、低出生体重儿等)、疫苗种类、检测试剂等存在差异有关^[24-26]。另有研究显示,与正常对照组婴儿相比,HBV感染母亲所生婴儿乙肝疫苗免疫后HBsAb滴度下降较快^[27]。为探讨母乳喂养的安全性,本研究监测了接受HBV母婴传播免疫阻断的婴儿出生后42 d、3月龄、6月龄和12月龄共4个时间点的HBsAb水平,发现婴儿HBsAb水平随时间波动很大,出生后42 d、3月龄、7月龄和12月龄发生免疫无/低应答的比率分别为1.88%、42.72%、3.76%和24.41%,3月龄和12月龄时乙肝疫苗无/低应答比率最高,建议对HBV感染母亲的母乳喂养婴儿增加这两个时间点的HBsAb水平监测。

有研究显示^[17],74例HBV感染母亲母乳喂养婴儿中,6月龄时检测发现6例血清HBV DNA阳性,且HBV阳性的婴儿母亲血清及母乳的HBV DNA均为阳性,病毒载量高于HBV低于检测下限的婴儿,故该研究认为,母亲血清HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml不适宜母乳喂养。本研究中,3月龄和7月龄时分别有2例和1例婴儿血清HBV DNA阳性,该3例婴儿母亲的血清HBV DNA均 $\geq 10^5$ 拷贝/ml,同时发现3例婴儿均存在免疫低应答,尽管HBV DNA阳性婴儿发生免疫无/低应答发生率与HBV DNA低于检测下限婴儿差异无统计学意义,但考虑可能与样本量小有关。以往研究多数集中在母亲血清或乳汁中HBV DNA载量对母乳喂养安全性的影响,本研究提示需进一步增加样本量研究婴儿免疫应答状态对

HBV感染母亲母乳喂养安全性的影响。另外,本研究中3例婴儿HBV DNA与HBsAb同时阳性,考虑与机体新近感染,且均为乙肝疫苗低免疫应答,其免疫细胞的记忆性较低,再次接触病毒后很难立即产生抗体,难以有效清除病毒有关。

因此,对于HBV感染母亲母乳喂养的婴儿,不应单纯根据母亲HBV DNA水平判断母乳喂养的安全性,还应结合婴儿的免疫应答状态综合评估。定期监测婴儿HBsAb水平,尤其应重视3月龄和12月龄两个时间点的监测,如发生乙肝疫苗免疫无/低应答,则需结合母亲HBV DNA载量,及时干预(如加强乙肝疫苗接种),使婴儿对HBV感染保持持久的免疫能力,方可保证母乳喂养的安全性。

参 考 文 献

- [1] Pirillo MF, Scarcella P, Andreotti M, et al. Hepatitis B virus mother-to-child transmission among HIV-infected women receiving lamivudine-containing antiretroviral regimens during pregnancy and breastfeeding[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(3): 289-296.
- [2] Shih YF, Liu CJ. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: challenges and perspectives[J]. Hepatol Int, 2017, 11(6): 481-484.
- [3] Thio CL, Guo N, Xie C, et al. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(8): 981-985.
- [4] 中华医学会感染病学分会, GRADE中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(7): 388-396.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 尹迎辉, 王枚. HBV感染免疫耐受期孕妇不同孕周应用核苷(酸)类似物阻断母婴传播的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 169-173.
- [8] 刘佳妮. 初次产检孕妇对乙型肝炎病毒感染及母婴传播防治措施知晓度分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(1): 65-69.
- [9] 王荣明, 江建宁. HBV感染母亲新生儿预防接种与母乳喂养[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 6-9.
- [10] 冯杏琳, 申华, 罗素霞, 等. HBV阳性孕产妇母婴传播及母乳喂养安全性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(5): 76-78.
- [11] Liu XH, Han SP, Wei QF, et al. The data and characteristics of the human milk banks in mainland China[J]. World J Pediatr, 2019, 15(2): 190-197.
- [12] 翁叶蕊, 符爱贞. HBV感染对孕妇产后母乳喂养的影响及护理策略[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 457-458.
- [13] Montoya-Ferrer A, Zorrilla AM, Viljoen J, et al. High level of HBV DNA virus in the breast milk seems not to contraindicate breastfeeding[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2015, 7(1): e2015042.
- [14] Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: Clinical and social implications[J]. World J Gastroenterol,

- 2010,16(40):5042-5046.
- [15] 任秀芹. 乙肝病毒携带产妇血清及乳汁HBV-DNA含量对母乳喂养的指导意义[J]. 国际医药卫生导报,2016,22(13):1922-1924.
- [16] 陆丽屏. 乙肝病毒携带产妇血清、乳汁HBV-DNA检测及母乳喂养安全性临床研究[J]. 国际医药卫生导报,2017,23(8):1203-1204.
- [17] 张丽, 罗汝琼, 王力, 等. HBV感染产妇血清HBV-DNA载量和HBeAg表达状况对母乳喂养安全性的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(3):414-418.
- [18] 张磊, 桂希恩, 汪波, 等. 免疫阻断乙型肝炎病毒母婴传播多中心研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,1(31):65-69.
- [19] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017-Recommendations[J]. Vaccine,2019,37(2):223-225.
- [20] WHO Publication. Hepatitis B vaccines: WHO position paper--recommendations[J]. Vaccine,2010,28(3):589-590.
- [21] 朱启榕, 谢新宝. 乙型病毒性肝炎的免疫预防[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(19):1452-1454.
- [22] 王雪飞, 史晓红, 许喜喜, 等. 白介素-6和白介素-12在HBsAg阳性母亲婴儿乙肝疫苗免疫应答中的作用[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(7):950-953.
- [23] 李典, 张华, 朱云霞, 等. 延迟结扎脐带对HBsAg阳性产妇母婴阻断效果及婴儿免疫应答影响的前瞻性队列研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(2):163-166.
- [24] 万奖. 探讨不同免疫检验方法检测乙肝病毒感染血清标志物的效果差异性[J]. 中国医药指南,2020,18(3):47-48.
- [25] 徐建. 乙肝病毒血清学检验采用化学发光法与酶联免疫法的效果对比[J]. 中国医疗器械信息,2020,26(11):127-128.
- [26] 聂黎, 庞星火, 张政, 等. 不同种类和剂量乙型肝炎疫苗成年人快速免疫效果观察[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(9):1151-1155.
- [27] 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.
- (收稿日期: 2020-11-02)
(本文编辑: 孙荣华)

王彩英, 何明, 刘玉环, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染母亲母乳喂养婴儿乙型肝炎病毒表面抗体水平监测及临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021,15(5):344-349.