

# 乙型肝炎病毒感染孕妇替比夫定母婴阻断及其对婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响

曹秀贞 易为 王夫川 杨秀梅

**【摘要】目的** 探讨高病毒载量乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的孕妇应用替比夫定行母婴阻断疗效, 及其对乙肝疫苗免疫应答的影响。**方法** 回顾性收集2017年10月1日至2019年12月30日于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202例孕妇及其分娩婴儿, 选取孕中期HBV DNA  $> 2.0 \times 10^5$  IU/ml的孕妇, 其中132例孕中晚期给予替比夫定行抗病毒治疗者为研究组, 未服用抗病毒药物的70例孕妇中剔除3例母婴阻断失败者为对照组 (67例)。两组孕妇所产新生儿出生后2 h内均给予乙肝疫苗10  $\mu$ g及100 IU乙肝免疫球蛋白, 出生后1个月、6个月常规给予10  $\mu$ g乙肝疫苗免疫接种。采用微粒化学发光法检测1岁婴儿乙型肝炎病毒表面抗体 (HBsAb) 水平, 采用非参数秩和检验比较两组婴儿对乙肝疫苗的免疫应答。两组孕妇及其新生儿呈正态分布的计量资料采用独立样本 $t$ 检验, 非正态分布的计量资料采用非参数检验; 计数资料采用Pearson卡方检验或连续校正卡方检验进行分析。**结果** 入组202例孕妇中, 服用替比夫定者与未服用者母婴阻断失败率[0 (0/130) vs. 4.29% (3/70)]差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.74$ ,  $P = 0.017$ )。研究组和对照组孕妇年龄 ( $t = -1.62$ ,  $P = 0.110$ )、孕次 ( $t = 0.27$ ,  $P = 0.787$ )、产次 ( $t = 1.325$ ,  $P = 0.187$ )、体重 ( $t = 0.55$ ,  $P = 0.580$ )、孕中期丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ( $Z = -0.19$ ,  $P = 0.85$ ) 及HBV DNA载量 ( $t = 0.49$ ,  $P = 0.620$ )、剖宫产率 ( $\chi^2 = 0.71$ ,  $P = 0.400$ ) 及孕产期并发症等差异均无统计学意义。研究组和对照组孕妇分娩前HBV DNA载量 [ $(3.74 \pm 0.78)$  lgIU/ml vs.  $(7.29 \pm 0.71)$  lgIU/ml] 差异有显著统计学意义 ( $t = 31.88$ ,  $P < 0.001$ )。两组孕妇所产新生儿出生孕周 ( $t = 1.72$ ,  $P = 0.090$ )、身长 ( $t = 0.39$ ,  $P = 0.696$ )、出生体重 ( $t = -0.13$ ,  $P = 0.90$ )、性别 ( $\chi^2 = 0.25$ ,  $P = 0.620$ )、Apgar评分 ( $t = 0.213$ ,  $P = 0.832$ )、1岁时体重 ( $t = -0.20$ ,  $P = 0.840$ )、ALT ( $Z = -0.40$ ,  $P = 0.690$ ) 及HBsAb水平 ( $Z = 0.76$ ,  $P = 0.450$ ) 差异均无统计学意义。研究组孕妇所产婴儿1岁时对乙肝疫苗免疫无应答率、弱应答率和强应答率分别3.79% (5/132)、22.73% (30/132) 和73.48% (97/132); 对照组分别为0 (0/67)、14.93% (10/67) 和85.07% (57/67), 差异无统计学意义 ( $Z = -1.93$ ,  $P = 0.054$ )。**结论** 替比夫定可显著降低HBV感染孕妇的HBV DNA载量, 提高母婴阻断成功率; 孕期应用替比夫定抗病毒治疗不影响婴儿对乙肝疫苗的免疫应答。

**【关键词】** 肝炎病毒, 乙型; 替比夫定; 乙肝疫苗; 免疫应答; 母婴阻断

**Mother-to-child blockade with telbivudine of pregnant women infected with hepatitis B virus and the influence on the immune response to hepatitis B vaccine of infants** Cao Xiuzhen, Yi Wei, Wang Fuchuan,

Yang Xiumei. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Yi Wei, Email: yiwei1215@163.com

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.03.003

基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2017ZX10203202-003, 2017ZX10201201-001-006, 2017ZX10201201-002-006, 2018ZX10715-005-003-005); 首都临床特色专项资助项目 (No. Z151100004015122); 北京市医管中心临床专项项目 (No. XMLX 201706, XMLX 202127)

作者单位: 1000015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院妇产科

通信作者: 易为, Email: yiwei1215@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of telbivudine on mother-to-child blockade of pregnant women infected with hepatitis B virus (HBV) and the influence on the immune response to hepatitis B vaccine of infants. **Methods** The pregnant women with HBV DNA  $> 2.0 \times 10^5$  IU/ml during the middle of the pregnancy and their infants were recruited from Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from October 1st, 2017 to December 30th, 2019, among them, 132 patients who were given telbivudine during middle and late pregnancy were collected as study group, and 70 pregnant women who did not take antiviral drugs excluding 3 cases with mother-to-child block failure were collected as control group (67 cases). All the neonates of pregnant women were injected with recombinant hepatitis B vaccine (10  $\mu$ g) and hepatitis B immunoglobulin (100 IU) within 2 hours after birth, and followed by routine injection of the recombinant hepatitis B vaccine 1 month and 6 months after birth. Microticle chemiluminescence method was used to detect HBV surface antibody (HBsAb) titer in 1-year-old children, and the immune responses of children to hepatitis B vaccine were compared between the two groups by non-parametric rank sum test. The measurement data with normal distribution of the pregnant women and their newborns were analyzed by independent sample *t*-test and the measurement data without normal distribution were analyzed by non-parametric test; count data were analyzed by Pearson chi-square test or continuously corrected chi-square test. **Results** Among the 202 pregnant women, the mother-to-child blockade failure rates between pregnant women treated with telbivudine or not were significantly different (0 vs. 4.29%;  $\chi^2 = 5.74$ ,  $P = 0.017$ ). There were no statistical differences in age ( $t = -1.62$ ,  $P = 0.110$ ), number of pregnancies ( $t = 0.27$ ,  $P = 0.787$ ), number of births ( $t = 1.325$ ,  $P = 0.187$ ), body weight ( $t = 0.55$ ,  $P = 0.580$ ), alanine transaminase (ALT) ( $Z = -0.19$ ,  $P = 0.850$ ), and HBV DNA load ( $t = 0.49$ ,  $P = 0.620$ ), cesarean section rate ( $\chi^2 = 0.71$ ,  $P = 0.400$ ) and complications during pregnancy and perinatal period between cases in study group and control group. The difference of HBV DNA load before delivery between the two groups was statistically significant ( $t = 31.88$ ,  $P < 0.001$ ). There were no statistical differences in gestational weeks of birth ( $t = 1.72$ ,  $P = 0.09$ ), body length ( $t = 0.39$ ,  $P = 0.696$ ), birth weight ( $t = -0.13$ ,  $P = 0.900$ ), sex ratio ( $\chi^2 = 0.25$ ,  $P = 0.620$ ), Apgar score ( $t = 0.213$ ,  $P = 0.832$ ) between the two groups of neonates, and no statistical difference in weight ( $t = -0.20$ ,  $P = 0.840$ ), ALT ( $Z = -0.40$ ,  $P = 0.690$ ) and HBsAb ( $Z = 0.76$ ,  $P = 0.450$ ) between the two groups of infants at 1-year-old. No response rate, low response rate and strong response rate to hepatitis B vaccine were 3.79% (5/132), 22.73% (30/132) and 73.48% (97/132) of 1-year-old children in study group, respectively, which were 0 (0/67), 14.93% (10/67) and 85.07% (57/67) in control group, without statistical difference ( $Z = -1.93$ ,  $P = 0.054$ ). **Conclusions** Telbivudine treatment during pregnancy could significantly improved the successful rate of mother-to-child blockade by reducing maternal HBV DNA load and did not affect the immune response to hepatitis B vaccine of infants.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Telbivudine; Hepatitis B vaccine; Immune response; Mother-to-child blockade

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染发病率较高, 呈世界性流行, 是全球共同关注的公共卫生问题, 我国为HBV感染高发区, 30%~50% HBV感染通过母婴垂直传播所致<sup>[1]</sup>, 而HBV感染的转归与感染年龄直接相关, 围产期及婴幼儿期感染HBV易慢性化, 导致肝硬化及肝癌的比率高, 因此阻断母婴传播、加强高危婴幼儿抗-HBV监测对控制HBV感染至关重要<sup>[2-3]</sup>。目前, HBV感染母婴传播的阻断方式主要推荐新生儿出生后及时接受乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白

(hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 的主被动联合标准预防免疫接种程序, 高HBV载量孕妇孕期口服抗病毒药物, 极大提高了母婴阻断效果, 降低了母婴传播率。目前临床更多关注围产期的母婴阻断, 但对母婴阻断成功婴幼儿的免疫应答及母婴阻断药物是否影响婴幼儿对乙肝疫苗的免疫应答等少有探究。有研究发现, 部分儿童在1岁之前未见HBV感染, 但在1岁以后却发生HBV感染<sup>[4-5]</sup>。HBV感染女性所生婴儿由于与母亲密切接触, 为HBV水平传播的高危人群, HBV母婴垂直

传播阻断成功后的水平传播预防也尤其重要,故本文就替比夫定母婴阻断成功儿童1岁时HBsAb水平进行研究,为今后HBV母婴阻断成功儿童的随访及乙肝疫苗补种提供借鉴,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、病例收集

回顾性选取2017年10月1日至2019年12月30日于首都医科大学附属北京地坛医院产检并分娩的慢性HBV感染孕妇及其分娩的婴儿,根据孕妇孕期是否服用替比夫定分为研究组和对照组,研究组孕21~32周口服替比夫定(600 mg/d),服药至产后立即停药;对照组孕期末服用抗病毒药物。根据知情和自愿的原则患者决定是否用药,均签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准{批号:京地伦科字[2018]第(043)-02号}。

孕妇入组条件:①母亲HBsAg阳性超过6个月;②HBV DNA  $> 2.0 \times 10^5$  IU/ml;③单胎妊娠。排除标准:①合并甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、梅毒、人类免疫缺陷病毒等其他病原学感染;②ALT  $\geq 2$ 倍正常值上限;③孕期羊水穿刺史;④妊娠期高血压疾病、早产、前置胎盘、胎盘早剥等;⑤孕期应用乙肝免疫球蛋白治疗等。

婴儿入组条件:入组孕妇所分娩婴儿,入选的新生儿均于出生后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),分别注射于新生儿两侧大腿股四头肌外侧于出生后1个月、6个月常规注射10  $\mu$ g重组乙肝疫苗免疫接种,出生后至1岁时有完整的随访资料,出生1岁时排除HBV感染者;全程乙肝疫苗接种后7个月至1岁时显示无应答和弱应答时给予乙肝疫苗加强免疫者除外;出生后患有免疫缺陷性疾病者除外。

### 二、资料收集及检测方法

收集孕妇的相关基线资料:主要包括年龄、体重、孕次、产次、分娩方式、孕中期肝功能及HBV DNA载量(孕中期服用抗病毒药物前及分娩前)等,孕产期并发症(胎膜早破、妊娠期糖尿病、甲状腺功能异常等);新生儿资料主要包括出生孕周、出生体重、身长、性别、5 min Apgar评分、HBV病原学检测等,采集静脉血检测HBsAg、抗-HBs, HBsAg阳性者进一步HBV DNA

载量检测应用雅培微粒子化学发光法(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、抗-HBs  $< 10$  mIU/ml为阴性;采用荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术检测HBV DNA(瑞士罗氏公司Light Cycler480 PCR系统,上海复星公司试剂盒),HBV DNA  $< 20$  IU/ml为检测下限。以上指标检测均由本院检验科完成。

### 三、评价指标

HBV母婴阻断成功:新生儿1岁时检测外周静脉血HBsAg阴性和HBV DNA载量低于检测下限。HBsAb滴度反映对乙肝疫苗的应答<sup>[6]</sup>:HBsAb滴度 $< 10$  IU/L定义为无应答,无保护性;HBsAb滴度为10~99 IU/L定义为弱应答,为低保护性抗体水平;HBsAb滴度 $\geq 100$  IU/L定义为强应答,为高保护性抗体水平。

### 四、统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。计量资料中孕妇年龄、体重、孕次、产次、HBV DNA载量、新生儿出生孕周、体重、身长、5 min Apgar评分,婴儿1岁时体重均呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;孕妇孕期肝功能指标ALT、新生儿1岁时ALT及HBsAb水平为非正态分布计量资料,以[M(P25, P75)]表示,组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney  $U$  检验)。计数资料(剖宫产率、胎膜早破、妊娠期糖尿病、甲状腺功能异常发生率、新生儿性别比)以[例(%)]表示,组间比较采用Pearson卡方检验或连续校正卡方检验进行分析,乙肝疫苗无、弱、强应答率以[例(%)]表示,采用秩和检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、HBV感染母亲所生婴儿1岁时HBV感染状况

入组资料完整的202例孕妇中,服用替比夫定母婴阻断成功132例,服用替比夫定孕妇所产婴儿1岁时无HBV感染者(0/132);孕期末应用抗病毒药物治疗孕妇70例,所产婴儿1岁时有3例感染HBV(4.29%、3/70),两组差异有统计学意义

( $\chi^2 = 5.74$ 、 $P = 0.017$ )。70例未用药孕妇剔除3例HBV感染者后为对照组(67例),132例服用替比夫定孕妇入研究组。

## 二、两组孕妇基线资料及HBV DNA载量

研究组与对照组孕妇年龄( $t = -1.62$ 、 $P = 0.11$ )、孕次( $t = 0.27$ 、 $P = 0.787$ )、产次( $t = 1.325$ 、 $P = 0.187$ )、体重( $t = 0.55$ 、 $P = 0.58$ )、孕期ALT( $Z = -0.19$ 、 $P = 0.85$ )和剖宫产率( $\chi^2 = 0.71$ 、 $P = 0.40$ )差异均无统计学意义。两组孕妇孕产期并发症:胎膜早破( $\chi^2 = 0.07$ 、 $P = 0.792$ )、妊娠期糖尿病( $\chi^2 = 0.321$ 、 $P = 0.633$ )、甲状腺功能异常( $\chi^2 = 0.366$ 、 $P = 0.543$ )发生率差异均无统计学意义,见表1。

用药前、分娩前HBsAg水平采用半定量检测,最高上限为250 IU/ml,入组患者均> 250 IU/ml,故未行HBsAg水平分析,仅分析两组孕妇HBV DNA载量。研究组孕妇HBV DNA载量为[(7.35 ± 0.59) lgIU/ml],与对照组孕妇HBV DNA载量[(7.30 ± 0.68) lgIU/ml]差异无统计学意义( $t = 0.49$ 、 $P = 0.62$ );分娩前研究组和对照组孕妇HBV DNA载量[(3.74 ± 0.78) lgIU/ml vs. (3.72 ± 0.71) lgIU/ml]差异有统计学意义( $t = 31.88$ 、 $P < 0.001$ )。研究组孕妇服药前与服用后(分娩前)

HBV DNA载量[(7.35 ± 0.59) lgIU/ml vs. (3.74 ± 0.78) lgIU/ml]差异有统计学意义( $t = 46.66$ 、 $P < 0.001$ ),见表1。

## 三、两组孕妇所生新生儿及其1岁时基线资料

研究组与对照组孕妇所产新生儿出生孕周( $t = 1.72$ 、 $P = 0.09$ )、男/女( $\chi^2 = 0.25$ 、 $P = 0.62$ )、身长( $t = 0.39$ 、 $P = 0.696$ )、出生体重( $t = -0.13$ 、 $P = 0.90$ )、5 min Apgar评分( $t = 0.213$ 、 $P = 0.832$ )差异均无统计学意义。两组婴儿1岁时体重( $t = -0.20$ 、 $P = 0.84$ )和ALT水平( $Z = -0.40$ 、 $P = 0.69$ )差异无统计学意义,具有可比性,见表2。

## 四、两组孕妇所产新生儿1岁时乙肝疫苗免疫应答和HBsAb水平

研究组孕妇所产新生儿1岁时对乙肝疫苗无应答率为3.79%(5/132),弱应答率为22.73%(30/132),强应答率为73.48%(97/132);对照组孕妇所产新生儿1岁时对乙肝疫苗无应答率为0(0/67),弱应答率14.93%(10/67),强应答率85.07%(57/67),两组应答率差异无统计学意义( $Z = -1.93$ 、 $P = 0.054$ )。两组新生儿1岁时HBsAb水平差异无统计学意义( $Z = 0.76$ 、 $P = 0.45$ )。见表3。

表1 研究组和对照组孕妇基线资料

基线资料	研究组(132例)	对照组(67例)	统计量	P值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	28.92 ± 3.19	29.61 ± 2.67	$t = -1.62$	0.110
孕次( $\bar{x} \pm s$ , 次)	2.13 ± 1.52	2.07 ± 1.07	$t = 0.270$	0.787
产次( $\bar{x} \pm s$ , 次)	1.50 ± 0.57	1.36 ± 0.53	$t = 1.325$	0.187
ALT[M(P25, P75), U/L]	15.7(13.53, 22.18)	16.9(11.70, 23.50)	$Z = -0.190$	0.850
体重( $\bar{x} \pm s$ , kg)	73.81 ± 10.71	72.94 ± 10.06	$t = 0.550$	0.580
剖宫产[例(%)]	49(37.12)	29(43.28)	$\chi^2 = 0.710$	0.400 <sup>a</sup>
胎膜早破[例(%)]	16(12.12)	9(13.43)	$\chi^2 = 0.070$	0.792 <sup>a</sup>
糖尿病[例(%)]	42(31.82)	24(35.82)	$\chi^2 = 0.321$	0.633 <sup>a</sup>
甲状腺功能异常[例(%)]	7(5.30)	5(7.46)	$\chi^2 = 0.366$	0.543 <sup>b</sup>
HBV DNA( $\bar{x} \pm s$ , lgIU/ml)				
治疗前	7.35 ± 0.59	7.30 ± 0.68	$t = 0.490$	0.620
分娩前	3.74 ± 0.78	3.72 ± 0.71	$t = 31.880$	< 0.001

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验, <sup>b</sup>: 连续校正卡方检验; HBV DNA: 研究组治疗前 vs. 分娩前:  $t = 46.66$ 、 $P < 0.001$ , 对照组治疗前 vs. 分娩前:  $t = 0.083$ 、 $P = 0.93$

表2 两组孕妇所生新生儿及1岁时基线资料

基线资料	研究组 (132例)	对照组 (67例)	统计量	P值
出生孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	39.74 $\pm$ 0.93	39.49 $\pm$ 0.98	$t = 1.720$	0.090
男/女 (例)	68/64	32/35	$\chi^2 = 0.250$	0.620 <sup>a</sup>
身长 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	50.11 $\pm$ 0.65	50.15 $\pm$ 0.68	$t = 0.390$	0.696
体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)				
出生时	3.40 $\pm$ 0.40	3.41 $\pm$ 0.40	$t = -0.130$	0.900
1岁时	10.54 $\pm$ 1.18	10.58 $\pm$ 1.15	$t = -0.200$	0.840
Apgar评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	9.97 $\pm$ 0.23	9.98 $\pm$ 0.14	$t = 0.213$	0.832
1岁时ALT [M (P25, P75), U/L]	28.85 (16.70, 23.74)	20.40 (16.10, 25.0)	$Z = -0.400$	0.690 <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验, <sup>b</sup>: Mann-Whitney  $U$  检验

表3 两组孕妇所产婴儿1岁时对乙肝疫苗的免疫应答和HBsAb水平

组别	例数	免疫应答 [例 (%)]			HBsAb [M (P25, P75), IU/L]
		无应答	弱应答	强应答	
研究组	132	5 (3.79)	30 (22.73)	97 (73.48)	333.79 (87.23, 948.30)
对照组	67	0 (0.00)	10 (14.93)	57 (85.07)	399.03 (164.87, 881.86)
统计量		$Z = -1.930$			$Z = 0.760$
P值		0.054 <sup>a</sup>			0.450 <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>: 秩和检验, <sup>b</sup>: Mann-Whitney  $U$  检验

## 讨 论

1992年我国将乙肝疫苗纳入计划免疫管理后, 乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白的主被动联合免疫可使HBV母婴传播阻断成功率显著提升至90%<sup>[7]</sup>, 随着核苷(酸)类似物抗病毒药物应用于孕期高HBV DNA载量的孕妇阻断宫内传播, 可使母婴阻断成功率达98%~100%<sup>[8-9]</sup>。替比夫定为核苷(酸)类似物, 对HBV DNA聚合酶具有特异性抑制作用, 能够较强地抑制病毒复制<sup>[10-11]</sup>。本研究研究组孕妇孕期应用替比夫定行抗病毒治疗, 从而抑制病毒复制, 降低病毒载量, 分娩前HBV DNA载量较用药前显著降低, 孕妇所产婴儿无感染病例; 未用药孕妇所产3例婴儿HBV感染, 提示抗病毒治疗用药进一步提高了母婴阻断成功率, 与李振华等<sup>[12]</sup>于孕晚期应用替比夫定行母婴阻断研究结果一致。但有研究发现替比夫定具有类似干扰素的作用, HBV感染者经替比夫定治疗后血清 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平升高<sup>[13-14]</sup>, 可调节机体免疫状态<sup>[15-17]</sup>, 替比夫定分子量较小, 可通过胎盘到达胎儿体内; 对于其是否影响机体对乙肝疫苗的免疫应答, 王根菊等<sup>[18]</sup>研究发现,

孕期服用替比夫定孕妇所产新生儿与未服药孕妇所产新生儿T细胞亚群及免疫补体差异均无统计学意义, 考虑与新生儿免疫状态尚不成熟有关; 本研究发现研究组与对照组孕妇分娩新生儿1岁时HBsAb滴度差异无统计学意义, 无应答、弱及强应答率差异亦均无统计学意义, 亦支持了上述观点, 孕期服用替比夫定不影响新生儿对乙肝疫苗的免疫应答。

有研究表明, 高HBV DNA载量母亲所产婴儿为HBV感染高危人群, 虽然母婴阻断成功率得到了极大提高, 但因与HBsAg阳性母亲密切接触, 母婴阻断成功婴幼儿仍为再次感染HBV的高危人群, 由此可见高水平保护性抗体对保护婴幼儿再次感染尤为重要, 而接种乙肝疫苗则为最有效的方法<sup>[19-20]</sup>; 但因受机体免疫功能状况不同, 接种乙肝疫苗后产生抗体以及抗体维持均存在个体差异。成年人接种乙肝疫苗后产生的抗体应答保护效果可持续30年之久<sup>[21-22]</sup>, 但婴幼儿及儿童免疫系统功能发育尚不完善, 常规接种乙肝疫苗后产生的HBsAb水平则随着年龄增长逐渐下降, 甚至失去保护性<sup>[23-25]</sup>; 有研究认为, 非HBV感染母亲的婴儿HBsAb $\geq 10$  IU/L具有预防HBV感染作用, 而HBsAg阳性母亲的新生儿HBsAb $\geq 100$  IU/L才具有较好的保护作用<sup>[26]</sup>。本研

究发现HBV母婴阻断成功新生儿1岁时仍有22.6%处于无/弱应答状态(HBsAb < 100 IU/L),与文献报道(18.53%~30.2%)一致,但高于我国一般人群(5%~10%)<sup>[27-29]</sup>,故对高危人群尤其HBsAg阳性母亲的婴幼儿监测HBsAb水平,了解接种乙肝疫苗免疫后无应答和弱应答的发生率,对无应答或弱应答新生儿实行必要的防护措施,及时给予乙肝疫苗加强免疫,将HBsAb维持在较高水平,以最大限度降低HBsAg阳性母亲所产新生儿感染HBV的风险,具有重要社会效益<sup>[30-31]</sup>。

综上,本研究发现高HBV DNA载量孕妇孕期应用替比夫定治疗可显著降低HBV DNA载量,提高母婴阻断成功率,并不影响婴儿对乙肝疫苗的免疫应答;但母婴阻断成功新生儿1岁时仍有22.6%HBsAb水平处于无/弱应答状态,故仍需继续监测HBsAb水平及HBV感染情况,并实行必要的防护措施,及时给予乙肝疫苗加强免疫进一步阻断HBV传播。但本研究例数偏少及孕妇服用替比夫定时间短,故尚待扩大样本量,纳入孕期全程服药者,新生儿对乙肝疫苗的免疫应答是否有差别有待后续进一步研究;随着新生儿免疫功能日趋成熟,对1岁以上婴幼儿HBsAb水平的影响尚有待进一步探讨。

### 参 考 文 献

- [1] Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Surv*,2012,67(1):37-44.
- [2] 杨汝沛,王津涛,李柯,等.成都市2002-2005年出生儿童乙肝疫苗首针及时接种率及影响因素[J]. *中华疾病控制杂志*,2009,13(3):267-269.
- [3] 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):9-12.
- [4] Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, et al. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up[J]. *J Infect Dis*,1999,179(6):1319-1325.
- [5] Zhang L, Gui X, Teter C, et al. Effect 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] Lee KH, Shim KS, Lim IS, 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.
- [7] 李凡,王廷材,刘冰,等.甘肃省武威市学龄前儿童乙肝疫苗接种和免疫效果调查[J]. *中华疾病控制杂志*,2012,16(6):524-576.
- [8] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2011,55(6):1215-1221.
- [9] 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.
- [10] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2009,136(2):486-495.
- [11] 潘禹辰,姜晶. HBsAg和HBeAg双阳性母亲的HBV母婴传播阻断效果影响因素的队列研究及Meta分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2020,36(11):2514-2514.
- [12] 李振华,解宝江,张丽菊,等.乙型肝炎病毒表面抗原和e抗原双阳性乙型肝炎病毒载量孕妇产孕晚期应用替比夫定行母婴阻断的疗效[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(3):214-220.
- [13] Wu ZG, Yan WM, Guo W, et al. Telbivudine preserves T-helper 1 cytokine production and down regulates programmed death ligand 1 in a mouse model of viral hepatitis[J]. *J Viral Hepat*,2010,17(1):24-33.
- [14] Zheng YH, Huang ZM, Chen XH, et al. Effects of telbivudine treatment on the circulating CD4<sup>+</sup> T-cell subpopulations in chronic hepatitis B patients[J]. *Mediat Inflamm*,2012,2012:789859.
- [15] Evans A, Riva A, Cooksley H, et al. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: impact of hepatitis B e-antigen seroconversion[J]. *Hepatology*,2008,48(3):759-769.
- [16] Ma L, Cai YJ, Yu L, et al. Treatment with telbivudine positively regulates antiviral immune profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2013,57(3):1304-1311.
- [17] Wang GQ, Ding YP, Dong YH. Telbivudine treatment is associated with high hepatitis B e antigen seroconversion and immune modulatory effects in chronic hepatitis B patients[J]. *J Viral Hepat*,2013,20(Suppl 1):S9-S17.
- [18] 王根菊,韩国荣,江红秀,等.乙肝孕妇服用替比夫定对新生儿阻断效果及外周血T细胞亚群和补体的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2017,37(11):1507-1509.
- [19] Zhuge S, Ge C, Yang Y, et al. 母亲和/或父亲为HBV感染者的儿童在HBV疫苗免疫接种后隐性HBV感染的发生率:一项基于医院的研究[J]. *临床肝胆病杂志*,2020,36(11):2483-2483.
- [20] 周乙华,李彤,庄辉.对《中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)》的商榷[J]. *临床肝胆病杂志*,2020,36(1):59-61.
- [21] 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)[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(6):441-466.
- [22] Bruce MG, 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.
- [23] 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.
- [24] McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up[J]. *Ann Int Med*,2005,142(5):333-341.
- [25] 张艳丽,李明慧,刘凤,等.乙型肝炎病毒母婴阻断长期效果的随访

- 研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2012,26(3):214-217.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 王静, 冯玉岭, 刘明晖, 等. HBsAg阳性母亲所生婴儿联合免疫后乙型肝炎表面抗体的动态变化[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(8):580-583.
- [30] 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.
- [31] Rubin L, Hefer E, Dubnov Y, et al. An evaluation of the efficacy of the national immunization programme for hepatitis[J]. Public Health,2007,121(7):529-533.

(收稿日期: 2021-08-05)

(本文编辑: 孙荣华)

曹秀贞, 易为, 王夫川, 等. 乙型肝炎病毒感染孕妇替比夫定母婴阻断及其对婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022,16(3):158-164.