

乙型肝炎病毒表面抗原阳性母亲所产婴儿乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素

王彩英 何明 何树新 刘玉环 杨洪玲 易为 庞琳

【摘要】目的 研究乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)阳性孕母所产婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素,为HBV感染母婴阻断随访工作提供临床依据。**方法** 本研究为回顾性对照研究,选取2018年12至2020年6月于首都医科大学附属北京地坛医院门诊全程接种乙肝疫苗后1个月,接受HBV母婴阻断随访的766例婴儿为研究对象,根据婴儿HBV表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)水平,将乙肝疫苗免疫应答分为3个层次,即乙肝疫苗免疫无应答(HBsAb < 10 mIU/ml) (7例)、乙肝疫苗免疫低应答(HBsAb: 10~99 mIU/ml) (72例)和正常免疫应答(HBsAb ≥ 100 mIU/ml) (687例),共79例婴儿存在乙肝疫苗免疫无/低应答,为研究组,按照1:2的比例,在正常免疫应答的婴儿中采用随机数表法随机选择158例作为对照组。比较研究组和对照组婴儿在出生史、喂养史、出生时乙肝免疫球蛋白接种剂量以及母亲分娩前HBV DNA载量、HBV标志物、孕期抗病毒指标等差异。两组间正态分布的计量资料比较采用独立样本t检验,非正态分布的计量资料的比较采用非参数检验,率的比较采用Pearson卡方检验、连续性校正卡方检验或Fisher's确切概率法。将有统计意义的因素纳入多因素Logistic回归分析HBsAg阳性孕母所产婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素。**结果** 入组婴儿共237例,其中女102例(43.04%)、男135例(56.96%),早产儿19例(8.02%),低出生体重儿25例(10.55%),孕母孕28周时HBV DNA ≥ 10⁴ IU/ml者114例(48.10%),61例(25.74%)孕期服用抗病毒药物,分娩前HBV DNA ≥ 10⁴ IU/ml者79例(33.33%),分娩前e抗原(HBeAg)阳性者121例(51.05%)。79例乙肝疫苗免疫无/低应答的婴儿全程接种乙肝疫苗后HBsAb水平为[44.66 (20.42, 70.42)] mIU/ml,158例正常应答的婴儿HBsAb水平为[848.50 (344.23, 1 000)] mIU/ml。与对照组相比,研究组早产儿(17.72% vs. 3.16%; $\chi^2 = 15.13$, $P < 0.001$)、低出生体重儿(21.52% vs. 5.06%; $\chi^2 = 20.56$, $P < 0.001$)、未及时添加辅食的婴儿(34.18% vs. 18.99%; $\chi^2 = 6.65$, $P = 0.01$)占比显著升高,其母亲孕28周HBV DNA ≥ 10⁴ IU/ml且服用抗病毒药物者的比率显著降低(27.03% vs. 66.23%; $\chi^2 = 15.44$, $P < 0.001$),而分娩前HBV DNA ≥ 10⁴ IU/ml比率高于对照组(41.77% vs. 29.11%; $\chi^2 = 4.21$, $P = 0.04$);研究组婴儿母亲的HBeAg水平低于对照组[0.37 (0.29, 891.47) vs. 1.56 (0.32, 1 325.68); $Z = -2.08$, $P = 0.04$],HBV e抗体(HBeAb)阳性率高于对照组(56.96% vs. 43.04%; $\chi^2 = 4.09$, $P = 0.04$),分娩前HBV DNA ≥ 10⁴ IU/ml同时HBeAg(-)/HBeAb(+)比率高于对照组(13.92% vs. 5.7%; $\chi^2 = 4.61$, $P = 0.03$)。研究组中1例婴儿7月龄发现乙肝疫苗免疫无应答(HBsAb: 4.60~6.21 mIU/ml),同时发现HBsAg阳性(0.08~0.34 IU/ml),不排除出生后感染HBV。对以上可能影响婴儿发生乙肝疫苗无/低应答的因素行多因素Logistic回归分析,发现早产儿、低出生体重儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的风险分别为足月适于胎龄儿的3.84和2.82倍(OR = 3.84, $P = 0.027$, 95%CI: 1.16~12.69, OR = 2.82, $P = 0.046$, 95%CI: 1.02~7.80),分娩前HBV高病毒载量(HBV DNA ≥ 10⁴ IU/ml)孕母所产婴儿发生免疫无/低应答的风险为孕母低病毒载量的3.15倍(OR = 3.15, $P = 0.002$, 95%CI: 1.53~6.48),而分娩前HBeAg水平较高孕母(HBeAg ≥ 1 500 S/CO)婴儿发生无/低应答的风险为HBeAg水平较低孕母所产婴儿的0.35倍(OR = 0.35, $P = 0.038$, 95%CI: 0.13~0.94)。**结论** 早产、低出生体重以及母亲分娩前高病毒载量均为HBsAg阳性孕母所产婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的危险因素,而孕母分娩前高水平HBeAg可能是其所产婴儿发生无/低应答的保护因素。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.06.004

基金项目:“十三五”重大专项(No. 2018ZX10715005-003-005);北京市市属医院科研培育计划(No. PX2018080);首都临床特色应用研究(No. Z131107002213161)

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

【关键词】 乙肝疫苗; 免疫应答; 肝炎病毒表面抗原, 乙型; 婴儿

Influencing factors of non- or low-response to hepatitis B vaccine immunity in infants of mothers with hepatitis B virus surface antigen positive

Wang Caiying, He Ming, He Shuxin, Liu Yuhuan, Yang Hongling, 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 investigate the influencing factors of non- or low-response in infants of mothers with hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) positive after hepatitis B vaccine immunity, and to provide clinical guidance for mother-to-child HBV transmission blocking. **Methods** This was a retrospective case-control study. Total of 766 infants of HBsAg positive mothers who had completed an immunization program of three-dose hepatitis B vaccines, collected in Pediatric Clinic of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from December 2018 to June 2020, were recruited, and according to the level of HBV surface antibody (HBsAb), they were divided into non-response (HBsAb < 10 mIU/ml, 7 cases), low-response (HBsAb: 10-99 mIU/ml, 72 cases) and normal-response (HBsAb \geq 100 mIU/ml, 687 cases) to hepatitis B vaccination. Total of 79 infants with non- or low-response to hepatitis B vaccine were collected as study group, and 158 infants who were randomly selected by random digital table method in proportion of 1 : 2 from normal-response infants, were collected as control group. History of birth and feeding, the dosage of hepatitis B immune globulin at birth, antepartum HBV DNA and HBV markers, and antiviral therapy in gestation of their mothers were compared between the two groups, respectively. The measometric data of normal distribution were analyzed by independent sample *t*-test, while measometric data of non-normal distribution were analyzed by nonparametric tests, and comparison of rates were analyzed by Pearson *Chi-squared* test, *Chi-square* test for continuity correction and the Fisher's exact probability method. Statistically significant factors were included in multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of non- or low-response to hepatitis B vaccine immunization in infants of mothers with HBsAg positive. **Results** Total of 237 infants were recruited, including 102 (43.04%) female, 135 (56.96%) male; 19 (8.02%) premature babies, 25 (10.55%) low birthweight babies. There were 114 (48.10%) infants of their mothers with HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml at 28-week gestation, and 61 (25.74%) cases among them received antiviral therapy, while 79 (33.33%) mothers had antepartum HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml, and 121 (51.05%) cases with positive HBeAg. HBsAb level of 79 infants of non- or low-response was [44.66 (20.42, 70.42)] mIU/ml, which was [848.50 (344.23, 1 000)] mIU/ml in 158 infants of normal response. Compared with the control group, the rates of premature babies (17.72% vs. 3.16%; $\chi^2 = 15.13$, $P < 0.001$), low birthweight babies (21.52% vs. 5.06%; $\chi^2 = 20.56$, $P < 0.001$) and babies without seasonable administration of supplementary food (34.18% vs. 18.99%; $\chi^2 = 6.65$, $P = 0.01$) were significantly higher; the rate of their mothers who had HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml at 28-week gestation and received antiviral therapy was lower (27.03% vs. 66.23%; $\chi^2 = 15.44$, $P < 0.001$), and the rate of the mothers who had antepartum HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml was significantly higher compared with the control group (41.77% vs. 29.11%; $\chi^2 = 4.21$, $P = 0.04$); while the HBeAg level of the mothers was significantly lower in the study group [0.37 (0.29, 891.47) vs. 1.56 (0.32, 1 325.68): $Z = -2.08$, $P = 0.04$]. The rates of the mothers who had positive HBV e antibody (HBeAb), and those who had both antepartum HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml and HBeAg(-)/HBeAb(+) were higher in the study group (56.96% vs. 43.04%; $\chi^2 = 4.09$, $P = 0.04$; 13.92% vs. 5.7%; $\chi^2 = 4.61$, $P = 0.03$). In the study group, one infant was found to be HBsAg positive (0.08-0.34 IU/ml), meanwhile, the level of HBsAb was 4.60-6.21 mIU/ml, who was thought infected with HBV after birth. Logistic regression analysis found that the risks of non- or low-response to hepatitis B vaccine in premature or low birthweight babies were 3.84 and 2.82 times of that in appropriate for gestational age term babies, respectively (OR = 3.84, $P = 0.027$, 95%CI: 1.16-12.69; OR = 2.82, $P = 0.046$, 95%CI: 1.02-7.80), and the risk in babies of mothers with high antepartum viral load in serum (HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml) was 3.15 times of that in babies of mothers with low antepartum viral load (OR = 3.15, $P = 0.002$, 95%CI: 1.53-6.48), while the risk in babies of mothers with high antepartum level of HBeAg (HBeAg ≥ 1 500 S/CO) was 0.35 times of that in babies of mothers with low level of HBeAg (OR = 0.35, $P = 0.038$, 95%CI: 0.13-0.94). **Conclusions** Premature, low birthweight infants and high antepartum viral load in mothers' serum were the risk factors of non- or low-response to hepatitis B vaccine immunity in infants of mothers with HBsAg positive, but high antepartum level of HBeAg was a protective factor.

【Key words】 Hepatitis B vaccine; Immune response; Hepatitis B surface antigen; Infant

母婴传播是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染最主要的传播途径, 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破损的皮肤或黏膜接触含有HBV的母亲血液或体液均可能导致婴儿感染HBV^[1-3]。现行的HBV母婴传播阻断方案已经使宫内感染和分娩时感染的几率大大降低^[4-5], 而生后与母亲密切接触感染未引起重视。婴儿出生后通过接种乙肝疫苗使机体产生足够的保护性抗体, 即乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb), 可避免婴儿发生HBV感染。但有一定比例的婴儿会出现免疫失败, 即在全程接种乙肝疫苗后却不产生保护性抗体 (无应答) 或抗体水平很低 (低应答)^[6-7], 将增加婴儿感染HBV的发生率。

婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答可能与遗传因素、出生体重、母亲HBV感染情况、疫苗种类以及疫苗接种技术等多种因素有关, 但目前系统性研究较少。首都医科大学附属北京地坛医院作为北京市HBV母婴传播阻断中心, 承担着北京市HBV母婴阻断治疗和随访工作, 本研究将通过临床对照研究, 对2018年12月至2020年6月本院门诊随访的全程接种乙肝疫苗后免疫无/低应答和正常应答的HBV表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性母亲婴儿的相关指标进行统计分析, 研究发生乙肝疫苗免疫无/低应答婴儿的相关特征, 为以后的HBV母婴阻断随访工作提供临床指导。

资料和方法

一、研究对象

1. 选择2018年12月至2020年6月首都医科大学附属北京地坛医院门诊, 在全程接种乙肝疫苗后1个月, 接受HBV母婴阻断随访的婴儿为研究对象, 共有766例婴儿进行HBV母婴阻断随访, 其中79例婴儿在全程接种乙肝疫苗后存在免疫无/低应答 (10.31%) 为研究组, 按照1:2的比例在正常免疫应答的婴儿中采用随机数表法随机选择158例为对照组。

(1) 入组标准: 母亲孕前HBsAg阳性>6个

月, 母亲孕期在本院规律产检并在本院分娩, 病历资料齐全。

(2) 排除标准: 婴儿出生或42 d体检时HBV DNA阳性 (即排除宫内或分娩时感染的病例), 伴有严重的先天遗传性疾病, 先天或获得性免疫缺陷疾病。

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 (2018) 第 (043) -02号]。

2. 乙肝疫苗免疫应答状态的评估标准^[6-7]: 根据全程接种乙肝疫苗后HBsAb水平, 将乙肝疫苗免疫应答分为3个层次, HBsAb < 10 mIU/ml为无免疫应答, HBsAb 10~99 mIU/ml为低免疫应答, HBsAb ≥ 100 mIU/ml为正常免疫应答。

二、HBV母婴传播免疫阻断方案

新生儿于出生后24 h内注射人乙肝免疫球蛋白100 IU (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月龄和6月龄于三角肌接种乙肝疫苗10 μg。

三、观察指标

1. 母亲年龄、分娩前HBV DNA载量、HBsAg、HBsAb、HBV e抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg)、HBV e抗体 (hepatitis B e antibody, HBeAb) 和HBV核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) 以及孕期抗病毒治疗相关指标。

2. 婴儿出生后未免疫预防前、全程接种乙肝疫苗后1个月时HBV DNA、HBsAg和HBsAb水平。

3. 婴儿出生史 (母亲分娩方式、是否早产、是否为低出生体重儿)、喂养方式 (人工、母乳和混合), 以及出生时乙肝免疫球蛋白注射剂量 (100 IU或200 IU)。

四、实验室监测

HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb检测采用电化学发光法, 试剂盒购自雅培公司; 血清HBV DNA载量采用荧光定量PCR方法, 试剂盒购自湖南圣湘生物科技有限公司, HBV DNA载量检测范围为100~5 × 10⁹ IU/ml。

五、统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分

析, 计量资料中HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb呈非正态分布, 采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示, 两组比较采用非参数检验; 年龄为正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 t 检验; 性别、分娩方式、是否早产和喂养方式等构成比以[例(%)]表示, 应用卡方检验进行比较(本研究样本量 > 40 , 理论频数 ≥ 5 时采用Pearson χ^2 检验; $1 \leq$ 理论频数 ≤ 5 时采用连续性校正 χ^2 检验; 理论频数 < 1 时采用Fisher's确切概率法)。将有统计意义的指标纳入多因素Logistic回归分析HBsAg阳性母亲婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组婴儿的一般资料

入组237例婴儿中女102例(43.04%)、男135例(56.96%), 母亲自然分娩164例(69.20%), 剖宫产73例(30.80%), 早产儿19例(8.02%), 低出生体重儿25例(10.55%), 孕28周时HBV

DNA $\geq 10^4$ IU/ml者114例(48.10%), 其中61例(25.74%)孕期服用抗病毒药物, 分娩前HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml者79例(33.33%), 分娩前HBeAg阳性121例(51.05%)。

79例乙肝疫苗免疫无/低应答的婴儿全程接种乙肝疫苗后HBsAb水平为[44.66(20.42, 70.42)]mIU/ml, 其中7例婴儿为免疫无应答, 72例为免疫低应答, 另外有1例婴儿HBsAg阳性(0.08 IU/ml, 正常值 < 0.05 IU/ml), HBV DNA均低于检测下限($< 1.0 \times 10^2$ IU/ml); 158例正常应答的婴儿HBsAb水平为[848.50(344.23, 1 000)]mIU/ml。

与对照组相比, 研究组早产儿、低出生体重儿以及未及时添加辅食的婴儿比率显著升高, 差异有统计学意义($\chi^2 = 15.13$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 20.56$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 6.65$ 、 $P = 0.010$), 而性别、分娩方式、乙肝免疫球蛋白的注射剂量以及喂养方式方面差异均无统计学意义, 见表1。

二、研究组和对照组孕母的HBV感染指标

与对照组相比, 研究组婴儿母亲孕28周HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml比率差异无统计学意义, 但孕

表1 研究组和对照组孕母所产婴儿的基本资料[例(%)]

基本资料	合计(237例)	研究组(79例)	对照组(158例)	χ^2 值 ^a	P值
性别					
女	102(43.04)	34(43.04)	68(43.04)	0.00	1.00
男	135(56.96)	45(56.96)	90(56.96)		
分娩方式					
自娩	164(69.20)	52(65.82)	112(70.89)	0.63	0.43
剖宫产	73(30.80)	27(34.18)	46(29.11)		
是否早产					
否	218(91.98)	65(82.28)	153(96.84)	15.13	< 0.001
是	19(8.02)	14(17.72)	5(3.16)		
是否低出生体重					
否	212(89.45)	62(78.48)	150(94.94)	20.56	< 0.001
是	25(10.55)	17(21.52)	8(5.06)		
乙肝免疫球蛋白注射剂量					
100 IU	209(88.19)	73(92.41)	136(86.08)	2.03	0.16
200 IU	28(11.81)	6(7.59)	22(13.92)		
喂养方式					
母乳	102(43.04)	36(45.57)	66(41.77)	0.45	0.80
人工	104(43.88)	34(43.04)	70(44.30)		
混合	31(13.08)	9(11.39)	22(13.92)		
辅食添加					
未添加	57(24.05)	27(34.18)	30(18.99)	6.65	0.01
添加	180(75.95)	52(65.82)	128(81.01)		

注: ^a: Pearson 卡方检验

28周HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml且服用抗病毒药物者的比率, 研究组低于对照组 ($\chi^2 = 15.44$ 、 $P < 0.001$); 母亲分娩前HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml比率显著高于对照组 ($\chi^2 = 4.21$ 、 $P = 0.04$)。两组婴儿母亲分娩前HBeAg阳性率差异无统计学意义, 但研究组母亲HBeAg水平低于对照组 ($Z = -2.08$ 、 $P = 0.04$)。研究组母亲的HBeAb阳性率高于对照组 ($\chi^2 = 4.09$ 、 $P = 0.04$), 分娩前HBV DNA \geq

10^4 IU/ml同时HBeAg阴性/HBeAb阳性的比率高于对照组 ($\chi^2 = 4.61$ 、 $P = 0.03$)。两组孕母年龄、HBsAg、HBeAb以及HBcAb水平等差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表2。

三、HBsAg阳性母亲婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素

对以上两组差异有统计学意义的相关指标行多因素Logistic回归分析, 结果显示早产儿、

表2 研究组和对照组孕母 HBV 感染及孕期治疗指标

指标	合计 (237例)	研究组 (79例)	对照组 (158例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.67 \pm 4.06	30.04 \pm 4.08	29.46 \pm 4.05	$t = 0.82$	0.41
分娩前HBV DNA [例 (%)]					
$\geq 10^4$ IU/ml	79 (33.33)	33 (41.77)	46 (29.11)	$\chi^2 = 4.21^a$	0.04
$< 10^4$ IU/ml	158 (66.67)	46 (58.23)	112 (70.89)		
孕28周HBV DNA [例 (%)]					
$\geq 10^4$ IU/ml	114 (48.10)	37 (46.84)	77 (48.73)	$\chi^2 = 0.08^a$	0.78
$< 10^4$ IU/ml	123 (51.90)	42 (53.16)	81 (51.27)		
孕28周HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml治疗 [例 (%)]					
服用抗病毒药物	61 (53.51) *	10 (27.03) #	51 (66.23) &	$\chi^2 = 15.44^a$	< 0.001
未服用抗病毒药物	53 (46.49) *	27 (72.97) #	26 (33.77) &		
HBsAg [例 (%)]					
HBsAg > 250 IU/ml	207 (87.34)	70 (88.61)	137 (86.71)	$\chi^2 = 0.17^a$	0.68
HBsAg ≤ 250 IU/ml	30 (12.66)	9 (11.39)	21 (13.29)		
HBsAb水平 [M (P25, P75), mIU/ml]	0.22 (0.06, 0.49)	0.22 (0.03, 0.48)	0.22 (0.07, 0.49)	$Z = -0.46$	0.64
HBsAb定性 [例 (%)]					
HBsAb (+)	3 (1.27)	0 (0.00)	3 (1.90)	$\chi^2 = 0.38^b$	0.54
HBsAb (-)	234 (98.73)	79 (100.00)	155 (98.10)		
HBeAg水平 [M (P25, P75), S/CO]	1.19 (0.31, 1287.04)	0.37 (0.29, 891.47)	1.56 (0.32, 1325.68)	$Z = -2.08$	0.04
HBeAg [例 (%)]					
HBeAg (+)	121 (51.05)	37 (46.84)	84 (53.16)	$\chi^2 = 0.84^a$	0.36
HBeAg (-)	116 (48.95)	42 (53.16)	74 (46.84)		
HBeAb水平 [M (P25, P75), S/CO]	1.28 (0.01, 46.37)	0.09 (0.01, 36.31)	1.36 (0.01, 48.79)	$Z = -1.66$	0.10
HBeAb [例 (%)]					
HBeAb (+)	113 (48.09)	45 (56.96)	68 (43.04)	$\chi^2 = 0.09^a$	0.04
HBeAb (-)	122 (51.91)	32 (40.51)	90 (56.96)		
HBcAb水平 [M (P25, P75), S/CO]	10.04 (9.05, 10.61)	9.80 (9.09, 10.56)	10.07 (9.05, 10.64)	$Z = -0.93$	0.35
HBcAb [例 (%)]					
HBcAb (+)	236 (99.58)	79 (100.00)	157 (99.37)	— ^c	1.00
HBcAb (-)	1 (0.42)	0 (0.00)	1 (0.63)		
分娩前HBeAg (-) /HBeAb (+) 且 HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml [例 (%)]					
是	20 (8.44)	11 (13.92)		$\chi^2 = 4.61^a$	
否	217 (91.56)	68 (86.08)			0.03

注: 孕28周HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml治疗: *, 合计114例, #, 研究组37例, &, 对照组77例。^a: Pearson χ^2 检验, ^b: 连续校正 χ^2 检验, ^c: Fisher's确切概率法

表3 HBsAg 阳性母亲婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
早产儿	1.35	0.61	4.87	0.027	3.84	1.16~12.69
低出生体重儿	1.04	0.52	3.98	0.046	2.82	1.02~7.80
分娩前HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml	1.15	0.37	9.73	0.002	3.15	1.53~6.48
分娩前HBeAg ≥ 1500 S/CO	-1.06	0.51	4.30	0.038	0.35	0.13~0.94

表4 一例 HBsAg 阳性婴儿乙肝免疫应答及母亲 HBV DNA 载量

患儿	HBV DNA (IU/ml)	HBsAg (IU/ml)	HBsAb (mIU/ml)	患儿母亲HBV DNA (IU/ml)
出生时	$< 1.0 \times 10^2$	0	2.08 (-)	1.70×10^8
1月龄	$< 1.0 \times 10^2$	0	218.73 (+)	—
3月龄	$< 1.0 \times 10^2$	0	71.70 (+)	—
7月龄	$< 1.0 \times 10^2$	0.08 (+)	4.60 (-)	6.17×10^7
8月龄	$< 1.0 \times 10^2$	0.34 (+)	10.56 (+)	—
11月龄	$< 1.0 \times 10^2$	0	25.99 (+)	—

注：“—”无相关数据

低出生体重儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的风险分别为正常婴儿的3.84和2.82倍 (OR = 3.84、 $P = 0.027$ 、95%CI: 1.16~12.69, OR = 2.82、 $P = 0.046$ 、95%CI: 1.02~7.80), 分娩前HBV高病毒载量 (HBV DNA $\geq 10^4$ IU/ml) 母亲其婴儿发生免疫无/低应答的风险是母亲低病毒载量的3.15倍 (OR = 3.15、 $P = 0.002$ 、95%CI: 1.53~6.48), 而分娩前HBeAg水平较高的母亲 (HBeAg ≥ 1500 S/CO) 其婴儿发生无/低应答的风险较低, 是HBeAg水平较低的母亲的0.35倍 (OR = 0.35、 $P = 0.038$ 、95%CI: 0.13~0.94)。提示早产、低出生体重、母亲分娩前HBV病毒载量以及HBeAg水平均为HBsAg阳性母亲所产婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素, 见表3。

四、一例HBsAg阳性婴儿乙肝疫苗免疫应答及其母亲HBV DNA载量

1例婴儿全程接种乙肝疫苗后, 3月龄时即发现存在乙肝疫苗免疫低应答 (HBsAb: 71.70 mIU/ml), 7月龄时随访, 发现乙肝疫苗免疫无应答 (HBsAb: 4.60~6.21 mIU/ml), 同时HBsAg阳性 (0.08~0.09 IU/ml), 但未检测到HBV DNA (不除外试剂敏感度不够, 当时未采用超敏HBV DNA检测方法), 分别于7月龄和8月龄先后两次予乙肝免疫球蛋白200 IU注射同时乙肝疫苗10 μ g接种阻断治疗后, 复查HBsAg转为阴性。同期母亲HBV DNA波动于 $6.17 \times 10^7 \sim 1.70 \times 10^8$ IU/ml, 见表4。

讨 论

本研究HBsAg阳性母亲所产婴儿全程接种乙肝疫苗后, 乙肝疫苗免疫无应答/低应答的发生率为10.31%, 与近期一项研究结果相近^[8], 但显著高于HBsAg阴性母亲所产婴儿 (5%~10%)^[9], 提示HBsAg阳性母亲所产婴儿确是乙肝疫苗无/低应答的高危人群, 如果婴儿存在皮肤伤口或黏膜破损, 接触母亲含有HBV的血液或体液, 则有感染HBV的风险^[10], 本研究中1例婴儿3月龄时存在乙肝疫苗免疫低应答, 7月龄时免疫无应答, 同时发现HBsAg阳性, 尽管其HBV DNA低于检测下限, 但考虑与试剂敏感度低有关, 因其HBsAg检测连续3次均为阳性, 考虑该婴儿生后发生HBV感染, 故对于乙肝疫苗免疫无/低应答的HBsAg阳性母亲所产婴儿应重点关注。

近期的一项Meta分析总结了27项研究收集22 202例婴儿临床资料, 发现早产儿对乙肝疫苗免疫反应显著降低, 其发生乙肝疫苗免疫无应答的风险为足月儿的1.36倍^[11]。本研究中, 乙肝疫苗免疫无/低应答早产儿的比例较对照组高, 其发生免疫无/低应答的风险为足月儿的3.84倍, 与本课题组前期研究结果一致^[7]。早产儿易发生乙肝疫苗免疫无/低应答的机制尚不明确, 目前考虑可能与早产儿存在免疫功能发育不完善、血液循环中白细胞构成异常、缺乏胎传抗体等因素有关, 均导致早产儿更易发生潜

在HBV感染^[12-14]，从而对乙肝疫苗更易发生无/低应答。因此，美国免疫接种咨询委员会和美国儿科学会相关指南均建议，对体重 $< 2\,000\text{ g}$ 早产儿，给予4剂乙肝疫苗免疫程序（即生后常规予1剂乙肝疫苗接种后，在婴儿满1月龄后，重新按照0-1-6程序进行乙肝疫苗接种），额外的1剂加强疫苗接种能够有效降低早产儿乙肝疫苗免疫无/低应答的发生^[15-17]。2019年《中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南》中调整了HBsAg阳性母亲早产儿的乙肝疫苗免疫程序，要求予早产儿上述4剂免疫程序^[18]。另外，亦有大量研究显示低出生体重儿易发生乙肝疫苗免疫无/低应答^[22-23]，本研究中低出生体重儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答为正常体重婴儿的2.82倍；2019年指南亦推荐对HBsAg阳性母亲所产低出生体重儿实施4剂乙肝疫苗免疫程序。本研究中研究组早产儿和低出生体重儿比率较对照组高，系因本研究中早产儿和低出生体重儿均于新免疫程序实施之前出生，仍按原程序接种3剂疫苗，故待进一步研究评估新免疫程序实施后早产儿和低出生体重儿的乙肝疫苗免疫应答状况。

另外，本研究中研究组婴儿未添加辅食比率较对照组增高，但多因素Logistic回归分析发现该因素无统计学意义。4~6月龄时婴儿及时添加辅食才能保障多种微量元素如铁、锌、钙、维生素A、维生素D以及蛋白质等的摄入，满足快速生长发育期的需求，众所周知，以上微量元素对婴儿的免疫功能均有重要影响^[21-24]，故是否及时添加辅食亦可能会影响婴儿对乙肝疫苗的免疫应答，有待进一步探讨。

本研究显示，两组婴儿母亲孕28周时HBV DNA载量差异无统计学意义，而研究组孕期服用抗病毒药物的比率显著低于对照组，故研究组婴儿孕母分娩前HBV DNA仍高于 10^4 IU/ml 比率显著高于对照组；多因素Logistic回归分析显示，孕妇分娩前HBV DNA $\geq 10^4\text{ IU/ml}$ 的婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的风险为低病毒载量母亲婴儿的3.15倍，提示母亲孕晚期持续高病毒载量可能与婴儿乙肝疫苗免疫无/低应答有关。近期一项研究提示，为增强HBsAg阳性母亲婴儿的乙肝疫苗免疫应答水平，将婴儿出生时和1月龄的乙肝疫苗剂量增至 $20\text{ }\mu\text{g}$ ，结果发现，增加疫苗接种剂量能显著降低孕母HBV DNA $< 10^5\text{ IU/ml}$ 婴儿的乙肝疫苗无/低应答比率，而对于孕母HBV DNA $\geq 10^5\text{ IU/ml}$ 的婴儿免疫应答无影响，

该研究提示孕母高病毒载量对婴儿的乙肝疫苗免疫应答有抑制作用^[25]，但其作用机制尚不明确，有研究发现含有孕母HBV DNA的单个核细胞进入胎儿血液循环，可能影响婴儿乙肝疫苗免疫反应^[26]。另外，有项研究亦有相同结论，该研究采用多因素Logistic回归分析，发现孕母分娩前高HBV DNA载量是HBsAg阳性孕母所产婴儿乙肝疫苗免疫无/低应答的独立影响因素^[27]。因此，对于高HBV DNA载量的乙型肝炎孕妇，孕晚期服用抗病毒药物不仅能降低其婴儿HBV宫内和分娩时感染率，还能通过降低孕母孕晚期的病毒载量，降低婴儿发生乙肝疫苗无/低应答比率。

孕母HBeAg和HBeAb对婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响，各研究结果并不一致。本研究两组婴儿母亲分娩前HBeAg阳性率差异无统计学意义，但研究组孕母HBeAg水平低于对照组，分娩前HBeAg水平较高孕母（HBeAg $\geq 1\,500\text{ S/CO}$ ）其婴儿发生无/低应答的风险为HBeAg水平较低的母其婴儿的0.35倍，提示母亲分娩前高水平HBeAg可能降低婴儿乙肝疫苗免疫无/低应答的发生。有研究^[9]结果与本研究相似，并且发现HBsAg阳性母亲HBeAg可能通过上调新生儿调节性T细胞含量，影响树突状细胞和效应T淋巴细胞的功能及其对HBV的免疫应答^[28]。但也有研究^[8]得出相反结论，发现母亲“HBsAg+、HBeAg+、HBcAb+”模式其婴儿发生乙肝疫苗免疫无/弱应答的概率为母亲“HBsAg+、HBeAb+、HBcAb+”模式的1.99倍，但该研究认为HBsAg阳性母亲HBeAg阳性一般意味着较高HBV DNA载量，此因素可能增加了HBV隐匿性感染发生率，从而导致该群体婴儿乙肝疫苗免疫无/低应答发生率升高。故孕母HBeAg和HBeAb对婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响尚待进一步研究。

综上，乙肝疫苗免疫无/低应答的HBsAg阳性母亲所生婴儿出生后有发生HBV感染的风险，故需重点关注该群体；乙肝疫苗免疫无/低应答的婴儿中，早产儿、低出生体重儿的比率相对较高，该群体需严格按照新乙肝疫苗免疫程序（即4剂乙肝疫苗）进行免疫接种；另外，孕母分娩前高HBV DNA载量为HBsAg阳性孕母所产婴儿发生乙肝疫苗免疫无/低应答的危险因素，而孕母分娩前高水平HBeAg则可能是其发生乙肝疫苗免疫无/低应答的保护因素，尚待进一步深入研究以上因素对HBsAg

阳性孕母所产婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响。

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] 彭凌, 杨柳青, 彭婷婷, 等. 替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播不同停药时间的安全性评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(1):12-18.
- [5] 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高载量孕妇产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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 胡妮, 李芳, 续靖宁, 等. HBsAg 阳性孕产妇其幼儿乙型肝炎疫苗免疫应答情况及其影响因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(11):1252-1256.
- [9] 杨志清, 郝海昀, 史晓红, 等. HBsAg阳性母亲HBV感染状况与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6):805-809.
- [10] 汪雪玲, 万钢. 乙型肝炎病毒母婴传播婴儿11例感染因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(3):282-287.
- [11] Fan W, Zhang M, Zhu YM, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm or low birth weight infants: A meta-analysis[J]. Am J Prev Med, 2020, 59(2):278-287.
- [12] Sharma AA, Jen R, Butler A, et al. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area[J]. Clin Immunol, 2012, 145(1):61-68.
- [13] Dembinski J, Behrendt D, Martini R, et al. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants[J]. Cytokine, 2003, 21(4):200-206.
- [14] Wang J, Su B, Ding Z, et al. Cimetidine enhances immune response of HBV DNA vaccination via impairment of the regulatory function of regulatory T cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(3):491-496.
- [15] 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.
- [16] Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, et al. Advisory Committee on immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger--United States, 2019[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(5):112-114.
- [17] Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood and adolescent immunization schedules: United States, 2019[J]. Pediatrics, 2019, 143(3):e20190065.
- [18] 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.
- [19] D'Angio CT. Active Immunization of Premature and Low Birth-Weight Infants: a review of immunogenicity, efficacy and tolerability[J]. Pediatr Drugs, 2007, 9(1):17-32.
- [20] Arora NK, Ganguly S, Agadi SN, et al. Hepatitis B immunization in low birthweight infants: do they need an additional dose?[J]. Acta Paediatr, 2002, 91(9):995-1001.
- [21] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素A, 维生素D临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1):110-116.
- [22] 南晓琴, 张丽中, 傅葵, 等. 住院新生儿维生素D水平及其相关因素[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(9):684-688.
- [23] 王静, 谢晓恬. 儿童缺铁与免疫功能损害相关性及其防治研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(2):108-111.
- [24] 欧阳继斌, 杨一鸣, 徐文娥. 浅谈儿童血液微量元素检测结果的分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(2):323.
- [25] Zhang X, Zou H, Chen Y, et al. The effects of increased dose of hepatitis B vaccine on mother-to-child transmission and immune response for infants born to mothers with chronic hepatitis B infection: a prospective, multicenter, large-sample cohort study[J]. BMC medicine, 2021, 19(1):148.
- [26] Lazizi Y, Badur S, Perk Y, et al. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA[J]. Vaccine, 1997, 15(10):1095-1100.
- [27] 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.
- [28] 郝海昀, 杨志清, 许喜喜, 等. HBsAg阳性母亲HBeAg和新生儿调节性T淋巴细胞关系及对HBV宫内传播的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(10):1410-1414.

(收稿日期: 2022-04-11)

(本文编辑: 孙荣华)

王彩英, 何明, 何树新, 等. 乙型肝炎病毒表面抗原阳性母亲所产婴儿乙肝疫苗免疫无/低应答的影响因素 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022, 16(6):377-384.