

乙型肝炎病毒母婴传播影响因素探讨

张薇莉 赵隽 李伟

(上海市公共卫生临床中心儿科,上海 201508)

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播的影响因素,寻求降低婴儿HBV感染率的方法。**方法** HBV携带及慢性乙型肝炎孕妇共635例,分别比较不同血HBV DNA滴度,不同分娩方式(剖宫产或自然分娩),以及不同肝功能状态孕妇所生婴儿出生时及3月龄时HBV的感染率。新生儿生后12 h内肌注乙肝免疫球蛋白200 U及重组酵母乙肝疫苗10 μg;生后即刻显示血清HBV感染存在者,14 d时再肌注乙肝免疫球蛋白200 U。**结果** 孕妇高滴度组(HBV DNA > 10⁵ 拷贝/mL)所生新生儿出生时(14.4% vs 4.1%, *P* < 0.01)与3月龄时(4.7% vs 0, *P* < 0.01)HBV感染率均高于低滴度组(HBV DNA ≤ 10⁵ 拷贝/mL)。两组新生儿3月龄时HBV感染率均低于出生时(*P* < 0.05)。自然分娩的孕妇其婴儿出生时HBV感染率明显高于剖宫产组(*P* < 0.01),但3月龄时,两组感染率接近。HBV携带孕妇所生婴儿出生时HBV感染率明显高于慢性乙型肝炎孕妇所生婴儿(*P* < 0.01),但3月龄时两组婴儿HBV感染率亦接近。**结论** 孕妇血清HBV DNA水平与新生儿HBV宫内感染密切相关,故降低孕妇血清HBV DNA水平可能成为减少新生儿HBV感染的一种有效途径。在乙肝免疫球蛋白及重组酵母乙肝疫苗的双重保护下,孕妇的分娩方式与肝功能状态对HBV母婴传播无影响。

[中国当代儿科杂志,2011,13(8):644-646]

[关键词] 乙型肝炎病毒;垂直传播;新生儿
[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)08-0644-03

Influencing factors of mother-infant vertical transmission of hepatitis B virus

ZHANG Wei-Li, ZHAO Jun, LI Wei. Department of Pediatrics, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China (Email: zhangwl@sina.com)

Abstract: Objective To study the factors influencing mother-infant vertical transmission of hepatitis B virus (HBV). **Methods** A total of 635 pregnant women with chronic hepatitis B or chronic asymptomatic HBV carriers were enrolled. The rate of HBV infection was compared between the infants born from the pregnant women of different HBV-DNA load, different ways of delivery and different liver functions at birth and 3 months after birth. The newborn infants were routinely injected with hepatitis B immunoglobulin (200 IU) and hepatitis B vaccine (10 μg) within 12 hrs of birth. The newborns presenting HBV infection within 24 hrs of birth by serum test were re-injected with hepatitis B immunoglobulin (200 IU) 14 days after birth. **Results** The rate of HBV infection in infants with maternal HBV-DNA load > 10⁵ copies/mL was higher than in those with maternal HBV-DNA load ≤ 10⁵ copies/mL at birth (14.4% vs 4.1%; *P* < 0.01) and 3 months after birth (4.7% vs 0; *P* < 0.01). The rate of HBV infection at 3 months was lower than at birth in both groups. The rate of HBV infection in infants born by natural labor was higher than in those born by caesarean birth at birth (*P* < 0.05), however, by 3 months after birth, the rate of HBV infection between the two groups was similar. The rate of HBV infection was higher in infants born to chronic asymptomatic HBV carrier mothers than that in infants born to chronic hepatitis B mothers at birth (*P* < 0.01), but there were no significant differences in the two groups 3 months later. **Conclusions** The maternal HBV-DNA load is correlated with the rate of HBV infection of infants. It might thus be an effective way to reduce the rate of HBV infection in infants by decreasing maternal HBV-DNA load. With the administration of hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine, the delivery way and the liver function of pregnant women may not to be factors influencing mother-infant HBV vertical transmission. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (8):644-646]

Key words: Hepatitis B virus; Vertical transmission; Newborn infant

乙型肝炎病毒(HBV)感染是慢性肝炎、肝硬化、肝癌的重要原因。我国属HBV感染高流行区,由于缺乏特效药物,慢性HBV感染难以根治,故关键在于预防。围产期母婴传播是HBV感染的重要途径,每年约26万新生儿经此途径感染HBV,因此阻断母婴垂直传播是控制乙型肝炎流行的关键^[1-2]。

[收稿日期]2010-10-15;[修回日期]2011-04-27
[作者简介]张薇莉,女,本科,主任医师。

本研究探讨 HBV 母婴传播的影响因素,以求采取适当措施降低婴儿 HBV 感染率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

按 2005 年中华医学会肝病学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[3],选择 2008 年 1 月至 2009 年 3 月在我院分娩的 490 例乙肝病毒携带(AsC)及 145 例慢性乙型肝炎(CHB)孕妇共计 635 例及其所生新生儿 635 例作为研究对象。其中采用剖宫产及自然分娩的孕妇分别为 508 例(80.0%)与 127 例(20.0%)。所选病例孕期均无先兆流产、无妊娠高血压等疾病,新生儿均为足月儿、单胎。

1.2 研究方法

1.2.1 乙肝病毒 DNA 及标志物的检测 孕妇分娩前检测肝功能、乙肝病毒标志物(HBVM)及乙肝病毒 DNA(HBV DNA)。根据 HBV DNA 滴度将孕妇分为 HBV DNA 高滴度组(HBV DNA > 10⁵ 拷贝/mL)与 HBV DNA 低滴度组(HBV DNA ≤ 10⁵ 拷贝/mL)。新生儿出生后即刻、3 个月时采静脉血检测 HBVM 及 HBV DNA。血清 HBVM(HBsAg、抗 HBs、HBeAg、抗 HBe、抗 HBc)检测采用微粒子酶联免疫法,试剂盒由雅培公司提供。HBV DNA 检测采用实时荧光 PCR 法,深圳匹基生物工程股份有限公司提供 HBV 核酸扩增(PCR)荧光定量检测试剂盒。

1.2.2 新生儿娩出后的处理 所有新生儿出生后 12 h 内肌注乙肝免疫球蛋白(HBIG)200 U(上海新兴医药股份有限公司生产),同时在另一部位肌注重组酵母乙肝疫苗(HBVac)10 μg(大连汉信生物制药有限公司生产)。对于出生后即刻血清 HBsAg 阳性和/或 HBV DNA 阳性的新生儿,生后 14 d 时再肌注 HBIG 200 U。所有新生儿均为人工喂养。

1.2.3 HBV 感染判定标准 新生儿外周血 HBsAg 阳性和/或 HBV DNA 阳性判定为 HBV 感染存在^[4]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。运用四格表确切概率法及 χ^2 检验比较组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 婴儿 HBV 感染率

635 例新生儿中,出生时 74 例(11.7%)感染 HBV;3 月龄时 22 例(3.5%)感染 HBV。

2.2 不同 HBV DNA 滴度孕妇所生婴儿 HBV 感染率的比较

检出 HBV DNA 高滴度孕妇 465 例(73.2%),低滴度 170 例(26.8%)。HBV DNA 高滴度组所生新生儿出生时与 3 月龄时 HBV 感染率均高于 HBV DNA 低滴度组(均 $P < 0.01$)。高滴度组与低滴度组所生新生儿 3 月龄时 HBV 感染率均低于出生时(分别 $P < 0.01, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同 HBV DNA 滴度孕妇所生婴儿感染率的比较 [例(%)]

组别	例数	出生时	3 月龄	χ^2 值	P 值
HBV DNA 低滴度	170	7(4.1)	0(0)	5.2510	0.0219
HBV DNA 高滴度	465	67(14.4)	22(4.7)	24.0548	<0.001
χ^2 值		11.8253	6.9771		
P 值		0.006	0.0083		

2.3 不同分娩方式孕妇所生婴儿 HBV 感染率的比较

采用剖宫产及自然分娩的孕妇其婴儿出生时 HBV 感染率分别为 9.4% 与 20.5%,3 月龄时感染率分别为 3.3% 与 3.9%。自然分娩组婴儿出生时 HBV 感染率明显高于剖宫产组($P < 0.01$),但 3 月龄时,两组婴儿的感染率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组婴儿 3 月龄时 HBV 感染率均低于出生时(均 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 剖宫产与自然分娩婴儿感染率的比较 [例(%)]

组别	例数	出生时	3 月龄	χ^2 值	P 值
剖宫产	508	48(9.4)	17(3.3)	14.7925	0.0001
自然分娩	127	26(20.5)	5(3.9)	14.6969	<0.001
χ^2 值		10.9453	0.0029		
P 值		0.0009	0.9567		

2.4 CHB 与 AsC 孕妇所生婴儿 HBV 感染率的比较

在 CHB 孕妇 145 例和 AsC 孕妇 490 例中,婴儿出生时 HBV 感染率分别为 4.1% 与 13.9%,3 月龄时感染率分别为 4.8% 与 3.1%。婴儿出生时 AsC 组 HBV 感染率明显高于 CHB 组($P < 0.01$),但 3 月龄时,两组婴儿的感染率差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 月龄时 AsC 组婴儿 HBV 感染率低于出生时($P < 0.01$),而 CHB 组出生时和 3 月龄时差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 CHB 与 AsC 孕妇所生婴儿 HBV 感染率的比较 [例(%)]

组别	例数	出生时	3 月龄	χ^2 值	P 值
CHB	145	6(4.1)	7(4.8)	<0.001	1.0000
AsC	490	68(13.9)	15(3.1)	35.5928	<0.001
χ^2 值		9.3849	0.5825		
P 值		0.0022	0.4453		

3 讨论

HBV 母婴垂直传播的途径包括：①产前感染：宫内通过感染胎盘绒毛血管并破坏绒毛结构，使含有 HBV 的母血直接进入胎儿的血循环造成感染；②产时感染：胎儿通过产道时吞咽含 HBV 的母血、羊水及阴道分泌物或胎儿损伤的皮肤及黏膜，接触母亲血液、羊水及产道分泌物而引起感染，同时子宫收缩使胎盘绒毛血管破裂致使母血渗漏入胎儿血循环而引起胎儿感染 HBV；③产后感染：HBV 阳性的母亲体液如母乳、唾液中均能检测出较高的 HBVM 及 HBV DNA 阳性率，产后母亲与婴儿的密切接触，或母乳喂养均可能造成 HBV 的母婴传播。目前普遍认为分娩过程中的 HBV 感染是围产期感染的主要途径^[5]。应用 HBIG 和 HBVac 阻断母婴传播是安全有效的方法^[6-7]，但仍有一定的阻断失效率。

有研究发现 HBV 宫内感染主要在孕晚期经胎盘感染胎儿，随着孕妇血清 HBV DNA 水平增高，胎儿发生宫内感染的危险性也呈增高趋势。当孕妇血清中 HBV DNA 水平 $>10^8$ 拷贝/mL 时，即使采用产后双重免疫，宫内感染仍可达 43% 左右，而母血中 HBV DNA 水平在 10^6 拷贝/mL 以下时，将减少 30% 的 HBV 宫内感染母婴垂直传播危险^[8]。

本研究显示，孕妇血 HBV DNA 滴度与其婴儿 HBV 感染率有关。当血 HBV DNA $>10^5$ 拷贝/mL，其婴儿出生时与 3 月龄 HBV 感染率明显高于 HBV DNA $\leq 10^5$ 拷贝/mL 孕妇所生婴儿，表明孕妇血 HBV DNA 拷贝数大者母婴传播率高，与其他报道相符^[9]。

此外，无论孕妇血 HBV DNA 滴度高低，其婴儿 HBV 感染率 3 月龄时均低于出生时。表明及时、多次 HBIG 的应用可维持血液 HBIG 高浓度，有利于清除尚未侵入肝脏的病毒，从而提高 HBV 母婴传播阻断的成功率。

既往有研究表明，在未采取任何免疫保护措施下，HBeAg 阳性孕妇自然分娩婴儿比剖宫产婴儿 HBsAg 阳性率高^[10]。本研究发现剖宫产出生的新生儿出生时 HBV 感染率明显低于自然分娩出生的新生儿，但婴儿 3 月龄时两组 HBV 感染率差异无统计学意义，与李继军等^[11]的研究结果相同。提示虽然分娩时母血可经过胎盘微细伤口进入胎儿血循环、胎儿吞入羊水和阴道分泌物致使新生儿感染 HBV，但出生后 HBIG 与 HBVac 的及时应用可以清除刚刚进入新生儿血液中的病毒，以及激发主动免

疫进一步保护婴儿。所以在 HBIG 与 HBVac 的双重保护下剖宫产与自然分娩新生儿 HBV 感染率趋于一致，剖宫产并不能降低婴儿感染 HBV 的风险。

研究表明，AsC 与 CHB 孕妇娩出婴儿 HBV 感染率虽然在新生儿出生时前组高于后组，但在婴儿 3 月龄时，两组婴儿 HBV 感染率无显著差异。表明孕妇肝脏功能状态对 HBV 母婴传播没有影响。

本研究显示，AsC 和 CHB 孕妇所生的新生儿出生时 HBV 感染率分别为 13.9% 和 4.1%，经 HBIG 与 HBVac 联合治疗，3 月龄时感染率分别降至 3.1% 和 4.8%。HBIG 联合 HBVac 仅能有效阻断产时和产后感染，若胎儿宫内已经发生感染（产前），则此联合免疫无法奏效。本研究证实，孕妇血清中 HBV DNA 水平是新生儿宫内感染的影响因素，因而降低孕妇血清中 HBV DNA 水平可能成为减少新生儿宫内感染的一种有效途径，从而进一步降低 HBV 母婴传播率。此外，在 HBIG 与 HBVac 的双重保护下，孕妇的分娩方式与肝脏功能状态对 HBV 母婴传播无影响。

[参 考 文 献]

[1] Salkic NN, Zildzie M, Muminhodzie K, Pavlovic-Calic N, Zerem E, Ahmetagic S, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(2): 113-118.

[2] 池美珠,王玉燕,帅茨霞. 产前注射乙型肝炎免疫球蛋白预防乙型肝炎病毒宫内感染的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(2): 127-128.

[3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 162-170.

[4] 潘文涛,尹玉竹,谌小卫,周水生. HBV 宫内感染预测指标的探讨[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 31(1): 110-113.

[5] 徐红梅,刘作义. 乙型肝炎病毒母婴传播及其阻断[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 9(20): 835-837.

[6] van der Sarde MA, Waight P, Mendy M, Rayco-Solon P, Hutt P, Fulford T, et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination[J]. J Infect Dis, 2006, 193(11): 1528-1535.

[7] Kripke C. Hepatitis B vaccine for infant of HBsAg-positive mothers[J]. Am Fam Physician, 2007, 75(1): 49-50.

[8] Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007, 44(1): 92-98.

[9] 梁小丽. 乙肝病毒母婴垂直传播临床特点分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(7): 61-62.

[10] 李云华,杨鲁华,李志,张蕾,芦金凤. 乙肝疫苗、乙肝免疫球蛋白联合剖宫产对主动乙型肝炎母婴传播的研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(2): 138.

[11] 李继军,王富珍,郑徽,梁晓峰. 不同分娩方式对乙型肝炎病毒母婴传播的影响[J]. 中国计划免疫, 2007, 13(4): 306-308.

(本文编辑: 邓芳明)