

论著·临床研究

乙型肝炎高危儿免疫预防效果及乙肝病毒母婴传播影响因素分析

黄歆¹ 周莉¹ 牟李红¹ 范捷¹ 蔡一玲²

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院 / 医学与社会研究中心 / 健康领域社会风险预测治理协同创新中心, 重庆 400016;
2. 成都市妇女儿童中心医院妇产科, 四川 成都 610091)

【摘要】 **目的** 分析乙型肝炎病毒 (HBV) 母婴传播影响因素及乙肝高危儿免疫预防的效果, 为儿童乙肝防治提供科学依据。**方法** 回顾性调查 539 例 HBsAg 阳性产妇及其 6 个月至 5 岁的乙肝高危儿 551 例, 并检测乙肝高危儿的乙肝标志物, 分析乙肝病毒母婴传播的影响因素。**结果** 乙肝疫苗接种率为 100%, 96.6% 联合注射了乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白 (HBIG)。各年龄段乙肝高危儿的 HBsAg 阳性率差异无统计学意义; HBsAb 阳性率随年龄增长逐步下降 ($P<0.01$)。高危儿母亲为 HBsAg、HBeAg 双阳性者较单纯 HBsAg 阳性的乙肝感染率高 (15.1% vs 0.2%, $P<0.01$)。单纯接种乙肝疫苗的高危儿乙肝感染率 (28.6%) 高于联合免疫注射者 (2.8%), $P<0.01$ 。**结论** 乙肝高危儿 HBsAb 阳性率随年龄增高逐渐下降。母亲 HBsAg、HBeAg 双阳性和出生未联合免疫注射是乙肝病毒母婴传播的危险因素。 [中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 410-414]

【关键词】 乙型肝炎; 免疫效果; 母婴传播; 影响因素; 儿童

Efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis in children at high risk of hepatitis B and risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis B virus

HUANG Xin, ZHOU Li, MU Li-Hong, FAN Jie, CAI Yi-Ling. Research Center for Medicine and Social Development, Innovation Center for Social Risk Governance in Health, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China (Zhou L, Email: zhoulitj@163.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) and the efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis in children at high risk of hepatitis B. **Methods** A questionnaire survey was performed on 539 HBsAg-positive mothers and their 551 children (aged from 6 months to 5 years) at high risk of hepatitis B. Serum markers of hepatitis B in the children at high risk of hepatitis B were measured. Univariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for mother-to-child transmission of HBV. **Results** The rate of hepatitis B vaccination in the children at high risk of hepatitis B was 100%, and 96.6% received injections of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin (HBIG). The HBsAg positive rate showed no significant differences between different age groups. The HBsAb positive rate gradually decreased with the increasing age ($P<0.01$). The children born to HBsAg- and HBeAg-positive mothers had a significantly higher hepatitis B infection rate than those born to HBsAg-positive mothers (15.1% vs 0.2%; $P<0.01$). The high-risk children who received hepatitis B vaccination alone had a significantly higher hepatitis B infection rate than those who received both hepatitis B vaccine and HBIG injections (28.6% vs 2.8%; $P<0.01$). **Conclusions** The HBsAb positive rate gradually decreases with the increasing age in children at high risk of hepatitis B. Maternal HBsAg and HBeAg positivity and the absence of HBIG combined with hepatitis B vaccine injections for children at high risk of hepatitis B are the risk factors for mother-to-child transmission of HBV. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(5): 410-414]

Key words: Hepatitis B; Immune efficacy; Mother-to-child transmission; Risk factor; Child

[收稿日期] 2016-01-22; [接受日期] 2016-03-14

[基金项目] 重庆市科委科技计划项目 (cstc2014jcyjA10015); 重庆医科大学优秀青年学者资助项目 (CYYQ201304)。

[作者简介] 黄歆, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 周莉, 女, 副教授。

乙型病毒性肝炎(乙肝)是一个全球性的重大公共卫生问题,乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染也是导致慢性肝炎、肝硬化、肝癌等严重疾病的主要原因^[1]。我国是乙肝感染高流行区,据世界卫生组织统计我国有超过1.3亿人感染过HBV,2300万人发展成以肝功能损害和病毒复制为主要临床表现的慢性乙型肝炎。母婴传播是我国乙肝的主要传播方式,我国于1992年将乙肝疫苗纳入儿童计划免疫管理,2002年纳入国家免疫规划预防接种程序,要求所有新生儿出生即免费接种乙肝疫苗。乙肝感染从而得到有效控制,每年新发乙肝病例呈下降趋势^[2]。但是,乙肝疫苗接种仍然不能完全根除HBV的传播。据报道,乙肝高危母亲乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)均阳性的,有10%左右感染HBV^[3]。而感染乙肝病毒的年龄越小,乙肝慢性化率越高^[4]。新生儿及年龄小于1岁儿童乙肝慢性化率为80~90%,1~5岁儿童约为30%,成年人不超过5%^[5]。因此,乙肝高危儿的乙肝免疫预防和乙肝病毒母婴垂直传播的阻断对我国乙肝的总体防控起着至关重要的作用。为了解乙肝高危儿免疫预防的效果及乙肝病毒母婴传播影响因素,本文主要对重庆、成都两市部分乙肝高危儿展开流行病学调查及乙肝血清标志物分析,为进一步做好儿童乙肝防治工作提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

根据自愿及知情同意原则,选择2011年4月至2014年8月重庆、成都两地三甲医院分娩的部分乙肝孕妇539例(产前检查HBsAg均阳性)及其乙肝高危儿551例作为研究对象。551例高危儿中,男性299例(54.3%)、女性252例(45.7%),男女比例为1.19:1,年龄6个月至4岁10个月,平均 2.3 ± 1.0 岁。根据高危儿是否感染HBV分为病例组(17例,平均 2.2 ± 1.2 岁)和对照组(534例,平均 2.3 ± 1.0 岁)。本研究获医院医学伦理会批准及研究对象监护人的知情同意。

1.2 问卷调查

采用调查表收集研究对象流行病学资料,主

要包括乙肝家族史、母妊娠晚期是否注射乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)以及乙肝高危儿是否为早产、剖宫产儿以及母乳喂养、乙肝疫苗、乙肝免疫球蛋白注射情况。调查均由经过统一培训的人员完成调查。

1.3 乙肝血清标志物检测

在进行问卷调查的同时,抽取乙肝高危儿静脉血3~5 mL,经2000转/min离心后,取血清放置-80℃冰箱保存。

采用酶联免疫试验(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)检测血清HBsAg、乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)、HBeAg、乙肝e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)及核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)。试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司,操作按说明书进行。

1.4 统计学分析

采用Epi Data 3.1软件建立数据库,使用SPSS 17.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料和两组间率的比较采用卡方检验,应用单因素logistic回归模型进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危儿乙肝免疫注射及乙肝血清标志物检测情况

551例乙肝高危儿均完成0-1-6乙肝疫苗(重组酵母乙肝疫苗10 μ g)接种,并且532例(96.6%)联合注射了HBIG。551例乙肝高危儿中,17例(3.1%)HBsAg阳性,381例(69.2%)HBsAb阳性。539例HBsAg阳性的母亲中106例(19.7%)HBeAg阳性。

2.2 不同年龄乙肝高危儿HBsAb和HBsAg阳性率比较

将本次参加调查的乙肝高危儿按照年龄分为0.5岁~、1岁~、2岁~和3~5岁组,各组HBsAb阳性率分别为87.5%、77.8%、64.6%、57.6%,阳性率随年龄增长逐步下降,差异有统计学意义($\chi^2=28.135$, $P < 0.001$);而各组间HBsAg阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 不同年龄乙肝高危儿 HBsAb 和 HBsAg 阳性率比较
[例(%)]

组别	例数	HBsAb	HBsAg
0.5 岁 ~	88	77(87.5)	4(4.5)
1 岁 ~	108	84(77.8)	3(2.8)
2 岁 ~	223	144(64.6)	6(2.7)
3~5 岁	132	76(57.6)	4(3.0)
χ^2 值		28.135	0.779
P 值		<0.001	0.854

2.3 乙肝病毒感染母婴传播影响因素分析

551 例乙肝高危儿, 17 例(3.1%)感染 HBV。母亲为 HBsAg、HBeAg 双阳性的高危儿乙肝感染率(15.1%)高于母亲为单纯 HBsAg 阳性者(0.2%), $P<0.01$ 。单纯接种乙肝疫苗者乙肝感染率(28.6%)高于乙肝疫苗和 HBIG 联合注射的(2.8%), $P<0.01$ 。而低出生体重、早产、是否剖宫产、母乳喂养和乙肝家族史、母孕期乙肝相关治疗史未发现与 HBV 母婴传播有关, P 值均大于 0.05。见表 2。

表 2 乙肝高危儿乙肝病毒母婴传播单因素分析 [例(%)]

变量	病例组	对照组	P 值	OR(95%CI)
低出生体重儿				
是	0(0)	35(6.6)	0.274	—
否	17(100)	497(93.4)		
早产儿				
是	0(0)	48(9.0)	0.195	—
否	17(100)	484(92.0)		
剖宫产儿				
是	11(65)	340(63.9)	0.946	1.035(0.377~2.843)
否	6(35)	192(36.1)		
母乳喂养				
是	4(24)	233(43.6)	0.111	2.516(0.810~7.816)
否	13(76)	301(56.4)		
乙肝免疫预防				
单纯接种疫苗	2(12)	5(1.0)	0.003	13.787(2.473~76.861)
联合注射 HBIG	15(88)	517(99.0)		
母亲 HBeAg 阳性				
是	16(94)	90(16.9)	<0.001	78.756(10.313~601.426)
否	1(6)	443(83.1)		
母孕期注射 HBIG				
是	1(6)	17(3.2)	0.547	0.528(0.066~4.216)
否	16(94)	515(96.8)		
乙肝感染家族史				
是	4(27)	217(43.1)	0.213	2.087(0.655~6.642)
否	11(73)	286(56.9)		

注: 病例组 $n=17$; 对照组 $n=534$, 但对对照组某些变量未能收回问卷结果, 导致个别数据缺失。

3 讨论

中国是乙肝感染高流行区, 据 WHO 报道, 在乙肝高度流行的国家, HBV 的传播方式主要为母婴传播, 并且近一半左右的慢性乙肝由母婴传播导致^[6]。为控制乙肝流行, 我国将乙肝疫苗纳入儿

童计划免疫, 乙肝疫苗接种率大幅提高。据调查显示, 近年来我国儿童乙肝疫苗接种率达 95%, 儿童 HBsAb 阳性率达 60%, 我国 HBV 流行也得到有效控制^[7-9]。本研究乙肝疫苗接种率 100%, 可能与研究对象均出生于 HBsAg 阳性母亲, 为乙肝感染高危儿, 家长更加重视有关。

本研究乙肝高危儿 HBsAb 阳性率为 69.2%，且随年龄增大阳性率逐渐下降：1 岁以内高危儿 HBsAb 阳性率明显高于其他年龄组、3~5 岁组最低，与国内外报道基本一致^[10-12]。而不同年龄组的 HBsAg 阳性率差异无显著性。提示对学龄前乙肝高危儿的乙肝标志物动态监测不可忽视。陈华等^[13]建议对正规接种 3 针乙肝疫苗的儿童应在接种后 3~6 年内进行乙肝标志物监测，及时对乙肝抗体滴度低于保护水平的儿童进行加强免疫，防止因抗体水平降低而感染 HBV。本研究对象为乙肝高危儿，出生时接种的乙肝疫苗剂量均为 10 μg。张丽等^[14]在新生儿乙肝疫苗免疫剂量的大样本研究中发现，初次 10 μg 接种产生的免疫抗体应答优于 5 μg。国际上普遍认为，新生儿乙肝疫苗接种剂量应结合不同地区 HBV 感染流行情况来确定^[15]。我国是乙肝感染高流行区，建议选择 10 μg 剂量，特别是乙肝高危儿，以使抗体阳性时间维持更长。此外，有研究报道孕产妇血清 HBV DNA 水平与婴幼儿隐匿性感染呈正相关^[16]。因此对于 HBsAg 和 HBsAb 均阴性的乙肝高危儿，建议检测 HBV DNA 以排除隐匿性 HBV 感染；对于 HBV DNA 阴性的未感染者，需强化乙肝疫苗，若 HBsAb 仍不能阳转则需重新基础免疫。

本研究中 551 例高危儿有 17 例（3.1%）感染乙肝病毒。单纯接种乙肝疫苗的高危儿乙肝病毒感染率高出乙肝疫苗、HBIG 联合免疫注射的高危儿 13.8 倍。因此，提倡乙肝高危儿予以 HBIG 和乙肝疫苗联合注射，以阻断围产期乙肝病毒母婴传播，并取得了显著成效^[17]。我国也已经推行对乙肝高危儿在出生 24 h 内进行 HBIG 免费注射的政策。但本研究中仍有 3.4% 的乙肝高危儿仅单纯接种乙肝疫苗。因此，建议加强健康教育和政策宣传，提高对乙肝联合免疫注射的依从性，以更好地控制乙肝病毒母婴传播。

本研究 HBV 感染的 17 例高危儿中，母亲为 HBsAg、HBeAg 双阳性的乙肝感染率（15.1%）显著高于母亲单纯 HBsAg 阳性者（0.2%）。说明母亲 HBeAg 阳性是导致其乙肝高危儿免疫注射失败的重要危险因素，这与田茶等^[18]的研究基本相符。有研究指出，乙肝孕妇孕晚期注射 HBIG 有利于阻断乙肝病毒母婴传播^[19]。但本研究未发现母孕期 HBIG 的应用对 HBV 母婴传播的影响。庞丽红等^[20]

报道 HBV DNA 低风险和极低风险孕妇，孕晚期注射 HBIG 对阻断 HBV 母婴传播无明显效果；而 HBV DNA 高风险孕妇孕晚期注射 HBIG 对提高阻断成功率有一定帮助。因此，建议 HBsAg 阳性孕妇进行 HBV DNA 检测，以选择适合的阻断措施。本研究中母亲乙肝感染状况均来源于产前检查资料，由于家庭经济状况、个体需求不同等原因，仅有 90 例母亲检测了 HBV DNA，样本量较小，因此，本研究未进一步分析母孕晚期 HBV DNA 以及 HBIG 注射与 HBV 母婴传播的关联。

母乳喂养对于高危儿的乙肝病毒感染率没有导致显著性差异。这与 Zheng 等^[21]的 meta 分析一致，母乳喂养并不是乙肝病毒母婴传播的危险因素。因此在母亲乳汁 HBV DNA 阴性的情况下，仍然提倡母乳喂养。

预防乙肝病毒母婴传播是我国乙肝预防和控制的重点，在现有政策下，应继续做好孕产妇乙肝感染筛查工作，及时为乙肝高危儿注射乙肝疫苗和 HBIG。同时，有必要对乙肝高危儿进行乙肝标志物动态监测，必要时加强免疫接种。

[参 考 文 献]

- [1] Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden[J]. J Viral Hepat, 2009, 16(7): 453-463.
- [2] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557.
- [3] Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B[J]. J Infect Dis, 1995, 171(1): 54-60.
- [4] McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state[J]. J Infect Dis, 1985, 151(4): 599-603.
- [5] Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review[J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(4): 992-1000.
- [6] Yao JL. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China[J]. Gut, 1996, 38(Suppl 2): S37-38.
- [7] 夏伟, 戴德芳, 宋立新, 等. 湖南省 1~59 岁人群乙型肝炎病毒表面抗原和抗乙型肝炎病毒表面抗原抗体流行率调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(4): 373-377.
- [8] 姜芸, 郑敏, 宋丽新, 等. 江西省 2005~2012 年急性乙型肝炎病毒性肝炎报告病例的流行病学特征分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2014, 20(5): 442-445.

- [9] 郑徽, 王富珍, 陈园生, 等. 中国东中西部地区 1~14 岁儿童乙型病毒性肝炎流行现状及乙型肝炎疫苗接种情况 [J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(1): 19-25.
- [10] 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): 524-526.
- [11] Behre U, Bleckmann G, Crasta PD, et al. Long-term anti-HBs antibody persistence and immune memory in children and adolescents who received routine childhood hepatitis B vaccination[J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(6): 813-818.
- [12] McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose[J]. J Infect Dis, 2009, 200(9): 1390-1396.
- [13] 陈华, 张菊英, 何芳, 等. 绵阳市 1~15 岁儿童乙肝疫苗免疫效果调查 [J]. 中国公共卫生, 2014, 30(7): 884-886.
- [14] 张丽, 张卫, 翟祥军, 等. 新生儿 5 μ g 和 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗初免后抗体免疫应答比较 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 305-308.
- [15] Rots NY, Wijmenga-Monsuur AJ, Luytjes W, et al. Hepatitis B vaccination strategies tailored to different endemicity levels: some considerations[J]. Vaccine, 2010, 28(4): 893-900.
- [16] 陈海霞, 王铁兵, 唐曙明. 乙肝母婴阻断中婴幼儿隐匿性 HBV 感染研究 [J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1670-1672.
- [17] Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2006, 332(7537): 328-336.
- [18] 田茶, 李军, 韩彩芝, 等. 新生儿乙肝疫苗免疫效果及影响因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2007, 23(6): 678-679.
- [19] 俞蕙, 朱启镛, 陈素清, 等. 乙型肝炎病毒母婴传播产前免疫阻断的研究 [J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(6): 390-395.
- [20] 庞丽红, 黄海霞, 黄星. 妊娠晚期注射乙肝免疫球蛋白对阻断乙肝病毒母婴传播的效果 [J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(2): 199-201.
- [21] Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis[J]. BMC Public Health, 2011, 11: 502.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

中国当代儿科杂志微信公众平台开通通知

中国当代儿科杂志微信公众平台已正式开通。各位朋友可在公众号中搜索“中国当代儿科杂志”或者扫一扫右下角的二维码就可以关注。本刊开通微信公众平台的主要目的是为您创造安全、快速的投稿平台, 使您不会误入假网站; 为您提供浏览、查阅和下载功能; 为您提供与编辑部人员快速沟通的渠道; 平台也将为您发布书讯和会议消息。本平台设有期刊导读、投稿指南和互动分享三个栏目。

中国当代儿科杂志微信公众平台的二微码如下:



《中国当代儿科杂志》
微信公众平台二维码