

HBV 母婴传播影响因素及乙肝高危儿 免疫预防的效果观察

刘沼清¹, 张晓霞²

1. 湖南省妇幼保健院, 湖南 长沙 410008; 2. 湖南省疾病预防控制中心

摘要: **目的** 探讨乙肝高危儿免疫预防的效果及母婴传播的影响因素, 为降低儿童乙肝感染率提供参考依据。 **方法** 回顾性分析湖南省妇幼保健院于 2012 年 8 月-2016 年 1 月收治的 431 例 HBsAg 阳性产妇及其 1~5 岁的 452 例乙肝高危儿的临床资料, 通过检测乙肝高危儿的乙肝标志物, 分析 HBV 母婴传播的影响因素及免疫预防效果。 **结果** 452 例乙肝高危儿全部规范接种了乙肝疫苗(0-1-6), 94.91% (429/452) 高危儿联合注射了乙肝免疫球蛋白(HBIG); 经检测, 19 例儿童 HBsAg 阳性, 感染率 4.20%; 联合免疫乙肝高危儿感染率为 1.40% (6/429), 单纯免疫乙肝感染率为 56.52% (13/23), 比较差异有统计学意义($P=0.000$); 不同年龄段乙肝高危儿感染率差异无统计学意义($P=0.971$), 但随着年龄增加, HBsAb 阳性率逐渐下降($P=0.000$); 对 HBV 母婴传播影响因素进行单因素分析结果显示, 母亲 HBeAg 阳性、HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 与均会导致高危儿感染率升高($P=0.000$); 对上述两组影响因素进行多因素 logistic 回归分析显示, 母亲 HBeAg 阳性、HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 是导致母婴传播的独立危险因素。 **结论** 母体 HBeAg 阳性、HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 是导致母婴传播的独立危险因素, 孕期应加强预防干预, 降低婴儿乙肝感染率; 在高危儿生长发育过程中要加强 HBsAb 监测, 维持机体乙肝抗体水平。

关键词: 乙肝高危儿; 母婴传播; HBV; 免疫预防; 影响因素

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2017)11-1344-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.11.018

Factors influencing mother-to-child transmission of hepatitis B virus and efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis in children at high risk of hepatitis B

LIU Zhao-qing*, ZHANG Xiao-xia

*Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan 410008, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis and the factors influencing mother-to-child transmission of hepatitis B virus in children at high risk of hepatitis B so as to provide a basis for declining the infection rate of hepatitis B in children. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data regarding 431 HBsAg-positive mothers and their 452 children aged 1-5 years at high risk of hepatitis B hospitalized in Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital from August 2012 to January 2016. Hepatitis B markers in the children were detected, and the factors influencing mother-to-child transmission of hepatitis B virus and the efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis were analyzed. **Results** The 452 children at high risk of hepatitis B all received a full course of HBV vaccination, and 94.91% (429/452) were injected with hepatitis B immunoglobulin (HBIG). The infection rate of HBsAg was 4.20% (19/452) for total, and significantly lower in children with combined immunization (1.40%, 6/429) than in those with single immunization (56.52%, 13/23) ($P=0.000$). It was not significantly different among different age groups ($P=0.971$). HBsAb positive rate decreased gradually with the increase of age ($P=0.000$). Univariate analysis showed that HBeAg-positive mothers and HBV-DNA copy $\geq 10^6$ could result in higher infection rate in the high risk children ($P=0.000$). Multivariate logistic regression analysis showed that HBeAg-positive mothers and HBV-DNA copy $\geq 10^6$ were the independent risk factors of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. **Conclusions** HBeAg-positive mothers and HBV-DNA copy $\geq 10^6$ are the independent risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. It is necessary to strengthen prevention and intervention during pregnancy so as to decline the infection rate of hepatitis B in infants. More attention should be paid to intensify HBsAb monitoring during the growth and development of children at high risk of hepatitis B and maintain the antibody level against hepatitis B virus.

Key words: children at high risk of hepatitis B; mother-to-child transmission; HBV; immune prevention; influencing factor

乙肝病毒(HBV)感染是一个全球性的公共卫生问题,据估计,全球约有 20 亿人存在乙肝病毒感染,其

中 10%~15% 的人 would 发展成慢性乙型肝炎^[1]。根据世界卫生组织统计结果,我国约有 1.3 亿人存在 HBV 感

染,其中 30%发展为慢性乙肝、肝硬化,最终演变为肝癌,是影响国民健康的重大危险因素。1992 年我国将乙肝疫苗纳入儿童计划免疫,且 2002 年纳入国家免疫规划预防接种程序,规定所有新生儿出生 24 h 内即接种乙肝疫苗,HBV 携带率已从 9.2%下降至 2006 年的 7.2%左右,儿童乙肝感染率已从 1992 年的 8.5%降至 2006 年的 1%以下^[2]。在 HBV 感染的儿童中,30%~50%的感染是在围生期通过母婴传播导致的^[3-4]。在我国每年约有 200 万孕妇为 HBV 感染者,母婴传播的主要方式为宫内感染、产时感染和产后感染,孕期可通过注射乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白(HBIG)进行阻断,但仍有 10%~30%的 HBsAg 阳性的孕妇会因阻断失败而传播给婴儿^[5],受到 HBV 感染的新生儿约 80%以上会转变为慢性感染者,进入成年以后成为乙肝携带者。阻断失败的原因分析认为可能由于孕产妇体内 HBV-DNA 拷贝量过高($>10^6$),导致胎儿在宫内已经发生感染^[6]。也有研究报道^[7-8],HBV 感染孕妇在孕期不采取任何干预措施,并不会导致新生儿乙肝感染率升高。本文通过回顾性分析湖南省妇幼保健院收治的 431 例 HBsAg 阳性产妇及其 1~5 岁的 452 例乙肝高危儿的临床资料,对可能影响母婴传播的因素(喂养方式、分娩方式、新生儿状态、母体接受孕期免疫干预情况等)进行分析,通过检测其乙肝标志物,观察乙肝高危儿的免疫预防效果,旨在为进一步做好儿童乙肝防治工作提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 根据自愿及知情同意原则选取湖南省妇幼保健院产科在 2012 年 8 月-2016 年 1 月收治并分娩的 HBsAg 阳性产妇 431 例及其 452 例乙肝高危儿作为研究对象,452 例乙肝高危儿中男 237 例,女 225 例,年龄 1~5 岁,平均年龄(2.6±1.7)岁。本研究上报医院伦理委员会并获得批准。

1.2 调查方法 调取产妇孕期产检资料及住院期间临床病历,并对本人进行问卷调查。临床资料重点记录孕期产妇注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)情况、乙肝标志物检测情况、HBV-DNA 拷贝量及新生儿体重、新生儿状态、分娩方式等;问卷调查内容包含乙肝高危儿年龄、免疫接种情况、是否联合注射 HBIG、是否母乳喂养等。问卷调查及病例采集均由经过培训的专人负责。

1.3 乙肝标志物检测 抽取乙肝高危儿静脉血 3~5 ml,采用 ELISA 法进行乙肝五项检测(乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、乙肝 e 抗原、乙肝 e 抗体及核心抗体),ELISA 试剂盒由厦门英科新创科技有限公司提供,PQ

-1600A 台式离心机由上海培清科技公司提供,所有操作严格按照规范进行。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计数资料采用例/百分比($n, \%$)表示,单因素分析采用 χ^2 检验;母婴传播多危险因素分析采用非条件 logistic 回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 乙肝高危儿预防免疫及乙肝五项检测情况分析

经问卷调查与血清检测,452 例乙肝高危儿中 19 例 HBsAg 阳性,感染率为 4.20%;452 例乙肝高危儿均按照规范接种了乙肝疫苗(0-1-6),94.91%(429/452)高危儿联合注射了乙肝免疫球蛋白(HBIG);联合免疫组感染率为 1.40%(6/429),单纯免疫组乙肝感染率为 56.52%(13/23),比较差异有统计学意义($\chi^2_{校正}=151.32, P=0.000$),见表 1;对不同年龄段乙肝感染情况分析结果显示,不同年龄段乙肝感染率差异无统计学意义($P=0.971$);但发现随着高危儿年龄增大,其 HBsAb 阳性率逐渐降低($P=0.000$),见表 2。

表 1 乙肝高危儿不同免疫接种方式感染情况比较

免疫方式	例数	HBsAg 阳性例数(率,%)	HBsAg 阴性例数(率,%)
联合免疫组	429	6(1.40)	423(98.60)
单纯乙肝疫苗接种组	23	13(56.52)	10(43.48)

表 2 不同年龄段乙肝感染率及 HBsAb 阳性率情况

年龄段(岁)	例数	HBsAg 阳性例数(率,%)	HBsAb 阳性例数(率,%)
1~	107	4(3.74)	97(90.65)
2~	84	3(3.57)	67(79.76)
3~	173	8(4.62)	112(64.74)
4~5	88	4(4.55)	43(48.86)
χ^2 值		0.242	46.999
P 值		0.971	0.000

2.2 HBV 病毒感染的母婴传播影响因素分析 对可能引起母婴传播的因素进行单因素分析结果显示,母亲 HBeAg 阳性、HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 均会导致高危儿感染率升高($P<0.05$),而与母亲喂养方式、分娩方式、新生儿状态、体重、孕期乙肝干预方式等无明显相关性($P>0.05$),见表 3;对上述两种影响因素进行多因素非条件 logistic 回归分析显示,母亲 HBeAg 阳性、HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 是导致 HBV 母婴传播的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 引起母婴传播的单因素分析

影响因素		高危儿例数	HBsAg 阳性例数	感染率(%)	χ^2 值	P 值
低体重儿	是	21	0	0.00	0.181 *	0.669
	否	431	19	4.40		
早产儿	是	33	1	3.03	0.010 *	0.919
	否	419	18	4.29		
剖宫产	是	219	7	3.19	1.070	0.301
	否	233	12	5.15		
母乳喂养	是	328	11	3.35	2.145	0.143
	否	124	8	6.45		
母体 HBeAg 阳性	是	115	16	13.91	32.949 *	0.000
	否	337	3	0.89		
孕期注射 HBIG	是	308	12	3.89	0.227	0.634
	否	144	7	4.86		
孕期母体 HBV-DNA 拷贝量	$\geq 10^6$	163	17	10.43	24.539	0.000
	$< 10^6$	289	2	0.69		

注: * 采用卡方校正检验。

表 4 发生 HBV 母婴传播导致感染的多因素 logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR	95%CI
母体 HBeAg 阳性	0.863	0.150	32.980	0.000	2.369	1.765-3.181
孕期母体 HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$	0.509	0.157	10.463	0.001	1.663	1.222-2.263

3 讨论

乙肝的主要传播方式为血液传播、性传播、母婴传播,母婴传播在 HBV 传播方式中占主导地位,其定义是 HBsAg 阳性的母体将病毒传播子女,并在子女体内复制。随着妊娠月数的增加,胎盘血流量增大,屏障受损,HBV 病毒通过胎盘进入胎儿体内的风险增加,这可能是导致母婴传播方式之一的宫内感染的原因。有学者指出^[9],宫内感染约占母婴传播致新生儿 HBV 感染的 40% 左右,加强孕妇的免疫干预对降低胎儿感染率具有重要意义。有研究报道^[10],HBsAg 阳性的孕妇在孕周第 28 周以后每隔 4 周注射一次乙肝免疫球蛋白(HBIG)直至分娩,可以降低胎儿宫内感染的几率。但更多文献报道^[11-13],孕期应用高效价 HBIG 对胎儿宫内感染无预防作用。由此得出 HBIG 孕期注射在预防母婴传播方面业内存在很大争议,所以加强新生儿出生后的预防免疫接种对阻断母婴传播显得更加重要。

本研究分析发现,452 例乙肝高危儿全部于出生 24 h 即接种乙肝疫苗第一针,后期严格按照规范进行接种,且 94.91% 的高危儿同时注射了 HBIG,这可能与家长比较重视有关。金美玉等^[14]报道,在接种乙肝疫苗同时联合乙肝免疫球蛋白注射可以有效阻断母婴

传播途径,阻断成功率为 93.33%,本研究结果得出 429 例联合免疫儿童中仅有 6 例感染乙肝病毒,阻断成功率为 98.60%,与金美玉等报道相一致。从结果中看出,HBV 感染率与年龄无关($P=0.936$),但需要注意的是,随着年龄的增长,HBsAb 抗体的阳性率逐渐降低,1 岁左右儿童阳性率为 90.65%,4~5 岁降至不到半数(48.86%),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=41.645, P=0.000$),这需要引起医生及家长的重视,由于乙肝高危儿生活在具有乙肝传染源的家庭中,若体内抗体含量低甚至没有抗体,很容易导致 HBV 感染。有报道指出^[15],体内 HBsAb 含量低于 100 mIU/ml 时,无法对产生有效的免疫保护作用,需要加强免疫。有学者建议在常规乙肝免疫基础上,学龄前 3~5 岁儿童中强化注射乙肝疫苗 10 μ g 可以提高体内抗体含量,对于体内抗体阴性的儿童应重新基础免疫^[16],并定期监测抗体含量。

对于可能会导致母婴传播的因素进行单因素结果分析显示,早产儿、剖宫产、母乳喂养及低体重儿均不会增加儿童 HBV 感染的几率($P>0.05$),这与医学界许多传统认识相悖,有医生认为剖宫产可以缩短新生儿与母体接触的时间,人工喂养可以阻断病毒通过母乳进行传播等等,由此降低新生儿感染的几率,但国内大量文献结果显示^[17-18]上述方式并不能降低儿童感染的几率。但仍需看到对于母体 HBsAg、HBeAg 双阳性与体内 HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 的高危儿乙肝感染率明显升高(13.91%、10.43%),比较差异有统计学意义($P<0.05$);且多因素 logistic 回归分析显示,母体 HBsAg、HBeAg 双阳性与体内 HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 是导致母婴传播的独立危险因素。分析认为:(1)HBsAg、HBeAg 双阳性外加核心抗体阳性是通常所说的乙肝“大三阳”,HBeAg 本质为存在于乙肝病毒颗粒之外的一种可溶性蛋白,是反映病毒复制活跃度的指标之一,一般与 HBsAg 阳性并存,且 HBeAg 具有游离态和结合态两种形式,结合态的 e 抗原可以通过胎盘上的 IgG 受体进入胎儿血液循环,引起宫内感染,这与国内学者陈旭等^[19]报道相一致;(2)有研究认为孕妇体内 HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^6$ 或 2×10^5 mIU/L 时,发生宫内感染的概率增加,这与本研究结果相符;有文献报道^[20]在妊娠晚期胎儿各器官发育趋于成熟后应用替米夫定进行抗病毒治疗可以有效降低胎儿宫内感染几率,但也有反对观点出现,所以此种方式仍需大样本随机对照研究进一步证实。

综上所述,通过多种方式阻断母婴传播及加强乙肝高危儿免疫预防接种仍是我国控制乙肝(下转第 1384 页)