

丹阳市乙肝疫苗联合免疫球蛋白母婴阻断效果分析

眭志祥¹, 袁卫建², 郑彬¹, 朱涛²

1. 丹阳市云阳人民医院, 江苏 丹阳 212300; 2. 丹阳市疾病预防控制中心

摘要: **目的** 评价高效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)和乙肝疫苗联合免疫对乙肝病毒母婴传播的阻断效果。**方法** 对 2011–2015 年在丹阳市辖区各医院 832 例乙肝表面抗原(HBsAg)阳性孕产妇所产婴儿,于出生后 12 h 内接种 100 IU HBIG 及 10 μ g 重组酵母乙肝疫苗,并按 0、1、6 方案完成疫苗全程接种。在儿童>12 月龄时采集血样进行乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒表面抗体(抗-HBs)定量检测,并调查母亲分娩方式、出生医院信息,分析其与乙肝母婴阻断效果的关系。**结果** 832 例 HBsAg 阳性孕产妇所产婴幼儿 HBsAg 阳性 34 例,阻断成功率为 95.91%,抗-HBs 阳性 793 例,阳性率 95.31%。母亲 HBeAg 阳性阻断成功率(90.95%)低于母亲 HBeAg 阴性的婴儿(97.47%)($\chi^2 = 16.409, P < 0.0001$),婴儿抗-HBs 阳性率(92.46%)也是低于 HBeAg 阴性母亲(96.21%)($\chi^2 = 4.756, P = 0.029$);未发现出生医院、分娩方式和监测月龄与阻断效果有关。**结论** HBIG 联合乙肝疫苗对 HBsAg 阳性母亲垂直传播乙肝病毒有较高的阻断率和保护率,且不受出生医院、分娩方式和监测月龄的影响。

关键词: 乙型肝炎免疫球蛋白; 乙肝疫苗; 母婴传播阻断

中图分类号:R512.6 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2017)04-0385-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2017.04.001

Effect of hepatitis B vaccine combined with immune globulin on blocking HBV maternal-neonatal transmission in Danyang City

SUI Zhi-xiang*, YUAN Wei-jian, ZHENG Bin, ZHU Tao

*Yunyang People's Hospital, Danyang, Jiangsu 212300, China

Corresponding author: YUAN Wei-jian, E-mail: 15050873502@139.com

Abstract: **Objective** To evaluate the blocking effect of combined immunization of high-titer hepatitis B immune globulin (HBIG) and hepatitis B (HepB) vaccine on HBV maternal-neonatal transmission. **Methods** Eight hundred and thirty-two infants born by hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive mothers in hospitals of Danyang City in 2011–2015 were inoculated with 100 IU HBIG and 10 μ g recombinant HepB vaccine originated from *Saccharomyces cerevisiae* within 12 h after delivery, and received full course of routine vaccination at 0-, 1- and 6-month age. Blood samples were collected from the children at the age of > 12 months for quantitative analysis of HBsAg and hepatitis B virus surface antibody (anti-HBs). The information concerning birth hospital and delivery mode was surveyed, and their correlations with the blocking effect on mother-to-infant transmission of HBV were analyzed. **Results** Among infants delivered by 832 HBsAg-positive mothers, 34 were positive for HBsAg, the efficacy of active immunization was 95.91%, and the positive rate of anti-HBs was 95.31% (793/832). The blocking rate of the infants born to HBeAg-positive mothers was lower than that of the infants born to HBeAg-negative ones (90.95% vs. 97.47%, $\chi^2 = 16.409, P < 0.0001$), and their positive rate of anti-HBs was also significantly lower (92.46% vs. 96.21%, $\chi^2 = 4.756, P = 0.029$). No correlations were found between the blocking effect and delivery hospital, delivery mode as well as monitoring age.

Conclusions Combination of HBIG with HepB is highly effective in blocking maternal-neonatal vertical transmission of hepatitis B virus, and it is not affected by the delivery hospital, delivery mode and monitoring age.

Key words: hepatitis B immune globulin; hepatitis B vaccine; maternal-neonatal transmission blocking

当下世界范围内乙型肝炎病毒(HBV)感染形势已日益严峻,我国又是 HBV 感染的重灾区,2006 年全

基金项目:国家科技重大专项项目(2013ZX10004905)

作者简介:眭志祥(1973-),男,江苏丹阳人,学士,副主任医师,主要从事传染性疾病防治工作。

通信作者:袁卫建, E-mail:15050873502@139.com。

国乙肝血清流行病学调查结果显示,我国 1~59 岁人群 HBsAg 流行率为 7.18%^[1]。其中 30%~50% 系经垂直传播而感染,而我国育龄期妇女(15~49 岁)乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率约为 6.61%^[2],由此可见,HBV 垂直传播阻断的是否成功就成为乙肝流行控制的关键因素。丹阳市自 2011 年开始实施免费乙肝母

婴阻断项目,为评价阻断效果,自 2014 年起每季度对接受阻断免疫后的 12~36 月龄儿童进行自愿免费监测,截至 2015 年底,共监测 8 次计 832 名儿童。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 为 2011–2015 年在全市辖区各医院(包括丹阳市第一人民医院、丹阳市第二人民医院、丹阳市中医院、丹阳市云阳人民医院及各乡镇医院)HBsAg 阳性母亲所产 12~36 月龄的 832 名婴幼儿,研究对象均于分娩后 12 h 以内接种 100 IU 乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)及按 0、1、6 免疫策略完成接种 10 μg 重组酵母乙肝疫苗的主被动免疫。

1.2 数据来源 母亲的一般人口学信息采用当面访谈调查收集,分娩前 HBV 感染状况、分娩方式等信息通过查阅分娩时的医学记录获取;儿童出生体重、乙肝疫苗和 HBIG 免疫接种史信息通过查阅分娩时的医学记录及免疫接种记录获取。

1.3 检测与判定

1.3.1 检测 采集婴幼儿静脉血 2 ml,血清经离心分离后,置于–20 ℃ 环境下待检。血清免疫学检测指标包括 HBsAg、HBV 表面抗体(抗–HBs)、HBV 核心抗体(抗–HBc),HBsAg、抗–HBs 的检测采用微粒子化学发光法定量测定,抗–HBc 采用定性检测。实验试剂和检测仪器(ARCHITECTi2000 全自动化学发光检测仪)来自于美国雅培公司。

1.3.2 阳性判定 HBsAg>0.05 IU/L,抗–HBs≥10 IU/L,抗–HBc S/CO>1。

1.4 统计分析 数据资料通过 Microsoft Office Excel 2010 录入、整理,利用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。率或构成比的比较运用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 母婴阻断结果 调查的 832 名婴幼儿男女分别为 438 名、394 名;年龄 12~36 月龄,平均(19.15±7.55)月龄,监测时 12~24 月龄 602 例(占 72.36%),25~36 月龄 230 例(占 27.64%);城区 496 例(占 59.62%),农村 336 例(占 40.38%);顺产及阴道助产 328 例(占 39.42%),剖腹产 504 例(占 60.58%);出生正常 790 例(占 94.95%),异常 42 例(5.05%)。其中 s 抗原阳性 34 例,阴性 798 例,阻断成功率为 95.91%;抗–HBs 阳性 793 例,阳性率为 95.31%。

2.2 阻断效果的影响因素

2.2.1 母亲 e 抗原结果对母婴阻断效果的影响 e 抗原阳性母亲的产儿其母婴阻断有效率为 90.95%(181/199),低于阴性母亲的产儿 97.47%(617/633),差异有统计学意义($\chi^2=16.409,P<0.0001$)。

2.2.2 分娩医院对母婴阻断的影响 不同的分娩医院收治 E 抗原阳性母亲在本次调查人群中构成比差异无统计学意义($\chi^2=5.654,P=0.227$),不同的分娩医院母婴阻断效果差异无统计学意义($\chi^2=2.532,P=0.639$),见表 1。

表 1 不同分娩医院孕妇 HBsAg 和婴儿 HBsAg 分布(n,%)

出生医院	n	孕妇 HBsAg		婴儿 HBsAg	
		阳性	阴性	阳性	阴性
丹阳市第一人民医院	361	84(23.27)	277(76.73)	11(3.05)	350(96.95)
丹阳市第二人民医院	219	56(25.57)	163(74.43)	12(5.48)	207(94.52)
云阳人民医院	154	35(22.73)	119(77.27)	7(4.55)	147(95.45)
乡镇医院	63	20(31.75)	43(68.25)	2(3.17)	61(96.83)
丹阳市中医医院	35	4(11.43)	31(88.57)	2(5.71)	33(94.29)
合计	832	199(23.92)	633(76.08)	34(4.09)	798(95.91)

2.2.3 分娩方式对母婴阻断的影响 HBsAg 阳性母亲经不同的分娩方式(顺产及阴道助产、剖宫产)所生婴儿母婴阻断成功率差异无统计学意义($\chi^2=1.661,P=0.198$),见表 2。

表 2 不同分娩方式母婴阻断结果统计(n,%)

分娩方式	n	婴儿 HBsAg	
		阳性	阴性
顺产及阴道助产	328	17(5.18)	311(94.82)
剖宫产	504	17(3.37)	487(96.63)
合计	832	34(4.09)	798(95.91)

2.2.4 不同监测月龄对母婴阻断的影响 832 名观察对象中 12~24 月龄和 25~36 月龄婴幼儿乙肝母婴阻断成功率分别为 95.18%和 97.83%,阻断效果差异无统计学意义($\chi^2=2.967,P=0.085$);e 抗原阳性母亲所生婴儿 12~24 月龄和 25~36 月龄母婴阻断成功率为 89.86%和 93.44%,差异无统计学意义($\chi^2=0.662,P=0.416$);e 抗原阴性母亲所生婴儿 12~24 月龄和 25~36 月龄母婴阻断成功率为 96.77%和 99.41%,差异无统计学意义($\chi^2=3.507,P=0.061$),说明 e 抗原结果不是不同监测月龄的婴儿母婴阻断效果的混杂因素。见表 3。

表 3 不同监测月龄婴儿按母亲 e 抗原结果
分类母婴阻断效果分布(n,%)

母亲 HBeAg	婴儿 HBsAg					
	12~24 月龄			25~36 月龄		
	n	阳性	阴性	n	阳性	阴性
阳性	138	14(10.14)	124(89.86)	61	4(6.56)	57(93.44)
阴性	464	15(3.23)	449(96.77)	169	1(0.59)	168(99.41)
合计	602	29(4.82)	573(95.18)	230	5(2.17)	225(97.83)

2.3 抗-HBs 的影响因素

2.3.1 母亲乙肝 e 抗原结果对婴儿抗-HBs 的影响
e 抗原阳性母亲的婴儿乙肝抗-HBs 阳性率 92.46% (184/199), 阴性母亲婴儿抗-HBs 阳性率 96.21% (609/633), e 抗原阳性母亲的婴儿抗-HBs 阳性率比 e 抗原阴性母亲的婴儿低($\chi^2=4.756, P=0.029$)。

2.3.2 不同监测月龄对婴儿抗-HBs 的影响 12~24 月龄婴儿乙肝抗-HBs 阳性率 96.18% (579/602), 25~36 月龄婴儿乙肝抗-HBs 阳性率 93.04% (214/230), 差异无统计学意义($\chi^2=3.663, P=0.056$)。

3 讨论

新生儿或婴幼儿期是 HBV 感染高风险期,多数慢性乙肝患者都在此期感染,因此降低新生儿 HBV 感染率是控制我国乙肝流行的重点^[3]。新生儿乙肝疫苗首剂(0 月龄)接种的及时性对 HBV 母婴传播阻断成功有很大贡献,将是以后首选阻断措施^[4]。还有研究认为,婴儿接种乙肝疫苗进行主动性保护免疫;及时注射乙肝免疫球蛋白,其中的抗-HBs 成分可以较迅速地中和胎儿和母体的 HBV 病毒载量,使机体快速获得保护性的抗体,用 HBIG 与乙肝疫苗共同免疫是阻断 HBV 垂直传播方便、可靠、有用的办法,能显著提高 HBV 阻断成效^[5-6]。

本资料显示,本市采用 HBIG 与乙肝疫苗联合免疫,HBV 母婴阻断成功率为 95.91%,e 抗原阳性母亲的产儿乙肝母婴阻断成功率低于阴性母亲的产儿且婴儿乙肝表面抗体阳性率上 e 抗原阳性母亲的产儿低于阴性母亲的产儿,与陈建琳等^[5]研究成果一致。提示母亲 e 抗原阳性既是 HBV 垂直传播阻断失败的风险因素,也是抗-HBs 阳转的不利因素,可能与此类母体内乙肝病毒浓度高有联系。因此对 HBeAg 阳性适龄女性提出医学建议,在孕前经适当的抗病毒治疗,力争降低乙肝病毒载量或者使 HBeAg 转阴,从而可能降低其所产儿 HBV 感染的风险。不同的分娩医院母婴阻断效果无差异,说明只要按照母婴阻断工作规范开展

工作,阻断效果与医院级别和城乡差别无关(表 2 中乡镇医院为一级医院,其他的为二级及以上医院)。不同的分娩方式的母婴阻断成功率差异无统计学意义,与相关报道一致^[7-8],提示阻断失败的婴儿可能在宫内就已感染、分娩方式对是否 HBV 感染无影响。母亲表面抗原阳性所产儿 12~24 月龄和 25~36 月龄母婴传播阻断成功率为 95.18%和 97.83%,乙肝抗-HBs 阳性率为 96.18%和 93.04%,通过文中分析,说明不同的监测月龄对母婴阻断效果和乙肝抗-HBs 阳转均无影响,同时也说明日常的生活接触不是乙肝传播的危险因素。总之,HBIG 和乙肝疫苗的联合免疫策略对 HBV 母婴传播有较高的阻断率,对 HBsAg 阳性孕妇所产的婴儿有较高的保护率^[9-12],同时采取适当措施,降低孕妇 HBeAg 阳性率,亦能降低新生儿 HBV 感染的风险。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局,中国疾病预防控制中心. 全国人群乙型肝炎病毒血清流行病学调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:4.

[2] 郑徽,崔富强,龚晓红,等. 我国育龄期妇女乙型肝炎病毒表面抗原及 e 抗原流行现状分析[J]. 中国疫苗和免疫,2010,16(6):496-499.

[3] Tong CY,Robson C,Wu Y, et al. Post-vaccination serological test results of infants at risk of perinatal transmission of hepatitis B using an intensified follow-up program, in a London centre[J]. Vaccine,2013, 31(31):3174-3178.

[4] 周聆,崔富强,汤奋扬. 中国新生儿乙型肝炎疫苗首针接种现状、影响因素及对策[J]. 中华预防医学杂志,2014,48(6):437-440.

[5] 陈建琳,张秋明,刘耀珍,等. 乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白联合阻断乙肝母婴传播的免疫效果观察[J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(11):2651-2653.

[6] 中华医学会妇产科分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南[J]. 中华妇产科杂志,2013,48(2):151.

[7] 方芳,易为,张丽菊,等. HBV 垂直传播儿童免疫失败影响因素分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(4):292-295.

[8] 杨桂桂,尹龙德. 乙型肝炎母婴传播阻断效果调查分析[J]. 河南预防医学杂志,2013,24(6):438-439.

[9] 丁峥嵘,康文玉,陆林,等. 云南省乙型肝炎母婴阻断实施效果评价[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(2):114-116.

[10] 卢紫燕,单美香,汪武新,等. 深圳市人群乙肝表面抗体水平及乙肝母婴阻断效果监测分析[J]. 实用预防医学,2013,20(1):47-49.

[11] 潘红星,曾滢,宋雪芳,等. 重组乙型肝炎疫苗(酵母)与乙肝免疫球蛋白联合阻断乙肝母婴传播研究[J]. 江苏预防医学,2015,26(1):1-4.

[12] 文玉婷,施双婷,杨美英,等. 云南省通海县 209 例乙肝感染孕产妇所生儿童预防母婴传播效果分析[J]. 中国妇幼卫生杂志,2015, 6(1):18-20.