

HBV 垂直传播儿童免疫失败影响因素分析

方芳 易为 张丽菊 白玉青 刘敏 曾慧慧 蔡皓东

【摘要】 目的 探讨 HBsAg 阳性母亲所生的孩子母婴阻断失败的原因。**方法** 收集 2005 年 6 月 1 日至 2012 年 5 月 30 日本院妇产科和儿科门诊所收治的母婴阻断失败的患儿 38 例,随访其母亲的年龄、孕期情况、产前 HBeAg 和 HBV DNA 情况、核苷(酸)类药物应用、分娩方式及产后哺乳情况。**结果** 38 例患儿母亲中 HBeAg 阳性 37 例(97.4%),HBV DNA 载量为(6~7)log₁₀ 拷贝/ml 者 35 例(92.1%);38 例母亲中有 24 例(63.15%)为剖宫产,14 例(36.84%)为自然分娩;2 例母亲全孕期服用拉米夫定,其中 1 例产生拉米夫定耐药,另 1 例发展为隐匿性慢性乙型肝炎,均导致母婴阻断失败;随访到 36 例母亲的喂养方式,其中人工喂养者 32 例(88.9%),母乳喂养者 4 例(11.1%)。**结论** HBV DNA 高载量的 HBeAg 阳性母亲是 HBV 感染母婴阻断失败的主要原因;HBV-S 基因变异导致病毒免疫逃逸,是疫苗免疫失败的罕见因素;剖宫产和人工喂养均不能降低 HBV 感染的母婴传播的几率。

【关键词】 肝炎病毒表面抗原;乙型;母婴阻断;核苷(酸)类药物;分娩;喂养方式

Analysis on the influencing factors of immunization failure of children with HBV vertical transmission FANG Fang, YI Wei, ZAHNG Li-ju, BAI Yu-qing, LIU Min, ZENG Hui-hui, CAI Hao-dong. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: ZENG Hui-hui, Email: hhtt-z@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of the interdiction failure of maternal-neonatal transmission on babies born to HBsAg positive mothers. **Methods** Total of 38 children with interdiction failure of maternal-neonatal transmission of our obstetrics and gynecology outpatient service and pediatrics outpatient service from June 1st 2005 to May 30th 2012 were recruited in this study. The mothers' age, levels of prenatal HBeAg and HBV DNA, nucleotide medicines application, delivery methods and postpartum lactation situations were followed-up, respectively. **Results** Among the 38 cases, 37 cases (97.4%) were HBeAg positive, 35 cases (92.1%) with HBV DNA load of (6-7)log₁₀ copies/ml, 24 cases (63.15%) while 14 (36.84%) with natural delivery. Total of 2 cases failed in mother-to-children blocking who were treated with lamivudine during the whole pregnancy. One of occurred lamivudine resistance and the other one was occult chronic hepatitis B. Feeding patterns of 36 cases were followed up. Total of 32 cases (88.9%) took artificial feeding, and 4 cases (11.1%) took breast feeding. **Conclusions** The main reason of the failure in mother-to-children blocking of HBV is the high HBV DNA load of HBeAg positive cases. S gene mutation leads to immune escape of HBV which may be the rare factor of the failure. Uterine-incision delivery and artificial feeding cannot reduce the maternal-neonatal transmission of HBV.

【Key words】 Surface antigen, hepatitis B virus; Mother-to-children blocking; Nucleos(t)ide medicines; Parturition; Feeding patterns

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是危害人类健康的严重问题,母婴传播是 HBV 感染的重要途径之一^[1]。我国约有 40%~50% 的感染者是因母婴传播感染,其中包括宫内感染、分娩与哺乳传

播及产后生活密切接触传播^[2]。WHO 及我国《慢性乙型肝炎防治指南》所推荐的新生儿出生后注射乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)及接种乙肝疫苗(hepatitis B vaccines)可成功阻断 90% 以上的 HBV 母婴传播,但仍有 5%~10% 儿童免疫失败,因垂直传播而感染 HBV^[3-5]。为探讨 HBsAg 阳性母亲所生孩子免疫失败的原因,本文对 38 例母婴阻断失败的 HBV 感染儿童免疫情况及其母亲 HBV 感染的情况进行随访,现报道如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.04.007

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院妇产科(方芳、易为、张丽菊、白玉青、刘敏),感染中心(曾慧慧),肝病中心(蔡皓东)

通讯作者:曾慧慧,Email:hhtt-z@163.com

材料与方法

一、研究对象

本研究中母婴阻断失败的 HBV 感染者为 2005 年 6 月 1 日至 2012 年 5 月 30 日本院妇产科和儿科门诊收治的患儿,符合下列条件的 HBV 感染儿童纳入随访对象:①HBsAg 阳性母亲所生的儿童;②婴儿出生后在本院按照《慢性乙型肝炎防治指南》中推荐的母婴阻断方案给予乙肝疫苗 10 μ g (0-1-6 方案)及乙肝免疫球蛋白(HBIG)200 IU 进行主动+被动免疫^[6];③年龄 ≥ 7 个月;④HBsAg 阳性和(或)HBV DNA 阳性;⑤母亲及其家属同意接受随访;⑥排除因各种原因延迟免疫或免疫剂量不足的儿童。

二、研究方法

随访并记录患儿母亲的基本信息:母亲年龄;母亲产次及以前所生孩子母婴阻断状况;母亲产前 HBeAg 和 HBV DNA 状态;母亲孕期介入性诊治(羊膜腔穿刺等);母亲孕期核苷(酸)类药物治疗;分娩时的孕周;分娩方式及产程;喂养方式;排除随访失败的病例。

随访方法:通过医院 HIS 系统查阅母亲及其所生子女在本院产科门诊、住院和儿科门诊的临床资料;电话或门诊进行随访。

三、实验室指标检查

血清 HBV DNA、HBV 表面标志物及血生化指标检查均在本院实验室完成。HBV DNA 采用实时荧光定量 PCR 法,应用上海科华生物有限公司的 HBV DNA 实时荧光定量 PCR 扩增试剂盒,最低检测值均 < 500 拷贝/ml。HBV 表面标志物采用雅培微粒子化学发光法(美国雅培公司试剂,雅培 i2000 全自动发光免疫分析仪)检测,HBsAg < 0.05 IU/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 mIU/ml、HBeAb > 1 S/CO、HBeAb > 1 S/CO 判断为阴性。

结 果

一、入组情况及儿童 HBV 感染状况

本研究共以 38 例母亲及其所生的 38 例儿童符合随访对象,纳入随访计划。38 例母亲为初产妇,年龄 18~35 岁,平均年龄(26.3 \pm 4.14)岁。38 例母亲所生的 38 例患儿中女婴 13 例,男婴 25 例,年龄 8~93 月龄,平均年龄(46.55 \pm 26.05)月龄,其 HBV 表面标志物(HBV M)及 HBV DNA 特征见表 1。

二、母亲 HBV 感染状况对母婴阻断的影响

本组共随访成功 38 例母亲,其中 HBeAg 阳性 37 例,占 97.4%;38 例母亲分娩前 HBV DNA 载量为(3.23~8.49)log₁₀拷贝/ml(表 2)。

表 1 母婴阻断失败的儿童 HBV M 及 HBV DNA 表现特征

指标特征			例(%)
HBsAg	HBeAg	HBV DNA	
+	+	+	34(87.18)
+	-	+	1(2.63)
+	-	-	2(5.26)
-	-	+	1(2.63)

表 2 入组母亲分娩前 HBV DNA 水平 [例(%)]

HBV DNA(log ₁₀ 拷贝/ml)	病例数	累积病例数
HBV DNA ≥ 8	11(28.9)	11(28.9)
7 \leq HBV DNA < 8	18(47.4)	29(76.3)
6 \leq HBV DNA < 7	6(15.8)	35(92.1)
5 \leq HBV DNA < 6	0(0)	35(92.1)
4 \leq HBV DNA < 5	1(2.6)	36(94.7)
3 \leq HBV DNA < 4	2(5.3)	38(100)

三、母亲孕期诊治情况对母婴阻断的影响

本组患者中有 1 例因唐氏筛查高危于孕 20 周行羊膜腔穿刺,穿刺前 HBV DNA 为 6.14 $\times 10^3$ 拷贝/ml,分娩前 HBV DNA 为 4.78 $\times 10^4$ 拷贝/ml,其孩子母婴阻断失败,表现为 HBsAg(+)、HBeAg(+)和 HBV DNA(+).

本组 38 例母亲中有 36 例母亲在孕期或孕晚期均未服用核苷(酸)类药物进行母婴阻断。其中 2 例母亲为全孕期服用拉米夫定治疗的慢性乙型肝炎患者,其中 1 例因治疗依从性差,自行隔日服药,导致拉米夫定耐药,分娩前其 HBV DNA 为 6.38 $\times 10^7$ 拷贝/ml;另 1 例母亲为 S 基因突变的 HBV 感染造成的隐匿性慢性乙型肝炎,表现为 HBsAg(-)、HBeAg(-)和 HBV DNA(+),分娩前 HBV DNA 为 3.6 $\times 10^3$ 拷贝/ml,其所生幼儿也免疫阻断失败,在 7 个月和 1 岁时两次检测结果显示其均与母亲发展为肝功能异常、HBV DNA(+)的隐匿性慢性乙型肝炎。

四、孕周、分娩方式及产程对母婴阻断的影响

本研究入组的 38 例母亲中,足月妊娠者 37 例,仅 1 例过期妊娠剖宫产,无早产病例。38 例母亲的生产方式:24 例(63.15%)剖宫产,其中 2 例为试产后中转为剖宫产(1 例由于持续性枕后位,另 1 例因巨大儿相对头盆不称);14 例(36.84%)母亲自然分娩,急产者 1 例,其余产程正常;其中 2 例母亲胎吸助娩(均因第二产程胎心异常),其余均无阴道助产;全部病例中 2 例新生儿轻度窒息,但 5 min Apgar 评分 9 分,10 min Apgar 评 10 分,2 例足月低体重儿,生后 Apgar 评分正常。

五、喂养方式对母婴阻断的影响

38 例病例中共随访到 36 例母亲的喂养方式,其中人工喂养 32 例(88.9%),母乳喂养 4 例(11.1%),这 4 例母亲采用母乳喂养的原因均为新生儿出生时静脉血 HBsAg(+),HBeAg(+) 和 HBV DNA $> 6 \log_{10}$ 拷贝/ml,可基本确定母婴阻断失败,故决定采用母乳喂养。

讨 论

全球约 20 亿人感染 HBV,其中有 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者^[7]。乙肝疫苗是预防 HBV 感染的最好方法。我国 1992 年开始推广新生儿注射乙肝疫苗策略,到 2006 年,5~14 岁的儿童 HBsAg 阳性率从 10.7% 下降至 2.3%; ≤ 4 岁的儿童从 9.7% 下降至 1.0%。我国台湾新生儿普及接种乙肝疫苗 20 年后,15 岁以下儿童的 HBsAg 阳性率从 10% 下降至 0.6%^[8]。但是,仍有约 10% 的新生儿出生后免疫失败^[9]。89% 免疫失败儿童的母亲为 HBV 感染者^[8],说明母婴传播是儿童乙肝疫苗免疫失败的主要原因。

本文研究结果显示,HBV 母婴阻断失败儿童的母亲,除 1 例为 HBeAg 阴性,其余 37 例(97.4%)母亲均为 HBeAg 阳性,35 例(92.1%)母亲分娩前 HBV DNA $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml。提示母亲 HBeAg 阳性和 HBV DNA 高载量是免疫阻断失败、母婴垂直传播 HBV 的重要因素,与以往研究结果相似。王锋等^[10]研究发现,HBeAg(+) 母亲的孩子母婴阻断失败率为 11.4%,而 HBeAg(-) 母亲的孩子母婴阻断失败率为 0.2%;其母亲 HBV DNA $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml 的孩子母婴阻断失败率为 23.4%,而 HBV DNA $< 6 \log_{10}$ 拷贝/ml 的孩子母婴阻断失败率为 1.9%。尹玉竹等^[11]研究证实,母亲血清 HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ 拷贝/ml 时,其婴儿 HBV 感染率为 34.1%,而 $< 7 \log_{10}$ 拷贝/ml 时,其婴儿 HBV 感染率为 5.1%。有研究发现,母亲 HBV DNA < 150 pg/ml (1 pg/ml = 283 000 拷贝/ml 即 $5.452 \log_{10}$ 拷贝/ml)者,其婴儿乙肝疫苗免疫有效率为 100%;而母亲 HBV DNA > 150 pg/ml 者,其婴儿免疫有效率仅为 68%。说明有效地降低母亲体内 HBV DNA 水平可明显提高 HBV 母婴阻断成功率。因此,HBV DNA 高载量的母亲在妊娠第三期使用核苷(酸)类药物阻断 HBV 母婴传播的疗效已经得到 2012 年 EASL 和亚太地区乙型肝炎治疗指南的肯定^[12-13]。但本文研究中的母亲无 1 例在妊娠第 3 期服用拉米夫定或替比夫定治疗进行母婴阻断^[14-16],仅 2 例母亲因治疗慢性乙型肝炎服用拉米夫定,其中 1 例因

依从性差,自行隔日服药,导致拉米夫定耐药,HBV DNA 水平反弹,治疗失败。

免疫失败的另一个原因是 HBV 表面抗原(HBV S)基因突变^[3]。HBV S 基因突变的 HBV 感染不仅可导致隐匿性慢性乙型肝炎^[6],而且有可能导致 HBV 免疫逃逸,导致疫苗免疫失败^[3]。尽管 Chen 研究^[17]认为 HBV S 基因突变导致的免疫逃逸不足以影响疫苗的免疫策略,但已有 HBV S 基因变异导致免疫失败的报道^[18]。本组病例中 1 例母亲为隐匿性慢性乙型肝炎,表现为 HBsAg(-)、HBeAg(-) 和 HBV DNA(+),尽管孕期服用拉米夫定治疗,但分娩前 HBV DNA 仍为 3.6×10^3 拷贝/ml,证明 S 基因突变有可能导致免疫失败。

多项研究显示,剖宫产分娩方式并不能降低 HBV 阻断失败率或宫内感染率^[19-23]。在本文研究中,HBV 感染的母亲为避免过期妊娠胎盘老化或产程过长增加 HBV 感染母婴垂直传播的风险^[24],常选择剖宫产分娩。因此,本组母亲的剖宫产率高达 63.15%,远远高于 WHO 所推荐的 10%~15% 剖宫产率,也高于我国一般人群中 46.2% 的剖宫产率^[25],但仍然阻断失败,进一步说明剖宫产并不能降低 HBV 的母婴传播几率。

郑英杰等^[26]研究提示,母乳喂养与人工喂养的婴儿发生 HBV 感染的比例无统计学差异;无论母亲为 HBeAg 阳性或阴性,母乳喂养和人工喂养的婴儿发生 HBV 感染的概率相似。我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]指出:新生儿于出生 12 h 内注射 HBIG 和乙肝疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。本组研究对象中 88.9% 的母亲未采用母乳喂养,但新生儿仍母婴阻断失败,也提示母婴阻断失败的患儿多为宫内感染,产后人工喂养并不能降低母婴阻断的失败率。

综上所述,若母亲 HBeAg(+) 且 HBV DNA 高载量是 HBV 母婴阻断失败的主要原因;HBV S 基因变异导致病毒免疫逃逸,可能是免疫阻断失败的罕见因素;剖宫产和人工喂养并不能减少 HBV 感染的母婴传播机会。因此,加强对 HBV DNA 高载量的母亲妊娠期间抗病毒治疗的研究和探索 HBV S 基因变异的免疫方法可进一步减少 HBV 感染母婴阻断的失败率。

参 考 文 献

- 1 Lok AS. Chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2002, 346(22):1682-1683.
- 2 Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL. Mother-child transmission of hepatitis B virus. State of the problem and prevention. Arch Pediatr, 2000, 7(8):879-882.

- 3 Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(2): e82-e88.
- 4 Lin HH, Chang MH, Chen DS, et al. Early predictor of the efficacy of immunoprophylaxis against perinatal hepatitis B transmission: analysis of prophylaxis failure. *Vaccine*, 1991, 9(6): 457-460.
- 5 Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, et al. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(1): 100-106.
- 6 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(2010 年版), 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- 7 World Health Organization. Hepatitis B. [2011-4-12]. http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/.
- 8 Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*, 2007, 132(4): 1287-1293.
- 9 Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *J Infect Dis*, 2009, 200(1): 39-47.
- 10 王锋, 韩国荣, 李凤珍, 等. 孕母乙肝标志物及 HBV-DNA 含量与新生儿宫内感染关系的探讨. *现代医学*, 2009, 37(6): 435-437.
- 11 尹玉竹, 谌小卫, 李小毛, 等. HBV 宫内感染的危险因素及与 HBV DNA 的关系. *南方医科大学学报*, 2006, 26(10): 1452-1454.
- 12 European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- 13 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 531-561.
- 14 Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1215-1221.
- 15 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5): 520-526.
- 16 Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(38): 4321-4333.
- 17 Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(4): 805-816.
- 18 Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): 468-473.
- 19 李继军, 王富珍, 郑徽, 等. 不同分娩方式对乙型肝炎病毒母婴传播的影响. *中国计划免疫*, 2007, 13(4): 306-308.
- 20 顾洁, 王亦露, 赵琳. 分娩方式对乙型肝炎病毒母婴传播阻断效果的影响. *宁夏医学杂志*, 2006, 28(11): 858-859.
- 21 贺永文. 加强阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究. *中西医结合肝病杂志*, 2006, 16(6): 321-324.
- 22 Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(10): 1510-1512.
- 23 王富珍, 郑徽, 陈园生, 等. 接种重组乙型肝炎疫苗(酵母)阻断乙型肝炎病毒母婴传播的影响因素分析. *中国计划免疫*, 2007, 13(4): 298-302.
- 24 孙待飞, 陈卫群. 孕晚期 HBIG 阻断 HBV 宫内感染失败的相关因素研究. *中国妇幼保健*, 2010, 25(14): 1923-1925.
- 25 Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gulmezoglu AM, et al. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-2008. *Lancet*, 2010, 375(9713): 490-499.
- 26 Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. *BMC Public Health*, 2011, 11: 502.

(收稿日期: 2012-03-28)

(本文编辑: 孙荣华)

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/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(4): 292-295.