

## · 临床论著 ·

# HBV 感染母亲的血清病毒状态对新生儿 HBV 血清标志物的影响

马小艳 孙继云 蔡皓东

**【摘要】目的** 观察母亲血清HBV标志物(HBVM)及HBV DNA对新生儿静脉血HBVM的影响,探讨新生儿血清HBVM检测的临床意义。**方法** 选择于本院分娩的HBsAg阳性母亲,根据其新生儿出生7个月后HBVM检测,分为HBV感染组和免疫成功组,对两组母亲及其新生儿的血清HBVM、HBV DNA及母婴传播情况进行回顾性分析。**结果** HBV感染组和免疫成功组母亲HBeAg阳性率分别为97.1%和43.7%;HBV DNA阳性率分别为97.1%和16.2%。母亲血清HBV DNA水平越高,新生儿HBV感染率也越高( $\chi^2 = 392.56, P < 0.0001$ )。HBV感染组新生儿出生时血清HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA的阳性率显著高于免疫成功组( $P$ 均 $< 0.0001$ );尤其是HBV DNA,HBV感染组的新生儿出生时HBV DNA 100%为阳性,而410例免疫成功组新生儿仅1例出生时HBV DNA为阳性( $3.67 \times 10^3$ 拷贝/ml)。在免疫成功组的新生儿中,HBsAg阳性率只有11.0%,HBeAg阳性率为34.9%,而免疫成功组和HBV感染组新生儿血清抗-HBc阳性率分别为98.8%和100%,两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.4317, P = 0.663$ )。**结论** HBV母婴阻断失败与母亲HBeAg阳性和HBV DNA水平有关。胎盘对HBV抗原及其抗体有选择的通透性,HBsAg不易透过胎盘,HBeAg可以部分透过胎盘进入胎儿体内,抗-HBe可以自由从母血中透过胎盘。新生儿出生时静脉血HBV DNA阳性和(或)HBsAg、HBeAg同时阳性可以预测新生儿的宫内感染和HBV免疫失败。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型;母婴传播;新生儿;HBV标志物;HBV DNA

**Effects of states of HBV infection in mothers' infected with hepatitis B virus on serum markers of HBV in neonates** MA Xiaoyan, SUN Jiyun, CAI Haodong. Clinic Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CAI Haodong, Email: chddt@163.com

**【Abstract】 Objectives** To investigate the effect of mother's serum HBV markers (HBVM) and HBV DNA on newborn venous blood HBVM, and to discuss the clinical significance of newborn HBVM detection. **Methods** The mothers who delivered at our hospital were divided into HBV-infected group and immune-success group according to the HBVM conditions of 7-month-old newborns. The newborn serum HBVM, HBV DNA and maternal-neonatal transmission situation between the two groups were analyzed, retrospectively. **Results** The HBeAg positive rates of HBV-infected group and immune-success group were 97.1% and 43.7%, respectively. The positive rates of HBV DNA were 97.1% and 16.2%, respectively. And the results also showed that the higher serum HBV DNA level of mothers, the higher HBV infection rate of newborn ( $\chi^2 = 392.56, P < 0.0001$ ). The positive rates of serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe and HBV DNA in HBV-infected group were all higher than those in immune-success group. Specially, all of the newborns in HBV-infected group gave the 100% positive rate of HBV DNA, while there was only 1 positive case in immune-success group and the HBV DNA level was  $3.67 \times 10^3$  copies/ml. Among the immune-success newborns, the positive rates of HBsAg and HBeAg were 11.0% and 34.9%, respectively. The serum anti-HBc positive rates in HBV-infected group and immune-success group were 98.8% and 100%, respectively, with no significant differences ( $\chi^2 = 0.4317, P = 0.663$ ). **Conclusions** Interdiction of maternal-neonatal

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.012

基金项目: 十二五国家重大专项 (No. 2012ZX10004-904)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院检验科 (马小艳、孙继云), 门诊 (蔡皓东)

通讯作者: 蔡皓东, Email: chddt@163.com

transmission (PMTCT) failure is related to HBeAg positive and mother's HBV DNA level. Placenta has selective permeability for HBV antigens and antibodies. It is difficult for HBsAg to pass through placenta. HBeAg could partly across placenta into fetal body. Anti-HBc could across placenta from mother's blood freely. The conditions of venous blood HBV positive and/or HBsAg-HBeAg double positive at birth might have predictive value for intrauterine infection and HBV immune failure of newborns.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Hepatitis B virus markers; Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的高流行区, 20 ~ 40 岁育龄人群中, HBV 感染率为 7.95% ~ 8.63%<sup>[1]</sup>。母婴传播是 HBV 感染的重要途径, 在我国, 母婴传播是乙型肝炎最主要的传播途径, 约 30% ~ 50% 的感染者因母婴传播而感染<sup>[2-3]</sup>。本文旨在观察母亲血清 HBV 标志物 (hepatitis B virus marker, HBVM) 及 HBV DNA 对新生儿静脉血 HBVM 的影响, 探讨 HBV 母婴阻断失败的影响因素及新生儿血清 HBVM 的临床意义。

## 资料与方法

### 一、病例的选择

入选标准: ①母亲 HBsAg 阳性, HBeAg 阳性或阴性; ②产前于本院实验室进行 HBVM 和 HBV DNA 的检查; ③与母亲对应的新生儿出生当日抽取的静脉血检测 HBVM 和 HBV DNA; ④新生儿出生后按照我国《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup> 实施母婴阻断, 完成全程 3 针乙肝疫苗接种, 并在本院实验室进行 HBVM 检测和母婴阻断随访。

排除标准: ①合并 HCV、HIV 感染者; ②母亲检测项目不全或记录不全者; ③新生儿检测项目不全或未完成母婴阻断随访者。

### 二、研究方法

通过医院 HIS 系统按照上述入选和排除标准检索, 2009 年 7 月至 2013 年 2 月在本院生产的 HBV 感染母亲及其新生儿, 经随访确认为母婴阻断失败的病例为 HBV 感染组; 同时选择 2012 年 6 月至 2012 年 12 月在于本院生产, 并经随访确认为未感染 HBV, 母婴阻断免疫成功的连续病例 (免疫成功组) 为对照。对两组母亲及其新生儿的血清 HBVM、HBV DNA 及母婴传播情况进行回顾性分析。

HBV 母婴传播阻断免疫成功或失败的定义

按照《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南 (第 1 版)》<sup>[5]</sup>: 新生儿出生 7 ~ 12 个月检测 HBVM, HBsAg 阴性, 抗-HBs 阳性为免疫成功; HBsAg 阳性, 抗-HBs 阴性, 复查后 HBsAg 仍为阳性, 为阻断失败。

### 三、实验室检查

血清 HBV DNA、HBV 标志物及血生化检查均在本院实验室完成。HBV DNA 采用实时荧光定量 PCR 法 (PCR 扩增试剂为上海科华生物有限公司产品), 最低检测值为 500 拷贝/ml, < 500 拷贝/ml 为阴性。乙型肝炎系列采用雅培 i2000 全自动发光免疫分析仪 (美国雅培公司) 微粒子化学发光法检测, HBsAg < 0.05 IU/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 mIU/ml、HBeAb > 1.0 S/CO、HBcAb < 1.0 S/CO 为阴性。

### 四、统计学处理

采用 Stata 10 统计软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布者用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用方差分析  $t$  检验方法进行处理; 不符合正态分布者用中位数 (最小值, 最大值) 表示, 采用秩和检验方法进行统计处理。计数资料用率描述, 采用 Fisher 精确概率法进行比较。母亲及其对应的新生儿血清 HBV M 相关性检验采用 Spearman 等级相关性检验。母亲血清 HBV DNA 水平与新生儿 HBV 感染的关系用 McNemar 配对卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、母亲和新生儿的人口学特征

共筛选符合入组的 442 例 HBV 感染母亲及其对应的 445 例新生儿 (3 例为双胞胎), 年龄 18 ~ 45 岁, 平均年龄为  $(28.4 \pm 4.5)$  岁; 剖宫产 227 例, 自然分娩 215 例; 男婴 226 例, 女婴 219 例; 胎龄  $(39.0 \pm 1.2)$  周。HBV 感染组母亲 35 例, 其对应的新生儿 35

例;免疫成功组母亲407例,其对应的新生儿410例(3例为双胞胎)。从表1中可以看出,HBV感染组母亲的年龄低于免疫成功组,但HBeAg阳性比率和血清HBV DNA水平均高于免疫成功组。表2结果提示,免疫成功组新生儿胎龄低于HBV感染组,而新生儿性别、体重和身高均无明显差异。两组母亲及其新生儿的人口学特征详见表1~2。

## 二、两组母亲所生新生儿 HBVM 和 HBV DNA 的特征

两组母亲所生新生儿HBV M的特征见表3。HBV感染组新生儿出生时血清HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA的阳性率显著高于免疫成功组( $P$ 均 $< 0.0001$ );尤其是HBV DNA,HBV感染组的新生儿出生时100%为阳性,而410例免疫成功组新生儿仅1例出生时HBV DNA为阳性( $3.67 \times 10^3$  拷贝/ml),其余新生儿血清HBV DNA均 $< 500$  拷贝/ml。但两组新生儿血清抗HBc阳性率无显著性差异( $\chi^2 = 0.4317$ ,  $P = 0.663$ )。完成3针乙肝疫苗后检查,新生儿HBsAg阳性者在57.7%免疫成功;新

生儿HBeAg阳性者80.8%免疫成功;而新生儿HBV DNA阳性者97.2%免疫失败。

## 三、母亲血清 HBVM 对新生儿血清 HBVM 和 HBV DNA 的影响

母亲血清 HBeAg、抗-HBe 和抗 HBc 与其配对的新生儿血清 HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 的相关性见表4,由于HBsAg未进行稀释检测,其定量检测上限为250 IU/ml,故未进行相关性检验。母亲血清HBVM与其配对的新生儿血清HBVM有显著的正相关性,母亲血清中HBeAg、抗-HBe和抗-HBc的S/CO值越高,新生儿血清中相应的值越高,尤其是抗-HBc,母亲与新生儿血清抗HBc的S/CO值几乎相等。

母亲血清HBV DNA水平与新生儿HBV感染的关系见到表5。从表5中可以看出,母亲血清HBV DNA水平越高,新生儿HBV感染率也越高( $\chi^2 = 392.56$ ,  $P < 0.0001$ ),血清HBV DNA $\geq 8 \log_{10}$ 拷贝/ml的母亲50%的新生儿被感染,345例血清HBV DNA $< 6 \log_{10}$ 拷贝/ml的母亲仅有1例新生儿被感染,而此例新

表1 两组母亲的人口学特征

组别	例数	年龄(岁)	HBeAg 阳性 [例(%)]	HBV DNA $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml [例(%)]	剖宫产 [例(%)]
HBV 感染组	35	26.5 $\pm$ 4.4	34 (97.1)	34 (97.1)	19 (54.3)
免疫成功组	407	28.5 $\pm$ 4.5	178 (43.7)	66 (16.2)	208 (51.1)
统计量		$t = 2.5337$	$\chi^2 = 36.8330$	$\chi^2 = 120.5707$	$\chi^2 = 0.1305$
$P$		0.0116	$< 0.0001$	$< 0.0001$	0.427

表2 两组新生儿的人口学特征

组别	例数	胎龄(周)	性别(男/女)	出生体重(g)	身高(cm)
HBV 感染组	35	39.4 $\pm$ 1.1	22/13	3417.1 $\pm$ 461.1	50.1 $\pm$ 0.9
免疫成功组	410	38.9 $\pm$ 1.2	204/206	3411.7 $\pm$ 399.6	50.2 $\pm$ 1.2
统计量		$t = 0.2506$	$\chi^2 = 2.2145$	$t = 0.0764$	$t = 0.1479$
$P$		0.0249	0.0940	0.9391	0.8825

表3 两组母亲所生新生儿 HBVM 的特征 [例(%)]

	例数	HBsAg 阳性 [例(%)]	HBeAg 阳性 [例(%)]	抗-HBe阳性 [例(%)]	抗-HBc阳性 [例(%)]	HBV DNA 阳性 [例(%)]
HBV 感染组	35	33 (94.3)	34 (97.1)	34 (97.1)	35 (100)	35 (100)
免疫成功组	410	45 (11.0)	143 (34.9)	190 (46.3)	405 (98.8)	1 (0.3)
$\chi^2$		154.8270	52.1902	33.2907	0.4317	431.5837
$P$		$< 0.0001$	$< 0.0001$	$< 0.0001$	0.6630	$< 0.0001$

表4 445例母亲血清 HBVM 对新生儿血清 HBVM 和 HBV DNA (S/CO,  $\bar{x} \pm s$ )

	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc
母亲血清	509.6 $\pm$ 705.4	16.7 $\pm$ 22.2	11.3 $\pm$ 3.0
新生儿血清	62.9 $\pm$ 179.9	3.1 $\pm$ 5.9	11.1 $\pm$ 2.7
相关系数	0.8230	0.9398	0.6869
$P$	$< 0.0001$	$< 0.0001$	$< 0.0001$

表5 母亲血清 HBV DNA 与新生儿 HBV 感染的相关性 (例)

母亲血清 HBV DNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml)	新生儿		合计
	感染 HBV	未感染 HBV	
$\geq 8$	4	4	8
$\geq 7 \sim < 8$	21	35	56
$\geq 6 \sim < 7$	9	27	36
$< 6$	1	344	345
合计	35	410	445



生儿的母亲在孕早期实施了羊膜腔穿刺。

## 讨 论

母婴传播是HBV感染的重要途径。以往对HBV母婴传播的影响因素已有了较多的研究,但有关母亲HBVM对新生儿HBVM影响及新生儿HBVM临床意义的系统研究较少。

本研究与以往相似,HBV感染的母亲新生儿母婴阻断失败与母亲HBeAg阳性和HBV DNA水平有关<sup>[6-7]</sup>。在亚洲,e抗原血清学转换的中位数年龄为35岁<sup>[8]</sup>,年龄越小,HBV DNA水平越高<sup>[9]</sup>,因此,HBV感染组母亲的年龄低于免疫成功组。

本研究显示,免疫成功组新生儿胎龄低于HBV感染组。这可能与超过预产期的母亲胎盘老化,滋养层和绒毛毛细血管内皮细胞的变形,胎盘屏障下降,以致母血中的HBV容易透过胎盘有关<sup>[10]</sup>。因此,尽管分娩方式对新生儿HBV免疫失败无明显影响,但超过预产期的母亲应尽早根据宫颈条件行引产,尽量避免过期妊娠,以减少宫内感染机会。

本研究显示,HBV感染组新生儿出生时血清HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA的阳性率显著高于免疫成功组( $P < 0.0001$ );尤其是HBV DNA,HBV感染组的新生儿出生时100%为阳性,而410例免疫成功组新生儿仅1例出生时HBV DNA为阳性( $3.67 \times 10^3$ 拷贝/ml)。在HBV感染组新生儿中,94.3%出生时血清内即可以检测到HBsAg、HBeAg和HBV DNA。因此,新生儿出生时HBV DNA阳性和(或)HBsAg、HBeAg同时阳性可以预测新生儿的宫内感染和HBV免疫失败。

在本研究中,母亲血清HBVM与其配对的新生儿血清HBVM呈显著正相关,母亲血清中HBeAg、抗-HBe和抗-HBc的S/CO值越高,新生儿血清中相应的值越高,尤其是抗-HBc,母亲与新生儿血清抗-HBc的S/CO值几乎相等。在免疫成功组的新生儿中,HBsAg阳性率只有11.0%,HBeAg阳性率为34.9%,而免疫成功组和HBV感染组新生儿血清抗-HBc阳性率分别为98.8%和100%,两组差异无显著统计学意义( $P = 0.663$ )。本研究与Milich等<sup>[11]</sup>和张瑾等<sup>[12]</sup>研究相似,说明胎盘对HBV抗原及其抗体有选择的通透性,HBsAg不易透过胎盘,HBeAg可以部分透过胎盘进入胎儿体内。这是因为HBeAg分子量小,容易通过胎盘。因此,当母亲HBeAg阳性时,母血中HBeAg容易在妊娠及分娩过

程中通过胎盘进入胎儿体内,导致新生儿出生后外周血HBeAg血症,但新生儿外周血HBeAg阳性并不意味着新生儿HBV感染,其中80.8%HBeAg消失,母婴阻断成功<sup>[13]</sup>。而两组母亲的新生儿抗-HBc阳性率均很高(98.8%和100%),且母血中抗-HBc几乎与新生儿血中抗-HBc检测值相等,提示抗-HBc可以自由从母血中透过胎盘。新生儿抗-HBc阳性与HBV宫内感染无关,甚至有人认为母传的抗-HBc对婴儿具有一定的保护作用<sup>[14]</sup>。

综上所述,本研究进一步证实了HBV母婴阻断失败与母亲HBeAg阳性和HBV DNA水平有关。胎盘对HBV抗原及其抗体有选择的通透性,HBsAg不易透过胎盘,HBeAg可以部分透过胎盘进入胎儿体内,抗-HBc可以自由从母血中透过胎盘。新生儿出生时静脉血HBV DNA阳性和(或)HBsAg、HBeAg同时阳性可以预测新生儿的宫内感染和HBV免疫失败。

## 参 考 文 献

- 1 梁晓峰. 我国病毒性肝炎流行特征及对策[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(6):561-564.
- 2 Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus[J]. J Infect Dis,1978,138(5):668-671.
- 3 Alvarez-Munoz MT, Vazquez-Rosales JG, Torres-Lopez FJ, et al. Infection of pregnant women with hepatitis B and C viruses and risks for vertical transmission[J]. Arch Med Res,1997,28(3):415-419.
- 4 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)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- 5 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版)[J]. 中华妇产科杂志,2013,48(2):151-154.
- 6 Wang Z, Zhang J, Yang H, et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies[J]. J Med Virol,2003,71(3):360-366.
- 7 王建设,朱启镕. HBsAg阳性母亲的婴儿接种乙肝疫苗后慢性HBV感染相关因素探讨[J]. 临床儿科杂志,2001,19(3):134-136.
- 8 ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248, July 1998 (replaces No. 174, November 1992). American College of Obstetricians and Gynecologists[J]. Int J Gynaecol Obstet,1998,63(2):195-202.
- 9 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age[J]. Hepatol Int,2009(3 Suppl 1):24-31.
- 10 Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study[J]. J Med Virol,2002,67(1):20-26.
- 11 Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1990,87(17):6599-603.
- 12 张瑾,侯金林,国泽延,等. 胎盘对e抗原的选择性通过[J]. 中华传染病杂志,2004,22(3):197-199.
- 13 Selton D, Andre M, May T, et al. Hepatitis B e antigen positive mother hepatitis B e antigen long persistence in her non-infected baby[J]. Acta Paediatr,2007,96(2):314-316.
- 14 Chang MH, Hsu HY, Huang LM, et al. The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. J Hepatol,1996,24(6):674-649.

(收稿日期:2013-11-02)

(本文编辑:孙荣华)