

# 乙型肝炎病毒母婴传播婴儿11例感染因素分析

汪雪玲<sup>1</sup> 万钢<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析11例婴儿发生HBV母婴传播的原因和时间,为采取措施进一步降低HBV母婴传播提供临床依据。**方法** 对2010年12月至2012年6月首都医科大学附属北京地坛医院收治的409慢性HBV感染母亲分娩的409例婴儿随访观察,所有婴儿均在出生后2 h内、15~30 d各注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)200 IU,并按0-1-6方案接种重组酵母乙肝疫苗10  $\mu$ g。采用微粒子化学发光法(CMIA)、荧光定量聚合酶链反应技术检测婴儿出生时外周静脉血的血清学标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、HBeAb、HBcAb)和HBV DNA,并于婴儿1个月、7个月~3岁随访。409例慢性HBV感染母亲按照血清HBV DNA水平高低分为3组,分别为HBV DNA阴性组147例患者( $< 5 \times 10^2$  拷贝/ml)、低病毒含量组124例患者( $\geq 5 \times 10^2 \sim < 1.00 \times 10^6$  拷贝/ml)、高病毒含量组138例患者( $\geq 1.00 \times 10^6$  拷贝/ml)。多因素Logistic回归分析喂养方式、分娩方式、母亲血清HBV DNA和HBV eAg水平对母婴传播的影响。**结果** 发生母婴传播的11例婴儿中,45.45% (5/11) 婴儿从出生至1月龄HBsAg、HBV DNA持续阳性,1月龄时HBsAg均 $> 250$  IU/ml、HBV DNA均 $> 1.00 \times 10^6$  拷贝/ml,免疫失败,全部进展为慢性感染,分析为宫内感染;54.55% (6/11) 婴儿出生时至1个月龄无明确感染,抗-HBs均阳转,但在7月龄时5例婴儿、12月龄时1例婴儿发生HBsAg、HBV DNA阳转,分析为产后感染。HBV DNA阴性组、低病毒载量组和高病毒载量组婴儿感染率分别为0、0.81% (1/124) 和7.25% (10/138),高病毒载量组较低病毒载量组婴儿感染风险高8.98倍( $P = 0.01$ )。多因素Logistic回归分析显示母亲血清HBV DNA水平是影响母婴传播的独立危险因素(95%CI: 1.28~6.39、 $P = 0.01$ )。**结论** 婴儿出生后经严格主-被动联合免疫,血清高病毒载量母亲分娩婴儿仍有HBV母婴传播风险,母婴传播的原因除宫内感染外,产后感染亦是母婴传播的重要因素,特别在被动免疫消失,主动免疫尚未产生时,婴儿存在较大母婴传播风险。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型;母婴传播;乙肝免疫球蛋白;生物学标记

**Analysis of 11 infants infected through mother-to-child transmission of hepatitis B virus** Wang Xueling<sup>1</sup>, Wan Gang<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Obstetrics, <sup>2</sup>Medical-Record Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wang Xueling, Email: 1191692896@qq.com

**【Abstract】Objective** To investigate the causes of HBV transmission in 11 infants, and to provide clinical evidence for further HBV reduction through mother-to-child transmission. **Methods** Total of 409 infants given birth by HBV positive mothers had been observed and tracked in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from December 2010 to June 2012. All the infants were given HBV immunoglobulin (HBIG) 200 IU 2 hours after birth and 15 to 30 days after birth. Meanwhile, routine HBV vaccination (recombinant yeast hepatitis B vaccine 10  $\mu$ g, 0-1-6 Scheme) was given to each infant. HBV serum markers and HBV DNA were tested at birth and followed up at 1st month, 7th month until 3 years old after birth. The 409 infants were divided into three groups according to the HBV levels of their mothers: HBV negative group ( $< 5 \times 10^2$  copies/ml, 147 cases), HBV DNA low level group ( $\geq 5 \times 10^2 - < 1 \times 10^6$  copies/ml, 124 cases) and HBV DNA high level group ( $\geq 1 \times 10^6$  copies/ml, 138 cases). The feeding method, delivery mode, mother serum HBV DNA and HBeAg level were evaluated for the impact of mother-to-child transmission by Logistic regression analysis. **Results**

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.016

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院科研基金 (No. YN2011-01)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院产科<sup>1</sup>、病案室<sup>2</sup>

通信作者: 汪雪玲, Email: 1191692896@qq.com

There were 5 HBV positive infants who got positive HBV results from the first test (one month after birth), and kept positive in the subsequent follow-up. HBV DNA levels were higher than  $1 \times 10^6$  copies/ml. The transmission was considered to be intrauterine infection. The other 6 infants got HBV negative results one month after birth, and HBsAb turned to be positive. But during the follow-up, 5 cases turned to be HBV positive at the 7th month after birth and one case turned positive at the 12th month after birth. The infection time implied postpartum infection. The mother-to-child transmission rates were 0, 0.81 % (1/124) and 7.25% (10/138) in HBV DNA negative group, HBV DNA low level group and HBV DNA high level group, respectively. The relative risk of HBV transmission was 8.98 times in high HBV DNA group compared with low HBV DNA group ( $P = 0.01$ ). The result of Logistic regression analysis showed that HBV DNA level of mothers was the independent risk factor for mother-to-child transmission (95%CI: 1.28-6.39,  $P = 0.01$ ). **Conclusions** Through strict active-passive combined immunization of HBV, there were still risks for HBV transmission from mother to child. Besides intrauterine infection, postpartum infection was also an important reason. Especially when the passive HBsAb disappeared, meanwhile the vaccine have not establish the effective immunity, the infants were still under the risk of HBV transmission.

**【Key words】** Hepatitis virus; Hepatitis B; Mother-to-child transmission; HBV immunoglobulin; Biological marker

母婴传播是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的主要传播途径, 尽管目前实施的主、被动联合免疫已使母婴传播几率明显降低, 但仍有 5%~10% 婴幼儿免疫失败, 因垂直传播而感染<sup>[1-2]</sup>。在首都医科大学附属北京地坛医院一项前瞻性研究中, 以 409 例慢性 HBV 感染母亲及分娩婴儿为研究对象, 所有婴儿出生后均严格完成推荐的免疫治疗方案, 仍观察到 11 例 (2.69%) (95%CI: 1.12%~4.26%) 婴儿发生 HBV 母婴垂直传播<sup>[3]</sup>。进一步分析这 11 例婴儿发生母婴传播的影响因素和时间, 探讨如何采取措施, 为最终实现完全母婴阻断提供临床依据, 现报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象和随访情况

2010 年 12 月至 2012 年 6 月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的 409 例慢性 HBV 感染母亲分娩的 409 例婴儿, 按照母亲血清 HBV DNA 水平高低分为 3 组, 即 HBV DNA 阴性组患者 147 例 ( $< 5 \times 10^2$  拷贝/ml)、低病毒含量组患者 124 例 ( $\geq 5 \times 10^2 \sim < 1.00 \times 10^6$  拷贝/ml)、高病毒含量组患者 138 例 ( $\geq 1.00 \times 10^6$  拷贝/ml), 各组母亲孕期均未行抗病毒治疗, 母乳喂养与人工喂养分别占 48.66% 和 51.34%。婴儿出生后 2 h 内、15~30 d 各注射乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 200 IU, 并按 0-1-6 方案接种重组酵母乙肝疫苗 10  $\mu$ g, 全程免疫完成后婴

儿抗-HBs 无应答 (抗-HBs  $< 10.00$  mIU/ml) 和低应答 (抗-HBs  $< 100.00$  mIU/ml) 给予乙肝疫苗加强免疫。

检测婴儿出生时、1 月龄时 HBV 血清学标志物 (hepatitis B virus maker, HBV M) 和 HBV DNA, 并在 7 个月~3 岁时随访, 血标本立即送检。对其中 4 例 3 月~12 月龄 HBsAg 和 HBV DNA 阳转但低病毒载量 (HBsAg: 0.34~84.05 IU/ml, HBV DNA:  $10^3 \sim 10^4$  拷贝/ml) 的婴儿再次进行免疫阻断和个体化随访, 随访 6~10 次/例。再次免疫阻断方法: 检测结果后 1~2 d 注射 HBIG 200 IU, 以 15~30 d 为随访间隔, 其中 3 例 HBsAg/HBV DNA 低于检测下限后, 再次接种乙肝疫苗 10  $\mu$ g 至出现强应答。

入选标准: 婴儿母亲为慢性 HBV 感染者, 孕期肝功正常或轻度异常、孕期均未服用抗病毒药, 自愿选择母乳喂养或人工喂养; 婴儿为出生时和 1 月龄进行了 HBV M 和 HBV DNA 血清学检测, 并在 7 月龄~2 岁进行至少一次随访; 排除标准: 未进行后期随访的婴儿排除。

### 二、检测指标和结果判定

检测婴儿外周静脉血 HBV M 和 HBV DNA, 当 HBV DNA 与 HBV M 结果不一致时对原标本复测。3 针乙肝疫苗完成后抗-HBs  $< 10$  mIU/ml 为无应答, 抗-HBs 10~100 mIU/ml 为低应答, 抗-HBs  $> 100$  mIU/ml 为高应答。

### 三、宫内感染诊断标准

新生儿出生时 HBsAg 阳性和 (或) HBV DNA  $> 5 \times 10^2$  拷贝/ml, 并且持续阳性至 1 月龄为宫内感

染,持续至7个月~1岁HBsAg阳性和(或)HBV DNA  $> 5 \times 10^2$  拷贝/ml,判断为宫内感染免疫失败<sup>[4]</sup>。

#### 四、检测试剂及仪器设备

HBV M采用美国雅培微粒子化学发光法(chemiluminiminescence microparticle immune assay, CMIA)定量检测(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、HBeAb、HBcAb),应用i2000免疫发光分析仪。HBV DNA检测应用上海复星公司的FQ-PCR试剂盒,采用罗氏Light Cycler 480 PCR仪。HBV DNA最低检测下限 $< 5 \times 10^2$  拷贝/ml,HBV DNA测定范围为 $5 \times 10^2 \sim 10^8$  拷贝/ml;HBsAg  $< 0.05$  IU/ml(检测上限 $> 250$  IU/ml)、抗-HBs  $< 10.00$  mIU/ml(检测上限为1 000 mIU/ml)、HBeAg 1.00 S/CO、HBeAb  $> 1.00$  S/CO和HBcAb  $< 1.00$  S/CO判断为阴性。

#### 五、统计学处理

采用EpiData 3.2软件建立数据库,运用SAS 9.1进行统计分析,计数资料采用频数和率进行统计描述,组间比较采用卡方检测,两组相对危险度以RR表示,多因素Logistic回归分析喂养方式、分娩方式、母亲血清HBV DNA和HBeAg对母婴传播的影响,采用OR和95%CI进行表达,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、母婴传播的影响因素

本研究入组对象HBV母婴传播率为2.69%(11/409)(95%CI: 1.12%~4.26%)。多因素Logistic回归分析喂养方式、分娩方式、母亲血清HBV DNA和HBeAg水平对母婴传播的影响,结果显示母亲血清HBV DNA载量是影响母婴传播的独立危险因素( $P=0.01$ ),详见表1。

发生HBV母婴传播的11例婴儿,其母亲血清均为HBeAg(+),HBV DNA  $> 10^5$  拷贝/ml。HBV DNA阴性组、低病毒载量组和高病毒载量组婴儿感染率分别为0%、0.81%(1/124)和7.25%(10/138),高病毒载量组比低病毒载量组婴儿感染风险高8.98倍( $P=0.01$ )。5例宫内感染的婴儿,4例母亲HBV DNA载量为 $10^7$  拷贝/ml、1例HBV DNA载量为 $10^6$  拷贝/ml,6例排除宫内感染发生母婴传播的婴儿母亲,其中4例HBV DNA载量为

$10^7$  拷贝/ml,另外2例母亲HBV DNA载量为分别为 $10^6$  拷贝/ml和 $10^5$  拷贝/ml。

### 二、11例婴儿的母婴传播分析

1. 免疫失败: 宫内感染占45.45%(5/11),全部免疫失败而呈慢性感染;排除宫内感染后发生母婴传播的婴儿占54.55%(6/11),50%(3/6)免疫失败而呈慢性感染,50%(3/6)经再次免疫加强后免疫有效。

2. 11例婴儿血清学HBV M和HBV DNA模式: 8例免疫失败婴儿均为: HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), HBV DNA均大于 $1 \times 10^6$  拷贝/ml,表现为免疫耐受期改变;排除宫内感染后发生母婴传播婴儿有3例出现HBsAg/HBeAg转换,HBV DNA低于检测下限,最终抗-HBs(+), HBeAb(+), HbcAb(+), HBV DNA(-)。

### 三、409例婴儿的HBV血清学标志物动态变化

根据婴儿出生时至1月龄HBV M和HBV DNA血清学动态变化的显著不同及婴儿随访结果是否发生了乙肝病毒母婴传播进行分组: 即宫内感染组、产后感染组和未发生母婴传播组,其中宫内感染组和产后感染组婴儿从出生时至1月龄HBV M、HBV DNA动态变化显著不同。

1. 宫内感染组患儿5例免疫阻断完全无效,其中3例出生时HBsAg、HBV DNA即为高载量(HBsAg  $> 250$  IU/ml, HBV DNA  $> 1 \times 10^6$  拷贝/ml),另外2例患儿出生时HBsAg、HBV DNA低病毒载量(HBsAg为5.25 IU/ml和4.07 IU/ml, HBV DNA载量均为 $10^3$  拷贝/ml),至1月龄时HBsAg、HBV DNA迅速上升至高载量(HBsAg  $> 250$  IU/ml, HBV DNA  $> 1 \times 10^6$  拷贝/ml),抗-HBs持续阴性,随访至7个月~1岁全部免疫失败。

2. 产后感染组6例婴儿1月龄时均免疫有效,抗HBs均阳转,5例患儿HBsAg(-)、HBV DNA(-)、1例患儿HBsAg、HBV DNA弱阳性(0.21 IU/ml、 $8.70 \times 10^2$  拷贝/ml)。在7月龄时有5例、12月龄时有1例婴儿出现HBsAg和HBV DNA阳转, HBeAg、HbcAb数值较出生不降反升或由阴转阳。其中2例患儿7月龄检测时已处于免疫耐受期,明确免疫失败,另外4例患儿(3例7月龄、1例12月龄)偶然检测到血清HBsAg、HBV DNA阳转但呈低载量(HBsAg分别为84.05 IU/ml、22.78 IU/ml、12.13 IU/ml、6.43 IU/ml, HBV DNA:  $10^3 \sim 10^4$  拷贝/ml),经注射HBIG 200 IU



再次免疫阻断, 其中3例患儿再次阻断1~2月后发生HBsAg/HBeAg血清学转换, HBV DNA低于检测下限, 后经乙肝疫苗10  $\mu$ g 2剂加强, 均出现强应答, 经个体化多次随访, HBsAg/HBV DNA持续(一), 另1例患儿3周后随访免疫失败, HBV M和HBV DNA动态变化完全一致。

3. 未发生母婴传播组398例婴儿均未观察到HBsAg和HBV DNA阳转, 抗-HBs阳性, 并且出生时母源性HBeAg(+)和(或)HBeAb(+)、HBcAb(+)婴儿, 在1月龄、7月龄~2岁时母源性阳性指标较出生时不断下降、陆续转阴过程中。

4. 产后感染组中仅1例婴儿1月龄时HBsAg(+), HBV DNA(+)弱阳性, 于3+月龄、7+月龄两次HBsAg、HBV DNA阳转, 抗-HBs阴转, 经增加两次注射HBIG免疫阻断, 第一次免疫有效, 第两次失败, 其动态变化详见表2, 因此例婴儿最终随访结果为慢性感染, 故未进行统计学分析。

## 讨 论

本研究中HBV M检测采用CMIA法, 这是近年发展起来的一种比较新的抗原抗体检测技术, 不仅使HBV血清学的量化上了一个新台阶, 并且具有灵敏度和特异度高、重复性好以及污染低等优点, 结合HBV DNA检测结果共同分析, 可提高诊断的

准确性<sup>[5]</sup>。

宫内感染被认为是母婴垂直传播的重要途径之一, 是造成免疫预防失败的主要原因<sup>[6]</sup>。本研究中宫内感染婴儿占全部母婴传播婴儿的45.45%(5/11), 并且100%免疫失败。近年研究提示, 出生时和1月龄婴儿血清学HBV M、HBV DNA是诊断宫内感染的关键指标<sup>[4]</sup>。

本研究中的婴儿检测出生时和1月龄的HBV血清学指标, 出生时至1月龄婴儿血清学HBV M与HBV DNA的动态变化, 宫内感染婴儿与排除宫内感染后发生母婴传播的婴儿之间有显著差异。婴儿出生后经严格的主、被动联合免疫, 宫内感染婴儿显示免疫阻断无效, 感染性指标(HBsAg、HBV DNA、HBeAg)持续阳性并且数值继续升高, 抗-HBs持续阴性。随访至1月龄时, 宫内感染婴儿血清学指标无一例外全部表现为HBsAg、HBeAg阳性高表达, HBV DNA  $> 1 \times 10^6$  拷贝/ml, 抗-HBs阴性。婴儿血清学的变化过程正如HBV感染的最初阶段, 因机体免疫器官未完全成熟, 处于免疫耐受阶段, 病毒在肝细胞内复制活跃, HBsAg、HBeAg和HBV DNA大量进入外周血中<sup>[7]</sup>。在一项1 355例HBsAg阳性母亲分娩婴儿的研究中, 观察到21例婴儿HBV感染, 研究认为感染婴儿均为宫内感染, 然而临床实际中仅检测婴儿0、7、12月龄外周血HBV血清学标志物和HBV DNA载量, 并未在1月龄时对婴儿进行随访, 因此得出感染婴儿均为宫内感染的结论, 缺乏血清学动态变化的关键指标<sup>[8]</sup>, 扩大了宫内感染的范围, 混淆了婴儿感染的真正原因。

近年对HBV DNA高病毒载量母亲进行孕期抗病毒治疗, 在阻断HBV宫内感染方面取得突破。一项纳入了11个临床研究、共计2 000多人(LDT

表1 影响母婴传播的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR值	P值	95%CI
分娩方式	0.82	0.760	0.24~2.86
喂养方式	1.27	0.693	0.38~4.24
Log (HBV DNA)	2.86	0.010	1.28~6.39
Log (HBeAg)	7.47	0.091	0.73~76.65

表2 产后感染组中1例婴儿血清HBV M和HBV DNA动态变化

月龄	HBsAg (IU/ml)	抗-HBs (mIU/ml)	HBeAg (S/CO)	HBeAb (S/CO)	HBcAb (S/CO)	HBV DNA (拷贝/ml)	注射HBIG
出生时	1.36	1.42	61.34	6.59	9.52	$< 5 \times 10^2$	200 IU
1	0.21	32.07	8.71	2.19	9.82	$8.70 \times 10^2$	200 IU
3+	0.34	5.33	1.40	1.82	11.12	$1.10 \times 10^3$	200 IU
4+	0.00	96.93	0.68	1.60	10.61	$< 5 \times 10^2$	—
7	84.05	1.78	62.57	4.78	9.02	$8.59 \times 10^4$	200 IU
8	$> 250$	0.56	1255.41	43.61	8.09	$0.97 \times 10^6$	—
9	$> 250$	0.10	1763.27	46.74	4.99	$0.97 \times 10^6$	—

注 HBsAg  $< 0.05$  IU/ml、抗-HBs  $< 10.00$  mIU/ml、HBeAg  $< 1.00$  S/CO、HBeAb  $> 1.00$  S/CO和HBcAb  $< 1.00$  S/CO  $< 5 \times 10^2$  拷贝/ml判断为阴性, “—”表示未注射乙肝免疫球蛋白

组926例, LAM组425例, 对照组1 056例)的Meta分析显示, 孕前抗病毒治疗可高效阻断宫内感染, 对孕妇和胎儿尚未出现不良影响的报道<sup>[9]</sup>。而一项孕妇全程服用替比夫定进行抗病毒治疗的研究中也未发现对母婴产生明显的不良影响<sup>[10]</sup>。

本研究中54.55% (6/11) 婴儿可明确排除宫内感染, 但随后出现HBV母婴传播, 从感染时间分析在被动免疫消失、主动免疫未产生时的可能性大。分析如下: ①6例婴儿均无明确出生感染证据, 1月龄时抗-HBs均阳转, 仅1例HBsAg和HBV DNA呈双阳性, 但均为低数值, 需继续随访。②所有婴儿出生后15~30 d注射第2针HBIG和乙肝疫苗, 免疫球蛋白再注射1次, 抗-HBs至少可维持42~63 d, 第2针乙肝疫苗注射后约1周, 抗-HBs可阳转<sup>[11]</sup>。有研究提出HBV感染的潜伏期约2个月<sup>[12]</sup>。对于成人来说在感染HBV最早1~2周, 最迟11~12周血清HBsAg可阳转<sup>[13]</sup>。从HBV感染的潜伏期和两次主、被动联合免疫所提供的免疫保护时间来看, 产时HBV感染可基本阻断。国内外不少研究均提示, 分娩方式不影响HBV的母婴传播<sup>[14-15]</sup>, 正是产时感染被有效阻断的结果。本研究中婴儿于出生时和1月龄各注射HBIG 200 IU, 可提供有效的免疫保护。③在7月龄时, 即3针乙肝疫苗完成后1个月, 有5例婴儿检测到HBsAg和HBV DNA阳转、抗-HBs阴转。其中3例显示HBsAg和HBV DNA阳转但均为低载量, 包括在3月龄以上增加随访1次的婴儿也出现相同情况。因HBV感染两周时HBsAg即可呈阳性<sup>[13]</sup>, 低水平数值提示HBV感染为最初阶段。另外1例婴儿7月龄已免疫成功, 抗-HBs为126.86 mIU/ml, 但在12月龄同样出现HBsAg和HBV DNA阳转但载量较低。④这4例婴儿经再次免疫阻断和个体化随访, 其中3例出现HBsAg、HBeAg血清学转换, HBV DNA低于检测下限, 动态随访血清学HBV M为感染恢复期或既往HBV感染模式<sup>[16]</sup>。推测HBsAg和HBV DNA阳转但载量较低, 也就是在HBV感染最初阶段, 有再次阻断机会, 提示免疫保护不足和加强随访监测的重要性。在自限性病程中HBsAg发生血清学转换过程较长, HBeAg最早消失, 随之HBsAg在12~16周内阴转, 而抗-HBs可在HBsAg消失前后或其后1~2个月出现<sup>[12]</sup>。因血液病毒载量较低仅持续较短时间, 临床上很少被检出。但近年一些研究均提示HBsAg、HBV DNA阳性但载量较低在婴儿出生至1

月龄的由阳性转为低于检测下限较常见<sup>[17-18]</sup>, 本研究对婴儿随访中也观察到相同的情况, 仅数值大小有所差异。因此, 分析排除宫内感染而发生母婴传播的婴儿感染原因是产后感染。鞠丽丽等<sup>[4]</sup>研究中也观察到1例婴儿感染, 为母婴间水平传播的可能性大。

慢性HBV感染母亲感染状态不同, 血清中HBV DNA载量存在巨大差异, 但我国对HBsAg阳性的母亲分娩婴儿采用相同的免疫方案。国内一些研究显示免疫失败婴儿的母亲均为HBeAg阳性、HBV DNA  $> 1 \times 10^6$  拷贝/ml<sup>[6, 19]</sup>。本研究提示母亲血清HBV DNA载量是影响母婴传播的独立危险因素, 当母亲血清HBV DNA  $> 1 \times 10^6$  拷贝/ml, 且HBeAg高表达 (平均1 217.65 S/CO) 时, 所分娩婴儿也是产后母婴传播的高危儿。6例婴儿中有5例母婴传播发生在7月龄, 其中4例患儿出生后采用人工喂养, 2例患儿采用母乳喂养, 母婴传播考虑为生活密切接触所致的水平传播, 提示目前的免疫方案对高危儿不能提供足够的免疫保护, 在被动免疫消失、主动免疫尚未有效产生时可能存在较大的母婴传播风险。有报道4例婴儿1月龄时抗-HBs均阳转, HBsAg、HBV DNA均为阴性, HBeAg明显下降, 7月龄时HBsAg、HBeAg双阳性、HBV DNA高载量, 认为是迟发表现的宫内感染<sup>[20]</sup>, 其血清学动态变化过程与本研究产后感染组中5例婴儿的变化过程相同。王建设等<sup>[21]</sup>对婴儿的长期随访研究中表明, 即使免疫成功, 仍有婴儿随后出现感染, 且感染可持续至5岁。有研究发现, HBsAg、HBeAg双阳性母亲所生高危儿2岁时突破感染率高达16.76%<sup>[22]</sup>。故对高危儿, 有必要采用更加优化的免疫治疗方案, 且乙肝疫苗完成后还需对婴儿随访和免疫加强, 才能进一步降低产后感染的发生率。

疫苗保护效果与剂量呈正相关<sup>[12, 23-24]</sup>。骆抗先等<sup>[12]</sup>提出母亲HBsAg (+) 婴儿的免疫属于暴露后预防, 建议按0-1-2-6的接种间期, 并加大剂量。3针乙肝疫苗完成后婴儿抗-HBs达到高峰, 随后出现下降, 抗-HBs  $> 100 \sim 1\,000$  mIU/ml者下降高峰在12月龄, 抗-HBs  $> 1\,000$  mIU/ml者下降高峰在24月龄<sup>[25]</sup>。而抗-HBs下降趋势与王建设等<sup>[21]</sup>研究中产后感染的趋势一致。

因此, 依据近年国内外研究中婴儿免疫失败的现状、婴儿免疫应答和抗-HBs下降的特点来看,

针对孕期未进行抗病毒治疗,且HBV DNA  $> 1 \times 10^6$ 拷贝/ml、HBeAg高表达母亲所分娩的婴儿,有必要采用更加优化的免疫方案,并进行个体化随访和免疫保护,有利于实现完全的母婴阻断目标。

综上,分析婴儿发生母婴传播的原因是为了找到关键的母婴传播时间靶点。本研究提示母亲血清HBV DNA  $> 1 \times 10^6$ 拷贝/ml时,婴儿出生后1年是母婴传播的最危险时期。免疫失败的重要原因除宫内感染外,产后感染也是母婴传播的重要原因,特别在被动免疫消失主动免疫尚未产生时婴儿感染风险大。但本研究随访时间短,收集母婴传播婴儿例数少,尚有待进一步研究的证实。

### 参 考 文 献

- [1] 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[J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(2): e82-e88.
- [2] 周乙华, 胡娅莉. 我国预防乙型肝炎病毒母婴传播的成就和挑战[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(1): 15-18.
- [3] 汪雪玲, 李春梅, 刘敏, 等. 不同喂养方式对乙型肝炎病毒母婴传播的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(8): 616-620.
- [4] 鞠丽丽, 余敏敏, 季莹, 等. 乙型肝炎病毒宫内感染免疫失败机制的探讨[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(8): 625-628.
- [5] 刘志勇, 王娜, 刘浩, 等. 乙肝血清学标志物定量检测与HBV DNA定量检测结果的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(2): 233-235.
- [6] 赵燕青, 邸凤林, 钟彦伟. 乙型肝炎病毒宫内感染发生机制研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015, 9(8): 133-136.
- [7] Chang MH. Hepatitis B virus infection[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2007, 12(3): 160-167.
- [8] 周瑾, 尹玉竹, 吴玲玲, 等. HBsAg阳性的1 355名孕妇乙型肝炎病毒母婴传播的随访调查[J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(6): 343-348.
- [9] 王丽, 张艳琼, 王宇明, 等. 替比夫定与拉米夫定阻断中国HBV母婴传播效应及安全性Meta分析[J]. *传染病信息*, 2015(4): 217-222.
- [10] 胡玉红, 易为, 刘敏, 等. 慢性乙型肝炎妇女全孕期应用替比夫定的安全性研究[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(5): 285-288.
- [11] 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(第一版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(2): 151-154.
- [12] 骆抗先, 陈金军, 李平编. 乙型肝炎基础和临床[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 205, 355.
- [13] 杨绍基, 任红主编. 传染病学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 25, 39.
- [14] Hu Y, Chen J, Wen J, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *BMC Pregnancy Childb*, 2013, 13: 119.
- [15] Zhou MF, Liu M, Wei YI, et al. Effect of delivery modes on blocking mother-to-child transmission of HBV in HBV-infected mothers with high viral load[J]. *Infect Dis Informat*, 2016, 29(2): 85-88.
- [16] 李金明, 张瑞. 常用乙型病毒性肝炎血清学标志物检测结果报告解释及临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(4): 296-300.
- [17] 江红秀, 韩国荣, 王翠敏, 等. 乙型肝炎病毒e抗原阳性母亲所生婴儿联合免疫接种后乙型肝炎病毒血清学标志物的动态变化[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(11): 818-822.
- [18] 张薇莉, 赵隼. 乙型肝炎病毒感染孕妇的新生儿血清乙肝病毒标志物动态变化分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2014, 25(6): 499-504.
- [19] Zhang L, Gui X, Fan J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(2): 182-186.
- [20] 白淑芬, 李萍, 陈庚, 等. 迟发表现的乙型肝炎病毒宫内感染免疫失败临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(6): 623-624.
- [21] 王建设, 朱启铭. 乙型肝炎表面抗原阳性母亲的婴儿乙型肝炎疫苗单独及与乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫后的长期随访研究[J]. *中国计划免疫* 2001, 7(2): 96-99.
- [22] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and Universal immunization to prevent mother-to-child transmission of HBV[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 773-781.
- [23] 周冷潇, 韩涛. HBV和HCV母婴传播阻断的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(6): 1207-1211.
- [24] 汪海燕, 张国良, 杨桂林, 等. 《2017年世界卫生组织乙型肝炎疫苗使用指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(11): 2058-2061.
- [25] 庞琳, 曾慧慧, 何明. HBsAg阳性母亲所生婴儿的母婴阻断及全程接种乙型肝炎疫苗后免疫应答状态[J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(7): 422-425.

(收稿日期: 2017-06-10)

(本文编辑: 孙荣华)

汪雪玲, 万钢. 乙型肝炎病毒母婴传播婴儿11例感染因素分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(3): 282-287.