

## 论著

文章编号:1000-5404(2012)11-1090-03

### 乙型肝炎病毒母婴传播风险因素评估

李利<sup>1</sup>, 李俊男<sup>1</sup>, 曾毅<sup>1</sup>, 吴全新<sup>2</sup>, 梁志清<sup>1</sup> (400038 重庆, 第三军医大学西南医院: 妇产科<sup>1</sup>, 全军感染病研究所<sup>2</sup>)

**[摘要]** 目的 研究乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)母婴传播的风险因素, 并对其相关评估。方法 回顾性研究 2007-2011 年 163 例乙肝表面抗原(HBsAg)阳性孕妇分娩时的孕周、分娩方式、静脉血 HBV DNA 水平、喂养方式与 HBV 母婴传播的关系。结果 在常规预防接种后 HBV 母婴传播率为 4.29% (7/163)。孕妇 HBV DNA 含量越高时, 新生儿脐血 HBV DNA 及随访的婴儿静脉血 HBV DNA 阳性率越高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。新生儿脐血 HBV DNA 水平与出生后 6 个月静脉血 HBV DNA 水平有关 ( $P < 0.05$ )。孕妇分娩时的孕周、分娩方式、喂养方式与 HBV 母婴传播均无关 ( $P > 0.05$ )。结论 分娩方式、喂养方式是 HBV 母婴传播的低风险因素, 围生期孕妇静脉血 HBV DNA 水平是 HBV 母婴传播的高风险因素。剖宫产不能降低 HBV 母婴传播风险。母乳喂养与混合喂养并不会增加 HBV 母婴传播风险。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒; 母婴传播; 风险因素

**[中图分类号]** R512.62; R714.251; R715

**[文献标志码]** A

### Evaluation of risk factors related to mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Li Li<sup>1</sup>, Li Junnan<sup>1</sup>, Zeng Yi<sup>1</sup>, Wu Quanxin<sup>2</sup>, Liang Zhiqing<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To study and evaluate the risk factors of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV). **Methods** The relationships of gestational weeks, delivery modes, peripheral blood HBV DNA levels and feeding ways with mother-to-child transmission of HBV were retrospectively analyzed in 163 HBsAg-positive pregnant women from 2007 to 2011. **Results** The rate of mother-to-child transmission of HBV was 4.29% (7/163) after routine preventive inoculation. The peripheral blood HBV DNA level in the pregnant women was positively correlated with the cord blood HBV DNA level in newborn infants and the venous blood HBV DNA level in during infants follow-up ( $P < 0.05$ ). The cord blood HBV DNA level in newborn infants was significantly related to the venous blood HBV DNA level in 6-month-old infants ( $P < 0.05$ ). Gestational weeks, delivery modes and feeding ways were not related to mother-to-child transmission of HBV ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Delivery modes and feeding ways are low risk factors, and the maternal peripheral blood HBV DNA level is a high risk factor for mother-to-child HBV transmission, which can not be reduced by cesarean section or increased by breast feeding and mixed feeding.

**[Key words]** hepatitis B virus; mother-to-child transmission; risk factors

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30872780). Corresponding author: Liang Zhiqing, E-mail: zhiq.lzliang@gmail.com; Li Junnan, E-mail: summerbolo@163.com

尽管通过近 20 年的不懈努力,我国乙肝表面抗原(HBsAg)携带率已从 1992 年的 9.75% 降至 2006 年的 7.18%<sup>[1]</sup>,但 HBV 感染在我国仍然是慢性肝炎、肝硬化及肝细胞性肝癌的主要原因,其中 30%~50% HBV 携带者是由 HBV 母婴传播引起宫内感染或婴幼儿期感染所致<sup>[2-4]</sup>。影响 HBV 母婴传播的因素众多,但其中最具有争议的是分娩方式及喂养方式。结合我院临床资料及随访结果,锁定分娩时孕周、分娩方式、孕妇

HBV DNA 水平及喂养方式 4 个风险因素进行分析评估,探讨这些风险因素与新生儿出生时脐血 HBV DNA 水平及出生 6 个月后婴儿静脉血 HBV DNA 水平的关系,明确 HBV 母婴传播的高风险因素及低风险因素,为 HBV 携带妇女在孕期、分娩及产后预防 HBV 母婴传播提供科学的指导策略。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 研究对象及方法

1.1.1 研究对象 选择 2007 年 1 月至 2011 年 7 月在西南医院分娩和(或)随访的 178 例 HBsAg 阳性孕妇及其新生儿 180 例(含 2 对双胞胎)。其中 17 例新生儿在外院出生,故仅

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30872780)

**[通信作者]** 梁志清, E-mail: zhiq.lzliang@gmail.com

李俊男, E-mail: summerbolo@163.com

163例新生儿(含2对双胞胎)在我院出生时立即抽取脐血检测HBV DNA水平,所有新生儿出生24h内接种第1针乙肝疫苗5 μg及不同部位肌注乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)100 IU(针对HBV DNA阴性孕妇所生新生儿)或200 IU(针对HBV DNA阳性孕妇所生新生儿),出生后1、6个月时分别接种乙肝疫苗5 μg,并于出生6个月后在我院至少随访1次婴儿静脉血HBV DNA水平。所有孕妇在孕期未接受任何抗病毒药物的治疗。本研究得到了第三军医大学伦理委员会的认可,进行研究前均获得了孕妇及其家属的知情同意。

**1.1.2 诊断HBV母婴传播的标准** 新生儿脐血HBV DNA阳性且经过常规免疫预防接种后查静脉血HBsAg和/或HBV DNA阳性者认为发生HBV母婴传播。未发生HBV母婴传播诊断标准为:不论新生儿脐血HBV DNA是否阳性,经过常规免疫预防接种后查静脉血HBsAg和HBV DNA均阴性者。

**1.1.3 HBV DNA检测方法** HBV DNA检测均采用荧光定量PCR(FQ-PCR)法,试剂来自深圳匹基生物有限公司,检测仪器采用Bio-Rad CFX96实时定量PCR仪。乙肝血清标志物检测(hepatitis B virus serum markers, HBVMs)采用时间分辨法,试剂来自新波生物公司。HBsAg > 0.5 ng/ml为阳性,HBV DNA阳性界值为500拷贝/ml。

## 1.2 统计学分析

利用SPSS 18.0软件进行统计学分析,行四格表确切概率法及 $\chi^2$ 检验比较组间差异。

## 2 结果

在随访病例中,有7例确定发生了HBV母婴传播(婴儿随访静脉血HBsAg及HBV DNA均同时阳性),感染率为4.29%(7/163)。

### 2.1 孕妇围生期静脉血HBV DNA水平与脐血HBV DNA水平的关系

将孕妇围生期静脉血HBV DNA按病毒载量由低到高分3组:HBV DNA  $\leq 10^3$  拷贝/ml、 $10^3$  拷贝/ml < HBV DNA <  $10^6$  拷贝/ml、HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml,相应的脐血HBV DNA阳性率依次为0%(0/60)、6.7%(2/30)、54.79%(40/73),婴儿随访静脉血HBV DNA阳性率依次为0%(0/60)、0%(0/30)、9.59%(7/73),孕妇HBV DNA含量越高时,新生儿脐血HBV DNA及随访的婴儿静脉血HBV DNA阳性率越高,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.2 新生儿脐血HBV DNA水平与其出生6个月后随访静脉血HBV DNA水平关系

将新生儿脐血HBV DNA按病毒载量由低到高分3组:HBV DNA  $\leq 10^3$  拷贝/ml、 $10^3$  拷贝/ml < HBV DNA <  $10^6$  拷贝/ml、HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml,相应随访的婴儿静脉血HBV DNA阳性率依次为2.21%(3/136)、8.00%(2/25)、100.00%(2/2),新生儿脐血HBV DNA含量越高时,其后静脉血HBV DNA阳性率越高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.3 分娩时孕周与其出生6个月后随访静脉血HBV DNA水平关系

孕妇分娩的早产儿和足月儿脐血HBV DNA阳性率分别为3.33%(3/9)和25.32%(39/154),二者差异无统计学意义

( $P > 0.05$ )。早产儿和足月儿随访静脉血HBV DNA阳性率分别为0%(0/9)和4.55%(7/154),且二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 分娩方式与其出生6个月后随访静脉血HBV DNA水平关系

剖宫产组中,孕妇HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml占40.40%(40/99),经阴道分娩组中,孕妇HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml占51.56%(33/64);剖宫产组中新生的脐血HBV DNA阳性率为19.19%(19/99)低于经阴道分娩组[35.94%(23/64), $P < 0.05$ ],但随访最后确诊发生了HBV母婴传播的新生儿有7例,其中6例为剖宫产,1例为经阴道分娩,剖宫产的新生儿发生HBV感染率为6.06%(6/99)与经阴道分娩组的1.56%(1/64)相比两组间无明显差异( $P > 0.05$ )。

### 2.5 喂养方式与其出生6个月后随访静脉血HBV DNA水平关系

孕妇HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml在人工喂养、母乳喂养及混合喂养组中分别占67.50%(54/80)、32.14%(9/28)、18.18%(10/55),人工喂养、母乳喂养及混合喂养的新生儿出生6个月后随访静脉血HBV DNA阳性率依次为8.75%(7/80)、0%(0/28)、0%(0/55)。人工喂养组的婴儿随访静脉血HBV DNA阳性率高于另外2组( $P < 0.05$ )。

### 2.6 分娩方式、喂养方式结合孕妇HBV DNA水平与HBV母婴传播的关系

42例脐血阳性新生儿的母亲静脉血HBV DNA均  $> 10^3$  拷贝/ml,其中2例孕妇静脉血HBV DNA为 $10^3 \sim 10^6$  拷贝/ml(剖宫产1例,经阴道分娩1例),40例孕妇静脉血HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml(剖宫产18例,经阴道分娩22例)。人工喂养方式下随访静脉血HBsAg阳性率为100%(7/7)的婴儿的母亲静脉血HBV DNA均  $> 10^6$  拷贝/ml。

## 3 讨论

围生期HBV感染是肝炎慢性化、持续化状态的主要原因,在高流行区,HBV感染主要发生在宫内及婴幼儿期,且存在多种因素参与影响HBV母婴传播。本研究在规范预防接种及孕妇孕期未抗病毒治疗的情况下HBV母婴传播率为4.29%(7/163),略低于文献[5]报道的5%~10%的感染率。

本研究结果提示,HBV母婴传播主要与孕妇HBV DNA载量有关。本研究中所有发生HBV母婴传播的孕妇均为HBeAg阳性。孕妇HBeAg阳性且含高载量HBV DNA时更易发生HBV母婴传播<sup>[2-3,6]</sup>。有研究<sup>[7-9]</sup>提出慢性HBV感染孕妇的血清HBV DNA  $\geq 10^4$  拷贝/ml时脐血HBV DNA阳性风险率比孕妇血清HBV DNA <  $10^4$  拷贝/ml高5.8倍,随着孕妇外周血HBV DNA水平增高,胎儿发生HBV母婴传播的风险性也呈增高趋势。当孕妇血清中HBV DNA  $> 10^8$  拷贝/ml时,即使产后立即给予主被动免疫,仍有很大可能发生宫内感染,导致联合免疫失败。本研究结果显

示,新生儿脐血 HBV DNA 及出生 6 个月后随访静脉血 HBV DNA 阳性率随孕妇 HBV DNA 值升高而增高,尤以孕妇 HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml 时阳性率最明显,提示孕妇血清 HBV DNA 高水平( $\geq 10^6$  拷贝/ml)可能是 HBV 母婴传播的高危因素。

有关分娩时孕周大小与 HBV 母婴传播关系的报道很少,考虑到早产儿与足月儿的免疫状态差异,可能导致不同结局。本研究结果显示早产儿与足月儿的脐血 HBV DNA 水平及随访静脉血 HBV DNA 水平均无差异,提示孕周大小对于 HBV 母婴传播没有直接影响作用。

分娩方式与 HBV 母婴传播的关系观点不一,有学者<sup>[2,10]</sup>认为剖宫产能降低 HBV 母婴传播率,推测原因可能是剖宫产避免了经阴道分娩临产后每一次宫缩将含病毒的母血及母体体液挤入胎儿体内从而降低了传播风险,但对此机制国内外均未见详细研究报道。但也有研究者认为分娩方式与 HBV 母婴传播率无明显关联性。然而,本研究中剖宫产新生儿的脐血 HBV DNA 阳性率低于经阴道分娩组( $P < 0.05$ ),提示剖宫产相对降低脐血 HBV DNA 水平可能更有利,但随访的最终结果是剖宫产新生儿确诊发生了 HBV 感染率与经阴道分娩组相比无显著差异( $P > 0.05$ ),于是我们进一步将分娩方式结合孕妇 HBV DNA 水平进行研究,发现 42 例脐血 HBV DNA 阳性的新生儿中,19 例经剖宫产分娩,23 例经阴道分娩,其中 18 例剖宫产新生儿和 22 例经阴道分娩新生儿的母亲静脉血 HBV DNA  $> 10^6$  拷贝/ml,且随访的最终发生 HBV 感染的 7 例新生儿的母亲外周血病毒载量也均  $> 10^6$  拷贝/ml,因此我们认为剖宫产不能降低 HBV 母婴传播率,而且导致新生儿 HBV 感染最主要的因素应该是孕妇围生期的 HBV DNA 水平而与分娩方式无关。所以我们也并不推荐将 HBV 携带作为剖宫产的指征。

目前,关于 HBV 产妇产能否母乳喂养的看法也不尽相同。本研究数据显示人工喂养组新生儿发生 HBV 母婴传播率明显高于母乳喂养组和混合喂养组( $P < 0.05$ ),这与大多数研究结论不太相符,再次仔细研究发现这 7 例采用人工喂养却发生了 HBV 感染的新生儿的母亲均为高病毒载量( $> 10^6$  拷贝/ml),而人工喂养组的另外 47 例孕妇也为高病毒载量,但其新生儿均未感染 HBV;母乳喂养组有 9 例(9/28),混合喂养组有 10 例(10/55)孕妇为高病毒载量,但其所生新生儿出生 6 个月后随访静脉血 HBV DNA 均阴性,以上可能提示:①即使排除了人工喂养所能避免的接触传播可能性,但因发生感染的新生儿的母亲均为高病毒载量,因此我们认为导致 HBV 母婴传播最主要的因素是孕妇的外周血高病毒水平。②孕妇同为高病毒载量前提下,人工喂养组未发生 HBV 母婴传播的比例大于另

外两组,也提示母乳喂养和混合喂养组并不一定会增加 HBV 母婴传播风险,可以增大样本量后做进一步的验证。这点与 Zheng 等<sup>[11]</sup>的 Meta 分析中的结论相符合,且在 2010 年慢性乙型肝炎防治指南<sup>[1]</sup>中也提到新生儿在出生 12 h 内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。此外,母乳含多种营养成分及抗体,因此在新生儿没有皮肤或黏膜损伤且经过了联合免疫前提下仍然推荐母乳喂养为主。

总之,探讨 HBV 母婴传播风险因素是为了找到更好的靶点降低 HBV 母婴传播率。本研究结果显示,孕周对于 HBV 母婴传播发生无影响。母乳喂养不会增加 HBV 母婴传播风险。剖宫产并不能降低 HBV 母婴传播风险,因此不推荐 HBV 携带作为剖宫产指征,而孕妇围生期静脉血 HBV DNA 水平是 HBV 母婴传播的高风险因素,尤以 HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml 风险最高,因此在围生期可采取各种措施(如孕期抗病毒治疗等)来降低孕妇静脉血病毒载量以降低 HBV 母婴传播率。

#### 参考文献:

- [1] 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]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(1): 66-82.
- [2] Dwivedi M, Misra S P, Misra V, et al. Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission [J]. Indian J Gastroenterol, 2011, 30(2): 66-71.
- [3] Wang J S, Chen H, Zhu Q R. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23): 3582-3585.
- [4] Yogeswaran K, Fung S K. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities[J]. Korean J Hepatol, 2011, 17(1): 1-8.
- [5] Degli-Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2011, 40(2): 355-372, viii.
- [6] Soleimani-Amiri M J, Hasanjani-Roushan M R, Baiany M, et al. Outcomes of passive-active immunoprophylaxis given to infants of mothers infected with hepatitis B virus in Babol, Iran[J]. J Clin Virol, 2010, 49(4): 283-285.
- [7] Sarin S K, Kumar M, Shrivastava S, et al. Influence of chronic HBV infection on pregnancy: a human model of maternofetal virus host interactions[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1522-1525.
- [8] Shao Z J, Zhang L, Xu J Q, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience [J]. J Med Virol, 2011, 83(5): 791-795.
- [9] Elefsiniotis I S, Tsoumakas K, Papadakis M, et al. Importance of maternal and cord blood viremia in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(2): 182-186.
- [10] Reddick K L, Jhaveri R, Gandhi M, et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(7): e394-e398.
- [11] Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breast-feed? a meta analysis[J]. BMC Public Health, 2011, 11: 502.

(收稿:2012-03-05;修回:2012-03-27)

(编辑 吴培红)