

无症状乙型肝炎表面抗原携带 状态母-婴传播的研究

广东省新兴县卫生防疫站 梁瑞林 苏启棠

近年来国内外的研究表明,乙型肝炎病毒(HBV)感染具有明显的家庭聚集性。虽然人们已认识到母-婴传播是主要因素,但HBV母-婴传播的机理迄今尚不明。至于母亲中无症状乙肝表面抗原(HBsAg)携带者的婴儿究竟有多少感染危险性,尚未定论,且各地区母-婴传播的机率也相差颇大(0~72.7%)^[1~5]。本研究旨在了解本地区无症状HBsAg携带状态的母-婴传播率及传播机理,为乙型病毒性肝炎的预防提供依据。

研究对象和方法

一、对象: 1981年7~9月,对在新兴县妇幼保健院和人民医院妇产科分娩的310名产妇,于临产时抽取静脉血及产程中抽取脐带血标本。对产妇血作HBsAg、抗-HBs(乙肝表面抗体)、SGPT和TTT检查,如HBsAg阳性再检测HBeAg(乙型肝炎e抗原)和抗-HBe(乙型肝炎e抗体)。对脐带血作HBsAg和抗HBs检查,如HBsAg阳性,则于生后第3天采婴儿末梢血复查HBsAg。

观察组: 选择25名肝功能正常、无肝病史和临床表现的HBsAg阳性母亲(其中HBeAg阳性3人,抗-HBe阳性4人)及其婴儿为研究对象。母亲的平均年龄为27岁;农民21人,工人4人。婴儿男性11人,女性14人;第一胎16人(64%),第二胎7人(28%),第三胎2人(8%);剖腹产2例,顺产23例;出生时平均体重为2836±379克。

对照组: 选择25名同样条件,但HBsAg和抗HBs均阴性的母亲及其婴儿为研究对象。母亲

的平均年龄为26岁;农民22人,工人3人。婴儿男性14人,女性11人;第一胎16人(64%),第二胎9人(36%);出生时平均体重为2910±394克。

两组分别于出生后6~7周、3个月、6个月和12个月进行随访,取母、婴的末梢血约0.1毫升查HBsAg和抗-HBs,第四次随访时并对观察组母亲抽静脉血检查肝功能,对婴儿采末梢血检查HBeAg和抗-HBe。对两组婴儿的父亲均查HBsAg和抗-HBs 1~2次。对观察组母亲分别于第一、三、四次随访时采集乳汁和唾液标本。

二、实验方法: 用反向被动血凝法(RPHA)检测HBsAg和被动血凝法(PHA)检测抗-HBs,均作中和试验。HBsAg和抗-HBs诊断血球系卫生部生物制品研究所生产。用琼脂免疫扩散法(ID)检测HBeAg和抗-HBe。用金氏法检测SGPT,麦氏法检测TTT。

唾液的处理: 收集全口唾液5~10毫升,加入10%NaN₃2~4滴,离心(2500转/分)30分钟,取上清液用聚丙烯酰胺凝胶颗粒浓缩至约0.1毫升检测HBsAg。唾液潜血试验(联苯胺法)阳性的弃去。

乳汁的处理: 取乳汁5~10毫升,加入10%NaN₃2~4滴,置56℃30分钟,离心(2500转/分)30分钟,去掉上层油脂及下层沉淀的酪蛋白,取中层液体再加入约1/3量的95%乙醇,置室温15分钟,离心30分钟,取上清液用聚丙烯酰胺凝胶颗粒浓缩至约0.1毫升检测HBsAg。

结 果

一、母亲的HBV感染情况：310名产妇。

SGPT及TTT均正常。HBsAg阳性28人（其抗-HBs均阴性），阳性率为9.02%；HBsAg的几何平均滴度（GMT）为1：62.7。HBeAg阳性3人，阳性率为10.71%（3/28）；抗HBe阳性5人（17.86%）。28名HBsAg阳性产妇的新生儿脐带血，仅1份HBsAg阳性（3.57%），滴度较母血低（8：512）。对228名产妇及其婴儿脐带血检测抗-HBs，产妇抗-HBs阳性31人（13.6%），GMT1：9.12；脐带血抗-HBs阳性26份（11.4%），GMT1：8.66。两者无显著差异（P>0.05）。

观察组25例母亲，1例（抗-HBe阳性）随访至3个月后失访（婴儿HBsAg阴性），另1例于3个月时HBsAg阴转，在6个月和12个月时均检出抗-HBs，其余23例的HBsAg持

续阳性。有2例（8.3%）母亲于12个月时发展为急性乙型肝炎。对照组母亲在1年内均未检出HBsAg和抗-HBs。

二、婴儿的HBV感染情况：对观察组中24例婴儿随访1年，共有11例（45.8%）HBsAg阳性（表1），在42天~6个月内有9例阳性（81.8%），其中8例（89%）成为慢性HBsAg携带者。抗-HBs阳性2例，其中1例在6个月时HBsAg阳性。HBV总感染率为50%。第一、二、三、四次随访时，婴儿的HBsAg累积阳性率分别为12.0%（3/25）、20.0%（5/25）、37.5%（9/24）和45.8%（11/24）。HBsAg阳性的11例婴儿（男性6例，女性5例；第一胎8例，第二胎3例），在生后12个月时查HBeAg均阴性，仅1例抗-HBe阳性。对照组的25例婴儿在一年内均未检出HBsAg，仅1例于12个月时抗-HBs阳性。

三、母亲的HBsAg滴度、e系统与婴儿感

表1 HBsAg阳性婴儿感染情况

| 婴儿 | | 母亲 | | 脐带血 | HBsAg阳性时间和滴度 | | | | |
|----|----|-------|-------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 编号 | 性别 | HBeAg | 抗-HBe | HBsAg | 0~3天 | 6~7周 | 3个月 | 6个月 | 12个月 |
| 1 | 女 | - | - | 2 ³ | 0 | 2 ⁷ | 2 ⁷ | 2 ⁸ | 2 ⁸ |
| 2 | 男 | - | - | 0 | △ | 2 ³ | 2 ⁴ | 2 ⁷ | 2 ⁹ |
| 3 | 女 | - | - | 0 | △ | 2 ⁴ | 2 ⁵ | 2 ⁷ | 2 ¹⁰ |
| 4 | 男 | + | - | 0 | △ | 0 | 2 ⁴ | 2 ⁷ | 2 ⁵ |
| 5 | 男 | - | - | 0 | △ | 0 | 2 ³ | 2 ⁷ | 2 ⁹ |
| 6 | 男 | - | - | 0 | △ | 0 | 0 | 2 ⁴ | 2 ⁷ |
| 7 | 女 | - | - | 0 | △ | 0 | 0 | 2 ⁴ | 2 ^{3*} |
| 8 | 女 | - | - | 0 | △ | 0 | 0 | 2 ⁵ | 2 ⁶ |
| 9 | 女 | - | + | 0 | △ | 0 | 0 | 2 ³ | 0** |
| 10 | 男 | + | - | 0 | △ | 0 | 0 | 0 | 2 ⁵ |
| 11 | 男 | - | - | 0 | △ | 0 | 0 | 0 | 2 ⁴ |

* 抗-HBe阳性； **抗-HBs阳性； △表示未检查

染的关系：母亲血清的HBsAg滴度>1：128者，与婴儿发生HBsAg血症有密切关系（表2、3）。HBeAg阳性母亲的3例婴儿，其中2例HBsAg阳性；HBeAg阴性母亲的21例婴儿，有9例HBsAg阳性。抗-HBe阳性母亲的3例婴儿，仅1例HBsAg阳性，随后转阴，抗-HBs阳性（滴度1：16）。

四、母亲分泌物HBsAg阳性与婴儿感染的关系：对观察组母亲共采集、检查59份唾液标本，其中13份（22%）检出HBsAg；57份乳汁标本中，有9份（15.8%）检出HBsAg，滴度均较低。

24例HBsAg阳性母亲，有10例（42%）唾液HBsAg阳性，有8例（33%）乳汁HBsAg

表 2 母亲HBsAg滴度与e系统、唾液、乳汁的HBsAg及婴儿感染的关系

| HBsAg 滴 度 | 例 数 | 母 亲 | | 婴 儿 | | | |
|--------------|--------|--------------|--------------|------------------|------------------|--------------|--------------|
| | | HBeAg 阳性数 | 抗-HBe 阳性数 | 唾液HBsAg 阳 性 数 | 乳汁HBsAg 阳 性 数 | HBsAg 阳性数 | 抗-HBs 阳性数 |
| 1:8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1:16 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1* |
| 1:32 | 7 | 1 | 0 | 2 | 3 | 2 | 0 |
| 1:64 | 5 | 1 | 0 | 3 | 4 | 3 | 0 |
| 1:128 | 5 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 1:256 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 1:512 | 3 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| 合计 | 24 | 3 | 3 | 10 | 8 | 11 | 2 |

* 原HBsAg阳性

阳性。分泌物HBsAg阳性母亲的婴儿，HBsAg阳性率较高 ($P < 0.05$) (表3)。

表 3 母亲的各种因素与婴儿感染HBsAg的比较

| 母 亲 比 较 因 素 | 婴 儿 | | P值* |
|------------------|------------------|--------------|-------|
| | HBsAg 阳性数 (%) | HBsAg 阴性数 | |
| HBsAg滴度 | | | |
| >1:128 | 4(100) | 0 | <0.05 |
| ≤1:128 | 7(35) | 13 | |
| HBeAg | | | |
| 阳 性 | 2(67) | 1 | >0.05 |
| 阴 性 | 9(43) | 12 | |
| 唾液或乳汁 HBsAg阳性 | 9(69) | 4 | <0.05 |
| 唾液和乳汁 HBsAg阴性 | 2(18) | 9 | |

* 四格表精确检验法

五、其它因素与婴儿感染的关系：观察组婴儿中，剖腹产2例，其中1例于生后3个月时HBsAg阳性；顺产22例，有10例HBsAg阳性。4例工人的婴儿，有3例HBsAg阳性；20例农民的婴儿，有8例HBsAg阳性。对19例观察组婴儿的父亲检查了HBsAg和抗-HBs，其中4例HBsAg阳性，他们的婴儿有3例HBsAg阳性；15例HBsAg阴性父亲的婴儿，有6例HBsAg阳性。两者无显著差异 ($P > 0.05$)。对照组婴儿的父亲中，有1例HBsAg和HBeAg均阳性，其婴儿HBsAg阴性。本研究对象

的全部婴儿无输血史，均系母乳喂养。

六、两组婴儿的生长发育比较：两组婴儿的生长发育无异常。12个月时的平均体重，观察组婴儿为7790±1122克，对照组婴儿为8320±1030克 ($t=1.7, P > 0.05$)；HBsAg阳性婴儿为8136±1164克，HBsAg阴性婴儿为8040±1093克 ($t=0.25, P > 0.05$)。

讨 论

本研究结果表明，无症状HBsAg携带状态的母亲，是乙型肝炎重要的传染源之一。我们对无症状HBsAg阳性母亲的婴儿定期随访1年，观察到母婴传播率高达45.8%，与我国台湾省(48.4%)^[2]和桂林地区(47.1%)^[6]的母-婴传播率相近；低于日本(72.7%)^[3]和香港地区(70.3%)^[5]；高于英国(14.0%)^[4]，希腊、泰国、美国、丹麦(0~16.5%)^[1]和上海(18.2%)^[7]等地区。我们观察到，有8.3%的无症状HBsAg携带状态的母亲发展为急性乙型肝炎，她们的婴儿均HBsAg阳性。因此，对慢性无症状HBsAg携带者进行远期追踪观察实属必要。

一般认为，母亲血清的HBsAg滴度和HBeAg是影响母-婴传播率的重要因素，也是预测婴儿是否发生抗原血症的重要指标^[2,5,6,8]。本文研究结果显示，母亲血清的HBsAg滴度与婴儿是否感染HBsAg有着密切的关系，HBsAg滴度>1:128者，母婴传播率高达100%。

本文HBeAg阳性或阴性母亲的婴儿, HBsAg的感染率无显著差异。其原因可能与我们采用的检查HBeAg的方法不够敏感或观察例数不多有关。我们推测, 母亲的HBeAg和HBsAg滴度, 是预测婴儿感染危险性的间接指标; 母血中Dane颗粒阳性, 可能是决定婴儿感染的直接依据。

我们观察到1例抗-HBe阳性母亲的婴儿, 感染HBsAg后仅呈一过性抗原血症, 随后产生抗-HBs, 这与Chin^[4]的报告相似。提示抗-HBe可能有预防婴儿成为慢性HBsAg携带状态的作用。

目前有些学者认为, HBV母-婴传播的途径可能是经胎盘、经口及粘膜传播和生后密切接触传播。经胎盘传播仅为少数^[1,4], 不是母-婴传播的重要方式。本文研究结果显示, 母亲的抗-HBs容易通过胎盘传给胎儿, 而HBsAg则不易透过胎盘屏障。仅1例婴儿脐带血HBsAg阳性, 于7周时出现抗原血症, 且滴度较高。因此, 尚不能排除在产程中由于胎盘的轻微损伤破裂, 使微量血液漏入新生儿血循环而引起感染的可能性。本文约82%的HBsAg阳性婴儿, 是在生后42天~6个月内出现抗原血症。从乙型肝炎的潜伏期推测, 感染可能主要发生在产程中或产后数月内。分娩时母血可能污染新生儿的眼结合膜等而形成经粘膜传播。新生儿经过产道时, 可能吸入含HBsAg的母血和羊水而形成经口传播。Lee等人对HBsAg阳性母亲的新生儿, 于生后立即吸出胃液, 检查HBsAg的阳性率高达95.3%, 提供了婴儿出生时经口感染HBV的直接证据^[5]。本文HBsAg阳性母亲乳汁标本的HBsAg阳性率为15.8%, 低于Derso(52%)^[9]、Chin(60%)^[4]和Lee(71%)^[5]等人的报告(RIA法); 唾液标本的HBsAg阳性率为22%, 与国内报道相似。Beasley等人^[10]的研究表明, HBsAg阳性母亲母乳喂养和非母乳喂养的婴儿之间, 其抗原血症率无显著差异。Scott等人^[11]的实验研究证实, HBsAg阳性唾液未能

经口感染长臂猿, 但可经胃肠外途径感染。本文分泌物(乳汁或唾液)中HBsAg阳性或阴性母亲的婴儿, HBsAg阳性率有显著差别($P < 0.05$)。说明分泌物(唾液或乳汁)中HBsAg阳性母亲的婴儿有较高的感染危险性。

我们的调查表明, 父亲HBsAg阳性与婴儿的感染无密切关系, 说明婴儿的感染主要来源于母亲。本研究证实, 虽然选择剖腹产方式可使新生儿避免经过产道时吸入含HBsAg的阴道内容物, 但并不能阻断HBV的母-婴传播。提示剖腹产婴儿的感染方式, 可能是经粘膜(眼结合膜等)传播和生后密切接触传播。

婴儿期由于免疫功能尚未发育成熟, 一旦感染HBV后, 绝大多数产生免疫耐受性, 呈慢性HBsAg携带状态, 有些可能成为终生带毒, 少数可能发展为慢性肝病、肝硬化甚至原发性肝细胞癌。本文约有90%的HBsAg阳性婴儿成为慢性HBsAg携带者, 但对近期的生长发育水平无明显的不良影响。因此, 对HBsAg阳性的婴儿应进行长期追踪观察, 以了解生命早期感染HBV后对生长发育和健康的影响。为预防HBV的母-婴传播, 对HBsAg阳性母亲的婴儿, 可在出生后立即注射乙型肝炎免疫球蛋白和稍后接种乙型肝炎疫苗。

摘 要

本文报告对24名无症状HBsAg携带者母亲及其婴儿定期随访一年, 其中11名(46%)婴儿HBsAg阳性。乳汁、唾液和脐带血标本的HBsAg阳性率分别为15.8%、22%和3.6%。HBsAg滴度 $> 1:128$ 和分泌物(乳汁或唾液)中HBsAg阳性母亲的婴儿具有较高的感染危险性。婴儿的感染与父亲HBsAg阳性无密切关系, 说明感染来自母亲。研究结果表明, 无症状HBsAg阳性母亲是乙型肝炎重要的传染源之一。提示母-婴传播的主要方式可能是在产程中经粘膜及口传播和生后密切接触传播。

ABSTRACT

A periodic follow-up study of 24 asymptomatic HBsAg carrier mothers and their infants aged up to 12 months was carried out for one year. HBsAg positive results were found in 11 (46%) infants. Using-

RPHA, HBsAg was detected in 15.8% of the reast milk samples, terted 22.0% of saliva samples from mothers and 3.6% of cord blood samples from newborns. Babies whose mothers showed HBsAg-positive in their secretions (breast milk or saliva) with a titer of >1:128 in the blood had higher of being infected. No close relationship was found between infants' infection and their fathers' HBsAg-positivity. It suggested that the infants were infected by their mothers. The result showed that mothers who were asymptomatic HBsAg carriers were prone to be important sources of infection of hepatitis B. It implied that the main mode of mother-to-infant transmission may occur during delivery and their close contact after birth.

参 考 文 献

1. Schweitzer IL; Am J Med Sci, 270:287, 1975.
2. Beasley RP et al; Am J Epidemiol, 105 (2):94, 1977.
3. Okada K et al; J Pediatr, 87:360, 1975.
4. Chin KC et al; J Infect, 3 (3):246, 1981.
5. Lee AKY et al; J Infect Dis, 138 (5):668, 1978.
6. 虞惠链等; 中华医学杂志, 61 (7):399, 1981.
7. 徐大麟等; 中华儿科杂志, 19 (2):73, 1981.
8. Okada K et al; N Engl J Med, 294 (14):746, 1976.
9. Derso A et al; Br Med J, 1:949, 1978.
10. Beasley RP et al; Lancet, 11:740, 1975.
11. Scott RM et al; J Infect Dis, 142 (1):67, 1980.

(本研究承广东省流研所沙庆洪等同志指导, 新兴县妇幼保健院和县人民医院妇产科协助采血, 于此一并致谢)

人群感染钩端螺旋体混生株问题的研究

云南省流行病防治研究所 陈明华 杨文映

本文采用血清抑菌法及连续传代法, 在该省首次从一患者血中纯分到钩体曼耗群及巴达维亚群菌株, 并得到血清学证实。

抑菌试验用菌株系云南孟连县1982年从患者血中分离的33株钩体二代培养物, 分属九群。钩体群代表株: 用于鉴定患者感染血清群。钩体群代表株免疫血清: 用于鉴定患者感染菌群。除七日热群三型抗血清系自制外, 其余均是上海生物制品所产品 (批号81—1)。8%兔血清柯索夫培养基用于第一代血培养及试验对照, 群抗血清培养基用于抑菌试验。

采用的方法是将已定群的钩体二代培养物分别移种于含有0.1%相应群抗血清的柯氏培养基中, 同时用柯氏培养基继续传代, 放28°C培养, 每七天观察一次, 连续二次。如发现生长, 及时传代定群。定群结果如发生两群以上混生时, 则用患者发病初期及病后血清分别与钩体群代表株做显凝试验, 鉴定患者感染血清群。同时用连续传代法, 将同一材料中所获不同菌株, 分别通过柯氏培养基连续传代10次后再行鉴

定。

33株钩体二代培养物, 在相应的群抗血清培养基中, 经14天培养结果: 32株钩体未生长均受到抑制, 但曼耗群1株 (分离自患者一波叶嫩), 在含曼耗群的抗血清培养基中, 于培养的第七天却长出巴达维亚群菌株。同时并将波叶嫩原培养物在柯氏培养基中传代鉴定, 结果在柯氏培养基中2~3代鉴定属曼耗群; 4~6代鉴定属巴达维亚群。由此证明, 在33份新分离钩体培养物中发现一份为曼耗群及巴达维亚群混生, 该患者为混合感染。

为进一步证实此问题, 用患者波叶嫩发病三天及病后三个月的血清, 分别与钩体群代表株做显凝试验, 结果在患者发病三天的血清中仅含有七日热群乌尔夫型抗体, 而在病后三个月的血清中乌尔夫型抗体滴度增高; 同时又出现曼耗群及巴达维亚群抗体。

最后将患者波叶嫩血中分离到的曼耗群菌株及巴达维亚群菌株, 分别通过柯氏培养基连续传代十次后, 鉴定结果仍为原来的菌群。

更正 本刊1984年第1期第18页左栏“摘要”下第4行“母血HBsAg…”应为“母血HBeAg…”; 第22页左栏上数第10行“…归纳为6个类群”应为“…归纳为4个类群”; 第25页短文题目“…流行病学分所”应为“…流行病学分析”; 第29页右栏第16行“于35岁后…”应为“于45岁后…”; 第36页“摘要”下第9行“…喹林0.0396毫克”应为“…喹林0.0396克”; 第2期第80页左栏 (表1上) 倒数第6行“…为阴性反应”。应为“…为阳性反应”。