

# 乙型肝炎病毒宫内感染与围产期传播

李寿复<sup>1</sup> 罗光湘<sup>1</sup> 刘淑华<sup>2</sup> 邢玉兰<sup>1</sup> 王郁芬<sup>2</sup>

乙型肝炎病毒(HBV)母婴围产期传播是造成人群中众多HBsAg携带者的重要传播途径,估计在HBV高度流行地区的人群中约35~50%的HBsAg携带者是因母婴围产期传播而引起<sup>[1]</sup>,且有不少研究表明HBV宫内感染途径的确存在<sup>[2~5]</sup>,同时认为母亲HBsAg滴度、HBeAg的存在、DNAP阳性及母亲妊娠晚期患急性乙型肝炎是影响HBV围产期传播的主要因素<sup>[6~8]</sup>。但是,HBV宫内感染的频率有多高?为什么不同学者对抗-HBe阳性母亲的婴儿发生围产期传播的看法不一<sup>[9~11]</sup>?这些问题均令人瞩目而急待解决。本文为了揭示HBV宫内感染频率及影响母婴围产期传播的某些因素,采用了多项特异敏感的实验室技术对部分慢性HBsAg携带者母亲的婴儿进行了检测及追踪观察,现将研究结果报告如下。

## 材料与方法

一、研究对象和方法:1985年1~9月在北京市部分医院妇产科进行产前保健检查的孕妇,经RPHA法检测HBsAg滴度在1:16以上者,嗣后于分娩时收集母亲静脉血,24小时内新生儿静脉血及婴儿端脐带血,3及7月龄时采婴儿静脉血。母血检测HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和HBV-DNA,新生儿血查HBsAg、IgM抗-HBc和HBV-DNA,脐血测HBsAg和抗-HBs,3及7月龄婴儿血测HBsAg、抗-HBs、HBV-DNA、HBeAg和IgM抗-HBc及HBV-DNA。

二、实验室检测:所有血标本HBsAg和抗-HBs用北京生化免疫制剂中心生产的SPRIA试剂盒检测,HBeAg和抗-HBe用上海医学化验所ELISA药盒检测,新生儿血抗

-HBc IgM经Abbott药盒(批号:81975HR)检测,婴儿血IgM抗-HBc用302医院ELISA试剂盒检测,HBV-DNA用斑点杂交法检测,HBV-DNA探针由北京医科大学肝病所生产。

## 结 果

一、母亲HBV感染标记:93名产前检查HBsAg阳性母亲均为慢性HBsAg携带者,平均年龄为 $26.2 \pm 2.1$ 岁,分娩母血HBsAgP/N均值为 $359.1 \pm 149.4$ (RIA法)。其中HBeAg阳性48名(51.6%)、抗-HBe阳性32名(34.4%)、HBeAg和抗-HBe全阴性13名(14.0%)、HBV-DNA阳性55名(59.1%)、HBsAg与抗-HBs同时阳性者5名(5.4%)。

二、新生儿血HBV感染标记:93名母亲所生婴儿95名(2例双胞胎),男46名(48.42%)、女49名(51.58%)。其中接种乙肝疫苗者80名。

1.95名新生儿中仅2名可能系HBV宫内感染(2.1%),该两名婴儿均为乙肝疫苗接种者。其中一名为新生儿静脉血和脐带血HBsAg同时阳性,其母亲HBeAg和抗-HBe均阴性,而HBV-DNA阳性,该婴儿3月龄时HBsAg持续阳性,且HBeAg阳转,7月龄HBsAg和HBeAg阴转并产生了抗-HBs,但HBV-DNA阳性;另一名新生儿静脉血经反复证实为HBV-DNA阳性,脐血和新生儿血HBsAg阴性,其母亲HBeAg和HBV-DNA阳性,该婴儿3月龄时HBV-DNA仍阳性,7月龄HBsAg阳转且HBeAg和HBV-DNA阳性。

1 北京市卫生防疫站

2 北京市崇文区卫生防疫站



2.95名新生儿静脉血无一例抗-HBc IgM 阳性或可疑阳性,其中包括HBsAg 或HBV-DNA阳性的2名新生儿均无抗-HBc IgM产生,说明即使系HBV宫内感染也未见得胎儿能产生抗-HBc IgM。

三、脐带血检测结果:93份脐血有13份HBsAg阳性(13.98%)、HBsAg P/N均值为 $127 \pm 173.2$ ,该13名脐血HBsAg阳性新生儿中仅一名HBsAg同时阳性,表明脐血HBsAg阳性不一定反映HBV宫内感染,可能由于分娩时母血渗漏或污染所致。93份脐血无一例检出抗-HBs,包括5名HBsAg和抗-HBs同时阳性母亲的脐血,据此推测母体内HBsAg与抗-HBs可能是以复合物的形式同时存在于体内,因而不易穿透胎盘屏障。

四、HBV围产期传播:14名HBsAg携带母亲所生15名婴儿均未接种乙肝疫苗。其中母亲HBeAg阳性者5名,4名同时HBV-DNA阳性;抗-HBe阳性者8名,2名伴HBV-DNA阳性;HBeAg和抗-HBe及HBV-DNA皆阴性者2名。该15名新生儿静脉血HBsAg、HBV-DNA和IgM抗-HBc均阴性,七个月观察期内HBV感染特征如下:

1.5名HBeAg阳性母亲的婴儿均在3月龄时HBsAg阳转,7月龄HBsAg持续阳性;而8名抗-HBe阳性母亲的婴儿仅2名HBV-DNA阳性母亲的婴儿感染HBV,其中一名HBsAg阳转,另一名抗-HBc IgM阳转;2名HBeAg和抗-HBe均阴性母亲的婴儿一名HBsAg阳转。总感染率为53.33% (8/15)(表1)。

表1 母亲HBeAg/抗-HBe与婴儿HBV感染的关系

母亲e系统状态	观察婴儿例数	HBV感染例数	感染率(%)
HBeAg(+)	5	5	100
抗-HBe(+)	8	2	25
HBeAg与抗-HBe(-)	2	1	50
合计	15	8	53.33

2.婴儿HBV感染与母亲HBV-DNA 阳性有关(表2),6名HBV-DNA阳性母亲的婴儿(包括2名抗-HBe阳性母亲)均感染了HBV(100%),而9名HBV-DNA阴性母亲的婴儿仅2名获得HBV感染(22.22%),两者差异有显著性( $\chi^2=8.75$   $P<0.05$ )。

表2 婴儿HBV感染与母亲HBV-DNA的关系

母亲HBV-DNA	观察婴儿例数	HBV感染例数	感染率(%)
HBV-DNA(+)	6	6	100
HBV-DNA(-)	9	2	22.22
合计	15	8	53.33

3.15名新生儿中剖腹产者4名,其中3名HBeAg阳性母亲的婴儿均在3月龄时HBsAg阳转,另一名抗-HBe阳性而HBV-DNA阴性母亲的婴儿未感染HBV,看来剖腹产术对切断HBV围产期传播可能没有作用。

### 讨 论

早在1951年Stokes等就提出血清性肝炎病毒可以由母亲传给胎儿<sup>[12]</sup>,但只有在最近运用免疫病理和分子生物学方法在HBsAg阳性母亲的流产胎儿肝细胞中发现有HBsAg、HBcAg和HBV-DNA的存在状态才得到确切证实<sup>[3,4]</sup>。我国刘崇柏<sup>[2]</sup>和徐晓等<sup>[5]</sup>分别报告HBV宫内感染频率为6.41%和7.7%。我们本次检测了95名HBsAg阳性母亲的新生儿出生后24小时内的静脉血,并对HBsAg或HBV-DNA阳性新生儿进行了追踪观察,发现仅有2名婴儿系HBV宫内感染,宫内感染频率仅2.1%,看来宫内感染在HBV母婴传播上并不重要,无疑为HBV围产期传播的免疫预防展现了美好的前景。

关于用IgM抗-HBc来判断HBV宫内感染,目前难以定论。刘崇柏及同事从78名新生儿血标本中检测到5名抗-HBc IgM阳性,从而认为出生时血清中高滴度抗-HBc IgM可能是胎儿感染的标记<sup>[2]</sup>。但是Goudeau等<sup>[13]</sup>用



高度特异敏感的酶联免疫法在塞内加尔检测了51名HBsAg阳性母亲分娩后6天以内的新生儿血标本，却无一例抗-HBc IgM阳性。我们同样用高度特异敏感的CORZYME-M试剂(Abbott)对95名HBsAg阳性母亲的新生儿静脉血进行了检测，包括2名可能系HBV宫内感染的新生儿均未检测到抗-HBc IgM，故用IgM抗-HBc作为判断HBV宫内感染的标准可能不十分可靠。也许与胎儿的免疫系统尚未成熟，故对HBcAg无反应或反应低有关。

脐带血HBsAg阳性并不能代表HBV宫内感染，Wong VC等观察到脐血HBsAg阳性与分娩第一阶段的时间呈直线关系，认为脐血HBsAg阳性是母血渗漏所致<sup>[14]</sup>。Lee KY等发现脐血HBsAg阳性与婴儿HBV感染无关<sup>[15]</sup>。本文93份脐血13份HBsAg阳性脐血中仅一名新生儿静脉血HBsAg阳性，因此脐血HBsAg阳性可能系分娩时母血渗漏或采血时母血污染所致。

目前对抗-HBe阳性母亲的婴儿发生HBV围产期传播的看法不一<sup>[9~11]</sup>。Okada等报道10名HBeAg阳性母亲的婴儿全部感染了HBV并成为HBsAg慢性携带者，而7名抗-HBe阳性母亲的婴儿均未感染HBV<sup>[9]</sup>；Gussetti等对19名HBsAg和抗-HBe均阳性母亲的婴儿进行了为期两年的观察，未发现一例感染HBV，因而认为母亲抗-HBe可以预防婴儿发生HBV感染<sup>[10]</sup>。但Sinatra FR等报道了三名出生抗-HBe阳性母亲的婴儿在分娩后3个月内发生了急性黄疸性乙型肝炎，从而认为母亲抗-HBe不能防止婴儿HBV感染<sup>[11]</sup>。本文5例HBeAg阳性母亲的婴儿均在3月龄时HBsAg阳转且都成为慢性HBsAg携带者；8名抗-HBe阳性母亲的婴儿仅2名HBV-DNA阳性母亲的婴儿获得HBV感染，结果表明母亲HBeAg阳性的确是导致HBV围产期传播并使婴儿发展成慢性HBsAg携带者的主要原因，但母亲抗-HBe阳性不一定预示婴儿不会发生HBV感染，这将取决于母亲HBV-DNA是否阳性，本次观察6名

HBV-DNA阳性母亲的婴儿全部获得了HBV感染。因此，抗-HBe和HBV-DNA同时阳性母亲的婴儿同样可以感染HBV，而抗-HBe阳性HBV-DNA阴性母亲的婴儿不会发生围产期感染，故用母亲血清HBV-DNA来衡量其传染性大小及围产期传播的危险程度更为可靠。

### 摘 要

本文报道95名慢性HBsAg携带母亲的婴儿发生HBV宫内感染与围产期传播的情况。分娩时收集所有新生儿24小时内的静脉血及部分婴儿3月与7月龄静脉血，分别检测HBsAg、抗-HBs、抗-HBc IgM和HBV-DNA。HBsAg和抗-HBs用SPRIA检测，抗-HBc IgM用ELISA法检测，HBV-DNA用斑点杂交法检测。

结果95名新生儿中仅2名系HBV宫内感染(2.1%)，其中一名新生儿血HBsAg阳性，3月龄仍持续阳性；另一名为新生儿HBV-DNA阳性、7月龄HBsAg和HBeAg均阳转。95份新生儿血无一例抗-HBc IgM阳性。15名HBsAg携带母亲所生的婴儿中，其母亲HBeAg阳性的5名婴儿均在3月龄时HBsAg阳转；2名HBeAg和抗-HBe均阴性母亲的婴儿有一名获得了HBV感染；8名抗-HBe阳性母亲的婴儿仅2名HBV-DNA阳性母亲的婴儿感染了HBV。此结果表明抗-HBe和HBV-DNA同时阳性母亲的婴儿同样可以感染HBV，而抗-HBe阳性HBV-DNA阴性母亲的婴儿不会发生围产期感染。

### The Intrauterine and Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus from Carrier Mothers to Their Infants *Lee Shufu, et al., Department of Virology, Beijing Municipal Center for Hygiene and Epidemic Control*

A total of 95 infants born to HBsAg carrier-mothers were tested for the presence of HBsAg and anti-HBs by RIA, anti-HBc IgM by ELISA, and HBV-DNA by Southern blot hybridization in the venous blood samples taken in the first 24 hours after delivery. Meanwhile 15 infants born to HBsAg positive mothers were followed-up to observe the frequency of perinatal transmission. The results of detection for HBsAg and HBV-DNA in all 95 venous blood samples from new-



borns at birth. Follow-up observation indicated that 2 infants might have intrauterine infection of HBV(2.1%). However all 95 newborn infants had no detectable anti-HBc IgM(tested by Abbott reagents).

Eight out of 15 infants born to chronic HBsAg carrier mothers were infected by HBV (53.33%) within seven months after birth. 5 infants born to HBeAg positive mothers became chronic HBsAg carriers. One of two infants born to mothers negative for HBeAg and anti-HBe became HBsAg positive at seven months and among 8 infants born to anti-HBe positive mothers 2 infants born to mothers positive for both anti-HBe and sera HBV-DNA acquired HBV infection.

参 考 文 献

1. Beasley RP, et al. Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) Efficacy in the Interruption of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Carrier State. *Lancet* 1981; II (8243): 388.
2. 刘崇柏. 乙型肝炎病毒胎内及围产期传播的研究. *病毒学报* 1985; 1(1): 33.
3. 贾希瑜, 等. 乙型肝炎病毒胎内传播的研究. *病毒学报* 1985; 1(2): 183.
4. 易健如, 等. 从乙型肝炎病毒表面抗原阳性母亲流产的胎儿查出乙型肝炎病毒标志. *病毒学报* 1985; 1(2): 100.
5. 徐晓等. 乙型肝炎病毒子宫内感染的研究. *病毒性肝炎研究动态* 1985; 9: 1.
6. Inaba N, et al. More Confined Indication for Use of Combined Passive and Active Immunization for Preventing Perinatal Development of Hepatitis B Virus Carrier-state based on the Natural History of Hepatitis B Virus—Vertical Transmission. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 101.
7. Tong MJ, et al. Studies on the Maternal-Infant

- Transmission of the Hepatitis B Virus and HBV Infection within Families. *Prog Med Virol* 1981; 27: 137.
8. Schweitzer IL, et al. Factors Influencing Neonatal Infection by Hepatitis B Virus. *Castroenterology* 1973; 65(2): 277.
9. Okada K, et al. e Antigen and Anti-HBe in the Serum of Asymptomatic Carrier Mothers as Indicators of Positive and Negative Transmission of HBV to Their Infants. *New Eng J Med* 1976; 294: 746.
10. Gussetti N, et al. Vertical Transmission of HBV from Mothers HBsAg Positive. Anti-HBe Positive. *Deve Biol Stand* 1983; 54: 405.
11. Sinatra FR, et al. Perinatal Transmission Acute Icteric Hepatitis B in Infants Born to Hepatitis B Surface Antigen positive and Anti-Hepatitis Be Positive Carrier Mothers. *Pediatrics* 1982; 70(4): 557.
12. Stokes Jr J, et al. Viral Hepatitis in the Newborn; Clinical Features, Epidemiology and Pathology. *Am J Dis Child* 1951; 82: 213.
13. Goudeau A, et al. Lack of Anti-HBc IgM in Neonates with HBsAg Carrier Mothers Argues Against Transplacental Transmission of Hepatitis B Virus Infection. *Lancet* 1983; II (8359): 1103.
14. Wong VC, et al. Transmission of Hepatitis B Antigen from Symptom Free Carrier Mothers to the Fetus and the Infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87(11): 958.
15. Lee AKY, et al. Mechanism of Maternal-Fetal Transmission of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis* 1978; 138: 668.

(参加本工作的还有马九清和谭红艳同志, 并得到北京第二传染病院陈文胜大夫的大力协助, 谨表谢意)

## 富平县1983年流行性出血热流行病学监测的情况

富平县卫生防疫站 贾宝学

我县1979年发生首例出血热病人以来, 发病逐年增多, 83年呈爆发流行, 发病率居全省第六位。为探讨发病规律, 指导防治工作, 我们进行了流行病学监测。结果如下:

1. 发病率, 病死率: 1980年发病率5.8/10万, 病死率12.9%; 81年发病率为14.41/10万, 病死率6.82%; 82年发病率30.23/10万, 病死率3.74%; 83年发病率111.41/10万, 病死率4.88%。发病在增高, 病死在下降。

2. 早期病人和健康人群血清IgG抗体阳性率;

在发病高峰期采集5日内发病入院病人的血清54份, 病区健康人群血清37份。结果54份早期病人血清中, 34份阳性、9份可疑, 阳性率为62.96%; 37份健康人群均系阴性。

3. 鼠类密度与发病情况: 1980年密度为6.31%夹次, 发病31例; 81年密度9.84%夹次, 发病86例; 82年密度14.5%夹次, 发病187例; 83年密度26.7%夹次, 发病696例。

4. 鼠类带毒情况: 捕鼠207只, 其中黑线姬鼠65只, 8只带毒, 带毒率为12.31%, 其余未查出。