

点的基因型和等位基因频率分布见表 1、2。

3. 讨论: CCR5 $\Delta$ 32、CCR5m303A、CCR2-64I、SDF1-3'A 和 RANTES in 1.1T/C 基因多态性在不同种族人群中分布各不相同。本研究发现在新疆某地区的维吾尔族人群中 CCR5 $\Delta$ 32 基因多态性频率与 Wang 等<sup>[4]</sup>报道的类似。CCR5 $\Delta$ 32 的分布频率在维吾尔族 HIV-1 血清抗体阳性组人群和阴性组人群差异无统计学意义。本研究发现 1 例 CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 基因型 HIV-1 阳性的妇女,提示 CCR5 $\Delta$ 32 对 HIV-1 感染的抵抗作用是有限而不是绝对的。CCR5m303A 在已有研究人群中不到 1%,而本研究发现在维吾尔族高危人群中的频率为 2.68%。更重要的是,CCR5m303A 等位基因在 HIV-1 抗体阳性人群中的频率显著高于抗体阴性人群。至于 CCR5m303A 在 HIV-1 阳性人群中频率较高的原因需要进一步研究。本研究发现在维吾尔族高危人群中 CCR2-64I 的频率为 25.47%,与东南亚一些人群的报道相近<sup>[2,5]</sup>。CCR2-64I 在具有高危暴露行为的 HIV-1 感染和未感染人群中的分布没有差异。维吾尔族人群中较高的 CCR2-64I 突变对 HIV-1 感染和发病的意义需要深入研究。SDF1-3'A 和 RANTES in 1.1 T/C 基因型在 HIV-1 感染和未感染人群中的比例基本相同,这 2 个位点对维吾尔族人群 HIV-1 易感性的影响需要进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Reiche EM, Bonametti AM, Voltarelli JC, et al. Genetic polymorphisms in the chemokine and chemokine receptors: impact on clinical course and therapy of the human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Curr Med Chem*, 2007, 14(12): 1325-1334.
- [2] Verma R, Gupta RB, Singh K, et al. Distribution of CCR5delta32, CCR2-64I and SDF1-3'A and plasma levels of SDF-1 in HIV-1 seronegative North Indians. *J Clin Virol*, 2007, 38(3): 198-203.
- [3] McNamara DT, Thomson JM, Kasehagen LJ, et al. Development of a multiplex PCR-ligase detection reaction assay for diagnosis of infection by the four parasite species causing malaria in humans. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(6): 2403-2410.
- [4] Wang FS, Hong WG, Cao Y, et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5m303, CCR2b-64I, and SDF1-3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups. *J AIDS*, 2003, 32(2): 124-130.
- [5] Apostolakis S, Baritaki S, Krambovitis E, et al. Distribution of HIV/AIDS protective SDF1, CCR5 and CCR2 gene variants within Cretan population. *J Clin Virol*, 2005, 34(4): 310-314.

(收稿日期: 2010-05-26)

(本文编辑: 万玉立)

## 杭州地区孕妇乙型肝炎病毒携带对母婴影响情况调查

白晓霞 郑斐 缪敏芳 杨小福

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 妊娠

**Survey on maternal and fetal effects of hepatitis B virus infection during pregnancy in Hangzhou** BAI Xiao-xia, ZHENG Fei, MIAO Min-fang, YANG Xiao-fu. *Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China*

Corresponding author: YANG Xiao-fu, Email: yangxiaofu@zju.edu.cn

**【Key words】** Hepatitis B virus; Pregnancy

乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染是全球性公共卫生问题,中国慢性乙肝表面抗原(HBsAg)携带者达 1 亿多,其中 1/3 以上是母婴传播所致<sup>[1]</sup>。孕期肝细胞内 HBV 复制加重肝脏负担,可能诱发相关妊娠并发症。本研究回顾性地分析杭州地区孕妇 HBV 携带及其对妊娠并发症、分娩方式、母婴传播及婴儿喂养的影响。

### 1. 对象与方法:

(1)研究对象:选择 2008 年在浙江大学医学院附属妇产

科医院住院的孕产妇 11 947 例为研究对象,年龄 21~43 岁,随机选取足月分娩的 HBV 携带者 499 例及资料齐全的新生儿 463 例,对 22 例出生时感染 HBV 新生儿的家长进行电话随访。研究得到浙江大学伦理委员会批准,对研究对象履行知情同意手续。

(2)研究方法:采用回顾性分析方法,信息来源于住院病历记录,包括:①孕妇年龄、分娩孕周及方式、妊娠并发症(胎膜早破、妊娠高血压、妊娠期肝胆汁淤积症、妊娠并发糖代谢异常);②孕产妇外周静脉血 HBV 标志物、血及乳汁 HBV-DNA;③HBV 携带者所生婴儿出生后 24 h 内股静脉血 HBV 标志物、HBV-DNA 及喂养情况。电话随访出生时感染 HBV 婴儿出生后的喂养、预防接种及 6~12 月龄的 HBV 检测情况。HBV 携带者诊断标准参照 2000 年 10 月西安市举行的全国病毒性肝炎会议;新生儿感染诊断标准:出生时外周血 HBsAg 和/或 HBV-DNA 阳性;婴幼儿 HBV 慢性感染诊断标准:联合免疫接种后 6 月龄以上仍为 HBsAg 阳性。采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,率的标准化采用 2002 年全国人口调查数据,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  作为判断差异是否具有统计学意义的标准。

### 2. 结果:

(1)杭州地区孕妇中 HBV 携带情况:2008 年全年收治孕

产妇11 947例,其中HBV携带者占986例(8.25%);随机抽取的499例足月分娩的HBV携带孕妇中,HBsAg和HBeAg双阳性占181例(36.27%),HBsAg单阳性占318例(63.93%),其中430例同时检测HBV-DNA;HBsAg、HBeAg双阳性和HBsAg单阳性孕妇中HBV-DNA阳性分别为142例(91.00%)和64例(23.00%)。

(2)孕妇HBV携带对妊娠并发症及分娩方式的影响:与非HBV携带组相比,HBV携带孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠高血压和糖代谢异常发病率显著升高,差异有统计学意义,两组之间胎膜早破发病率及剖宫产率差异无统计学意义(表1)。

表1 HBV携带对妊娠并发症及分娩方式的影响

妊娠并发症及分娩方式	HBV携带 (n=986)	非HBV携带 (n=10 961)	$\chi^2$ 值	P值
妊娠期肝内胆汁淤积症	119(12.07)	642(5.86)	58.53	<0.01
妊娠高血压	85(8.62)	551(5.03)	23.11	<0.01
妊娠期糖代谢异常	93(9.43)	383(3.49)	83.37	<0.01
胎膜早破	172(17.74)	2181(19.90)	3.44	>0.05
剖宫产	556(56.40)	6385(58.25)	1.29	>0.05

注:括号外数据为病例数,括号内数据为百分率(%)

(3)HBV母婴传播及影响因素:所有HBV携带孕妇所生新生儿均给予主被动联合免疫(出生后6 h内肌肉注射高效乙肝免疫球蛋白200 U,0、1和6月龄接种基因重组酵母乙肝疫苗10  $\mu$ g)。463例新生儿中22例发生感染(4.75%)。159例HBsAg和HBeAg双阳性孕妇中新生儿感染19例(11.95%),304例HBsAg单阳性孕妇中新生儿感染3例(0.94%),两组差异有统计学意义( $\chi^2=31.72, P<0.01$ )。HBsAg和HBeAg双阳性且HBV-DNA阳性孕妇组新生儿感染率为11.19%(16/143),明显高于HBsAg单阳性且HBV-DNA阳性组(1/71, 1.41%),差异有统计学意义( $\chi^2=6.21, P<0.05$ )。HBV-DNA阳性组新生儿感染率(7.94%, 17/214)高于HBV-DNA阴性组(1.03%, 2/195),差异有统计学意义( $\chi^2=10.86, P<0.01$ )。胎膜早破组新生儿感染率(4/80, 5.00%)与非胎膜早破组(18/383, 4.70%)比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.02, P>0.05$ );剖宫产分娩组新生儿感染率(9/274, 3.28%)低于阴道分娩组(13/189, 6.88%),但差异无统计学意义( $\chi^2=3.19, P>0.05$ );并发妊娠期糖耐量异常、高血压疾病和妊娠期肝内胆汁淤积症的17、10和32例孕妇中无新生儿感染。14例感染儿为HBsAg和HBeAg双阳性且HBV-DNA阳性,5例为HBsAg和HBeAg双阳性,但HBV-DNA阴性,3例HBsAg单阳性且HBV-DNA阴性。6~12月龄电话随访,复查12例,8例HBV-DNA阳性婴儿免疫失败,4例HBV-DNA阴性婴儿HBsAg转阴,出现HBsAb;2例失访(联系方式错误),8例未检查(36.36%)。

(4)HBV携带与母乳喂养:HBsAg和HBeAg双阳性且HBV-DNA阳性产妇中乳汁HBV-DNA阳性率为89.30%(50/

56);HBsAg单阳性且HBV-DNA阳性产妇中测乳汁HBV-DNA阳性率为10.00%(4/40),两组差异有统计学意义( $\chi^2=59.60, P<0.01$ )。499例孕妇中母乳喂养265例(53.11%),人工喂养217例,17例出院前尚不确定喂养方式,出院后失访,实际母乳喂养率明显低于乳汁HBV-DNA阴性率(69.14%)( $\chi^2=50.18, P<0.01$ )。22例感染新生儿9例选择母乳喂养(HBV-DNA阳性婴儿5例,HBV-DNA阴性婴儿4例)。随访的8例HBV-DNA阳性婴儿中3例母乳喂养,5例人工喂养,均免疫失败,而4例HBV-DNA阴性婴儿中2例母乳喂养,2例人工喂养,均免疫成功,产生HBsAb。

3. 讨论:杭州地区孕妇HBV携带率为8.25%,居全国孕妇HBV携带率(2%~10.7%)的中上水平。HBV携带孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠高血压和妊娠期糖代谢异常发病率升高可能与肝细胞内HBV复制加重肝脏负担有关,与Tse等<sup>[2]</sup>报道结果一致。孕妇HBsAg和HBeAg双阳性及HBV-DNA阳性是HBV宫内感染的高危因素。剖宫产不降低HBV宫内感染率,与部分研究结论相反<sup>[3]</sup>,Guo等<sup>[4]</sup>发现HBV携带组剖宫产率达82.3%,其中28.5%剖宫产目的是降低HBV母婴传播。乳汁HBV-DNA阳性孕妇,母乳喂养会增加HBV传播风险,建议人工喂养<sup>[5]</sup>,当然部分乳汁HBV-DNA阴性孕妇为减少感染风险也选择人工喂养。出生时HBV-DNA阳性是免疫失败致HBV慢性感染的原因,所有HBV携带孕妇所生新生儿应在免疫接种后检测接种效果,如免疫失败,需补充接种。目前HBV宫内感染和免疫失败机制不清,分娩方式及母乳喂养对HBV母婴传播影响尚无定论,应从循证医学的角度,采用多中心-大样本的严格设计的前瞻性研究对上述问题做出评估。

参 考 文 献

[1] Cacciola I, Cerenzia G, Pollicino T, et al. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus (HBV) and outcome of perinatal HBV infection. *J Hepatol*, 2002, 36(3):426-432.

[2] Tse KY, Lo LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*, 2005, 43(5):771-775.

[3] Yang J, Zeng XM, Men YL, et al. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus — a systematic review. *Virology*, 2008, 5:100.

[4] Guo Y, Liu J, Meng L, et al. Survey of HBsAg-positive pregnant women and their infants regarding measures to prevent maternal-infantile transmission. *BMC Infect Dis*, 2010, 10:26.

[5] Yang X, Cui MX, Liu BG, et al. Study on breast-feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. *Chin J Obstetrics Gynecol*, 1994, 29(10):586-588. (in Chinese)

杨晓,崔敏娟,刘宝根,等.乙型肝炎血清指标阳性母亲哺乳问题的研究. *中华妇产科杂志*, 1994, 29(10):586-588.

(收稿日期:2010-05-14)

(本文编辑:万玉立)