

## · 乙肝病毒宫内传播研究进展 ·

## 西安市HBsAg阳性产妇HBV宫内传播的流行病学研究

胡妮<sup>1,2</sup> 续靖宁<sup>3</sup> 李芳<sup>3</sup> 付婷<sup>1</sup> 王海荣<sup>1</sup> 高洁<sup>1</sup> 张磊<sup>1</sup><sup>1</sup>空军军医大学军事预防医学系流行病学教研室 特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室,西安710032; <sup>2</sup>西安市疾病预防控制中心710054; <sup>3</sup>西北妇女儿童医院,西安710061

通信作者:张磊, Email: drzhanglei@fmmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 了解西安市HBsAg阳性孕妇发生HBV宫内传播(BIT)现况及其影响因素,随访幼儿HBV传播转归和对乙型肝炎(乙肝)疫苗免疫应答情况。方法 2015年1月至2018年1月在陕西省西北妇女儿童医院对341例HBsAg阳性产妇进行流行病学调查,并对其所生344例新生儿于产后24 h内以及1岁后静脉血进行血清学检测。采用巢式病例对照研究设计,分组分析新生儿发生BIT、宫内显性感染(DBI)和宫内隐匿性感染(OBI)情况及其发生的影响因素,在2016年8月至2018年10月对该幼儿人群进行随访,获得高危幼儿HBV传播的转归和HBsAb阳性率。结果 HBsAg阳性产妇所生新生儿发生BIT、DBI和OBI率为46.51%(160/344)、8.14%(28/344)和38.37%(132/344),HBeAg阳性产妇所生新生儿发生DBI和BIT的风险分别是HBeAg阴性产妇的2.60倍(95%CI:1.19~5.70)和2.21倍(95%CI:1.36~3.61);产妇外周血HBV DNA载量 $\geq 200$ 、 $\geq 10^3$ 和 $> 10^6$ 拷贝/ml者所生新生儿发生BIT的风险分别是 $< 200$ 、 $< 10^3$ 和 $\leq 10^6$ 拷贝/ml者的1.99倍(95%CI:1.29~3.08)、1.73倍(95%CI:1.11~2.69)及2.33倍(95%CI:1.33~4.10);发生前置胎盘产妇所生新生儿发生DBI是无前置胎盘者的14.07倍(95%CI:1.23~160.76);孕期未注射乙肝免疫球蛋白者所生新生儿发生BIT是注射者的1.60倍(95%CI:1.02~2.53)。随访发现,14例DBI幼儿,9例发生HBsAg转阴(9/14);OBI率为24.17%(22/91);乙肝疫苗免疫总的应答率为69.23%(63/91)。OBI幼儿的乙肝疫苗免疫应答率为59.09%(13/22)。结论 HBsAg阳性产妇所生幼儿随访中发现,OBI较高,乙肝疫苗应答率较低,是乙肝防控的空白区域,应加强育龄妇女及幼儿HBV监测、HBsAg阳性产妇控制乙肝干预是控制传染源和保护易感人群的重要措施。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒;宫内传播;显性感染;隐匿性感染**基金项目:**国家自然科学基金(81102140,81472988,81373058);陕西省重点研发计划(2018SF-166)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.008

**Epidemiology study of intrauterine transmission of HBV in HBsAg-positive parturients in Xi'an**  
Hu Ni<sup>1,2</sup>, Xu Jingning<sup>3</sup>, Li Fang<sup>3</sup>, Fu Ting<sup>1</sup>, Wang Hairong<sup>1</sup>, Gao Jie<sup>1</sup>, Zhang Lei<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Epidemiology, Key Laboratory of Hazard Assessment and Control in Special Operational Environment of Ministry of Education, School of Military Preventive Medicine, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; <sup>2</sup>Xi'an Municipal Center for Disease Control and Prevention, Xi'an, 710054, China; <sup>3</sup>Northwest Women and Children Hospital, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Zhang Lei, Email: drzhanglei@fmmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the current status and influence factors of HBV intrauterine transmission (BIT) in HBsAg-positive parturients and understand the outcome of HBV transmission and response to hepatitis B vaccine immunization in children in Xi'an. **Methods** An epidemiological survey was conducted in 341 HBsAg-positive parturients who gave birth in Northwest Women and Children Hospital of Shaanxi Province from January 2015 to January 2018. Serological tests were performed by using venous blood from 344 newborns within 24 hours after birth and at the age of 1 year old. A nested case-control study was conducted to analyze the infection rates of intrauterine dominate HBV infection (DBI) and intrauterine occult HBV infection (OBI) in BIT and their influencing factors in newborns. The epidemiological survey was conducted to collect the

information about the outcome of HBV transmission and the positive rate of HBsAb in children at high-risk from August 2016 to October 2018. **Results** The BIT rate was 46.51% (160/344) in HBsAg-positive parturients, the DBI rate was 8.14% (28/344), the OBI rate was 38.37% (132/344), and the odds ratio of DBI and BIT in neonates of HBeAg-positive parturients were respectively 2.60 (95% CI: 1.19–5.70) and 2.21 (95% CI: 1.36–3.61) times higher than that of HBeAg-negative parturients. The odds ratio of BIT in neonates with maternal peripheral blood HBV DNA load  $\geq 200$ ,  $\geq 10^3$  and  $> 10^6$  copies/ml were 1.99 (95% CI: 1.29–3.08), 1.73 (95% CI: 1.11–2.69) and 2.33 (95% CI: 1.33–4.10) times higher than those in neonates with maternal peripheral blood HBV DNA  $< 200$ ,  $< 10^3$ , and  $\leq 10^6$  copies/ml respectively. The incidence of DBI in neonates of parturients with placenta previa was 14.07 times higher than that of parturients without placenta previa (95% CI: 1.23–160.76). The incidence of BIT in neonates of parturients who received no hepatitis B immunoglobulin during pregnancy was 1.60 times higher than that in neonates of those who received hepatitis B immunoglobulin (95% CI: 1.02–2.53). Follow-up results showed that HBsAg negative conversion was found in 9 of 14 children with DBI, and 24.17% (22/91) of children had OBI. The overall rate of immune response to hepatitis B vaccine was 69.23% (63/91). The immune response rate in children with OBI was only 59.09% (13/22). **Conclusion** Newborns of HBsAg-positive parturients had high rate of OBI and lower rate of immune response to hepatitis B vaccine detected in follow-up, indicating a gap in hepatitis B prevention and control. HBV monitoring and intervention in HBsAg-positive women of childbearing age and hepatitis B antibody monitoring in children at high-risk are important measures to control infection source and protect susceptible population.

**【Key words】** HBV; Intrauterine transmission; Dominate infection; Occult infection

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81102140, 81472988, 81373058); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2018SF-166)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.008

HBV 感染是全球性公共卫生问题,我国属乙型肝炎(乙肝)高负担国家,近年来随着乙肝疫苗推广应用,我国人群 HBsAg 阳性携带率控制至 6.1%<sup>[1]</sup>。乙肝疫苗有效地遏制了 HBV 水平传播,但是 HBV 垂直传播无法完全阻断<sup>[2]</sup>;同时,HBV 垂直传播不仅存在于 HBsAg 阳性孕妇中,而且 HBV 宫内隐匿性感染(OBI)的产妇也存在 OBI 占垂直传播 14% 的比例<sup>[3]</sup>。本研究发现,HBsAg 阳性产妇所生新生儿发生 OBI 的比例为 40.07%<sup>[4]</sup>。本研究对此展开随访,以期全面描述 HBV 宫内传播(BIT)的特征。

## 对象与方法

1. 研究对象:连续收集 2015 年 1 月至 2018 年 1 月在陕西省西北妇女儿童医院产前检查和筛查 HBsAg 阳性产妇及其所生新生儿,且知情同意,愿意并能够采集新生儿外周血者,共收集产妇 341 例,新生儿 344 例(双胞胎 3 例)。并从 2016 年 8 月至 2018 年 10 月随访该队列母亲及其婴儿 HBV 感染状况。

2. 研究方法:采用巢式病例对照研究的成组设计。

(1) 分组:根据 HBsAg 阳性产妇的新生儿 HBV 感染结果判定,分为病例组与对照组,病例组分为 HBV 宫内显性感染(DBI)、OBI 以及 BIT 3 个组,对照组为 HBV 宫内未传播(NBIT)组。

(2) 问卷调查:①产时调查内容:产妇和新生儿的一般情况、家族史、本次妊娠情况以及生产情况。

②随访调查内容:婴幼儿喂养、生活护理、患病就医和免疫接种情况。

(3) 标本采集:①产时:采集产妇静脉血及其新生儿(出生 24 h 内)股静脉血;②随访:采血后新生儿接种乙肝疫苗、卡介苗和乙肝免疫球蛋白(HBIG),完成乙肝疫苗全程 0-1-6 方案免疫接种 2 个月后采集其外周静脉血,均 1 500 r/min、6 min 分离血清,−20 ℃ 保存备用。

(4) 血清 HBV 标志物检测:产妇和新生儿 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc(乙肝五项)采用 ELISA 法检测,操作和结果判定按试剂盒说明书(北京万泰生物药业股份有限公司)进行。新生儿和产妇 HBV DNA 载量采用 PCR-荧光探针法试剂检测,操作和结果判定按照试剂盒说明书(湖南圣湘生物科技有限公司)进行。

(5) 新生儿 HBV 感染结果判定<sup>[5-6]</sup>:① BIT: DBI 与 OBI 的统称<sup>[2]</sup>,即 HBsAg 阳性产妇所生新生儿 24 h 静脉血中 HBsAg 阳性或 HBV DNA 载量  $\geq 200$  拷贝/ml<sup>[3]</sup>;② DBI: HBsAg 阳性产妇所生新生儿 24 h 静脉血中 HBsAg 阳性者;③ OBI: HBsAg 阳性产妇所生新生儿 24 h 静脉血中 HBsAg 阴性,但 HBV DNA 载量  $\geq 200$  拷贝/ml,或者新生儿在全程接种 HBIG 和 3 针乙肝疫苗后外周静脉血中 HBsAg 阴性,但 HBV DNA 载量  $\geq 200$  拷贝/ml;④ NBIT: 新生儿外周血检测 HBsAg 和 HBV DNA 均为阴性者。

(6)相关定义:①孕早期出血:孕 1~13 周,出现的阴道出血,血液多呈咖啡色或鲜红色;②孕晚期出血:孕 28 周后的阴道出血;③抗病毒治疗:为了降低 HBV 感染孕妇发生婴儿感染的危险,临床上对 HBV DNA 载量  $>2 \times 10^6$  拷贝/ml 或具有 HBsAg 阳性家族史或既往子代感染 HBV 指征的孕妇建议抗病毒治疗,建议在怀孕 24~28 周开始口服替诺福韦或替比夫定,并于分娩前检测 HBV DNA;④乙肝疫苗注射:乙肝疫苗全程需接种 3 针,免疫程序为 0-1-6 个月,即接种第 1 针疫苗后,间隔 1、6 个月分别注射第 2、3 针疫苗,每针接种 20  $\mu$ g;⑤HBIG 注射:目前仍在一些医院允许在孕期使用 HBIG 预防 HBV 宫内感染;一般用于孕晚期,于孕 28、32 及 36 周肌肉注射 HBIG 200 IU 或每月 1 次 (200 IU/次),使用 3~5 次;具体剂量依据检测 HBeAg 状态、孕妇主观要求而定。

3. 质量控制:调查员进行统一培训,抽取 10% 调查表在 1 周内进行重复调查;调查表采用双人双录入核对;实验检测均设有阴阳性对照、空白对照,并随机抽取 30% 进行复测;乙肝五项首次测定结束,抽取 10% 标本进行 HBsAg 复测;随访调查时,每对母子均进行电话访问与面访 2 次调查核对,并将问卷内容同其免疫接种证或病案史核对。

4. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用 *t* 检验。HBsAg 阳性产妇 HBV 血清学状况、孕期事件对新生儿发生 BIT 的相关因素分析采用 logistic 回归分析。双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 调查情况:产妇共 86 244 例,HBsAg 阳性者 3 025 例 (3.51%), 纳入研究对象有 341 例 (86.99%), 年龄 [18~45 (29.6  $\pm$  3.7)] 岁。抽取 40 份调查表在 1 周内进行重复调查,符合率为 99%;乙肝五项首次测定结束,抽取 80 份标本进行 HBsAg 复测, Kappa 值为 0.82;抽取 90 份标本进行 ELISA 复测, Kappa 值为 0.97;抽取 80 份标本进行 HBV DNA 载量复测, Kappa 值为 0.91,可信度较好。

2. HBsAg 阳性产妇孕期乙肝管理情况:341 例 HBsAg 阳性产妇在孕期仅 24 例 (7.04%) 进行了乙肝疫苗接种, 109 例 (31.96%) 注射 HBIG, 乙肝疫苗和 HBIG 均注射者仅 12 例 (3.52%)。其中 93 例 HBeAg 阳性产妇中 61 例 (65.59%) 进行了 HBIG 注射, 29 例 (31.18%) 进行了抗病毒治疗 (表 1)。

表 1 西安市 HBsAg 阳性产妇乙肝管理情况

乙肝管理情况	HBsAg 阳性产妇 (n=341)	HBeAg 阳性产妇 (n=93)
仅接种乙肝疫苗	12(3.52)	1(1.08)
仅注射 HBIG	97(28.45)	57(61.29)
注射乙肝疫苗和 HBIG	12(3.52)	4(4.30)
抗病毒治疗	203(59.53)	29(31.18)
未干预	17(4.98)	2(2.15)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比 (%)

3. HBsAg 阳性产妇及其新生儿外周血 HBV 标志物:341 例 HBsAg 阳性产妇中 HBsAg、HBeAg、抗-HBc 均阳性者 90 例 (26.39%), HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 均阳性者 204 例 (59.82%), 其他类型 47 例 (13.78%)。344 例新生儿出生 24 h 之内 HBsAg 为阳性的 28 例,即 DBI 为 8.14% (28/344); 荧光定量 PCR 检测新生儿外周血 HBV DNA 载量发现:HBsAg 为阴性且 HBV DNA  $\geq 200$  拷贝/ml 者 132 例,即 OBI 率为 38.37% (132/344) (表 2)。

表 2 西安市 HBsAg 阳性产妇及其新生儿 24 h 内的外周血 HBV 标志物

指标	HBsAg 阳性产妇 (n=341)	新生儿 (n=344)
HBV 标志物阳性		
HBsAg	341(100.00)	28(8.14)
抗-HBs	1(0.29)	16(4.65)
HBeAg	93(27.27)	74(21.51)
抗-HBe	204(59.82)	20(5.81)
抗-HBc	335(98.24)	320(93.02)
HBV DNA(拷贝/ml)		
<200	148(43.48)	196(56.98)
200~	63(18.47)	79(22.97)
$10^3$ ~	67(19.64)	63(18.31)
$>10^6$	63(18.48)	6(1.74)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比 (%)

4. HBsAg 阳性产妇 HBV 血清学状况、孕期事件对新生儿发生 BIT 的相关因素分析:产妇 HBeAg 阳性、HBV DNA 高载量和前置胎盘 3 个因素分别与发生 BIT 均呈显著相关 ( $P < 0.05$ )。DBI、OBI 和 BIT 病例组,与 NBIT 对照组比较, HBeAg 阳性产妇的新生儿发生 DBI 的风险是 HBeAg 阴性者的 2.60 倍;发生 BIT 的风险是 HBeAg 阴性者的 2.21 倍;产妇 HBV DNA 载量  $\geq 10^3$ 、 $>10^6$  拷贝/ml 者所生新生儿发生 DBI 的风险分别是  $<10^3$ 、 $\leq 10^6$  拷贝/ml 者的 2.74、3.29 倍;HBV DNA 载量  $\geq 200$  拷贝/ml 者所生新生儿发生 OBI 的风险是  $<200$  拷贝/ml 者的 1.77 倍;HBV DNA 载量  $\geq 200$ 、 $\geq 10^3$  和  $>10^6$  拷贝/ml 者所生新生儿发生 BIT 的风险分别是  $<200$ 、 $<10^3$  和  $\leq 10^6$  拷贝/ml 者的 1.99、1.73 和 2.33 倍 (表 3)。孕期有前置胎



盘者的新生儿发生 DBI 是无前置胎盘者的 14.07 倍 (表 4); 孕期末注射 HBIG 产妇的新生儿发生 BIT 是注射者的 1.60 倍 (表 5)。将产妇 HBeAg 阳性、HBV DNA 高载量、前置胎盘进行多因素 logistic 回归模型分析结果显示, 产妇 HBV DNA 载量与新生儿发生 BIT 呈正相关 ( $P < 0.01$ ), 孕期 HBIG 注射与新生儿发生 BIT 负相关 ( $P < 0.01$ ) (表 4)。

5. 随访结果:

(1) 随访基本情况: 344 例研究对象随访到 91 例, 随访率为 26.45%。随访人群和基线人群在性别、生产方式、生产时间和年龄等一般特征进行了均衡性检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。DBI 组随访到 14 例 (14/28, 50.00%), OBI 组随访到 37 例 (37/132, 24.24%), NBIT 组随访到 40 例 (40/184, 21.74%)。

(2) 随访母亲情况: 随访到母亲 91 例, HBsAg 转阴率为 14.28% (13/91), 抗-HBs 转阴率为 7.69% (7/91), 其中有 1 例母亲为 HBsAg 和抗-HBs 双阳性。

(3) 随访幼儿情况: 14 例 DBI 组新生儿中, 9 例发生 HBsAg 转阴 (9/14), 5 例仍为 HBsAg 阳性 (5/14), 即 HBV 母婴传播率为 5.49% (5/91); OBI 组新生儿的 HBV DNA 转阴率为 62.16% (23/37)。抗-HBc 阳性转阴性的比例为 51.64% (47/91); OBI 率为 24.17% (22/91), 总的乙肝疫苗免疫应答率为 69.23% (63/91), DBI、OBI 和 NBIT 组的乙肝疫苗免疫应答率分别为 57.14% (8/14)、78.38% (29/37) 和 65.00% (26/40)。随访幼儿中, OBI 组乙肝疫苗免疫应答率为 59.09% (13/22)。基线中各组与 NBIT 组比较发现, OBI 组在幼儿期发生 OBI 的风险是 NBIT 组的 3.00 倍 (95%CI: 1.02 ~ 9.23)。见表 5。

讨 论

我国是 HBV 感染中高流行区, 慢性 HBV 携带者中约有 40% ~ 50% 是通过母婴传播感染的<sup>[6]</sup>, 本研究提出的 DBI 即为传统研究的 HBV 宫内感染, 既往研

表 3 西安市 HBsAg 阳性产妇 HBeAg、HBV DNA 载量与新生儿 BIT 关系的单因素分析

新生儿 分组	产妇 HBeAg				产妇 HBV DNA 载量 (拷贝/ml)											
	阳性	阴性	OR 值 (95%CI)	P 值	<200 <sup>a</sup>	≥200	OR 值 (95%CI)	P 值	<10 <sup>3</sup> <sup>a</sup>	≥10 <sup>3</sup>	OR 值 (95%CI)	P 值	≤10 <sup>6</sup> <sup>a</sup>	>10 <sup>6</sup>	OR 值 (95%CI)	P 值
DBI	13	15	2.60 (1.19 ~ 5.70)	0.02	9	19	1.68 (0.74 ~ 3.83)	0.24	11	17	2.74 (1.24 ~ 6.05)	0.01	17	11	3.29 (1.46 ~ 7.42)	0.01
OBI	43	89	1.61 (0.10 ~ 2.61)	0.06	46	86	1.77 (1.13 ~ 2.77)	0.01	77	55	1.28 (0.82 ~ 2.00)	0.31	103	29	1.47 (0.85 ~ 2.56)	0.20
BIT	56	104	2.21 (1.36 ~ 3.61)	0.00	55	105	1.99 (1.29 ~ 3.08)	0.002	88	72	1.73 (1.11 ~ 2.69)	0.01	120	40	2.33 (1.33 ~ 4.10)	0.003
NBIT	36	148	-	-	94	90	-	-	125	59	-	-	161	23	-	-

注: DBI: 显性感染; OBI: 隐性感染; BIT: 宫内传播; NBIT: 宫内未传播; -: 无统计学意义; <sup>a</sup>对照组的 OR 值 = 1.00

表 4 西安市 HBsAg 阳性产妇孕期发生前置胎盘、注射 HBIG 与 BIT 关系的相关因素 logistic 回归分析

新生儿 分组	产妇前置胎盘		产妇孕期注射 HBIG				产妇 HBV DNA 高载量									
			单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析		多因素分析					
	是	否	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值	是	否	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值	阳性	阴性	OR 值 (95%CI)	P 值
DBI	2	26	14.07 (1.23 ~ 160.76)	0.01	-	-	11	17	1.68 (0.74 ~ 3.84)	0.21	-	-	19	9	-	-
OBI	2	130	2.82 (0.25 ~ 31.38)	0.38	-	-	50	82	1.59 (0.98 ~ 2.56)	0.06	-	-	86	46	-	-
BIT	4	156	4.70 (0.52 ~ 42.42)	0.13	2.00 (0.07 ~ 4.14)	0.06	58	85	1.60 (1.02 ~ 2.53)	0.04	13.33 (16.93 ~ 10.45)	0.00	105	55	1.19 (0.42 ~ 2.14)	0.01
NBIT	1	183	-	-	-	-	50	130	-	-	-	-	90	94	-	-

注: DBI: 显性感染; OBI: 隐性感染; BIT: 传播; NBIT: 宫内未传播; -: 无统计学意义

表 5 西安市 HBsAg 阳性产妇幼儿随访转归情况

出生时 HBV 感染情况分组	例数 (n=91)	随访时 HBV 感染状态			RR 值 (95%CI)	P 值	抗-HBs 阳性 (n=63)	RR 值 (95%CI)	P 值
		HBsAg 阳性	HBsAg 阴性	HBV DNA ≥ 200 拷贝/ml					
DBI	14	5	9	3	-	0.67 <sup>a</sup>	8	-	0.80
OBI	37	-	37	14	3.00(1.02 ~ 9.23)	0.05	29	-	0.60
NBIT	40	-	40	5	-	-	26	-	-

注: DBI: 显性感染; OBI: 隐性感染; NBIT: 宫内未传播; -: 无统计学意义; <sup>a</sup>Fisher 法

究报道HBV宫内感染发生率为3.07%~16.87%<sup>[7-10]</sup>,本研究采取新生儿24 h内未注射乙肝疫苗及卡介苗的股静脉血,采用特异性高的ELISA方法,确保了样本检测的可靠性和准确性,341例HBsAg阳性产妇所产新生儿的HBsAg阳性率(即DBI率)为8.14%,显著高于重庆市(3.07%)<sup>[7]</sup>,但低于湖北省(15.96%)<sup>[8]</sup>、河北省(16.87%)<sup>[9]</sup>和浙江省(11.32%)<sup>[10]</sup>的HBV宫内感染率;同时本研究发现该人群还存在新生儿的OBI率为38.37%。在发达国家,HBsAg阴性献血员中有0.007%~0.05%的HBV DNA检测结果呈阳性<sup>[11-14]</sup>,国内报道合格献血者的HBV OBI为0.79%~2.86%<sup>[15-16]</sup>,安徽省报道婴儿脐带血OBI为29.46%<sup>[13]</sup>。本研究的HBsAg阳性产妇的新生儿属于高危暴露人群,在孕育和产程中可能存在HBV通过胎盘进入胎儿体内,因此OBI率显著高于普通人群和献血员,尤其新生儿发生OBI率是DBI的4.7倍,故更应关注HBsAg阳性产妇所生新生儿发生OBI的情况。

本研究发现,与BIT显著相关的因素包括:①孕妇HBeAg的状态:HBeAg阳性产妇其新生儿发生DBI、BIT的风险是HBeAg阴性者的2.60倍和2.21倍,提示产妇HBeAg阳性不仅能增加DBI的风险,也能增加BIT的风险。与既往研究相符,HBeAg阳性产妇相比HBeAg阴性产妇更易发生垂直传播<sup>[17]</sup>,建议育龄女性孕前检查HBeAg阳性者,应在医师指导下采用核苷类药物干预,做到疾病一级预防。②HBV DNA载量水平:产妇外周血HBV DNA载量 $\geq 10^3$ 拷贝/ml以及 $> 10^6$ 拷贝/ml者所生新生儿发生DBI的危险分别是 $< 10^3$ 拷贝/ml及 $\leq 10^6$ 拷贝/ml者的2.74及3.29倍,产妇HBV DNA高载量是BIT的高危因素之一,得到了多项研究的证实<sup>[18]</sup>,本研究也发现产妇外周血HBV DNA载量高水平是DBI发生的危险因素;同时,产妇外周血HBV DNA载量 $\geq 200$ 拷贝/ml所生新生儿发生OBI的危险是 $< 200$ 拷贝/ml的1.77倍,既往研究认为HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml才有临床意义,本研究发现HBsAg阳性产妇其HBV DNA $\geq 200$ 拷贝/ml时,其新生儿发生BIT和OBI的危险均增大,建议临床应以HBV DNA $\geq 200$ 拷贝/ml为截点对育龄妇女进行相应的健康指导。③前置胎盘:HBsAg阳性产妇合并前置胎盘所生新生儿发生DBI是无前置胎盘者的14.07倍,有研究报道前置胎盘者其胎盘屏障功能易破坏,功能易受到一定损伤<sup>[2]</sup>,增加了HBV通过胎盘屏障的概率。④孕期干预:既往有文献报告孕期HBIG注射对HBV宫内感染有2种倾向,本研究发现孕期注射

HBIG对阻断BIT具有一定意义。

本研究发现,随访幼儿中的HBV母婴传播率为5.49%,与2015年武汉地区的HBV母婴传播率5.44%持平<sup>[19]</sup>;DBI组幼儿中,64.28%发生HBsAg阴转,37例OBI组幼儿中62.16%HBV DNA转阴,51.64%幼儿抗-HBc阳性转为抗-HBc阴性(47/91),但是HBsAg阴性幼儿的OBI率为24.17%,进一步分析发现OBI组在幼儿期发生OBI的危险性是NBIT组的3倍,远高于甘肃省武威市HBsAg阳性母亲所生的乙肝疫苗接种幼儿OBI率为4.92%<sup>[20]</sup>。91例幼儿均全程接种乙肝疫苗3针,乙肝疫苗免疫应答率为69.23%,DBI组免疫应答率为57.14%(8/14),OBI组免疫应答率为78.38%(29/37),NBIT组免疫应答率为65.00%(26/40);在随访幼儿中,OBI组幼儿的乙肝疫苗免疫应答率仅为59.09%(13/22),与甘肃省武威市调查0~12岁社区儿童乙肝疫苗免疫应答率仅为57.35%接近<sup>[21]</sup>。一项中国儿童OBI的研究表明,OBI与乙肝疫苗全程接种后的无应答显著相关,父母HBsAg阳性是幼儿低或无应答的高危因素<sup>[21]</sup>,现有的疫苗对OBI没有保护作用,可能是由于OBI与乙肝疫苗无应答以及保护性抗体滴度减少有关<sup>[22]</sup>。

综上所述,育龄妇女孕前优生健康检查应包括乙肝五项和HBV DNA;学龄前儿童感染HBV慢性化的风险远高于成年人,继而引发肝硬化和肝癌。OBI容易造成免疫无应答,特殊情况下有被激活的风险,因此OBI更应受到重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Zhang WL, Ji ZH, Wang L, et al. A Meta-analysis of HBsAg-positive rate among general Chinese populations aged 1-59 years [J]. *Infect Dis*, 2015, 47 (12): 878-888. DOI: 10.3109/23744235.2015.1064541.
- [2] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [EB/OL]. (2015-03-01) [2019-01-01]. <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
- [3] Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, et al. Occult HBV infection [J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35 (1): 39-52. DOI: 10.1007/s00281-012-0327-7.
- [4] 黄睿,曹引丽,高洁,等.西安市HBV宫内感染的发生情况及其影响因素研究[J]. *华南预防医学*, 2017, 43(6): 507-511. DOI: 10.13217/j.scjpm.2017.0507.  
Huang R, Cao YL, Gao J, et al. HBV intrauterine infection and its influencing factors in Xi'an [J]. *South China J Prev Med*, 2017, 43(6): 507-511. DOI: 10.13217/j.scjpm.2017.0507.
- [5] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection [J].

- J Hepatol, 2008, 49 (4) : 652-657. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.
- [6] Shi ZJ, Yang YB, Wang H, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a Meta-analysis and systematic review [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165 (9) : 837-846. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.72.
- [7] 李雪黎, 张俊, 汪成丽. 乙型肝炎孕妇感染标志物与新生儿感染相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39 (4) : 495-498. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.034.
- Li XL, Zhang J, Wang CL. Analysis of the correlation between infection markers of pregnant women with hepatitis B and neonatal infection [J]. Int J Lab Med, 2018, 39 (4) : 495-498. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.034.
- [8] 杜二球, 段学英, 高霞, 等. 562 例 HBsAg 阳性孕妇 HBV 宫内感染及产后随访分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28 (2) : 178-180. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.02.026.
- Du EQ, Duan XY, Gao X, et al. HBV intrauterine infection and postpartum follow-up in 562 cases of HBV positive pregnant women [J]. Chin J Woman Child Health Res, 2017, 28 (2) : 178-180. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.02.026.
- [9] 王兰芳. 乙肝病毒携带产妇感染状态与新生儿母婴传播的相关性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- Wang LF. A correlation study of the impact of maternal HBV infection on the mother-to-fetus transmission to newborn infants [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014.
- [10] 冯珍珠. 乙肝病毒复制水平、基因变异与母婴传播宫内感染关系的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- Feng ZZ. The relationship between the level of HBV replication, gene variation and mother-to-child transmission intrauterine infection [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [11] Manzini P, Giroto M, Borsotti R, et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection [J]. Haematologica, 2007, 92 (12) : 1664-1670. DOI: 10.3324/haematol.11224.
- [12] Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G, et al. Characterization of HBV DNA +/HBsAg- blood donors in Poland identified by triplex NAT [J]. Hepatology, 2006, 44 (6) : 1666-1674. DOI: 10.1002/hep.21413.
- [13] González R, Torres P, Castro E, et al. Efficacy of hepatitis B virus (HBV) DNA screening and characterization of acute and occult HBV infections among blood donors from Madrid, Spain [J]. Transfusion, 2010, 50 (1) : 221-230. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02343.x.
- [14] Katsoulidou A, Paraskevis D, Magiorkinis E, et al. Molecular characterization of occult hepatitis B cases in Greek blood donors [J]. J Med Virol, 2009, 81 (5) : 815-825. DOI: 10.1002/jmv.21499.
- [15] 叶贤林, 杜鹏, 冯旭, 等. 深圳市 18~25 岁抗-HBc 阳性合格献血者隐性乙肝病毒感染的血清学和分子生物学特性分析 [J]. 中国输血杂志, 2014, 27 (11) : 1112-1116. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.11.010.
- Ye XL, Du P, Feng X, et al. Serological and molecular characterization of occult hepatitis B virus infection in anti-HBc positive healthy blood donors in Shenzhen [J]. Chin J Blood Transfus, 2014, 27 (11) : 1112-1116. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.11.010.
- [16] 叶贤林, 李彤, 孙淑君, 等. 核心抗体阳性合格献血者隐性乙肝病毒感染分子生物学特性及追踪结果的研究 [J]. 中国输血杂志, 2016, 29 (9) : 890-894. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2016.09.005.
- Ye XL, Li T, Sun SJ, et al. Characterization and follow-up study of occult hepatitis B viral infection in anti-HBc positive qualified blood donors [J]. Chin J Blood Transfus, 2016, 29 (9) : 890-894. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2016.09.005.
- [17] Shao ZJ, Zhang L, Xu JQ, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience [J]. J Med Virol, 2011, 83 (5) : 791-795. DOI: 10.1002/jmv.22043.
- [18] Chen LZ, Zhou WQ, Zhao SS, et al. A nested case-control study of maternal-neonatal transmission of hepatitis B virus in a Chinese population [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17 (31) : 3640-3644. DOI: 10.3748/wjg.v17.i31.3640.
- [19] 万志华. 乙型肝炎病毒宫内感染的遗传易感性研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- Wan ZH. Study on genetic susceptibility to intrauterine infection of hepatitis B virus [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2017.
- [20] Su HX, Zhang YH, Xu DZ, et al. Occult hepatitis B virus infection in anti-HBs-positive infants born to HBsAg-positive mothers in China [J]. PLoS One, 2013, 8 (8) : e70768. DOI: 10.1371/journal.pone.0070768.
- [21] Su HX, Shao ZJ, Pu ZS, et al. Overt and occult hepatitis B virus infection among community children in Northwest China [J]. J Viral Hepat, 2017, 24 (9) : 797-803. DOI: 10.1111/jvh.12709.
- [22] Stramer SL, Townsend RL, Foster GA, et al. C-4 The role of hepatitis B virus surface proteins in immune protection and escape—Occult hepatitis B virus infections in vaccinated and non-vaccinated blood donors [J]. J Clin Virol, 2009, 46 Suppl 1: S1-2. DOI: 10.1016/S1386-6532(09)70022-8.

(收稿日期: 2019-02-01)

(本文编辑: 斗智)