

· 重视 HBV 宫内传播 ·

孕期性行为与乙型肝炎病毒 宫内感染关系的病例对照研究

邵中军 徐德忠 徐剑秋 门可 闫永平 张磊 张景霞

【摘要】 目的 应用病例对照研究方法探讨孕期性行为与乙型肝炎病毒(HBV)宫内感染关系。
 方法 以 212 例 HBsAg 阳性孕妇的连续性病例及其新生儿为研究对象,以外周血 HBsAg Abbott 检测 S/N 值 ≥ 5 的新生儿为病例组,余为对照组,收集孕妇孕期性行为、母亲 HBeAg 状态及其他相关因素等流行病学资料,采用单因素分析、多因素 logistic 回归分析等方法探讨上述因素与 HBV 宫内感染关系。
 结果 214 例新生儿有 10 例新生儿发生宫内感染。孕中期性行为是 HBV 宫内感染的危险因素,OR 值为 9.15(1.10~76.28),且有剂量反应关系。既往确定的母亲 HBeAg、HBV DNA 阳性也是 HBV 宫内感染危险因素。交互作用分析提示孕中期性行为与母亲 HBeAg 有协同作用。
 结论 孕中期性行为是 HBV 宫内感染新发现的危险因素,值得进一步研究。为预防 HBV 宫内感染应孕前抑制病毒复制,孕期节制性行为。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 性行为; 宫内感染

A retrospective study on the association of sexual behavior during pregnancy with intrauterine infection of hepatitis B virus SHAO Zhong-jun*, XU De-zhong, XU Jian-qiu, MEN Ke, YAN Yong-ping, ZHANG Lei, ZHANG Jing-xia. *Department of Epidemiology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: XU De-zhong, Email: xudezh@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective Case-control study was employed to explore the association of sexual behavior during pregnancy and hepatitis B virus (HBV) intrauterine infection. **Methods** 212 HBsAg positive pregnant women were consecutively collected and investigated as objects. Those neonates detected for HBsAg with S/N value ≥ 5 by Abbott reagents in periphery sera were selected as cases, others as controls. Information on sexual behavior during pregnancy, maternal HBeAg status and other factors was collected, and were analyzed with univariate analysis, multivariate logistic regression analysis, etc, to explore the association of factors with HBV intrauterine infection. **Results** Ten of the 214 neonates were validated as occurrence of HBV intrauterine infection. Sexual behavior in the second trimester during pregnancy, with odd ratios 9.15(95% CI: 1.10-76.28), as well as maternal positivity for HBeAg and HBV DNA, was significantly associated with HBV intrauterine infection, and sequently affirmed by multiple logistic regression analysis. The strength of association increased with frequency of sexual behavior. Interaction analysis suggested that there was synergistic interaction between maternal positivity of HBeAg and sexual behavior in the second trimester. **Conclusion** Sexual behavior was a newly discovered risk factor for HBV intrauterine infection, which need to be estimated in future studies. Inhibition of virus replication and moderate control of sexual behavior would be helpful to prevent HBV intrauterine infection.

【Key words】 Hepatitis B virus; Sexual behavior; Intrauterine infection

乙型肝炎病毒(HBV)宫内传播是重要的传播途径,一旦发生,极容易发展为慢性携带状态^[1]。有研究报道 HBsAg 阳性孕妇所产的新生儿宫内感染

率约 5%^[2]。以此估计,我国每年约有 10 万新生儿被感染。寻找 HBV 宫内感染的危险因素对控制宫内传播、控制乙型肝炎(乙肝)流行均有重要意义。近几年我们多次运用病例对照研究方法探索其危险因素,但研究重点多局限于流产史、分娩过程和 HBV 病毒负荷等。为全面精确地测定这些危险因素,我们于 2002 年重新设计调查表,进行了更为规范的分子流行病学研究。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30230320)

作者单位:710032 西安,第四军医大学流行病学教研室(邵中军、徐德忠、门可、闫永平、张磊、张景霞);陕西省妇幼保健院产科(徐剑秋)

通讯作者:徐德忠,Email: xudezh@fmmu.edu.cn

对象与方法

1. 研究对象与标本收集: 以 212 例于 2002 年 10 月至 2004 年 7 月在陕西省妇幼保健院待产、HBsAg 阳性孕妇的连续性病例及其所生新生儿为研究对象, 采集孕妇肘静脉血和新生儿出生 24 h 内、未接受主被动联合免疫前的股静脉血, 1500 r/min 离心分离血清, -20°C 保存备用。新生儿采血后立即接种乙肝疫苗, 注射乙肝免疫球蛋白。

2. 研究方法:

(1) 调查方法与内容: 使用统一的调查表, 由本文作者对孕妇进行直接调查, 并查阅病案资料逐项详实填写。调查表共分七大类 52 个项目。主要包括: ① 母亲因素: 母亲 HBeAg 状态、孕期注射乙肝高效价免疫球蛋白、先兆早产史、先兆流产史、既往孕产史、既往疾病史等; ② 孕期事件: 宫内窘迫、生产方式、破膜方式及时间等; ③ 孕期性行为: 孕早、中、晚期性行为次数。以新生儿血标本 HBsAg 检测 S/N 值 ≥ 5 的新生儿为病例组 (宫内感染组), 其余为对照组。孕妇接受教育年时间估算以小学学历按 6 年计, 初中学历按 9 年计, 高中学历按 12 年计, 大专学历按 14 年计, 大学学历按 16 年计, 利用 SPLM 软件进行计算。

(2) 实验室检测: ① 母亲 HBsAg、HBeAg 检测采用酶联免疫吸附试验方法, 结果在全自动酶联检测仪 (Multiskan MK3) 上进行阅读。酶联检测试剂盒购于上海科华公司, 酶联免疫吸附试验阳性诊断标准为 S/N 值 ≥ 2.1 。② 孕妇外周血 HBV DNA 检测采用酚-氯仿抽提法提取 DNA, 以 S 区 500 bp 为靶序列, PCR 扩增, 凝胶电泳对扩增产物进行分析。③ 婴儿股静脉血检测采用 Abbott HBsAg 诊断试剂进行检测, 试剂由美国 Abbott 公司生产, 结果在 Abbott System 上自动阅读, 以 S/N 值 ≥ 2 为 HBsAg 阳性诊断标准, 以 S/N 值 ≥ 5 为宫内感染诊断标准。

3. 统计学处理: ① 均衡性检验采用方差分析、 χ^2 检验; ② 危险因素分析采用单因素分析、logistic 回归分析, 剂量反应分析采用趋势 χ^2 检验; ③ 因素间交互作用分析采用对数线性模型分析方法和李良寿主编的《临床医学研究原理与方法》^[3]。统计软件采用第四军医大学统计学教研室的 SPLM 软件, 以 $P < 0.05$ 确定差异是否具有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 收集经临床检验验证的 HBsAg 阳

性孕妇 212 例及其所产新生儿 214 例。本次调查有双胎 2 例, 依据研究目的, 以新生儿例数计算孕妇例数, 故实际统计的孕妇例数为 214 例。经实验室再次复查孕妇血清 HBsAg 均阳性, 其中有 47 例孕妇 HBeAg 阳性。孕妇平均年龄为 28.05 ± 3.49 岁。新生儿体重为 3045.65 ± 845.77 g, 其中男婴 103 例, 女婴 111 例。共有 23 例新生儿 Abbott 检测呈阳性反应, 其中 10 例 S/N 值 ≥ 5 , 诊断为宫内感染病例, 男、女婴各 5 例。故 HBsAg 阳性孕妇 HBV 宫内感染率为 4.7% (10/214); 孕妇 HBeAg 阳性率为 22.17% (47/212)。

2. HBV 宫内感染影响因素分析:

(1) 均衡性检验: 以 10 例发生宫内感染的新生儿为病例组, 其余 204 例为对照组。两组在新生儿出生体重、性别、孕妇年龄和受教育时间等方面其差异无统计学意义, 说明两组在一般特征方面均衡可比。

(2) 孕期性行为与 HBV 宫内感染: 由于性行为次数涉及隐私, 故有一部分孕妇拒绝回答。我们首先依据对象应答情况分为应答组和未应答组。应答组 151 例, 未应答组 63 例。两组 HBeAg 阳性孕妇例数、宫内感染例数、男婴例数、孕妇年龄和受教育时间和新生儿出生体重经统计学检验, P 值均大于 0.05, 说明这些因素在两组间分布基本一致。在 151 例应答孕妇中, 有 8 例发生宫内感染, 感染新生儿病例与未感染者在孕妇年龄、受教育时间和新生儿性别、出生体重经统计学检验 P 值均大于 0.05, 说明这些因素在两组间均衡可比。

对孕早、中、晚期的性行为进行统计分析表明, 孕中期性行为与宫内感染有关系, OR 值为 9.15 (1.10~76.28); 而孕早、晚期性行为与宫内感染无关 (表 1)。

表 1 孕期性行为与 HBV 宫内感染的关系

孕期 性行为	病例组 (n = 10)		对照组 (n = 204)		OR 值(95% CI)	P 值
	暴露	未暴露	暴露	未暴露		
早期	2	6	37	106	0.96(0.19~4.94)	0.660
中期	7	1	62	81	9.15(1.10~76.28)	0.017
晚期	0	8	7	136	-	0.678

(3) 母亲因素、孕期事件与 HBV 宫内感染关系的单因素分析: 母亲 HBeAg、HBV DNA 阳性仍然是 HBV 宫内感染的危险因素, OR 值分别为 5.96 (1.61~22.12)、12.09 (2.97~41.17)。而孕期注射

免疫球蛋白、妊高征、先兆流产、孕期合并症、孕期服药史、月经规律性、生产方式、宫内窘迫等因素与宫内感染无关(表 2)。

本次研究还就孕期肝功能、产程进行调查。共有 63 例孕期检测过肝功能,有 2 例孕妇肝功能异常,均未发生宫内感染。74 例孕妇经阴道分娩,有 4 例新生儿发生宫内感染,感染病例与 70 例未感染新生儿的总产程、I 产程和 II 产程经方差分析检验差异均无统计学意义。

(4) 宫内感染的危险因素多因素分析: logistic 回归分析显示孕中期性行为、母亲 HBeAg 阳性与宫内 HBV 感染有关系, OR 值分别为 1.30 (1.02~1.66)、5.87 (1.13~30.61)。表明排除混杂后孕中期性行为、母亲 HBeAg 阳性仍与宫内感染有关,可能是其主要危险因素(表 3)。

(5) 孕中期性行为次数与宫内感染关系的剂量反应关系: 单因素分析、多因素分析均显示孕中期性行为对宫内 HBV 感染的显著影响, 因此进行趋势检验, 验证其是否存在剂量反应关系。孕中期性行为为 0~2 次共有 105 例, 2 例发生宫内感染; 3~5 次共有 36 例, 5 例发生宫内感染; ≥6 次有 10 例, 1 例发生宫内感染。OR 值分别为 1.00、8.31、5.72, χ^2 检验具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.831, P = 0.017$), 证实宫内 HBV 感染与孕中期性行为次数存在剂量反应关系。

(6) 孕中期性行为与母亲 HBeAg 交互作用分析: 利用对数线性模型对二者的交互作用进行分析

后发现两因素存在交互作用 ($\chi^2 = 4.68, P = 0.004$)。由于病例组样本量较小, 故进行校正。经校正后孕中期性行为(A)的单独主效应 OR 值为 5.58 (0.61~51.53), 母亲 HBeAg 阳性(B)的单独主效应 OR 值为 8.37 (0.71~98.19), 孕中期性行为与母亲 HBeAg 阳性同时出现的主效应(A+B)的 OR 值为 20.93 (2.28~191.86), 说明孕中期性行为与母亲 HBeAg 存在相加作用(表 4)。

讨 论

我国是 HBV 感染的高发区, HBsAg 检出率约 10%, 长期携带病毒易发展为肝硬化及肝癌, 严重威胁人民的健康。后天接种疫苗和乙肝免疫球蛋白是预防新生儿 HBV 感染的主要手段, 但无法阻断宫内感染。寻找 HBV 宫内感染的危险因素, 提出针对性的干预措施, 对于预防宫内感染具有重要意义。除了母亲 HBeAg 阳性与宫内感染的关系已经获得广泛共识外, 一些新的危险因素有待于认识。

应用病例对照方法研究宫内 HBV 感染危险因素, 对病例的诊断尤为重要, 否则会产生错分偏倚。Abbott 诊断试剂具有较高的灵敏度和特异度, 是目前临床常用的检测手段。依据 Abbott 试剂的诊断标准, 样本检测 S/N 值 ≥ 2 即诊断为阳性。本次调查共有 23 例新生儿 HBsAg 阳性, 其中 13 例新生儿 S/N 值在 2~5 之间, 10 例 S/N 值 ≥ 5。我们对部分新生儿进行了随访, 发现 S/N 值在 2~5 之间的新生儿一个月后外周血 HBsAg 均转阴, 而持续阳性的婴儿

表 2 HBV 宫内感染危险因素单因素分析

危险因素	病例组 (n = 10)		对照组 (n = 204)		OR 值 (95% CI)	P 值
	暴露	未暴露	暴露	未暴露		
母亲 HBeAg 阳性	6	4	41	163	5.96 (1.61~22.12)	0.009
HBV DNA 阳性	7	3	33	171	12.09 (2.97~41.17)	0.001
孕期注射免疫球蛋白*	1	9	18	186	0.87 (0.10~7.27)	0.614
孕期妊高征	0	10	7	197	-	0.712
先兆流产	1	9	24	180	0.83 (0.10~6.87)	0.785
先兆早产	0	10	2	202	-	0.908
孕期合并症	0	10	13	191	-	0.527
孕期服药史	2	8	61	143	0.59 (0.12~2.84)	0.394
孕前月经是否规律#	1	9	35	169	1.86 (0.23~15.19)	0.475
既往疾病史	0	10	17	187	-	0.429
既往孕产史	6	4	126	78	0.93 (0.25~3.40)	0.578
生产方式△	6	4	134	70	0.78 (0.21~2.16)	0.475
宫内窘迫	0	10	18	186	-	0.407
破膜方式▲	1	9	50	154	2.92 (0.36~23.64)	0.265
破膜 > 4 h	1	9	32	172	0.58 (0.07~4.79)	0.518
羊水污染	1	9	28	176	0.70 (0.08~5.27)	0.597
脐带异常	4	6	77	127	1.10 (0.30~4.02)	0.565

* 暴露为孕期未注射免疫球蛋白, 未暴露为注射免疫球蛋白; # 暴露为月经不规律, 未暴露为月经规律; △ 暴露为阴道产, 未暴露为剖宫产; ▲ 暴露为自然破膜, 未暴露为人工破膜

表3 宫内感染危险因素 logistic 多因素回归分析

危险因素	OR 值(95% CI)	u 值	P 值
母亲 HBeAg 阳性	5.87(1.13~30.61)	4.41	0.036
孕中期性生活	1.35(1.02~1.77)	4.51	0.034
孕期免疫球蛋白注射	1.36(0.85~2.16)	1.71	0.191
先兆流产史	4.48(0.37~53.72)	1.39	0.294

表4 孕中期性行为与母亲 HBeAg 交互作用分析

交互项		病例组 (n=10)	对照组 (n=204)	OR 值(95% CI)
A	B			
阴性	阴性	0	66	1.00
阳性	阴性	3	47	5.58(0.61~51.53)
阴性	阳性	1	15	8.37(0.71~98.19)
阳性	阳性	4	15	20.93(2.28~191.86)

均来自于 S/N 值 ≥ 5 的新生儿人群。可以推测 S/N 值在 2~5 之间的可能由于母血在分娩过程中一过性进入胎儿血引起的,而非宫内感染造成的。因此,以 S/N 值 ≥ 5 为宫内感染的诊断截断点,可以有效地排除分娩过程中母血一过性进入胎儿血的情况。本文宫内感染率为 4.7%,与前几次病例对照研究的结果一致^[2,4]。

由于涉及隐私,同时又受到东方文化传统、教育水平等因素的影响,孕期性行为调查可能存在报告偏移。由于缺乏孕期性行为的基线材料,还无法对偏移进行估计。但应答组与非应答组在人口学、HBeAg 状态、感染例数等方面均衡分布;兼之感染组与对照组在年龄、教育背景(受教育时间)等方面都齐同,该偏移对结论应无明显影响。但仍需作进一步流行病学研究证实。

孕期性行为对孕妇和胎儿都有一定的影响。孕早期性行为容易导致流产,孕晚期性行为易导致早产,均属妊娠禁忌;而孕中期性行为被认为没有危险,是临床医生允许的。同时,又由于早孕反应消退和孕激素的作用,孕妇性欲增强,导致孕中期性行为次数增加。本次调查的 151 例应答孕妇中,孕早期有 39 例发生了性行为,孕中期为 69 例,晚期为 7 例。孕中期发生性行为的孕妇例数明显多于早期和晚期。这可能与医生鼓励和孕妇激素水平变化两方面因素都有关系。目前国内外尚未见关于孕期性行为与 HBV 宫内感染关系的研究报告,也未检索到孕期性行为与 HIV、HCV 宫内感染关系的类似报告。本次研究先后进行了单因素分析、多因素 logistic 回归分析和趋势 χ^2 检验,结果均显示孕中期性行为与 HBV 宫内感染有关系,且随着性行为次数增加,宫内感染的危险也增高;同时,孕中期性行为与母亲 HBeAg 的存在协同作用。由于孕早期、晚

期性生活样本例数少,且频度低,还没有发现而其与 HBV 宫内感染的关系。性行为作用机制可能是由于孕期性行为导致子宫剧烈收缩,致使局部压力增高,损害了胎盘的完整性,致使发生母亲-胎儿间的血液交流,最终导致宫内感染。然而,因为性行为和宫内感染的关系为首次发现,故需今后做更多研究加以证实。

本次调查共有 25 例孕妇有先兆流产史,2 例有先兆早产史。不仅发生率低于我们既往的报告结果^[4,5],其与宫内感染的联系也都缺乏统计学意义。其原因可能是:①现在的孕妇知识水平高,孕期可能的干预措施(目前许多孕期保健的宣传资料对先兆流产、先兆早产的诱因及预防措施都有系统介绍)大部分孕妇都有机会了解;②孕期保健受到足够重视,目前育龄母亲多是独生子女,她们在怀孕期间,较既往研究人群可以获得更多良好照顾的机会;③有更完善的产前检查方案。这又提示随着社会的发展、生活水平的提高以及人们对疾病了解程度的提高,疾病的危险因素也可能随之发生变化,值得流行病学工作者注意。但对于此,有待于更深入、更细致的研究去证实。

我们经过多次病例对照研究证实,母亲外周血 HBeAg 阳性是目前 HBV 宫内感染的重要危险因素^[5,6]。本次研究母亲 HBeAg、HBV DNA OR 值分别为 5.96(1.61~22.12)、12.09(2.97~41.17),说明母亲 HBeAg、HBV DNA 阳性是很强的宫内感染的危险因素。根据本文的研究结果,拟提出初步的 HBV 宫内传播防控措施:孕前采用治疗措施抑制病毒复制和孕期节制性行为。

参 考 文 献

- 1 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2: 395-403.
- 2 Xu DZ, Yan YP, Men K, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study and a molecular pathology study. *J Med Virol*, 2002, 67: 20-26.
- 3 李良寿, 主编. 临床医学研究原理与方法. 西安: 陕西科学技术出版社, 1996. 17.
- 4 徐德忠, 闫永平, 徐剑秋, 等. 乙型肝炎病毒宫内传播因素和机制的分子流行病学研究. *中华医学杂志*, 1999, 79: 24-27.
- 5 徐德忠, 闫永平, 徐剑秋, 等. 乙型肝炎病毒宫内传播机制的分子流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 1998, 19: 131-133.
- 6 王素萍, 徐德忠, 闫永平, 等. 乙型肝炎病毒宫内传播危险因素的研究. *中国公共卫生学报*, 1999, 18: 251-252.

(收稿日期: 2004-12-05)

(本文编辑: 张林东)