

# HBV 宫内传播研究在乙型肝炎防控工作发挥着重要的作用

张磊 邵中军

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

通信作者:张磊, Email:drzhanglei@fmmu.edu.cn

**【摘要】** 全新的HBV宫内传播研究包括了宫内显性感染和宫内隐匿性感染,HBV宫内显性感染即传统意义上的HBV宫内感染,虽然HBV宫内感染历经了几十年的研究,但是干预效果甚微,导致母婴传播成为乙型肝炎(乙肝)主要的传播途径。随着科学技术的发展,人们更多认识到HBV宫内隐匿性感染,使得HBV宫内传播的定义得到进一步完善和拓展,HBV宫内隐匿性感染的研究将填补HBV垂直传播防控的空白领域,拓展的新研究角度将决定乙肝防控新的决策方向和内容,为我国乙肝预防控制工作发挥重要作用。

**【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(81102140,81472988,81373058,81773488);陕西省重点研发计划(2018SF-166)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.007

## Important role of study on intrauterine transmission of HBV in prevention and control of hepatitis B

Zhang Lei, Shao Zhongjun

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

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

**【Abstract】** The new research of intrauterine transmission of HBV includes intrauterine dominant infection and occult infection. Intrauterine dominant infection of HBV is the traditional intrauterine infection. Although intrauterine infection of HBV has been studied for decades, the intervention effects on HBV infection are very limited. As a result, mother to child transmission has become the main route of the transmission of HBV. With the development of science and technology, people's understand of intrauterine occult infection of HBV has been deepened, and the definition of intrauterine transmission of HBV has been further completed and expanded. The study of intrauterine occult infection of HBV will play an important role in prevention and control of hepatitis B in China through filling in a gap in the field of prevention and control of vertical transmission of HBV, exploring new research perspective and providing guideline for related decision-making.

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

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81102140, 81472988, 81373058, 81773488); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2018SF-166)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.007

WHO 报告全世界约有 2.57 亿人为 HBV 慢性感染并且每年有 88.7 万人死于乙型肝炎(乙肝)相关疾病<sup>[1]</sup>。近 30 年来,我国的 HBV 感染发生率呈现显著下降趋势,取得这些成就的主要原因在于儿童乙肝疫苗接种的覆盖率高,以及新生儿在出生时及时接种疫苗的覆盖率高(均>95%),HBV 水平传播得到

了有效控制<sup>[2]</sup>,但是乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG)联合乙肝疫苗的干预无法完全阻断 HBV 宫内感染<sup>[3]</sup>,HBV 宫内感染也逐渐成为主要传播途径。已经证实超过 50% 的乙肝新病例是由宫内感染和母婴传播感染引起的<sup>[4]</sup>,慢性 HBV 携带者中有近 40%~50% 是通过母婴传播感染的<sup>[5]</sup>,

且HBV宫内感染者中约有90%将发展成慢性HBV携带者,HBV垂直传播者已经成为HBV新发感染和慢性化的主要人群<sup>[6]</sup>。因此,深入研究HBV垂直传播对乙肝防控具有重要意义。

目前针对HBV垂直传播主要集中在HBV宫内感染领域,传统定义的HBV宫内感染是新生儿期外周血HBsAg阳性和/或HBV DNA阳性;有学者提出HBV感染的潜伏期范围在30~180 d,如果新生儿期的1个月内HBsAg检测呈阳性,则婴儿期被认为是在宫内感染;也有学者提出,无论是新出生时还是超过7个月的婴儿期,HBsAg检测呈阳性都可作为宫内感染的诊断标准<sup>[7-8]</sup>。虽然HBV宫内感染的概念存在很多争议,确定的是出生后给予主动和被动免疫措施均不能阻断HBV宫内感染<sup>[9]</sup>。因此,当HBsAg阳性产妇所生新生儿检测时间截点为出生24 h内接种乙肝疫苗和卡介苗之前,若发现新生儿体内有HBV标志物,建议称之为发生了HBV宫内传播,判定是否发生HBV感染,尚需随访其6个月后的血清HBV标志物清除情况。既往HBV宫内感染的研究无论是1个月内新生儿期还是7个月的婴儿期,均以HBsAg检测呈阳性作为宫内感染的诊断标准,本专题研究中采用更精确的定义“HBV宫内显性感染”。既往关于HBV宫内感染机制的研究主要包括:(1)胎盘途径<sup>[8]</sup>和外周单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)途径:①胎盘途径:有研究发现HBV在胎盘组织各层细胞的感染率由母体向胎儿体逐渐降低,提出感染的胎盘或者胎盘的完整性受到损害可能是HBV宫内感染胎儿的途径<sup>[10]</sup>;②PBMCs途径:指在妊娠期和分娩期少量母体白细胞通过胎盘屏障到达胎儿体内,母子之间已证实存在有双向外周血单个核细胞通道<sup>[11]</sup>。(2)经生殖细胞传播、上行感染途径。(3)HBV宫内感染的影响因素的研究包括:①病毒因素:HBsAg、HBV DNA和HBV基因型等。研究发现孕产妇HBsAg可通过胎盘过滤转移到胎儿<sup>[12]</sup>,同时随着孕妇血清HBV DNA含量的增加,胎儿发生HBV宫内感染的危险性增高<sup>[13]</sup>,产妇HBV DNA载量 $>10^6$ 拷贝/ml是发生宫内传播最重要的预测指标<sup>[14]</sup>,因此,出生时新生儿血清中HBV DNA是免疫成功与否的关键<sup>[15]</sup>。此外,HBV基因型别也可能影响宫内感染结局。日本学者提出C基因型较其他基因型更容易发生母婴传播<sup>[16]</sup>,但有研究提出来自中国或加拿大的亚洲妇女HBV C基因型和发生母婴传播之间的关联不明显<sup>[17]</sup>。②孕产妇因素:主要包括胎盘因素和遗传因

素。胎儿宫内窘迫、头盆不称、第一产程延长、子宫收缩频繁、先兆流产与先兆早产等因素也可以增加HBV宫内传播的风险<sup>[8]</sup>;此外,肿瘤坏死因子 $\alpha$ 238、干扰素(IFN)+874A、白介素(interleukin, IL)-10等也与HBV宫内感染有关系<sup>[18]</sup>。但是,针对HBsAg阳性产妇新生儿的现有研究结果进行的干预,尚有5%~10% HBV宫内感染无法阻断,是否存在研究目标不完善从而导致免疫阻断的失败,尚不明确。

随着乙肝研究的快速发展,相关研究提出人群中还存在一种HBV隐匿性感染的现象,HBV宫内隐匿性感染(occult HBV infection, OBI)指在HBsAg阴性者的肝脏或血液中长期持续保持低水平复制,一般 $\leq 10^4$ 拷贝/ml<sup>[19]</sup>。不同检测方法、不同研究人群,报告OBI率差异很大。大部分研究都是基于献血人群的感染率调查,Yuen等<sup>[19]</sup>在中国香港的大规模献血人群中调查发现OBI的阳性率为0.1%左右,Fang等<sup>[20]</sup>在哈尔滨市的调查显示HBsAg阴性的健康人群中OBI的阳性率为10.6%。在中国台湾一项针对接种疫苗的 $<18$ 岁儿童和青少年的队列研究显示,抗-HBc阳性受试者的OBI发生率为4.8%<sup>[22]</sup>。梁晓峰等<sup>[22]</sup>对我国 $\geq 3$ 岁人群进行血清流行病学研究发现,3~12岁城市儿童的HBsAg阳性率和HBV流行率分别为2.10%和20.45%,农村儿童分别为8.25%和39.22%。2017年Su等<sup>[23]</sup>调查了6 706名 $\leq 12$ 岁甘肃省武威市社区儿童中OBI实际流行情况,社区儿童HBsAg阳性率为1.60%(107/6 706),抗-HBs阳性率为57.35%(3 846/6 706),1 192例HBsAg阴性儿童检测的OBI感染率为1.26%(15/1 192);伊朗一项小样本研究估计HBsAg阳性母亲所生的免疫接种儿童中,OBI的患病率为28%<sup>[24]</sup>。甘肃省武威市乙肝防治示范区项目的研究中,发现当地HBsAg阳性孕妇所生的婴幼儿OBI率和HBsAg阳性率均在10%左右<sup>[25]</sup>。研究证实OBI在机体免疫抑制时可以激活为典型乙肝,更有OBI人群经过长期随访不仅HBsAg转阳,抗-HBc也呈阳性<sup>[26]</sup>,提示OBI人群可被激活为HBsAg阳性状态和急性肝炎表现,即一旦发生隐匿性感染,不仅会导致乙肝疫苗免疫失败,而且可能终身携带HBV,甚至转为乙肝患者<sup>[27]</sup>。最近开展的西安市HBsAg阳性产妇流行病学调查中发现,新生儿HBsAg阳性率为6.03%,HBsAg阴性但HBV DNA阳性的比例为19.50%,这正符合OBI的诊断标准,现实中确实存在一定比例的HBsAg阴性但体内HBV DNA保持低水平复制的新生儿<sup>[28]</sup>。

OBI的判定源自于一般人群HBV隐匿性感染的发现和定义,在本专题研究中结合HBV隐匿性感染定义,将新生儿这种状态定义为OBI,即在这些新生儿中也存在一些HBsAg阴性而HBV DNA阳性的现象,这部分新生儿是既往研究中忽略的人群,认为这属于HBV宫内传播的一种特殊形式,同时发生OBI的感染者可能是HBV免疫失败、新发感染和慢性化的潜在高危人群。由于其处于婴儿期,免疫系统发育不成熟,是OBI人群的重点危险人群,也是HBV宫内传播的研究盲点。目前,国内外对HBV宫内感染的研究局限于新生儿期HBsAg阳性者,尚未意识到宫内OBI如“冰山现象”一样庞大。新生儿期OBI也许将会对HBV宫内感染的传统定义带来巨大冲击,HBV宫内感染的研究范畴应进一步扩大为HBV宫内传播。

本期“乙肝病毒宫内传播”栏目4篇论文围绕新的宫内传播定义开展其特征、影响因素、随访转归、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)9和细胞因子的研究,从人群水平、分子水平分析HBV宫内传播的流行特征、影响因素、预测指标和干预指标。研究结果显示发生HBV宫内传播的新生儿中82.5%是发生了OBI,随访HBsAg阳性产妇所生婴儿中有约1/4发展为HBV隐匿性感染,并且该人群乙肝免疫应答率仅为59.09%,成为HBV感染的高危人群;同时,研究结果提示TLR 9、IFN- $\gamma$ 和IL-12可能为早期预测HBV宫内传播的参数指标,IFN- $\gamma$ 、IL-12和IL-18可以作为阻断HBV宫内传播的潜在干预因素<sup>[29-32]</sup>。

全新的HBV宫内传播研究包含了宫内显性感染和宫内隐匿性感染,是一个有待发掘的研究领域,需要大人群队列数据的支持和挖掘,以期进一步阐明其发生、发展机制和影响因素,寻找敏感早期预警指标和干预方案,尤其OBI是乙肝防控的空白区域,为既往HBV宫内感染结局提供补充,为HBV垂直传播提供了新的理论平台,拓展的研究角度将决定乙肝防控新的决策方向和内容。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

[1] World Health Organization. Fact-sheet: hepatitis B [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2018. (2018-07-18) [2019-01-01]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

[2] Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. Policy & practice [EB/OL]. Bulletin of the World Health Organization, 2019. <https://>

[www.who.int/bulletin/volumes/97/3/18-219469/en/](http://www.who.int/bulletin/volumes/97/3/18-219469/en/).

- [3] 贾涛,王锐. 乙型肝炎病毒母婴阻断研究进展及对策[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 197-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.019.
- Jia T, Wang R. Research status and strategies of preventing mother-to-child transmission of hepatitis B [J]. Chin J Prev Med, 2016, 50 (2) : 197-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.019.
- [4] Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy [J]. Clin Liver Dis, 2007, 11(4): 945-963. DOI: 10.1016/j.cld.2007.08.004.
- [5] 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.
- [6] Pol S. Natural history of hepatitis B infection [J]. La Presse Med, 2006, 35(2): 308-316. DOI: 10.1016/S0755-4982(06)74576-6.
- [7] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017-Recommendations [J]. Vaccine, 2019, 37(2) : 223-225. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.046.
- [8] Xu DZ, Yan YP, Choi BCK, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study [J]. J Med Virol, 2002, 67(1) : 20-26. DOI: 10.1002/jmv.2187.
- [9] Bernstein SR, Krieger P, Puppala BL, et al. Incidence and duration of hepatitis B surface antigenemia after neonatal hepatitis B immunization [J]. J Pediatr, 1994, 125(4) : 621-622. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70022-2.
- [10] Xu DZ, Yan YP, Zou SM, et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus [J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185(4): 981-987. DOI: 10.1067/mob.2001.117968.
- [11] 陈宝敏, 刘军. 乙型肝炎母婴阻断措施的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(20) : 8-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.20.004.
- Chen BM, Liu J. Research progress on blocking measures for mothers and infants with hepatitis B [J]. Chin J Clin: Electron Ed, 2012, 6(20) : 8-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.20.004.
- [12] Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23) : 3582-3585. DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3582.
- [13] 尹玉竹, 谌小卫, 李小毛, 等. HBV宫内感染的危险因素及与HBV DNA的关系 [J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(10) : 1452-1454. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-4254.2006.10.033.
- Yin YZ, Chen XW, Li XM, et al. Intrauterine HBV infection: risk factors and impact of HBV DNA [J]. J South Med Univ, 2006, 26(10) : 1452-1454. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-4254.2006.10.033.
- [14] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2011, 55(6) : 1215-1221. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.



- [15] Wang ZH, Zhang J, Yang H, et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies[J]. *J Med Virol*, 2003, 71(3):360-366. DOI: 10.1002/jmv.10493.
- [16] Inui A, Komatsu H, Sogo T, et al. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus[J]. *J Med Virol*, 2007, 79(6): 670-675. DOI: 10.1002/jmv.20884.
- [17] Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7):468-473. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01333.x.
- [18] Zhu QR, Ge YL, Gu SQ, et al. Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection[J]. *Chin Med J*, 2005, 118(19): 1604-1609.
- [19] Yuen MF, Lee CK, Wong DKH, et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population [J]. *Gut*, 2010, 59(10):1389-1393. DOI: 10.1136/gut.2010.209148.
- [20] Fang Y, Shang QL, Liu JY, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China [J]. *J Infect*, 2009, 58(6): 383-388. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.02.013.
- [21] Mu SC, Lin YM, Jow GM, et al. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis B vaccinated children in Taiwan [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2):264-272. DOI:10.1016/j.jhep.2008.09.017.
- [22] 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 等. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(9): 655-658. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.09.008.
- Liang XF, Chen YS, Wang XJ, et al. A study on the sero-epidemiology of hepatitis B in Chinese population aged over 3-years old[J]. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(9): 655-658. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.09.008.
- [23] Su H, Shao Z, Pu Z, 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.
- [24] Shahmoradi S, Yahyapour Y, Mahmoodi M, et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with hepatitis B vaccination and HBIG [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 515-521. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.021.
- [25] Li F, Wang QX, Zhang L, et al. The risk factors of transmission after the implementation of the routine immunization among children exposed to HBV infected mothers in a developing area in Northwest China [J]. *Vaccine*, 2012, 30(49): 7118-7122. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.031.
- [26] Louisirirochanakul S, Oota S, Khuponsarb K, et al. Occult hepatitis B virus infection in Thai blood donors[J]. *Transfusion*, 2011, 51(7): 1532-1540. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.03023.x.
- [27] Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(12): 860-869. DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.860.
- [28] 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.
- [29] 胡妮, 续靖宁, 李芳, 等. 西安市 HBsAg 阳性产妇 HBV 宫内传播的流行病学研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(9): 1059-1064. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.008.
- Hu N, Xu JN, Li F, et al. Epidemiology study of intrauterine transmission of HBV in HBsAg-positive parturients in Xi'an [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(9): 1059-1064. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.008.
- [30] 邵昱璋, 严敏, 胡妮, 等. 母源外周血和胎盘组织中 Toll 样受体 9 表达在 HBV 宫内传播中的作用[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(9): 1065-1070. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.009.
- Shao YZ, Yan M, Hu N, et al. Role of TLR 9 expression in maternal peripheral blood and placenta in intrauterine transmission of HBV [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(9): 1065-1070. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.009.
- [31] 严敏, 邵昱璋, 王海荣, 等. HBsAg 阳性产妇 IL-18 的表达在 HBV 宫内传播中的相关性研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(9): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.010.
- Yan M, Shao YZ, Wang HR, et al. Correlation study of IL-18 expression in HBsAg positive parturients in intrauterine transmission of HBV [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(9): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.010.
- [32] 张磊, 王海荣, 邵昱璋, 等. HBsAg 阳性产妇孕晚期 IFN- $\gamma$  和 IL-12 表达对 HBV 宫内传播的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(9): 1077-1083. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.011.
- Zhang L, Wang HR, Shao YZ, et al. Effect of IFN- $\gamma$  and IL-12 expression on intrauterine transmission in HBsAg-positive parturients in late pregnancy [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(9): 1077-1083. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.011.

(收稿日期: 2019-01-31)

(本文编辑: 斗智)