

是 HBV 宫内感染的危险因素,且两因素间未显示交互作用;母-胎细胞转运、孕妇 PBMC HBV DNA 阳性是新生儿 PBMC HBV 感染的危险因素,OR 值为 21.00,关联强度大。而母-胎细胞转运与新生儿外周血 HBsAg、HBV 阳性无关,胎-母细胞转运与 HBV 宫内感染无关联,母-胎细胞转运和胎-母细胞转运无相关性。结果表明孕妇 PBMC HBV 感染与孕期母-胎细胞转运均可引起 PBMC HBV 感染,提示 HBV 可能通过细胞(PBMC)的介导进入胎儿血液循环导致感染。因此,在排除先兆早产、先兆流产等传统的血源性传播 HBV 的情况下,母-胎细胞转运可能是 HBV 宫内感染的一个原因。推测母血细胞如果进入胎儿血液循环后,可经代谢至淋巴器官,淋巴器官是 HBV 的肝外储存场所,如果淋巴器官受染,那么在此增殖的新生儿 PBMC 也可发生 HBV 感染,PBMC 感染 HBV 后,可表现为“潜隐性”感染,即单独 PBMC 阳性,血清 HBV DNA 阴性,这有可能解释本次研究在血清 HBV DNA 阴性的新生儿中 PBMC HBV DNA 阳性。母-胎细胞转运与 HBV 宫内感染关系的研究可能为既往提出的 HBV 宫内感染机制的假说提供重要补充,同时为其他病毒宫内感染的传播机制的研究奠定了基础。另外,母-胎细胞转运与新生儿外周血 HBsAg、HBV 阳性未显示统计学关联,可能的原因是母-胎细胞转运仅与新生

儿外周血 PBMC HBV 感染有关,也可能本次研究样本量小,未能显示出两者的关联。所以,要确立母-胎细胞转运在 HBV 宫内感染中的作用,还需要进行大量的工作,特别是适宜样本量的随访研究。

参 考 文 献

- 1 史晓红,王素萍,李淑珍,等. HBsAg 阳性孕妇新生儿 HBV 感染状况的研究. 山西医科大学学报,2004,35:18-19.
- 2 王素萍,徐德忠,闫永平,等. 用巢式 PCR 进行 HBV 宫内感染状况的研究. 卫生研究,2000,29:23-26.
- 3 Edwards A, Hammond HA, Jin L, et al. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics*,1992,12:241-253.
- 4 Lo YMD, Lo ESF, Watson N, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood*,1996,88:4390-4395.
- 5 岳亚飞,姜惠,石磊,等. 乙型肝炎病毒宫内感染机理的研究. 中华妇产科杂志,2004,39:224-226.
- 6 刘一萍,门可,徐德忠,等. 乙型肝炎病毒宫内感染的随访研究. 第四军医大学学报,2004,25:734-736.
- 7 Bianchi DW. Fetomaternal cell traffic, pregnancy-associated progenitor cells, and autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2004,18:959-975.
- 8 Khosrotehrani K, Mery L, Aractingi S, et al. Absence of fetal cell microchimerism in cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*,2005,64:159-160.

(收稿日期:2004-12-05)
(本文编辑:张林东)

HBsAg 阳性孕妇的婴儿经宫内阻断治疗后乙型肝炎病毒标志物模式及意义

韩国荣 余敏敏 唐讯 方之勋 杨龙涛 岳欣 吴凯华

母婴传播是乙型肝炎病毒(HBV)感染的主要途径之一,我国成人慢性 HBV 感染约 50% 来自母婴传播,经母婴联合免疫阻断后,仍有 5%~10% 的婴儿免疫失败,免疫成功的婴儿其乙型肝炎病毒标志物(HBVM)可有多种模式,不同的 HBVM 往往具有特殊的临床意义,对行母婴阻断后婴儿 HBVM 的研究有助于加深 HBV 母婴传播的生物学特点和感染发病机制的认识,提高母婴传播的诊断和防治水平。

1. 对象与方法:研究对象为 2000 年 4 月至 2003 年 4 月

HBsAg 阳性、肝功能正常的孕妇及其新生儿各 221 例。孕妇自孕 28 周起肌肉注射人乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)200 IU(四川蜀阳药业生产),每 2 周(双阳性孕妇)或 4 周(单阳性孕妇)一次,直至分娩。新生儿于出生、15 天各注射 HBIG 200 IU,然后于 1、2、7 月龄各接种 HBV_{ac} 20 μg。孕妇于 28 周前(免疫注射前)采肘静脉血,新生儿于出生即刻(HBIG 注射前)、1、7、12 月采股静脉血检测 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc。孕妇和婴儿血清检测采用美国 Abbott 单克隆酶联免疫试剂检测。HBsAg>1S/CO、HBeAg>0.28 PEIU/ml、抗-HBs>10 mIU/ml 为阳性,抗-HBs>100 mIU/ml 具有保护性。HBsAg<10S/CO 为低滴

度。诊断标准:①新生儿出生时外周血 HBsAg 阳性(或 HBeAg 阳性),并持续至 1 月龄者为 HBV 宫内感染;一年内 HBsAg 持续阳性,抗-HBs 阴性判为宫内感染免疫失败;一年内 HBsAg 转阴、抗-HBs 阳性判为宫内感染免疫成功。②新生儿出生时外周血 HBsAg 阴性(或 HBeAg 阴性)至 1 月龄时 HBsAg 阴性并持续阴性,一年内抗-HBs 阳性为无宫内感染免疫成功。③新生儿出生时外周血 HBsAg 阴性(或 HBeAg 阴性)一年内抗-HBs 持续阴性者为对疫苗无反应。

2. 结果:221 例婴儿 1 岁时免疫失败 7 例,均来自宫内感染婴儿,发生宫内感染 43 例,其中双阳性[HBsAg(+), HBeAg(+)]孕妇发生 37 例,单阳性[HBsAg(+), HBeAg(-)]孕妇发生 6 例,宫内感染率为 19.45%,宫内感染免疫成功 36 例(成功率为 83.72%),免疫失败 7 例,均发生于双阳孕妇。其表达模式均为 HBsAg、HBeAg、抗-HBc 三项阳性,占 3.17%。未发生宫内感染的 178 例,免疫成功 177 例,免疫成功率 99.44%。疫苗无反应的 1 例,占 0.45%(表 1、2)。

表 1 221 例婴儿阻断后 1 岁时 HBVM 模式

HBV 模式	例数	构成比(%)
抗-HBs 阳性	62	28.05
抗-HBs、抗-HBc 阳性	123	55.66
抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 阳性	12	5.43
HBsAg 低滴度伴抗-HBs 阳性	16	7.24
HBVM 全阴性	1	0.45
HBsAg、HBeAg、抗-HBc 阳性	7	3.17

表 2 双阳性和单阳性孕妇的婴儿 HBVM 模式比较

HBV 模式	双阳孕妇例数	单阳孕妇例数
抗-HBs 阳性	40	22
抗-HBs、抗-HBc 阳性	79	44
抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 阳性	10	2
HBsAg 低滴度伴抗-HBs 阳性	15	1
HBVM 全阴性	1	0
HBsAg、HBeAg、抗-HBc 阳性	7	0

3. 讨论:经母婴联合免疫阻断治疗后婴儿 HBVM 血清学的结果为免疫失败和免疫成功。主要取决于是否发生了 HBV 宫内感染,还与疫苗的免疫源性、机体对疫苗的反应性和病毒变异有关。有研究认为人类白细胞抗原 DR 区基因 3 可能决定胎儿感染的遗传易感性^[1]。母婴联合免疫可有效降低胎儿 HBV 宫内感染率和婴儿慢性 HBV 感染率。本研究新生儿宫内感染率为 19.45%,免疫失败率为 3.17%,均明显低于单纯婴儿阻断^[2]。免疫失败的主要原因是免疫耐受。

本文中 HBsAg、HBeAg、抗-HBc 三项阳性均发生于“大三阳”孕妇,表示宫内感染免疫失败导致 HBV 慢性感染,病毒复制活跃,传染性强。虽无临床症状,肝功能也在正常范围内,仍可能有持续肝细胞损害存在。以后可发展为慢性肝炎、肝硬化及肝细胞肝癌。故对宫内感染免疫失败儿童应加强监测,定期复查肝功能和 B 超,必要时肝穿活检以尽早发

现肝损害并予治疗。单项抗-HBs 阳性提示未发生感染或感染后完全免疫成功,产生保护性抗体,是免疫阻断的最理想结果。可直接中和 HBsAg 和 HBV 颗粒,预防 HBV 感染。抗-HBs > 100 mIU/ml 者可获得较好保护 3-5 年,如抗-HBs < 100 mIU/ml 需加强注射乙肝疫苗,直至抗-HBs > 100 mIU/ml。学龄前应复查抗-HBs 滴度,必要时强化注射。抗-HBs 和抗-HBc 二项阳性为感染后免疫成功,是免疫阻断后最常见的结果,占 55.66%。抗-HBc 为非保护性抗体,大多提示既往感染,也可能为母传抗体,在新生儿体内多持续半年至一年,部分于一年后自然转阴,仅少部分为低水平 HBV 复制,应采用敏感方法如 PCR-HBV-DNA 加以区分。抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 三项阳性,占 5.43%。绝大部分发生于大三阳孕妇,我们发现通过增加孕妇 HBIG 注射剂量,可明显降低该组婴儿比例。抗-HBe 阳转意味着复制减弱、传染性降低,婴儿的 HBV 感染开始进入恢复期,是免疫阻断有效的表现,但应尽早发现继续注射疫苗以刺激免疫系统彻底清除病毒。也可能是病毒变异所致,应检测 HBV DNA。HBsAg 低滴度伴抗-HBs 阳性几乎均发生于“大三阳”孕妇,表示 HBsAg 向抗-HBs 转换,这种情况在 1 岁时出现似属免疫失败,但因 HBsAg 滴度低,有时表现为时阴时阳并伴有抗-HBs 阳性可能被抗-HBs 中和,故可延长随访时间明确诊断。本文 16 例中 14 例转阴证明阻断有效,但显效延迟,应继续注射疫苗和长期随访。HBVM 全阴性仅占 0.45%。婴儿既未感染 HBV,又对 HBV 不起反应,仍为易感人群,有报告对疫苗无应答者对 HBV 可能有正常应答,机制不明。抗-HBs 的缺失也有可能 HBV 低水平感染,应加大疫苗剂量进行再次全程免疫或联合使用佐剂,促进抗-HBs 产生,获得保护。

总之,经母婴联合免疫阻断治疗后婴儿血清 HBVM 模式复杂,阻断有效的婴儿 HBVM 模式可有多种表达,几乎各种模式均存在 HBV 低水平感染并导致隐性肝损害的可能^[3]。故乙肝孕妇婴儿免疫治疗后,必须严密随访,动态观察 HBVM 变化并结合临床具体分析,评价阻断效果,及时对婴儿加强疫苗接种或进行免疫干预治疗。

参 考 文 献

- 1 海英,孔北华,罗霞,等.乙型肝炎病毒母婴垂直传播与人类白细胞抗原-DR 区域基因相关性的研究.中华妇产科杂志,2003,38:599-603.
- 2 韩国荣,余敏敏,沈玲,等.孕妇及婴儿联合免疫阻断乙型肝炎病毒宫内传播的临床研究.中华围产医学杂志,2004,7:8-10.
- 3 杨之涛.隐匿性乙型肝炎病毒感染的临床意义.国外医学流行病学传染病学分册,2003,30:283-286.

(收稿日期:2004-12-05)

(本文编辑:张林东)