

乙型肝炎病毒宫内传播的危险因素

詹前胜, 谭丽君

(中山医科大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】研究乙型肝炎病毒宫内传播的危险因素。【方法】对 87 例乙肝表面抗原阳性孕妇采集脐血行乙肝标志物、PCR-HBV-DNA 检测, 孕妇产后 1~4 d 内取静脉血进行乙肝标记物检测。【结果】脐血 PCR-HBV-DNA 阳性 1 例占 1.2% (1/86)。母血 HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 的宫内感染的危险度(OR)分别为 0.697(0.586~0.786)、50.792(13.082~197.204)、0.103(0.032~0.338)、2.261(0.587~8.712)。母血 HBeAg 阳性(含 HBcAb 阳性)组的脐血 HBsAg 阳性百分数(31.0%)、HBeAg 阳性百分数(72.4%)显著高于 HBsAg 阳性组(分别为 3.92%、3.92%)。性别与是否宫内感染无显著相关, 母血 HBeAg 与脐血 HBsAg 特别是 HBeAg 显著相关。【结论】孕妇血中 HBeAg 阳性是胎儿宫内感染的危险因素; 新生儿性别与宫内感染无关。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 胎血; 疾病传播; 垂直

中图分类号: R512.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)01-0061-03

Risk Factors of HBV Intrauterine Transmission

ZHAN Qian-sheng, TAN Li-jun

(Department of Obstetrics & Gynecology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To study the risk factors of Hepatitis B Virus intrauterine transmission. 【Method】Cordal blood from 87 HBV carrier's newborns was tested for HBV markers and PCR-HBV-DNA. Maternal venous blood postpartum was tested for HBV markers. 【Results】HBV-DNA positive rate of cordal blood is 1.2% (1/86). Odds Ratio(OR) of positive maternal HBsAb, HBeAg, HBeAb and HBcAb for intrauterine infection are 0.697(0.586~0.786), 50.792(13.082~197.204), 0.103(0.032~0.338) and 2.261(0.587~8.712), respectively. Cordal HBsAg positive rate of maternal HBeAg positive group was significantly higher than that of only HBsAg positive group (31.0% vs 3.92%), so was cordal HBeAg positive rate (72.4% vs 3.92%). Maternal HBeAg was significantly correlated with cordal HBsAg, especially HBeAg. Newborn sex wasn't correlated with intrauterine infection. 【Conclusion】Positive maternal HBeAg was one risk factor of intrauterine HBV infection. Newborn sex wasn't correlated with intrauterine infection.

Key words: hepatitis B virus; fetal blood; transmission, vertical

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV, 简称乙肝)的总流行率为 59.17%(校正率为 57.63%)。HBV 母婴传播危害极大, HBsAg/HBeAg 阳性的母亲的婴儿可能有 70%~90% 的机会感染, 其中 85%~90% 成为慢性携带者, 其中又有 25% 可能死于原发性肝细胞癌或肝硬化, 同时本身亦可作为传染源传播给周围人群。本文通过对在我院产检

时对乙肝表面抗原阳性孕妇其产后的血、新生儿脐血进行乙肝标志物检测并对脐血作 PCR-HBV-DNA 检测, 以探讨乙肝的宫内传播因素, 达到更好地阻断 HBV 的宫内传播之目的。

1 材料和方法

1.1 检测对象

1996年7~12月于本院分娩876例产妇中,产检经血清学酶联免疫法证实乙肝表面抗原阳性者88例,其中1例在外院分娩未纳入研究范围。在87例中,1例因早产(29周)未复查母血标志物情况及脐血检查。86例孕妇平均年龄(27.99±2.79)岁,平均孕周(39.28±1.68)周。新生儿平均体质量为(3.30±0.51)kg,平均身高为(49.46±2.25)cm,其中,女性44例,占50.6%,男性43例,占49.4%。

1.2 方法

胎盘娩出后即刻采集脐血6mL(防止母血污染),分三管置于4℃冰箱内保存,当日或次日送检,行乙肝两对半(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)、PCR-HBV-DNA检测。产后1~4d复查孕妇乙肝两对半。乙肝两对半以ELISA(酶联免疫法)双抗体夹心法检测。PCR+EtBr(溴化乙锭)法检测HBV-DNA,试剂盒采用中山医科大学达安基因诊断中心提供的达安™HBV-PCR检测试剂盒。预试验证明方法可靠。

1.3 统计方法

采用SPSS 8.0 for Windows 统计软件包,进行配对 t 检验、相对危险度(OR)计算、Logistic回归。

2 结果

2.1 母血(产后)乙肝标志物分布

86例母血中,产后HBsAg阳性80例占93.0%,6例HBsAg转为阴性,HBsAb阳性2例占2.33%,HBeAg阳性29例占33.7%,HBeAb阳性41例占47.7%,HBcAb阳性70例占81.4%。

2.2 脐血乙肝标志物分布

86例脐血中,HBsAg阳性11例占12.8%,HBsAb阳性3例者占3.5%,HBeAg阳性23例占26.74%,HBeAb阳性46例占53.5%,HBcAb阳性69例占80.2%。脐血中单独HBsAg阳性4例,单独HBeAg阳性16例,HBsAg及HBeAg双项阳性7例。以脐血中HBV表面抗原标志物阳性为标准诊断HBV宫内感染⁴,则宫内感染率达12.8%。

2.3 母血乙肝标志物阳性的宫内感染的危险度

母血HBsAb阳性组宫内感染的危险度(OR)为0.790(95%CI为0.706~0.884),HBeAg阳性组宫内感染的危险度(OR)为3.810(95%CI为1.259~11.530),HBeAb阳性组宫内感染的危险

度(OR)为0.545(95%CI为0.181~1.648),HBcAb阳性组宫内感染的危险度(OR)为1.145(95%CI为0.286~4.580)。由此可见,HBeAg阳性者宫内传播的危险度最高。

2.4 母血HBsAg阳性组与HBeAg阳性(含HBcAb阳性)组中脐血HBsAg、HBeAg的分布

在母血HBsAg阳性组与HBeAg阳性(含HBcAb阳性)组中,脐血(cordal)HBsAg、HBeAg的分布如下。

HBsAg阳性百分数在母血HBsAg阳性组、母血HBeAg阳性组分别为3.92%及31.03%, $\chi^2=11.45$, $P<0.001$,有极显著意义。

HBeAg阳性百分数在母血HBsAg阳性组、母血HBeAg阳性组分别为3.92%及72.4%, $\chi^2=42.33$, $P<0.0001$,有极显著意义。

2.5 脐血中PCR-HBV-DNA的分布

脐血中PCR-HBV-DNA阳性1例,占1.2%(1/86)。其乙肝标志物情况为HBeAg、HBcAb阳性,其余阴性。母亲则为HBsAg、HBeAg、HBcAb3项阳性。

2.6 母亲HBeAg婴儿性别与新生儿宫内感染的关系

通过Logistic回归分析母亲HBeAg、婴儿性别分别与脐血HBsAg、HBeAg的关系:发现新生儿性别与是否有宫内感染无显著相关,而母血HBeAg与脐血HBsAg有关,特别是与HBeAg呈显著相关,相关系数分别为 $r=0.177$ ($P=0.044$), $r=0.355$ ($P=0.0001$)。

3 讨论

3.1 流行病学

本研究中孕妇HBsAg阳性率为10.2%,与文献报道即广州HBsAg携带率为15.5%^[1],孕妇携带率为9.83%^[2]~11.3%^[3],基本相符。以脐血中HBV表面抗原标志物阳性为标准诊断HBV宫内感染,则宫内感染率高达12.8%。

3.2 母婴传播的有关因素

本研究中,母亲有6例HBsAg阴转,其HBeAg均阴性,说明她们不是慢性携带者,可能为孕早中期感染并已恢复。脐血中均未检测到乙肝抗原,说明孕妇孕早中期感染时母婴宫内传播的危险性小。因婴儿受感染主要发生于分娩过程中,孕妇早期感染者,分娩时已痊愈,血中无病毒存在;而胎盘合体

滋养细胞层随妊娠月数的增加变薄以利胎儿营养物质交换,但亦削弱了对病原体的屏障作用。有研究表明HBV经胎盘感染胎儿的时间主要发生在孕晚期^[4]。在孕晚期感染乙肝病毒,有70%新生儿带毒;而在孕早中期感染,婴儿带毒率仅为6.2%^[5]。由于只在初次产检时检查乙肝两对半,而对孕晚期感染情况不了解,所以必须于分娩前常规复查乙肝两对半,以发现近期感染者。

在HBsAg阳性及HBeAg阳性(含HBeAb阳性)孕妇组,宫内感染率分别为3.92%及31.03%,HBeAg阳性百分数分别为3.92%及72.4%,母血HBeAg阳性的相对危险度为50.792,说明HBeAg阳性者感染性较强或HBeAg较易通过胎盘进入脐血。文献报道HBeAg阳性者母婴传播率>90%^[6~8]。研究发现HBsAg/HBeAg阳性的血清感染力较HBsAg/HBeAb阳性血清强10⁸倍。HBeAg阳性是宫内传播的危险因素。

文献报道男性细胞与HBsAg有交叉,机体免疫功能会误认为自身抗原而不予清除^[9],可能男性携带感染危险性较大。但本研究通过将乙肝抗原标志物与婴儿性别及母血HBeAg行Logistic回归分析,未发现婴儿性别与宫内感染有关。

3.3 HBV宫内感染诊断标准的探讨

HBV宫内感染的最确切的诊断依据是从胎儿血中分离出病毒,但操作烦琐,价格昂贵,难以普及。1971年以来,一直以脐血中检出HBsAg作为宫内感染的指标。亦有检测胎儿对病毒产生的相应抗体如IgM、IgG作为宫内感染的指标。但由于胎儿免疫宽容(宫内感染易成为携带者的原因),也可能不产生抗体,从而影响诊断。脐血HBsAg/HBeAg阳性,但HBeAb-IgM阴性,提示抗原通过胎盘传递至脐血而非宫内感染^[10]。有作者认为诊断宫内感染的主要依据是:从HBV-DNA阳性母亲所生6个月内婴儿血及其脐血、胎盘绒毛中均检出HBV-DNA^[11]。本研究以HBsAg阳性为标准,宫内感染率达12.8%;以HBV-DNA阳性为标准则为1.2%,与文献报道差异较大。原因可能有:孕妇人群大部分为慢性携带者,肝功能大多正常,传染性弱,故感染的胎儿少。本实验采集脐血时保证不受母血污染,而文献报道的HBV-DNA阳性率高是否排除母血污染?不得而知。宫内感染的诊断标准笔者认为以脐血中HBV-DNA阳性较为恰当;母血HBsAg,特别是HBeAg易通过胎盘,脐血中的

标志物可能源于母体,并不能反映胎儿感染的真实情况,以脐血HBsAg阳性诊断宫内感染,可能过高估计宫内感染的情况。有研究认为宫内感染与母血肝功能、HBeAb-IgM、HBsAg/HBeAg/HBV-DNA浓度无关,与胎盘渗漏有关。一旦发生宫内感染,出生时免疫接种亦不可能阻止婴儿成为慢性携带状态^[8]。本人对所有新生儿追踪至今,发现新生儿接种后无一成为携带者(数据未发表),说明以HBsAg阳性为宫内感染的诊断标准并不恰当。

参考文献:

- [1] 姚集鲁. 合理选择乙型肝炎接种对象[J]. 中山医科大学学报, 1988, 9(1): 54.
- [2] 刘新质, 张适平, 郭秀筠, 等. 孕妇乙型肝炎病毒标志物携带与垂直传播的关系[J]. 中华妇产科杂志, 1993; 28(7): 418.
- [3] Yao J L. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China[J]. Gut, 1996; 38(Suppl 2): 37.
- [4] 闫永平, 徐德忠, 王文亮, 等. 胎盘乙型肝炎病毒感染与宫内传播的关系[J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(7): 392.
- [5] 邢玉兰, 高寿征. 乙型肝炎的病原学、特异性诊断、流行病学和预防研究[M]. 见: 高寿征主编. 病毒性肝炎防治研究. 北京: 北京出版社, 1993. 23~37.
- [6] Beasley R P, Trepo C, Stevens C E, *et al.* The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen[J]. Am J Epidemiol, 1977, 105(2): 94.
- [7] Beasley R P. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine[J]. Lancet, 1983, 12 2(8359): 1099.
- [8] Guisti G, Galanti B, Gaeta G B. Epidemiology of viral hepatitis in Italy[J]. Boll Ist Sieroter Milan, 1980, 59(6): 571.
- [9] Goodman M A. Sex differences in the carrier state of Australia (hepatitis-associated) antigen[J]. Pediatrics, 1971, 48(6): 907.
- [10] Rumi M A, Begum K, Hassan M S *et al.* Detection of hepatitis B surface antigen in pregnant women attending a public hospital for delivery: implication for vaccination strategy in Bangladesh[J]. Am J Trop Med Hyg. 1998, 59(2): 318.
- [11] 钱小虎, 闻良珍, 马庭元, 等. 分子杂交技术监测孕期乙型肝炎病毒的母婴传播[J]. 中华妇产科杂志, 1992, 27(5): 259.

(编辑 关淡庄)