DOI: 10.16016/j.2097-0927.202202052

302 例 HBV 母婴阻断婴幼儿 HBV 血清标志物动态分析

王 静,朱 研,刘忠伟,刘慧敏,李世炼,伍 艺,毛 青 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军感染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室

[**摘要**] **目的** 探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染孕妇分娩婴幼儿 HBV 血清标志物(HBV markers, HBV-M)的动态变化规律及其临床意义。**方法** 纳入 2016 年 1 月至 2020 年 4 月于我院登记并孕检的 HBV 感染孕妇分娩的婴幼儿 302 例。检测 HBV 感染孕妇妊娠晚期 HBV-M、HBV DNA 及其分娩婴幼儿 6~12 月龄(时相点 1,T1)和 20~30 月龄(时相点 2,T2)血清 HBV-M,分析其动态变化规律及影响因素。**结果** 在 2 个时相点婴幼儿 HBsAg 均为阴性,T1 时相点血清抗-HBs 阳性 301 例、HBeAg 阳性 3 例、抗-HBe 阳性 46 例、抗-HBc 阳性 207 例,均随婴幼儿年龄增长逐渐下降;至 T2 时相点有 8 例抗-HBs 转阴,而 HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 均转阴;T1 时相点抗-HBs 的滴度越低越容易转阴。在 T2 时相点幼儿抗-HBs 不同滴度与喂养方式、分娩方式以及母亲 HBV DNA 等因素无关。**结论** 经母婴阻断的婴幼儿血清 HBeAg、抗-HBe 及抗-HBc 均来自母体,且逐步被代谢;HBV 母婴阻断成功率高,初次检测抗-HBs 滴度相对较低者,应缩短复查时间。

[**关键词**] 乙型肝炎病毒;血清学标志物;母婴传播

[**中图法分类号**] R373.21; R446.62; R725.1 [**文献标志码**] A

Dynamic analysis of serum markers of HBV in 302 infants of pregnant women with HBV infection

WANG Jing, ZHU Yan, LIU Zhongwei, LIU Huimin, LI Shilian, WU Yi, MAO Qing Institute of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases Research, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the dynamic changes of HBV serum markers (HBV-M) in pregnant women with HBV infection and its clinical significance. **Methods** A total of 302 infants delivered by HBV infected pregnant women registered and examined in our hospital from January 2016 to April 2020 were included. Serum HBV-M and HBV-DNA were detected in the 302 pregnant women during late pregnancy and in their infants aged 6~12 months (time point 1, T1) and 20~30 months (time point 2, T2). The dynamic changes and influencing factors were analyzed. **Results** For the infants, HBsAg was negative at both time points, and there were 301 cases of anti-HBs positive, 3 cases of HBeAg positive, 46 cases of anti-HBe positive and 207 cases of anti-HBc positive at T1, and all these indicators were decreased gradually with the age of infants. At T2, 8 cases of anti-HBs positive turned negative, while those of HBeAg, anti-HBe and anti-HBc positive turned negative. The lower the titer of T1 anti-HBs was, the more likely it was to turn negative. At T2, the titer of anti-HBs was not related to feeding mode, delivery mode and mother HBV DNA level. **Conclusion** Serum HBeAg, anti-HBe and anti-HBc are all derived from the mother and metabolized gradually. The success rate of mother-to-child prevention for HBV infected pregnant women is quite high. If

[**基金项目**] 重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM011)

[**通信作者**] 毛 青,E-mail:qingmao@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议( )

the titer of the initial test is relatively low, the time of reexamination should be shortened.

[**Key words**] hepatitis B virus; serological markers; mother-to-child transmission

Supported by the Joint Medical Scientific Research Project of Chongqing Science and Technology Committee and Chongqing Health Committee (2018MSXM011). Corresponding author: MAO Qing, E-mail: qingmao@yahoo.com

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染是当今全球性的重大公共卫生问题之一。全球约有2.57亿人感染HBV[1],我国是HBV感染的高流行区,感染人数约占全球的1/3。母婴传播是我国HBV感染的主要途径,感染年龄越小,慢性化比例越高。研究显示,1岁以下HBV感染者约90%发展为慢性感染,1~6岁为30%~50%,而6岁以上儿童和成人感染者仅有5%~10%转为慢性[2-3]。慢性HBV感染是肝硬化、肝衰竭、肝癌等的重要原因。新生儿出生后立即注射乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin,HBIG)联合接种乙型肝炎疫苗,并对高病毒载量的HBV感染母亲于孕晚期启动核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]抗病毒治疗,HBV母婴阻断仍有部分失败[4-5]。目前大多数研究将婴儿6月龄或7月龄HBsAg和/或HBV DNA阳性作为发生母婴传播的标准。研究发现,HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc等均可通过胎盘屏障进入新生儿体内[6-9],致HBV感染孕妇分娩婴幼儿HBV血清标志物(HBV markers, HBV-M)的临床意义与成人HBV感染者不尽相同,且难以确定婴儿是否感染或感染过HBV。由于现有检测方法不能区分婴儿HBV-M来源,因此本研究通过对婴幼儿HBV-M的长期随访,以期阐明其动态变化规律及临床意义,丰富HBV母婴传播领域的认知,为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2016年1月至2020年4月于我院登记并孕检的HBV感染孕妇分娩的婴幼儿为研究对象,最终纳入302例,具体筛选流程见图1。记录母婴人口信息学资料、孕妇HBV-M及抗病毒方案、分娩孕周、分娩方式、新生儿HBV免疫及喂养方式等信息。孕妇及婴幼儿符合以下入、排标准。

纳入标准:①HBV感染孕妇符合慢性HBV感染诊断标准,即HBsAg阳性或HBV DNA阳性半年以上;②所有孕妇在我院进行规范产前检查并最终顺利分娩;③新生儿出生后按照我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》(以下简称《指南》)[10]实施母婴阻断,完成HBIG注射+全程3针乙肝疫苗接种。

排除标准:①孕妇合并HCV、HIV、弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒等感染者,孕妇有妊高病、胎膜早破等病史;②孕妇妊娠期间行羊水穿刺等有创操作;③孕妇其他疾病引发的肝炎;④胎儿系统超声检查畸形、新生儿窒息等异常;未完成规律孕检的孕妇以及未在30月龄内按要求完成至少2次随访的婴幼儿。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准[(B)KY2021202]。

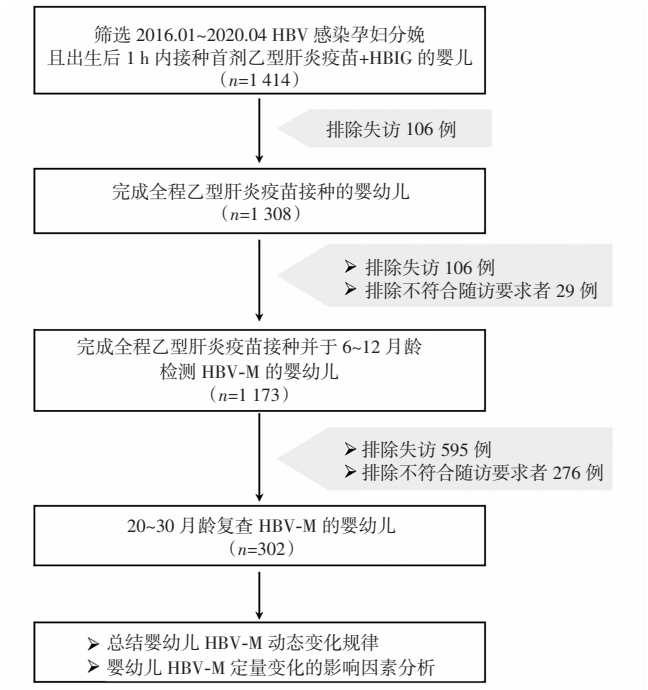


图1 符合入、排标准的HBV感染孕妇分娩婴幼儿筛选流程图

1.2 HBV母婴阻断方案

HBV感染孕妇若孕24~28周检测HBV DNA≥2×10^5IU/mL,以孕妇及家属自愿为原则,在其知情同意的基础上,予富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)或替比夫定(LdT)抗病毒治疗。

所有新生儿在出生1 h内注射HBIG(100 IU),同时接种乙型肝炎疫苗(10 μg重组酵母疫苗),并在1月龄、6月龄时分别接种第2、3针乙型肝炎疫苗。

1.3 HBV血清学检测

HBV感染孕妇血清标本均在本院实验室进行检测,部分婴幼儿血清HBV-M标本于外院检测。陆军军医大学第一附属医院实验室检测HBV-M方法为化

学发光酶免疫分析法,使用全自动免疫发光分析仪(ARCHITECT i2000sr;美国 Abbott 公司)检测。HBsAg>0.05 IU/mL 为阳性,抗-HBs≥10 IU/L 为阳性,HBeAg 和抗-HBc>1 COI 为阳性,抗-HBe<1 COI 为阳性。外院 HBV-M 检测方法包括酶联免疫吸附剂测定、电化学发光法、化学发光法等。检测 HBV DNA 方法为 HBV DNA 磁珠法(上海星耀试剂盒),使用荧光定量 PCR 仪(伯乐 CFX-96;美国 Bio-Rad 公司),HBV DNA 检测下限为 50 IU/mL。

HBV 感染孕妇 HBV-M、HBV DNA 于孕中晚期进行检测;婴幼儿 HBV-M 则分别于 6~12 月龄(时相点 1,T1)及 20~30 月龄(时相点 2,T2)进行检测。

1.4 疫苗应答的定义

乙型肝炎疫苗接种成功:婴儿完成乙肝全程免疫接种 1 个月后检测,如果 HBsAg 阴性,且抗-HBs 阳性(≥10 mIU/mL),表明疫苗接种成功。

疫苗强应答:婴儿完成乙肝全程免疫接种 1 个月后,抗-HBs≥1 000 mIU/mL。

疫苗中应答:婴儿完成乙肝全程免疫接种 1 个月后,100≤抗-HBs<1 000 mIU/mL。

疫苗低应答:婴儿完成乙肝全程免疫接种 1 个月后,10≤抗-HBs<100 mIU/mL。

疫苗无应答:婴儿完成乙肝全程免疫接种后血清学检测结果显示 HBsAg 阴性和抗-HBs<10 mIU/mL。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0、GraphPad Prism 8 统计软件,分析 HBV 感染孕妇分娩婴幼儿 HBV-M 动态变化特征及其与母亲 HBV-M、HBV DNA、是否抗病毒治疗、分娩孕周、分娩方式、喂养方式等因素的相关性。计数资料采用卡方检验。计量资料抗-HBs 在 T2 点按转阴与否分为转阴组、未转阴组,上述组婴幼儿在 T1 点、T2 点抗-HBs 采用配对样本 t 检验,满足正态分布使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,余采用非参数检验,使用中位数(四分位间距)即 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两个时相点婴幼儿血清 HBV-M 检出情况

302 例婴幼儿在 2 个随访时相点(T1、T2)HBsAg 均阴性,HBV 母婴阻断成功率 100%。在 T1 时相点,共 301 例(99.67%)婴儿抗-HBs 阳性(1 例阴性,后续注射乙肝疫苗加强针后抗-HBs 呈阳性),3 例(0.99%)HBeAg 阳性,46 例(15.23%)抗-HBe 阳性,207 例(68.54%)抗-HBc 阳性;在 T2 时相点,抗-HBs 阳性率下降至 93.05%,HBeAg、抗-HBe 及抗-HBc 均转阴,见表 1。

164 例(54.30%)婴幼儿在 2 个时相点均于我科实验室使用化学发光酶免疫分析法行 HBV-M 定量检测。根据乙型肝炎疫苗接种应答情况,在 T1 时相点,将抗-HBs 结果分为≥1 000 IU/L、100~<1 000 IU/L、10~<100 IU/L、<10 IU/L 共 4 组。164 例婴儿中疫苗中强应答组的婴儿占 98.17%(161/164),其中 60.37%(99/164)抗-HBs≥1 000 IU/L;低应答比例 1.83%(3/164)。在 T2 时相点,幼儿抗-HBs≥100 IU/L 的比例降至 59.15%(97/164),8 例幼儿抗-HBs 转阴,见表 2。

表 2 164 例婴幼儿 2 个时相点抗-HBs 定量检测情况

[例(%)]

抗-HBs/ IU·L^{-1}	T1(6~12 月龄)	T2(20~30 月龄)
<10	0(0.00)	8(4.88)
10~<100	3(1.83)	59(35.98)
100~<1 000	62(37.80)	76(46.34)
≥1 000	99(60.37)	21(12.80)

3 例 HBeAg 阳性的婴儿中有 2 例来自 2 位孕晚期 HBeAg 阳性、抗-HBe 阴性的母亲,另外 1 例母亲孕晚期未行 HBV DNA、HBV-M 检测,所以追溯至孕早期。随年龄增长,幼儿 HBeAg 均于随访 T2 点转阴,3 例婴儿及其母亲相关信息见表 3、4。

表 1 302 例婴幼儿两个时相点血清 HBV-M 检出情况[例(%)]

HBsAg	抗-HBs	抗-HBe	抗-HBc	HBeAg	T1(6~12 月龄)	T2(20~30 月龄)
−	+	−	+	+	3(0.99)	0(0.00)
−	+	+	+	−	44(14.60)	0(0.00)
−	+	+	−	−	2(0.66)	0(0.00)
−	+	−	+	−	159(52.65)	0(0.00)
−	+	−	−	−	93(30.79)	281(93.05)
−	−	−	+	−	1(0.33)	0(0.00)
−	−	−	−	−	0(0.00)	21(6.95)

表 3 3 例在 6~12 月龄 HBeAg 阳性的婴儿信息特征

编号	HBV-M					喂养方式
	HBsAg/IU·mL^{-1}	抗-HBs/IU·L^{-1}	HBeAg(COI)	抗-HBe(COI)	抗-HBc(COI)	
1	<0.05	1 000.00	1.66	1.72	2.10	混合
2	<0.05	339.56	2.17	1.83	5.32	母乳
3	<0.05	135.58	2.67	1.82	3.06	母乳

正常值范围:HBsAg<0.05 IU/mL、抗-HBs<10 IU/L、HBeAg<1 COI、抗-HBe>1 COI、抗-HBc<1 COI

表 4 3 例在 6~12 月龄 HBeAg 阳性婴儿的母亲信息特征

编号	HBV-M					孕晚期 HBV DNA/IU·L^{-1}	检测时间/周	是否药物阻断	分娩孕周/周	分娩方式
	HBsAg/IU·mL^{-1}	抗-HBs/IU·L^{-1}	HBeAg(COI)	抗-HBe(COI)	抗-HBc(COI)					
1	36 684.13	未查	1 485.85	58.19	未查	4.25×10^{3}	35	是	37	剖宫产
2	49 581.00	0.86	1 284.00	39.57	8.84	1.10×10^{4}	36	是	37	剖宫产
3	2 473.87	0.81	804.71	32.81	9.81	低于检测值下限	5	是	39	顺产

正常值范围:HBsAg<0.05 IU/mL,抗-HBs<10 IU/L,HBeAg<1 COI,抗-HBe>1 COI,抗-HBc<1 COI,HBV DNA<50 IU/L

表 5 不同随访时相点抗-HBs 滴度的动态变化 [IU/L,$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	T1(6~12 月龄)	T1(20~30 月龄)	下降速率/IU·L^{-1}·月$^{-1}$	P 值
F 组(<100 IU/L)	3	24.79(20.14,79.13)	944.69(67.60,1 000.00)	-	0.500
E 组(100~<250 IU/L)	11	207.72(161.72,218.29)	15.61(7.86,144.52)	11.30	0.320
D 组(250~<500 IU/L)	17	339.56(298.67,463.26)	42.17(14.64,190.97)	17.49	<0.001
C 组(500~<750 IU/L)	13	632.16(572.09,946.95)	32.78(27.38,188.31)	35.26	<0.001
B 组(750~<1 000 IU/L)	21	838.19(785.59,946.95)	76.51(37.63,218.96)	44.80	<0.001

A 组抗-HBs 高于检测值上限(99 例)无具体数据,未列入计算

2.2 婴幼儿血清抗-HBs 滴度的动态变化

分析 164 例均使用化学发光酶免疫分析法完成抗-HBs 定量检测的婴幼儿,根据 T1 时相点婴儿的抗-HBs 滴度,分为 6 组,A 组:抗-HBs≥1 000 IU/L、B 组:抗-HBs 750~<1 000 IU/L、C 组:抗-HBs 500~<750 IU/L、D 组:抗-HBs 250~<500 IU/L、E 组:抗-HBs 100~<250 IU/L、F 组:抗-HBs<100 IU/L。比较各组抗-HBs 滴度变化,发现 B~E 组在 2 个时相点抗-HBs 呈逐渐下降,其中 B 组下降速率最快,其次依次为 C 组、D 组、E 组,抗-HBs 中位滴度也依次下降,而 F 组因注射加强乙型肝炎疫苗后抗-HBs 显著增高,由于 A 组抗-HBs 高于检测值上限(99 例)无具体数据,所以未列入计算,具体如表 5 所示。此外,T2 点抗-HBs 转阴的 8 例幼儿在 T1 点的滴度明显低于抗-HBs 持续阳性幼儿[(422.93±312.17) *vs* (836.18±273.86)IU/L,P<0.05]。

2.3 幼儿在 T2 点抗-HBs 滴度的影响因素

分析 164 例完成抗-HBs 定量检测的婴幼儿,参考对乙型肝炎疫苗的不同应答强度,将幼儿 T2 点的抗-HBs 滴度分为<10 IU/L、10~<100 IU/L、100~<1 000 IU/L、≥1 000 IU/L 共 4 组。结果显示,在 T2 点幼儿抗-HBs 不同滴度与分娩方式、喂养方式、母亲是否联合抗病毒药物阻断以及抗病毒方案、母亲孕晚期 HBeAg、HBV DNA 状态等因素无关(表 6)。

2.4 抗-HBs 阴转的幼儿及其母亲的信息特征

8 例幼儿抗-HBs 随年龄增长转阴,其中 T1 点婴儿 HBV-M 的模式为抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 阳性 1 例,抗-HBs、抗-HBc 阳性 6 例,抗-HBs 阳性 1 例。随访至相点 2,幼儿 HBV-M 均为全阴性,无 HBV 母婴阻断失败病例。8 例幼儿中 6 例顺产、2 例早产,5 例母乳或混合喂养,6 例母亲 HBsAg、HBeAg 双阳性。8 例幼儿及其母亲相关信息见表 7、8。

表 6 幼儿在 T2 点抗-HBs 滴度的影响因素[例(%)]

影响因素	<10 IU/L (n=8)	10~<100 IU/L (n=59)	100~<1 000 IU/L (n=76)	≥1 000 U/L (n=21)	χ^2 值	P 值
分娩方式						
顺产	6(7.14)	29(34.52)	37(44.05)	12(14.29)	7.062	0.315
剖宫产	1(1.35)	27(36.49)	37(50.00)	9(12.16)		
不明	1(16.67)	3(50.00)	2(33.33)	0(0)		
喂养方式						
母乳/混合	5(3.91)	47(36.72)	59(46.09)	17(13.28)	2.650	0.851
奶粉	3(9.09)	11(33.33)	15(45.45)	4(12.12)		
不明	0(0)	1(33.33)	2(66.67)	0(0)		
药物阻断(母亲)						
TDF	5(.94)	26(41.27)	25(39.68)	7(11.11)	4.326	0.633
LdT	2(3.17)	20(31.75)	33(52.38)	8(12.70)		
未使用	1(2.63)	13(34.21)	18(47.73)	6(15.79)		
HBV DNA(母亲孕晚期)						
阳性	6(6.59)	32(35.16)	38(41.76)	15(16.48)	6.496	0.370
阴性	2(3.39)	21(35.39)	32(54.24)	4(6.78)		
不明	0(0)	6(42.86)	6(42.86)	2(14.29)		
HBeAg(母亲孕晚期)						
阳性	6(6.45)	33(35.48)	40(43.01)	14(15.05)	8.160	0.227
阴性	1(2.17)	13(28.26)	28(60.87)	4(8.70)		
不明	1(4.00)	13(52.00)	8(32.00)	3(12.00)		

表 7 8 例 20~30 月龄抗-HBs 阴转幼儿的特征

编号	HBV-M(6~12 月龄)					喂养方式
	HBsAg/IU·mL^{-1}	抗-HBs/IU·L^{-1}	HBeAg(COI)	抗-HBe(COI)	抗-HBc(COI)	
1	<0.05	320.07	0.26	0.42	6.86	人工
2	<0.05	218.29	0.59	1.91	1.57	混合
3	<0.05	285.27	0.39	1.66	5.93	母乳
4	<0.05	204.37	0.49	1.84	1.36	混合
5	<0.05	216.50	0.38	1.88	0.90	人工
6	<0.05	300.78	0.54	1.78	1.97	母乳
7	<0.05	838.19	0.35	1.97	5.17	人工
8	<0.05	>1 000.00	0.46	1.63	4.51	混合

正常值范围:HBsAg<0.05 IU/mL、抗-HBs<10 IU/L、HBeAg<1 COI、抗-HBe>1 COI、抗-HBc<1 COI

表 8 8 例 20~30 月龄抗-HBs 阴转幼儿母亲的信息特征

编号	HBV-M					孕晚期 HBV DNA /IU·L^{-1}	是否药物阻断	分娩孕周/周	分娩方式
	HBsAg /IU·mL^{-1}	抗-HBs /IU·L^{-1}	HBeAg (COI)	抗-HBe (COI)	抗-HBc (COI)				
1	237.56	0.56	0.28	0.01	11.65	4.50×10^2	是	36	剖宫产
2	4 3137.56	0.35	1 227.20	51.40	8.42	7.25×10^3	是	42	顺产
3	573.87	未查	13.56	1.10	未查	低于检测下限	否	40	顺产
4	37 168.36	1.62	1 359.97	57.34	6.73	2.82×10^4	是	38	顺产
5	23 635.89	0.47	1 487.65	47.78	8.76	5.24×10^4	是	39	顺产
6	904.68	未查	未查	未查	未查	低于检测下限	是	41	顺产
7	1 321.00	2.00	1 927.00	10.11	0.05	5.24×10^4	是	36	剖宫产
8	21 628.00	0.74	1 672.88	50.75	7.96	4.77×10^4	是	不详	顺产

正常值范围:HBsAg<0.05 IU/mL,抗-HBs<10 IU/L,HBeAg<1 COI,抗-HBe>1 COI,抗-HBc<1 COI,HBV DNA<50 IU/L

2.5 婴儿与母亲 HBV-M 的相关性

婴儿于 T1 时相点及其母亲孕期均完成 HBV-M 各项定量检测的例数分别为 HBsAg 264 例、抗-HBs 215 例、HBeAg 258 例、抗-HBe 254 例、抗-HBc 215 例。母亲及婴儿 HBV-M 阳性例数、阳性率见表 9,其中 2 例母亲 HBsAg 虽为阴性,但其 HBV DNA 为阳性,6 例母亲 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性。除抗-HBs 外,婴儿 T1 时相点阳性的其他 HBV-M 均于 T2 点转阴。各项 HBV-M 指标婴儿阳性例数与母亲阳性例数分别为:HBsAg,0 *vs* 264;HBeAg,2 *vs* 173;抗 HBe,38 *vs* 74;抗 HBc,158 *vs* 214。由此可见,抗-HBc 通过胎盘的效率高于抗-HBe;HBsAg、HBeAg 在婴儿中比例均非常低,提示 HBV 母婴阻断的高效性。

妊娠晚期 HBeAg 阴性孕妇分娩婴儿 85 例,其 HBV-M 阳性率分别为:HBeAg 0(0/85)、HBeAb 43.53%(37/85)、HBcAb 72.94%(62/85);HBeAg 阳性孕妇分娩婴儿 173 例,其 HBV-M 阳性率分别为:HBeAg 1.16%(2/173)、HBeAb 0.58%(1/173)、HBcAb 67.05%(116/173);对比不同 HBeAg 状态分娩婴儿 HBV-M 阳性率,发现 HBeAg 阴性的孕妇所分娩婴儿抗-HBe 阳性率明显高于 HBeAg 阳性的孕妇所分娩婴儿,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

表 9 婴儿与母亲孕期 HBV-M 的检出情况[例(%)]

HBV-M	*n*	孕妇妊娠晚期	婴儿 T1 时相点(6~12 月龄)
HBsAg+	264	262(99.24)	0(0.00)
抗-HBs+	215	6(2.79)	214(99.53)
HBeAg+	258	173(67.05)	2(0.78)
抗-HBe+	254	74(29.13)	38(14.96)
抗-HBc+	215	214(99.53)	158(73.49)

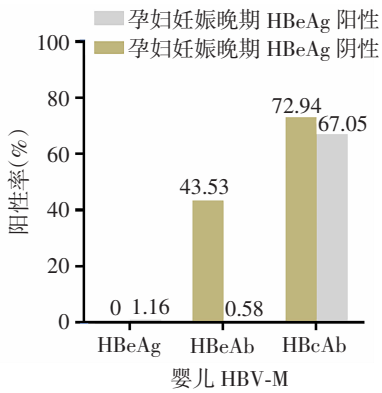


图 2 HBeAg 不同状态孕妇分娩婴儿的抗 HBe 和抗 HBc 检出情况

3 讨论

HBV 感染是世界性的公共卫生问题,我国是高流行区。目前我国广泛实施的阻断乙肝母婴传播的免疫策略为:孕妇在妊娠期进行 HBV 相关感染指标的检测,符合抗病毒指征者,于孕 24~28 周予以抗病毒,新生儿出生后 12 h 内接受 HBIG 和乙肝疫苗联合免疫,然后按程序接种第 2、3 剂疫苗[10]。了解 HBV 感染孕妇分娩婴幼儿经 HBIG 和乙肝疫苗联合免疫后血清 HBV-M 的意义、动态变化及转归情况,为乙肝母婴阻断临床决策提供依据。

本研究对 2016 年以来在本院行孕期检查及分娩的 HBV 感染孕妇及其分娩新生儿进行随访,最终共纳入 302 例进入研究,所有婴幼儿 30 月龄内的 2 次随访中未发现 HBsAg 阳性病例和母婴阻断失败的病例,提示当前针对 HBV 感染孕妇母婴阻断方案效果良好。有研究表明早期(出生后 1 h 内)使用 HBIG 和乙肝疫苗可以提供更好预防 HBV 母婴传播的保护效果[11],本研究中所有新生儿均在出生后 1 h 内注射 HBIG 和乙肝疫苗,母婴阻断成功率高应与此有关。

302 例婴儿中,T1 点婴儿抗-HBs 阳性率为 99.67%,T2 点幼儿阳性率为 93.05%,可见婴幼儿对乙肝疫苗的免疫应答良好,高于一般人群婴幼儿乙肝疫苗全程接种后的抗-HBs 应答率[12];164 例婴幼儿在两个时相点均采用化学发光酶免疫分析法检测 HBV-M,分析上述婴幼儿抗-HBs 滴度,本研究按照婴儿在 T1 点抗-HBs 滴度分组,发现各组抗-HBs 滴度随年龄增长逐渐下降,疫苗中、强应答的婴儿,抗-HBs 滴度越高持续时间越长,但随年龄增长下降速率越快。T1 时相点滴度在 100~1 000 IU/L 者,T2 时相点中位滴度降至 100 IU/L 以下,其中 8 例[在 T1 时相点滴度为(422.93±312.17)IU/L]于 24 月龄内转阴,建议该人群于 24 月龄再次复查抗-HBs 滴度,必要时行乙肝疫苗加强剂接种。一些研究认为 100 IU/L 是抗-HBs 具有保护作用的临界值,抗-HBs 小于 100 IU/L 时,建议加强疫苗接种[13-14]。本研究中 T1 时相点滴度低于 100 IU/L 的婴儿,注射加强乙型疫苗的应答极强。此外,本研究发现 T1 时相点超过 98%的婴儿抗-HBs 水平≥100 IU/L,远高于既往重庆地区的报道(67.8%)[13],也略高于长春的报道(96.5%)[14]。这可能与我们入组的患者多为依从性较好的病例,且有规范化的管理和治疗方案等有关。父母 HBV 状态、孕妇 HBV DNA、及时完整的干预、遗传效应和喂养方式是 HBV 疫苗应答的共同决

定因素[13-16]。有研究表明,当父亲吸烟和新生儿出生低体质量时,婴儿与 HBV 疫苗接种反应不良的风险增加有关(*OR* = 4.50,95% *CI*:2.52~8.03; *OR* = 2.55,95%*CI*:1.33~4.87);更高的 Apgar 评分和在 1 岁内增加更多的体质量降低了这种风险;总的来说,遗传效应可以解释 70%~90%的乙肝疫苗应答[16]。保护性血清转化(抗-HBs 滴度的比例≥10 mIU/mL)的比例与母亲早产、儿童年龄和疾病等相关[17]。本研究中母亲在分娩方式、喂养方式、是否联合抗病毒药物阻断以及具体方案、孕晚期 HBeAg 及 HBV DNA 状态等因素与 T2 点幼儿抗-HBs 不同滴度无关。

HBsAg 是 HBV 的外壳蛋白,是判断 HBV 感染的主要标志,其分子量较大,不能直接穿过胎盘,但少部分可以通过以下细胞转移途径通过胎盘,人膜联蛋白可能作为 HBsAg 的特异性受体介导了 HBV 与胎盘绒毛滋养层细胞、绒毛间质细胞、毛细血管内皮细胞的粘附、内化等过程,完成了 HBV 细胞间的逐层传递,穿透胎盘屏障的最后一道防线——绒毛毛细血管内皮细胞[18]。本研究中婴儿未检测到 HBsAg,首先考虑当前母婴阻断方案的高效性所致,其次考虑与 HBsAg 胎盘透过率低有关;HBeAg 是判断 HBV 感染状态的重要标志,HBeAg 有游离和结合两种形式,在血液中游离状态罕见,常与血清 IgG 蛋白结合,结合状态的 HBeAg 能通过胎盘屏障,到达胎儿血液循环,这与胎盘上存在 IgG 受体有关,在其作用下介导 HBeAg 通过胎盘[19]。本组 T1 时相点婴儿 HBeAg 阳性率为 0.99%,T2 点时全部转阴,结合 HBsAg 阴性,故判定 T1 时相点婴儿 HBeAg 来自母体的可能性大,并非 HBV 在婴儿体内复制产生;本研究中抗-HBe、抗-HBc 阳性率呈逐渐下降,且最终均转为阴性,表明婴儿的抗-HBe、抗-HBc 几乎均来自其母亲,但由于检测频次少,不能判断 HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 的具体消失时间。HBeAg 阳性孕妇抗-HBe 为阴性,而 HBeAg 阴性孕妇的抗-HBe 常为阳性。因此,不同 HBeAg 状态的孕妇分娩新生儿抗-HBe 状态不同,本研究中 HBeAg 阳性孕妇分娩婴儿抗-HBe 阳性率为 0.58%,明显低于 HBeAg 阴性孕妇分娩婴儿的 43.53%,进一步证实了婴儿抗-HBe 来自母体。众多研究认为,抗-HBc 阳性为既往感染的标志之一,但本研究证实 20 月龄内抗-HBc 阳性并不一定代表感染,需要动态观察。本研究和其他研究均证实 HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 能从母体进入胎儿体内[6-9],所以 12 月龄内婴儿单一 HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性对最终 HBV 感染与否无判断价值。

本研究为真实世界研究,HBV-M 检测方法较多,稍显不足。但文中所分析的定量数据,均来自同一检测方法(化学发光酶免疫分析法),可比性强。新生儿检测 HBV-M 需要采静脉血,出于人道主义考虑,加之出生时的结果不能作为判定感染的依据,因此,我们未对新生儿出生时行 HBV-M 检测,所有纳入病例仍在随访中。

参考文献:

[1] World Health Organization. Hepatitis B[R]. 2017-07-28.

[2] GENTILE I, BORGIA G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions[J]. Int J Womens Health, 2014, 6: 605-611. DOI: 10.2147/IJWH.S51138.

[3] WANG T, WANG M Y, DUAN G H, *et al*. Discrepancy in impact of maternal milk on vertical transmission between hepatitis B virus and human cytomegalovirus[J]. Int J Infect Dis, 2015, 37: 1-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.06.002.

[4] BZOWEJ N H. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant[J]. Curr Hepat Rep, 2012, 11(2): 82-89. DOI: 10.1007/s11901-012-0130-x.

[5] YIN Y Z, WU L L, ZHANG J, *et al*. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus[J]. J Infect, 2013, 66(5): 447-452. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.008.

[6] 马小艳, 孙继云, 蔡皓东. HBV 感染母亲的血清病毒状态对新生儿 HBV 血清标志物的影响[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(3): 352-355. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.012.
MA X Y, SUN J Y, CAI H D. Effects of states of HBV infection in mothers' infected with hepatitis B virus on serum markers of HBV in neonates[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis Electron Ed, 2014, 8(3): 352-355. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.012.

[7] WANG J S. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23): 3582. DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3582.

[8] 崔恒春, 闫永平, 邵中军, 等. HBsAg 阳性母亲的婴儿血乙型肝炎病毒标志物的动态变化[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(2): 118-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2009.02.016.
CUI H C, YAN Y P, SHAO Z J, *et al*. Dynamic changes of hepatitis B virus markers in infants of HBsAg positive mothers[J]. Chin J Infect Dis, 2009, 27(2): 118-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2009.02.016.

[9] SHAO Z J, ZHANG L, XU J Q, *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.

[10] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
WANG G Q, WANG F S, CHENG J, *et al*. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. Chin J Liver Dis(Electr Version), 2019, 37(12): 711-736.

[11] HUANG H Y, XU C Y, LIU L H, *et al*. Increased protection of earlier use of immunoprophylaxis in preventing perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): e3317-e3323. DOI: 10.1093/cid/ciaa898.

[12] WHITFORD K, LIU B, MICALLEF J, *et al*. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis[J]. Bull World Health Organ, 2018, 96(7): 484-497. DOI: 10.2471/BLT.17.205153.

[13] QAWASMI M, SAMUH M, GLEBE D, *et al*. Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(7): 1717-1724. DOI: 10.1080/21645515.2015.1041687.

[14] WANG C, WANG C, JIA Z F, *et al*. Protective effect of an improved immunization practice of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and risk factors associated with immunoprophylaxis failure[J]. Medicine, 2016, 95(34): e4390. DOI: 10.1097/MD.0000000000004390.

[15] YUE X, GE C, ZHUGE S, *et al*. Changes and analysis of anti-HBs titres after primary immunization in 1- to 16-year-old Chinese children: a hospital-based study[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(4): 373-380. DOI: 10.1111/jvh.12818.

[16] YAN K, CAI W, CAO F, *et al*. Genetic effects have a dominant role on poor responses to infant vaccination to hepatitis B virus[J]. J Hum Genet, 2013, 58(5): 293-297. DOI: 10.1038/jhg.2013.18.

[17] JIANG M, ZHU B, YAO Q, *et al*. Anti-HBs levels in children under the age of two years born to HBV carrier mothers after immunoprophylaxis: a multicenter cross-sectional study[J]. BMC Pediatr, 2021, 21: 492. DOI: 10.1186/s12887-021-02967-8.

[18] 李淑红, 岳亚飞, 赵小鸽, 等. Human Annexin Ⅴ在不同胎盘中的表达的定量分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(10): 31-33. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9534.2005.10.013.
LI S H, YUE Y F, ZHAO X G, *et al*. Quantification and expression of human annexin Ⅴ in kinds of placenta[J]. Chin J Birth Heal Hered, 2005, 13(10): 31-33. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9534.2005.10.013.

[19] ARAKAWA K, TSUDA F, TAKAHASHI K, *et al*. Maternofetal transmission of IgG-bound hepatitis B e antigen[J]. Pediatr Res, 1982, 16(3): 247-250. DOI: 10.1203/00006450-198203000-00017.

(**收稿**:2022-02-24;**修回**:2022-03-01)

(编辑 吴培红)