临床研究 文章编号:0253-3626(2009)01-0078-03

应用基因乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴传播的结果分析

李雪梅[1],周晓军[1],王 琳[2]
(1.重庆市妇幼保健院新生儿科,重庆 400013;2.宜宾市妇幼保健院,宜宾 644000)

【摘 要】目的:了解乙肝免疫球蛋白(Hepatitis B immune globulin,HBIG)联合乙肝疫苗阻断乙肝病毒(Hepatitis B virus,HBV)母婴传播的效果,探索最佳免疫方案。方法:选择 HBsAg 检测阳性孕妇共 99 例为研究对象,按检测时期分为试验组和对照组,同时依据乙肝疫苗接种方式不同将试验组分为 A 组(皮内注射)和 B 组(肌肉注射)。试验组孕妇于怀孕第 28 w、32 w、3 6w 分别肌注 HBIG200IU;新生儿出生后分别于 4 h、15 d、30 d 肌注 HBIG200IU,出生当日、1 个月和第 6 个月各接种 5 μg 基因乙肝疫苗。对照组常规接种乙肝疫苗。随访儿童至 5 岁,监测血液中 HBsAg 和抗 -HBs 情况。结果:试验组和对照组的乙肝病毒母婴垂直传播阻断率分别为 98.36%和 83.33%($P<0.05$),试验 A 组和试验 B 组阻断率差异无统计学意义($P>0.05$)。HBsAg 和 HBeAg 双阳性孕妇组和 HBsAg 单阳性孕妇组 HBV 母婴垂直传播阻断率分别为 77.78%和 97.26%($P<0.05$)。试验组和对照组的抗 -HBs 阳性率在一年时无统计学差异,但在 5 年时有统计学差异。结论:HBIG 联合乙肝疫苗注射可明显提高 HBV 母婴垂直传播阻断率,对 HBsAg 单阳性孕妇的阻断率高于 HBsAg 和 HBeAg 双阳性孕妇。

【关键词】乙肝病毒;乙肝免疫球蛋白;母婴传播
【中国图书分类法分类号】R512.6+2 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-21

Analysis of the effects of gene hepatitis B vaccine associated with hepatitis B immune globulin on interrupting the mother-infant transmission of hepatitis B virus

LI Xue-mei, et al
(*Department of Neonates, Chongqing Health Center for Women and Children*)

【Abstract】*Objective*: To understand the efficacy of gene hepatitis B vaccine associated with hepatitis B immune globulin on interrupting the mather-infant transmission of HBV and to explore the most effective immunotherapy plan. *Methods*: A total of 99 cases of HBsAg-positive pregnant women were chosen as investigation objects, which were then divided into test and control groups by various testing period. According to the different vaccination ways of hepatitis B vaccine, test groups were divided into Group A(muscular injection way) and Group B(intradermal injection way). Pregnant women in the test groups were intramuscularly injected with HBIG of 200IU at week 28,32 and 36 of gestation; the neonates were intramuscularly injected with HBIG of 200IU at postnatal 4 h,and on the 15th and 30th day and vaccinated gene Hepatitis B vaccine of 5 μg at birth date, a month and six months after birth respectively. Control group were routinely inoculated by hepatitis B vaccine. HBsAg and anti-HBs in the serum were monitored by following-up the children for five years. *Results*: The blocking rate of mother-infant transmission of HBV in test group was 98.36%, however, the blocking rate of control group was 83.33%($P<0.05$), but there was no significant difference between group A and group B($P>0.05$). The blocking rate in HBeAg and HBsAg-positive group was 77.78%, but, in HBsAg-positive group, the blocking rate was 97.26%($P<0.05$). The HBs-positive rate in the first year had no significant difference between test group and control group, but significant differences appeared in the fifth year. *Conclusion*: HBIG associated with hepatitis B vaccination could significantly improve blocking rate of mater-infant vertical transmission of HBV. For HBsAg positive pregnant women, the blocking rate of HBV was higher than that of HBeAg and HBsAg positive pregnant women.

【Key words】 Hepatitis B virus; Hepatitis B immune globulin; Mother-infant transmission

我国是乙型病毒性肝炎的高发区,HBsAg 携带者人数占世界总数的 1/3,其中慢性感染者约有 30%~50%是通过母婴传播形成的[1]。HBsAg 和 HBeAg 双阳性的母亲分娩的新生儿约 85%~90%可发展成为 HBV 携带者;若单纯筛检 HBsAg,约 35%~40%的携带者母亲分娩的新生儿将是 HBV 慢性携带者[2]。如何阻断 HBV 的母婴传播,成为一项迫切而重要的任

作者介绍:李雪梅(1974-),女,副主任医师,
研究方向:新生儿医学。

务。为观察 HBIG 联合乙肝疫苗阻断 HBV 母婴传播的效果，本研究采用了母亲妊娠晚期每月肌注 1 次乙肝免疫球蛋白至分娩及婴儿给予基因乙肝疫苗与大剂量 HBIG 同时注射的联合免疫方案，以期提高母婴垂直传播阻断率。研究中我们同时比较了疫苗肌内注射与皮内注射的免疫效果，现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2000 年 1 月至 2001 年 6 月在本院产前检查中 HBsAg 检测阳性孕妇为研究对象，其中孕 28 周之前检测乙肝病毒标记物阳性的孕妇为试验组，共 66 例，并将试验组随机分为试验 A 组和试验 B 组，每组 33 例；孕 28 周之后检测乙肝病毒标记物阳性的孕妇为对照组，共 33 例。试验组和对照组的孕妇均无先兆临产或先兆早产、妊娠高血压疾病等孕期并发症或合并症，孕妇年龄、孕产次、分娩时胎龄、分娩方式等方面的差异均无统计学意义。99 例孕妇共分娩新生儿 99 例。

1.2 使用试剂及生物制品

乙肝病毒标记物检测试剂盒为上海荣盛生物技术有限公司生产；基因乙肝疫苗为北京天坛生物制品股份有限公司生产；乙肝免疫球蛋白为卫生部上海生物制品研究所研制生产。

1.3 方法

试验组所有孕妇于妊娠 28 周开始，每 4 周(妊娠第 28、32、36 周)肌肉注射乙肝免疫球蛋白(HBIG200 IU)1 次，共 3 次。分娩婴儿分别给予基因乙肝疫苗接种和肌注 HBIG，其中乙肝疫苗接种时间为出生 24 h 内和 1、6 月龄时 (0、1、6 方案)，剂量均为 5 μg/ 次；肌注 HBIG 时间为出生 4 h 内和 1/2、1 月龄时(0、1/2、1 方案)，剂量为 200 IU。试验 A 组婴儿乙肝疫苗接种采用皮内注射，B 组婴儿乙肝疫苗接种采用肌肉注射。对照组孕妇不肌注 HBIG，婴儿进行常规乙肝疫苗接种。所有研究对象均采用人工喂养。

所有儿童分别于初生、4 个月、1 岁和 5 岁时采用 ELISA 法检测外周血 HBsAg、HBeAg、抗 -HBs、抗 -HBe 定性值，同时检测抗 -HBs 抗体 OD 值。随访至 1 年时，A 组、B 组、对照组分别有 3 例、2 例和 3 例失访；至实验结束时，分别有 4 例、4 例和 6 例失访。

1.4 统计学处理

所有数据采用 EPIDATA3.02 录入，应用 SPSS10.0 软件进行统计学分析，其中率的比较采用卡方检验。

2 结 果

2.1 基因乙肝疫苗联合 HBIG 对母婴传播的阻断效果

本研究在儿童 1 岁时检测外周血 HBsAg，试验组和对照组的 HBsAg 携带率分别为 1.64%和 16.67%，二者经检验有统计学意义($P<0.05$)；试验 A 组和试验 B 组 HBsAg 携带率分别为 3.33%和 0.00%，二者经检验无统计学意义($P>0.05$)，说明采用基因乙肝疫苗联合 HBIG 阻断乙肝病毒的母婴传播效果优于单用乙肝疫苗者，同时不同的乙肝疫苗接种方式对阻断效果影响不大。

试验组和对照组的抗 -HBs 阳性率分别为 73.77%和 53.33%，二者经检验无统计学意义($P>0.05$)；试验 A 组抗 -HBs 阳性率为 70.00%，试验 B 组抗 -HBs 阳性率为 77.42%，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。

2.2 不同感染状况孕母母婴阻断结果差异

乙肝病毒感染状况不同的孕母母婴阻断的结果存在差异，HBsAg 和 HBeAg 双阳性孕妇组 HBsAg 携带率为 22.22%，而 HBsAg 单阳性孕妇组 HBsAg 携带率为 2.74%，经检验有统计学意义($P<0.05$)；单阳性孕妇组抗 -HBs 阳性率

表 1 不同研究组别儿童 1 岁时 HBV 阻断情况及抗 -HBs 阳性率

组别	人数	HBsAg			抗 -HBs		
		+	-	携带率(%)	+	-	阳性率(%)
试验 A 组	30	1	29	3.33	21	9	70.00
试验 B 组	31	0	31	0.00	24	7	77.42
对照组	30	5	25	16.67	16	14	53.33
χ^2			3.801			0.434	
P			>0.05			>0.05	

表 2 HBV 感染状况不同的孕母婴儿 1 岁时母婴阻断结果及抗 -HBs 阳性率

孕母感染情况	人数	HBsAg			抗 -HBs		
		+	-	携带率(%)	+	-	阳性率(%)
HBsAg 和 HBeAg 双阳性	18	4	14	22.22	8	10	44.44
HBsAg 单阳性	73	2	71	2.74	53	20	72.60
χ^2	6.017					5.181	
P	<0.05					<0.05	

注：* 5 年时试验组和对照组间，$\chi^2=7.093$，$P<0.01$

显著高于双阳性孕妇组（$P<0.05$），见表 2。

2.3 乙肝病毒母婴阻断效果的长期随访结果

为观察基因乙肝疫苗联合 HBIG 阻断乙肝病毒母婴传播的免疫持久性，本研究对所有研究对象跟踪随访 5 年，检测其抗-HBs 及 OD 值。生后 5 年 2 组儿童抗-HBs 阳性率和抗体 OD 值较生后 1 年时均有不同程度的下降，试验组由 73.78%下降到 56.90%（$P>0.05$）；对照组由 53.33%下降到 25.93%（$P<0.05$）。5 年时试验组和对照组之间抗-HBs 阳性率的差异有统计学意义（$P<0.01$），见表 3。

表 3 不同组别乙肝病毒母婴阻断抗-HBs 阳转率和免疫持久性

随访年限	试验组				对照组			
	检测人数	抗-HBs 阳性人数	阳性率(%)	平均 OD 值	检测人数	抗-HBs 阳性人数	阳性率(%)	平均 OD 值
1 年	61	45	73.78	0.820 8	30	16	53.33	0.635 3
5 年*	58	33	56.90	0.522 4	27	7	25.93	0.267 4
χ^2			3.749				4.435	
P			>0.05				<0.05	

注：* 5 年时试验组和对照组间，$\chi^2=7.093$，$P<0.01$

3 讨 论

本研究中，乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白使 1 岁时 HBV 母婴阻断效果提高。HBIG 系高效免疫球蛋白的制剂，属于被动抗体，其中的抗-HBs 抗体可与 HBsAg 结合，同时激活补体系统，增强体液免疫，消除 HBV，降低母血中的病毒含量，防止和减少正常细胞感染 HBV，也可能减少 HBV 在体内的复制，从而减少对胎盘传播的危险。本研究中试验组孕妇妊娠28 周开始起每 4 周予以肌注 HBIG 直至分娩，有效地降低了孕妇血中 HBV 载量，减少了 HBV 经胎盘传播的几率。孕晚期胎盘有主动从母体输送 IgG 型抗体给胎儿的功能，孕妇多次注射 HBIG，抗-HBs 经胎盘传输给胎儿，使其在宫内获得被动免疫保护，预防了 HBV 的宫内感染[3]。已经证实，HBV 携带孕妇产前多次注射 HBIG 不但可以降低自身 HBsAg 滴度[4]，而且通过胎盘转运至胎儿的抗-HBs 还可以增强新生儿乙肝疫苗接种后的主动免疫，使抗-HBs 应答水平增高，维持更长时间。生后新生儿肌注HBIG 联合乙肝疫苗可提高阻断效果，其机制为 HBIG 可中和游离病毒颗粒，同时基因乙肝疫苗与相应的IgG 抗体在婴儿体内集合形成的免疫复合物能有效地刺激免疫系统，增强免疫应答，打破免疫耐受状态，进而降低宫内感染。

HBsAg 单阳性或 HBsAg、HBeAg 双阳性孕妇进行母婴阻断的效果不一样。本研究结果表明，单阳性孕妇阻断效果明显高于双阳性孕妇，阻断率分别为 97.26%和 77.78%。对于阻断 HBsAg、HBeAg 双阳性孕妇宫内垂直传播的方案值得进一步探讨。

本研究还显示乙肝疫苗联合 HBIG 不仅使 1 岁时 HBV 母婴传播阻断效果提高，且在 5 年随访中抗-HBs 仍较高，提示 HBIG 联合乙肝疫苗不仅不影响主动免疫的建立，并且其产生的保护性抗体持续时间更长，值得在儿科临床工作中予以应用。

1983 年 Miller 等首先报道了乙肝疫苗 2 μg×3 次皮内注射，抗-HBs 阳性率达 83%；之后在成人及儿童中乙肝疫苗皮内注射的报道陆续出现，抗-HBs 的阳性率 67%~100%不等。但国内外学者[5,6]均认为新生儿时乙肝疫苗皮内注射免疫反应欠佳，不宜滥用。另有文献报道[7,8]适当增大乙肝疫苗皮内注射剂量可获得与肌注乙肝疫苗同样的效果。本研究中我们采用了同剂量乙肝疫苗皮内注射及肌肉注射两种方案，得出了 HBV 携带者孕妇所分娩新生儿 HBsAg 携带率、抗-HBs 阳性率在 1 年和 5 年时随访均无统计学差异。分析既往报道，新生儿乙肝疫苗皮内注射保护率低的原因可能与乙肝疫苗剂量不足有关。

总之，母婴乙型肝炎垂直传播率较高，在注重乙肝疫苗预防免疫的同时，应在产前检查中做好乙肝病毒标记物的筛查，对 HBsAg 阳性孕妇及其分娩的婴儿，及早采用乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗双重免疫，以降低免疫失败率和提高抗-HBs 阳性率。

参 考 文 献

[1] 朱启镕.重视乙型肝炎病毒母婴传播的阻断[J]. 中华肝脏病杂志，2003，11(4)：199-200.

[2] Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), CDC.Hepatitis B virus:a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination[J]. MMWR，1991，40(RR213)：1225.

[3] 岳亚飞，李银姬，张树林.孕妇主动与被动联合免疫预防乙型肝炎病毒宫内感染的临床研究[J]. 中华围产医学杂志，2000，3(1)：3-5.

[4] 余敏敏，韩国荣，王建芳，等.新生儿宫内感染乙型肝炎病毒后 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2006，22(5)：364-366.

[5] Whittle H C,Lamb W H,Ryder R W. Trials of intradermal hepatitis B vaccine in Gambian children[J]. Ann Trop paediatr，1987，7(1)：6.

[6] 朱启镕.乙型肝炎疫苗使用的现状及策略[J]. 实用儿科杂志，1991，6(2)：66-67.

[7] 姚福宝，李雪翔，杜玉霞，等.新生儿乙肝疫苗肌肉、皮内联合注射的新方案[J]. 徐州医学院学报，1998，18(3)：194-197.

[8] 刘 建，郑 洁.儿童乙肝疫苗纳入基础免疫前后抗体水平比较[J]. 重庆医学，2008，37(13)：1480-1481.

（责任编辑：冉明会）