

· 短篇论著 ·

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191545

乙型肝炎病毒感染母亲的新生儿免疫预防后远期保护效果

夏云^{1,2,3}, 叶莹^{1,2,3}, 李军^{1,2,3*}

1. 郑州大学第二附属医院预防保健科, 郑州 450053

2. 河南省疾病预防控制中心传染病预防控制所, 郑州 450053

3. 河南省疾病预防控制中心免疫预防规划所, 郑州 450053

[摘要] 目的 探讨母亲感染乙型肝炎病毒(HBV)后,新生儿免疫预防措施及远期保护效果。方法 选择2013年1月至2014年12月定期产检并顺利分娩的240例HBV感染孕产妇及其新生儿(240例)作为研究对象。将接受免疫预防措施的120例孕产妇及其新生儿作为观察组,将未接受免疫预防措施的120例孕产妇及其新生儿作为对照组。比较2组新生儿HBV感染率,出生时、出生1年后乙型肝炎表面抗体(HBsAb)阳性率。随访5年,根据新生儿免疫预防效果,将母亲分为免疫成功组和失败组,分析影响免疫预防效果的因素。结果 观察组新生儿HBV感染率为0,低于对照组的16.67%($P<0.05$);出生时、出生1年后,观察组新生儿HBsAb阳性率分别为22.50%、96.67%,高于对照组(5.00%、78.33%, $P<0.001$);观察组5年内加强接种乙肝疫苗率为26.67%,低于对照组(55.00%, $P<0.001$)。免疫成功组与失败组母亲血清乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)滴度、HBV-DNA浓度、是否使用抗病毒药物、病毒变异情况差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 同时给予HBV感染孕产妇及其新生儿乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)、乙肝疫苗预防HBV母婴传播,可有效降低新生儿感染HBV风险,提高HBsAb阳性率,获得远期保护效果。

[关键词] 乙型肝炎病毒;乙型肝炎表面抗体;免疫预防;乙型肝炎疫苗

[中图分类号] R 512.6⁺2 **[文献标志码]** A

Long-term protection effects of newborn's immunoprophylaxis in hepatitis B virus-infected mothers

XIA Yun^{1,2,3}, YE Ying^{1,2,3}, LI Jun^{1,2,3*}

1. Preventive Health Care Department, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450053, Henan, China

2. Institute of Infectious Disease Prevention and Control, Henan Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450053, China

3. Institute of Immunization and Prevention, Henan Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450053, China

[Abstract] **Objective:** To discuss the newborn's immune-prophylaxis and long-term protection effects when their mothers were infected with hepatitis B virus (HBV). **Methods:** A total of 240 HBV-infected pregnant women (240 newborns) taking the antenatal care and delivered between January 2013 and December 2014 were selected as research subjects. Totally, 120 pregnant women and newborns taking the prevention measures were included as the observation group; 120 pregnant women and newborns without taking the prevention measures were included as the control group. The HBV infection rate and hepatitis B surface antibody (HBsAb) positive rate at birth and one year after birth were compared between the two groups. After 5 years of follow-up, according to the effect of neonatal immunization, mothers were divided into success group and failure group. **Results:** HBV infection rate in newborns of the observation group (0%) was significantly lower than that in newborns of the control group (16.67%, $P<0.05$). At birth and 1 year after birth, HBsAb positive rates in newborns of the observation group was significantly higher than those in newborns of the control group (22.50% vs 5.00% and 96.67% vs 78.33% respectively, $P<0.05$); within 5 year of birth, the rate of inoculating hepatitis B vaccine in the observation group (26.67%) was significantly lower than that in the control group (55.00%, $P<0.05$). Mother's serum hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) titer, HBV-DNA concentrations, antiviral drug dosage and virus variation were closely correlated with

[收稿日期] 2019-09-04 **[接受日期]** 2020-06-17

[基金项目] 2019年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190705). Supported by 2019 Henan Province Medical Science and Technology Research Project Joint Construction Project (LHGJ20190705).

[作者简介] 夏云,主治医师. E-mail: dengqiaoqi@21cn.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0371-56180260, E-mail: lffff14@163.com

immune-prophylaxis effects in newborns. **Conclusions:** For HBV-infected pregnant women and newborns, hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and hepatitis B vaccine injection meanwhile can prevent mother-to-child transmission, and reduce HBV infection risks and increase positive rate of HBsAb, then produce the long-term immune-prophylaxis effects in newborns.

[Key Words] hepatitis B virus; hepatitis B surface antibody; immunoprophylaxis; hepatitis B vaccine

乙型肝炎(简称乙肝)是一种发生率较高的慢性传染性疾病。该病治愈难度大、病程迁延、传染性强,不及时治疗可发展为肝硬化、肝癌,引起死亡^[1-3]。血液传播、母婴传播、性接触传播等均是乙肝发生的主要途径,其中以母婴传播最常见^[2]。因此,应积极预防乙肝病毒(HBV)母婴传播。乙肝疫苗注射是目前预防HBV感染最常用、最有效的措施,但目前在HBV感染孕产妇时是否需要加强方面还存在一定争议^[4-6]。本研究主要探讨对HBV感染孕产妇子女的有效免疫预防措施,并分析远期保护效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2014年12月在本院定期产检并顺利分娩的240例HBV感染孕产妇及其240例新生儿作为研究对象。按照孕产妇是否接受免疫预防措施进行分组。对照组孕产妇120例,年龄20~35岁,平均 (26.6 ± 3.6) 岁;HBV:74例为“小三阳”,即HBV表面抗原(HBsAg)+、HBVe抗体(HBeAb)+、HBV核心抗体(HBcAb)+,46例为“大三阳”,即HBsAg+、HBVe抗原(HBeAg)+、HBcAb+。观察组孕产妇120例,年龄19~34岁,平均 (26.8 ± 3.3) 岁;78例为“小三阳”,42例为“大三阳”。对照组新生儿120名,男性69名,女性51名,胎龄为38~41周,平均 (39.7 ± 1.7) 周;出生体质量为2.98~3.78 kg,平均 (3.35 ± 0.42) kg。观察组新生儿120名,男性72名,女性48名;胎龄37~41周,平均 (38.9 ± 1.9) 周;出生体质量2.87~3.86 kg,平均 (3.33 ± 0.52) kg。2组孕产妇、新生儿相关基线资料差异均无统计学意义。本研究经医院伦理委员会审核批准,孕产妇知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)孕产妇确诊HBV感染^[7];(2)孕期无妊娠高血压征,无先兆流产或先兆早产,无肝炎病史、症状或体征,肝功能正常;(3)相关临床资料完整,且随访未中断;(4)妊娠期间未应用干扰素等。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)伴有重要脏器(肝、肾、心等)严重疾病。

1.3 免疫预防方法 观察组孕妇自孕第20周起,

臀大肌注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)100 IU并于三角肌注射重组乙肝疫苗 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。孕第20~32周,每4周注射1次,第32~36周每2周注射1次,孕第36周至分娩每周注射1次。孕妇HBsAg阳性,但HBeAg阴性时,无需抗病毒治疗。新生儿出生后12 h、1个月、6个月行乙肝疫苗 $[(5 \mu\text{g}/0.5 \text{ mL}) \times 2]$ 、HBIG注射(100 IU)。

对照组孕妇整个孕期仅接受常规随访,未行HBIG免疫预防措施(根据患者意愿,2009年以后参加本研究的医疗单位不再要求患乙肝的孕妇注射HBIG)。新生儿出生后12 h、1个月、6个月行乙肝疫苗接种,注射剂量为 $5 \mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$ 。

1.4 儿童HBV血清标志物检测 以儿童预防接种本为根据,仔细核实并详细记录儿童在5年期间加强接种乙肝疫苗情况。采集儿童3 mL以上外周血,行HBsAg、HBsAb、HBcAb定量检测,HBsAg呈阳性者再行HBeAb、HBeAg检测。同时用微粒酶免疫测定试剂行HBsAg、HBsAb及HBcAb检测。

1.5 观察指标 随访新生儿HBV感染情况,计算感染率,计算新生儿出生时、出生1年后HBsAb阳性率、HBV-DNA阳性率;观察儿童在5年期间加强接种乙肝疫苗情况。随访第5年,根据新生儿HBV感染标准,将240例母亲分为免疫预防成功组、失败组,对比2组母亲HBV-DNA滴度、抗病毒药物使用、病毒变异存在情况。

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数数据以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 t 检验;计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 2组新生儿HBV感染情况比较 出生时对照组共有20例(16.67%)新生儿发生HBV感染;观察组120例新生儿HBcAb、HBsAg均为阴性,无新生儿发生HBV感染,HBV感染率明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.2 2组新生儿出生时、出生1年后HBsAb检测结果比较 结果(表1)显示:观察组新生儿出生时、出生1年后HBsAb阳性者分别占22.50%、

96.67%,对照组分别占5.00%、78.33%,差异均有统计学意义(χ^2 分别为15.494、18.438, $P < 0.001$)。出生1年后,观察组新生儿中,有14例(11.67%)HBsAb < 2.0 U/L,28例(23.33%)HBsAb为2.0~9.9 U/L,78例(65.00%)HBsAb > 10 U/L。

2.3 2组新生儿出生后5年期间加强接种乙肝疫苗情况 2组产妇及子女均获得完成5年随访,结果(表2)显示:观察组有32例(26.67%)儿童加强接种乙肝疫苗,对照组有66例(55.00%)儿童加强接种乙肝疫苗($\chi^2=19.936, P < 0.001$)。

表1 2组新生儿出生时、出生1年后HBsAb检测结果对比

组别	n(例)	出生时 HBsAb		出生1年后 HBsAb	
		阳性	阴性	阳性	阴性
		对照组	120	6(5.00)	114(95.00)
观察组	120	27(22.50)	93(77.50)	116(96.67)	4(3.33)

表2 2组新生儿出生后5年内加强接种乙肝疫苗情况对比

组别	n(例)	加强接种				未加强
		1针	2针	3针	合计	
		对照组	120	12(10.00)	10(8.33)	
观察组	120	8(6.67)	4(3.33)	20(16.67)	32(26.67)	88(73.33)

2.4 免疫预防效果影响因素 免疫预防成功组有220例,失败组有20例(均来自于对照组)。结果(表3)表明:2组母亲血清HBeAg滴度、HBV-DNA浓度、抗病毒药物使用情况、病毒变异情况差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 免疫预防成功组与失败组母亲病毒及抗病毒相关情况对比

指标	失败组 (n=22)	成功组 (n=220)	χ^2 值	P值
<1:50	8(36.36)	186(84.55)	12.732	<0.05
$\geq 1:400$	14(63.63)	34(15.45)		
HBV-DNA 浓度				
<125 pg/mL	3(13.64)	117(53.18)	27.626	<0.05
125~1 000 pg/mL	6(27.27)	78(35.45)		
$\geq 8 000$ pg/mL	13(59.09)	15(6.82)		
抗病毒药物				
使用	8(36.36)	204(92.73)	18.514	<0.05
未使用	14(63.63)	16(7.27)		
病毒变异				
是	20(90.91)	19(8.64)	11.744	<0.05
否	2(9.09)	201(91.36)		

3 讨论

临床统计数据^[8]显示,HBV感染孕产妇分娩新生儿携带HBV率可超过90%,且新生儿死亡率为25%。目前,注射乙肝疫苗是预防HBV感染的

应用最普遍,且效果理想的方法。以往临床上主要以给予新生儿接种乙肝疫苗的方式预防HBV感染孕产妇女感染HBV。但临床研究^[9-10]结果均显示,应用该种免疫预防方式后,部分新生儿仍出现HBV感染。近年来,越来越多研究者发现通过给予孕产妇和新生儿疫苗联合注射HBIg来加强新生儿的免疫预防,以提高其远期免疫保护效果^[11-12]。本研究显示,孕产妇、新生儿注射HBIg和乙肝疫苗,预防HBV母婴传播后,新生儿HBV感染率显著降低。

近年来,临床数据^[9-10,13-14]显示,HBV感染孕产妇女在接受乙肝疫苗接种后,其HBV感染率仍相对较高。分析原因可能为婴儿期接种疫苗后,HBsAb应答率能超过95%,但随着年龄的增加,HBsAb会逐渐衰减,血清浓度甚至会 < 10 U/L,导致HBV感染。

HBIg是从乙肝患者血清中分离获得的特异性被动免疫物质,其主要发挥预防或推迟新生儿感染HBV及调节其机体免疫的作用。乙肝疫苗与HBIg联合使用可有效促进HBsAb转阳性率,进而提高HBV母婴传播预防效果,降低HBV感染孕产妇女HBV感染率。张合良等^[15]指出,孕期乙肝疫苗和HBIg使用方案不同,降低HBV宫内感染率的效果也存在明显差异。因此,使用HBIg、乙肝疫苗进行免疫预防时,必须做好孕期处理,合理选择产后接种时机、使用剂量等。本研究中,观察组

在孕第20周起开始肌内注射 HBIg(100 U)、乙肝疫苗(20 $\mu\text{g}/\text{mL}$),孕第20~32周每4周注射1次,第32~36周每2周注射1次,第36周至分娩每周注射1次/周;新生儿注射 HBIg(100 U)、乙肝疫苗(5 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}\times 2$)的时间为出生后12 h、1个月、6个月。观察组接受免疫预防后,新生儿 HBV 感染率为0,显著低于对照组(16.67%);同时新生儿出生时、出生1年后 HBsAb 阳性率(22.50%、96.67%)高于对照组(5.00%、78.33%),且 HBsAb $>10\text{ U/L}$ 新生儿所占比例高达65.00%,无新生儿发生急性乙肝。结果表明,本研究中免疫预防措施可显著降低新生儿 HBV 感染率,且有效提高新生儿 HBsAb 水平,增强其抗 HBV 能力,提高远期免疫保护效果。

Boeijen 等^[16]报道,宫内胎儿获得 HBsAb 可能为孕期 HBIg、乙肝疫苗联合免疫预防 HBV 宫内感染。在妊娠期接种乙肝疫苗,胎儿可经胎盘自母体获得 HBsAb,进而能够有效预防新生儿感染 HBV。新生儿获得一定量 HBsAb 后,注射小剂量乙肝疫苗可起到聚合 HBsAg 的作用,进而增强乙肝疫苗的免疫源性^[17]。本研究5年随访结果显示,观察组、对照组分别有32例、66例儿童 HBsAb 水平低于保护水平,接受加强接种。该结果表明,新生儿期行乙肝免疫预防后,机体仍存在 HBV 免疫力,具有良好的远期免疫保护效果,因此不加强接种也不会增加感染风险,与黄歆等^[18]的研究结果一致。

已有研究^[19]表明,HBV 宫内感染与母体内免疫应答、是否使用抗病毒药物、HBV 病毒滴度、胎儿易感性、病毒变异等多种因素相关。本研究进一步将母亲分为免疫预防成功组和失败组,结果发现2组母亲血清 HBeAg 滴度、HBV 病毒滴度、抗病毒药物使用及病毒变异差异均有统计学意义,说明母亲血清 HBV 病毒滴度、HBeAg 滴度越高,新生儿免疫失败风险性就越大,而抗病毒药物的使用可有效提高免疫预防成功率。因此还须从母亲 HBV 基因结构、病毒变异等方面深入研究。

综上所述,HBV 感染母亲在孕期及产后行 HBIg 联合乙肝疫苗免疫干预,降低孕妇的病毒载量,可有效阻断 HBV 母婴传播,获得理想的子女远期免疫保护效果。

参考文献

[1] 芮燕京,戴毅敏,郑雅宁,等.乙型肝炎病毒感染母亲的新生

儿免疫预防远期保护效果[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(22):1724-1726.

- [2] 丁霄雁,耿慧,段彼得,等.乙型肝炎病毒感染免疫预防母婴传播的效果评估[J].中华医院感染学杂志,2015,25(7):1657-1659.
- [3] 孙校金,王富珍,郑徽,等.2014年中国六省份孕产妇乙型肝炎病毒表面抗原筛查及新生儿免疫预防调查分析[J].中国疫苗和免疫,2016,22(3):241-245.
- [4] 庄辉.预防乙型肝炎病毒母婴传播中值得注意的几个问题[J].中华肝脏病杂志,2016,24(12):881-884.
- [5] ZHANG E,LU M. Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in the control of hepatitis B virus (HBV) infection[J]. Med Microbiol Immunol,2015,204(1):11-20.
- [6] 刘亚琳,卢颖,李杰.乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的新挑战:隐匿性感染[J].中华肝脏病杂志,2016,24(2):157-160.
- [7] 中华医学会肝病学分会.感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识[J].中国实用内科杂志,2018,38(3):204-208.
- [8] 张英,易为,李明慧,等.新生儿出生后两次乙肝免疫球蛋白注射不提高 HBV 母婴传播阻断效果[J].中华实验和临床病毒学杂志,2017,31(2):142-147.
- [9] 王婷,高怡,温海秀,等. HBsAg 阳性母亲新生儿外周血 IL-10 和 IL-12 水平与乙型肝炎疫苗免疫应答的关系[J].中华疾病控制杂志,2015,19(8):765-768,786.
- [10] 熊芳.乙肝免疫球蛋白与乙肝病毒疫苗联合应用阻断乙肝母婴传播的研究[J].实用妇产科杂志,2015,31(8):634-636.
- [11] CHENG X,XIA Y,SERTI E,et al. Hepatitis B virus evades innate immunity of hepatocytes but activates macrophages during infection[J]. Hepatology,2017,66(6):1779-1793.
- [12] 王翠敏,韩国荣,江红秀,等.不同联合免疫策略对乙型肝炎病毒高载量孕妇所生婴儿抗-HBs 水平的影响[J].中华肝脏病杂志,2015,23(7):493-497.
- [13] 杨志清,郝海昀,史晓红,等. HBsAg 阳性母亲 HBV 感染状况与婴儿乙肝疫苗无/弱应答的关系[J].中华流行病学杂志,2018,39(6):805-809.
- [14] 韩振艳,白小艺,张媛,等.初次产检孕妇对 HBV 感染和母婴传播防治知识知晓率的横断面调查[J].中山大学学报(医学科学版),2018,39(1):138-144.
- [15] 张合良,王雪霞.接受免疫治疗 HBV 携带产妇的新生儿 HBV 感染情况分析[J].山东医药,2008,48(30):86.
- [16] BOEIJEN L L, HOOGVEEN R C, BOONSTRA A, et al. Hepatitis B virus infection and the immune response: the big questions[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2017,31(3):265-272.
- [17] 黄继业,丁麒,王菊光,等.377例新生儿乙肝病毒母婴传播阻断效果及相关因素分析[J].现代预防医学,2017,44(13):2351-2355.
- [18] 黄歆,周莉,牟李红,等.乙型肝炎高危儿免疫预防效果及乙肝病毒母婴传播影响因素分析[J].中国当代儿科杂志,2016,18(5):410-414.
- [19] 张磊,桂希恩,汪波,等.免疫阻断乙型肝炎病毒母婴传播多中心研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(1):65-69.

[本文编辑] 王迪,贾泽军