

• 短篇论著 •

乙型肝炎孕妇感染标志物与新生儿感染相关性分析

李雪黎¹, 张俊², 汪成丽^{2△}

(重庆市巴南区人民医院:1. 感染科;2. 产科, 重庆 401320)

摘要:目的 分析 2013—2016 年在巴南区人民医院分娩的乙型肝炎孕妇及其新生儿乙型肝炎感染状况。方法 回顾分析 2013—2016 年在该院分娩的 716 例乙型肝炎孕妇及其新生儿乙型肝炎相关检测指标。结果 716 例新生儿中, 22 例乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性, 宫内感染率为 3.07%; 其中 545 例乙型肝炎小三阳母亲的新生儿中有 10 例(1.83%)HBsAg 阳性, 171 例乙型肝炎大三阳母亲的新生儿中有 12 例(7.02%)HBsAg 阳性; 423 例血乙型肝炎病毒基因(HBV-DNA)阴性的乙型肝炎母亲所生新生儿 5 例(1.18%)HBsAg 阳性, 293 例血 HBV-DNA 阳性乙型肝炎孕妇所生新生儿 17 例(5.80%)HBsAg 阳性; 293 例血 HBV-DNA 阳性孕妇, 当血 HBV-DNA $< 1.0 \times 10^7$ copies/mL、 $10^7 \sim 10^8$ copies/mL 及 $> 10^8$ copies/mL 时其新生儿 HBsAg 的阳性率分别为 0.69%、6.41% 和 15.49%; 当孕妇血 HBV-DNA 载量 $> 10^5$ copies/mL 时, 其乳汁 HBV-DNA 检出率明显增加。结论 乙型肝炎小三阳或 HBV-DNA 阴性乙型肝炎孕妇均可以发生宫内感染; 乙型肝炎大三阳及 HBV-DNA 高病毒载量孕妇, 胎儿宫内感染率高; 当孕妇血 HBV-DNA $> 10^7$ copies/mL 时, 其所生新生儿宫内感染率明显增加, 建议孕期可考虑抗病毒治疗; 乳汁 HBV-DNA 阳性率随血 HBV-DNA 病毒载量升高而升高, 母乳喂养需谨慎。

关键词:乙型肝炎; 垂直传播; 乙型肝炎病毒基因; 宫内感染; 母乳喂养

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.034

中图法分类号:R714.251

文章编号:1673-4130(2018)04-0495-04

文献标识码:B

全球约有 2.4 亿人感染乙型肝炎, 中国乙型肝炎感染者占全球的 1/3, 给国家和家庭造成沉重的经济负担。母婴传播包括宫内、产时及产后感染, 是目前乙型肝炎最重要的传播途径。婴幼儿时期感染乙型肝炎后发展成慢性疾病的概率非常高, 因此有效预防宫内感染至关重要。探索乙型肝炎病毒宫内感染的易感因素有助于有效控制新生儿感染。本研究将近 4 年来在本院产科分娩的乙型肝炎孕妇及其新生儿相关临床资料进行收集整理, 分析孕妇及新生儿乙型肝炎相关感染指标及其相互关系, 为更好地控制胎儿宫内感染提供流行病学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集整理 2013—2016 年在本院住院分娩的 716 例乙型肝炎孕妇及其新生儿资料, 收集孕妇乙型肝炎标志物定量、血乙型肝炎病毒基因(HBV-DNA)载量、乳汁 HBV-DNA 载量、新生儿乙型肝炎标志物定量及新生儿血 HBV-DNA 载量等指标。孕检时发现孕妇为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带者即确定为后续研究对象, 如合并有甲型肝炎、丙型肝炎、梅毒、HIV 等传染性疾病, 以及孕期服用过影响肝功能变化药物的孕妇则排入选队列。

1.2 标本收集 乙型肝炎孕妇入院分娩时清晨空腹状态下采集 6 mL 静脉血, 分装于 2 支试管进行乙型肝炎标志物定量及 HBV-DNA 载量分析; 产妇分娩后

第 3 天清晨, 清洁乳头, 采集中段乳汁 5 mL, 检测乳汁 HBV-DNA 载量; 新生儿断脐前聚维酮碘及生理盐水擦拭干净脐带后采集新生儿脐静脉血 2 支试管, 各 3 mL, 检测新生儿血乙型肝炎标志物定量及 HBV-DNA 载量。

1.3 检测方法 采用 i2000(雅培)化学发光分析系统检测乙型肝炎五项定量, 以 HBsAg ≥ 0.2 ng/mL、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg) ≥ 0.5 PEI U/mL 及乙型肝炎核心抗体(HBcAb) ≥ 0.9 PEI U/mL 为阳性判断标准。HBV-DNA 检测系统为 LightCycler 荧光定量 PCR 检测仪, 以 HBV-DNA $< 10^3$ copies/mL 定义为阴性, 试剂盒采购自上海复星公司。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理及统计分析, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验, 血和乳汁 HBV-DNA 载量相关分析采用直线相关性检验。

2 结果

2.1 孕妇乙型肝炎标志物、HBV-DNA 与新生儿乙型肝炎标志物相关性 716 例乙型肝炎孕妇所生新生儿 HBsAg 阳性率为 3.07%(22 例), 其中乙型肝炎小三阳孕妇所生新生儿 10 例(1.83%), 乙型肝炎大三阳孕妇所生新生儿 12 例(7.02%); 乙型肝炎大三阳孕妇所生新生儿 HBeAg 阳性率明显高于乙型肝炎小三阳孕妇, 乙型肝炎小三阳孕妇血及乳汁 HBV-DNA

△ 通信作者, E-mail:4768587@qq.com。

阳性率均明显小于乙型肝炎大三阳孕妇, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 孕妇血 HBV-DNA 载量与其他指标相关性分析 乙型肝炎小三阳孕妇血 HBV-DNA 以低载量为主, 545 例乙型肝炎小三阳孕妇中 411 例(75.41%)血 HBV-DNA 载量阴性, $10^3 \sim 10^4$ copies/mL 为 78 例(14.31%); 乙型肝炎大三阳孕妇血 HBV-DNA 以高载量为主, 159 例乙型肝炎大三阳孕妇中 141 例

(88.68%), 血 HBV-DNA 载量 $> 10^7$ copies/mL; 血 HBV-DNA 载量阴性的乙型肝炎孕妇所生新生儿中 5 例(1.18%)HBsAg 阳性, 其余 17 例(5.80%)HBsAg 阳性新生儿的母亲 HBV-DNA 载量 $> 10^6$ copies/mL; 新生儿脐带血 HBeAg 阳性率随着血 HBV-DNA 载量升高而升高; 当孕妇血 HBV-DNA 载量 $> 10^7$ copies/mL 时, 乳汁 HBV-DNA 阳性率直线上升。见表 2。

表 1 孕妇乙型肝炎标志物与病毒载量及新生儿乙型肝炎标志物相关性[n(%)]

孕妇类型	n	血 HBV-DNA 阳性	乳汁 HBV-DNA 阳性	新生儿 HBsAg 阳性	新生儿 HBeAg 阳性
乙型肝炎孕妇	716	293(40.92)	85(11.87)	22(3.07)	131(18.30)
乙型肝炎小三阳孕妇	545	134(24.59)*	1(0.18)*	10(1.83)	7(1.28)*
乙型肝炎大三阳孕妇	171	159(92.98)	84(49.12)	12(7.02)	124(72.51)

注:与乙型肝炎大三阳孕妇比较, * $P < 0.05$

表 2 孕妇血 HBV-DNA 载量与孕妇及新生儿乙型肝炎标志物相关性[n(%)]

血 HBV-DNA 定量(copies/mL)	n	乙型肝炎		乳汁	新生儿	新生儿
		小三阳	大三阳	HBV-DNA 阳性	HBsAg 阳性	HBeAg 阳性
阴性	423	411(75.41)	12(7.02)	1(0.24)	5(1.18)	6(1.42)
$\geq 10^3$	293	134(24.59)	159(92.98)	102(34.81)	17(5.80)	125(42.66)
$10^3 \sim 10^4$	79	78(14.31)	1(0.58)	1(1.27)	0(0.00)	1(1.27)
$10^4 \sim 10^5$	21	18(3.30)	3(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	2(9.52)
$10^5 \sim 10^6$	22	17(3.12)	5(2.92)	3(13.64)	0(0.00)	5(22.73)
$10^6 \sim 10^7$	22	13(2.39)	9(5.26)	2(9.09)	1(4.55)	6(27.28)
$10^7 \sim 10^8$	78	8(1.47)	70(40.94)	32(41.03)	5(6.41)	55(70.51)
$> 10^8$	71	0(0.00)	71(41.52)	47(66.20)	11(15.49)	56(78.87)

3 讨论

乙型肝炎病毒在全世界感染传播, 每年超过百万人死于乙型肝炎肝功能衰竭、肝硬化及肝癌等并发症^[1], 中国乙型肝炎病毒携带者占全球的 1/3, 而肝癌病例占全球的 1/2^[2]。母婴传播是我国乙型肝炎至关重要的传播途径, 1992—2005 年出生的新生儿 HBsAg 携带率为 2.1%, 1999—2005 年出生的新生儿 HBsAg 携带率为 1.0%^[3]。中国是乙型肝炎病毒流行地区, 据估计有 5%~10% 的乙型肝炎病毒感染者来自宫内感染^[4]。

国家通过实施乙型肝炎母亲所生新生儿免费注射乙型肝炎疫苗及乙型肝炎免疫球蛋白计划, 明显降低了产时感染, 以及产后如母乳喂养、亲密接触等带来的感染风险。但有研究发现, 其中仍有 3.40%~5.76% 免疫失败^[5-6], HBeAg 阳性孕妇其所生儿童免疫失败率甚至高达 8.67%^[5]。乙型肝炎大三阳的母亲所生新生儿在宫内感染的风险可达 70%~90%^[7], 出生后立即注射乙型肝炎疫苗联合免疫球蛋白, 可减少 85%~95% 的垂直传播风险^[7]。目前有研究认为, 预防免疫失败的主要原因包括母亲 HBV-DNA 高病毒载量、HBeAg 阳性、宫内感染、免疫逃逸及母亲的免疫状态^[8]。有研究认为对于乙型肝炎孕妇所生新生儿, 当母亲血 HBV-DNA $> 10^6$ copies/mL 时, 乙型肝炎疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白接种后有

3%~9% 的阻断失败^[9-10]。孕妇乙型肝炎标志物表达及病毒载量在宫内感染中起着至关重要的作用, 乙型肝炎大三阳及高病毒载量是导致儿童感染最为重要的高危因素^[6,11]。而有些研究认为孕妇乙型肝炎大三阳和 HBV-DNA 高病毒载量是婴儿免疫失败的独立危险因素, 感染均出现在乙型肝炎大三阳及高 HBV-DNA 载量的孕妇所生新生儿中^[6,12-13]。HBsAg 阳性孕妇宫内感染率为 5.00%~6.23%^[13]。本研究发现, 22 例 HBsAg 阳性的新生儿, 12 例新生儿的母亲为乙型肝炎大三阳, 17 例新生儿的母亲血 HBV-DNA 载量 $> 10^6$ copies/mL, 因此 HBeAg 阳性及高病毒载量是发生宫内感染的高危因素。但 545 例乙型肝炎小三阳孕妇所生新生儿中有 10 例 HBsAg 检测阳性, 423 例血 HBV-DNA 病毒载量阴性的孕妇中有 5 例 HBsAg 检测阳性, 与其他研究结果有差异^[6,12]。

彭其才等^[14]研究发现, 当母亲为乙型肝炎大三阳或血 HBV-DNA 载量 $> 10^6$ copies/mL 时, 其乳汁中 HBV-DNA 阳性率分别达到 75.4% 和 76.8%。本研究统计发现相应乳汁 HBV-DNA 阳性率略低, 分别为 49.12% 和 47.36%, 且随着血 HBV-DNA 载量的升高, 特别是当血 HBV-DNA 载量 $> 10^7$ copies/mL 时, 乳汁病毒阳性率明显增加, 乳汁 HBV-DNA 载量与血 HBV-DNA 载量呈线性相关, 与该研究结论一致。乙型肝炎小三阳孕妇虽然其血 HBV-DNA 载量总体偏

低,但仍检出较大比例的乳汁 HBV-DNA 阳性者。虽然目前国内外研究认为,经过严格的新生儿乙型肝炎疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白注射后,母乳喂养不会增加新生儿感染风险^[12-13]。但本研究发现,乙型肝炎大三阳孕妇所生新生儿 HBsAg 阳性率为 7.02%,低于其他学者后续跟踪随访儿童 HBsAg 阳性率 (8.67)%^[5],提示后续母乳喂养过程中,亲密接触仍是导致部分儿童感染乙型肝炎的重要原因。因此对于乙型肝炎母亲,需进行乙型肝炎标志物、血和乳汁 HBV-DNA 载量检测,特别在指导乳汁 HBV-DNA 阳性母亲母乳喂养时应更加谨慎,以降低哺乳期发生垂直传播的风险。当然对于脐带血 HBsAg 阳性新生儿,则可不必考虑母乳喂养发生垂直传播的风险问题。

代允普等^[15]将 HBsAg 或 HBeAg 阳性均判断为宫内感染,认为孕妇大三阳导致新生儿乙型肝炎感染率为 42.86%。本研究同样统计了新生儿 HBeAg 情况,发现乙型肝炎大三阳孕妇其所生新生儿脐带血中 HBeAg 检出率达到 72.51%;当血 HBV-DNA 载量 $>10^6$ copies/mL 时,脐带血中 HBeAg 检出率高达 67.84%。提示相较于 HBsAg, HBeAg 可能更容易通过胎盘,但不能认为脐带血 HBeAg 阳性就是宫内感染, HBeAg 在乙型肝炎宫内传播的实际意义还有待进一步阐述。

儿童感染乙型肝炎后较成人更容易进展至慢性期。目前国内外较多关于孕期应用抗乙肝病药物的报道认为,从 28~32 孕周开始应用抗病毒药物如拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦及替诺福韦等治疗直至分娩结束,可有效降低乙型肝炎病毒宫内传播,对于 HBeAg 阳性或 HBV-DNA 高病毒载量孕妇是安全有效的^[8,16-18]。在规律应用抗病毒药物的情况下,宫内感染的风险明显降低^[8-9,16-18]。因此,对于高病毒载量的乙型肝炎孕妇,孕前及孕期抗病毒治疗降低乙型肝炎病毒载量未尝不是一项减少宫内、产时及产后传播的有效措施。

综上所述,乙型肝炎小三阳及 HBV-DNA 阴性孕妇所孕育胎儿同样可以发生乙型肝炎宫内感染。乙型肝炎大三阳及高病毒载量孕妇所孕育胎儿发生宫内感染的风险远高于其他人群,因此,对于乙型肝炎大三阳及高病毒载量的乙型肝炎孕妇,孕前及孕期抗病毒治疗可降低乙型肝炎病毒载量,减少垂直传播风险。乙型肝炎大三阳及血 HBV-DNA 高载量孕妇,其乳汁 HBV-DNA 检出率高,虽然有研究认为母乳喂养不会增加感染风险,但对于乳汁阳性的母亲母乳喂养仍存在顾虑,可建议乳汁 HBV-DNA 检测阳性但脐带血 HBsAg 检测阴性的新生儿谨慎选择母乳喂养。本文的不足之处在于未对统计人群进行后期跟踪随访,不能提供母乳喂养及亲密接触能否增加垂直传播概率的具体数据,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] HAN G R, CAO M K, ZHAO W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1215-1221.
- [2] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] LIANG X, BI S, YANG W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1): 39-47.
- [4] GUO Z, SHI X H, FENG Y L, et al. Risk factors of hbv intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(5): 317-321.
- [5] YIN W J, SHEN L P, WANG F Z, et al. Hepatitis B immunoprophylactic failure and characteristics of the hepatitis B virus gene in mother-infant pairs in parts of China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29(11): 790-801.
- [6] ZHANG L, GUI X, WANG B, et al. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(9): 1161-1168.
- [7] TONG C Y, ROBSON C, WU Y, et al. Post-vaccination serological test results of infants at risk of perinatal transmission of hepatitis B using an intensified follow-up programme in a London centre[J]. *Vaccine*, 2013, 31(31): 3174-3178.
- [8] ZHANG H, PAN C Q, PANG Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 468-476.
- [9] LIAW Y F, KAO J H, PIRATVISUTH T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Liver Int*, 2012, 6(3): 531-561.
- [10] LOK A S, MCMAHON B J. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661-662.
- [11] LV N, CHU X D, SUN Y H, et al. Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission: nested case-control study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(11): 1286-1291.
- [12] YIN Y, WU 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.
- [13] ZHANG L, GUI X, FAN J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(2): 182-186.
- [14] 彭其才, 许成芳, 腾奔琦, 等. 产妇血清 HBV DNA 含量对乳汁和新生儿血清 HBV DNA 浓度的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(5): 729-731.
- [15] 代允普, 郭艳霞, 张彬. 乙型肝炎垂直传播危险量化研

究[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(11):3056-3057.

[16] WU Q, HUANG H, SUN X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women high viral loads; a prospective long-term study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6):1170-1176.

[17] YU M M, JIANG Q, JI Y, et al. Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. J Clin Virol, 2014, 61(1):55-

60.

[18] HAN G R, JIANG H X, YUE X, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Viral Hepatol, 2015, 22(9):754-762.

(收稿日期:2017-07-15 修回日期:2017-09-26)

• 短篇论著 •

脂蛋白相关磷脂酶 A2 酶活性及其基因 R92H 多态性与冠心病的相关性研究*

张光辉¹, 周金敬², 陈爱保¹

(1. 深圳恒生医院检验科, 广东深圳 518102; 2. 深圳市孙逸仙心血管医院检验科, 广东深圳 518101)

摘要:目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 酶活性及其基因 R92H 多态性与冠心病的相关关系。方法 选取深圳恒生医院及深圳市孙逸仙心血管医院经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者 120 例纳入观察组。根据累及支数定义为单支病变、多支病变, 并作 Gensini 评分。另取同期深圳恒生医院 120 例健康体检者纳入对照组。分别检测受试者 Lp-PLA2 水平及其基因 R92H 多态性情况, 并进行对比分析。结果 观察组血清 Lp-PLA2 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而观察组患者随着病变程度及 Gensini 积分的不断增加, Lp-PLA2 水平也呈逐渐上升趋势, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 RR 基因型人数所占比例明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在观察组中, RR 基因型患者的多支病变人数所占比例及 Gensini 积分明显低于 RH+HH 基因型患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 Lp-PLA2 水平及其基因 R92H 多态性与冠心病存在密切相关性。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2 基因; 多态性; 冠心病; 冠状动脉造影

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.035

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2018)04-0498-03

文献标识码:B

冠心病属于临床上较为常见的内科疾病之一, 该病患者主要临床表现为心慌、憋气、胸痛等, 病情严重患者甚至会出现濒死感^[1]。其主要发病机制是由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄、血栓形成, 最终导致心肌缺血^[2]。近年来有不少研究表明, 炎症在冠状动脉粥样硬化过程中起着至关重要的作用, 其主要参与了粥样斑块形成、进展和最终破裂的过程^[3]。目前, 炎性反应细胞与其所释放的产物均被认为是促进动脉粥样硬化的主要因素^[4-5]。因此, 通过研究新的炎性反应介质和冠心病的关系, 对提高冠心病的诊断和防治水平均有重要意义^[6]。鉴于此, 本研究通过分析脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 活性及其基因 R92H 多态性与冠心病的相关关系, 旨在为临床治疗提供数据支持, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取深圳恒生医院及深圳市孙逸仙心血管医院经冠状动脉造影检测确诊为冠心病的患

者 120 例纳入观察组, 其中男 84 例, 女 36 例, 年龄 42~78 岁, 平均 (61.2 ± 5.2) 岁。所有患者均符合 1979 年世界卫生组织制定的缺血性心脏病诊断标准, 即以冠状动脉造影各主要分支存在 $\geq 50\%$ 狭窄记为有意义病变。另取同期深圳恒生医院 120 例健康体检者纳入对照组, 纳入标准: (1) 经临床及实验室检查确定为非冠心病、高血压及糖尿病患者; (2) 无肿瘤疾病; (3) 不伴有肝、肾等脏器功能障碍者; (4) 无炎症、风湿免疫疾病者, 其中男 81 例, 女 39 例, 年龄 43~79 岁, 平均 (61.3 ± 5.3) 岁。两组研究对象性别、年龄等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究所有研究对象均签署了知情同意书, 且经医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法 (1) Lp-PLA2 检测: 所有研究对象均在接受冠状动脉造影前抽取空腹静脉血 3 mL, 采用酶联免疫吸附法测定 Lp-PLA2 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行, 试剂盒购自美国 ADL 公司。

* 基金项目: 深圳市科技研发资金资助项目 (JCYJ20150402115458642)。