

# 乙型肝炎的母婴传播影响因素及阻断方法的研究进展

张改霞<sup>1\*</sup>, 万苗<sup>1</sup>, 李丽<sup>2#</sup>, 赵睿<sup>1</sup>

<sup>1</sup>延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院产科, 陕西 延安

Email: #51983217@qq.com

收稿日期: 2020年12月28日; 录用日期: 2021年1月21日; 发布日期: 2021年1月29日

## 摘要

影响乙型肝炎病毒母婴传播的因素较多, 针对不同影响因素采取相应干预措施, 降低乙肝母婴传播率。其中新生儿采用主被动联合免疫可大大降低母婴传播率。孕妇高HBV DNA水平是其中最重要的影响因素, 故建议孕晚期对需要治疗的孕妇采取抗病毒治疗。母乳喂养及分娩方式不会增加乙肝母婴传播风险。还有部分影响因素需进一步研究。

## 关键词

乙型肝炎病毒, 母婴传播, 影响因素

# Research Progress on Influencing Factors of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B

Gaixia Zhang<sup>1\*</sup>, Miao Wan<sup>1</sup>, Li Li<sup>2#</sup>, Rui Zhao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Obstetrics Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Email: #51983217@qq.com

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2021; published: Jan. 29<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

There are many factors affecting the mother-to-child transmission of hepatitis B, and correspond-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张改霞, 万苗, 李丽, 赵睿. 乙型肝炎的母婴传播影响因素及阻断方法的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 425-430. DOI: 10.12677/acm.2021.111060

ing measures should be taken to reduce the infection rate of mother-to-child transmission of hepatitis B. Among them, active and passive combined immunization can greatly reduce the rate of mother-to-child transmission. High HBV DNA level in pregnant women is the most important factor, so it is suggested that antiviral treatment should be taken for pregnant women in late pregnancy. Breastfeeding and mode of delivery do not increase the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B. There are still some factors needed to be further studied.

## Keywords

Hepatitis B Virus, Mother-to-Child Transmission, Influencing Factors

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 简称乙肝, 据世界卫生组织报道, 全球约 20 亿人曾感染 HBV, 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者; 我国有慢性 HBV 感染者约 9300 万人[1]。HBV 母婴传播(mother-to-child transmission, MTCT)是指乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性孕产妇将 HBV 传给子代。经积极预防, 母婴垂直传播近年来虽然有所下降, 但仍是我国慢性乙型肝炎病毒感染的主要原因, 新生儿感染 HBV 后, 超过 80%将成为慢性 HBV 感染者, 最终可能发展为肝硬化、肝癌。除了健康后果外, 乙肝还会给患者、家庭和社会带来沉重的经济负担。因此, 如何降低和阻断 HBV 母婴垂直传播一直是 we 面临的严重挑战。

为了解乙肝母婴传播的影响因素及相关阻断措施的研究进展, 查阅学习近年相关文献后, 本文将围绕不同的传播时段的传播方式、影响因素及目前相关的阻断措施的研究进行综述。

## 2. 产前传播

### 2.1. 产前感染

即宫内感染, 指胎儿在母体内生长发育过程中受到母体内 HBV 感染。其传播机制主要有以下五种学说[2]: 1) 胎盘渗漏学说, 指胎盘屏障受损或胎盘通透性增加使携带乙肝病毒的母血通过胎盘进入胎儿血液循环, 使胎儿感染 HBV; 2) 胎盘感染学说, 指乙肝病毒逐层感染胎盘各层细胞, 进而感染胎儿, 使胎儿发生宫内感染; 3) 外周血单个核细胞感染学说, HBV 先感染孕妇外周血单核细胞, 外周血单核细胞通过胎盘逐渐感染胎儿外周血而造成新生儿感染; 4) 生殖细胞感染学说, HBV 可随着精子进入卵细胞, 将病毒基因带到胚胎, 进而使子代感染 HBV; 5) 孕妇感染 HBV 基因分型及基因变异学说, HBV 基因位点变异造成了抗原与抗体结合力的改变。对于宫内感染的诊断目前尚无一致的诊断标准, 多数研究者通过检测脐血或新生儿外周血 HBVM 和 HBV-DNA 含量作为宫内感染的诊断指标。但国内有研究[3]表明出生时的各项指标的明显高于 6 月龄, 原因可能是部分为产时感染, 显然以出生时血清学标志物作为宫内感染的诊断标准, 假阳性率相当高。故该作者认为新生儿出生脐血 HBsAg 和(或) HBV-DNA 阳性作为宫内感染筛查指标, 持续至 6 月龄 HBsAg 和(或) HBV-DNA 乃阳性可作为宫内感染诊断指标。国外有学者认为宫内感染的诊断取决于从出生到随访期间病毒载量的动态变化[4]。

## 2.2. 影响因素

### 2.2.1. 孕妇血清 HBV-DNA 病毒载量水平

HBV DNA 载量水平代表病毒复制水平和传染性。王璐等[5]研究发现孕妇 HBV DNA 病毒载量与新生儿宫内感染发生率成正比( $P < 0.05$ )。这与国外学者[6] [7]的研究结果一致,即随着 HBV DNA 载量水平的增加,HBV 宫内感染率也呈增加趋势。

### 2.2.2. 孕妇血清乙型肝炎病毒 e 抗原阳性

血清乙型肝炎病毒 e 抗原(Hepatitis B Virus e Antigen, HBeAg)是体内 HBV 处于活跃复制状态的一个显著标志,Zixiong Li [8]在文章中提出母体 HBeAg 阳性是宫内感染重要危险因素。国内有研究得出相似结论[9] [10],可能与 HBeAg 为水溶性易透过胎盘以及其结合状态的 HBeAg 可通过胎盘上的 IgG 受体经胎盘进入胎儿血循环有关。

### 2.2.3. 其他

此外,有学者认为对 HBsAg(+)母亲行羊膜腔穿刺也可能增加垂直传播的风险。需要进一步研究胎盘早剥,胎盘前置等妊娠并发症是否会增加胎儿接触乙肝孕妇血液的风险,进而增加乙肝母婴传播风险。

## 2.3. 相关阻断措施及研究进展

### 2.3.1. 孕期注射乙肝免疫球蛋白及乙肝疫苗

以往的观点认为,乙肝妊娠妇女在孕晚期应用 HBIG (Hepatitis B immunoglobulin, HBIG)可预防胎儿发生宫内感染。Jinfeng Liu 等[11]对 HBIG 和 HBsAg 进行免疫组化染色,HBIG 阳性区域主要见于胎盘绒毛毛细血管内皮细胞和绒毛间充质细胞,故提出一种假说:HBIG 不是作为一种病毒抑制剂来阻断宫内传播,而是可能在母体和胎儿血液之间形成保护性的免疫球蛋白“屏障”,从而防止 HBV 成分渗透胎盘。最近研究表明[12]认为孕期注射 HBIG 对阻断 HBV 母婴传播无明显作用。但国内外研究表明[13] [14]孕晚期 HBIG 联合乙肝疫苗有较好的阻断效果。目前临床上已不推荐孕晚期注射 HBIG 及乙肝疫苗。

### 2.3.2. 孕期抗病毒治疗

多数研究认为孕期抗病毒药物治疗可有效降低妊娠期妇女分娩前的 HBV DNA 载量,进而降低 HBV 传播率。Wenhui Li 等[15]应用 Meta 分析表明,替诺福韦、替比夫定、拉米夫定均能有效降低 HBV 垂直传播率。我国最新指南[1]建议,对于妊娠中后期且 HBV DNA  $> 2 \times 10^6$  IU/mL 的妇女,在充分沟通知情同意基础上,可在妊娠第 24~28 周开始予替诺福韦酯、替比夫定或拉米夫定治疗。但是对于开始抗病毒的时间不统一,多数研究是在孕晚期进行抗病毒治疗。但 Weihui Sun 等[16]的研究,认为在怀孕早期和中期应用替比夫定治疗乙肝病毒感染的孕妇,完全阻止母婴传播。邱波等[17]研究结果示,孕前应用替比夫定治疗至 HBV DNA 阴性时再受孕并持续服药至产后可完全阻断宫内 HBV 感染,即所谓的提前干预有效。需要进一步研究观察不同孕周应用抗病毒药物的疗效。

### 2.3.3. 其他

也有研究者[18]发现在新生儿采取主被动联合免疫措施的基础上联合孕晚期抗病毒治疗可安全有效地降低患病母亲分娩前 HBV-DNA 的高载量,提高母婴传播的阻断率。

## 3. 产时传播

### 3.1. 产时传播

胎儿在分娩时接触来自母体携带有乙肝病毒的体液而发生感染。其可能机制[19]主要有: 1) 围产期

新生儿通过产道时吞咽了含有 HBV 的母血、羊水、阴道分泌物。2) 子宫收缩使胎盘毛细血管破裂, 少量血液渗入胎儿循环。3) 产道裂伤、会阴切开使母血通过新生儿皮肤、黏膜损伤处引起感染。

### 3.2. 影响因素

#### 3.2.1. 分娩方式

一直以来分娩方式是否影响乙肝 MTCT 的影响因素就有争议。过去有学者[20]认为新生儿经联合免疫后, 顺产与剖宫产的新生儿 HBV 感染差异无统计学意义, 故分娩方式不是乙肝 MTCT 的影响因素。最近有学者[21]应用 Meta 分析发现, 顺产对 HBV 母婴传播的影响是剖宫产的 1.69 倍( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。目前对于顺产助产(会阴侧切及产钳)是否增加乙肝垂直传播危险的文章报道较少。

### 3.3. 相关阻断措施及研究进展

曾经认为新生儿联合免疫后不以阻断乙肝母婴传播作为剖宫产指征, 最近有文章[22] [23]报道, 在给予新生儿联合免疫后, 发现 HBV DNA  $> 10^{11}$  copies/mL 的 HBsAg 阳性孕妇选择剖宫产分娩可提高乙型肝炎母婴传播阻断效果, 改善新生儿预后。

## 4. 产后传播

### 4.1. 产后传播

主要指分娩后新生儿与母亲密切接触有关, 主要考虑与哺乳有关。

### 4.2. 影响因素

#### 4.2.1. 母乳喂养

多数研究[24] [25]表明, 新生儿接受正规的主被动联合免疫的之后, 母乳喂养不是乙肝母婴传播的危险因素。母乳除了可以给新生儿提供营养物质, 还可以提供大量免疫活性细胞释放多种细胞因子而发挥免疫调节功能, 另外催乳素也有促进新生儿免疫功能成熟的功能。故对于乙肝孕妇所娩新生儿经规律注射 HBIG 及接种疫苗后, 临床医生应鼓励母乳喂养。

#### 4.2.2. 新生儿进行主被动免疫

分娩后预防主要指主被动联合免疫, 是指婴儿分娩后需要注射 HBIG 和多次接种乙肝疫苗, 是目前 HBV 母婴阻断方案中最重要的措施。我国从 1992 年开始将新生儿乙肝疫苗有偿纳入计划免疫管理到 2005 年开始实行新生儿乙肝疫苗完全免费接种, 目的在于降低乙肝母婴传播率。指南建议新生儿出生后 12 h 内注射 HBIG, 目的在于快速中和分娩时由母体进入新生儿血液系统的病毒, 同时新生儿注射乙肝疫苗使其主动产生乙肝表面抗体保护高危儿。黄敏等[26]研究发现免疫阻断失败率为 7.92% (8/101), 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 新生儿免疫方式是免疫阻断失败的独立影响因素( $OR = 1.706, P = 0.004$ )。

### 4.3. 相关阻断措施及研究进展

#### 4.3.1. 新生儿娩出后处理

新生儿娩出后应该立即撤离被母血污染的环境, 移至复苏台, 尽可能吸出新生儿口腔内的羊水, 并用流动的温水彻底清洗婴儿体表附着的血液、粘液和羊水等带有乙肝病毒的体液, 待清理、擦净脐带表面血液等污染物后, 按操作规程安全断脐。

#### 4.3.2. 联合应用 HBIG 及乙肝疫苗

不同文章报道的乙肝疫苗剂量、是否联合使用 HBIG 以及使用 HBIG 的剂量及时间有所不同。朱索

宇等[27]认为 HBsAg 携带孕妇所产新生儿出生后给予 HBIG+乙肝疫苗联合免疫较单用乙肝疫苗明显降低 HBV 母婴传播,这与多数研究[14][28]的结果相同。国内研究[29][30][31]表明,加大 HBIG 及乙肝疫苗剂量可提高乙肝母婴阻断率。目前多数研究采用的是 100 IU 乙肝免疫球蛋白联合 10 ug 乙肝疫苗,阻断成功率在 90%以上。我国 2019 版《慢性乙型肝炎防治指南》明确指出,对 HBsAg 阳性母亲所生新生儿,应在出生后 12 小时内注射 100 IU HBIG,同时在不同部位接种 10 ug 重组酵母乙肝疫苗,在 1 和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙肝疫苗。Chong Wang 等[32]的研究结果表明,发现疫苗剂量和注射时间是大三阳妊娠妇女所娩新生儿感染 HBV 的危险因素。有研究表明[33],新生儿未能及时接种的原因中转儿科治疗与难产、早产的占比明显高于其他原因,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示应该严格把握乙肝疫苗接种禁忌症(包括发热、急慢性严重疾病、过敏体质等人群),对极低出生体重儿、严重出生缺陷、重度窒息、呼吸窘迫综合征等,应在生命体征平稳后尽早接种第 1 剂乙肝疫苗。

## 5. 结论

综上所述,随着乙肝相关知识的宣传、HBIG 及乙肝疫苗的广泛应用,乙肝母婴传播率已明显下降。还有一些问题待解决:宫内感染的诊断标准及其传播机制,抗病毒治疗的开始时间、停药时间及药物治疗对新生儿有无远期影响,引起孕期阴道出血并发症的是否影响母婴传播,是否根据 HBV DNA 定量行择期剖宫产,HBIG 及乙肝疫苗剂量的选择等。只有这些难题一一被解决,才可能实现乙肝母婴“零”传播。

## 基金项目

陕西省教育厅项目 2018 专项科学研究计划(18JK0881)。

## 参考文献

- [1] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [2] 冯珍珍,卢安,王丽芳.乙肝病毒宫内感染机制及危险因素的研究进展[J].临床输血与检验,2015,17(3):286-288.
- [3] 张清,资捷,刘萍,等.乙肝病毒宫内感染临床诊断研究[J].中国热带医学,2010,10(5):540-541,583.
- [4] Zhang, L., Gui, X., Wang, B., et al. (2016) Serological Positive Markers of Hepatitis B Virus in Femoral Venous Blood or Umbilical Cord Blood Should Not Be Evidence of In-Utero Infection among Neonates. *BMC Infectious Diseases*, **16**, 408. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1754-1>
- [5] 王璐,代晶芳,张国梅. HBV 高病毒载量孕妇与新生儿宫内感染的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(4):586-589,597.
- [6] Guo, Z., et al. (2013) Risk Factors of HBV Intrauterine Transmission among HBsAg-Positive Pregnant Women. *Journal of Viral Hepatitis*, **20**, 317-321. <https://doi.org/10.1111/jvh.12032>
- [7] Chen, T.Y., Wang, J., Qiu, H.T., et al. (2018) Different Interventional Criteria for Chronic Hepatitis B Pregnant Women with HBeAg(+) or HBeAg(-) Epidemiological Data from Shaanxi, China. *Medicine*, **97**, e11406. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011406>
- [8] Li, Z.X., Hou, X.M. and Cao, G.W. (2015) Is Mother-to-Infant Transmission the Most Important Factor for Persistent HBV Infection? *Emerging Microbes & Infections*, **4**, e30. <https://doi.org/10.1038/emi.2015.30>
- [9] 杨松静,黄桢翔,陈碧钦,等.孕妇乙型肝炎病毒宫内感染相关危险因素研究[J].中华疾病控制杂志,2017,21(1):44-47.
- [10] 黄睿,曹引丽,高洁,等.西安市 HBV 宫内感染的发生情况及其影响因素研究[J].华南预防医学,2017,43(6):507-511.
- [11] Liu, J.F., Feng, Y.L., Wang, J., et al. (2015) An "Immune Barrier" Is Formed in the Placenta by Hepatitis B Immunoglobulin to Protect the Fetus from Hepatitis B Virus Infection from the Mother. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **11**, 2068-2076. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1010890>



- [12] 邹怀宾, 陈煜, 段钟平, 张华. HBeAg 阳性孕妇孕晚期注射 HBIG 阻断 HBV 母婴传播研究[C]//第 6 届全国疑难及重症肝病大会论文集, 2011.
- [13] 郭树平. 乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗阻断乙肝母婴传播的疗效分析[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(1): 110-112.
- [14] Gong, J.L. and Liu, X. (2018) Effect of HBIG Combined with Hepatitis B Vaccine on Blocking HBV Transmission between Mother and Infant and Its Effect on Immune Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 919-923. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5474>
- [15] Li, W., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Tenofovir in Preventing Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus: A Meta-Analysis Based on 6 Studies from China and 3 Studies from Other Countries. *BMC Gastroenterology*, **18**, 121. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0847-2>
- [16] Sun, W., Zhao, S., Ma, L., *et al.* (2017) Telbivudine Treatment Started in Early and Middle Pregnancy Completely Blocks HBV Vertical Transmission. *BMC Gastroenterology*, **17**, 51. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0608-7>
- [17] 邱波, 朱玲, 陈艳, 等. 妊娠期不同阶段给予替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内母婴传播的研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(4): 428-431.
- [18] 陆全银. 孕晚期抗病毒药物联合免疫球蛋白注射阻断乙型肝炎病毒母婴传播效果及影响因素分析[J]. 河南预防医学杂志, 2016, 27(3): 171-173, 176.
- [19] 王栋平, 周文慧, 吕文良. 乙型肝炎病毒母婴传播阻断的研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(1): 73-77.
- [20] 谭烈明, 刘琳. 在联合免疫阻断下分娩方式对乙型肝炎病毒母婴传播的影响观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(64): 8-9.
- [21] 周翔, 刘雷, 孙巧丽. 分娩方式对我国乙型肝炎病毒母婴传播影响的 Meta 分析[J]. 中国热带医学, 2016, 16(3): 240-243.
- [22] 张四华. 阴道分娩与剖宫产在乙型肝炎病毒母婴传播阻断中的应用效果比较[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(23): 15.
- [23] 张小兰, 陈晓艳, 汤素文. 分娩方式与乙型肝炎病毒母婴传播阻断的相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 64-66.
- [24] 黄慧. 不同喂养方式对乙型肝炎病毒感染产妇母婴传播的影响[J]. 肝脏, 2019, 24(4): 477-478.
- [25] 王萌, 王小丽, 李锋. 227 例乙型肝炎病毒表面抗原阳性母亲所生儿童血清学调查[J]. 河南预防医学杂志, 2018, 29(6): 428-430.
- [26] 黄敏, 周海新, 郑粼. 探讨免疫预防乙型肝炎病毒母婴传播的效果及影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(17): 2670-2672, 2676.
- [27] 朱索宇, 韩国荣, 蒋美琴. 乙型肝炎人免疫球蛋白联合乙肝疫苗阻断乙肝病毒母婴传播的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(28): 193-194.
- [28] 金美玉, 全顺爱, 郑世梅, 等. 乙型肝炎免疫球蛋白联合乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2354-2356.
- [29] 刘桂芬, 焦春秀. 新生儿乙型肝炎病毒母婴传播早期干预研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(3): 56-59.
- [30] 刘晓霞, 杨安华, 王晓琼, 等. 10 $\mu$ g 和 5 $\mu$ g 乙型肝炎疫苗与乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果观察[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(4): 393-396.
- [31] 朱海艳. 乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白联合对预防母婴传播乙型肝炎的临床效果观察[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(23): 61-62.
- [32] Wang, C., Wang, C., Jia, Z.F., *et al.* (2016) Protective Effect of an Improved Immunization Practice of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus and Risk Factors Associated with Immunoprophylaxis Failure. *Medicine*, **95**, e4390. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004390>
- [33] 王翠兰. 新生儿首针乙肝疫苗接种状况调查分析[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(27): 4-6.