

孕产妇及其新生儿的 HBV 检测结果相关性分析*

谢小娟¹, 李小侠², 李芒会², 张利侠²

(1. 陕西省临床检验中心, 西安 710068; 2. 陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 通过对 HBsAg 阳性孕产妇及其新生儿的 HBV 检测结果分析, 探讨 HBV 宫内感染的高危因素及其预防措施。**方法** 从陕西省人民医院产前检查中筛选 254 例 HBsAg 阳性孕产妇及其新生儿作为研究对象, 检测两者 HBV 标志物, 并同时用荧光定量 PCR 检测孕产妇血清 HBV-DNA。**结果** 254 例 HBsAg 阳性孕产妇, 其新生儿脐血 HBsAg 和 HBeAg 阳性率分别为 5.12% 和 13.78%; HBeAg 阳性组孕产妇的新生儿脐血 HBV 感染阳性率 53.33%, 远高于 HBeAg 阴性组的 3.61%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 新生儿脐血 HBsAg 和 HBeAg 阳性率随孕产妇 HBV-DNA 含量的增加而升高, 差异有统计学意义 (K-W 秩和检验, $P < 0.001$); HBeAg 阳性孕产妇的 HBV-DNA 检测阳性率 100.00%, 远高于 HBeAg 阴性孕产妇的阳性率 19.59%, 差异有统计学意义 (Fisher 确切概率法, $P < 0.001$)。**结论** 孕产妇 HBeAg 和 HBV-DNA 阳性是新生儿 HBV 宫内感染的高危因素; 对于没有实时定量检测条件的基层医院和妇幼保健院, HBeAg 筛查就尤为重要; 对育龄妇女孕前进行 HBV 的干预和治疗, 使 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴后妊娠, 是降低 HBV 宫内感染的有力措施。

关键词: 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒表面抗原; 乙型肝炎病毒 DNA

中图分类号: R512.62; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)02-080-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.025

Correlation Analysis of Maternal and Neonatal HBV Test Results

XIE Xiao-juan¹, LI Xiao-xia², LI Mang-hui², ZHANG Li-xia²

(1. Shaanxi Center for Clinical Laboratory, Xi'an 710068, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of intrauterine hepatitis B virus (HBV) infection and its preventive measures. **Methods** 254 cases of pregnant women with positive HBsAg and their neonates from Shaanxi People's Hospital were selected as the research object. The serum of pregnant women were tested HBV markers and HBV-DNA, their neonatal umbilical cord blood were only detected HBV markers. **Results** In 254 samples, the positive rates of HBsAg and HBeAg within their neonatal umbilical cord blood were 5.12% and 13.78% respectively; the positive rate of HBV infection in neonatal umbilical cord blood among maternal HBeAg-positive group was 53.33%, far higher than 3.61% in HBeAg-negative group ($\chi^2 = 99.44$, $P < 0.001$); the positive rates of HBsAg and HBeAg in neonatal umbilical cord blood were elevated along with the increase of maternal HBV-DNA copy ($H_c = 13.50, 66.70$; $P < 0.001$). The positive rate of HBV-DNA in pregnant women with HBeAg-positive group was 100%, far more than 19.59% in HBeAg-negative group ($P < 0.001$). **Conclusion** Both maternal positive HBeAg and HBV-DNA are risk factors for neonatal intrauterine HBV infection. Prenatal HBeAg screening is predominant, especially in some hospitals without real-time quantitative assay. An effective measure to reduce intrauterine HBV infection is to be pregnant when HBV DNA and HBeAg are turned into negative after HBV intervention and treatment for women in reproductive age.

Keywords: hepatitis B virus; hepatitis B virus surface antigen; hepatitis B virus-DNA

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的高发地区, 人群中 HBV 感染率约为 10%, 而其中 30%~50% 是通过母婴传播所致^[1]。宫内感染为母婴传播的主要途径^[2], 多见于乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阳性孕妇。本文通过对 254 例乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 阳性孕产妇及其所产新生儿的 HBV 检测结果进行分析, 探讨 HBV 宫内感染的高危因素。

1 材料与方法

1.1 研究对象 对 2011 年 1 月~2013 年 12 月在陕西省人民医院产前检查并分娩的孕产妇进行筛查, 以 HBsAg 阳性、肝功能正常的 254 例孕产妇及其新生儿为研究对象。孕产妇年龄在 19~40 岁, 平均年龄 25.7 岁。孕产妇在怀孕中晚期抽取静脉血检测 HBV 标志物 (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb), HBV-DNA 和肝功能。

* 作者简介: 谢小娟 (1981-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事临床检验室间质量评价工作。

通讯作者: 张利侠, E-mail: zlxrosa@sohu.com。

新生儿用脐带血检测 HBV 标志物。

1.2 试剂和仪器 HBV 标志物和 HBV-DNA 检测试剂分别由厦门英科新创科技有限公司, 中山大学达安基因公司提供。

1.3 方法 HBV 标志物采用 ELISA 法检测, 具体操作和结果判读以说明书为准。孕产妇血清 HBV-DNA 采用荧光定量 PCR 检测, 含量 $\geq 10^3$ 拷贝/ml 为阳性, $<10^3$ 拷贝/ml 为阴性。

1.4 统计学分析 采用 spss statistics 17.0 统计软件对数据进行卡方检验, Fisher 确切概率法和 K-W 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿脐血 HBV 检测结果 254 例 HBsAg 标志物阳性孕产妇, 其新生儿脐血 HBsAg 阳性 13 例 (5.12%), HBeAg 阳性 35 例 (13.78%), 见表 1。

2.2 孕产妇 HBeAg 与脐血 HBV 感染率的相关性分析 根据 HBeAg 检测结果将孕产妇分为 HBeAg 阳性组和阴性组; 孕产妇 HBsAg 和 HBeAg 均为阳性时, 60 例新生儿脐血 HBV 感染率为 53.33% (35/60), 远高于 194 例孕产妇单纯性 HBsAg 阳性时的感染率 3.61% (7/194) ($\chi^2 = 99.44, P < 0.001$)。

表 1 孕产妇血清 HBV 感染状态与新生儿感染率分析

孕产妇 HBV 感染状态	n	新生儿 HBsAg(+)		新生儿 HBeAg(+)	
		例数	百分比(%)	例数	百分比(%)
1,3,5 项阳性	60	6	10.00	35	58.33
1,4,5 项阳性	148	6	4.05	-	-
1,5 项阳性	46	1	2.17	-	-

注: 1-HBsAg, 3-HBeAg, 4-HBeAb, 5-HBcAb。

2.3 孕产妇 HBV-DNA 与脐血 HBV 感染率的相关性分析 根据孕产妇 HBV-DNA 含量将孕产妇分为 $\text{DNA} \geq 10^6$, $10^3 \leq \text{DNA} < 10^6$, $\text{DNA} < 10^3$ 三组; 新生儿脐血 HBsAg 和 HBeAg 阳性率随孕产妇 HBV-DNA 含量的升高而增加 ($H_c = 13.50, 66.70; P < 0.001$), 见表 2。

表 2 孕产妇 HBV-DNA 拷贝数与脐血 HBV 感染率的相关性分析[n(%)]

孕产妇 HBV-DNA(拷贝/ml)	n	脐血 HBsAg 阳性	脐血 HBeAg 阳性
$\text{DNA} \geq 10^6$	60	8(13.33)	28(46.67)
$10^3 \leq \text{DNA} < 10^6$	38	3(7.89)	5(13.16)
$\text{DNA} < 10^3$	156	2(1.28)	2(1.28)

2.4 孕产妇 HBeAg 与 HBV-DNA 的检测情况分析 HBeAg 阳性的孕产妇 60 例, 其 HBV-DNA

检测的阳性率 ($\geq 10^3$ 拷贝/ml) 为 100.00%; HBeAg 阴性孕产妇 194 例, 其 HBV-DNA 检测阳性率为 19.59%; 两组阳性率差异有统计学意义 (Fisher 确切概率法, $P < 0.001$)。

3 讨论 母婴传播是我国慢性 HBV 感染的主要原因, 其传播主要有三种途径, 分别为产前传播、产时传播和产后接触传播。目前最为常见、也是最难以预防的是产前传播, 即宫内感染。它是指 HBV 通过胎盘屏障, 引起胎儿的先天性感染, 可能影响胎儿存活率及远期生存率。HBV 宫内感染途径到目前为止尚无定论, 主要有三种学说^[3]。胎盘感染学说: 母亲血 HBV 经由蜕膜细胞、滋养层细胞、绒毛间质细胞至胎儿面绒毛毛细血管内皮细胞, 最终感染胎儿。胎盘渗漏学说: 在先兆或先兆早产时, 由于子宫肌肉的强烈收缩可导致胎盘组织的轻微撕裂, 母亲含 HBV 的血液渗入胎儿血液; 外周血单个核细胞 (peripheral blood monocyte, PBMC) 感染学说: 已有研究证实 HBV 可以感染 PBMC, 在 PBMC 中已检测出多种形式的 HBV-DNA 及其抗原成分, 在正常或病理妊娠过程中, 少量母亲血 PBMC 可以通过胎盘屏障^[4,5]。毛丽萍等^[6]研究发现 PBMC 的 HBV-DNA 阳性检出率为 72.6%, 与血清的符合率为 87.1%。

由于母体携带 HBV 是造成宫内感染的直接来源, 所以反映 HBV 传播性强弱的检测指标 HBsAg, HBeAg, HBV-DNA 等就成为有效控制宫内感染的诊断依据。关于 HBV 宫内感染相关因素的研究表明, 新生儿 HBV 感染率随母亲血清中 HBsAg 阳性率的增加而明显升高。HBsAg 的存在代表 HBV 复制活跃, 有传染性, 其血液的感染力也很强, 因而胎儿更容易受到感染。慢性乙型肝炎防治指南中提到携带 HBsAg 的孕产妇胎儿宫内感染率为 5%~15%^[7]。王兰芳等^[8]的研究显示新生儿 HBsAg 的宫内感染率为 8.7%, 刘玉昆等^[9]的研究表明新生儿 HBsAg 和 HBeAg 的宫内感染率分别为 11.9%, 14.3%。本文中新生儿 HBsAg 和 HBeAg 的宫内感染率分别为 5.12% 和 12.60%。

不少研究表明妊娠期间 HBeAg 和 HBV-DNA 阳性是导致 HBV 宫内感染发生的高危因素^[10~13]。HBeAg 阳性以及高载量的 HBV-DNA 容易导致胎盘发育不良, 使滋养细胞丧失其对胎儿的屏障保护作用, 从而导致宫内感染的发生^[14,15]。何泽民等^[11]从 HBeAg 阳性孕妇行引产或流产术中获得的胎儿肝组织中曾找到 HBeAg, 说明 HBV 可通过胎盘直接传播, 是 HBV 母婴传播的重要途径; 本文中孕产妇 HBeAg 阳性时, 新生儿 HBV 的

感染率 53.33%, 远高于孕产妇单纯性 HBsAg 阳性时的感染率 3.61%, 进一步证实 HBeAg 阳性时宫内感染性强; 张清等^[12]人的研究表明当孕产妇 HBsAg, HBeAg 和 HBcAb 均为阳性, 和(或)高载量 HBV-DNA 时, 其发生宫内感染的机率升高, 且这种风险随着 HBV-DNA 含量的增加而增加。本文的分析结果也证实新生儿脐血 HBsAg 和 HBeAg 阳性率随孕产妇 HBV-DNA 含量的增加而升高; 孕产妇 HBeAg 阳性时, 其 HBV-DNA 的阳性率远高于 HBeAg 阴性时的阳性率, 证实 HBeAg 阳性是病毒复制活跃、病毒载量高的标志。郭清江等^[13]的研究也表明乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量与 HBeAg 定量水平呈明显正相关。

通过对 254 例 HBsAg 阳性孕妇所产新生儿的 HBV 检测结果分析, 发现 HBV 的宫内感染与 HBsAg, HBeAg, HBV-DNA 密切相关。分析进一步证实孕产妇 HBeAg 和 HBV-DNA 阳性是新生儿宫内感染的高危因素。对于没有实时定量检测条件的基层医院和妇幼保健院, HBeAg 筛查就尤为重要; 由于孕晚期使用乙肝免疫球蛋白无预防母婴传播的作用, 因此通过对育龄妇女孕前进行 HBV 的干预和治疗, 使 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴后妊娠, 是降低 HBV 宫内感染的有力措施。

参考文献:

- [1] 吴 君. 乙型肝炎病毒感染的综合性预防[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(12): 1135-1138.
Wu J. Comprehensive prevention of hepatitis B virus infection[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2006, 14(12): 1135-1138.
- [2] 张传凯. HBV 携带者母婴传播的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(5): 549-550.
Zhang CK. HBV carrier relations of mother to child transmission[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2006, 5(5): 549-550.
- [3] 徐 雯, 胡 颖. HBV 宫内感染机制及基因的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(4): 301-302.
Xu W, Hu Y. Mechanism of HBV intrauterine infection[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2007, 16(4): 301-302.
- [4] 焦艳芳, 尹铁球. 外周血单个核细胞与乙型肝炎病毒的垂直传播相关性研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(23): 4238-4240.
Jiao YF, Yin TQ. Research progress in the correlation between peripheral blood mononuclear cells and the vertical transmission of hepatitis B virus[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(23): 4238-4240.
- [5] 李 东, 申元英. 感染 HBV 外周血单个核细胞的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(5): 382-384.
Li D, Shen YY. Research progress in peripheral blood mononuclear cells of HBV infection[J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2011, 6(5): 382-384.
- [6] 毛丽萍, 王惠民, 王陆军, 等. 不同定量 PCR 法测定血清和外周血单个核细胞 HBV DNA 的评价[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(3): 33-35.
Mao LP, Wang HM, Wang LJ, et al. Detection of HBV-DNA quantity in serum and PBMC of the patients by different methods of PCR[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(3): 33-35.
- [7] 赵 隼, 邱申熊, 杨 李, 等. 阻断乙肝病毒宫内感染失败的原因与对策[J]. 中国临床医生, 2013, 41(4): 58-60.
Zhao J, Qiu SX, Yang L, et al. Failure reasons of blocking HBV intrauterine infection and its countermeasures[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2013, 41(4): 58-60.
- [8] 王兰芳, 蔡 娟, 何刘媛, 等. 乙肝病毒携带产妇感染状态与新生儿发生宫内感染的相关性分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(5): 391-393.
Wang LF, Cai J, He LY, et al. A correlation study of the impact of maternal HBV infection on the intrauterine to newborn infants[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2014, 18(5): 391-393.
- [9] 刘玉昆, 黄晓霞, 王蕴慧, 等. 乙肝病毒标志物阳性产妇新生儿脐血乙肝病毒检测指标分析[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(23): 4257-4259.
Liu YK, Huang XX, Wang YH, et al. Analysis of HBV markers in newborn umbilical cord blood with maternal positive HBV markers[J]. Journal of Practical Medicine, 2011, 27(23): 4257-4259.
- [10] 诸思赞, 蒋 音, 张丹丹, 等. 自然分娩慢性 HBV 感染妊娠患者母婴传播相关因素分析[J]. 肝脏, 2010, 15(3): 164-166.
Zhu SY, Jiang Y, Zhang DD, et al. Risk factors of mother to child transmission in CHB pregnant women with vaginal delivery[J]. Chinese Hepatology, 2010, 15(3): 164-166.
- [11] 何泽民. 漫谈乙型肝炎病毒感染与防治[J]. 邵阳学院学报(社会科学版), 2002, 1(2): 111-113.
He ZM. On prevention of HBV infection and cure of hepatitis B[J]. Journal of Shaoyang University, 2002, 1(2): 111-113.
- [12] 张 清, 马 健, 王云霞, 等. 孕妇携带乙肝病毒与胎儿宫内感染研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2009, 20(5): 547-549.
Zhang Q, Ma J, Wang YX, et al. A study on relationship of carrying of hepatitis B virus of pregnant women with intrauterine infection of fetus[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2009, 20(5): 547-549.
- [13] 郭清江. 乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量与 HBeAg 定量的关系[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(4): 471-

- 472.
- Guo QJ. Relationship between quantitative HBeAg and HBV-DNA copy in patients infected HBV[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2012, 9(4): 471-472.
- [14] 韩国荣,赵伟,余敏敏,等.乙型肝炎病毒母婴传播不同阻断方法的比较[J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(12): 837-838.
- Han GR, Zhao W, Yu MM, et al. Comparison of different methods to block mother-to-child transmission of HBV[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, 41(12): 837-838.
- [15] 高禄化,聂青和,王媛媛,等. CLEC4L介导丙型肝炎病毒感染人胎盘滋养层细胞的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(12): 941-944.
- Gao LH, Nie QH, Wang YY, et al. CLEC4L-mediated HCV infection of human placental trophoblast cells[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2012, 28(12): 941-944.
- 收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-03-06
-
- (上接 79 页)
- [1] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(3): 309-317.
- [2] Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit acquired nosocomial bloodstream infections: A reappraisal[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(8): 1118-1126.
- [3] Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality[J]. *JAMA*, 1994, 271(20): 1598-1601.
- [4] Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, et al. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(3): 976-981.
- [5] Dellinger RP, Levy MN, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [6] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. *Chest*, 2000, 118(1): 146-155.
- [7] Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, et al. Detection and treatment of bloodstream infection: Laboratory reporting and antimicrobial management[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(1): 495-497.
- [8] Charles PE, Ladoirel S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8(1): 1-8.
- [9] Prat C, Sancho JM, Dominguez J, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(9): 1752-1761.
- [10] Sarmati L, Beltrame A, Dori L, et al. Procalcitonin is a reliable marker of severe systemic infection in neutropenic haematological patients with mucositis[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(5): 380-383.
- [11] Koivula I, Hamalainen S, Jantunen E, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia[J]. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2011, 43(6/7): 471-478.
- [12] Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(8): 1608-1616.
- [13] Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, et al. Contribution of toll-like receptors to the innate immune response to gram-negative and gram-positive bacteria[J]. *Blood*, 2007, 109(4): 1574-1583.
- [14] Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI, et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients[J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(1): 53-57.
- [15] Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12(9): 1085-1093.
- [16] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010, 159(2): 253-264.
- [17] Matera G, Quirino A, Giancotti A, et al. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells[J]. *BMC Microbiol*, 2012(12): 68.
- [18] Prat C, Dominguez J, Andreo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia[J]. *J Infect*, 2006, 52(3): 169-177.
- [19] Boussekey N, Leroy O, Georges H, et al. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit[J]. *Infection*, 2005, 33(4): 257-263.
- [20] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 2012降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-948.
- Expert group for emergency application consensus of procalcitonin. Emergency application consensus of procalcitonin[J]. *Chin J Emerg Med*, 2012, 21(9): 944-948.
- 收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2015-01-24