

# 孕妇乙型肝炎病毒宫内感染相关危险因素研究

杨松静<sup>1</sup>, 黄桢翔<sup>2</sup>, 陈碧钦<sup>3</sup>, 施明明<sup>2</sup>, 陈江慧<sup>2</sup>, 陈静<sup>2</sup>, 刘惠芬<sup>2</sup>, 苏艳华<sup>2</sup>, 柯遐义<sup>2</sup>, 赵本华<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 探讨厦门市孕妇乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染情况和HBV宫内感染的影响因素。方法 在1 064名孕妇第一次到医院建立孕产妇保健卡时进行问卷调查并检测其血清乙肝标志物,根据检测结果选择外周血乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性的产妇179例随访至其分娩,并采集其分娩时的脐血和胎盘组织。对脐血进行HBsAg和HBV DNA的检测,对胎盘组织进行HBsAg的检测。采用 $\chi^2$ 检验和非条件Logistic回归分析相关因素与HBV宫内感染的关系。结果 被调查的1 064名孕妇中,HBsAg阳性的孕妇共179名,感染率为16.8%。对179名HBsAg阳性的孕妇的脐血进行检测发现,发生HBV宫内感染的孕妇共34名,感染率为19.0%。孕妇HBV宫内感染的危险因素为胎盘HBsAg阳性、孕妇血清乙型肝炎E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性、孕前超重,OR分别为5.123(95% CI: 1.422~18.413)、4.619(95% CI: 1.225~17.534)、3.343(95% CI: 1.233~9.092)。结论 对于HBsAg和HBeAg双阳性的超重/肥胖孕妇,其新生儿可能发生HBV宫内感染,应加强自身防护措施,合理规避HBV宫内感染风险。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型; 危险因素; 病例对照研究

**【中图分类号】** R373.21; R181

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1674-3679(2017)01-0044-04

DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.01.010

**Study on the risk factors for intrauterine infection of hepatitis B virus among pregnant women** YANG Song-jing<sup>1</sup>, HUANG Zhen-xiang<sup>2</sup>, CHEN Bi-qin<sup>3</sup>, SHI Ming-ming<sup>2</sup>, CHEN Jiang-hui<sup>2</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>, LIU Hui-fen<sup>2</sup>, SU Yan-hua<sup>2</sup>, KE Xia-yi<sup>2</sup>, ZHAO Ben-hua<sup>2</sup>. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Siming District Maternal and Children Health Center, Xiamen 361000, China; 2. Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 3. Medical Department, Siming District Maternal and Children Health Center, Xiamen 361000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in pregnant women and the risk factors for Intrauterine infection of HBV among pregnant women in Xiamen. **Methods** Total 1 064 pregnant women were included in this study. A questionnaire was performed to collect the general information of the subjects and HBV infection status was tested on the first day when they came to the hospital. Then HBsAg positive pregnant women were selected and followed until delivery. We collected their cord blood and placenta tissue when they delivery. HBsAg and HBV DNA in cord blood and HBsAg in placental tissue were detected. Chi-square test and the non-conditional Logistic regression analysis were conducted to investigate the correlation between HBV intrauterine infection and risk factors. **Results**

179 out of the 1 064 pregnant women were HBsAg positive. The infection rate was 16.8%. 34 out of 179 HBsAg positive pregnant women were found intrauterine transmission with a rate of 19.0%. The risk factors for the occurrence of HBV intrauterine transmission were placenta HBsAg positive (OR=5.123 95% CI: 1.422-18.413), mothers with hepatitis B e antigen(HBeAg) positive (OR=4.619 95% CI: 1.225-17.534) and overweight(OR=3.343 95% CI: 1.233-9.092), respectively. **Conclusions** Placenta HBsAg positive, mothers with HBeAg positive and overweight are independent risk factors for the occurrence of HBV intrauterine transmission.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Risk factors; Case-control studies

(Chin J Dis Control Prev 2017 21(1): 44-47)

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81373086); 厦门市科技计划项目(3502Z20144070)

**【作者单位】** <sup>1</sup>厦门市思明区妇幼保健院妇产科,福建 厦门 361000

<sup>2</sup>厦门大学公共卫生学院预防医学系,福建 厦门 361102

<sup>3</sup>厦门市思明区妇幼保健院医学科,福建 厦门 361000

**【作者简介】** 杨松静(1968-),女,福建漳州人,主任医师,硕士。主要研究方向:妇产科基础理论与临床应用。

黄桢翔(1991-),男,福建泉州人,在读硕士研究生。主要研究方向:慢性病与遗传流行病学。

杨松静和黄桢翔为共同第一作者

**【通讯作者】** 赵本华, E-mail: benhuazhao@163.com

据世界卫生组织报道,全球 60 亿人口中大约有 20 亿人曾经感染过乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV),而其中 3.5 亿人是慢性 HBV 携带者<sup>[1]</sup>,约占世界人口的 5%。围生期垂直传播是我国乙型肝炎病毒慢性感染最重要的传播途径,约有 30%~50% HBV 携带者是由母婴传播引起宫内感染所致<sup>[2-3]</sup>。在过去的 30 年里,尽管乙肝疫苗的计划免疫已使 90% 以上的围产期母婴传播得以阻断,仍有 5%~10% 的孕妇所分娩的新生儿由于免疫阻断失败而发生 HBV 感染并发展成为慢性携带者,宫内感染是其主要原因<sup>[4]</sup>,但关于 HBV 宫内感染的相关危险因素尚不清楚。本研究以厦门市孕妇及其新生儿为调查对象,探讨厦门地区孕妇 HBV 感染现况以及 HBV 宫内感染的危险因素,从而为探讨孕妇 HBV 宫内感染的预防策略提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 依据纳入排除标准,于 2014 年 8 月~2015 年 2 月,采用整群抽样选取在厦门市思明区妇幼保健院和莲花医院妇产科第一次办理孕产期保健手册的 1 064 名孕妇为研究对象,所有纳入研究的孕妇均未接受抗病毒治疗。纳入标准:(1)厦门市居住 1 年以上;(2)自然妊娠;(3)产前检查排除 Torch 感染;(4)建卡孕周 $\leq$ 16 周。排除标准:(1)丈夫为 HBV 携带者;(2)配偶有遗传性疾病史者;(3)孕期接受抗病毒或激素类药物者;(4)使用体外受精的方法等辅助生殖技术受孕。所有被调查者知情同意并自愿参加。

**1.2 研究方法** 在孕妇第一次到医院建立孕产妇保健手册时进行问卷调查并抽取 5 ml 肘静脉血用于乙肝血清标志物检测。根据检测结果选择外周血乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性的产妇随访至其分娩,并采集其分娩时的脐血和胎盘组织。对脐血进行 HBsAg 和 HBV DNA 的检测,对胎盘组织进行 HBsAg 的检测。将脐血 HBsAg 和 HBV DNA 中任一项阳性者作为 HBV 宫内感染病例组,脐血 HBsAg 和 HBV DNA 均阴性者作为对照组,分析相关因素与 HBV 宫内感染的关系。

**1.3 问卷调查** 问卷调查内容包括:(1)孕妇的社会人口学资料,包括姓名、身高、孕前体重、年龄、家庭年收入等;(2)孕妇孕前和孕早期的生活方式,包括孕早期使用化妆品的频率、孕前吸烟饮酒情况、家庭居住环境、补充叶酸情况、是否有精神压力等;(3)产检情况,包括感染史、生育史、孕产次、妊娠并发症等。

**1.4 实验方法** (1)孕妇外周血乙肝标志物检测:

采用化学发光法检测。试剂为美国 Abbott 公司生产的 Abbott 定量测定配套试剂,在美国雅培 AXSYM 全自动免疫分析系统仪器上自动检测及阅读结果;(2)脐血 HBsAg 检测:采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测。严格按照试剂盒(北京万泰生物药物股份有限公司)说明书进行操作,用全自动酶联检测仪(Multiskan MK3)读出结果并进行判定;(3)脐血 HBV DNA 检测:均采用荧光定量 PCR 法检测。严格按照试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司)说明书进行操作,结果由 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪读出;(4)胎盘组织 HBsAg 检测:采用免疫组织化学法,鼠抗人 HBsAg 试剂购于美国 Zymed 公司。严格按照试剂盒(福州迈新生物技术公司)说明书进行操作,同时设立阴、阳性对照。

**1.5 统计分析** 用 Epi Data 3.02 软件对数据进行录入核查并逻辑检错。应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。单因素分析采用  $\chi^2$  检验进行,多因素分析采用 Logistic 回归分析进行。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 孕妇的一般情况** 被调查的 1 064 名孕妇的平均年龄为(27.3 $\pm$ 4.8)岁;平均身高为(159.1 $\pm$ 4.6)cm;平均体重为(66.3 $\pm$ 8.8)kg;职业以职员(38.4%)和无业(35.1%)居多;大多数孕妇为汉族(98.8%);年收入以 5 万元以下(34.3%)和 6~10 万元(34.0%)居多。

**2.2 孕妇乙肝感染情况及 HBV 宫内感染率** 被调查的 1 064 名孕妇中,HBsAg 阳性的孕妇共 179 名,感染率为 16.8%,HBsAg、乙肝病毒 E 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)均阳性的孕妇有 44 名,HBsAg、HBeAg、乙型肝炎病毒核心抗体(antibody against hepatitis B core antigen, HBeAb)均阳性的孕妇有 41 名。179 名 HBsAg 阳性孕妇分娩的新生儿中,脐血 HBsAg 阳性有 17 例(9.5%),脐血 HBV DNA 阳性有 29 例(16.2%),脐血 HBsAg 和 HBV DNA 中任一项阳性有 34 例,总的 HBV 宫内感染率为 19.0%(34/179)。179 例胎盘组织中,HBsAg 阳性率为 28.5%(51/179)。

**2.3 HBV 宫内感染的单因素分析** 对病例组和对对照组孕妇孕前体质指数(body mass index, BMI)(超重)、血清 HBeAg 阳性、胎盘 HBsAg 阳性、孕前吸烟、孕前喝酒、孕早期使用化妆品、孕早期使用指甲油、孕期前三个月感冒因素进行  $\chi^2$  检验,差异均有统计学意义(均有  $P<0.05$ )。见表 1。服用叶酸、

厨房油烟、平时饮用水、第几次分娩、是否有流产史、是否有早孕反应、是否有先兆流产等方面差异均无统计学意义(均有  $P > 0.05$ )。

表1 新生儿 HBV 宫内感染危险因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis on the risk factors for intrauterine infection of HBV among newborn infants

分组	总人数	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	P 值
孕妇血清 HBeAg				36.13	<0.001
阳性	55	25	30		
阴性	124	9	115		
胎盘 HBsAg				47.42	<0.001
阳性	51	26	25		
阴性	128	8	120		
孕前吸烟 <sup>a</sup>				4.68	0.031
偶尔	3	2	1		
从不	175	31	144		
孕前喝酒 <sup>a</sup>				8.92	0.012
经常	2	2	0		
偶尔	21	4	17		
从不	155	27	128		
孕早期使用化妆品 <sup>a</sup>				6.73	0.009
是	26	10	16		
否	152	24	128		
孕早期使用指甲油 <sup>a</sup>				4.42	0.036
是	1	1	0		
否	177	32	145		
孕前三个月感冒 <sup>a</sup>				7.26	0.007
是	36	13	23		
否	141	21	120		
孕前 BMI( kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>				6.06	0.014
18.5 ~	112	19	93		
>24	31	14	17		

注: <sup>a</sup> 表示数据有缺失。

2.4 HBV 宫内感染的多因素分析 将单因素分析中筛选出的可能影响 HBV 宫内感染的因素以及可疑影响因素共 15 项作为自变量,是否发生 HBV 宫内感染作为因变量(是 = 1,否 = 0),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示胎盘 HBsAg 阳性(OR = 5.123,95% CI: 1.422 ~ 18.413)、孕妇血清 HBeAg 阳性(OR = 4.619,95% CI: 1.225 ~ 17.534)、孕前超重(OR = 3.343,95% CI: 1.233 ~ 9.092)是孕妇发生宫内感染的危险因素。见表 2。

### 3 讨论

本次研究发现,厦门地区孕妇 HBsAg 携带率为 16.8%,高于厦门市一般人群水平<sup>[5]</sup>,与国内相比处于较高水平<sup>[6]</sup>。宫内感染一般认为是新生儿脐血 HBsAg 阳性或 HBV-DNA 阳性<sup>[7]</sup>。本研究结果表明 HBV 宫内感染率为 19.0%,高于文献报道的 5% ~ 15%<sup>[8]</sup>。

表2 新生儿 HBV 宫内感染危险因素的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis on the risk factors for Intrauterine infection of HBV among newborn infants

因素	$\beta$	$S_x$	$\chi^2$ 值	P 值	OR(95% CI) 值
胎盘 HBsAg					
阴性					1.000
阳性	1.632	0.650	6.244	0.014	5.123(1.422 ~ 18.413)
孕妇血清 HBeAg					
阴性					1.000
阳性	1.533	0.685	5.050	0.020	4.619(1.225 ~ 17.534)
孕前 BMI( kg/m <sup>2</sup> )					
18.5 ~					1.000
>24( 超重)	1.211	0.501	5.562	0.019	3.343(1.233 ~ 9.092)

近年来有临床及流行病学研究显示,体重超重/肥胖者感染性疾病的发生率及严重性比正常人群高的多<sup>[9]</sup>,其原因认为体重超重/肥胖与免疫力低下有关。对肥胖者 T 细胞免疫功能研究<sup>[10]</sup>结果表明,单纯性肥胖的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、自然杀伤细胞的百分比均低于 BMI 正常者。国外有研究<sup>[11]</sup>发现体重超重者发生乙肝疫苗无、弱应答的危险性大于非超重者,说明 BMI 与乙肝病毒的免疫应答有关。多因素分析表明孕妇超重/肥胖是造成新生儿 HBV 宫内感染的独立危险因素,提示孕妇超重/肥胖导致的免疫功能低下很可能导致新生儿 HBV 宫内感染发生。

据文献<sup>[12]</sup>报道,母亲为无症状的 HBsAg 和 HBeAg 双阳性时,在不采取措施的情况下,其新生儿 70% ~ 90% 可能发生宫内感染。本次研究结果显示,孕妇血清 HBeAg 阳性增加 HBV 宫内感染发生的风险,究其原因,HBeAg 阳性是 HBV 复制活跃、传染性强的标志。HBeAg 阳性一方面意味着孕妇体内有较高浓度的 HBV DNA,病毒有更大的可能性侵犯胎盘各型细胞进而感染胎儿,另一方面结合型的小分子 HBeAg 可通过与受体结合而进入胎盘细胞,然后进入胎儿血循环,使其对抗体产生免疫耐受<sup>[13]</sup>,从而导致宫内感染的发生。

本研究显示,胎盘 HBsAg 阳性是 HBV 宫内感染的危险因素。胎盘作为母胎物质交换的重要中介,HBV 需要通过胎盘屏障进入胎儿血循环才能引起胎儿感染,研究<sup>[14]</sup>证实 HBV 可以感染胎盘,并发现 HBV 感染胎盘造成宫内感染的危险度(OR 值)随着胎盘屏障第一层绒毛滋养层、绒毛间质细胞至最后一道防线绒毛毛细血管内皮细胞的感染而逐渐增大。

新生儿 HBV 宫内感染与多种因素存在关联。超重/肥胖的孕妇应该增强孕期保健意识,加强自身的防护措施,对于 HBsAg 和 HBeAg 双阳性的孕妇,

应积极进行抗病毒治疗,合理规避 HBV 宫内感染风险。同时,本研究同样也存在一定不足,由于最终纳入分析的样本量较少,尽管在单因素分析中发现孕前吸烟喝酒等不良生活习惯与 HBV 宫内感染相关,在最终的多因素分析中差异却没有统计学意义。下一步将进一步扩大样本量,争取对孕早期不良生活习惯与新生儿 HBV 宫内感染的关系做进一步的验证和探讨。

## 参 考 文 献

- [1] 王婷,高怡,温海秀,等. HBsAg 阳性母亲新生儿外周血 IL-10 和 IL12 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.
- [2] Dwivedi M, Misra SP, Misra V, et al. Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission [J]. Indian J Gastroenterol, 2011, 30(2):66-71.
- [3] 王洋,苏海霞,王安辉,等. 乙型肝炎防治示范区社区儿童 HBV 感染情况的调查 [J]. 中华疾病控制杂志,2016,20(1):13-16.
- [4] Pande C, Sarin SK, Patra S, et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial [J]. J Viral Hepat, 2013, 20(11):801-810.
- [5] 陈沁,阮菁如,华菊萍,等. 厦门市思明区人群乙型肝炎病毒感染现状调查 [J]. 预防医学情报杂志,2009,25(8):618-621.

- [6] 侯稳,孙琳,王健. HBV 孕妇感染现状及影响因素分析 [J]. 中国公共卫生,2008,24(2):167-168.
- [7] 白红莲,严海明,尚慧林,等. 乙型肝炎病毒感染与母婴宫内垂直传播的临床研究 [J]. 佛山科学技术学院学报(自然科学版),2010,28(3):76-78.
- [8] 赵隽,邱申熊,杨李,等. 阻断乙肝病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.
- [9] Lamas O, Marti A, Martinez JA. Obesity and immunocompetence [J]. Eur J Clin Nutr, 2002, 56(Suppl 3):S42-S45.
- [10] 吕兰秋,傅君芬,梁黎,等. 单纯性肥胖儿童 T 细胞免疫功能及其影响因素分析 [J]. 临床儿科杂志,2006,24(9):751-753.
- [11] Taghavi N, Eilami O, Nabavi M, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in health care worker of Boo-Alihospital in Tehran, Iran, 2002-2004 [J]. Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases, 2006, 1(2):67-70.
- [12] 吴淑勤. 病毒性乙型肝炎免疫预防 [J]. 医学综述,2008,14(3):450-451.
- [13] Arakawa K, Tsuda F, Takahashi K. Maternofetal transmission of IgG-bound hepatitis B e antigen [J]. Pediatr Res, 1982, 16(3):247-250.
- [14] Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study [J]. J Med Virol, 2002, 67(1):20-26.

(收稿日期:2016-07-22)

(修回日期:2016-10-14)

(本文编辑:吕甜甜)

(上接第 43 页)

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Hepatitis B [EB/OL]. (2015-6-15) [2016-4-1]. [http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs204\\_Jul2014/en/](http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs204_Jul2014/en/).
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. 中华流行病学杂志,2011,32(4):405-415.
- [3] 刘景壹,毛盛华,任宏,等. 上海市汉族人群乙型肝炎疫苗免疫应答与 HLA-DRB1 等位基因的关系 [J]. 中华疾病控制杂志,2016,20(3):312-314.
- [4] Lohse AW, Weiler-Normann C, Tiegs G. Immune-mediated liver injury [J]. J Hepatol, 2010, 52(1):136-144.
- [5] Su H, Zhang Y, Xu D, et al. Occult hepatitis B virus infection in anti-HBs-positive infants born to HBsAg-positive mothers in China [J]. PloS one, 2013, 8(8):e70768.
- [6] 江利群,熊祯,段毅敏. 婴幼儿喂养指数与体格发育的关系研究 [J]. 中国妇幼保健,2015,30(12):1863-1864.
- [7] 赵昕. 2008-2012 年辽阳市城区 1~6 岁儿童体格生长偏离状况调查 [J]. 中国妇幼保健,2014,29(20):3314-3316.
- [8] 周爱琴,徐海青,戴琼,等. 婴幼儿期体格生长偏离与喂养困难的关系及影响因素 [J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(23):1837-1840.

- [9] 崔伟红,姜梅,李波,等. 新生儿接种乙肝疫苗效果评价及低、无应答者再免疫效果分析 [J]. 山东医药,2011,51(19):92-93.
- [10] 陈永弟,姚军,陈恩富,等. 成人乙肝疫苗免疫失败危险因素配对病例对照研究 [J]. 中国农村卫生事业管理,2010,30(3):207-208.
- [11] 吴华,徐立中,张雪珍,等. 儿童乙肝疫苗再免疫失败的危险因素探讨 [J]. 社区医学杂志,2014,12(8):6-8.
- [12] 吴限,钱雷,张洁,等. 肥胖对小鼠乙肝疫苗免疫效果影响研究 [J]. 中国预防医学杂志,2012,13(11):844-847.
- [13] Doyle SL, Lysaght J, Reynolds JV. Obesity and post-operative complications in patients undergoing non-bariatric surgery [J]. Obes Rev, 2010, 11(12):875-886.
- [14] Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity accelerates thymic aging [J]. Blood, 2009, 114(18):3803-3812.
- [15] Lamas O, Marti A, Martinez J. Obesity and immunocompetence [J]. Eur J Clin Nutr, 2002, 56(Suppl3):S42-S45.
- [16] Tanaka SI, Isoda F, Ishihara Y, et al. T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 54(3):347-354.

(收稿日期:2016-06-01)

(修回日期:2016-09-30)

(本文编辑:李骏)