

# 乙型肝炎母婴传播及其免疫预防

何南祥

(浙江医科大学传染病研究所)

**【摘要】** 乙型肝炎在我国为一常见疾病,危害严重。在普通人群中用 ELISA 检出无症状 HBsAg 携带率为 12.5%,这就意味着我国存在大量的肝硬化和肝癌患者。在这些流行地区,乙肝病毒围产期母婴传播,尤其是在胎儿出生时的传播是乙型肝炎感染的主要途径,此类传播方式占成人 HBsAg 携带者的 40—50%。至于胎儿是否在母体子宫内被乙肝病毒感染尚缺乏足够的实验证据。1985年,我所易健如博士等首次证实了子宫内乙肝病毒的传播,其依据是在 9 例血清 HBsAg, HBeAg 和 HBV-DNA 阳性母亲流产胎儿中,有 3 例胎儿肝细胞基因中有 HBV-DNA 整合,其中 2 例肝细胞浆内 HBsAg 阳性,但 HBeAg 阴性。胎儿肝细胞基因中存在 HBV-DNA 整合可能与成年时肝细胞癌密切相关。1987年,周思亮博士等首次在卵巢细胞中检出游离型 HBV-DNA,徐小亮等在 22 例慢活肝患者的精子细胞中检出游离型或整合型 HBV-DNA 各 3 例。乙肝病毒是否可以由 HBsAg 阳性母亲的受精卵垂直传播给胎儿,是一个待研究的重要课题。

为了控制和减少乙肝病毒感染及其后遗症,HBsAg 阳性母亲所生婴儿以国产血源性灭活乙肝疫苗免疫,剂量 30 $\mu$ g,肌肉内注射,方案为 0、1 和 6 月龄时各一剂。疫苗的保护率约 75%。目前我国正推行 HBsAg 阳性和阴性母亲所生婴儿的大规模接种乙肝疫苗。

乙型肝炎与甲型肝炎在临床转归中的主要不同点是前者易致慢性化而成为 HBsAg 携带者。根据人群中 HBsAg 的携带率,全世界可划分为高(HBsAg 阳性 8—20%)、中(2—7%)、低(0.1—0.5%)三个流行区,并推算出 HBsAg 携带者共约 3 亿人。我国属乙型肝炎高发区,人群中的 HBsAg 携带率在大陆平均约为 8.83%,在台湾省约 15%,估计全国 HBsAg 携带者约 1 亿人。

形成 HBsAg 携带者的机率主要与其感染乙型肝炎病毒(HBV)的含量多少及感染时的年(月)龄早晚有关,如成人感染 HBV 后,其中约有 5—15%成为 HBsAg 携带者,而孕妇 HBsAg 阳性者所生的婴儿在 6 月龄内约有 45%成为 HBsAg 携带者,若母亲伴 HBeAg 阳性,则婴儿有 75—90%成为携带者。Beasley 等在台湾省对 HBsAg 及 HBeAg 均阳性的母亲所生的 65 例婴儿外周血清中的 HBsAg 进行动态观察,发现 3 月龄内 HBsAg 阳性的婴儿中有 97%成为携带者,6 月龄内阳性的有 60%,9 月龄内检出 HBsAg 的婴儿中有 50%,而 12—15 月龄内检出 HBsAg 的婴儿中有 34%成为携带者。我们观察 40 名 HBeAg 阳性母亲的婴儿,在 6 月龄时,HBsAg 阳性婴儿占 75%,而在抗 HBe 阳性的 13 名母亲的婴儿 HBsAg 阴性,其中有 5 例随访至 3 岁时亦属阴性。我国孕妇之 HBsAg 阳性率与当地同龄人群的阳性率相似,如在上海为 12%、厦门为 10.21%、杭州为 9%、台湾省为 15.7%;而其中伴 HBeAg 阳性者约 40—50%,此较非洲等乙型肝炎高发区 HBsAg 携带妇女伴 HBeAg 的阳性率为高,对其所生婴儿形成 HBsAg 携带者之机率亦显著增加,故乙型肝炎母婴传播,尤其是围产期传

播是我国乙型肝炎的重要传播途径。

乙型肝炎母婴传播可能发生于: (1) 子宫内; (2) 分娩期; (3) 分娩后。其中尤以分娩期最为常见, 这是由于胎盘破损或产道裂伤等而使胎儿经产道时可通过破损的皮肤、粘膜或吸入含 HBV 母血的羊水、阴道分泌物而感染, 此期感染的婴儿大多在 3 月龄左右外周血 HBsAg 阳转。Beasley 及 Stevens 等对 HBeAg 阳性母亲所生婴儿应用 HBIg 及 3 剂乙肝疫苗, 以阻断乙肝传播的研究中, 分别有 5—15% 及 4.4% 的婴儿外周血自出生后 HBsAg 持续阳性并对免疫预防无效, 这间接提示其为宫内感染。周绍聪等亦获类似的结果。分娩后感染 HBV 的小部分婴儿在 6 月龄后 HBsAg 阳转, 可能通过母亲的唾液、乳汁或其它生活上密切接触而感染 HBV。文献中所称的围产期母婴传播系包括分娩期及子宫内传播而言。但对 HBV 能否在子宫内感染的问题, 由于缺乏直接的实验证据而看法不一。

易健如等检测 15 例 HBsAg 阳性孕妇流产死胎采集的心腔血及肝组织, 有 5 例胎血 HBsAg 阳性并检出低滴度抗 HBcIgM 和 HBsAg 小球形颗粒, 尤为重要, 其中 4 例胎肝胞浆内检出 HBsAg, 1 例伴 HBcAg 阳性 (DaKo PAP Kit); 继而应用 Southern Blot 及核酸杂交试验, 在另 9 例 HBeAg 阳性孕妇流产死胎的肝细胞 DNA 中, 有 3 例检出整合型 HBV-DNA 顺序, 其中 2 例肝细胞浆内 HBsAg 阳性。此结果首次直接证实 HBV 子宫内感染的存在, 并提示生命早期感染 HBV 与其携带状态的形成及原发性肝癌 (PHC) 的发生具有更密切的关系。1987 年杜绍财等将 31 例流产的胎肝组织提取 DNA, 经 Southern Blot 转移后与各类型片段探针杂交以检测其 HBV DNA 存在状态, 结果 6 例检出游离型 HBV DNA, 其中 2 例伴整合型 HBV DNA, 并认为胎肝细胞增殖旺盛易致 HBV DNA 整合。康庸等在 23 例 HBeAg 阳性孕妇流产之胎肝细胞 DNA 中, 检出 4 例整合型 HBV DNA, 其中 3 例伴游离型 HBV DNA。因而 HBV 可在子宫内感染已无疑问, 其主要因素与 HBeAg 阳性孕妇血中含高滴度的感染性病毒颗粒可能渗漏入胎儿血循环而感染有关。例如 Lee 等检测了 HBsAg 携带者母亲血清中的 HBV DNA, 其中 HBeAg 阳性者母血中的 HBV DNA 检出高达 83%, 而 HBeAg 阴性者中检出率仅 10%, 且观察到 HBeAg 阳性母亲血清中的 HBV DNA 水平如超过  $80\text{pg}/\mu\text{l}$ , 则婴儿虽已接种乙型肝炎疫苗而仍感染 HBV。

1987 年, 周思亮等首次在卵巢中检出游离型 HBV DNA, 徐小亮等在 22 例慢活肝患者的精子中, 检出游离型或整合型 HBV DNA 各有 3 例。上述胎儿肝细胞检出的 HBV DNA 是否来自父母的生殖细胞, 待进一步阐明。

HBV 母婴传播的严重后果是: (1) 形成我国乙肝高发区人群中大量 HBsAg 携带者的主要来源。估计社会上人群中约 40—50% 的 HBsAg 携带者是由于围产期感染 HBV 积累而成, 他们且可成为 HBV 的贮存宿主而具有传染性; (2) HBsAg 携带者中 25—30% 的婴儿最终可发展为慢活肝、肝硬化及 PHC 而死亡。王袋明报道的 1.5—4 月龄的 3 例乙肝患儿及胡锡琪报道的 1—12 月龄 HBsAg 阳性的 6 例男婴, 均分别经肝活检显示有慢活肝病或早期癌变; 另在 500 例的 PHC 中, 15 岁以下有 12 例, 其中 11 例癌旁肝细胞 HBsAg 阳性。Hind 在 1 例 11 月龄患肝胚母细胞瘤的死婴肝细胞中检出整合型 HBV DNA, 表明生命早期感染 HBV 与慢性携带者的形成及婴儿与成年期慢活肝、肝硬化与 PHC 的发生具有密切关系, 故乙型肝炎母婴传播已严重威胁我国的人口素质。

预防 HBV 母婴传播尤其是围产期传播是控制乙型肝炎最重要的对策之一。国内外资料

均表明免疫预防可有效地阻止 HBsAg 伴 HBeAg 均阳性母亲所生的婴儿不发展为 HBsAg 携带者。通常采用在婴儿出生 48 小时内,及 1,6 月龄时各肌肉注射 1 剂乙肝疫苗,共 3 剂,至少可使 75% 的婴儿不成为 HBsAg 携带者;如在应用上述乙肝疫苗的基础上,在新生儿出生 24 小时内再肌肉注射 1 剂高效价乙肝免疫球蛋白(HBIG),则使预防效果提高至 95% 左右。据 Kwang 等报道,在注射第 1 剂 HBIG 后间隔 1 月再注射 HBIG,并不能明显提高免疫效果。但 Stevens 等观察到,在乙肝疫苗与 HBIG 联合应用时,第 1 剂疫苗和 HBIG 均在出生 24 小时内注射的婴儿中,HBsAg 携带率高达 20%,较 Beasley 等将其第 1 剂疫苗在 4—7 日龄接种的婴儿 HBsAg 携带率仅为 6% 者明显增高,推测可能是由于 HBIG 对同时接种的乙肝疫苗有干扰作用而影响联合免疫的效果。至于有文献报告疫苗与 HBIG 联合免疫法对 HBeAg 阳性母亲所生婴儿的 HBV 感染保护率并不明显高于单独疫苗接种法,其主要原因是否与此有关,尚待进一步验证。此外,应用每剂低至 2.5—5 $\mu$ g 共 3 剂的血源性疫苗或 HBV DNA 重组技术在酵母中表达的 HBsAg 疫苗亦可获得良好的效果。但仍有 5—15% 提示为子宫内感染 HBV 的婴儿经上述免疫预防无效而成为 HBsAg 携带者。

对乙肝高发区的婴儿进行免疫接种,有两个方案可予考虑:(1)选择 HBsAg 阳性母亲所生婴儿进行接种;(2)对所有婴儿均予接种。而选择何种免疫方案,则应依据经过科学统计的该地区全部 HBsAg 携带者中,因围产期感染 HBV 所致者的比例而定。我国及东南亚地区的国家属乙肝高发区,HBsAg 携带者因母亲伴 HBeAg 阳性率高达 40—50%,全部 HBsAg 携带者中约 40—50% 是由于围产期感染并成为携带者积累而成的,故对该地区采取的预防策略是对所有婴儿均予疫苗接种则更为实用。但从目前具体情况出发,有的国家仅在局部范围内试行此种免疫方案,并对其进行精确随访与评价。此外,则对筛选出 HBsAg 阳性母亲的新生儿进行疫苗接种,仅对 HBeAg 阳性母亲的新生儿并用 HBIG。美国的阿拉斯加州为乙肝和 PHC 高发区,自 1983 年已推行此免疫方案(含易感的学龄前儿童)。

目前,我国血源性乙肝疫苗供应有限,HBIG 量少价昂,重点应用于 HBsAg 阳性尤其是伴有 HBeAg 阳性母亲的新生儿,并已取得良好免疫效果。鉴于我国地广人多,试剂、设备等条件城乡难求一致,除增加疫苗产量与积极开展重组 DNA 基因工程疫苗(如用酵母或痘苗病毒为载体所表达的 HBsAg)外,对新生儿接种疫苗的母亲在分娩前如需进行 HBsAg 筛选,则宜在大中城市中实行;而在广大农村的城镇医院或区乡卫生院内分娩的新生儿,在目前可暂不论其母亲是否经过 HBsAg 检测而都予以疫苗接种。

1987 年 Ghendon 指出,假定有可能立即开始对全世界人群包括 HBsAg 阳性母亲所生的新生儿在内均进行乙肝免疫预防,但因仍可有 5—15% 提示为宫内感染的婴儿成为 HBsAg 携带者,则 HBsAg 携带者及急性乙肝的消失也得经历 2—3 代人的漫长岁月。故不失时机地把乙肝疫苗的开发和推广放在最优先考虑的地位,尽快控制乙肝母婴传播,是当前我国病毒性肝炎防治的重要措施。

## MOTHER TO INFANT TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS AND ITS IMMUNOPROPHYLAXIS

He Nanxiang

*(Institute of Infectious Diseases, Zhejiang Medical University)*

### Abstract

Viral hepatitis B is a prevalent disease and a major public health problem in China. The asymptomatic HBsAg carrier rate had been reported to be 12.5% detected by ELISA in general population. They represent a great population of liver cirrhosis and hepatic carcinoma (HCC) in China. In such epidemic areas, mother to infant transmission of hepatitis B virus (HBV) in the perinatal period especially at birth is one of the most important transmission route of HBV infection, and such transmission route of HBV appears to account for 40—50% the total Chinese HBsAg carriers in adult population. It has long been controversial whether the fetus might be infected by HBV in uterus on account of lack of no sufficient laboratory evidence. Dr. Yi et al. of our institute firstly reported in 1985 the identification of HBV infection in uterus based on the following criteria: of 9 fetus aborted from 9 mothers with positive HBsAg, HBeAg and HBV DNA in their sera, the hepatocytic genome of 3 fetus had been intergrated by HBV DNA, and among these 3, 2 fetus were positive for HBsAg in cytoplasm of hepatocyte, but negative for HBeAg. From the standpoint of molecular biology, there may be a close relationship between the intergration of HBV DNA into fetus hepatocytic genome and the subsequent development of HCC in adults. In 1987, Dr. Chao et al. demonstrated free form HBV DNA in ovary cells from a died fulminant B hepatitis women; and Dr Xiu identified three patients from free or intergrated HBV DNA in spermatozoa cells from 22 separate HBsAg positive chronic active hepatitis patients. Whether the HBV could vertically transmit via fertilized ova of hepatitis B women is the problem of great significance to be studied. To prevent and reduce the source of HBV infection and morbidity of cirrhosis and HCC, infants born to HBsAg positive mothers had been immunized with native plasma derived inactivated HB vaccine, 30 $\mu$ g intramuscularly at 0, 1, 6 month of age, its protective efficacy of vaccine was about 75%. Mass immunization of HB vaccine for infants born to both HBsAg positive and negative mothers is going on in our country.