

131 例乙肝孕妇行介入性产前诊断的垂直传播风险分析

熊盈 方利元 朱娟 李玲 麦明琴 易慧 潘小英*

(广东省妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 目的 了解行介入性诊断的乙肝孕妇发生垂直传播的风险情况。**方法** 回顾性分析 2017 年 7 月至 2018 年 6 月间来广东省妇幼保健院产前诊断科行介入性产前诊断、符合纳入标准的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性孕妇及其所生婴儿的临床资料,总结不同穿刺类型、不同穿刺指征、是否合并乙肝 e 抗原(HBeAg)阳性等情况下的母婴垂直传播风险。**结果** 本研究共纳入 131 例(含双胎 5 例)乙肝孕妇和 136 例所生婴儿,共 3 例(2.21%) 在乙肝联合免疫后依然被检出感染乙肝;HBeAg 阴性和 HBeAg 阳性孕妇所生婴儿发生感染的几率分别为 1.09%(1/92)和 5.71%(2/35);乙肝病毒 DNA 定量超过 10⁶ IU/ml 和 10⁷ IU/ml 的垂直传播率分别为 4.35%(1/23)和 5.00%(1/20);行羊膜腔穿刺术、脐静脉穿刺术和绒毛吸取术的乙肝孕妇发生垂直传播的几率分别为 1.11%(1/90)、2.56%(1/39)和 14.29%(1/7);因超声异常表现和其他非超声异常指征行介入性产前诊断孕妇发生垂直传播的风险分别为 2.82%(2/71)和 1.54%(1/65);10 例孕妇孕期接受了抗病毒治疗,该 10 例所生婴儿均未发生感染。**结论** 乙肝孕妇行介入性产前诊断有发生母婴垂直传播的风险,仍需大样本研究进一步探讨。

【关键词】 乙肝病毒; 介入性产前诊断; 母婴垂直传播

【中图分类号】 R714.251 **【文献标识码】** A

Analysis of the risk of mother-to-child transmission in 131 pregnant women with hepatitis B virus and undergoing prenatal diagnosis

Xiong Ying, Fang Liyuan, Zhu Juan, Li Ling, Mai Mingqin, Yi Hui, Pan Xiaoying*

Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, China

Corresponding author: Pan Xiaoying, E-mail: panxiaoying5@aliyun.com

【Abstract】 Objective To evaluate the risk of vertical transmission in the pregnant women with hepatitis B who underwent the invasive prenatal diagnosis. **Methods** The information of pregnant women with positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) undergoing invasive prenatal diagnosis in the Prenatal Diagnosis Department of Guangdong Women and Children's Hospital from July 2017 to June 2018 and their babies were retrospectively analyzed, and then the risk of vertical transmission in the different types of punctures, the different indications, the different HBeAg and different HBV DNA copies were evaluated. **Results** A total of 131 (including 5 twins) pregnant women and 136 infants were included in this study. 3 cases (2.21%) were still infected with hepatitis B virus after combined immunization. The rates of infection in the infants born to HBeAg-negative and HBeAg-positive pregnant women are 1.09% (1/92) and 5.71% (2/35), respectively. The rates of infection in the infants whose mothers has HBV DNA copies exceeding 10⁶ IU / ml and 10⁷ IU / ml are 4.35% (1/23) and 5.00% (1/20), respectively.

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.01.001

* 通信作者:潘小英, E-mail: panxiaoying5@aliyun.com

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2018260)

The rates of vertical transmission in the pregnant women with amniocentesis, percutaneous umbilical blood sampling, and chorionic villus sampling are 1.11% (1/90), 2.56% (1/39), and 14.29% (1/7), respectively. There are 10 mothers taking antiviral drug during the pregnancy and none of their infants were positive for HBsAg. **Conclusion** The pregnant women with hepatitis B underwent invasive prenatal diagnosis have the risk for vertical mother-to-child transmission and large-scale studies are needed to further explore.

【Key words】 Hepatitis B virus; Invasive prenatal diagnosis; Mother-to-child transmission

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)所致的病毒性肝炎是世界上发病范围广、危害严重的一种感染性疾病,我国是乙肝的高发病区域之一。乙肝病毒的主要传播方式有血液传播、母婴垂直传播及性传播,在我国约50%的患者是由母婴垂直传播所致^[1]。

介入性产前诊断是指通过有创的穿刺技术(如绒毛吸取术、羊膜腔穿刺术、脐静脉穿刺术等)获取胎儿成分(如绒毛组织、羊水、脐带血等)来进行一些先天性疾病的宫内诊断的方法,而目前关于乙肝孕妇行介入性产前诊断的报道仍较少。在以前文章中我们已对乙肝孕妇行介入性产前诊断的一般情况及产前诊断结果进行分析^[2],在本文中,我们将继续对乙肝孕妇穿刺后发生垂直传播的情况进行总结。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2017年7月至2018年6月至广东省妇幼保健院产前诊断科进行介入性产前诊断、符合纳入标准的孕妇。纳入标准:①有明确介入性产前诊断指征;②孕妇乙肝表面抗原(HBsAg)阳性;③产前诊断结果正常;④病历资料相对完整。

1.2 资料获取方式 病历查询和电话随访。

1.3 资料搜集 孕妇的年龄、穿刺孕周、手术类型、穿刺指征、乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝e抗原(HBeAg)、乙肝病毒DNA定量、孕妇孕期服用抗病毒药物情况、分娩方式、新生儿出生体重、新生儿性别、新生儿免疫情况、免疫后乙肝复查结果、喂养方式等。

1.4 统计学分析 采用SPSS20.0软件进行数据分析,均数的比较采用单因素方差分析,率的比较采用Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 基本情况 本研究共纳入131例乙肝孕妇及其分娩的136例新生儿。其中羊膜腔穿刺术87例(其中含双胞胎3例),脐静脉穿刺术38例(其中含双胞胎1例),绒毛吸取术6例(其中含双胞胎1例),5例双胞胎均对两个胎儿取样。新生儿男婴79例(58.09%),女婴57例(41.91%);经阴道分娩70例(53.44%),剖宫产分娩61例(46.56%);新生儿平均出生体重1.60~4.50(3.14 ± 0.47)kg,3种不同穿刺类型间新生儿体重无显著差异, $P > 0.05$;而3种不同穿刺类型的平均穿刺孕周和平均年龄间有显著差异, $P < 0.05$,详见表1。

表1 3种不同类型穿刺的孕妇及新生儿的

穿刺类型	总例数(例)	一般情况分析($\bar{x} \pm s$)		
		年龄(岁)	平均穿刺孕周(周)	新生儿平均体重(kg)
羊膜腔穿刺术	87	20.00~45.00	17.00~25.00	1.60~4.1
		(32.71 ± 6.06)	(19.46 ± 2.22)	(3.09 ± 0.44)
脐静脉穿刺术	38	22.00~38.00	24.00~34.00	2.20~4.50
		(29.18 ± 3.97)	(29.97 ± 2.90)	(3.24 ± 0.52)
绒毛吸取术	6	27.00~40.00	12.00~13.00	2.30~3.90
		(31.17 ± 5.49)	(12.67 ± 0.52)	(3.21 ± 0.53)
<i>P</i>		0.005	0.000	0.242

2.2 所生婴儿感染情况 本研究纳入的136例新生儿出生时均注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗,并按照规范完成后续乙肝疫苗的接种,至随访节点所有所生婴儿均接种完毕并已复查。通过病历查询和电话随访获取婴儿复查结果,其中3例(2.21%)复查HBsAg阳性,提示感染乙肝病毒,133例复查结果提示HBsAg阴性,3例感染病例具体情况见表2。131例孕妇中有10例孕期服用了抗病毒药物(4例替比夫定,3例替诺福韦,3例不详),其中6例HBeAg阳性,3例乙肝病毒DNA定量超过 10^6 IU/ml,该10例所生婴儿均未发生感染。

表2 3例感染病例一般情况汇总

病例	孕妇年龄(岁)	穿刺类型	穿刺指征	穿刺孕周(周)	HBeAg	乙肝病毒定量(IU/ml)	孕期是否服用抗病毒药物	喂养方式
1	29	羊膜腔穿刺术	胎儿侧脑室增宽	25	阴性	2.50×10^3	否	母乳喂养3个月,后改人工喂养
2	27	脐静脉穿刺术	羊水过多,胎儿室管膜下囊肿、侧脑室增宽	31	阳性	6.70×10^3	否	母乳喂养至12个月
3	27	绒毛吸取术	不良孕产史(曾孕唐氏儿)	13	阳性	6.70×10^7	否	母乳喂养至12个月

2.3 孕妇 HBeAg 阳性和阴性所生婴儿感染情况分析 131 例孕妇中有 122 例具有产前 HBeAg 结果,其中 89 例 HBsAg 阳性合并 HBeAg 阴性(含双胎 3 例),33 例 HBsAg 阳性合并 HBeAg 阳性(含双胎 2 例),共 127 例所生婴儿纳入分析。HBeAg 阴性的孕妇所生婴儿中有 1 例感染,HBeAg 阳性的孕妇子代中有 2 例感染,两组间并无统计学差异,详见表 3。

表3 孕妇 HBeAg 阳性和阴性所生婴儿感染情况分析

	HBeAg 阳性 [例(%)]	HBeAg 阴性 [例(%)]	P
羊膜腔穿刺术	0/22(0)	1/65(1.54)	1.00
脐静脉穿刺术	1/12(8.33)	0/22(0)	0.35
绒毛吸取术	1/1(100.00)	0/5(0)	0.17
全部类型	2/35(5.71)	1/92(1.09)	0.18

2.4 孕妇不同程度乙肝病毒 DNA 定量与所生婴儿感染情况分析 131 例孕妇中 104 例(所生婴儿 109 例)具有产前乙肝病毒 DNA 定量检测结果,病毒定量 $\geq 10^6$ IU/ml 者 21 例(含 2 例双胎),所生婴儿 23 例中感染者 1 例;病毒定量 $< 10^6$ IU/ml 者 83 例(含双胎 3 例),所生婴儿 86 例中感染者 2 例;病毒定量 $\geq 10^7$ IU/ml 者 18 例(含 2 例双胎),所生婴儿 20 例中感染者 1 例;病毒定量 $< 10^7$ IU/ml 者 86 例(含双胎 3 例),所生婴儿 89 例中感染者 2 例,两组间无统计学差异,详见表 4。

表4 不同程度乙肝病毒定量孕妇所生婴儿的感染情况分析

病毒定量	总数(例)	感染例数[例(%)]	P
$< 10^6$ IU/ml	86	2(2.33)	0.51
$\geq 10^6$ IU/ml	23	1(4.35)	
$< 10^7$ IU/ml	89	2(2.25)	0.46
$\geq 10^7$ IU/ml	20	1(5.00)	

2.5 不同穿刺类型间感染情况分析 136 例新生儿中,产前进行羊膜腔穿刺术、脐静脉穿刺术和绒毛吸取术的分别有 90 例、39 例和 7 例,发生乙肝感染的各 1 例,3 组间无显著性差异,详见表 5。

表5 不同穿刺类型间感染情况分析

	总数 (例)	感染例数 [例(%)]
羊膜腔穿刺术	90	1(1.11)
脐静脉穿刺术	39	1(2.56)
绒毛吸取术	7	1(14.29)
P		0.10

2.6 不同穿刺指征间感染情况分析 131 例乙肝孕妇中,因高龄、唐氏产前筛查高风险、不良孕产史等非超声异常进行介入性产前诊断的有 64 例(含双胎 1 例),所生 65 例婴儿中感染者 1 例,因胎儿胸腔畸形、腹腔畸形、神经系统畸形等超声结构异常性介入性产前诊断者有 67 例(含双胎 4 例),所生 71 例婴儿中感染者 2 例,两者间无显著差异,见表 6。

表6 不同穿刺指征孕妇所生婴儿的感染情况分析

	总数 (例)	感染例数 [例(%)]
超声异常	71	2(2.82)
非超声异常	65	1(1.54)
P		1.0

3 讨论

乙肝病毒是世界上流行广泛、危害严重的病毒之一,全世界的感染人数超过 2.4 亿,在乙肝的高发地区,约有 80% 的肝细胞癌是由该病毒所致^[3]。我国是乙肝病毒高流行和高发区域之一,母婴垂直传播是我国感染乙肝的主要方式。据报道,我国生育期妇女乙肝病毒感染率高达 8.16%^[1],因此,如何降低母婴垂直传播的风险是我国乙肝防控的重点之一。随着二孩政策的开放及产前检测技术的不断提升,需要行介入性产前诊断的孕妇也随之增加,既往的研究发现,在这部分孕妇中乙肝病毒携带者占 8.22%^[2],而目前关于介入性穿刺与乙肝感染间关系的报道仍不多。

经过规范地联合使用乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白免疫预防,HBsAg 阳性孕妇的母婴垂直传播率下

降至约1.5%,但HBsAg和HBeAg均阳性的孕妇的母婴传播率仍有约10%^[4],新生儿在胎儿时期即已经发生感染是免疫失败的可能原因之一。宫内感染的发生可能与感染HBV的母体血或各层细胞直接蔓延、HBV感染羊膜进入羊水或破坏胎盘屏障等原因有关^[5]。介入性产前诊断是有创的操作,理论上可能会因为破坏胎盘屏障、母体细胞污染羊膜腔或脐血管等因素增加胎儿宫内感染的风险。有文献报道,羊膜腔穿刺术并未明显增加胎儿宫内感染的风险^[6-9],但这些报道的病例样本量较小,对HBeAg和乙肝病毒定量的分析也不足。而2014年Wei等^[10]的研究表明,63例行羊膜腔穿刺术的HBsAg孕妇中发生母婴垂直传播的几率是6.35%,整体与未行介入性穿刺的对照组无显著差异,但当孕妇乙肝病毒定量大于 10^7 copies/ml时,羊膜腔穿刺术会明显增加母胎垂直传播风险,传播率高达50%,遗憾的是,这部分孕妇样本量只有6例。Han等^[11]在2019年的研究发现,143例行羊膜腔穿刺术孕妇的母胎垂直传播率为2.80%,显著高于未行介入性产前诊断的孕妇(0.50%),乙肝DNA病毒定量超过 10^7 IU/ml和HBeAg阳性是穿刺增加宫内传播的高危因素,传播率分别为10.81%和8.16%。在我们的研究中,131例行介入性产前诊断的乙肝孕妇(136例所生婴儿)发生垂直传播的几率为2.21%(3/136),同时合并HBeAg阳性的传播率为5.71%(2/35),病毒复制超过 10^6 IU/ml者传播率4.35%(1/23),超过 10^7 IU/ml者传播率5.00%(1/20)。其中87例行羊膜腔穿刺术乙肝孕妇发生母胎传播的几率为1.11%,该发生率较既往报道的偏低,这可能与不同研究纳入的样本量和研究对象选择有偏移有关。由于高病毒复制和HBeAg阳性的病例数较少,在本文中未进一步分析。

目前关于乙肝孕妇行绒毛吸取术、脐静脉穿刺术的报道仍较缺乏。Grosheide等^[6]的研究中报道了1例行绒毛膜吸取术未发生宫内感染的病例。在我们的研究中,行绒毛吸取术和脐静脉穿刺术的孕妇分别有1例发生了母婴传播,传播率分别为14.29%(1/7)和2.56%(1/39),该数据可为乙肝孕妇行绒毛吸取术和脐静脉穿刺术的术前咨询提供依据。

以往报道中关于穿刺指征对乙肝垂直传播影响的描述不多。Wei等^[10]的研究中,孕妇行羊膜腔穿刺术的指征为高龄和外周血血清学筛查结果异常;Han等^[11]的研究中,因超声异常行羊膜腔穿刺术的仅有17例(17/143)。我们的研究中,因有超声异常改变穿刺的孕妇有67例,因其他非超声异常穿刺的孕妇有64例,所生的71例、65例新生儿中,分别有2例(2.82%)和1例(1.54%)发生感染,两者间并无统计学差异,因此我们推测,胎儿是否合并结构异常可能并非宫内感染的高危因素。

2016年美国母胎医学会建议乙肝孕妇妊娠晚期进行病毒载量的测定,当孕妇病毒量大于 $6\sim 8\log_{10}$ copies/ml时,应考虑对母体进行抗乙肝病毒治疗^[3];而2017年加拿大妇产科医师协会也建议当孕妇乙肝病毒量大于 10^6 copies/ml时,建议孕28~32周开始进行抗病毒治疗直至分娩,抗病毒药物推荐替诺福韦、拉米夫定等^[12]。Han等^[11]研究中有15例孕妇在孕期接受了抗病毒治疗,所分娩新生儿均未发生感染。我们的研究中有10例孕妇接受了抗病毒治疗,与前文一致也未发生母婴传播,但两项研究样本量均较小,仍需扩大样本进一步验证。

在本文中,我们着重阐述了行介入性产前诊断的孕妇及后代的感染情况,并未与未行穿刺的孕妇做比较。在后续的研究中,我们将扩大样本量,进一步探讨介入性产前诊断对宫内母胎传播的影响和降低风险的干预措施。

参 考 文 献

- [1] 罗舒文. 妊娠合并乙肝病毒感染[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014.
- [2] 熊盈, 饶骐子, 王萍, 等. 乙肝孕妇介入性产前诊断的现状分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(03): 1-4.
- [3] Dionne-Odom J, Tita A TN, Silverman NS. # 38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1): 6-14.
- [4] Gagnon A, Davies G, Wilson RD. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(7): 648-653.

[5] 祝圆红. 母血乙肝病毒载量、胎盘 Human annexin v 及 apoh 蛋白的表达与乙肝宫内感染的相关性研究[D]. 南昌:南昌大学医学院,2014.

[6] Grosheide P M, Quartero H W, Schalm S W, et al. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women[J]. *Prenat Diagn*,1994,14(7):553-558.

[7] Ko TM, Tseng LH, Chang MH, et al. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection[J]. *Arch Gynecol Obstet*,1994,255(1):25-30.

[8] Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184(7): 1514-1518, 1518-1520.

[9] Alexander JM, Ramus R, Jackson G, et al. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*,1999,7(6):283-286.

[10] Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers[J]. *J Hepatol*,2014(60):523-529.

[11] Han Z, Zhang Y, Bai X, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: A retrospective matched cohort study[J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(6): 431-440.

[12] Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(3): 181-190.

(收稿日期:2019-12-21)

编辑:宋文颖