

10 250例乙型肝炎病毒垂直暴露儿童 母婴传播干预效果分析

张雪¹ 陈正超¹ 李一辰² 何辉² 刘凯波¹

【摘要】目的 分析乙型肝炎病毒(HBV)感染孕产妇母婴传播情况,探讨在严格落实母婴传播干预措施的真实世界中HBV母婴传播率及其影响因素。**方法** 采用队列研究设计,对2021年1月1日~2023年12月31日10 250例北京市乙型肝炎垂直暴露儿童母亲的社会经济学资料、HBV血清学标志物、HBV载量及预防母婴传播相关干预措施进行分析;采用Poisson回归分析年份、孕妇年龄与HBV表面抗原阳性率间的关系。HBV表面抗原阳性产妇及HBV暴露儿童数据来源于“国家预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播信息系统”。描述8 412例(82.07%)完成血清学随访结果的HBV垂直暴露儿童疫苗全程接种后血清学标志物检测(PVST)结果及HBV母婴传播率。根据感染母亲HBV DNA载量对孕妇和暴露儿童进行分组,即高病毒载量孕妇(1 780例)和低病毒载量孕妇(8 470例),高暴露儿童(1 664例)和低暴露儿童(6 748例)。采用卡方检验和秩和检验比较两组孕妇的基本资料、胎儿结局和预防母婴传播干预措施;采用卡方检验比较不同社会经济、感染状态及预防母婴传播干预措施下母婴传播率的差异。**结果** 2021至2023年,北京市住院分娩产妇共403 368例,其中HBV表面抗原阳性产妇10 093例(分娩活产儿童10 250例),HBV表面抗原阳性率为2.50%(95%CI: 2.45%~2.55%);随着孕妇年龄的减小,HBV表面抗原阳性率越低($RR = 0.93$ 、 $P < 0.001$)。高病毒载量组和低病毒载量组孕妇乙肝疫苗及时接种率(99.94% vs. 99.76%)和乙肝免疫球蛋白(HBIG)及时注射率(99.89% vs. 99.88%)均达99.50%以上,差异均无统计学意义($\chi^2 = 2.33$ 、 $P = 0.127$, $\chi^2 = 0.00$ 、 $P = 0.950$)。高暴露组和低暴露组儿童乙肝疫苗接种时间分别为0.48(0.26, 0.60)h和0.53(0.30, 1.15)h($Z = 12.83$ 、 $P < 0.001$),HBIG注射时间分别为0.41(0.25, 0.51)h和0.50(0.28, 1.07)h($Z = 14.85$ 、 $P < 0.001$),差异均有统计学意义。高病毒载量组孕妇抗病毒治疗率高达96.35%(1 715/1 780),显著高于低病毒载量组(14.06%、1 191/8 470)($\chi^2 = 4 902.99$ 、 $P < 0.001$);高病毒载量组孕妇在专科医院分娩者(89.94%、1 601/1 780)显著高于低暴露组(34.90%、2 956/8 470)($\chi^2 = 1 805.80$ 、 $P < 0.001$),差异均有统计学意义。HBV母婴传播儿童共6例,母婴传播率为0.07%(95%CI: 0.02%~0.16%)。不同分娩年龄、文化程度、分娩机构类型和分娩方式孕妇的HBV母婴传播率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。HBeAg阳性孕妇的HBV母婴传播率高于HBeAg阴性孕妇(0.28% vs. 0.00%: $\chi^2 = 17.15$ 、 $P < 0.001$),高病毒载量孕妇的HBV母婴传播率高于低病毒载量孕妇(0.36% vs. 0.00%: $\chi^2 = 24.35$ 、 $P < 0.001$),差异均有统计学意义。**结论** HBV暴露儿童应及时注射乙肝免疫球蛋白并接种乙肝疫苗,结合对母婴传播高风险的HBV感染孕妇在孕晚期开始抗病毒治疗,HBV母婴传播率可降低至极低水平。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;母婴传播;抗病毒治疗;影响因素

Analysis on the effectiveness of interventions to prevent mother-to-child transmission in 10 250 children exposed to hepatitis B virus vertical transmission Zhang Xue¹, Chen Zhengchao¹, Li Yichen², He Hui², Liu Kaibo¹. ¹Department of Perinatal Health, ²Department of Child Health, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University. Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China

Corresponding author: Liu Kaibo, Email: liukb@mail.ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV) infection in pregnant and postpartum women, and explore the MTCT rate and its influencing factors in the real-world where strict preventive interventions measures are implemented. **Methods** A cohort study was

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.03.004

基金项目: 国家科技部重点研发计划(No. 2023YFC2308101)

作者单位: 100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院围产保健科¹、儿童保健科²

通信作者: 刘凯波, Email: liukb@mail.ccmu.edu.cn

conducted on 10 250 mothers of HBV-exposed children in Beijing from January 1st, 2021 to December 31st, 2023. Socioeconomic data, HBV serological markers, HBV viral load and MTCT prevention interventions were analyzed, respectively. The relationship between year, maternal age and positivity of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) were analyzed by Poisson regression analysis. Data of HBsAg-positive mothers and HBV-exposed children were sourced from the National Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV, Syphilis and Hepatitis B Information System. Post-vaccination serological testing (PVST) results and MTCT rates were described for 8 412 (82.07%) HBV-exposed children who completed follow-up serological testing after full vaccination. Mothers and children were grouped based on the HBV DNA load of infected mothers: pregnant women with high viral load group (1 780 cases) and pregnant women with low viral load group (8 470 cases), children with high-exposure group (1 664 cases) and children with low-exposure group (6 748 cases). The differences of basic information, fetal outcomes and prevention of MTCT interventions between two groups of pregnant women were analyzed by *Chi-square* test and Mann-Whitney test; the differences of MTCT rates under different socioeconomic, infection status and prevention of MTCT interventions were compared by *Chi-square* test. **Results** From 2021 to 2023, there were a total of 403 368 deliveries in Beijing, including 10 093 HBsAg-positive delivery women (10 250 live born children were delivery women), the HBsAg positivity rate was 2.50% (95%CI: 2.45%-2.55%), with a downtrend that the younger of pregnant woman was, the lower the positive rate of HBsAg ($RR = 0.93, P < 0.001$). Timely vaccination rate of hepatitis B vaccine (99.94% vs. 99.76%) and timely injection rate of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) (99.89% vs. 99.88%) of pregnant women in high viral load group and low viral load group were both higher than 99.50%, but without significant difference ($\chi^2 = 2.33, P = 0.127; \chi^2 = 0.00, P = 0.950$). The vaccination time of hepatitis B vaccine were 0.48 (0.26, 0.60) h and 0.53 (0.30, 1.15) h, respectively ($Z = 12.83, P < 0.001$); the injection time of HBIG in children with high exposure group and low exposure group were 0.41 (0.25, 0.51) h and 0.50 (0.28, 1.07) h, respectively ($Z = 14.85, P < 0.001$), both with significant differences. The antiviral treatment rate of pregnant women in high viral load group was 96.35% (1 715/1 780), significantly higher than that of the low viral load group (14.06%, 1 191/8 470) ($\chi^2 = 4 902.99, P < 0.001$); the proportion of pregnant women in high viral load group delivered in specialized hospitals (89.94%, 1 601/1 780) was significantly higher than that of the low exposure group (34.90%, 2 956/8 470) ($\chi^2 = 1 805.80, P < 0.001$), with significant difference. Total of 6 cases of MTCT were identified, the MTCT rate of HBV was 0.07% (95%CI: 0.02%-0.16%). Among different delivery ages, educational levels, types of delivery institutions and delivery methods, the MTCT rates of HBV were without significant difference (all $P > 0.05$). The MTCT rate of HBV in HBeAg positive pregnant women was higher than that of HBeAg negative pregnant women (0.28% vs. 0.00%: $\chi^2 = 17.15, P < 0.001$), and the MTCT rate of HBV in high viral load pregnant women was higher than that of low viral load pregnant women (0.36% vs. 0.00%: $\chi^2 = 24.35, P < 0.001$), both with significant differences. **Conclusions** Timely administration of HBIG and vaccination for all HBV-exposed children, combined with antiviral treatment starting in late pregnancy for mothers with high MTCT risk, could reduce the MTCT rate of HBV to an extremely low level.

【Key words】 Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Antiviral therapy; Risk factors

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球范围内的重大公共卫生问题。据世界卫生组织估计,全球已有2.54亿人感染HBV,每年新增感染者达120万。中国HBV感染者数量占全球的四分之一。母婴传播是乙型肝炎高流行区最主要的传播途径^[1]。

近年来,预防HBV母婴传播的方法发展迅速,国内外在围产期预防HBV母婴传播的有效措施上基本达成共识。世界卫生组织已明确提出消除HBV母婴传播干预策略的目标要求^[2]。我国2020年发布的《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)》中,提出了对所有HBV暴露的儿童及时注射乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immune globulin, HBIG) 并及时接种乙肝疫苗,结合高母婴传播风险HBV感染孕

妇孕晚期开始抗病毒治疗的干预策略^[3]。然而,HBV母婴传播仍然存在,且围产期感染更易导致慢性感染和长期并发症,对患儿及其家庭产生终身影响^[4]。

本研究分析2021至2023年北京市HBV垂直暴露儿童的母婴传播情况,HBV表面抗原阳性产妇及HBV暴露儿童数据来源于“国家预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播信息系统”。探讨在严格落实预防母婴传播干预服务的真实世界中,HBV母婴传播率及其影响因素,旨在验证在广泛人群中实现世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消除HBV母婴传播的有效策略,并探讨在达到WHO消除标准的情况下,进一步降低HBV母婴传播率可能的干预措施,现报道如下。

资料与方法

一、资料来源

纳入北京市2021年1月1日~2023年12月31日全部住院分娩产妇403 368例,所有住院分娩的产妇均在首次产检时完成了HBV表面抗原检测,以明确其HBV感染状况,对于急诊临产入院的孕妇,也确保在入院后及时完成上述检测,产妇检测数据来源于“北京市妇幼保健网络信息系统”。检测结果为HBV表面抗原阳性产妇10 093例,所生HBV暴露活产儿10 250例。HBV表面抗原阳性产妇及暴露儿童数据来源于“国家预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播信息系统”。

全部HBV感染孕产妇所生儿童在7~12月龄由社区卫生服务中心儿童保健医师进行随访,采集乙肝疫苗全程接种后血清学标志物检测(post vaccination serological test, PVST)结果以明确母婴传播情况,对于母亲孕期HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml的儿童,分娩医疗机构同时提供更详细的随访,并详细记录随访结果,最终获取8 412例HBV暴露儿童PVST结果。

二、方法

(一) 基本研究设计

采用队列研究设计,对10 093例HBV表面抗原阳性产妇及10 250例HBV暴露儿童社会经济学资料、HBV血清学标志物、HBV病毒载量及预防母婴传播干预措施进行了分析。描述8 412例HBV垂直暴露儿童的PVST检测结果及乙型肝炎母婴传播率,探讨干预措施的效果及可能影响HBV母婴传播的因素,垂直入组情况见图1。

(二) 评价指标

1. HBV感染:将孕期任意1次检测出HBV表面抗原阳性定义为HBV感染。

2. HBV母婴传播:HBV暴露儿童在乙肝疫苗全程接种后随访PVST,结果显示HBsAg阳性且HBsAb阴性的儿童被认定发生了HBV母婴传播。所有HBV母婴传播儿童均接受HBV DNA复检,均为阳性。

3. 预防母婴传播干预措施:根据《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)》中要求,新生儿在出生后12 h内完成HBIG注射,被定义为“及时注射HBIG”;在出生后12 h内完成首针乙肝疫苗接种(hepatitis B vaccination birth-dose, HepB-BD),则被定义为“及时HepB-BD”。高病毒载量孕妇(HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml也被称为“高母婴传播风险HBV感染孕妇”)在孕期接受抗病

毒药物治疗被定义为高病毒载量孕妇接受抗病毒治疗,在28周及以前接受治疗被定义为及时治疗。

(三) 分组

1. 不同HBV载量孕产妇及暴露儿童:以孕期最高1次HBV DNA载量为准,对未行HBV DNA检测或HBV DNA检测结果缺失者(占1.8%),采用对数线性回归方式进行填补,填补HBV缺失值所用变量包括:孕妇HBeAg阳性,分娩机构类型,分娩年龄和分娩孕周。根据感染孕妇HBV DNA载量分为两组,HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇为高病毒载量组(1 780例),所生儿童为HBV高暴露组;HBV DNA $< 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇为低病毒载量组(8 470例),所生儿童为HBV低暴露组。

2. 母婴传播率分组:对可能影响母婴传播率的因素包括感染母亲不同社会经济状况、感染状态及相关干预措施进行分组,比较不同年龄(< 35 岁和 ≥ 35 岁)、文化程度(初中及以下、高中/中专、大学或大专和硕士及以上)、HBV DNA载量($< 2 \times 10^5$ IU/ml和 $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml)、产妇HBeAg状态(阴性和阳性)、分娩机构(非传染病专科机构和传染病专科医院)、分娩方式(经阴道分娩和剖宫产)、是否及时治疗(28周及以前治疗和29周及以后治疗)、是否孕24周前开始治疗以及是否孕前治疗(13周及以前和14周及以后)的孕妇母婴传播率的差异。

三、统计学处理

应用Stata 18.0软件进行统计学分析。计数资料(产妇文化程度、产妇HBeAg、孕早期首次检测、分娩机构、孕期抗病毒治疗、分娩方式、HBIG注射情况、乙肝疫苗接种情况、PVST完成情况、母婴传播)采用[例(%)]表示,采用Pearson χ^2 检验。正态分布的计量资料(产妇年龄、儿童出生体重和出生身长)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料(HBIG平均注射时间和乙肝疫苗平均接种时间)以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组比较采用秩和检验。孕妇年龄与HBV表面抗原阳性率间的关系采用Poisson回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组孕产妇HBV感染情况

2021至2023年,北京市住院分娩产妇403 368例,其中HBV表面抗原阳性产妇10 093例,HBV表面抗原阳性率2.50%(95%CI: 2.45%~2.55%),2021、

2022和2023年北京市住院分娩产妇HBV表面抗原阳性率分别为2.63%、2.62%和2.44%。Poisson回归分析显示, HBV表面抗原阳性率呈逐年下降趋势 ($RR = 0.97$ 、 $P = 0.004$)。产妇年龄越小, HBV表面抗原阳性率越低 ($RR = 0.93$ 、 $P < 0.001$), 见图2。

二、低病毒载量组和高病毒载量组孕妇及暴露儿童基本资料和母婴传播干预

高病毒载量组与低病毒载量组孕妇分娩年龄 [(32.20 ± 4.00) 岁 vs. (33.38 ± 4.06) 岁: $t = 11.17$ 、 $P < 0.001$]、文化程度 ($\chi^2 = 27.32$ 、 $P < 0.001$)、HBeAg阳性率 (86.07% vs. 10.73%: $\chi^2 = 4\ 601.11$ 、 $P < 0.001$)、孕早期(13周及以前)首次HBV DNA检测率 (92.42% vs. 90.65%: $\chi^2 = 5.58$ 、 $P = 0.018$)、于专科医院分娩 (89.94% vs. 34.90%: $\chi^2 = 1\ 805.80$ 、 $P < 0.001$) 以及孕期行抗病毒治疗 (96.35% vs. 14.06%: $\chi^2 = 4\ 902.99$ 、 $P < 0.001$) 差异均有统计学意义, 见表1。

低病毒载量组行抗病毒治疗的1 191例孕妇中, 79.85% (951例) 于孕13周前开始治疗, 而高病毒载量组行抗病毒治疗的1 715例孕妇中于孕13周前开始治疗者仅占8.22% (141例), 即低病毒载量组孕妇孕早期及以前抗病毒治疗率显著高于高病毒载量组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 1\ 500$ 、 $P < 0.001$)。

高暴露新生儿的身长和出生体重 [(49.21 ± 2.60) cm、(3 157.12 ± 508.38) g]均低于低暴露组

[(49.59 ± 2.05) cm、(3 245.85 ± 477.88) g], 差异均有统计学意义 ($t = 6.80$ 、 7.04 、 P 均 < 0.001)。高暴露组和低暴露组儿童HBIG注射时间分别为0.41 (0.25, 0.51) h和0.50 (0.28, 1.07) h ($Z = 14.85$ 、 $P < 0.001$), 乙肝疫苗接种时间分别为0.48 (0.26, 0.60) d和0.53 (0.3, 1.15) h ($Z = 12.83$ 、 $P < 0.001$), 差异均有统计学意义。高暴露组儿童的PVST完成率显著高于低暴露组 (93.48% vs. 79.67%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 456.23$ 、 $P < 0.001$), 见表1。

三、HBV母婴传播率

8 412例 (占全部暴露儿童82.07%) HBV暴露儿童完成PVST随访, 不同分娩年份追访率分别为2021年85.16%、2022年86.81%和2023年72.98%, 高暴露组追访率为93.48%。在8 412例获得PVST结果儿童中, 共发现6例母婴传播, 母婴传播率为0.07% (95%CI: 0.02%~0.16%), 其中高暴露组母婴传播率为0.36% (95%CI: 0.13%~0.78%)。

四、不同社会经济状况、感染状态及相关干预措施母婴传播率差异

母婴传播率在不同分娩年龄、文化程度、分娩机构类型和分娩方式组中差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); HBeAg阳性孕妇母婴传播率高于HBeAg阴性孕妇 (0.28% vs. 0.00%: $\chi^2 = 17.15$ 、 $P < 0.001$), HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇母婴传播

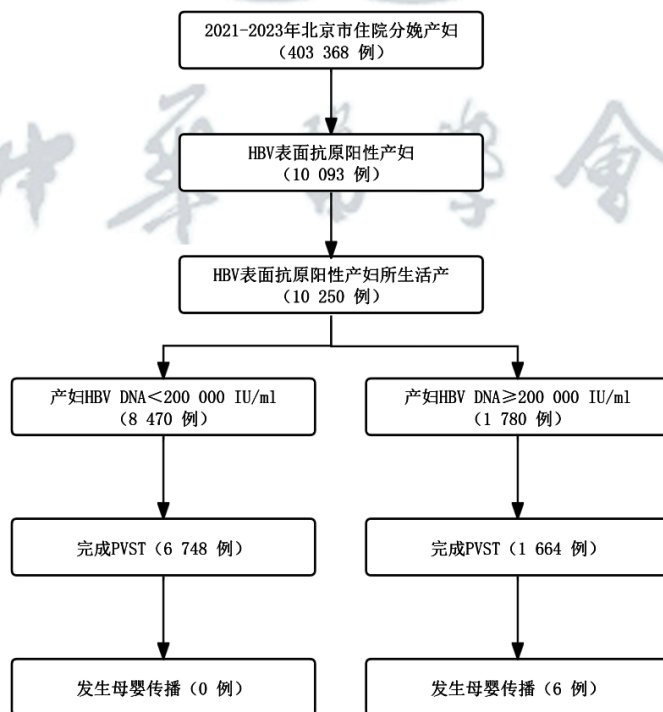


图1 HBV垂直暴露儿童入组情况

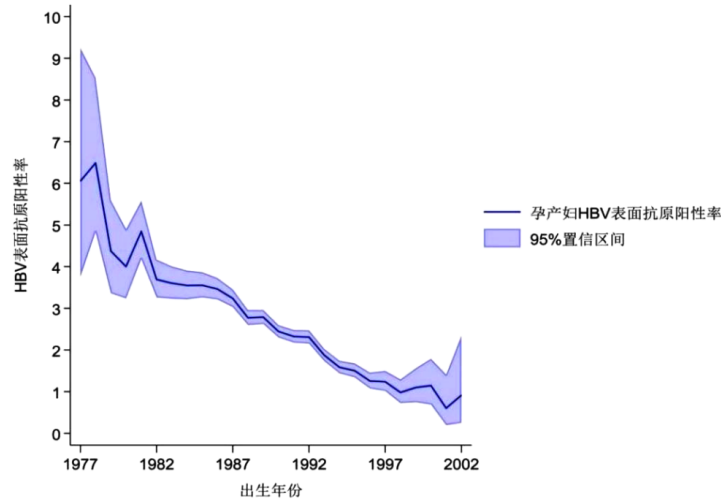


图2 不同出生年份孕妇HBV表面抗原阳性率变化趋势

表1 低病毒载量组和高病毒载量组孕妇及暴露儿童基本资料和母婴传播干预

指标	合计 (10 250例)	低病毒载量组 (8 470例)	高病毒载量组 (1 780例)	统计量	P值
产妇年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	33.17 ± 4.07	33.38 ± 4.06	32.20 ± 4.00	$t = 11.17$	< 0.001
产妇文化程度 [例 (%)]				$\chi^2 = 27.32$	< 0.001 ^a
初中及以下	478 (4.66)	399 (4.71)	79 (4.44)		
高中/中专	892 (8.70)	704 (8.31)	188 (10.56)		
大学或大专	7 150 (69.76)	5 872 (69.33)	1 278 (71.80)		
硕士及以上	1 730 (16.88)	1 495 (17.65)	235 (13.20)		
产妇HBeAg [例 (%)]				$\chi^2 = 4 601.11$	< 0.001 ^a
阴性	7 809 (76.19)	7 561 (89.27)	248 (13.93)		
阳性	2 441 (23.81)	909 (10.73)	1 532 (86.07)		
首次检测HBV DNA时孕周 [例 (%)]				$\chi^2 = 5.58$	0.018 ^a
13周及以前	9 323 (90.96)	7 678 (90.65)	1 645 (92.42)		
14周及以后	927 (9.04)	792 (9.35)	135 (7.58)		
分娩机构 [例 (%)]				$\chi^2 = 1 805.80$	< 0.001 ^a
非传染病专科医院	5 693 (55.54)	5 514 (65.10)	179 (10.06)		
传染病专科医院	4 557 (44.46)	2 956 (34.90)	1 601 (89.94)		
孕期抗病毒治疗 [例 (%)]				$\chi^2 = 4 902.99$	< 0.001 ^a
否	7 344 (71.65)	7 279 (85.94)	65 (3.65)		
是	2 906 (28.35)	1 191 (14.06)	1 715 (96.35)		
分娩方式 [例 (%)]				$\chi^2 = 2.32$	0.125 ^a
经阴道分娩	5 487 (53.53)	4 505 (53.19)	982 (55.17)		
剖宫产	4 763 (46.47)	3 965 (46.81)	798 (44.83)		
出生身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	49.52 ± 2.16	49.59 ± 2.05	49.21 ± 2.60	$t = 6.80$	< 0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	3 230.44 ± 484.46	3 245.85 ± 477.88	3 157.12 ± 508.38	$t = 7.04$	< 0.001
HBIG注射 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.00$	0.950 ^a
未按时注射	12 (0.12)	10 (0.12)	2 (0.11)		
按时注射	10 238 (99.88)	8 460 (99.88)	1 778 (99.89)		
HBIG注射时间 [$M (P_{25}, P_{75})$, h]	0.50 (0.26, 0.95)	0.50 (0.28, 1.07)	0.41 (0.25, 0.51)	$Z = 14.85$	< 0.001
乙肝疫苗接种 [例 (%)]				$\chi^2 = 2.33$	0.127 ^a
未按时接种	21 (0.20)	20 (0.24)	1 (0.06)		
按时接种	10 229 (99.80)	8 450 (99.76)	1 779 (99.94)		
乙肝疫苗接种时间 [$M (P_{25}, P_{75})$, h]	0.53 (0.30, 1.00)	0.53 (0.30, 1.15)	0.48 (0.26, 0.60)	$Z = 12.83$	< 0.001
PVST [例 (%)]				$\chi^2 = 456.23$	< 0.001 ^a
未完成	1 838 (17.93)	1 722 (20.33)	116 (6.52)		
完成	8 412 (82.07)	6 748 (79.67)	1 664 (93.48)		

注: ^a: Pearson 卡方检验

率高于HBV DNA $< 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇 (0.36% vs. 0.00%: $\chi^2 = 24.35$ 、 $P < 0.001$)，见表2。

本研究中所有发生母婴传播的暴露儿童的母亲均完成抗病毒治疗，6例发生母婴传播的母亲均在28周及以前开始治疗，其中仅1例在24周及以前开始，0例在孕早期开始抗病毒治疗。不同孕周开始抗病毒治疗组母婴传播率差异均无统计学意义 (28周: $\chi^2 = 0.48$ 、 $P = 0.487$ ，24周: $\chi^2 = 1.52$ 、 $P = 0.218$ ，13周: $\chi^2 = 3.18$ 、 $P = 0.075$)，但孕早期或孕24周及以前开始抗

病毒治疗孕妇的母婴传播率低于较晚开始抗病毒治疗孕妇的母婴传播率，如孕24周及以前开始抗病毒治疗孕妇的母婴传播率为0.09%，孕25周及以后开始抗病毒治疗母婴传播率为0.33%，见表2。

所有母婴传播病例均发生在高暴露儿童中，其中母亲最低病毒载量为 5.13×10^7 IU/ml，病例特征见表3。因母婴传播病例数仅6例且均为高暴露儿童，母亲HBeAg均为阳性并全部完成抗病毒治疗，未得出预测母婴传播有统计学意义的Logistic回归方程。

表2 不同社会经济状况、感染状态及相关干预措施 HBV 母婴传播率

指标	母婴传播例数	未发生母婴传播例数	完成PVST儿童例数	母婴传播率 [% (95%CI)]	χ^2 值	P值
年龄 (岁)					0.00	0.953
< 35	4	5 508	5 512	0.07 (0.02~0.19)		
≥ 35	2	2 898	2 900	0.07 (0.01~0.25)		
文化程度					0.96	0.811
初中及以下	0	374	374	0.00 (0.00~1.12)		
高中/中专	0	733	733	0.00 (0.00~0.57)		
大学或大专	5	5 824	5 829	0.09 (0.03~0.20)		
硕士及以上	1	1 469	1 470	0.07 (0.00~0.38)		
HBV DNA (IU/ml)					24.35	< 0.001
$< 2 \times 10^5$	0	6 748	6 748	0.00 (0.00~0.06)		
$\geq 2 \times 10^5$	6	1 658	1 664	0.36 (0.13~0.78)		
产妇HBeAg状态					17.15	< 0.001
阴性	0	6 231	6 231	0.00 (0.00~0.06)		
阳性	6	2 175	2 181	0.28 (0.10~0.60)		
分娩机构					3.13	0.077
非传染病专科医院	1	4 434	4 435	0.02 (0.00~0.13)		
传染病专科医院	5	3 972	3 977	0.13 (0.04~0.29)		
分娩方式					0.39	0.532
经阴道分娩	4	4 534	4 538	0.09 (0.02~0.23)		
剖宫产	2	3 872	3 874	0.05 (0.01~0.19)		
孕28周前开始治疗 ^a					0.48	0.487
是	6	2 396	2 402	0.25 (0.10~0.54)		
否	0	193	193	0.00 (0.00~1.89)		
孕24周前开始治疗 ^a					1.52	0.218
是	1	1 074	1 075	0.09 (0.11~0.77)		
否	5	1 515	1 520	0.33 (0.00~0.52)		
孕13周前开始治疗 ^a					3.18	0.075
是	0	897	897	0.00 (0.00~0.41)		
否	6	1 692	1 698	0.35 (0.13~0.77)		
合计	6	8 406	8 412	0.07 (0.03~0.16)		

注: ^a: 仅涉及完成治疗产妇且具有治疗孕周信息的产妇 (2 595 例)

表3 6例发生HBV母婴垂直传播孕妇特征及其暴露儿童干预情况

病例编号	年龄	HBV母婴垂直传播孕妇						开始抗病毒治疗孕周	治疗药物	暴露儿童干预距离分娩时间 (min)		
		HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	孕期最高HBVDNA (IU/ml)			分娩方式	HBIG	乙肝疫苗
92	33	+	-	+	-	+	1.70×10^8	27	富马酸丙酚替诺福韦	自然分娩	36	41
736	37	+	-	+	-	+	2.27×10^8	28	富马酸替诺福韦二吡呋酯	自然分娩	25	28
1 697	24	+	-	+	-	-	5.13×10^7	27	富马酸替诺福韦二吡呋酯	自然分娩	12	16
4 577	32	+	-	+	-	+	1.70×10^8	28	富马酸替诺福韦二吡呋酯	自然分娩	49	49
6 105	32	+	-	+	-	+	1.68×10^8	24	富马酸替诺福韦二吡呋酯	择期剖宫产	26	31
6 150	37	+	-	+	-	+	2.61×10^8	27	富马酸替诺福韦二吡呋酯	择期剖宫产	26	29

讨 论

北京市孕产妇乙型肝炎发病率呈逐年下降趋势,本研究通过孕妇出生队列分析发现,2021至2023年HBV感染率逐年下降,且年轻孕妇HBV感染率更低。全国调查数据显示,我国婴儿3剂乙肝疫苗接种覆盖率从1992年的30.0%提高到2015年的99.6%,出生及时接种覆盖率从22.2%提高到95.6%^[5]。母婴传播是我国乙型肝炎传播的主要途径,随着乙肝疫苗覆盖率的持续提高,更多婴儿获得了乙型肝炎主动免疫,不仅降低了母婴垂直传播风险,也减少了成年后经血液、性接触等其他途径传播的可能性。2021至2023年北京市孕产妇HBV表面抗原检测率达100%。本研究结果在一定程度上反映14~59岁育龄女性HBV感染状况,即出生时间越晚的孕妇,其乙肝疫苗接种率越高,HBV感染率相应降低。

2021至2023年,北京市乙肝疫苗及时接种率及HBIG及时注射率均维持在99.5%以上,高病毒载量孕妇的孕期抗病毒治疗率达96.35%。因全市严格落实消除母婴传播干预措施,北京市HBV母婴传播率降至0.07%,该数值显著低于消除母婴传播1%的目标^[6],亦低于既往文献报道的其他国家^[7-9]及我国其他省份的研究数据^[10-15]。本研究结果表明,在区域范围内实施高质量的母婴传播预防干预服务可有效地将母婴传播率控制在极低水平。

在保持高抗病毒治疗率的同时,北京市母婴传播预防方案明确规定,暴露儿童HBIG和HepB-BD接种时间需于出生后6 h内完成,本研究结果显示,实际接种平均时间均控制在1 h以内。《亚太肝病学会指南:妊娠期HBV感染》指出,HBsAg阳性母亲的新生儿在出生后1 h内完成HBIG注射和HepB-BD接种,其HBV母婴传播率显著低于出生后12 h内完成免疫接种的儿童^[16]。故本研究认为提供尽可能高标准的干预是降低HBV母婴传播率的根本策略。

尽管围产期预防HBV母婴传播的措施已被证实有效^[17-18],虽然北京地区HBV母婴传播率可降至极低水平,但HBV母婴传播仍然存在。本研究结果显示,分娩方式和分娩医疗机构类别均未影响HBV母婴传播发生率,所有母婴传播病例均发生在高暴露儿童中,发生母婴传播母亲最低病毒载量为 5.13×10^7 IU/ml,证实母婴传播的发生与母亲病毒载量密切相关,因此,及时有效降低孕妇HBV载量是进一步减少母婴传播的关键。在6例发生母

婴传播的病例中,母亲均按规范在孕28周前开始抗病毒治疗;孕早期或孕24周前开始抗病毒治疗组的母婴传播率低于较晚开始治疗组,但差异无统计学意义,考虑可能由于2 595例完成随访且接受抗病毒治疗的病例中仅6例发生传播,样本量不足导致统计效能受限。在低暴露组2 906例接受抗病毒治疗的孕妇中,79.85% (951例)于孕早期或之前开始治疗,此部分低暴露组人群可能通过孕前持续抗病毒治疗有效降低病毒载量后受孕,故未发生母婴传播。推测本研究中发生母婴传播的主要原因可能是未能在较早孕周或孕前开展抗病毒治疗。

我国^[19]和WHO最新发布的慢性乙型肝炎治疗指南均已扩大了一般人群的治疗适应证范围。WHO 2024年指南^[20-21]特别指出,相较于妊娠晚期才开始实施母婴传播干预措施,在妊娠中期提前干预能更有效地降低母婴传播风险。因此,针对高病毒载量的HBV感染孕妇,指南推荐在妊娠中期即开始使用替诺福韦二吡呋酯(Tenofovir disoproxil, TDF)预防母婴传播,以尽早抑制病毒复制。现有证据表明,TDF在整个妊娠期用于预防HIV母婴传播的安全性已得到充分验证^[6],多项研究也证实了抗病毒药物在HBV感染孕妇中应用的安全性和卫生经济学效益^[22-24]。近年来,有研究建议对高病毒载量孕妇应在更早孕周(如妊娠16周)启动抗病毒治疗^[25-26],结合本研究,针对HBV DNA $\geq 2 \times 10^7$ IU/ml的高病毒载量孕妇,建议考虑提前启动抗病毒治疗,但不同起始治疗孕周的效果差异仍需更大样本量研究进一步验证。此外,婚检/孕检可发现1%~2% HBV感染者^[27],故应重视对婚育期女性的HBV筛查,针对高病毒载量女性,建议在将HBV病毒载量降至安全水平后再计划妊娠。这一策略不仅能有效降低HBV母婴传播风险,还可能减少孕妇产后肝炎发作的风险^[28-31]。

本研究采用全市HBV感染孕产妇作为无偏样本进行分析,同时将部分分娩后迁往其他地区的暴露儿童(特别是高暴露风险儿童)纳入研究,并通过疾病预防控制系统数据库进行多元数据验证,暴露儿童PVST随访率总体水平较高。本研究局限性在于:首先,未能获取孕妇肝功能、肝脏超声检查、全身免疫炎症指数等肝脏评估指标及孕期是否行羊水穿刺操作记录,此外,现有研究表明HBV基因序列可能影响乙型肝炎疾病进展^[32],这些指标可能对抗病毒疗效和母婴传播发生率产生影响。未来针对高暴露儿童的研究将进一步完善上述影响因素。

综上,通过对HBV暴露新生儿及时实施HBIG注射和乙肝疫苗接种,同时对高母婴传播风险的HBV感染孕妇在妊娠晚期开展抗病毒治疗,可使HBV母婴传播率降至极低水平,实现世界卫生组织提出的消除母婴传播目标^[2]。建议参照WHO指南,针对高病毒载量HBV感染孕妇结合其病情考虑提前至更早孕周开始抗病毒治疗,这可能是实现彻底消除HBV母婴传播的关键措施。同时,应着力提升婚前检查和孕前检查覆盖率,对筛查中发现的高病毒载量HBV感染女性实施积极的干预治疗。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. 2024-12-05. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [2] World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus[S]. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360>.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发预防艾滋病,梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)的通知[S]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202011/fc7b46b2b48b45a69bd390ae3a62d065.shtml>.
- [4] 梅玲蔚,王岚,漆洪波. 美国母胎医学会妊娠期乙型肝炎管理(2023年)要点解读[J]. 实用妇产科杂志,2024,40(6):459-463.
- [5] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ,2019,97(3):230-238.
- [6] Organization GWH. Governance for the validation of elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus: an overview of validation structures and responsibilities at national, regional and global levels[Z]. Oxford: B. Blackwell,2022:1-4.
- [7] Aliasi-Sinai L, Worthington T, Lange M, et al. Maternal-to-child transmission of hepatitis B virus and hepatitis delta virus[J]. Clin Liver Dis,2023,27(4):917-935.
- [8] Yao N, Fu S, Wu Y, et al. Incidence of mother-to-child transmission of hepatitis B in relation to maternal peripartum antiviral prophylaxis: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2022,101(11):1197-1206.
- [9] Shimakawa Y, Veillon P, Birguel J, et al. Residual risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection despite timely birth-dose vaccination in Cameroon (ANRS 12303): a single-centre, longitudinal observational study[J]. Lancet Glob Health,2022,10(4):e521-e529.
- [10] 常晶晶, 关键, 马睿. 2021年宁夏回族自治区乙型肝炎母婴传播干预效果及其影响因素分析[J]. 疾病监测,2024,39(3):343-348.
- [11] 罗雅丽, 王利玲, 吕鼎言, 等. 深圳市宝安区乙肝联合免疫时间与乙肝母婴阻断效果[J]. 中国艾滋病性病,2024,30(8):856-860.
- [12] 刘晓东, 任志菲. 全身免疫炎症指数与替诺福韦乙肝母婴阻断效果的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2024,21(4):87-92.
- [13] 葛翠翠, 江敏, 袁丽, 等. 2017-2021年青岛市预防艾滋病,梅毒和乙型肝炎病毒性肝炎母婴传播动态观察效果分析[J/CD]. 新发传染病电子杂志,2022,7(3):64-67.
- [14] Yin X, Wang W, Chen H, et al. Real-world implementation of a multilevel interventions program to prevent mother-to-child transmission of HBV in China[J]. Nat Med,2024,30(2):455-462.
- [15] Luo YL, Gao S, Zhang QF, et al. Eliminating mother-to-child transmission of hepatitis B virus: practice and progress in Baoan, a national pilot district of China. BMC Public Health,2024,24(1):58.
- [16] Kumar M, Abbas Z, Azami M, et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy[J]. Hepatol Int,2022,16(2):211-253.
- [17] Wibowo DP, Agustiningih A, Jayanti S, et al. Exploring the impact of hepatitis B immunoglobulin and antiviral interventions to reduce vertical transmission of hepatitis B virus[J]. World J Exp Med,2024,14(4):95960.
- [18] 曹秀贞, 易为, 王夫川, 等. 乙型肝炎病毒感染孕妇替比夫定母婴阻断及其对婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,16(3):158-164.
- [19] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(3):457-478.
- [20] World Health Organization G. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[S]. 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>.
- [21] 张雨. 世界卫生组织《慢性乙型肝炎预防,诊断,关怀及治疗指南(2024年版)》解读[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(3):191-192.
- [22] Han D, Du J, Wang W, Wang C. Evaluation of the efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in intercepting mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. Acta Med Okayama,2024,78(2):107-113.
- [23] Nguyen HT, Chaikledkaew U, Hoang MV, et al. Economic evaluation of tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection: evidence from a lower-middle income country[J]. BMC Health Serv Res,2024,24(1):1658.
- [24] Han G, Zhou G, Sun T, et al. Tenofovir alafenamide in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a multi-center, prospective study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2022,35(26):10551-10558.
- [25] Shen M, He S, Yao N, et al. Real-world clinical data-driven modelling on the initiation time of antiviral prophylaxis among pregnant women with chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol,2025,82(5):816-825.
- [26] Pan CQ, Dai E, Mo Z, et al. Tenofovir and hepatitis B virus transmission during pregnancy: A randomized clinical trial[J]. JAMA,2025,333(5):390-399.
- [27] 薛爱凤. 2019-2020年婚检人群HBV感染及免疫状况分析[J]. 中国实用医药,2022,17(7):85-187.
- [28] 曾湛, 周明芳, 毕满月, 等. 慢性HBV感染孕妇产后肝炎发作预测因素真实世界研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2022,36(6):696-700.
- [29] Lu H, Cao W, Zhang L, et al. Effects of hepatitis B virus infection and strategies for preventing mother-to-child transmission on maternal and fetal T-cell immunity[J]. Front Immunol,2023,14:1122048.
- [30] 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播质量改进专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2025,19(1):23-29.
- [31] Du X, Zhang L, Liu Z, et al. Risk of mother-to-child transmission after amniocentesis in pregnant women with hepatitis B virus: a retrospective cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol,2024,230(2):249. e1-249. e8.
- [32] 陈观梅, 左璇, 廖宝林. 慢性乙型肝炎新型免疫治疗研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(1):7-10.

(收稿日期: 2024-12-31)

(本文编辑: 孙荣华)

张雪, 陈正超, 李一辰, 等. 10 250 例乙型肝炎病毒垂直暴露儿童母婴传播干预效果分析 [J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2025,19(3):157-164.