

不同剂量 HBIG 联合乙肝疫苗阻断 HBV 母婴传播效果的随机对照研究

孙 翔¹, 翟祥军², 朱凤才², 许卫国², 鲍倡俊², 朱叶飞², 卞 倩², 殷晓梅², 彭 红², 朱立国², 常宝龙³, 刘红建⁴, 刘黎静⁴, 张秋明⁵, 刘耀珍⁵, 李 杰⁶, 庄 辉⁶, 汪 华^{2*}

(¹南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 江苏 南京 210029; ²江苏省疾病预防控制中心重大科技项目办公室, 江苏 南京 210009; ³东南大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 江苏 南京 210009; ⁴泰兴市疾病预防控制中心急传科, 江苏 泰兴 225400; ⁵楚州市疾病预防控制中心急传科, 江苏 楚州 223200; ⁶北京大学医学部病原生物学系, 北京 100088)

[摘要] 目的:评价乙肝疫苗联合不同剂量乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)对 HBV 母婴阻断的效果,探讨有效经济的联合免疫阻断方法。方法:将 HBsAg 阳性母亲的新生儿随机分为 100 IU HBIG 免疫组和 200 IU HBIG 免疫组,分别在出生 12 h 内注射 100 IU 或 200 IU HBIG,同时新生儿都按 0、1、6 的程序接种 10 μg 乙肝疫苗,在婴儿 7 个月龄时观察 HBV 母婴阻断效果。结果:100 IU、200 IU 组母婴阻断成功率分别为 98.3%、98.0%,两组的阻断效果无明显差异,结合母亲 HBV 感染状态分析,两组的阻断效果亦无明显差异。结论:在新生儿 HBV 母婴阻断中,100 IU HBIG 或 200 IU HBIG 联合 10 μg 乙肝疫苗的主被动联合免疫可获相似的阻断效果。

[关键词] 乙肝;母婴阻断;联合免疫;危险因素

[中图分类号] R512.62

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)04-491-04

Comparing the efficacy of passive-active immunoprophylaxis using different doses of hepatitis B immunoglobulin in newborns of HBsAg positive mothers

SUN Xiang¹, ZHAI Xiang-jun², ZHU Feng-cai², XU Wei-guo², BAO Chang-jun², ZHU Ye-fei², BIAN Qian², YIN Xiao-mei², PENG Hong², ZHU Li-guo², CHANG Bao-long³, LIU Hong-jian⁴, LIU Li-jing⁴, ZHANG Qiu-ming⁵, LIU Yao-zhen⁵, LI Jie⁶, ZHUANG Hui⁶, WANG Hua^{2*}

(¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, NJMU, Nanjing 210029; ²National Major Science Technology Projects Office, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009; ³Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009; ⁴Office of Acute Infectious Disease, Taixing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Taixing 225400; ⁵Office of Acute Infectious Disease, Chuzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Chuzhou 223200; ⁶Department of Microbiology, Health Science Center of Peking University, Beijing 100088, China)

[Abstract] **Objective:** To explore economic and efficient way to block perinatal transmission of HBV by passive-active immunoprophylaxis with different doses of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) in newborns with HBsAg positive mothers in China. **Methods:** The newborns with HBsAg-positive mothers were randomly divided into 2 groups and received 100 IU and 200 IU HBIG respectively within 12 hours after birth. Meanwhile all the newborns were received 3 doses of 10 μg yeast recombinant hepatitis B vaccine (HB vaccine) according to EPI procedure. Post-vaccination tests to detect HBsAg and anti-HBs were assessed at 7 months of age. **Results:** The success rate of blocking perinatal transmission in newborns of 100 IU and 200 IU group were 98.3% and 98.0% respectively. The difference of blocking efficacy between the two groups was not significant, and the HBsAg positive rates between the two groups were also not significantly different when combined with analysis of mothers' HBeAg status. **Conclusion:** Combined with 10 μg yeast recombinant hepatitis B vaccine, the passive-active immunoprophylaxis using 100 IU HBIG was similar to 200 IU HBIG to prevent HBV infection of infant with HBsAg positive mother.

[Key words] hepatitis B; blocking of mother to child transmission; passive-active immunoprophylaxis; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(4): 491-494]

[基金项目] 国家科技重大专项资助(2008ZX10002-001, 2009ZX10004-904)

*通讯作者, E-mail: hua@jscdc.cn

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)呈世界性流行,其主要经血和血制品、母婴、破损的皮肤和黏膜及性接触传播,而 HBV 母婴传播主要发生在围(生)产期^[1]。HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲的新生儿,若不采取任何免疫预防措施,约 85%~90%可成为慢性 HBV 感染者,HBsAg 单阳性母亲的新生儿约 30%~40%可成为慢性 HBV 感染者^[2],成为乙型肝炎的重要传染源。并且新生儿感染 HBV 后,90%可形成慢性 HBV 感染,并在成年后易发展成肝硬化(liver cirrhosis,LC)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)。5 岁以下儿童感染 HBV,约 25%在成年时将发展为 LC 和 HCC^[3]。因此阻断 HBV 的母婴传播可有效控制乙肝传播,大幅度降低慢性 HBV 感染,并有助于降低慢性乙肝及肝癌的发病率。为阻断 HBV 母婴围产期传播,尽管各国各地区乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin,HBIG)和乙肝疫苗类型、剂量以及接种时间有差异,但该主动与被动联合免疫程序已被普遍应用。我国《慢性乙型肝炎防治指南》已对新生儿免疫给予指导意见^[4],即对于 HBsAg 阳性母亲的新生儿,应在出生后 24 h 内尽早注射 HBIG,最好在出生后 12 h 内,剂量应 ≥ 100 IU,同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母或 20 μ g CHO 乙肝疫苗,间隔 1 个和 6 个月分别接种第 2 和第 3 针乙肝疫苗,剂量同第 1 针。但目前国内还缺乏系统大样本的疫苗联合不同剂量 HBIG 用于母婴阻断的最佳免疫策略研究。本研究拟通过建立前瞻性长期随访队列,研究乙肝重组酵母疫苗联合不同剂量 HBIG 的母婴阻断效果,提出符合我国国情的最佳乙肝母婴阻断策略。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2009~2011 年在楚州、泰兴两地分娩的 HBsAg 阳性的母亲及其新生儿作为研究对象。新生儿出生后需无乙肝疫苗和 HBIG 接种禁忌证。

国产乙肝疫苗(10 μ g/0.5 ml 酵母重组乙肝疫苗,深圳康泰);HBIG(为液体制剂,规格:100 IU/瓶或 200 IU/瓶,华兰生物工程股份有限公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 母亲分娩前采血

母亲分娩前采集血液标本,定量检测 HBV 感染免疫学指标和 HBV 病毒学指标。

1.2.2 新生儿随机分组免疫和免疫后效果评价

采用随机数字将 HBsAg 阳性母亲的新生儿按

出生顺序随机分为 100 IU HBIG 免疫组和 200 IU HBIG 免疫组,分别在出生 12 h 内注射 100 IU 或 200 IU HBIG,同时按 0、1、6 的程序接种 10 μ g 乙肝疫苗,在婴儿 7 个月龄时采集血清定量检测 HBsAg 和抗-HBs 确定阻断结果。

1.2.3 实验检测

①乙肝血清标志物检测:采用雅培 Architect i 2000 分析仪检测 HBsAg 和 HBeAg,采用化学发光微粒免疫试剂(CMIA);②血清 HBV DNA 定量:采用雅培全自动实时荧光定量系统 m2000 (m2000sp + m2000rt)检测,HBV 基因分型采用特异性引物法。

1.2.4 诊断标准

①HBsAg、HBeAg、HBsAb 以国际通用标准为准;②HBsAg < 0.5 IU/ml,HBsAb > 100 IU/ml 为阻断成功。

1.3 统计学方法

使用 Epidata3.1 软件录入数据,应用 SPSS13.0 软件进行分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验和 fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随机分组和母亲 HBV 感染有关因素的均衡比较

纳入研究的 487 例 HBsAg 阳性产妇均经医院临床诊断,并经实验室复测确认。487 例新生儿经随机分组后,100 IU HBIG 组 240 例,200 IU HBIG 组 247 例。母亲 HBV 感染的 HBeAg 阴、阳性状态、HBsAg 滴度、HBV DNA 载量和基因型在两个免疫组之间的分布均衡可比(表 1)。

2.2 HBV 母婴阻断效果

487 例新生儿联合免疫后,在 7 个月龄时有 9 例阻断失败,HBV 母婴阻断成功率为 98.2%,其中 100 IU HBIG 组有 4 例阻断失败,阻断成功率 98.3%;200 IU HBIG 组有 5 例阻断失败,阻断成功率 98.0%,两组的阻断成功率无显著统计学差异($P = 1.00$,表 2)。

2.3 HBV 母婴阻断效果的分层分析

由于母亲 HBV 感染状态是影响母婴阻断效果的主要影响因素,本文以母亲 HBeAg 阴、阳性状态、HBV DNA 载量等反映母亲 HBV 感染状态的主要因素来分层分析,比较了在母亲不同 HBV 感染状态下,两种免疫方法的母婴阻断效果。结果显示,母亲为 HBeAg 阴性时,100 IU HBIG 和 200 IU HBIG 组的阻断成功率均为 99.4%,显示 100 IU HBIG 和

表 1 不同剂量 HBIG 免疫组间母亲感染状况相关因素的均衡性比较

Table 1 Comparison of the correlative factors between 100 IU and 200 IU HBIG treatment groups [n(%)]

| 因素 | 分组 | | P |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| | 100 IU 组 (n = 240) | 200 IU 组 (n = 247) | |
| HBsAg 状态 | | | |
| HBsAg 阳性 | 80(33.3) | 92(37.2) | 0.37 |
| HBsAg 阴性 | 160(66.7) | 155(62.8) | |
| HBV DNA 载量 | | | |
| < 10 ⁷ | 179(74.6) | 175(71.1) | 0.39 |
| ≥ 10 ⁷ | 61(25.4) | 71(28.9) | |
| HBsAg 滴度 | | | |
| < 10 000 | 166(69.2) | 162(65.6) | 0.40 |
| ≥ 10 000 | 74(30.8) | 85(34.4) | |
| HBV 基因型 | | | |
| N(未分型) | 60(25.0) | 59(23.9) | 0.99 |
| B | 26(10.8) | 28(11.3) | |
| C | 147(61.3) | 154(62.3) | |
| B+C | 5(2.1) | 4(1.6) | |
| D | 2(0.8) | 2(0.8) | |

表 2 不同剂量 HBIG 组 HBV 母婴阻断效果比较
Table 2 Comparison of the efficacy of blocking mother to child transmission using different doses of HBIG

| HBIG 分组 | 观察人数 (n) | 阻断成功数 [n(%)] | 阻断失败数 [n(%)] | P |
|---------|-------------|-----------------|-----------------|------|
| 100 IU | 240 | 236(98.3) | 4(1.7) | 1.00 |
| 200 IU | 247 | 242(98.0) | 5(2.0) | |
| 总计 | 487 | 478(98.2) | 9(1.8) | |

200 IU HBIG 具有同等的 HBV 母婴阻断效果;而母亲为 HBsAg 阳性时,100 IU HBIG 和 200 IU HBIG 组的阻断成功率分别为 96.3%和 95.7%,二者无显著统计学差异 (P = 1.000)。按其他因素如母亲 HBV DNA 载量、HBsAg 滴度或基因型分层后,同样未显示 100 IU HBIG 和 200 IU HBIG 组的阻断成功率有显著差别(表 3)。

表 3 还显示,HBV DNA 载量在 200 IU HBIG 免疫剂量组中,统计学有差异(P = 0.025),说明母亲高载量 HBV DNA 感染是导致 HBV 母婴阻断失败的原因;但在 100 IU HBIG 免疫剂量组中,由于样本量的原因统计学无差异(P = 0.052),经两组合并统计学有差异(P = 0.001)。其他反映母亲高病毒

表 3 母亲不同 HBV 感染状态下,两种免疫方法的母婴阻断效果比较

Table 3 Comparison of the blocking efficacy of 2 immune methods in mothers with different HBsAg status

| 母亲感染情况 | 100 IU 组 | | 200 IU 组 | | P ₁ |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------------|
| | 免疫人数(n) | 阻断成功率(%) | 免疫人数(n) | 阻断成功率(%) | |
| HBsAg 状态 | | | | | |
| 阴性 | 160 | 99.40 | 155 | 99.40 | 1.000 |
| 阳性 | 80 | 96.30 | 92 | 95.70 | 1.000 |
| P | | 0.109 | | 0.066 | |
| DNA 载量 | | | | | |
| < 10 ⁷ | 179 | 99.40 | 175 | 99.40 | 1.000 |
| > 10 ⁷ | 61 | 95.10 | 71 | 94.40 | 1.000 |
| P | | 0.052 | | 0.025 | |
| HBsAg 滴度 | | | | | |
| < 10 000 | 166 | 98.80 | 162 | 99.40 | 1.000 |
| > 10 000 | 74 | 97.30 | 85 | 95.30 | 1.000 |
| P | | 0.589 | | 0.049 | |
| HBV 基因型 | | | | | |
| N(未分型) | 60 | 98.30 | 59 | 100.00 | 1.000 |
| B | 26 | 100.00 | 28 | 100.00 | 1.000 |
| C | 147 | 98.00 | 154 | 96.80 | 1.000 |
| B+C 或 D | 7 | 100.00 | 6 | 100.00 | 1.000 |
| P | | 1.000 | | 0.546 | |

P₁:相同 HBIG 免疫剂量组母亲不同感染状态下的阻断成功率比较;P₂:不同 HBIG 免疫剂量组母亲相同感染情况下的阻断成功率比较。

载量感染的间接指标如 HBsAg 阳性、HBsAg 高滴度也显示是母婴阻断失败的危险因素。

2.4 母亲不同感染状态时病毒载量情况

当母亲 HBsAg 滴度 < 10 000 时,其病毒载量为 (2.93 ± 1.76)LogIU/ml;HBsAg 滴度 > 10 000,其病毒载量为 (6.69 ± 2.70)LogIU/ml,两组经统计学比较

差异有统计学意义($P = 0.000$)。母亲 HBeAg 的状态对病毒载量影响, HBeAg 为阳性时其病毒载量 (7.29 ± 1.91)LogIU/ml; 阴性时其病毒载量 (2.45 ± 1.18)LogIU/ml, 两组经统计学比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。另外基因型对病毒载量也有影响, 未分型的母亲病毒载量为 (2.07 ± 1.59)LogIU/ml; B 型母亲为 (7.23 ± 1.84)LogIU/ml; C 型母亲为 (4.36 ± 2.60)LogIU/ml; 其他型的母亲为 (5.53 ± 2.76)LogIU/ml, 经统计学比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

3 讨论

我国是 HBV 高流行区, 在乙肝疫苗广泛应用前, 有 50% 以上的 HBV 慢性感染由母婴传播所致^[5]。在乙肝疫苗纳入新生儿计划免疫后, HBV 母婴传播导致的 HBV 慢性感染已大为减少, 5 岁以下儿童的 HBsAg 阳性率已降至 1% 以下^[6], 但计划免疫儿童中的 HBV 慢性感染大部分可归因于 HBV 母婴阻断失败^[7]。自 20 世纪 70 年代末、80 年代初起, 国内外陆续报道应用 HBIG 或 HBIG 联合乙型肝炎疫苗进行 HBV 母婴阻断的效果观察, 表明乙肝疫苗联合 HBIG 的主、被动能够提高 HBV 母婴阻断效率。近年来, 针对 HBsAg 阳性母亲的新生儿的母婴阻断方法已基本达成一致, 就是在新生儿出生后 24 h 以内及时接种乙肝疫苗和 HBIG。我国在《慢性乙肝防治指南》中提出 HBV 母婴阻断方案之一是新生儿出生 24 h 内, 最好 12 h 内同时接种 10 μ g 重组酵母乙肝疫苗和 100 IU 以上的 HBIG, 并按程序完成 2、3 针乙肝疫苗接种, 但对于联合免疫时 HBIG 的剂量还没有明确的标准。由于 HBIG 来源有限, 从降低预防成本, 节约有效的卫生资源方面来看, 采用最小的免疫剂量获得理想的阻断效果, 可以提高 HBV 母婴阻断人群免疫策略的成本-效益比。本次研究结果提示在新生儿 HBV 母婴阻断中, 无论母亲处于 HBV 高或低病毒载量感染状况下, 100 IU HBIG 和 10 μ g 乙肝疫苗进行联合免疫与相同疫苗联合 200 IU HBIG 有相似的阻断效果。因此, 100 IU HBIG 联合 10 μ g 乙肝疫苗进行 HBV 母婴阻断是适宜的 HBV 母婴阻断策略。

尽管 HBIG 和乙肝疫苗联合免疫可获得良好的母婴阻断效果, 但仍然有部分阻断失败的情况, 因此分析 HBV 阻断失败的原因并采取相应的措施以尽量避免阻断失败具有重要意义。国内外有多个研究针对孕妇年龄、孕周、怀孕次数、头盆不称、分娩

方式、妊高症、人工流产史以及母亲 HBV 感染的有关特征如 HBeAg 阴、阳性, 病毒载量, 病毒的基因型等。大部分研究表明, HBV 母婴阻断失败的主要危险因素是母亲 HBeAg 阳性、高滴度 HBV 感染^[8]、或 C 型 HBV 感染^[9]等。本次大样本的研究表明, 母亲高滴度 HBV 感染为母婴阻断失败的危险因素, 母亲 HBeAg 高滴度、HBeAg 阳性、或感染 C 基因型病毒的母婴阻断失败率高, 而这些因素也是反映高滴度 HBV 感染的间接指标, 因此在孕前或孕期降低母亲感染的 HBV 滴度, 预期可提高联合免疫的母婴阻断效率。徐为民等^[10]研究发现高病毒载量的孕妇在 26~32 周服用拉米夫定, 其阻断成功率为 84%。类似的研究结果还需通过更大样本量的对比研究进行进一步评价。

[参考文献]

- [1] 朱 徐, 张兴录, 柴 峰, 等. 中国 10 个省乙型肝炎疫苗接种率及其影响因素 [J]. 中国计划免疫, 2008, 4 (4): 217-218
- [2] 张文增, 李长青, 冀国强, 等. 北京顺义区乙型肝炎疫苗母婴阻断效果评价 [J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(2): 136-139
- [3] 崔 琨, 范公忍, 韩聚强, 等. 乙肝母婴联合免疫与常规免疫效果的比较 [J]. 中国妇幼健康研究, 2009, 20(1): 50-52
- [4] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染学分会. 慢性乙肝防治指南 [S]. 2010
- [5] 周洁莉, 郑九生. 乙型肝炎病毒宫内感染的高危因素及母婴传播阻断措施的研究进展 [J]. 现代诊断和治疗, 2005, 16(4): 234-236
- [6] 王建设, 朱启荣. 乙型肝炎表面抗原阳性母亲的婴儿乙型肝炎疫苗单独及与乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫后的长期随访研究 [J]. 中国计划免疫, 2001, 7(2): 96-99
- [7] 翟祥军, 汪 华, 朱凤才, 等. 江苏省农村地区儿童乙型肝炎疫苗免疫效果及其影响因素研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(4): 322-325
- [8] 邓新清, 徐志一, 欧阳佩英, 等. 母亲血清乙型肝炎表面抗原、e 抗原滴度与新生儿接种乙型肝炎疫苗免疫失败的关系 [J]. 中华传染病杂志, 2000, 18 (4): 232
- [9] 朱 慧, 杨 茵, 陈宇清. HBV 前 C 基因突变及分型与 HBV 母婴传播关系的研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(2): 15-16
- [10] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection; a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Viral Hepat, 2009, 6(2): 94-103

[收稿日期] 2011-12-17