

妊娠后期替比夫定与乙肝免疫球蛋白母婴阻断的疗效比较

顾桂芳¹, 秦刚², 张丽华¹, 蔡梦芝², 姚薇³, 姚云⁴, 张玉泉³, 仲建新^{3*}

¹南通大学附属南通第三医院妇产科, ²肝病中心, 江苏 南通 226006; ³南通大学附属医院妇产科, 江苏 南通 226001; ⁴南通市第二人民医院妇产科, 江苏 南通 226002

[摘要] 目的:比较替比夫定和乙肝免疫球蛋白对慢性乙肝病毒感染孕妇妊娠后期母婴阻断的疗效,为孕期母婴阻断方案的选择提供依据。方法:回顾性分析2011年1月—2016年10月于南通市3家医院收治的432例孕妇,乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性,乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBV-DNA) $>10^7$ 拷贝/mL,包括对照组(143例)、替比夫定组(255例)和乙肝免疫球蛋白组(34例),孕妇孕晚期肝功能正常。比较3组新生儿出生时HBsAg阳性率及出生1年后婴儿HBsAg和HBV-DNA阳性率、乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antigen, HBsAb)值以评估母婴阻断的效果。结果:替比夫定显著减少孕妇HBV-DNA载量,降低新生儿出生时HBsAg阳性率及1年后婴儿HBV感染率,增加出生1年后婴儿HBsAb值,较乙肝免疫球蛋白组疗效显著。结论:妊娠后期替比夫定有效阻断母婴传播,疗效优于乙肝免疫球蛋白。

[关键词] 妊娠后期;替比夫定;乙肝免疫球蛋白;母婴阻断

[中图分类号] R512.62

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)06-816-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180620

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是威胁人类健康的重大公共卫生问题,是我国肝衰竭的主要病因^[1]。新生儿联合免疫(乙肝疫苗+高效价乙肝免疫球蛋白)使母婴传播下降至10%~15%^[2],但仍有少部分高病毒载量的孕妇存在较高的母婴传播风险。本研究回顾性分析南通大学附属南通第三医院、南通大学附属医院和南通市第二人民医院2011年1月—2016年10月诊治的乙肝孕妇资料,分析探讨替比夫定和乙肝免疫球蛋白对HBV母婴阻断的不同影响,为深入研究母婴阻断提供依据,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取432例慢性HBV感染的孕妇为研究对象,纳入标准:年龄18~40岁,乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性,乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBV-DNA) $>10^7$ 拷贝/mL,人类免疫缺陷病毒抗体阴性,丙型肝炎抗体阴性。将乙肝病毒感染孕妇分为对照组、替比夫定组和乙肝免

疫球蛋白组。3组新生儿有母乳喂养和人工喂养两种喂养方式,3组产妇剖宫产率、母乳喂养率无差异。比较3组产妇孕28周、临产前、产后1年HBV-DNA载量,计算新生儿出生时、生后1年后HBsAg阳性率、HBV-DNA阳性率及HBsAg阴性婴儿乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antigen, HBsAb)定量值,比较其母婴传播率。

1.2 方法

替比夫定组在妊娠28周开始抗病毒治疗(患者均签署知情同意书),口服替比夫定0.6 g, 1次/d,乙肝免疫球蛋白组在妊娠28周、妊娠32周、妊娠36周时予乙肝免疫球蛋白200 U肌注3次。对照组定期产检,孕期无阻断措施。3组新生儿出生后0.5 h内予沐浴,出生时检测婴儿HBV血清学标志物及HBV-DNA,均在出生12 h内肌注乙肝免疫球蛋白100 U和乙肝疫苗10 μ g,出生后4周、24周再予乙肝疫苗10 μ g肌注。替比夫定组新生儿出生后其母亲服用替比夫定期间暂停母乳,决定母乳喂养者先予挤奶,停药替比夫定3 d后予母乳喂养。替比夫定组产妇产后4周到门诊复查肝功能和HBV-DNA和HBV血清学标志物,根据病情决定是否继续用药。孕28周、临产前、分娩后检测3组孕产妇HBV血清学标志物、HBV-DNA和肝功能。1年随访:定量检

[基金项目] 江苏省科技计划项目(BE2015655)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ntjx1965@126.com

测母儿HBV血清学标志物、HBV-DNA定量、肝功能。比较3组新生儿出生时及1年后HBsAg阳性率和HBV-DNA载量及出生1年后的HBsAb值。

收集HBsAg阳性孕妇母体静脉血各5 mL,分离的血清-20℃保存(备用),肝功能测定应用日立公司AU2700自动生化分析仪器检测。HBV血清学标志物应用美国Abott试剂检测。HBV-DNA定量应用实时荧光定量PCR法检测,试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供,HBV-DNA定量<500 U/mL且无扩增信号时,诊断为HBV-DNA阴性;HBV-DNA定量>500 U/mL时,诊断为阳性,载量就是所测的定量值。HBV-DNA单位换算为5拷贝/mL=1 U/mL。抗HAV-IgM、抗-HCV、抗-HDV、抗-HEV的IgG和IgM均采用酶联免疫法(ELISA)检测。

1.3 统计学方法

调查表经核对无误后,应用EpiData 3.0软件建立数据库,采用双人双机独立录入数据,经复核及逻辑学检查,校对无误后进行统计学分析。采用Stata 13.0软件对研究资料进行统计分析,定量资料以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。率的比较采用卡方检验,计量资料组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇孕28周时一般情况

基础资料,3组28周时临床资料各因素均衡可比,差异无统计学意义(表1)。

2.2 孕妇孕28周、临产前、产后1年HBV-DNA载量比较

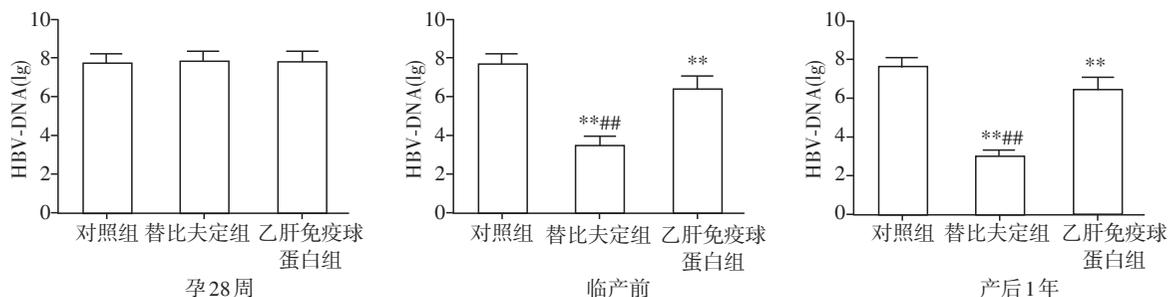
3组孕妇孕28周时HBV-DNA载量无差异。替比夫定、乙肝免疫球蛋白均显著降低临产前HBV-DNA载量($P < 0.01$),且替比夫定组疗效优于乙肝免疫球蛋白组($P < 0.01$)。产后1年随访,失访19例,其中电话联系不到15例,产后异地居住不愿意来复查2例,自诉检查结果正常的2例,最终随访到对照组127例,替比夫定组254例,乙肝免疫球蛋白组32例。产后1年比较发现,与对照组比较,替比夫定和乙肝免疫球蛋白均能降低HBV-DNA载量($P < 0.01$),其中替比夫定组HBV-DNA载量下降更显著,与乙肝免疫球蛋白组相比有统计学差异($P < 0.01$,图1)。

2.3 各组孕妇分娩方式比较

替比夫定组剖宫产191例,剖宫产率74.9%,乙肝免疫球蛋白组剖宫产8例,剖宫产率76.5%,对照

表1 孕妇一般情况

组别	总数	初产妇[n(%)]	年龄(岁)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBeAg(+)[n(%)]	HBV-DNA载量(Ig值)
对照组	143	95(70.9)	26.9 ± 4.2	30.2 ± 6.3	29.7 ± 5.5	139(97.2)	7.76 ± 0.44
替比夫定组	255	192(75.3)	27.7 ± 4.7	29.0 ± 8.7	29.2 ± 8.4	252(98.8)	7.84 ± 0.49
乙肝免疫球蛋白组	34	27(79.4)	26.6 ± 3.1	28.6 ± 6.8	28.2 ± 4.0	33(97.1)	7.78 ± 0.58



与对照组比较,** $P < 0.01$;与乙肝免疫球蛋白组比较,## $P < 0.01$ 。

图1 孕产妇各期HBV-DNA载量

组剖宫产108例,剖宫产率75.5%,3组比较剖宫产率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 产后母乳喂养情况

替比夫定组255例中167例母乳喂养,乙肝免疫球蛋白组34例中21例母乳喂养。对照组143例

中94例母乳喂养,3组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 各组新生儿HBsAg阳性率比较

出生时,替比夫定组15例HBsAg阳性,乙肝免疫球蛋白组4例HBsAg阳性,对照组14例HBsAg阳

性,3组新生儿 HBsAg 阳性率无显著差异 ($P > 0.05$)。出生1年时,替比夫定组婴儿 HBsAg 全部转阴,乙肝免疫球蛋白组2例 HBsAg 阳性,对照组8例 HBsAg 阳性,替比夫定组新生儿 HBsAg 阳性率明显低于对照组和乙肝免疫球蛋白组 (P 均 < 0.01),乙肝免疫球蛋白组与对照组新生儿 HBsAg 阳性率无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.6 婴儿出生1年后 HBsAg 阳性数和 HBV-DNA 阳性数比较

对照组8例 HBsAg 阳性,其中5例 HBV-DNA 阳性;乙肝免疫球蛋白组2例 HBsAg 阳性,其中1例 HBV-DNA 阳性,乙肝免疫球蛋白组与对照组比较无显著差异 ($P > 0.05$);替比夫定组新生儿 HBsAg、HBV-DNA 全部阴性,1年后婴儿 HBsAg 和 HBV-DNA 阳性率替比夫定组低于对照组与乙肝免疫球蛋白组 ($P < 0.01$,表2),替比夫定组婴儿 HBV 感染率低。

2.7 婴儿出生1年后 HBsAb 值比较

出生1年,3组新生儿均有 HBsAb 形成,HBsAb > 500 mU/mL 表明新生儿具有终身抗乙肝病毒免疫力;HBsAb 在 100~500 mU/mL 之间无需补充乙肝

表2 婴儿出生1年后 HBsAg 阳性数和 HBV-DNA 阳性数 (n)

组别	总数	HBsAg 阳性数	HBV-DNA 阳性数
对照组	127	8	5
替比夫定组	254	0	0
乙肝免疫球蛋白组	32	2	1

疫苗注射,可1年随访1次使 HBsAb > 100 mU/mL;如 HBsAb 10~100 mU/mL 时可肌肉注射乙肝疫苗 10 μ g 以提高 HBsAb 值;HBsAb < 10 mU/mL 时应按出生时 0/1/6 方案重新肌注乙肝疫苗以升高 HBsAb 值。按 HBsAb 值大小分组,替比夫定治疗后 HBsAb > 500 mU/mL 婴儿所占比例明显高于对照组与乙肝免疫球蛋白组 ($P < 0.01$),但乙肝免疫球蛋白组与对照组无统计学差异 ($P > 0.05$);替比夫定组 HBsAb 在 100~500 mU/mL 的婴儿所占比例明显高于对照组 ($P < 0.01$),但与乙肝免疫球蛋白组相比无统计学差异 ($P > 0.05$,表3)。

3 讨论

我国自从1992年将乙肝疫苗纳入计划免疫管

表3 婴儿出生1年后 HBsAb 值

[n(%)]

组别	总数	> 500 mU/mL	100~500 mU/mL	10~100 mU/mL	0~10 mU/mL
对照组	119	42(35.3)	19(16.0)	40(33.6)	18(15.1)
替比夫定组	254	191(75.2)	52(20.5)	9(3.5)	2(0.8)
乙肝免疫球蛋白组	30	14(46.7)	5(16.7)	10(33.3)	1(3.3)

理并联合应用乙肝免疫球蛋白(HBIG)和乙肝疫苗阻断 HBV 母婴传播以来,已经可以有效控制 HBV 病毒产时、产后传播及母婴间水平传播,但对于 HBV 宫内传播尚不能完全阻断^[3],对 HBsAg 阳性母亲所生新生儿,应在出生后 24 h 内尽早(最好在出生后 12 h)注射乙肝免疫球蛋白,剂量应 ≥ 100 U,同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗,在 1、6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗,可显著提高母婴传播的阻断成功率。新生儿在出生 24 h 内注射乙肝免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳^[4]。

HBV 母婴阻断是指通过对患者宫内、产时、产后传播途径采取一系列有效措施以减少 HBV 感染,控制宫内传播是当今母婴阻断最关键的一步。孕晚期孕妇是否注射乙肝免疫球蛋白是一个长久存在争议的话题,国内外学者做出一系列研究,但结果差异

较大。既往研究结果显示,产前注射乙肝免疫球蛋白 3 次并未起到阻断 HBV 母婴传播的效果^[5-6]。但是刘坤^[7]研究发现临床研究组孕 28、32、36 周 3 次注射同批次高价 HBIG 200 U 及乙肝疫苗,随访至新生儿期、幼儿期,研究组的新生儿 HBV 感染率均明显低于对照组,HBsAb 阳性率亦高于临床对照组。由于缺少多中心、大样本量的临床研究,孕晚期注射乙肝免疫球蛋白是否会引起 HBV 变异仍是一个争议性话题。妊娠晚期使用乙肝免疫球蛋白对母体的病毒水平降低作用十分明显,但对母婴阻断作用甚微,对免疫成功率的影响也与安慰剂组差别不大,且重复使用免疫球蛋白会导致母体发生免疫复合物疾病。临床普遍认为免疫耐受和 HBV 变异是导致 HBV 母婴阻断失败的主要原因,而宫内感染是导致免疫耐受的主要因素^[8]。因此,为进一步提高 HBV 母婴阻断成功率,妊娠后期抗病毒治疗成为研

究热点。

目前为了防止母婴传播,对于HBV-DNA > 2×10⁶ U/mL的妊娠妇女在妊娠晚期可以用替比夫定治疗,替诺福韦也可作为选择之一。替比夫定作为一种左旋核苷类抗病毒药物,具有特异性高,无致癌、致畸、致突变的特点,我国首选用于阻断HBV母婴传播。美国食品和药品管理局(FDA)推荐妊娠B级药物替比夫定,孕期使用可以减少HBV围产期传播,但不会引起1岁以内婴儿先天畸形和发育迟缓,安全可靠^[9]。HBV-DNA水平是影响HBV母婴传播的最关键因素,HBV-DNA水平较高(> 10⁶ U/mL)母亲的新生儿更易发生母婴传播。近年有研究显示,对这部分母亲在妊娠中后期应用口服抗病毒药物,可使孕妇产前血清中HBV-DNA水平降低,进一步提高母婴阻断成功率^[10]。

很多学者认为对HBV感染孕妇在孕后期不应该注射乙肝免疫球蛋白以阻断母婴传播^[11]。首先,乙肝免疫球蛋白的半衰期短,它中和病毒的能力有限且作用短暂,每4周注射200 U或400 U的乙肝免疫球蛋白不足以降低HBV病毒量。其次,孕妇注射乙肝免疫球蛋白后,新生儿体内HBsAb无明显增高^[12],即使检出HBsAb,其阳性率也与母亲孕期未注射乙肝免疫球蛋白的新生儿阳性率差异无统计学意义。本研究孕晚期使用乙肝免疫球蛋白对母婴阻断未见明显效果。

本研究提示对慢性乙肝病毒感染孕妇,HBV-DNA > 2×10⁶ U/mL时,妊娠晚期予替比夫定抗病毒治疗,可有效降低孕产妇乙肝病毒载量,降低婴儿HBsAg和HBV-DNA阳性率,增加婴儿体内HBsAb值,降低母婴传播,减少婴儿乙肝病毒感染的风险,疗效优于乙肝免疫球蛋白。

[参考文献]

[1] 汪徐林,邵建国,朱永昌,等. 江苏省南通地区2005年至2014年慢加急性肝功能衰竭流行病学调查分析[J]. 中华传染病杂志,2016,34(9):530-535
[2] Chamroonkul N, Piratvisuth T. Hepatitis B during preg-

nancy in endemic areas: screening, treatment, and prevention of mother-to-child transmission [J]. Paediatr Drugs, 2017,19(3):173-181
[3] Kar P, Mishra S. Management of hepatitis B during pregnancy [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016,17(3):301-310
[4] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版) [J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960
[5] Yuan J, Liu J, Xu A, et al. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study [J]. J Viral Hepat, 2006,13:597-604
[6] Zhang L, Gui XE, Teter C, et al. Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine [J]. Vaccine, 2014,32(46):6091-6097
[7] 刘坤. 乙肝疫苗联合乙肝高价免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴传播的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健杂志,2017,32(3):525-527
[8] Ma L, Alla NR, Li X, et al. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies [J]. Rev Med Virol, 2014,24(6):396-406
[9] Han GR, Jiang HX, Wang CM, et al. Long-term safety and efficacy of telbivudine in infants born to mothers treated during the second or third trimesters of pregnancy [J]. J Viral Hepat, 2017,24(6):514-521
[10] Pan CQ, Mi LJ, Bunchornatavalul C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series [J]. Dig Dis Sci, 2012,57(9):2423-2429
[11] 罗献伟,王建军. 安徽省2006年1-59岁人群乙型肝炎病毒性肝炎感染状况的血清流行病学调查 [J]. 中华疾病控制杂志,2013,17(2):157-159
[12] 肖小敏,张昭. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染 [J]. 中华产科急救电子杂志,2013,2(2):87-93

[收稿日期] 2018-01-17