

# 不同干预措施预防乙型肝炎病毒母婴传播的网络Meta分析

朱晓红<sup>1</sup> 陈智娴<sup>2</sup> 庄勋<sup>3</sup> 郝艳丽<sup>1</sup> 蔡梦芝<sup>1</sup> 秦刚<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 评价不同干预措施阻断乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播的效果。**方法** 通过检索国内外电子数据库自建库至2016年12月31日与预防HBV母婴传播有关的随机对照试验,4种干预HBV母婴传播的措施分别为新生儿接种乙肝疫苗(HBVac);新生儿乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合注射(HBIG+HBVac);妊娠晚期多次注射乙肝免疫球蛋白+新生儿接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合注射(HBIG/HBIG+HBVac),妊娠晚期抗病毒治疗+新生儿乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合注射(AVT/HBIG+HBVac)。按入选标准筛选后提取其中的数据进行直接、网络Meta分析,采用相对危险度(RR)和95%置信区间(CI)进行评估。**结果** 共纳入15篇文献,Meta分析显示,HBVac处理组显著降低了HBV母婴传播机率,RR为0.32;95%CI: 0.21~0.50。HBIG+HBVac处理显著优于HBVac处理,RR=0.37,95%CI: 0.2~0.67。对高病毒载量(HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml)的HBV感染妊娠者,HBIG/HBIG+HBVac和AVT/HBIG+HBVac疗效显著优于HBIG+HBVac和HBVac处理(RR=0.47,95%CI: 0.29~0.75;RR=0.31,95%CI: 0.10~0.99)。**结论** 妊娠期抗病毒治疗联合新生儿注射HBIG对阻断HBV母婴传播效果显著,妊娠晚期注射HBIG的母婴阻断效果尚不确切。

**【关键词】** 肝炎,乙型,慢性;网络;Meta分析;母婴传播;干预措施

**Comparative effectiveness of prophylactic strategies for perinatal transmission of hepatitis B virus: a network Meta-analysis of randomized controlled trials** Zhu Xiaohong<sup>1</sup>, Chen Zhixian<sup>2</sup>, Zhuang Xun<sup>3</sup>, Hao Yanli<sup>1</sup>, Cai Mengzhi<sup>1</sup>, Qin Gang<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Nantong the Third People's Hospital, Nantong 226001, China; <sup>2</sup>Nantong Health College of Jiangsu Province, Nantong 226020, China; <sup>3</sup>School of Public Health, Nantong University, Nantong 226019, China  
Corresponding author: Qin Gang, Email: tonygqin@qq.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the effectiveness of interventions to block mother-to-child transmission of hepatitis B virus. **Methods** References and randomized control trials (RCT) related to HBV prevention of mother-to-child transmission were collected by retrieving the domestic and foreign electronic databases (from database establishment to December 31st, 2016). The four measures to intervene in mother-to-child transmission of HBV were placebo/none, active immunoprophylaxis [hepatitis B vaccine series starting at birth (HBVac)], passive-active immunoprophylaxis [hepatitis B immunoglobulin and vaccine (HBIG+HBVac)], prenatal HBIG administration (HBIG/HBIG+HBVac), and prenatal antiviral therapy (AVT/HBIG+HBVac). According to the selection criteria, the data was extracted for direct and network Meta analysis, relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were used for evaluation. **Results** Total of 15 RCTs involving infants of HBV carrier mothers were eligible for analysis. Network meta-analysis demonstrated similar results as direct comparisons. HBVac alone significantly reduced the risk of HBV infection in infants of HBV carrier mothers (RR=0.32, 95%CI: 0.21-0.50). Effect of the combination of immunoglobulin with vaccine (HBIG+HBVac) was better than HBVac alone (RR=0.37, 95%CI: 0.20-0.67). In pregnant women with high viral load (HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml), the treatment effect of HBIG/HBIG+HBVac and AVT/HBIG+HBVac was both better than that of HBIVac and HBVac in late pregnancy (RR=0.47, 95%CI: 0.29-0.75; RR=0.31, 95%CI: 0.10-0.99, respectively). **Conclusions** The antiviral therapy combined

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.002

基金项目: 江苏省重点研发计划(社会发展)重点病种规范化诊疗项目(No. BE2015655); 江苏省卫计委“六个一工程”科研项目(No. LGY2017039)

作者单位: 226006 南通市, 江苏省南通市第三人民医院肝病中心<sup>1</sup>; 226001 南通市, 江苏省南通卫生高等职业技术学校<sup>2</sup>; 226019 南通市, 南通大学公共卫生学院<sup>3</sup>

通信作者: 秦刚, Email: tonygqin@qq.com

with injection of HBIG was effective in blocking the transmission of HBV in pregnant women, but the effect of HBIG injection in later stages of pregnancy was not yet accurate.

【Key words】 Hepatitis B virus; Network meta-analysis; Perinatal transmission; Prophylaxis

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是导致全球肝硬化、肝功能衰竭及肝细胞癌的主要原因<sup>[1]</sup>。HBV母婴传播成为影响HBV流行的重要因素。为降低HBV母婴传播率,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议所有国家将乙肝疫苗 (hepatitis B vaccine, HBVacc) 接种列入儿童常规的免疫计划<sup>[2]</sup>。HBV携带妊娠患者所产婴儿即使注射乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) (被动免疫) 和乙肝疫苗 (HBVacc) (主动免疫) 后,因宫腔感染仍有10%~20%婴儿会进展为慢性HBV感染者<sup>[3]</sup>。目前已有较多关于阻断HBV母婴传播的报道。本研究通过直接和网络Meta分析评价干预措施 (HBVacc、HBIG + HBVacc、HBIG/HBIG + HBVacc、AVT/HBIG + HBVacc) 的效果,以利于临床HBV携带妊娠者及其婴儿的管理。

## 资料与方法

### 一、资料来源

通过检索PubMed、Ovid、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据等国内外电子数据库获取所需文献,检索时间为从建库至2016年12月31日。检索关键词“乙型肝炎”或“乙型病毒性肝炎”、“母婴传播”或“围产期传播”或“宫腔内感染”或“孕妇”或“母亲”或“新生儿”、“预防”或“乙肝疫苗”或“乙肝免疫球蛋白”或“拉米夫定”或“替比夫定”或“替诺福韦”。英文关键词:“HBV”或“hepatitis B virus”、“perinatal transmission”或“mother-to-child transmission”或“MTCT”或“intrauterine infection”或“ectopic”或“pregnant”或“pregnancy”或“mother”或“children”或“infant”或“newborn”、“prophylaxis”或“hepatitis B vaccine”或“HB vaccine”或“hepatitis B immunoglobulin”或“HBIG”或“lamivudine”或“telbivudine”或“tenofovir”。

### 二、数据提取和质量评估

纳入标准: (1) 研究包含以下4项中的1项干预措施: ①婴儿在出生24 h内开始第一剂乙肝疫苗,

共3~4剂 (HBVacc); ②婴儿出生后注射HBIG, 乙肝疫苗同上 (HBIG + HBVacc); ③孕妇妊娠晚期 (28周、32周和36周) 分次注射HBIG, 同时婴儿注射HBIG + HBVacc (HBIG/HBIG + HBVacc); ④高病毒载量 (HBV DNA >  $2 \times 10^5$  IU/ml) 孕妇妊娠晚期抗病毒治疗 (拉米夫定或替比夫定或替诺福韦酯), 同时婴儿注射HBIG + HBVacc (AVT/HBIG + HBVacc)。

(2) 各干预措施与安慰剂/无干预措施或其他干预措施作比较。

(3) 本研究符合随机对照研究 (randomized control test, RCT) 标准。两名研究者独立审阅合格的文献,抽取相关信息包括: 第一作者、发表年份、研究地点时间、研究设计、样本大小、患者基线资料、干预措施 (药物/疫苗、剂量、疗程)、母亲及婴儿HBV感染诊断标准、随访周期、HBV传播率。由两名研究者采用Jadad评分表单独评价纳入文献的方法学质量, Jadad评分 $\geq 3$ 分为高质量RCT, < 3分为低质量, 构建漏斗图定性测量纳入随机对照试验的发表偏倚, 用Begg秩相关检验或者Egger线性回归检验评价漏斗图的不对称性。出现分歧时讨论达成共识。

### 三、统计学处理

使用统计软件Stata 14.0进行分析及绘图。直接Meta分析采用随机效应模型评估相对危险度 (RR) 和95%可信区间 (CI)。绘制网络Meta模型与网状示意图、森林图 (PrI) 和累积概率排序图。在网络Meta分析里, 相对危险度是95%CI和95%预测区间提供给的预期范围。发表偏倚用漏斗图法评价。纳入研究间的异质性评价采用 $I^2$  指标,  $I^2 < 50\%$ 定义为低度异质性,  $I^2 \geq 50\%$ 为显著异质性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、纳入研究文献的特点和质量

如图1所示, 共检索到与阻断HBV母婴传播有关的随机对照试验文献共1 524篇。阅读题目和摘要后, 在纳入标准的基础上, 对359篇文献进行详细评估。最终纳入合格的研究文献有15篇, 涉及

2 706例HBV感染孕妇所产的婴儿。纳入的二臂试验中共形成21组两两比较：乙肝疫苗（HBVac）vs. 安慰剂/空白对照：3组<sup>[4-6]</sup>；乙肝免疫球蛋白+乙肝疫苗（HBIG + HBVac）vs. 安慰剂/空白对照：3组<sup>[4-6]</sup>；新生儿同时注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗（HBIG + HBVac）vs. 乙肝疫苗（HBVac）：9组<sup>[4-12]</sup>；妊娠期注射乙肝免疫球蛋白及新生儿同时注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗（HBIG/HBIG + HBVac）vs. 新生儿注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗（HBIG + HBVac）：3组<sup>[13-15]</sup>；妊娠晚期抗病毒治疗及新生儿同时注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗（AVT + HBIG + HBVac）vs. 新生儿注射乙肝免疫

球蛋白和乙肝疫苗（HBIG + HBVac）：3组<sup>[16-18]</sup>。

图2列出所有干预措施间的直接和网络关系。样本量39~987例，平均样本量188例婴儿。入选试验中，93.3%研究来自亚洲（14项研究：中国9项；泰国3项；印度2项），6.7%研究来自大洋洲（新西兰1项）。纳入文献中英文13篇，中文2篇。8项研究仅纳入HBsAg和HBeAg双阳性孕妇，5项研究对HBeAg阳性或阴性孕妇数量进行了描述，2项研究未报道HBeAg情况。

8项研究报道了产生随机序列的方法<sup>[11-16, 18]</sup>。4项研究应用安慰剂并采用盲法<sup>[4, 6, 12, 16]</sup>。9项研究记录了中途退出和失访的例数。Jadad评分表对研究

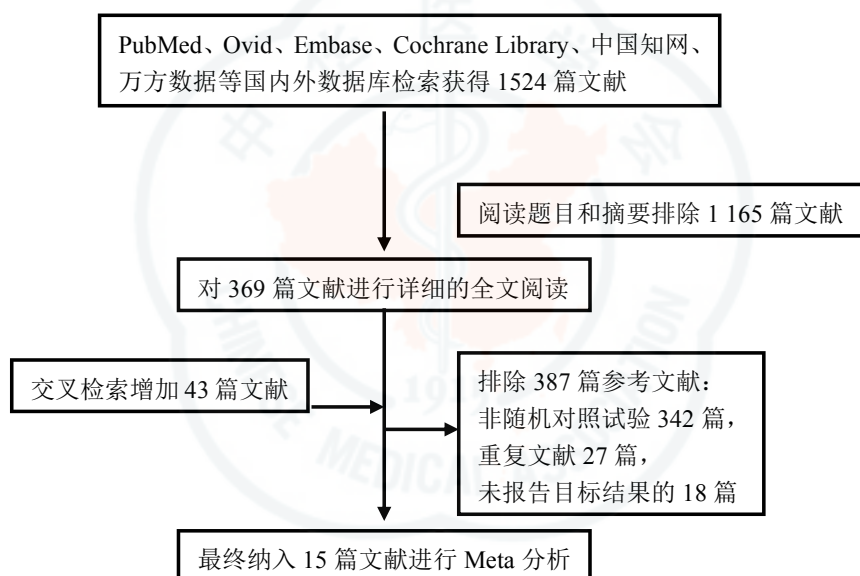
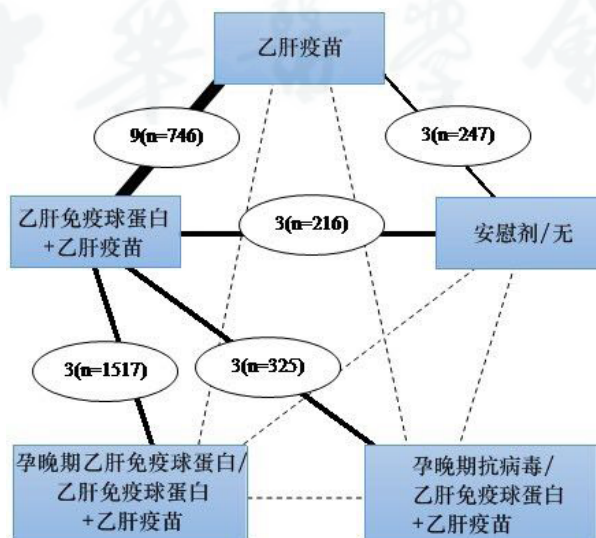


图1 研究选择流程图



质量评估, 见表1。

二、直接Meta分析

3项研究比较了HBV感染者母亲所产婴儿接种乙肝疫苗与安慰剂或未治疗的疗效, 在婴儿 $\geq 6$ 月龄时, 接种乙肝疫苗组婴儿HBsAg阳性率为20.2% (26/129), 安慰剂组婴儿HBsAg阳性率为59.3% (70/118) ( $RR = 0.33$ , 95% $CI$ : 0.23~0.48,  $I^2 = 22.7\%$ )。9项研究比较了HBIG + HBVac与 HBVac的疗效, 结果表明HBIG + HBVac处理组母婴感染率为3.6% (13/359), HBVac处理组母婴感染率为11.6% (45/387) ( $RR = 0.34$ , 95% $CI$ : 0.19~0.60,  $I^2 = 0\%$ )。对于高病毒载量母亲所产婴儿, HBIG + HBVac干预与HBIG/HBIG + HBVac (3项研究) 或

AVT/HBIG + HBVac (3项研究) 干预比较, 结果发现HBIG/HBIG + HBVac和AVT/HBIG + HBVac处理均显著降低了母婴感染率。在婴儿6月龄或以上时, HBIG/HBIG + HBVac干预后HBsAg阳性率为5.1% (39/768), 而HBIG + HBVac干预后HBsAg阳性率为11.2% (87/749) ( $RR = 0.46$ , 95% $CI$ : 0.32~0.65,  $I^2 = 59.9\%$ )。同样, AVT/HBIG + HBVac干预后母婴传播感染率为1.8% (3/163), HBIG+HBVac干预后HBsAg阳性率为9.9% (16/162) ( $RR = 0.24$ , 95% $CI$ : 0.09~0.69,  $I^2 = 18.3\%$ )。AVT/HBIG + HBVac和HBIG/HBIG + HBVac相比, AVT/HBIG + HBVac处理降低母婴传播风险疗效更佳 ( $RR = 0.63$ , 95% $CI$ : 0.16~2.48), 见图3。

表 1 入组随机试验资料

研究论文	研究地区	研究时间	中心	妊娠患者 (HBsAg+/-)	干预措施		婴儿样本大小	传播数量	Jadad 评分
					妊娠患者	婴儿			
Wong VC (1984)	中国	1981-1983	1	阳性	C: 安慰剂	C: 安慰剂	C: 34	C: 25	5 (2+2+1)
					T1: 安慰剂	T1: HBVac	T1: 35	T1: 7	
					T2: 安慰剂	T2: HBIG + HBVac	T2: 35	T2: 2	
Lo KJ (1985)	中国	1981-1983	1	阳性	C: 安慰剂	C: 安慰剂	C: 29	C: 26	2 (1+0+1)
					T1: 安慰剂	T1: HBVac	T1: 38	T1: 9	
					T2: 安慰剂	T2: HBIG + HBVac	T2: 36	T2: 4	
Farmer K (1987)	新西兰	1983-1985	1	阳性	C: 安慰剂	C: HBVac	C: 18	C: 4	2 (1+0+1)
					T: 安慰剂	T: HBIG + HBVac	T: 21	T: 3	
Theppisai U (1987)	泰国	1984-1985	1	阳性	T1: 安慰剂	T1: HBVac	T1: 18	T1: 2	1 (1+0+0)
					T2: 安慰剂	T2: HBIG + HBVac	T2: 27	T2: 0	
Poovorawan Y (1992)	泰国	未报道	1	阳性	C: 安慰剂	C: HBVac	C: 59	C: 2	2 (1+0+1)
					T: 安慰剂	T: HBIG + HBVac	T: 60	T: 0	
Sehgal A (1992)	印度	1987-1989	1	T1: 7/14	T1: 安慰剂	T1: HBVac	T1: 21	T1: 2	2 (1+0+1)
				T2: 7/17	T2: 安慰剂	T2: HBIG + HBVac	T2: 24	T2: 2	
Assateerawalt A (1993)	泰国	1988-1989	1	阳性	T1: 安慰剂	T1: HBVac	T1: 26	T1: 3	3 (2+0+1)
					T2: 安慰剂	T2: HBIG + HBVac	T2: 23	T2: 1	
Xu ZY (1995)	中国	1982-1989	1	未报道	C: 安慰剂	C: 安慰剂	C: 55	C: 19	4 (2+2+0)
					T1: 安慰剂	T1: HBVac	T1: 56	T1: 10	
					T2: 安慰剂	T2: HBIG + HBVac	T2: 27	T2: 1	
Zhu QR (2003)	中国	1995-1999	1	C: 189/304	C: 安慰剂	C: HBIG + HBVac	C: 496	C: 48	2 (2+0+0)
				T: 169/318	T: HBIG 200~400 U (7~9月)	T: HBIG + HBVac	T: 491	T: 19	
Yuan J (2006)	中国	1999-2004	1	阳性	C: 安慰剂	C: HBIG + HBVac	C: 133	C: 17	2 (1+0+1)
					T: 孕晚期 (7~9月) HBIG 200~400 U	T: HBIG + HBVac	T: 118	T: 13	
王福彦 (2008)	中国	2001-2006	1	C: 60/60	C: 安慰剂	C: HBIG + HBVac	C: 120	C: 19	2 (2+0+0)
				T: 79/80	T: HBIG 200~400 U (7~9月)	T: HBIG + HBVac	T: 159	T: 7	
Xu WM (2009)	中国	未报道	7	C: 61/0	C: 安慰剂	C: HBIG+HBVac	C: 44	C: 6	5 (2+2+1)
				T: 88/1	T: 孕32周到分娩后 1个月, LAM 100 mg/d	T: HBIG + HBVac	T: 40	T: 3	



续表

研究论文	研究地区	研究时间	中心	妊娠患者 (HBeAg+/-)	干预措施		婴儿样本大小	传播数量	Jadad 评分
					妊娠患者	婴儿			
张丽菊 (2009)	中国	2007-2008	1	未报道	C: 安慰剂 T: 孕28~32周到分娩后1个月, LdT 600mg/d	T1: HBIG+HBVac T2: HBIG+HBVac	C: 30 T: 31	C: 4 T: 0	1 (1+0+0)
Pande C (2013)	印度	2004-2009	1	19%阳性	C: 安慰剂 T: 安慰剂	C: 安慰剂+HBVac T: HBIG+HBVac	C: 116 T: 106	C: 6 T: 0	5 (2+2+1)
Pan CQ (2016)	中国	2012-2013	6	阳性	C: 安慰剂 T: 孕30~32周到分娩后1个月, TDF 300mg/d	C: HBIG+HBVac T: HBIG+HBVac	C: 88 T: 92	C: 6 T: 0	3 (2+0+1)

注: HBIG: 乙肝免疫球蛋白; HBVac: 乙肝疫苗; Jadad 评分: 研究随机 (2 分) + 双盲 (2 分) + 退出和失访 (1 分); LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; NR: 未报告; RCT: 随机控制试验; T: 处理; TDF: 富马酸替诺福韦二吡呋酯

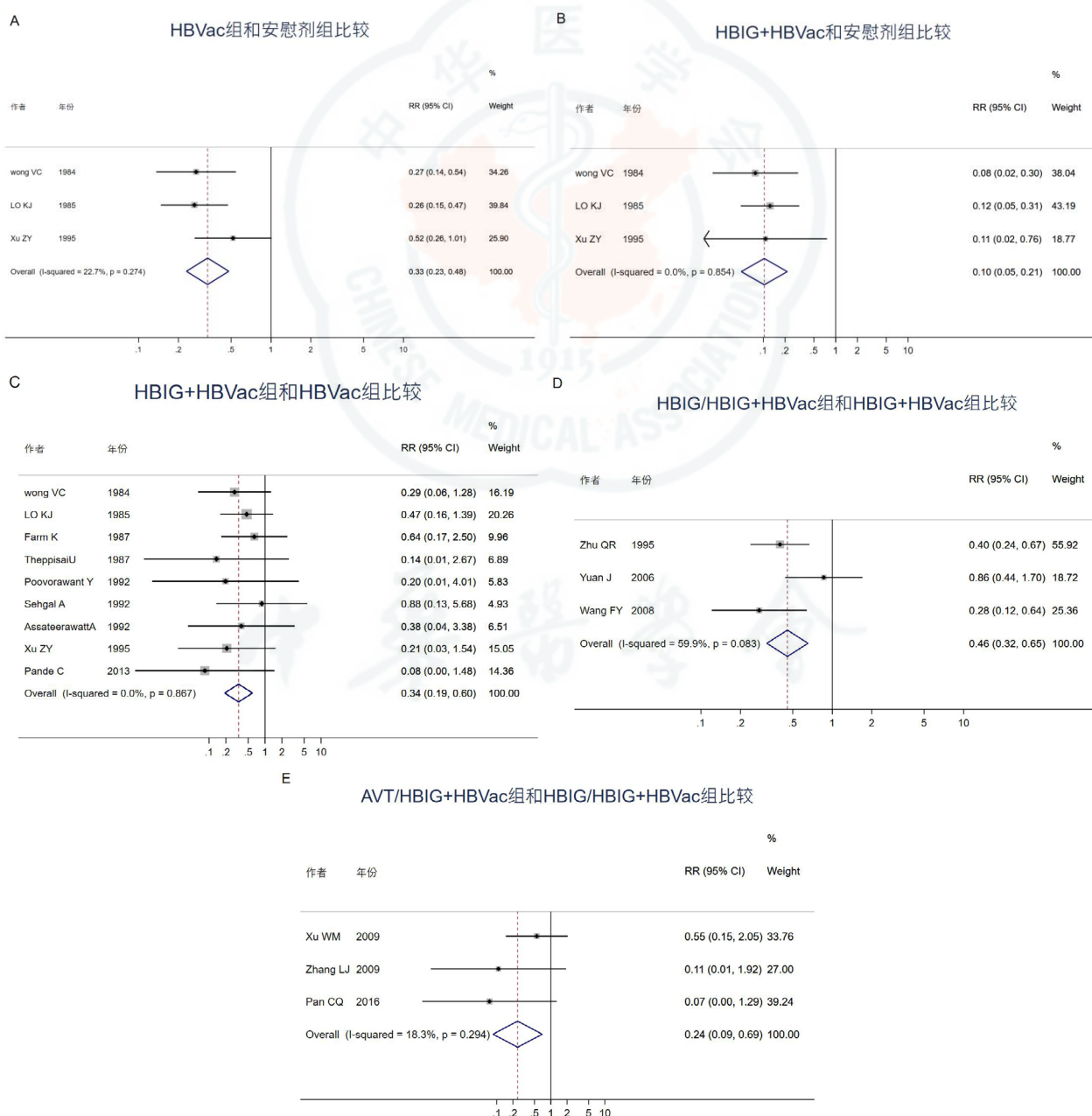


图3 不同干预措施效果的直接 Meta 分析

三、网络Meta分析

以HBV<sub>vac</sub>干预作对照，HBIG+HBV<sub>vac</sub> ( $RR = 0.37$ ,  $95\%CI: 0.20 \sim 0.67$ )、HBIG/HBIG + HBV<sub>vac</sub> ( $RR = 0.17$ ,  $95\%CI: 0.08 \sim 0.37$ ) 和AVT/HBIG + HBV<sub>vac</sub> ( $RR = 0.11$ ,  $95\%CI: 0.03 \sim 0.42$ ) 干预均进一步降低HBV的母婴传播率(图4)，使用HBV<sub>vac</sub>的绝对传播风险为11.6% (45/387)。HBIG + HBV<sub>vac</sub>、HBIG/HBIG + HBV<sub>vac</sub>、AVT/HBIG + HBV<sub>vac</sub>阻止母婴感染的需治疗人数(number needed to treat, NNT)分

别为14、11和10例。故上述3种干预措施在降低HBV母婴传播率的效果显著优于HBV<sub>vac</sub>组。

对于高病毒载量母亲所产婴儿来说，HBIG/HBIG + HBV<sub>vac</sub>和AVT/HBIG + HBV<sub>vac</sub>干预组在减少HBV母婴传播方面明显优于HBIG+HBV<sub>vac</sub>组(分别 $RR = 0.47$ ,  $95\%CI: 0.29 \sim 0.75$ 和 $RR = 0.31$ ;  $95\%CI: 0.10 \sim 0.99$ ) (图4)。AVT/HBIG + HBV<sub>vac</sub>干预组降低HBV母婴传播效果居首位，而HBIG/HBIG + HBV<sub>vac</sub>排在第二位(图5)。

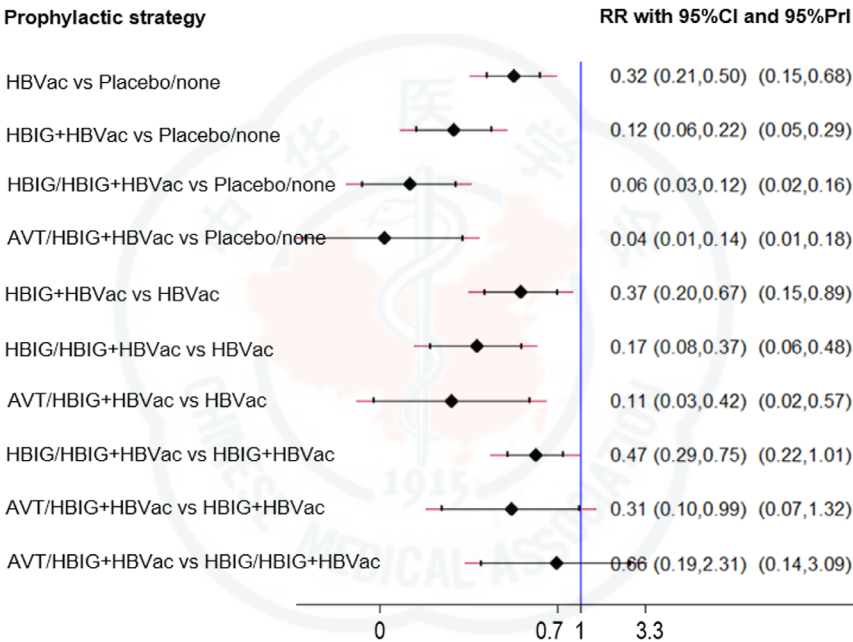
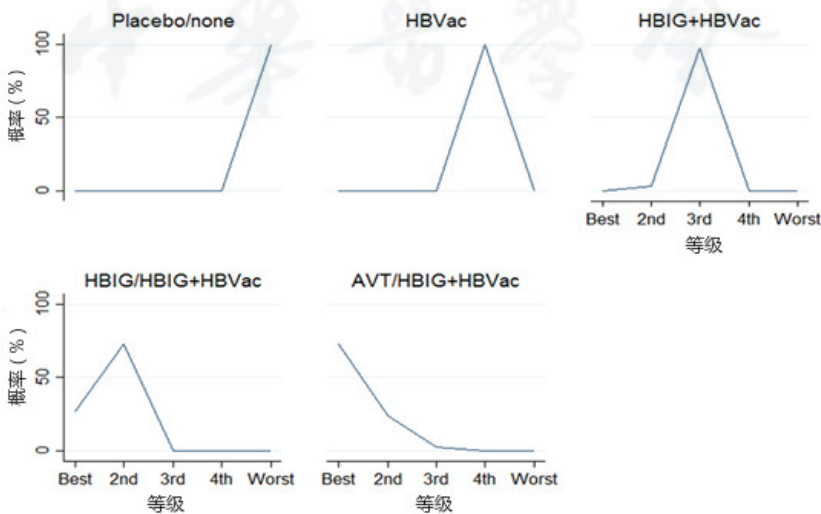


图4 四种预防HBV母婴传播干预措施的网络Meta 分析



注：累积概率排序图下面积(SUCRA)值越大提示阻断效果越佳

图5 四种干预措施降低HBV母婴传播效果的累积排序概率图

#### 四、安全性评价

乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白一般是安全的。但Meta分析所涉及文献中提及抗病毒治疗存在不良反应,但未具体说明,可能是因目前抗病毒治疗与妊娠患者和胎儿安全相关的数据有限。

#### 五、发表偏倚

基于漏斗图对称和Egger's回归测试分析( $P$ 均 $> 0.05$ ),总体来说尚无证据表明论文偏倚。直接和网络分析两者差异无统计学意义。两种分析方法对所有干预均有重叠的可信区间。

### 讨 论

本研究首次将直接和网络证据结合起来研究各种干预措施预防HBV母婴传播的有效性。15项RCT包含HBV感染母亲所产2 706例婴儿共有,评估结果显示:①婴儿单独使用乙肝疫苗显著降低了HBV感染风险。②乙肝免疫球蛋白与乙肝疫苗结合(主-被动免疫)优于单独使用疫苗。③高HBV载量孕妇,妊娠晚期乙肝免疫球蛋白注射和抗病毒治疗预防效果显著优于新生儿-主被动免疫。

HBsAb是机体对HBV包膜蛋白HBsAg接触而产生的保护性抗体。乙肝疫苗于1981年首次批准使用,而基因工程重组乙肝疫苗自1986年开始实施,是目前全球范围内使用的疫苗<sup>[21]</sup>。通用乙肝疫苗项目的实施已证实预防HBV感染和相关并发症已取得显著成效。本研究中通过网络Meta分析,单独使用乙肝疫苗能显著降低近70% HBV母婴传播风险。2016年报道指出全球范围内约46%婴儿在出生后及时接种乙肝疫苗,HBsAg阳性母亲所产婴儿中仅约13%及时接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白,而高病毒载量乙型肝炎妊娠患者为减少母婴传播而进行抗病毒治疗的比例低于1%<sup>[22]</sup>。全球乙肝疫苗接种率以及阻断HBV母婴传播的其他有效措施有待提高。

乙肝免疫球蛋白是从健康献血员采集的含有较高HBsAb效价的血浆,可提供暂时性保护,通常与乙肝疫苗联合使用。虽然新生儿对乙肝疫苗的反应令人满意,HBIG被动免疫(中和病毒)为机体接种疫苗(主动免疫)后产生保护性抗体赢得时间。两者联合使用预防HBV感染的有效率达88%,而单独使用乙肝疫苗的有效率为68%。

我国关于妊娠晚期使用HBIG预防HBV母婴传播的研究较少。本研究发现,与婴儿被动免疫预防相

比,妊娠晚期使用HBIG能使HBV母婴传播风险再降低50%。这与已发表的Meta分析文献相符,但以往研究数据大多来自非随机化研究,并存在显著偏倚,尤其是选择偏倚。因此,妊娠晚期使用HBIG机制可能是HBIG与HBsAg结合,降低妊娠患者HBV水平,或通过胎盘转移HBsAg促进体液免疫<sup>[23]</sup>。然而,妊娠晚期使用HBIG后,新生儿并未产生HBsAb。妊娠晚期每4周注射200~400 U HBIG并未降低HBV载量,且对照组新生儿免疫预防后保护率仅为55%~85%,显著低于公认保护率,另有不正确的诊断标准夸大了宫内感染率,故此结论需要更多证据进一步证实。

妊娠期HBV载量被公认为HBV母婴传播中最重要的危险因素<sup>[24]</sup>。越来越多的证据表明,高HBV病毒载量孕妇使用核苷类似物(NAs)具有很好的疗效和安全性。目前证据显示,产前抗病毒治疗(拉米夫定、替比夫定或替诺福韦酯)与婴儿主-被动免疫预防相比,传播风险降低了近70%。非头对头研究中替诺福韦酯和替比夫定对HBV DNA抑制率较高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常、HBeAg血清学转化率均高于拉米夫定<sup>[25]</sup>。在纳入本研究的Meta分析中,妊娠期服用药物对孕产妇或胎儿未造成重大的安全问题。妊娠晚期抗病毒治疗可以从妊娠患者抗病毒治疗注册网站(<http://www.aprregistry.com/InterimReport.aspx>)得到数据。另外,母亲无肝纤维化或肝硬化分娩1~3月后可停用抗病毒药物。

有学者认为,分娩和喂养方式可能会影响围产期HBV传播的风险<sup>[26-27]</sup>。截止目前,尚无随机对照试验比较选择性剖宫产和阴道分娩、母乳喂养和人工喂养。从观察性研究来看,特别是在适当使用免疫预防措施时,阴道分娩和母乳喂养都被认为安全,且HBV传播风险很低<sup>[28]</sup>。

本研究尚存在一定局限性:①入组研究数量很少,15项RCT的5项研究中单个干预措施组样本量 $< 30$ 例,“小样本效应”无法避免。在概率分析中通过相对概率分析,减少围产期传播的两个最佳选择是AVT/HBIG + HBVac和HBIG/HBIG + HBVac。在很大程度上不能确定哪种治疗方案疗效更好。②未能根据母亲HBeAg状态、疫苗接种时间、疫苗类型和剂量、HBIG剂量和抗病毒药物种类进行亚组分析。拉米夫定、替比夫定和替诺福韦酯在非妊娠人群中被用作抗HBV有效药物,因替诺福韦酯耐药性低,因此其为临床HBV母婴阻断妊娠晚期抗病毒的常用药物。



综上所述, HBV母婴阻断常见的4种措施中孕晚期抗病毒治疗联合新生儿主-被动免疫的措施优于其他3种措施, 通过选择合适的干预措施, HBV母婴传播可预防和控制。

### 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] McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state[J]. J Infect Dis, 1985, 151(4): 599-603.
- [3] Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers[J]. J Viral Hepat, 2012, 19(2): e18-e25.
- [4] Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 1984, 1(8383): 921-926.
- [5] Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan[J]. Hepatogastroenterology, 1985, 32(2): 65-68.
- [6] Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B[J]. J Infect Dis, 1995, 171(1): 54-60.
- [7] Farmer K, Gunn T, Woodfield DG. A combination of hepatitis B vaccine and immunoglobulin does not protect all infants born to hepatitis B e antigen positive mothers[J]. N Z Med J, 1987, 100(827): 412-414.
- [8] Theppisai U, Thanuntaseth C, Chiewsilp P, et al. A comparison between the efficacy of passive-active and active immunization for prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. J Med Assoc Thai, 1987, 70(8): 459-462.
- [9] Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers[J]. Pediatr Infect Dis J, 1992, 11(5Pt1): 816-821.
- [10] Sehgal A, Sehgal R, Gupta I, et al. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immunoglobulin for immunoprophylaxis of perinatal hepatitis B infection[J]. J Trop Pediatr, 1992, 38(5): 247-251.
- [11] Assateerawatt A, Tanphaichitr VS, Suvatte V, et al. Immunogenicity and efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine, GenHevac B Pasteur in high risk neonates, school children and healthy adults[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 1993, 11(1): 85-91.
- [12] Pande C, Sarin SK, Patra S, et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(11): 801-810.
- [13] Zhu Q, Yu G, Yu H, et al. A randomized control trial on interruption of HBV transmission in uterus[J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(5): 685-687.
- [14] Yuan J, Lin 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(9): 597-604.
- [15] 王福彦, 林平, 张慧珠. 预防乙型肝炎病毒母婴传播的随机对照研究[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(1): 61-63.
- [16] 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, 16(2): 94-103.
- [17] 张丽菊, 王玲. 替比夫定对妊娠后期乙型肝炎病毒宫内感染的阻断作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(8): 561-563.
- [18] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2324-2334.
- [19] Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 319-333.
- [20] Zhou YH. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus by treating mothers with high viral loads[J]. Hepatology, 2016, 64(5): 1823-1824.
- [21] Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, et al. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders[J]. Gut, 2016, 65(2): 340-350.
- [22] Anh NT. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [23] Shi Z, Li X, Ma L, et al. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(7): e622-e634.
- [24] Chen ZX, Gu GF, Bian ZL, et al. Clinical course and perinatal transmission of chronic hepatitis B during pregnancy: a real-world prospective cohort study[J]. J Infect, 2017, 75(2): 146-154.
- [25] Govan L, Wu O, Xin Y, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(8): 882-894.
- [26] Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(10): 1349-1355.
- [27] Hu Y, Dai X, Zhou YH, et al. A knowledge survey of obstetrics and gynecology staff on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. J Infect Dev Ctries, 2013, 7(5): 391-397.
- [28] Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy[J]. Clin Liver Dis, 2010, 14(3): 495-504.

(收稿日期: 2017-12-31)

(本文编辑: 孙荣华)

朱晓红, 陈智娴, 庄勋, 等. 不同干预措施预防乙型肝炎病毒母婴传播的网络Meta分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(4): 316-323.