

个体化方案阻断乙型肝炎病毒母婴传播十年数据分析

张荣¹ 唐雍艳¹ 喻茜² 丁志云³ 朱莉⁴ 姚杰¹ 赵继² 张玉¹ 马德明¹ 张丽娜¹
姚小英¹ 丁善文¹ 石尚虎¹ 贾玉芳³ 沈静³ 王海燕⁴ 龚婵聪⁴ 沈秀娟⁴ 李明⁴
钱峰⁴ 朱传武⁴

【摘要】目的 分析个体化方案对乙型肝炎病毒（HBV）母婴传播（MTCT）的阻断效果。**方法** 苏州市第五人民医院肝病科和产科根据HBsAg阳性孕妇的HBeAg状态和HBV DNA水平，对国内肝病指南推荐的免疫阻断方案进行了优化和细化，形成了个体化免疫阻断方案。本研究收集2009年9月至2019年5月于本院分娩的所有HBsAg阳性孕妇的临床资料及其8~12月龄婴儿的HBV血清学标志物（观察组），均采用个体化方案进行MTCT阻断。同时，收集2015年2月至2019年7月于昆山市分娩的HBsAg阳性孕妇及其婴儿相应的临床和随访资料作为对照，对照组采用国内肝病指南推荐的免疫阻断方案。**结果** 观察组共有2 702例孕妇入组，分娩健康新生儿2 717例（含15例双胎）。其中2 345例新生儿（含12例双胎）接受了联合免疫治疗方案（方案1和方案2）进行阻断；369例孕妇采用核苷（酸）类似物（NAs）抗病毒治疗方案（方案3），分娩新生儿372例（含3例双胎）。对照组共2 616例HBsAg阳性孕妇入组，分娩健康新生儿2 620例（含4例双胎），均接受联合免疫治疗方案进行阻断。观察组共19例婴儿HBsAg阳性，均为HBeAg阳性孕妇所产婴儿。其母亲HBV DNA载量均 $> 5 \log_{10} \text{IU/ml}$ ，其中 $> 7 \log_{10} \text{IU/ml}$ 的孕妇占84.21%（16/19）。观察组总体母婴阻断失败率为0.70%（19/2 717），总体免疫阻断失败率为0.81%（19/2 345）。HBeAg阳性孕妇中总体阻断失败率为1.21%（19/1 574），免疫阻断失败率为1.51%（19/1 256），HBV DNA载量 $> 7 \log_{10} \text{IU/ml}$ 的孕妇免疫阻断失败率为1.69%（16/949）。HBeAg阴性、HBV DNA载量 $< 5 \log_{10} \text{IU/ml}$ 和应用NAs抗病毒预防治疗的孕妇，母婴阻断成功率均为100%。应用免疫阻断和NAs治疗组间母婴阻断失败率差异无统计学意义（ $P = 0.096$ ）。对照组共53例婴儿HBsAg阳性，总体母婴阻断失败率为2.02%（53/2 620），显著高于观察组（ $\chi^2 = 12.733$ 、 $P < 0.001$ ）。其中，HBeAg阳性孕妇阻断失败率为2.87%（15/523），HBeAg阴性孕妇为1.81%（38/2 097），均显著高于观察组，差异均有统计学意义（ $\chi^2 = 6.790$ 、 $P = 0.009$ ， $\chi^2 = 20.958$ 、 $P < 0.001$ ）。观察组不同分娩方式和喂养方式母婴阻断失败率差异均无统计学意义（ $\chi^2 = 0.045$ 、 $P = 0.832$ ， $\chi^2 = 0.021$ 、 $P = 0.884$ ）。**结论** 个体化方案显著提高了母婴阻断成功率；基于孕妇HBV感染状况而实施的个体化免疫预防策略，可显著降低联合免疫阻断失败率。

【关键词】 肝炎病毒，乙型；母婴传播；个体化方案；阻断；效果分析

Analysis on ten-year data of individualized programs to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Zhang Rong¹, Tang Yongyan¹, Yu Qian², Ding Zhiyun³, Zhu Li⁴, Yao Jie¹, Zhao Ji², Zhang Yu¹, Ma Deming¹, Zhang Lina¹, Yao Xiaoying¹, Ding Shanwen¹, Shi Shanghu¹, Jia Yufang³, Shen Jing³, Wang Haiyan⁴, Gong Chancong⁴, Shen Xiujuan⁴, Li Ming⁴, Qian Feng⁴, Zhu Chuanwu⁴. ¹Obstetrics Department, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215131, China; ²Kunshan Maternal and Child Health Institute, Kunshan 215300, China; ³Obstetrics Department, Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan 215300, China; ⁴Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215131, China

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.05.003

基金项目：苏州市卫健委临床重点病种诊疗技术专项（No. LCZX201613）；苏州市科学技术局民生科技项目（No. SS202068）

作者单位：215131 苏州市，苏州市第五人民医院感染产科¹；215300 昆山市，昆山市妇幼保健所²；215300 昆山市，昆山市中医医院产科³；215131 苏州市，苏州市第五人民医院肝病科⁴

通信作者：朱传武，Email: zhuchw@126.com

Corresponding author: Zhu Chuanwu, Email: zhuchw@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of individualized programs on blocking mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV). **Methods** Based on the status of HBeAg and HBV DNA level in HBsAg-positive pregnant women, the Department of Hepatology and Obstetrics of the Fifth People's Hospital of Suzhou optimized and refined the immunoblocking programs recommended by the domestic guidelines for liver disease, and formed an individualized immune blocking schemes. The clinical data of all HBsAg-positive pregnant women hospitalized in our hospital from September 2009 to May 2019, and the HBV serological markers of their infants aged 8-12 months (observation group) were collected. Individualized programs were used to block MTCT of HBV. Meanwhile, the corresponding clinical and follow-up data of all HBsAg-positive pregnant women and their infants delivered in Kunshan city from February 2015 to July 2019 were collected as control group. The newborns of the control group were given the immunoprophylaxis recommended by the domestic guidelines for liver diseases. **Results** Total of 2 702 pregnant women were enrolled in observation group, and 2 717 healthy newborns (including 15 twins) were delivered. Among them, 2 345 newborns (including 12 twins) were treated with immunoprophylaxis measures (program 1 and 2); 369 pregnant women were treated with nucleos(t)ide analogs (NAs) antiviral therapy (program 3), and 372 newborns (including 3 twins) were delivered. In control group, 2 616 pregnant women with HBsAg positive were enrolled, 2 620 healthy newborns (including 4 twins) were delivered and were given immunoblocking treatment. In observation group, 19 infants were detected positive for serum HBsAg, and their mothers were all with positive HBeAg. The HBV DNA loads of their mothers were all $> 5 \log_{10}$ IU/ml, and the women with HBV DNA level $> 7 \log_{10}$ IU/ml accounted for 84.21% (16/19). The overall failure rate of blocking MTCT was 0.70% (19/2 717), and the overall immunoblocking failure rate was 0.81% (19/2 345). Among pregnant women with HBeAg positive, the overall failure rate was 1.21% (19/1 574), the immunoblocking failure rate was 1.51% (19/1 256), which was 1.69% (16/949) in pregnant women with HBV DNA load $> 7 \log_{10}$ IU/ml. For all pregnant women with negative HBeAg, HBV DNA load $< 5 \log_{10}$ IU/ml and NAs prophylaxis, the success rate of blocking MTCT was 100%. There was no significant difference in the failure rate between the two subgroups of immunoprophylaxis and NAs therapy ($P = 0.096$). A total of 53 infants were serum HBsAg positive in control group. The overall immunoblocking failure rate was 2.02% (53/2 620), which was significantly higher than that of the observation group ($\chi^2 = 12.733$, $P < 0.001$). Among them, the failure rates were 2.87% (15/523) and 1.81% (38/2 097) in HBeAg positive and negative pregnant women, respectively, which were significantly higher than the corresponding failure rates of the observation group ($\chi^2 = 6.790$, $P = 0.009$; and $\chi^2 = 20.958$, $P < 0.001$). There was no significant difference of the failure rates between different delivery and feeding modes in observation group, respectively ($\chi^2 = 0.045$, $P = 0.832$; $\chi^2 = 0.021$, $P = 0.884$). **Conclusions** The individualized program remarkably improves the success rate of MTCT prevention for HBV. The individualized immunoprophylaxis strategy based on HBV infection of pregnant women significantly reduces the failure rate of combined immunoblocking program.

【Key words】 Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Individualized program; Blocking; Effect analysis

母婴传播 (mother-to-child transmission, MTCT) 是新生儿感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的重要途径^[1]。目前, 关于HBV的MTCT阻断方案, 主要是给予新生儿注射乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 和乙肝疫苗 (hepatitis B vaccine, HepBv), 该方案最为安全, 但研究报道其阻断失败率为5%~15%^[2-5]。为提高阻断成功率, 近年来建议对高病毒载量的孕妇于妊娠晚期实施抗病毒治疗^[6-8], 但药物对孕妇和胎

儿的安全性尚存在不确定性^[9-11], 因此, 临床实践中, 孕妇在选择应用抗病毒药物时还存在较多的顾虑。鉴于HBIG和HepBv联合免疫阻断方案只针对新生儿, 且无用药安全性担忧, 因此联合免疫方案如果在阻断成功率上有进一步提升空间, 无疑会受到HBV感染孕妇的欢迎。自2009年以来, 苏州市第五人民医院产科联合肝病科, 根据孕妇HBV感染状况而制定的个体化免疫预防策略, 显著提高了MTCT阻断成功率。本研究将苏州五院产科10年来

相关数据进行分析，并与本地区其他医院母婴阻断效果进行比较，现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究收集2009年9月至2019年5月于苏州市第五人民医院产科分娩的HBsAg阳性孕妇的临床资料及其婴儿的随访资料（观察组），主要包括人口统计学资料、妊娠期间母胎状况、孕妇HBV血清学标志物、HBV DNA载量及其他肝炎病毒血清学标志物、抗-人类免疫缺陷病毒、抗-梅毒螺旋体、分娩方式、喂养方法以及8~12月龄婴儿的HBV血清学标志物等。同时收集2015年2月至2019年5月昆山市HBsAg阳性孕妇及其婴儿（对照组）的临床和随访资料。

所有诊断为急性乙型病毒性肝炎，合并其他病毒性肝炎或肝病的孕妇均排除在外。本研究方案经苏州市第五人民医院伦理委员会审核通过[批号：（2016）院伦理审字（003）号]。

二、研究方法

MTCT阻断方案：《慢性乙型肝炎防治指南（2005版）》推荐了两种免疫阻断方案^[12]。在此基础上，以孕妇分娩前HBeAg状态和HBV DNA载量为参

考指标，对推荐方案进行进一步优化和细化，形成了本院个体化免疫阻断方案（方案1和方案2见图1）。

对孕期出现反复肝功能异常的慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）孕妇，或者为母婴阻断而接受抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇，在充分告知药物治疗的获益和潜在风险，并签署知情同意后给予核苷（酸）类似物（nucleoside/nucleotide analogs，NAs）抗病毒治疗，形成了本院阻断方案3（见图1）。方案3是在国内外慢性乙型肝炎防治指南不断更新基础上形成，对处于免疫耐受期的孕妇应用NAs治疗主要参考《慢性乙型肝炎防治指南（2015更新版）》^[13]中推荐建议。因此，本院应用的MTCT阻断方案是基于孕妇HBV感染状况而确定，其中方案1和方案2是免疫阻断方案，方案3是抗病毒联合免疫阻断方案。对照组方案是根据以上肝病指南推荐的建议^[12-13]，对HBsAg阳性产妇分娩的新生儿在出生后12 h内注射HBIG 100 IU，并按照0、1、6方案完成HepBv接种。母婴阻断失败标准：婴儿完成HepBv全程接种1个月后随访，HBsAg阳性，伴或不伴HBeAg阳性^[14]。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。患者年龄为计量资料且呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间

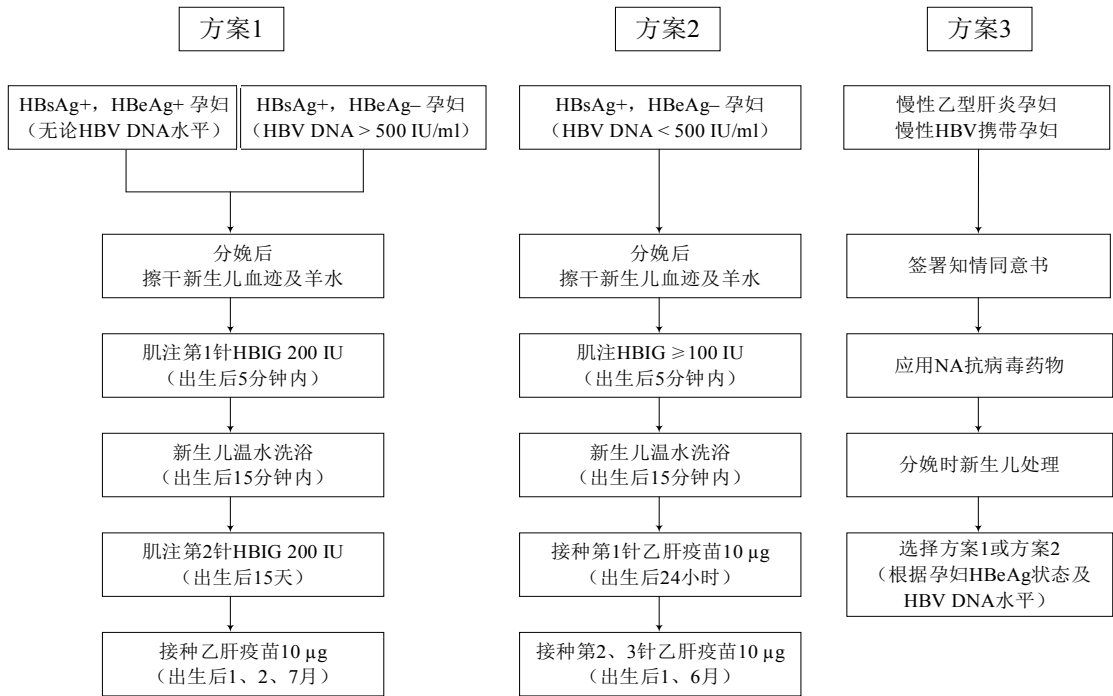


图1 观察组HBV的MTCT个体化阻断方案

比较采用成组设计资料 t 检验;孕妇HBeAg状态、婴儿感染人数、分娩方式和喂养方式等为计数资料,统计分析采用Pearson卡方检验或Fisher确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、孕妇及其婴儿临床资料

10年间,观察组共有2 702例HBsAg阳性孕妇,分娩双胎的孕妇有15例,共分娩健康新生儿2 717例。对照组共有2 616例HBsAg阳性孕妇,4例孕妇分娩双胎,共分娩健康新生儿2 620例。观察组孕妇平均年龄为 (27.6 ± 4.2) 岁,对照组为 (29.1 ± 4.5) 岁,差异有统计学意义($t = 12.644$ 、 $P < 0.001$)。观察组HBeAg阳性的孕妇占58.03% (1 568/2 702),对照组HBeAg阳性的孕妇占19.95% (522/2 616),两组差异有显著统计学意义($\chi^2 = 807.823$ 、 $P < 0.001$)。

二、HBV的MTCT阻断

观察组中,2 345例新生儿(含12例双胎)接受了联合免疫阻断方案(方案1和方案2);369例孕妇采用方案3预防,其中服用拉米夫定(Lamivudine, LMD) 21例,替比夫定(Tibivudine, LDT) 223例,富马酸替诺福韦二吡呋酯(Tenofovirfumarate, TDF) 125例,共分娩新生儿372例(含3例双胎)。19例婴儿血液HBsAg和HBeAg检测结果为阳性,均为单胎,应用联合免疫阻断方案。观察组总体阻断失败率为0.70% (19/2 717),总体免疫阻断失败率为0.81% (19/2 345)。369例孕妇应用方案3,无婴儿发生感染,阻断失败率为0 (0/372)。应用免疫阻断和NAs治疗的两亚组间母婴阻断失败率差异无统计学意义($P = 0.096$)。

对照组中共有53例婴儿血液HBsAg和HBeAg检测为阳性,总体母婴阻断失败率为2.02% (53/2 620)。观察组无论是总体阻断失败率,还是总体免疫阻断失败率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2 = 17.558$ 、 $P < 0.001$; $\chi^2 = 12.733$ 、 $P < 0.001$)。

三、孕妇HBeAg状态与母婴阻断失败率

观察组HBeAg阳性孕妇占比为58.03% (1 568/2 702),对照组为19.95% (522/2 616),差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 807.823$ 、 $P < 0.001$)。观察组母婴阻断失败的婴儿其母亲均为HBeAg阳

性,对照组HBeAg阳性和阴性孕妇母婴阻断失败率分别为2.87%和1.81%。观察组中HBeAg阳性孕妇阻断失败率为1.21% (19/1 574),显著低于对照组[2.87% (15/523)] ($\chi^2 = 6.790$ 、 $P = 0.009$)。HBeAg阴性孕妇中,观察组婴儿HBsAg均为阴性,阻断失败率为0% (0/1143),显著低于对照组[1.81% (38/2 097)],差异有显著统计学意义($\chi^2 = 20.958$ 、 $P < 0.001$),见表1。

观察组HBeAg阳性孕妇中有317例应用了NAs抗病毒治疗,未发现有婴儿感染HBV;1 256例新生儿(含5例双胎)接受联合免疫阻断治疗,有19例婴儿发生感染。故HBeAg阳性孕妇的免疫阻断失败率为1.51% (19/1 256)。HBeAg阴性孕妇中,52例服用NAs药物,1 082例采用联合免疫阻断治疗,婴儿均未发生HBV感染。

四、观察组孕妇及其婴儿HBV DNA载量

观察组中,HBV DNA载量 < 500 IU/ml的孕妇共864例, ≥ 500 IU/ml孕妇为1 838例,其中 $\geq 5 \log_{10}$ IU/ml者占47.04% (1 271/2 702)。母婴阻断失败的婴儿中,其母亲HBV DNA载量最低为5.64 \log_{10} IU/ml。HBV DNA载量 $> 5 \log_{10}$ IU/ml的孕妇中, $> 7 \log_{10}$ IU/ml者占74.43% (946/1 271)。应用个体化联合免疫阻断治疗方案,对于HBV DNA载量 $< 5 \log_{10}$ IU/ml的孕妇,阻断成功率为100%。在19例阻断失败的婴儿中,母亲HBV DNA载量 $> 7 \log_{10}$ IU/ml者占84.21% (16/19),免疫阻断失败率为1.69% (16/949),见表2。

五、孕妇不同分娩方式的母婴阻断失败率

观察组中孕妇经阴道分娩新生儿1 507例(包括产钳22例),剖宫产1 210例;对照组孕妇经阴道分娩新生儿1 431例(包括产钳7例、臀位助产1例),剖宫产1 189例。观察组和对照组不同分娩方式组间母婴阻断失败率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.045$ 、 $P = 0.832$, $\chi^2 = 0.083$ 、 $P = 0.774$),见表3。

六、不同喂养方式孕妇的母婴阻断失败率

观察组母乳喂养(含混合喂养)1 901例,人工喂养816例;对照组母乳喂养(含混合喂养)2 171例,人工喂养449例。分析显示,观察组两种喂养方式的阻断失败率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.021$ 、 $P = 0.884$),对照组人工喂养的阻断失败率高于母乳喂养,且差异有统计学意义($\chi^2 = 6.158$ 、 $P = 0.013$),见表4。

表1 两组孕妇不同 HBeAg 状态的母婴阻断失败率

组别	例数	婴儿总数 [例 (%)]	婴儿HBsAg阳性 [例 (%)]	阻断失败率 (%)	χ^2 值	P值
观察组					13.894	< 0.001
HBeAg (+)	1 568	1 574 (57.93)	19 (100.00)	1.21		
HBeAg (-)	1 134	1 143 (42.07)	0 (0.00)	0.00		
对照组					2.355	0.125
HBeAg (+)	522	523 (19.96)	15 (28.30)	2.87		
HBeAg (-)	2 094	2 097 (80.04)	38 (71.70)	1.81		

注: 阻断失败率: 观察组 HBeAg (-) vs. 对照组 HBeAg (-): $\chi^2 = 20.958$, $P < 0.001$, 与观察组 HBeAg (+) vs. 对照组 HBeAg (+): $\chi^2 = 6.790$, $P = 0.009$

表2 HBV DNA 载量 $> 5 \log_{10}$ IU/ml 孕妇及其婴儿 HBV DNA 载量分布 [例 (%)]

HBV DNA载量 (\log_{10} IU/ml)	孕妇	婴儿HBsAg阳性
5~6	175 (13.77)	2 (10.53)
6~7	150 (11.80)	1 (5.26)
7~8	519 (40.83)	8 (42.11)
8~9	419 (32.97)	7 (36.84)
> 9	8 (0.63)	1 (5.26)
合计	1 271 (100.00)	19 (100.00)

表3 两组孕妇不同分娩方式的母婴阻断失败率

组别	新生儿例数	婴儿HBsAg阳性 [例 (%)]	阻断失败率 (%)	χ^2 值	P值
观察组	2 717	19 (100.00)		0.045	0.832
阴道产	1 507	11 (57.89)	0.73		
剖宫产	1 210	8 (42.11)	0.66		
对照组	2 620	53 (100.00)		0.083	0.774
阴道产	1 431	30 (56.60)	2.10		
剖宫产	1 189	23 (43.40)	1.93		

注: 观察组与对照组阻断方式不同, 故仅对两组分娩方式的阻断失败率进行组内比较

表4 两组不同喂养方式孕妇的母婴阻断失败率

组别	新生儿例数	婴儿HBsAg阳性 [例 (%)]	阻断失败率 (%)	χ^2 值	P值
观察组	2 717	19 (100.00)			
母乳喂养	1 901	13 (68.42)	0.68	0.021	0.884
人工喂养	816	6 (31.58)	0.74		
对照组	2 620	19 (100.00)			
母乳喂养	2 171	37 (69.81)	1.70	6.158	0.013
人工喂养	449	16 (30.19)	3.56		

注: 观察组与对照组阻断方式不同, 故仅对两组喂养方式的阻断失败率进行组内比较

讨 论

HBV的母婴传播可导致感染个体终身难以清除病毒, 也导致病毒宿主库在群体中长期存在, 难以彻底根除HBV感染。理论上, HBV母婴传播可以发生在宫内、分娩阶段和分娩后的任何阶段^[15-17], 但研究表明, 分娩阶段是HBV母婴传播的重要时间节

点^[15, 18]。HBIG和HepBv被动-主动免疫策略的确立正是基于这一理论, 已成为目前国内外HBV母婴阻断的基础方案。但文献报道的免疫阻断失败率仍然较高, 可达5%~15%^[2-3]。对HBV高载量孕妇, 国内学者报道的免疫阻断失败率为9.3%~14.7%^[6, 19-20]。2018年, 泰国学者采用的联合免疫阻断方案是在新生儿出生时注射HBIG和HepBv, 出生后1、2、4

和6个月再分别注射4针HepBv, 母婴阻断失败率为2%^[21], 表明不同的联合免疫阻断方案可能有利于进一步降低阻断失败率。

本院2009年9月开设产科, 主要是为HBV感染的育龄期女性提供孕前咨询、孕期肝功能维护、分娩时MTCT阻断和产后母婴照护等服务。母婴阻断方案是在《慢性乙型肝炎防治指南(2005年版)》推荐的两种免疫阻断方案基础上, 结合孕妇HBV感染状况, 对方案进行了优化和细化。因孕妇HBeAg阳性和HBV DNA高载量是MTCT的主要危险因素^[22], 故方案1中, 对HBeAg阳性或HBV DNA可检测(> 500 IU/ml)的孕妇, 均采用指南推荐的两针HBIG方案, 剂量为200 IU。考虑到HBIG半衰期为17.5~25 d^[23], 观察组将第2针HBIG提前至新生儿出生后15 d注射, 理论上应该可以提供更强的被动免疫保护, 足量的HBIG可充分中和分娩阶段进入新生儿体内的HBV。因第二针HBIG提前注射, 在新生儿满月后注射第1针HepBv时, 体内HBIG和HepBv的结合会减少, 从而最大程度地提高主动免疫的效果。基于同样的思考, 在方案2中, 第1针HepBv推迟至新生儿出生后约24 h注射, 目的是优先保证HBIG充分中和可能进入新生儿体内的HBV。另外, 也细化对新生儿的处置流程, 包括出生后尽早擦净身体污染物, 对注射部位严格消毒, 出生5 min内注射HBIG, 15 min内温水洗浴, 去除体表污染物等。因此, 观察组应用的方案1和方案2不仅考虑孕妇的HBeAg状态和病毒水平, 也考虑新生儿接种流程细节, 是经过反复推敲的个体化阻断方案。应用方案3预防治疗的孕妇中既有CHB患者, 也有妊娠中晚期HBV感染者。

本研究观察组10年资料分析显示, 总体阻断失败率为0.70% (19/2 717); 排除应用NAs抗病毒治疗的孕妇, 总体免疫阻断失败率为0.81% (19/2 345)。19例阻断失败婴儿的母亲均为HBeAg阳性、HBV DNA $> 5 \log_{10}$ IU/ml的孕妇, 其中HBV DNA $> 7 \log_{10}$ IU/ml的孕妇占84.21% (16/19)。在HBeAg阳性孕妇中, 总体阻断失败率为1.21% (19/1 574); 排除NAs治疗的孕妇后, 联合免疫阻断失败率为1.51% (19/1 256); HBV DNA $> 7 \log_{10}$ IU/ml孕妇的免疫阻断失败率为1.69% (16/949)。因此, 观察组的免疫阻断失败率远低于国内外报道的5%以上^[2-3, 20, 24]。本研究结果表明, 通过对目前应用的免疫阻断方案进行优化和细化, 阻断失败率有显著下

降空间。

对照组采用国内指南推荐的联合免疫阻断方案, 具有广泛代表性。对照组阻断失败率为2.02% (53/2 620), 与国内报道数据相比, 阻断失败率虽然也非常低, 但仍然显著高于观察组。在HBeAg阴性孕妇中, 观察组的免疫阻断方案和NAs方案均未发生婴儿感染, 阻断成功率为100%。而对照组中HBeAg阳性和阴性孕妇均有婴儿阻断失败, 以HBeAg阳性孕妇阻断失败率更高(2.87% vs. 1.81%)。对照组的阻断流程类似于观察组方案2, 但不同之处在于: 观察组对孕妇HBV感染状况进行了分层, 处理对象是HBeAg阴性且HBV DNA低于检测下限孕妇的新生儿, 并且对新生儿的处理更为细致, HBIG剂量也有所不同(≥ 100 IU)。从阻断效果看, 观察组699例孕妇应用方案2阻断, 无1例婴儿发生母婴阻断失败。

观察组的个体化免疫阻断方案显示了较好的母婴阻断效果, 与NAs抗病毒治疗亚组比较, 阻断失败率未见统计学差异。分析其原因, 可能是多因素综合作用的结果, 包括对孕妇的传播风险进行分层, HBIG注射时间(5 min内)、剂量和针次, 新生儿分娩后擦除污染物及后续的洗浴, 以及HepBv接种方案(1、2、7或0、1、6方案)等。观察组对HBeAg阳性、HBV DNA可检出的所谓“高风险”孕妇均采用方案1阻断, 即2针HBIG(剂量200 IU)和1、2、7月的HepBv接种。Wei等^[25]研究了不同剂量HBIG对MTCT阻断失败率的影响, 发现对于HBeAg阳性的孕妇, 100 IU和200 IU HBIG的阻断失败率分别为4.3%和5.2%; 对HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ IU/ml的孕妇, 阻断失败率分别为5.5%和6.6%, 差异均无统计学意义。周乙华等^[26]于2018年发表的述评中提到, 100 IU、1针HBIG能够满足新生儿被动免疫的需求。《中国慢性乙型肝炎防治指南》2005版和2010版中均引用了邢玉兰教授团队的研究^[27], 认为2针HBIG, ≥ 100 IU的方案阻断成功率更高。本研究观察组所行方案1正是参考《中国慢性乙型肝炎防治指南》(2005版)^[12]中推荐的2针HBIG方案。国内外联合免疫阻断研究中目前尚未见关于HBIG针次与阻断成功率的较大样本临床研究, 本研究观察组资料分析结果可在此方面为临床诊疗提供进一步参考。另外, 本研究认为HBIG注射时间非常重要, 观察组婴儿于5 min内完成注射, 对照组则于30 min内完成。对照组与国内报道

数据横向比较,失败率也较低,故不排除与HBIG及时注射有关。

近年来对于高载量HBV DNA的孕妇,国内外相关指南推荐应用TDF或者LDT抗病毒治疗,以进一步提高MTCT阻断成功率^[28-30]。本研究中观察组应用方案3进行阻断的孕妇,失败率为0,提示降低孕妇病毒载量有助于提高母婴阻断成功率,与文献报道结果一致^[6,9]。抗病毒治疗方案为高病毒载量孕妇的母婴阻断提供了重要补充,但因其安全性问题,在应用抗病毒治疗时,需取得孕妇和家属的充分知情同意后方可选用。但选择抗病毒治疗时,因考虑到药物可能对胎儿产生的影响,孕妇心理上通常也蒙受一些阴影。本研究观察组通过对联合免疫阻断和抗病毒治疗两个亚组进行分析,发现两组间阻断失败率差异无统计学意义。提示个体化的联合免疫方案对高病毒载量孕妇来说阻断效果较好,因此可为不愿服药、担心服药不安全的孕妇提供一种高效安全的可选方案。

经阴道分娩和剖宫产分娩的母婴阻断失败率差异无统计学意义,与文献报道结果一致^[2,31]。因此,在实施有效免疫防护的基础上,无需考虑采用何种分娩方式来提高阻断成功率。本研究对于喂养方式与MTCT的关系分析表明,观察组婴儿不同喂养方式的母婴阻断失败率无统计学差异,与文献报道亦一致^[32]。对照组中结果提示人工喂养的阻断失败率显著高于母乳喂养,分析发现HBeAg阳性的孕妇更多地选择了人工喂养;这进一步说明喂养方式与母婴阻断失败无关,因为乳汁中含有病毒有可能增加母婴传播的机会,而人工喂养是安全的。

但本研究中对照组资料尚存在一些不足:

①2015年以前的资料难以收集齐全,不能与观察组作同期比较;②孕期HBV DNA检测结果记录不全,也缺乏是否使用过抗病毒药物治疗的资料,故不能针对不同病毒载量阻断效果,只能根据HBeAg状态进行分组分析。但对于未接受抗病毒治疗的患者,HBeAg状态与HBV DNA载量间存在密切关系。故分析HBeAg阳性或阴性孕妇的阻断失败率,在一定程度上也反映了对照组HBV DNA载量与母婴阻断失败率的关系。③根据对本地区HBV感染孕妇的诊治情况分析,对照组中应该存在使用抗病毒药物治疗的孕妇,但由于不能收集到孕妇用药的完整数据,故在数据分析时,阻断措施均按照联合免疫方案对待。如果排除可能应用

NAs治疗的孕妇,对照组的阻断失败率有可能高于2.02%,将会更加突出观察组阻断方案的优势。

综上,本研究基于孕妇HBeAg状态和HBV DNA载量,对HBIG和HepBv联合免疫方案流程进行优化和细化,可将HBsAg阳性孕妇的母婴阻断失败率降到1%以下,将高风险孕妇的阻断失败率降至约1.5%。故与文献报道的联合免疫阻断失败率相比,个体化的联合免疫方案显著提高了母婴阻断成功率。

志谢:对曾经在苏州市第五人民医院工作、为感染产科创建做出杰出工作的谭斌主任医师表示衷心感谢!

参 考 文 献

- [1] Lu Y, Zhu FC, Liu JX, et al. The maternal viral threshold for antiviral prophylaxis of perinatal hepatitis B virus transmission in settings with limited resources: A large prospective cohort study in China[J]. Vaccine, 2017, 35(48 Pt B): 6627-6633.
- [2] Yi P, Chen R, Huang Y, et al. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges[J]. J Clin Virol, 2016, 77: 32-39.
- [3] Peng S, Wan Z, Liu T, et al. Incidence and risk factors of intrauterine transmission among pregnant women with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(1): 51-57.
- [4] Sheng QJ, Wang SJ, Wu YY, et al. Hepatitis B virus serosurvey and awareness of mother-to-child transmission among pregnant women in Shenyang, China: An observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(22): e10931.
- [5] Wu Q, Huang H, Sun X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1170-1176.
- [6] Han GR, Jiang HX, Yue X, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(9): 754-762.
- [7] Liu J, Wang J, Yan T, et al. Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(10): 1170-1177.
- [8] Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 375-386.
- [9] Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 502-507.
- [10] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 773-781. e2.
- [11] Seo KI, Bae SH, Sung PS, et al. Effect of antiviral therapy in reducing perinatal transmission of hepatitis B virus and maternal outcomes after discontinuing them[J]. Clin Mol Hepatol, 2018, 24(4): 374-383.
- [12] 中华医学会肝病学会, 感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [13] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎

- 防治指南(2015更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):1-19.
- [14] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 乙型肝炎母婴阻断临床管理流程[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(7):1214-1217.
- [15] Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study[J]. J Med Virol,2002,67(1):20-26.
- [16] 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.
- [17] Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection[J]. Int J Med Sci,2005,2(1):50-57.
- [18] Xu Y, Liu H, Wang Y, et al. The next step in controlling HBV in China[J]. BMJ,2013,347:f4503.
- [19] 盛秋菊, 丁洋, 李佰君, 等. HBV感染免疫耐受期孕妇应用替比夫定阻断母婴传播有效性及停药安全性的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(4):258-264.
- [20] Wu Q, Huang H, Sun X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2015,13(6):1170-1176.
- [21] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B[J]. N Engl J Med,2018,378(10):911-923.
- [22] Sun Z, Ming L, Zhu X, et al. Prevention and control of hepatitis B in China[J]. J Med Virol,2002,67(3):447-450.
- [23] Scheiermann N, Kuwert EK. Uptake and elimination of hepatitis B immunoglobulin after intramuscular administration[J]. Dtsch Med Wochenschr,1982,107(50):1918-1922.
- [24] Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission[J]. J Pediatric Infect Dis Soc,2014,3(Suppl 1):S7-S12.
- [25] Wei KP, Zhu FC, Liu JX, et al. The efficacy of two different dosages of hepatitis B immunoglobulin combined with hepatitis B vaccine in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A prospective cohort study[J]. Vaccine,2018,36(2):256-263.
- [26] 周乙华, 胡娅莉. 预防乙型肝炎母婴传播的乙肝免疫球蛋白合理剂量: 100 U单次注射[J]. 中华围产医学杂志,2018,21(2):109-111.
- [27] 邢玉兰, 龚晓红, 周绍莲, 等. 阻断围产期母婴传播最佳免疫方案的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,1990,4(4):485-488.
- [28] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2017,67(2):370-398.
- [29] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2016,63(1): 261-283.
- [30] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(6):441-466.
- [31] Chen HL, Cai JY, Song YP, et al. Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis[J]. Midwifery,2019,74:116-125.
- [32] Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications[J]. World J Gastroenterol, 2010,16(40):5042-5046.

(收稿日期: 2020-10-16)

(本文编辑: 孙荣华)

张荣, 唐雍艳, 喻茜, 等. 个体化方案阻断乙型肝炎病毒母婴传播十年数据分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021,15(5):303-310.