

· 临床论著 ·

孕晚期注射乙肝免疫球蛋白对乙型肝炎病毒 母婴传播阻断率影响的探讨

孙玉革 庄辉 韩忠厚 刘平 王秀艳 张立会 赵培利 王玉华 孙谢文 臧凯

【摘要】 目的 探讨孕晚期注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)对乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播阻断率的影响。**方法** 对103例慢性HBV携带孕妇于孕晚期按1:1比例随机分为注射HBIG组和对照组,两组新生儿出生2h内均尽快注射HBIG 200 IU,基因重组酵母乙肝疫苗每次10 μ g,按0、1、6月方案注射。新生儿于7月龄及12月龄时检测外周血HBV标记物。**结果** 孕晚期注射HBIG组51例和对照组52例孕妇所生新生儿共103例,在7月龄、12月龄时均无HBV携带,阻断率均达100%。**结论** 新生儿出生2h内尽快注射HBIG 200 IU,同时按0、1、6月方案规范注射乙肝疫苗,即可获得满意的HBV母婴传播阻断效果;孕晚期注射HBIG对提高HBV母婴传播阻断率无显著意义。

【关键词】 乙肝免疫球蛋白;乙型肝炎病毒;母婴传播

The effect of antepartum injection of hepatitis B immunoglobulin on blocking the mother-to-infant transmission of HBV SUN Yu-ge*, ZHUANG Hui, HAN Zhong-hou, LIU Ping, WANG Xiu-yan, ZHANG Li-hui, ZHAO Pei-li, WANG Yu-hua, SUN Xie-wen, ZANG Kai. *The Hepatology Department of The Third Hospital of Qinhuangdao, Hebei 066001, China

Corresponding author: HAN Zhong-hou, Email: Hanzh0338@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of antepartum injection of hepatitis B immunoglobulin on blocking the mother-to-infant transmission of HBV. **Methods** One hundred and three pregnant women of chronic hepatitis B virus carrier were randomly divided into two groups: HBIG injection group and control group. All newborns were injected HBIG 200 IU within two hours after birth and hepatitis B vaccine 10 μ g each time immediately, one month and six months after birth. HBV markers were detected when they were 7 and 12 months old. **Results** All 103 newborns were not HBV carrier when they were 7 and 12 months old, the blocking rate is 100%. **Conclusions** The effect of blocking mother-to-infant HBV transmission is satisfied by injecting newborns with HBIG 200 IU within two hours after birth and

基金项目:河北省科技厅资助项目(06276102D-11)

作者单位:066001 秦皇岛,秦皇岛市第三医院肝病中心(孙玉革、韩忠厚、刘平、张立会、赵培利、王玉华、孙谢文);北京大学医学部微生物学系实验室(庄辉);秦皇岛市妇幼保健院(王秀艳、臧凯)

通讯作者:韩忠厚 Email:Hanzh0338@sina.com

hepatitis B vaccine 10 μg each time immediately, one month and six months after birth. Antepartum injection of HBIG couldn't improve the blocking rate of mother-to-infant HBV transmission.

【Key words】 Hepatitis B immunoglobulin; Hepatitis B virus; Mother-to-infant block

母婴传播是世界上某些国家和地区乙型肝炎病毒(HBV)最重要的传播途径。对慢性携带 HBV 孕妇所生的新生儿出生时尽快注射乙肝免疫球蛋白(HBIG),并同时注射乙肝疫苗是国内外公认的阻断 HBV 母婴传播的有效方法。自 1995 年以来,我国有多篇报道^[1-10],认为在孕晚期给孕妇注射 3 针 HBIG 可降低 HBV DNA 载量,并可使新生儿获得来自母体的抗-HBs,从而提高阻断 HBV 母婴传播的效果。因此,近年来,我国一些地区,于孕晚期给孕妇注射 HBIG 已成为阻断 HBV 母婴传播的常规方法之一。为验证该法是否有效,我们曾对孕晚期注射 HBIG 的孕妇注射前后血清中 HBV DNA 载量以及其新生儿出生时是否有来自母体的抗-HBs 进行了研究^[11],结果表明孕妇于注射 HBIG 200 IU 后,其血清中 HBV DNA 水平并未下降,与注射前无明显差异;新生儿出生时也未检测到抗-HBs。为进一步验证该法的有效性,我们于 2004 年~2005 年将 103 名慢性携带 HBV 孕妇,随机分为两组,一组于孕晚期注射 HBIG,另一组未注射;两组新生儿出生 2 h 内均尽快注射 HBIG 200 IU,基因重组酵母乙肝疫苗每次 10 μg ,按 0、1、6 月方案注射。于 7~12 个月龄时检测两组婴儿的 HBV 感染情况。现将结果报告如下。

资料与方法

一、研究对象

选择 2004 年 3 月至 2005 年 8 月在秦皇岛市第三医院就诊,同时依从性好的 103 例慢性携带 HBV 的孕妇为研究对象。所有孕妇均为 HBsAg 阳性,HBV DNA $>1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml,年龄在 21~39 岁。丈夫中有 7 例 HBsAg 阳性,其中 6 例为 HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 同时阳性且 HBV DNA $>1.0 \times 10^5$ 拷贝/ml。诊断符合中国《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[12]。

二、研究方法

1. 分组及治疗:103 例孕妇按 1:1 比例随机分为孕期 HBIG 注射组和未注射的对照组。注射组 51 例孕妇在孕期 28、32 和 36 周时,均肌内注射 HBIG 200 IU;对照组 52 例未注射 HBIG。两组孕妇所生新生儿出生 2 h 内尽快肌内注射 HBIG 200 IU 和重组酵母乙肝疫苗 10 μg ,按 0、1、6 月程序注射。新生儿分别于 7、12 月龄时取静脉血检测 5 项 HBV 血清学标志及 HBV DNA。HBIG 为上海生物制品研究所生产(商品名:上生甘迪),200 IU/支;重组酵母乙肝疫苗为北京生物制品研究所生产,5 μg /支。

2. 试剂及方法:应用 HBV 核酸扩增荧光定量试剂盒检测 HBV DNA,试剂盒

由中山大学达安基因股份有限公司生产,严格按说明书操作和判断结果。应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc,试剂盒购自上海实业科华生物技术有限公司,严格按说明书操作和判断结果。

3. 统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理。

结 果

一、HBIG 注射组与对照组孕妇 HBV 感染情况及分娩和哺乳方式

HBIG 注射组 HBeAg 阳性率为 45.10%,对照组为 42.31%;HBIG 注射组 HBV DNA 为 $(5.699 \pm 1.706) \log_{10}$ 拷贝/ml,对照组为 $(5.411 \pm 1.383) \log_{10}$ 拷贝/ml(见表 1)。

二、HBIG 注射组与对照组孕妇所生孩子 HBV 感染情况

7 月龄时检测注射组 46 例,对照组 42 例。12 月龄时检测治疗组 5 例,对照组 10 例。两组新生儿 7 月龄及 12 月龄时均未检测出 HBsAg 或 HBV DNA 阳性,母婴阻断率为 100%(见表 2)。

表 1 HBIG 注射组与对照组孕妇 HBV 感染情况及分娩和哺乳方式比较

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$) (岁)	HBeAg 阳性率 (%)	HBV DNA($\bar{x} \pm s$) (\log_{10} 拷贝/ml)	分娩方式(例)		喂养方式(例)	
					阴道分娩	剖宫产	母乳喂养	人工喂养
HBIG 组	51	27.32 \pm 3.22	23/51(45.10)	5.70 \pm 1.71	29	22	34	17
对照组	52	27.11 \pm 4.30	22/52(42.31)	5.41 \pm 1.38	23	29	45	7

表 2 HBIG 注射组与对照组孕妇所生孩子 HBV 感染情况(例)

组别	例数	HBsAg 阳性		HBV DNA 阳性		抗-HBc 阳性		抗-HBs 阳性	
		7 个月龄	12 个月龄	7 个月龄	12 个月龄	7 个月龄	12 个月龄	7 个月龄	12 个月龄
HBIG 组	51	0	0	0	0	0	0	0	0
对照组	52	0	0	0	0	0	0	0	0

讨 论

美国 and 欧洲肝病学会发布的慢性乙型肝炎防治指南或共识^[13,15] 中建议:为预防乙型病毒性肝炎复发,对肝移植患者在手术中应静脉内注射 HBIG 10 000 IU(远远高于目前国内给孕妇的注射的 HBIG 剂量),而且在手术后 1~7 d,每日还需静脉注射 HBIG 10 000 IU,然后每月静脉注射 HBIG 10 000 IU,共 6 个月,此后,每 2 周静脉注射 HBIG 1000 IU,共 18 个月,使血中抗-HBs 水平维持在 100~500 IU/L 以上^[13,15]。亚太肝病学会发布的“慢性乙型肝炎处理共识”中建议:于肝移植术前 1~3 个月开始服用拉米夫定,每日 100 mg 口服,术中无肝期加用 HBIG,术后长期使用拉米夫定和小剂量 HBIG(第 1 周每日 800 IU,以后每周 800 IU),并根据抗-HBs 水平调整 HBIG 剂量和用药间隔,一般抗-HBs 谷值浓度至少大于 100~150 IU/L,术后半年内最好大于 500 IU/L^[15]。即使这样,仍有部分肝移植患者发生乙型病毒性肝炎复发。孕妇的肝脏并未切除,HBV 仍在其肝脏内大量复制,而注射的 HBIG 剂量大大低于肝移植患者,因此,从理论上也难以解释其有

效性。

有研究结果证实^[11]:给孕妇注射 3 针 200 IU HBIG 未能降低母亲血中 HBV DNA 水平,也未能使新生儿获得抗-HBs。本研究结果进一步证实:新生儿出生 2 h 内尽快注射 200 IU HBIG,同时按 0、1、6 月方案规范注射乙肝疫苗,即可获得满意的 HBV 母婴阻断效果;于孕晚期给孕妇注射 HBIG 并不能明显提高 HBV 母婴传播阻断率。

参 考 文 献

- 1 朱启镛,吕晴,顾新焕,等. 阻断乙型肝炎病毒宫内传播的初步研究. 中华儿科杂志, 1995,33:93-95.
- 2 Zhu QR, Lu Q, Gu XH, et al. A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus. Chin Med J,1997,110:145-147.
- 3 Yue YE, Yang XJ, Zhang SL, et al. Prevention of intrauterine infection by hepatitis B virus with hepatitis B immune globulin: efficacy and mechanism. Chin Med J,1997,112:37-39.
- 4 Li XM, Yang YB, Hou HY, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission;a clinical study. World J Gastroenterol,2003, 9:1501-1503.
- 5 Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. World J Gastroenterol,2004, 10:3215-3217.
- 6 Zhu QR, Yu G, Yu H, et al. A randomized control trial on interruption of HBV transmission in uterus. Chin Med J,2003,116: 685-687.
- 7 张树林,杨晓菊,岳亚飞. HBIG 阻断 HBV 宫内感染作用和机理. 中华实验和临床病毒学杂志,1997,11(增刊):11-14.
- 8 李小毛,施敏凤,杨越波,等. 孕妇注射乙肝免疫球蛋白阻断 HBV 宫内传播的研究. 中国优生与遗传杂志,2002,10:63-67.
- 9 岳亚飞,杨晓菊,张树林,等. 乙肝表面抗原阳性孕妇肌注乙肝免疫球蛋白被动免疫阻断 HBV 母婴垂直传播作用机理的研究. 中国实用妇科与产科杂志,1999,15:574-575.
- 10 朱启镛,俞惠,陈慧,等. 产前和产后联合阻断 HBsAg、HBeAg 阳性孕妇母婴传播的研究. 中华传染病杂志,2004,22: 160-163.
- 11 韩忠厚,钟连华,王佳,等. 妊娠晚期孕妇注射乙型肝炎免疫球蛋白对其血清 HBV DNA 及新生儿抗-HBs 的影响. 中华内科杂志,2007,46:376-378.
- 12 中华医学会肝病学会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- 13 Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. Gastroenterology,2001,120: 1828-1853.
- 14 De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL international consensus conference on hepatitis B. J Hepatol,2003,39 (Suppl):S3-S25.
- 15 Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. Liver Int,2005, 25:472-489.

(收稿日期:2007-06-31)

(本文编辑:刘景院)