

· 综述 ·

HBV宫内感染母婴阻断的临床进展

唐中权 郭艳

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高发区,母婴传播是HBV感染的主要途径,也是普通人群HBV慢性携带者(chronic hepatitis B virus carriers, CsC)的重要原因^[1]。尽管国内普遍开展了HBV母婴阻断技术,但目前仍有10%~30%乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性孕妇所产的新生儿未能幸免HBV感染而成为CsC^[2-3],故此,阻断HBV宫内感染已成为降低我国HBV感染的重要手段,现结合近年来的研究文献,综述如下。

一、HBV宫内感染与高病毒载量

HBV母婴传播途径包括宫内感染、产时感染和产后感染。产时、产后感染通过乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和乙肝疫苗(hepatitis B vaccine, HBVac)可获得良好的免疫阻断^[2-3],而宫内感染目前尚缺乏确切的阻断措施,为我国目前HBV感染母婴传播的最主要途径^[3-4]。研究显示,HBV经胎盘宫内感染主要发生在妊娠晚期,其感染率与母亲血清HBV DNA载量呈正相关。资料显示,乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阳性的孕妇,在妊娠期无任何干预的情况下,HBV感染母婴传播率为80.0%~85.0%^[5]。文献报道当孕妇血清HBV DNA $> 8 \log_{10}$ 拷贝/ml时,即使采用HBIG的母婴阻断,其宫内感染率仍高达43.0%;若孕妇HBV DNA $< 6 \log_{10}$ 拷贝/ml时,HBV母婴传播的危险将减少30.0%^[6]。其机制为高HBV DNA载量易导致胎盘发育不良,使胎盘滋养细胞失去了屏障保护作用,出现了HBV经胎盘的血液性和细胞源性的宫内感染^[4,7]。故此,降低HBV DNA载量是恢复胎盘屏障、减少HBV母婴宫内传播的关键。

二、HBV宫内感染阻断

降低HBV宫内感染的措施,目前包括HBIG和核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NUCs]抗HBV治疗。

1. HBIG宫内阻断:传统HBIG母婴阻断(妊娠28周给予HBIG 200 IU肌肉注射,每4周1次,共3次),在降低HBV母婴传播率方面发挥了一定作用,但对高HBV DNA载量的孕妇,仍存在较高的阻断失败率。刘式景等^[8]对传统HBIG阻断的HBeAg阳性孕妇所生产的新生儿随访至12个月龄,阻断失败率为17.5%。杜普等^[9]应用传统HBIG阻断法对106

例HBV DNA阳性的孕妇进行了分组研究,结果宫内感染发生率为28.0%。针对HBeAg、HBV DNA阳性的孕妇,最近研究主张于妊娠20周开始给予HBIG^[4,10]。韩国荣等^[4]研究显示,妊娠20周给予HBIG 200 IU,每4周1次肌肉注射,可使HBV母婴阻断成功率达到96.5%。陈丽萍等^[10]研究也证实,妊娠20周给予HBIG,可显著降低HBV宫内感染率。此外,林平等^[11]对137例HBsAg、HBeAg双阳性的孕妇,于妊娠16周、20周和28周分别给予HBIG 200 IU,结果显示3组患者HBV的宫内感染率为5.6%、5.3%和19.4%,妊娠16周组与20周组比较,差异无统计学意义,而孕16周组和20周组与28周组比较,其差异具有统计学意义,其结论是对于HBsAg、HBeAg双阳性的孕妇,妊娠20周给予HBIG是阻断HBV宫内感染的较适宜方法。其机制是妊娠20周胎盘滋养细胞具有转运IgG的能力,同时早期应用HBIG,除直接中和孕妇体内的HBV颗粒外,通过刺激母体的免疫系统,提高孕妇的细胞免疫功能而降低HBV DNA载量^[12],恢复胎盘屏障功能,从而减少了HBV的宫内感染。

2. NUCs宫内阻断:孕妇血清HBV DNA载量是母婴传播的主要因素,有效的抗HBV治疗可显著降低HBV母婴传播的发生率^[1,13]。拉米夫定(lamivudine, LAM)是首个上市的NUCs,李凡文等^[14-15]学者相继开展了妊娠中期的LAM抗HBV治疗,但其安全性受到了国内学者的质疑^[16-17]。替比夫定(telbivudine, LdT)是一种新型的 β 左旋胸腺嘧啶类似物,于2007年4月在我国上市,通过竞争DNA聚合酶的天然底物,对HBV DNA的双链复制均具有强大的抑制作用^[18],已被美国食品和药物管理局(FDA)列为妊娠B类药物。研究显示,LdT无遗传毒性、致癌性和生殖毒性,胎儿暴露于LdT中也是安全的^[19-20],目前已成为HBV母婴阻断首选的NUCs。临床上,曾艳梅等^[3]对48例HBeAg阳性、HBV DNA $\geq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml孕妇的分组研究显示,于妊娠28周应用LdT 600 mg/d,两组宫内感染发生率分别为9.1%和38.5%,差异具有统计学意义,且对母婴无任何不良反应。张彦芳等^[2]选择HBeAg阳性,HBV DNA $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml的120例孕妇,应用LdT进行分组对照研究,结果两组孕妇所生婴儿在12月龄时,HBV母婴传播阻断率分别为98.3%和81.7%($P < 0.01$)。同时刘敏等^[21]对HBeAg阳性、HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ 拷贝/ml的5例孕妇,于妊娠28周给予LdT 600 mg/d,至分娩后4周停药,结果5例全部阻断成功,未出现影响母婴健康的不

三、小结与展望

高HBV DNA载量是HBV感染母婴阻断失败的重要因素^[13],

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.03.034

基金项目:呼和浩特市科技局资助项目(No. 20050607)

作者单位:010031 呼和浩特市 内蒙古呼和浩特市第二医院肝病诊疗中心

通讯作者:唐中权, Email: tzq3ts@163.com

降低HBV DNA载量已成为减少宫内感染、降低HBV母婴传播的最主要手段。随着研究的深入和有效药物的成功应用,相信不久的将来,我国HBV感染的母婴传播将得到进一步控制。

参 考 文 献

- 1 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识. 中华实验与临床感染病杂志:电子版, 2010,4(1):92-101.
- 2 张彦芳, 胡玉红. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性. 药物不良反应杂志, 2010,12(3):157-159.
- 3 曾艳梅, 张思泉, 娄国强, 等. 替比夫定阻断乙肝病毒宫内感染的临床研究. 中国临床药理学与治疗学, 2010,15(4):443-445.
- 4 韩国荣, 赵伟, 余敏敏, 等. 乙型肝炎病毒母婴传播不同阻断方法的比较. 中华妇产科杂志, 2006,41(12):837-838.
- 5 越波, 李小毛, 侯红瑛, 等. 母体HBV传染性宫内感染探讨. 中国优生与遗传杂志, 2004,12(2):52-53.
- 6 Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007,44 (1):92-98.
- 7 高禄化, 聂青和, 王媛媛, 等. CLEC4L介导丙型肝炎病毒感染人胎盘滋养层细胞的作用机制. 临床肝胆病杂志, 2012,28(12):941-944.
- 8 刘式景, 王璇, 李晓燕, 等. 穴位注射乙型肝炎免疫球蛋白阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床研究. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(1):47-48.
- 9 杜普, 马淑芳, 王慧勇. 强化免疫在HBV DNA阳性母婴阻断中的应用观察. 内蒙古医学杂志, 2008,40(11):1305-1307.
- 10 陈丽萍, 宋力. 强化免疫阻断乙肝病毒母婴传播的应用研究. 内蒙古医学杂志, 2009,41(12):1305-1308.
- 11 林平, 王福彦, 边保华, 等. 不同方法注射乙肝免疫球蛋白阻断HBsAg、HBeAg双阳性孕妇母婴传播的研究. 中国优生与遗传杂志, 2007,15(9):62-63.
- 12 唐中权. 乙肝病毒母婴阻断的临床研究现状. 实用肝脏病杂志, 2009,12(1):68-69.
- 13 方芳, 易为, 张丽菊, 等. HBV垂直传播儿童免疫失败影响因素分析. 中华实验与临床感染病杂志:电子版, 2012,6(4):292-295.
- 14 李凡文, 姜瑞, 卫峥, 等. 拉米夫定阻断慢性HBV感染孕妇母婴传播的临床效果和安全性. 肝脏, 2006,11(2):106-107.
- 15 Li XM, Yang YB, Hou HY, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. World J Gastroenterol, 2003,9(7):1501-1503.
- 16 缪晓辉. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗方面值得探讨的一些问题. 肝脏, 2006,11(4):230-231.
- 17 陈成伟, 程明亮. 解读美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程的体会. 肝脏, 2006,11(6):433-435.
- 18 Buti M, Esteban R. Drugs in development for hepatitis B. Drugs, 2005,65(11):1451-1460.
- 19 Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China- declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. Vaccine, 2009,27(47):6550-6557.
- 20 万谟彬. 重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2008,2(3): 127-130.
- 21 刘敏, 李丽, 王玲, 等. 替比夫定阻断5例乙型肝炎病毒感染妊娠妇女母婴HBV垂直传播疗效和安全性的初步观察. 药物不良反应杂志, 2008,10(1):19-21.

(收稿日期: 2012-09-20)

(本文编辑: 孙荣华)

唐中权, 郭艳. HBV宫内感染母婴阻断的临床进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (3): 461-462.