

# 不同方案乙肝免疫球蛋白阻断血清乙肝病毒表面抗原、 乙肝病毒阳性孕妇宫内传播的研究

石紫云\*, 王亚琴

(陕西省人民医院产科, 西安 710068)

**[摘要]** **目的:**探讨采用不同方案孕期使用乙肝免疫球蛋白(HBIG)阻断乙肝病毒宫内传播的效果,以便选择有效且经济的阻断方案。**方法:**选择血清乙肝病毒表面抗原(HBsAg),乙肝病毒(HBV-DNA)阳性孕妇 132 例,随机分为 A 组 27 例于孕 20,24,28,32,36,38 周分别肌肉注射 HBIG 200 U;B 组 38 例于孕 28,32,36 周分别肌肉注射 HBIG 400 U;C 组 45 例于孕 28,32,36 周分别肌肉注射 HBIG 200 U;对照组 22 例孕期不进行干预。所有 132 例新生儿进行 HBIG 和 HBVac 的联合免疫。观察 7 月龄时,婴儿的血清 HBV-M 和 HBV-DNA,比较各组宫内感染率。**结果:**A 组 2 例发生宫内感染,宫内感染率 7.4%;B 组 3 例发生宫内感染,宫内感染率 7.9%;C 组 5 例发生宫内感染,宫内感染率 11.1%。对照组 8 例发生宫内感染,宫内感染率 36.4%。A,B,C 3 组宫内感染率分别与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3 组间两两比较,差异无统计学意义。**结论:**孕期使用 HBIG 阻断 HBV 宫内感染安全有效,在血清 HBsAg,HBV-DNA 阳性孕妇群中,选择孕晚期每月注射 200 IU 可达到与同等剂量分 6 次注射和高剂量分 3 次注射相同的效果。从而推断,低剂量分 3 次注射有效且最经济。

**[关键词]** 乙型肝炎;免疫球蛋白;不同方案;宫内传播

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0255-03

## Contrast Study on Effect of Hepatitis B Immunity Globulin with Different Injection Methods to Interrupt Intrauterine Transmission from Mothers with Positive HBsAg and HBV-DNA Serum to Infants

SHI Zi-yun\*, WANG Ya-qin

(Department of Obstetrics of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of Hepatitis B immunityglobulin (HBIG) with different injection methods to interrupt inner-uterus transmission from mothers with positive epatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis B Virus-DNA (HBV-DNA) serum to infants for the selection of the most effective and cheapest project. **Method:** One hundred and thirty-two pregnant women with positive HBsAg and HBV-DNA serum were randomly divided into four groups. 200 U HBIG was intramuscularly injected to 27 women of group A at 20, 24, 28, 32, 36, 38 gestational weeks. 400 U HBIG was intramuscularly injected to 38 women of group B at 28, 32, 36 gestational weeks. 200 U HBIG was intramusculalaly rinjected to 45 women of group C at 28, 32, 36 gestational weeks. There was no intervention in 22 women of control group. HBIG and HBVac were used to all the 132 newborns. Serum HBV-M and HBV-DNA of those infants were tested at 7 month of birth. **Result:** Intrauterine transmission rate of group A, B, C and control group was 7.4%, 7.9%, 11.1%, 36.4%, separately. A significant difference was found between group A and control group, group B and control group, group C and control group ( $P < 0.05$ ). No significant difference was found among the interventional groups. **Conclusion:** It is effective and safe to use HBIG during pregnant. We can concluded that the method with 200 U injection 3 times

**[收稿日期]** 20111102(013)

**[第一作者]** 陕西省科学技术研究发展计划社发公关项目(2009K18-01)

**[通讯作者]** \* 石紫云, 硕士, 主治医师, 从事围产医学-乙肝母婴阻断研究, Tel:13572880969, E-mail:shiziyun@163.com

can achieve the same effect with the other two methods (400 U 3 times, 200 U 6 times). Obviously, it can be the cheapest project.

**[Key words]** hepatitis B virus; hepatitis B immunoglobulin; different method; intrauterine transmission

我国是乙型肝炎病毒感染的高发区,人群中乙型肝炎病毒表面抗原(epatitis B surface antigen, HBsAg)阳性率高达 10%。近年来,乙肝疫苗纳入儿童计划免疫取得了良好的效果,但出生后对新生儿施行乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合免疫对已发生的宫内感染不能预防。随着孕妇血清乙肝病毒(HBV-DNA)含量的增加,胎儿发生宫内传播的危险性增高<sup>[1-3]</sup>。阻断血清 HBV-DNA 阳性孕妇的宫内传播,是进一步减少乙肝慢性携带人群,提高人口素质的重要环节。

笔者选择于 2007 年 3 月到 2011 年 3 月在本院产前检查血清 HBsAg, HBV-DNA 阳性且肝功能正常的孕妇 132 例,以不同的方案注射乙肝免疫球蛋白(HBIG),检测新生儿及 7 月龄儿的 HBV-M 及 HBV-DNA,旨在建立针对 HBsAg, HBV-DNA 阳性孕妇有效且经济的宫内传播阻断方案。

### 1 研究对象与方法

选择孕 20 周前,第 1 次产前检查时 ELISA 检测 HBsAg 阳性,免疫荧光 PCR 检测血清 HBVDNA 阳性( $>10^3$  copies·mL<sup>-1</sup>)的孕妇 132 例,无先兆流产、先兆早产、早产、过期产、前置胎盘、胎盘早剥、妊娠期高血压疾病等妊娠并发症及其他严重内外科合并症,肝肾功能异常。甲、丙、丁、戊肝炎系列检查阴性,孕期未使用其他药物。将入选孕妇随机分组,使用不同的方案进行 HBIG 肌肉注射。

A 组孕妇 27 例于孕 20, 24, 28, 32, 36, 38 周分别肌肉注射 HBIG 200 IU; B 组孕妇 38 例于孕 28, 32, 36 周分别肌肉注射 HBIG 400 IU; C 组孕妇 45 例于孕 28, 32, 36 周分别肌肉注射 HBIG 200 IU (HBIG, 山东泰邦生物制品有限公司); 对照组孕妇 22 例在孕期不进行 HBIG 干预。各组孕妇年龄、孕产次、孕周、分娩方式比较无明显差异。

所有 132 例新生儿,于生后 24 h 内于右侧三角肌注射酵母菌基因重组 HBVac 5 μg,臀大肌注射 HBIG 200 U, 14 d 三角肌注射 HBIG 200 U, 1, 6 月三角肌注射 HBVac 5 μg。随诊至 7 月龄。

检测新生儿脐血和 7 月龄时静脉血, ELISA 法检测 HBV-M (检测试剂盒为厦门新创科技有限公司), 免疫荧光 PCR 检测 HBV-DNA (中山大学达安基因股份有限公司)。宫内感染诊断标准: 新生儿

出生至 7 月龄时血清 HBsAg 和/或 HBV-DNA 持续阳性。

统计学分析采用美国 SPSS 13.0 统计软件, 两组之间率的比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为显著性标准。

### 2 结果

**2.1** 各组 HBeAg 阳性率及 HBV-DNA 滴度检测 孕妇 HBeAg 阳性率分别为 A 组 29.63% (8/27), B 组 36.84% (14/38), C 组 33.33% (15/45), 对照组 36.36% (8/22)。经  $\chi^2$  检验, 各组间差异无显著性, 具有可比性。各组 HBV-DNA 滴度经 ANOVA 检验及两组间 *t* 检验, 无统计学差异。

**2.2** 新生儿宫内感染率 各组新生儿 7 月龄时, 血清 HBsAg 和/或 HBV-DNA 仍检测为阳性病例为: A 组 2 例发生宫内感染, 宫内感染率 7.4%; B 组 3 例发生宫内感染, 宫内感染率 7.9%; C 组 5 例发生宫内感染, 宫内感染率 11.1%。对照组 8 例发生宫内感染, 宫内感染率 36.4%。A, B, C 3 组宫内感染率分别与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 3 组间两两比较, 差异无统计学意义。

**2.3** 抗-HBs 检出率 7 月龄时, 检测婴幼儿血清抗-HBs 阳性率, 各组抗-HBs 阳性例数分别为 22, 32, 36, 12; 各组免疫应答率分别为 81.5%, 84.2%, 80.0%, 54.5%。A, B, C 3 组分别与对照组比较  $P < 0.05$ , 有统计学差异。3 组间两两比较, 无统计学差异。

### 3 讨论

**3.1** 孕妇血清 HBV-DNA 阳性是宫内感染的高危因素 国内已有多个学者研究发现, 随着孕妇血清 HBV-DNA 含量的增加, 胎儿发生宫内 HBV 感染的危险性增高<sup>[1-2]</sup>, 新生儿脐带血的 HBV-DNA 阳性率明显增加。HBV-DNA 高载量 ( $\geq 10^6$ ) 孕妇所分娩婴儿随访至 1 月龄时, HBV-DNA 和/或 H BsAg 持续阳性率达 17.04%<sup>[2]</sup>。在孕妇血清 HBV-DNA 浓度  $< 10^5$  时, 新生儿脐带血的 HBV-DNA 阳性率很低甚至接近为 0<sup>[3]</sup>。因此笔者选择了血清 HBsAg, HBV-DNA 阳性孕妇作为笔者的观察对象, 发现在没有孕期干预的对照组, 新生儿在随诊到 7 月龄时, 宫内感染率高达 36.4%。考虑笔者选择的孕妇都是血清 HBV-DNA 阳性, 病毒载量较高, 因此显示了

比以往研究更高的宫内感染率<sup>[4]</sup>。因样本含量仍较小,未能按照孕妇血清 HBV-DNA 含量分组分析宫内感染率,在后续工作中会进一步完善这方面的数据。

### 3.2 使用 HBIG 的不同孕期阻断方法的效果比较

HBV 经胎盘感染胎儿的时间主要发生在孕晚期,但不仅限于妊娠最后 3 个月。孕 20 周后胎盘具有主动转运 IgG 型抗体给胎儿的功能,肌肉注射 HBIG 后,抗 HBs 可经过胎盘运输给胎儿,使其在宫内即获得被动免疫保护,预防 HBV 宫内感染。从孕 20 周起,每月注射 HBIG 200 U,可达到更高的新生儿保护率,这方面国内已有报道<sup>[5]</sup>。笔者的研究结果显示孕 20 周开始注射 HBIG 与孕 28 周开始注射 HBIG 的宫内感染率无统计学差异,考虑系 HBV 的宫内感染多发生于孕晚期的原因。会在扩大样本量后继续关注。

孕妇血清 HBeAg 阳性是宫内感染的高危因素。妊娠晚期子宫敏感性增强,先兆早产概率增多,使用较大剂量的 HBIG 可取得很好疗效,且未发现不良反应。何素琼<sup>[4]</sup>给血清 HBsAg、HBeAg 双阳性孕妇于 28,32,36 周分别注射 HBIG 400 U,血清 HBsAg 单阳性孕妇分别注射 200 U,明显降低新生儿宫内感染率。本研究给血清 HBV-DNA 阳性的孕妇于 28,32,36 周分别注射 HBIG 400 U,亦取得了满意的效果,但与注射 200 U 组的宫内感染率比较无统计学差异。笔者会在以后的观察中对血清 HBeAg 阳性的孕妇进行分层分析,以更好地评价这种方法。

**3.3 血清 HBsAg, HBV-DNA 阳性孕妇新生儿的免疫应答** 宫内感染是免疫阻断失败的重要因素。胡美霞等<sup>[6]</sup>给乙肝病毒携带孕妇的新生儿行 HBIG 和 HBV<sub>1</sub>联合免疫,12~15 月龄时观察到的抗 HBs 阳性率在母亲 HBsAg 单阳性组和 HBsAg, HBeAg 双阳性组分别为 35.22%, 17.28%。在给母亲注射不同方案的 HBIG 后,各组在 7 月龄时的免疫应答效果均明显好于对照组,提示孕期注射 HBIG 可提高婴幼儿对 HBV<sub>1</sub>的反应。

使用 HBIG 时间长、剂量大,可能对孕妇造成较大的心理负担和经济负担。为此,本研究对不同的 HBIG 使用方法进行比较,发现在使用较大剂量的 HBIG,即总量为 1 200 U 时,无论是从 20 周起多次少量使用,还是从 28 周起分 3 次每次使用 400 U,均取得了很好的阻断效果,且两者比较无统计学差异。自 28 周起分 3 次每次使用 200 U 的 HBIG,宫内感染率高于前两种方法,但经统计学分析分别与前两组比较,差异不显著。以上 3 种方法与对照组比较,宫内感染率均大大降低,差异显著。由此,笔者认为,孕期使用 HBIG 阻断 HBV 宫内感染安全有效,且能提高婴幼儿对 HBV<sub>1</sub>的免疫应答。在血清 HBsAg, HBV-DNA 阳性孕妇群中,选择孕晚期每月注射 200 U 可达到与同等剂量分 6 次注射(孕 20, 24, 28, 32, 36, 38 周各肌肉注射 HBIG 200 U)和高剂量分 3 次注射(孕 28, 32, 36 周各肌肉注射 HBIG 400 U)相同的效果。

### [参考文献]

- [1] 尹玉竹, 谌小卫, 李小毛, 等. HBV 宫内感染的危险因素及与 HBV-DNA 的关系[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(10): 1452.
- [2] 孙待飞, 陈卫群. 孕晚期 HBIG 阻断 HBV 宫内感染失败的相关因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(14): 1923.
- [3] 孔祥永, 郭杰, 王自珍, 等. 乙型肝炎病毒宫内传播筛查方法的临床探讨[J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(4): 206.
- [4] 何素琼. 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[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(4): 442.
- [5] 王福彦, 林平, 边保华, 等. 乙肝免疫球蛋白预防乙肝母婴垂直传播随机双盲对照研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(4): 65.
- [6] 胡美霞, 王小兰, 胡芸. 阻断乙肝病毒母婴传播的临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(11): 81.

[责任编辑 邹晓翠]