

防治指南

乙型肝炎母婴阻断临床管理流程

中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会

关键词: 肝炎, 乙型; 母婴传播; 临床管理; 共识

中图分类号: R512.62

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2017)07-1214-04

Management algorithm for interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B

Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Key words: hepatitis B; mother-to-child transmission; clinical management; consensus

母婴传播是 HBV 的重要传播途径, 加强慢性 HBV 感染孕妇及其所分娩婴儿的规范化管理是切断母婴传播的有效途径, 为规范我国 HBV 母婴阻断临床管理, 我们组织感染病学、肝病学、免疫学与产科学专家参照国内外公认乙型肝炎防治指南^[1-5]和最新研究成果^[6-8]形成《乙型肝炎母婴阻断临床管理流程》, 包括从初次产检的筛查到婴儿乙型肝炎免疫接种效果的评价, 共 10 个连续的环节。

1 筛查

所有在门诊初次产检的孕妇, 按要求筛查乙型肝炎、梅毒和艾滋病^[9], 其中 HBV 血清标志物包括 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc; 若 HBsAg 阴性, 提供检测结果咨询, 并指导常规孕期保健; 若 HBsAg 阳性, 需继续评估乙型肝炎相关病情。

2 评估

对于 HBsAg 阳性的孕妇, 需进一步检测 HBV DNA 水平、肝功能生化指标和上腹部超声。(1) 若 HBV DNA 阳性, 排除其他相关因素后, 出现 ALT 显著异常, $\geq 5 \times$ 正常值上限 (ULN), 或诊断为肝硬化者, 在充分沟通和知情同意的情况下, 经感染科医生或肝病科医生评估后, 建议给予替诺福韦酯 (TDF) 或替比夫定 (LdT) 进行抗病毒治疗;(2) 若 HBV DNA 阳性, ALT 在 $\geq 2 \times$ ULN ~ $< 5 \times$ ULN 时可继续观察, 如果观察期间 ALT $\geq 5 \times$ ULN, 则按 2(1) 处理; 如果 ALT $<$

$2 \times$ ULN, 则按 2(3) 处理; 如果随访至妊娠 24 周 ALT 仍在 $\geq 2 \times$ ULN ~ $< 5 \times$ ULN, 在充分沟通和知情同意的情况下, 给予 TDF 或 LdT 进行抗病毒治疗;(3) 若 HBV DNA 阳性, ALT 正常或仅轻度异常 (ALT $< 2 \times$ ULN)、无肝硬化表现, 建议暂不处理, 继续随访观察。在随访期间, 如果出现 ALT 持续升高 (ALT $\geq 2 \times$ ULN), 则根据 ALT 水平按 2(1) 或 2(2) 处理, 注意加查 TBil 和 PTA。

3 妊娠期管理^[1]

肝功能正常或轻度异常的未服用抗病毒药物的孕妇, 在妊娠中期检测 HBV DNA 水平 (推荐用高灵敏试剂检测), 根据 HBV DNA 水平, 决定是否需要抗病毒治疗, 以阻断母婴传播。(1) 若孕妇 HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml, 在充分沟通和知情同意的情况下, 可于妊娠 24 ~ 28 周给予 TDF 或 LdT 进行抗病毒治疗。分娩前应复查 HBV DNA, 以了解抗病毒治疗效果及母婴传播的风险;(2) 若孕妇 HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml, 则不予干预, 继续观察。

4 分娩管理

(1) 分娩方式: 分娩方式与母婴传播风险没有确切关系^[10-11], 根据产科指征决定分娩方式;(2) 新生儿处理: 新生儿出生后立即移至复苏台, 离开母血污染的环境; 彻底清除体表的血液、黏液和羊水; 处理脐带前, 需再次清理、擦净脐带表面血液等污染物, 按操作规程安全断脐。

5 停药时机

以阻断母婴传播为目的而服用抗病毒药物的孕

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.07.003

收稿日期: 2017-06-08; 修回日期: 2017-06-08。

通信作者: 侯金林, 电子信箱: jlhoumu@163.com。

妇,产后即可停药;以治疗乙型肝炎为目的而服用抗病毒药物的孕妇,产后不建议停药,停药标准及时机可参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[1]中相关内容。

6 婴儿免疫^[1,12]

(1)出生12 h内,在大腿前部外侧肌肉或上臂三角肌内注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)100 IU;(2)同时在另一侧大腿前部外侧肌肉或上臂三角肌内注射重组酵母乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml,在婴儿1月龄和6月龄时分别注射第2和第3针乙型肝炎疫苗(各10 μg/0.5 ml);(3)若婴儿第2针乙型肝炎疫苗延迟时间在3个月以内,则尽快补打第2针,第3针仍在6月龄时注射;若超过3个月,应尽快接种第2针疫苗,至少间隔2个月后可接种第3针;(4)低体重儿(<2000 g)或早产儿的免疫接种:低体重儿(<2000 g)或早产儿于出生12 h内接种HBIG 100 IU + 重组酵母乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml,并于1、2和7月龄各注射1针乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml;如母亲HBsAg不详,则按母亲HBsAg阳性处理,即于出生12 h内接种HBIG 100 IU + 乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml,同时尽快检测母亲HBsAg,如母亲HBsAg阳性,婴儿于1、2和7月龄各注射1针乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml;如母亲HBsAg阴性,出院时或1月龄时接种乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml,并在2和7月龄各注射1针乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml。

注意在完成3针乙型肝炎疫苗注射后1个月,检测HBsAg和抗-HBs,了解免疫应答和HBV母婴阻断情况。

7 母乳喂养

(1)母亲未服用抗病毒药物者,新生儿接受规范的联合免疫之后,可以进行母乳喂养^[1-2];如母乳喂养期间母亲出现乙型肝炎活动,可参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[1]中慢性乙型肝炎患者管理办法处理;(2)以阻断母婴传播为目的而服用抗病毒药物的孕妇,分娩后停药,可以母乳喂养;(3)以治疗乙型肝炎为目的而服用抗病毒药物的孕妇,分娩后继续用药,由于乳汁中存在少量的抗病毒药物对婴儿的安全性尚不清楚,目前不建议母乳喂养。但有

研究表明,TDF在乳汁中药物含量少、毒性有限^[13]。

8 母亲产后随访

(1)产后继续服用抗病毒药物者,按慢性乙型肝炎患者的随访方案进行随访,每3个月复查肝功能、HBV DNA;每6个月复查乙型肝炎血清标志物、甲胎蛋白、上腹部超声和肝脏瞬时弹性成像检查;(2)产后停药者及未服用抗病毒药物者,产后6~8周复查肝功能、HBV DNA。如果肝功能正常,以后每3~6个月复查肝功能、HBV DNA。如果肝功能异常,可参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[1]中乙型肝炎患者管理办法处理。

9 婴儿随访

婴儿完成乙型肝炎全程免疫接种1个月后,抽静脉血查HBsAg和抗-HBs,如HBsAg阳性,加查HBV DNA和肝功能。

10 婴儿乙型肝炎免疫接种效果评价

婴儿完成乙型肝炎全程免疫接种1个月后随访:(1)免疫接种失败,发生母婴传播:HBsAg阳性,伴或不伴HBeAg阳性,以后按HBV感染者进行随访;(2)免疫接种无应答:HBsAg和抗-HBs均为阴性,无论抗-HBe及抗-HBc阳性与否,建议检查HBV DNA,如果HBV DNA为阴性,则使用重组酵母乙型肝炎疫苗10 μg/0.5 ml,重复0-1-6程序,完成复种后1个月,检测HBsAg和抗-HBs,了解免疫应答和HBV感染情况;(3)免疫接种成功:如果HBsAg阴性,同时抗-HBs阳性表明免疫接种成功。如果抗-HBs < 100 mIU/ml,为低应答;如果抗-HBs ≥ 100 mIU/ml,为中强应答。

乙型肝炎母婴阻断临床管理流程如图1。

乙型肝炎母婴阻断临床管理流程编写成员

主审:庄 辉

顾问:杨希忠 贾继东 魏 来 段钟平 崔富强

Po-Lin Chan

主编:侯金林

编者(按姓氏笔画排序):

丁 洋 毛 青 刘志华 李 杰 李增德

张 华 谢 青 韩国荣 窦晓光

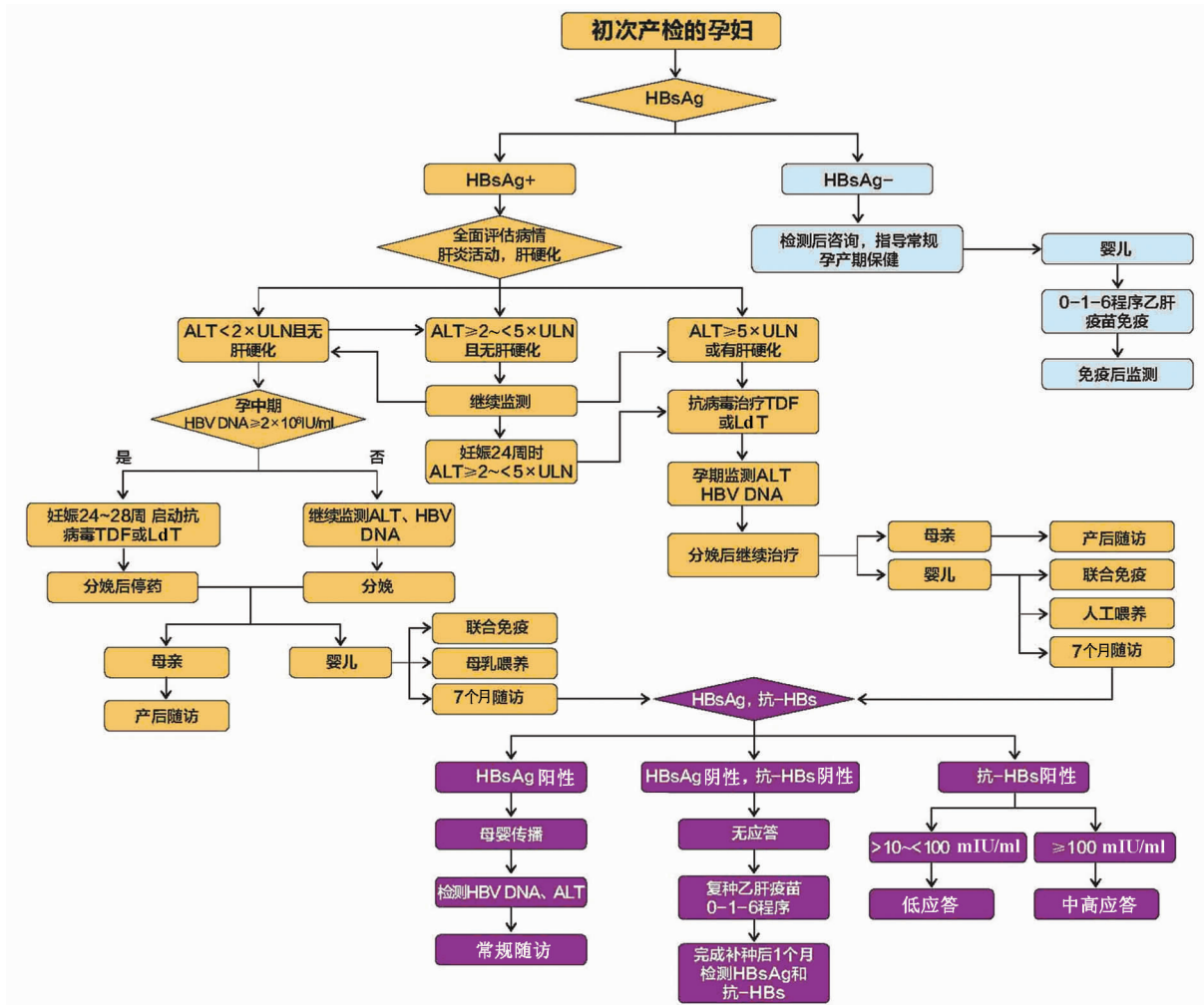


图1 乙型肝炎母婴阻断临床管理流程

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(12): 1941-1960. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [2] Chinese Society of Gynecology and Obstetrics, Chinese Medical Association. The guideline of prevention for mother-to-child transmission of hepatitis B[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2013, 48(2): 151-154. (in Chinese)
中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2): 151-154.
- [3] TERRAULT NA, BZOWEJ NH, CHANG KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
- [4] SARIN SK, KUMAR M, LAU GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [6] ZHANG H, PAN C, PANG Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 468-476.
- [7] HAN GR, CAO MK, ZHAO W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1215-1221.
- [8] 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.
- [9] National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Action plan to prevent mother-to-child transmission of AIDS, syphilis, and hepatitis B (2015)

- [EB/OL]//http://www.nhfpc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2015/06/20150615151817186.docx. (in Chinese)
国家卫生和计划生育委员会. 预防艾滋病、梅毒和乙型肝炎母婴传播工作实施方案(2015年版)[EB/OL]//http://www.nhfpc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2015/06/20150615151817186.docx.
- [10] WANG J, ZHU Q, ZHANG X. Effect of delivery mode on maternal – infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis [J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(10): 1510 – 1512.
- [11] HU Y, CHEN J, WEN J, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother – to – child transmission of hepatitis B virus[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13: 119.
- [12] MAST EE, MARGOLIS HS, FIORE AE, et al. Hepatitis B vaccination recommendations for infants, children, and adolescents [J]. MMWR, 2005, 54(RR – 16): 1 – 23.
- [13] BENABOUD S, PRUVOST A, COFFIE PA, et al. Concentra-

tions of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV – 1 – infected women in Abidjan, Cote d’Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(3): 1315 – 1317.

引证本文: Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Management algorithm for interrupting mother – to – child transmission of hepatitis B [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(7): 1214 – 1217. (in Chinese)
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.

(本文编辑: 朱 晶)

• 国外期刊精品文章简介 •

慢性乙型肝炎抗病毒治疗后肝纤维化逆转的病理定性评估

【据《Hepatology》2017年3月报道】题:慢性乙型肝炎抗病毒治疗前后肝纤维化逆转的评估——病理新标准(作者孙亚朦等)

抗病毒治疗可以逆转乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化,但目前用于评估纤维化及其逆转的病理标准主要集中于评估纤维化的严重程度,而非动态变化。

近期,来自首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心的贾继东教授、尤红教授及其团队提出了评估肝纤维化/肝硬化逆转的病理新分类,即P – I – R分类。该分类根据不同纤维间隔所占比例,将肝纤维化分为三种类型:进展为主型(predominantly progressive),逆转为主型(predominantly regressive)和不确定型(indeterminate)。进展为主型表现为大部分纤维间隔(>50%)较宽、胶原排列疏松、含较多的炎症细胞;逆转为主型表现为大部分纤维间隔(>50%)纤细(伴/不伴间隔断裂)、胶原排列紧密、炎症细胞较少;不确定型表现为两种类型的间隔比例相当。

研究者利用此分类标准对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前后71对Ishak≥3期的肝穿刺样本进行了评估。结果表明,治疗前进展为主型、不确定型和逆转为主型所占比例分别为58%、29%和13%,三种类型间转氨酶、HBV DNA和肝脏弹性有显著差异($P < 0.05$)。而治疗后,相应比例变为11%、11%和78%。值得注意的是,在35例治疗前后Ishak分期无变化的患者中,25例(72%)患者治疗后P – I – R评分为逆转为主型,且这些患者的Laennec评分、胶原面积和肝脏弹性均有所下降,提示P – I – R有助于治疗前后Ishak同期内好转的评估。

新的P – I – R评分,不仅为评估肝纤维化的动态变化提供了依据,也有助于评估治疗前后Ishak同期内好转,进一步拓展了肝纤维化逆转的定义。

(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 孙亚朦 贾继东 报道)