

基于“精准医疗”理念的HBV母婴传播阻断

雷雨^{1,2}, 刘园园¹, 刘龙¹, 谭华炳¹ (1.湖北医药学院附属人民医院 肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2.房县人民医院 感染性疾病科, 湖北 房县 442100)

摘要: 我国是HBV感染高发地区, 由HBV感染引起的肝硬化(liver cirrhosis, LC)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)分别占LC和HCC的60%和80%, 我国HCC患者占世界HCC患者的53.5%。我国HBV感染约一半是通过母婴传播形成的。因此, 阻断HBV母婴传播具有重要意义。本文通过综述HBV DNA载量、HBV基因型、HBV耐药、ALT和AST与母婴传播的关系, 应用“精准医疗”的理念, 提出了以HBV宫内感染为基础的精准阻断理念, 以期为进一步科学阻断HBV母婴传播提供参考。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 母婴传播; 宫内感染; 抗病毒; 精准阻断

Mother-to-child transmission of hepatitis B virus based on precision medicine

LEI Yu^{1,2}, LIU Yuan-yuan¹, LIU Long¹, TAN Hua-bing¹ (1.Lab. of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2.Department of Infectious Diseases, Fang County Renmin Hospital, Fang County 442100, Hubei Province, China)

Abstract: China has a high prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection. Liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) caused by HBV infection accounted for 60% and 80% of all LC and HCC patients, respectively. Patients with HCC in China accounted for 53.5% of the world. Half of patients with HBV infection were transmitted through mother-to-child route. Blocking mother-to-child transmission of HBV has important social and economic significance. This review summarized the relationship between HBV DNA load, viral genotype, drug resistance, chronic hepatitis activity and mother-to-child transmission. Referring to the precision medicine, we proposed the precision concept of blocking mother-to-child transmission based on HBV intrauterine infection, in order to provide theoretical basis for further study of blocking HBV mother-to-child transmission.

Key words: Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Intrauterine infection; Antiviral; Precision blocking

因奥巴马提出“精准医疗计划”, “精准医疗”成为热门术语。精准医疗是指直接针对疾病主因的精确缺陷(precise defect)来抑制功能紊乱, 甚至是恢复正常功能。能够了解疾病主因的精确缺陷主要得益于基因技术和蛋白质生物化学技术^[1]。“精准医疗计划”的4个要素分别为精确、准时、共享和个体化^[2]。“精准”是相对的, 如同粒子的可分性一样, 随着研究的深入, 原来认为“精准”的医疗可能不“精准”, 但精准医疗的本质就是充分应用现有的医学成果, 服务于疾病的科学预防、

科学诊断、科学治疗及预后预判。国内外感染病、肝病及妇产科学界应用乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染最新流行病学、基因检测和循证医学的研究成果, 开展了基于“精准医疗”理念的HBV母婴传播阻断技术研究, 使HBV母婴传播阻断的成功率得到有效提高, 现综述如下。

1 HBV 感染的流行病学

HBV感染严重危害人类健康, 全球约20亿人曾感染HBV, 其中2.4亿为慢性HBV感染^[3]。中国是“乙型肝炎大国”, 我国肝硬化(liver cirrhosis, LC)和肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[4]。我国HCC患者占世界HCC患者的53.5%。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.03.005

基金项目: 2015年湖北医药学院学科研究生优质课程建设《传染病学》(201504)

通讯作者: 谭华炳 Email: renmthb@163.com

降低HBV感染对降低慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、LC和HCC的发病率意义重大,开展HBV母婴传播阻断技术的重要性亦不言而喻。2006年全国HBV血清流行病学调查表明,我国1~59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%。2014年中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)对全国1~29岁人群HBV血清流行病学调查结果显示,中国1~4岁、5~14岁和15~29岁人群HBsAg检出率分别为0.32%、0.94%和4.38%^[5]。我国育龄妇女HBsAg阳性率为5.0%~15.5%^[6-8],总体趋势是随着年龄的增加,HBV感染率增加。亚洲高达50%的慢性HBV感染者来自母婴传播^[9]。鉴于生育期妇女高HBsAg阳性率和HBV母婴传播的危害,在国家开放二胎政策且HBV感染孕妇增加的情况下,对HBV母婴传播开展精准防治研究对降低HBV感染率具有重要作用。

2 HBV 载量及基因型与母婴传播的关系

HBV基础研究的进步如HBV DNA准确检测、HBV基因型检测、HBsAg定量检测和HBeAg定量检测等推动了HBV母婴传播阻断技术的进步。已有研究证实,HBeAg滴度、HBsAg滴度及HBV DNA载量是影响HBV母婴传播的主要因素^[10],降低以上指标的水平可降低母婴传播的发生率。短期内降低HBeAg和HBsAg水平较困难,长期等待HBeAg和HBsAg下降到理想水平对生育期女性来说是不现实的,而通过抗病毒治疗降低HBV DNA载量是当前能够实现的。

HBV基因型与HBV母婴传播的关系是HBV感染母婴传播精准防控的又一热点。基础研究已证明,HBV有8种基因型(基因型A~H),不同国家、不同地区和不同民族的基因型分布不同,不同HBV基因型其传播方式、临床疾病谱、预后判断、疫苗预防及抗病毒治疗选择等都有差异,甚至同一HBV基因型的不同亚型在毒力和临床表现上也有区别^[11]。中国大陆HBV基因型为A~D,国内现有文献对B型和C型研究较多,对A型和D型研究较少。现有研究已证实,与B基因型相比,C基因型更易发生肝纤维化,且易通过肝炎后肝纤维化途径发展至LC和HCC;在治疗反应上C型与B型也有所不同,B型HBV在急性肝炎中的HBeAg血清转换率较高^[12],由于HBV感染发生急性肝炎的几率非常低,临床上这种影响几乎可以忽略。从母婴传播的角度看,C基因型与B基因型相比有较高的母婴传播率和水平传播率以及较低的免疫清除率^[13-17]。国内由北向南,

由C基因型占优势转变为B基因型占优势^[18-22],A基因型、D基因型以及C+D基因型相对较少;汉水流域HBV感染率较高,以B基因型占优势,具体原因有待进一步探讨。从预防HBV母婴传播的角度看,需要特别关注C基因型HBV感染问题;从长远防治HBV感染导致的终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)角度看,也需重点关注C基因型。

3 标准母婴传播阻断技术

基于循证医学的证据,向新生儿提供免疫预防是阻止母婴垂直传播的极好方式^[23],《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》将乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白(anti-hepatitis B immunoglobulin, HBIG)注射作为标准的免疫预防方法。临床应用该技术时应注意“尽早”是成功与否的关键,同时要注意早产儿和低体重儿等特殊婴儿的母婴传播阻断问题。在此基础上,要进一步提高HBV母婴传播阻断成功率就必须根据临床需要开展基于HBV宫内感染的母婴传播阻断技术。

4 基于 HBV 宫内感染的抗病毒治疗

循证医学已证实,通过乙肝疫苗联合HBIG注射阻断失败的病例主要与HBV宫内感染有关^[24-28],发生机制与HBV通过胎盘、生殖细胞或外周血单核细胞感染胎儿有关。随着HBV DNA水平的升高,HBV母婴传播发生率升高,可能会导致HBV防治免疫失效。HBV母婴传播率与HBsAg滴度和HBeAg滴度有关。有研究证实,母体HBV DNA > 10⁸拷贝/ml与免疫失效相关^[29]。根据相关研究成果形成的基于HBV宫内感染的抗病毒“精准医疗”方案中,能够选择的药物是妊娠B类药物如替比夫定、替诺福韦。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)将LAM升级为妊娠B级的药物,我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》也将其与LdT和TDF一起列为宫内感染抗病毒B类药物。“精准”一方面是指在使用时间上的“精准”方案,另一方面是指对于围生期全程抗病毒治疗患者需要关注HBV耐药问题。

4.1 围生期全程抗病毒治疗方案 妊娠合并HBV感染对妊娠和分娩结局均有不良影响,且在肝功能异常时影响更为显著^[30]。孕期肝功能异常与妊娠并发症及围生儿关系密切,肝功能损害程度越重对母婴生命造成的威胁越大,加强孕期肝功能的检测并积极治疗能够有效减少妊娠并发症的发生及对围生儿的影响^[31]。围生期全程抗病毒治疗方案主要应用于怀孕前通过各种治疗手段未能达到安全停药(CHB患者,对这类患者特别要注意耐药问题。本科室在临

床上全程使用替比夫定抗病毒治疗,母婴传播阻断成功率100%,且未发生药物不良反应^[32-35]。根据临床需要以及耐药位点检测,LdT、LAM和TDF都可在临床选择使用,以保证妊娠期肝功能稳定和对HBV的有效抑制,治疗前需签署知情同意书。

4.2 妊娠期根据肝功能和病毒载量选择抗病毒的时机 目前,研究人员认为HBV感染和早产、妊娠高血压综合征、胎儿窘迫、新生儿窒息和产后出血等妊娠不良事件有因果关系^[36-38]。妊娠期间易出现肝功能恶化或衰竭的患者需随时进行抗病毒治疗^[39,40],并且根据临床需要辅以其他相关治疗。对HBsAg阳性、HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ 拷贝/ml且肝功能正常的HBV感染者,TDF治疗可显著降低母婴传播的发生率^[41],此类病例常选择在孕28周以后进行抗病毒治疗,也可根据患者的需求和临床经验,将抗病毒时间提前;对于HBV DNA $> 10^8$ 拷贝/ml的孕妇,需将抗病毒时间提前至28周以前以保证对病毒的持续抑制。相比于TDF,替比夫定抗病毒的循证医学证据更充分,只要无耐药,在妊娠的各个时期均可有效降低HBV DNA水平,有利于阻断HBV母婴传播^[42-45]。因此,HBV感染但肝功能正常的孕妇可在妊娠期根据病毒载量、有无耐药、肝功能以及患者需求等选择抗病毒药物,实施精准医疗,保证HBV感染母婴传播阻断的成功。

4.3 抗病毒治疗的安全性 药物治疗的不良反应一直是临床关注的热点,HBV感染者的抗病毒治疗也不例外,特别是HBV感染孕妇,由于药物可能影响胎儿的生长发育,应更加受到关注。我国是受HBV感染影响最大的国家,而母婴传播又是我国HBV感染的主要途径,研究人员通过对孕妇的肌酐、肌酐激酶、ALT、AST和HBV DNA水平以及婴儿体重、Apgar评分、行为神经评分(neonatal behavioral neurological assessment, NABA)、生长发育指标和智能发育商等进行观察,未发现抗病毒治疗的不良反应^[46-49]。值得关注的是,产后停药过早可能增加ALT升高的风险^[50],因此主张在分娩后1个月进行系统评估,以实现安全停药。

5 展望

随着基础研究的进步,在标准母婴传播阻断技术的基础上衍生了基于HBV宫内感染的抗病毒治疗,提高了HBV感染母婴传播阻断的效果。随着HBV基础研究的进展和推广,在HBV基因型、耐药位点、HBV DNA与HBV母婴传播阻断相关性等领域取得了进步,衍生出基于HBV DNA、HBV基因型、HBV耐药筛查和肝功能变化的HBV母婴传播精

准阻断技术。未来HBV母婴传播阻断将在目前阻断的盲点如生殖细胞HBV传播、HBV感染与母婴免疫间的关系等方面开展研究,力争进一步提高阻断成功率。

参考文献

- [1] 王拥军. 工具和概念[J]. 中国卒中杂志,2015,10(3):193-196.
- [2] National Research Council. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[M]. Washington DC: National Academies Press,2012.
- [3] Ott JJ, Stevens GA, Greoeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine,2012,30(12):2212-2219.
- [4] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology,2014,60(6):2099-2108.
- [5] 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年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [6] Makuwa M, Caron M, Souquiere S, et al. Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon: molecular evidence that hepatitis delta virus clade 8 originates from and is endemic in central Africa[J]. J Clin Microbiol,2008,46(2):754-756.
- [7] Liu CY, Chang NT, Chou P. Seroprevalence of HBV in immigrant pregnant women and coverage of HBIG vaccine for neonates born to chronically infected immigrant mothers in Hsin-Chu County, Taiwan[J]. Vaccine,2007,25(44):7706-7710.
- [8] Lin CC, Hsieh HS, Huang YJ, et al. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Taiwan: comparison between women born in Taiwan and other southeast countries[J]. BMC Public Health,2008,8:49.
- [9] Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy[J]. Clin Liver Dis,2007,11(4):945-963.
- [10] Song YM, Sung J, Yang S, et al. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus[J]. Eur J Pediatr,2007,166(8):813-818.
- [11] 吴思思, 朱珊珊, 史艳秋. 拉米夫定治疗B/C基因型乙肝病疗效及其相关性的Meta分析[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(10):178-182.
- [12] Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes[J]. World J Gastroenterol,2007,13(1):14-21.
- [13] 朱慧, 杨茵, 陈宇清. HBV前C基因突变及分型与HBV母婴传播关系的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2010,18(2):15-17.
- [14] Ding Y, Sheng Q, Ma L, et al. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China[J]. Virol J,2013,10:17. doi:10.1186/1743-422X-10-17.
- [15] 王佳, 李杰, 庄辉, 等. 乙型肝炎病毒基因型和前C及基本核心启动子突变与乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的关系[J]. 中华流行病学杂志,2007,28(4):331-333.
- [16] 朱慧, 杨茵, 陈豪, 等. HBV血清型和基因型与母婴传播关系的研究[J]. 中国儿童保健杂志,2009,17(3):330-332.
- [17] Inui A, Komatsu H, Sogo T, et al. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus[J]. J Med Virol,2007,79(6):670-675.
- [18] 蔡颖, 郑凯, 吴晓梅, 等. 垂直传播对乙肝病病毒基因型分布的影响[J].

- 免疫学杂志,2013,29(4):337-340.
- [19] Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection?[J]. *Emerg Microbes Infect*,2015,4(5):e30.
- [20] 申静, 刘薇拉, 王菲. 太原地区乙肝病毒基因分型与临床指标的相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*,2015,25(14):2383-2385.
- [21] 王丽丽, 杨兴林, 时朝辉, 等. 贵州地区乙肝病毒基因型流行病学特征分析[J]. *现代预防医学杂志*,2016,43(18):3273-3276.
- [22] 张荣莲, 王梅颖, 任坤海, 等. 新生儿脐带血HBV阳性的基因型溯源研究[J]. *中国妇幼保健杂志*,2013,28(35):5855-5858.
- [23] Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, et al. Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention[J]. *Middle East J Dig Dis*,2011,3(2):92-101.
- [24] 赵世印, 谭华炳. 基于乙型肝炎病毒宫内感染的抗病毒治疗研究进展[J]. *湖北医药学院学报*,2013,32(6):546-549.
- [25] Yu M, Jiang Q, Gu X, et al. Correlation between vertical transmission of hepatitis B virus and the expression of HBsAg in ovarian follicles and placenta[J]. *PLoS One*,2013,8(1):e54246.
- [26] Cai QX, Zhu YY. Is hepatitis B virus transmitted via the male germ line? A seroepidemiological study in fetuses[J]. *Int J Infect Dis*,2013,17(1):e54-e58.
- [27] 金燕, 吕颐菲, 邱婷, 等. 乙肝病毒在早期胚胎中复制情况实验研究[J]. *陕西医学杂志*,2016,45(3):271-272,276.
- [28] 熊芳. 乙肝免疫球蛋白与乙肝病毒疫苗联合应用阻断乙肝母婴传播的研究[J]. *实用妇产科杂志*,2015,31(8):337-341.
- [29] Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. *J Viral Hepat*,2011,18(7):468-473.
- [30] 闫小英. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染对产妇和新生儿的影响临床研究[J]. *临床和实验医学杂志*,2012,11(14):1146-1147.
- [31] 刁俊春, 干宁. 肝功能异常与妊娠并发症的关系及对围生儿的影响[J]. *安徽医学杂志*,2011,32(6):782-784.
- [32] 赵世印, 谭华炳. 慢性乙型肝炎患者围生期替比夫定抗病毒对肌酸激酶的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*,2013,16(12):1977-1979.
- [33] 赵世印, 李儒贵, 谭华炳. 慢性乙型肝炎妊娠全程替比夫定抗病毒治疗母婴随访1年报道[J]. *湖北医药学院学报*,2013,32(4):343-344,346.
- [34] 赵世印, 李儒贵, 谭华炳. 慢性乙型肝炎患者妊娠期应用替比夫定联合母婴阻断10例分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2013,5(3):31-32.
- [35] 赵琴, 雷旭, 刘园园, 等. 夫妻均为HBsAg阳性慢性乙型肝炎患者围生期全程抗病毒阻断垂直传播1例报道[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8(3):120-122.
- [36] 周玉华. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染对妊娠结局的影响[J]. *海南医学杂志*,2012,23(1):40-41.
- [37] Levy A, Sikuler E, Sheiner E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an Independent risk factor for adverse perinatal outcome[J]. *Liver Int*,2010,30(5):765-770.
- [38] Elefsiniotis IS, Tsoumakas K, Papadakis M, et al. Importance of maternal and cord blood viremia in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Eur J Intern Med*,2011,22(2):182-186.
- [39] 谢能平, 李儒贵, 谭华炳. 慢性乙型肝炎患者妊娠期抗病毒与不抗病毒治疗不同结局例循证分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*,2014,17(7):1203-1204.
- [40] Mahtab MA, Rahman S, Khan M, et al. Etiology of fulminant hepatic failure: experience from a tertiary hospital in Bangladesh[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2008,7(2):161-164.
- [41] 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.
- [42] 梁馨元, 肖小敏. 产前抗病毒治疗对于阻断乙肝病毒母婴垂直传播作用的Meta分析[J]. *现代妇产科进展杂志*,2016,25(12):911-915.
- [43] 金燕, 邱婷, 吕颐菲, 等. 替比夫定联合乙肝免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴垂直传播临床效果观察[J]. *现代消化及介入诊疗杂志*,2016,21(4):595-597.
- [44] 曹敏恺, 胡玲卿, 赵丽. 妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果[J]. *现代医学杂志*,2016,44(3):292-295.
- [45] 杨秀珍, 徐洪涛, 沈美龙, 等. 替比夫定阻断孕晚期HBV母婴传播的疗效及安全性Meta分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2013,7(6):830-833.
- [46] 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.
- [47] Liu M, Cai H, Yi W. Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire pregnancy[J]. *J Viral Hepat*,2013,20(Suppl 1):65-70.
- [48] Hu YH, Liu M, Yi W, et al. Tenofovir rescue therapy in pregnant females with chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(8):2504-2509.
- [49] Zhang H, Pan CQ, 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.
- [50] 庄虔莹, 刘敏, 付冬, 等. 孕期服用替比夫定进行乙型肝炎母婴阻断的产后肝功能观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2016,10(3):337-341.

收稿日期: 2016-12-17

雷雨, 刘园园, 刘龙, 等. 基于“精准医疗”理念的HBV母婴传播阻断[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(3):22-25.