



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.004

· 综述与讲座 ·

# 乙型肝炎病毒母婴传播阻断的实践、指南与争鸣

陈天艳 赵英仁

【关键词】 乙型肝炎病毒； 母婴传播阻断； 指南制订

我国从 1992 年开始实施新生儿乙型病毒性肝炎（简称乙肝）疫苗免疫规划，使 5 岁以下人群乙型肝炎病毒（HBV）表面抗原（HBsAg）流行率由 1992 年 9.67% 降至 2014 年 0.32%。我国在预防免疫策略上的成绩毋庸置疑，但离 WHO 提出的从根本上消除乙肝作为公共卫生威胁的目标仍有差距，每年通过母婴传播的新发乙肝感染病例是瓶颈所在。越来越多临床研究表明，高病毒载量母亲妊娠期抗病毒治疗联合新生儿联合免疫方案可使母婴传播发生率几乎为零，但在实践中仍存在很多问题，亟需一部指导临床实践的高质量指南。2019 年中华医学会感染病学分会和 GRADE 中国中心按照 WHO 指南制订流程制定的《中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南（2019 年版）》（简称本指南）发布后引起强烈反响和讨论。本文从临床实践中存在的问题、指南制订的特点、推荐意见形成过程、指南发布后的争鸣及今后的实践方向逐一进行探讨。

## 一、乙肝母婴传播阻断的成就与面临的挑战

我国是慢性 HBV 感染者数量最多、疾病负担最重的国家。我国于 1992 年开始实施新生儿乙肝疫苗免疫规划，2014 年血清学调查结果显示，5 岁以下儿童 HBsAg 携带率已降至 0.32%<sup>[1]</sup>，2015 年进一步实施艾滋病、梅毒和乙肝的三病消除母婴阻断项目，加强母亲 HBsAg 阳性新生儿在出生后的联合免疫。通过实施新生儿免疫接种，我国自 1992 年以来至少有效减少了儿童 HBsAg 携带者近 1 900 万人<sup>[2]</sup>，表明通过新生儿免疫预防策略，乙肝预防取得举世瞩目的成绩。但仍有部分新生儿出现免疫预防失败。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81770594）；陕西省重点研发计划（2018ZDXM-SF-037）

作者单位：710061 西安，西安交通大学第一附属医院感染科 陕西省感染性疾病临床研究中心

通讯作者：赵英仁，E-mail: zhaoyingren@xjtu.edu.cn

我国母婴传播率一直不明确，在本指南制订初期，证据组进行文献检索和分析，纳入 118 篇系统评价，分析结果显示在乙肝疫苗广泛接种前我国 HBV 母婴传播率约 50%，在 HBeAg 阳性妊娠妇女中高达 72%~91%。新生儿接受联合免疫后，母婴传播率降至 6%，但在 HBeAg 阳性高病毒载量妊娠妇女中仍高达 11%；母亲分娩前病毒载量和母婴传播率呈正相关。一项纳入 4 个 HBV 高流行区横断面血清学调查研究结果显示，15~49 岁育龄期女性中 HBsAg 阳性率高达 11.82%，HBV DNA > 10<sup>5</sup> IU/ml 者占 54.8%<sup>[3]</sup>，提示我国生育高峰期女性仍处于 HBV 高携带及高病毒复制状态。阻断高危人群母婴传播率是防治工作的难点和热点。

随着具有妊娠安全性的药物上市，带来了安全降低妊娠期女性 HBV DNA 水平的可行性。多项临床研究结果显示，对高病毒载量妊娠中晚期女性短期使用核苷类药物可以降低甚至完全阻断 HBV 的母婴传播<sup>[4-5]</sup>。全球主要慢性乙型肝炎管理指南从 2012 年开始陆续更新对乙肝母婴阻断的推荐意见，建议对于高病毒载量妊娠女性在妊娠中晚期应进行抗病毒干预，进一步阻断母婴传播。但抗病毒治疗的阈值、阻断药物选择、起始和停药时间等问题在不同指南中推荐意见不一、所占篇幅有限、推荐意见不全面。涉及到产科相关问题时，如剖宫产、母乳喂养等多从感染科角度切入，较少兼顾产科意见及患者意愿。国内 HBV 感染妊娠女性管理流程及共识虽然指导了初期的临床实践，但缺乏指南方法学家的参与，没有形成系统评价证据支撑的推荐意见。临床亟需一部基于现有临床研究数据、以系统评价为证据体、对临床中关键而又模糊不清及争议较大的问题给出现阶段最佳推荐意见的乙肝病毒母婴阻断的专项指南指导临床实践。

## 二、指南形成的过程及其特点

临床实践指南是一线医生临床决策的基础依据，

更是提高临床工作质量的工具。2018 年 Shekelle<sup>[6]</sup> 强调指南必须有系统综述的支持,必须把证据质量和推荐力度区分对待并严格控制利益冲突。王辰院士指出国内指南和专家共识数量虽逐年增多,但存在对现有临床研究梳理不够充分、引用的 Cochrane 数据库综述较少、很少标明利益冲突等方面的问题<sup>[7]</sup>。我国缺乏针对基层医疗的指南,而国际指南没有针对中国的人群与国情,与中国相关的因素可能被忽略。呼吁提高我国指南的质量以更好地指导中国医疗。

本指南由中华医学会感染病学分会发起和制订, GRADE 中国中心提供方法学与证据支持。从启动、计划书撰写、注册、临床问题遴选及确定、证据检索、评价、分级、推荐意见撰写及 Delphi 法专家共识到定稿发布共耗时 21 个月。本指南遵循国际循证指南制订方法和步骤(在指南推荐意见后有指南形成的详细说明),是一部符合国际规范制作和报告的指南。指南制订过程包括以下几个特点:

1. 更加注重临床实际问题的解决:指南工作组进行了两轮问卷调查和一轮专家会议遴选临床问题。首轮采取开放式问卷调查,由来自全国 21 个省、市、自治区的 32 位相关领域专家提出了 53 个临床问题。第 2 轮进行重要性调研,来自全国 26 个省、市、自治区共 98 家医疗机构的 230 名临床医师参与,根据平均分排序选出最为关注的 17 个临床问题,再经专家研讨会讨论,最终纳入本指南拟回答的 16 个临床问题,涵盖背景、诊断、围产期管理、妊娠期阻断及新生儿免疫 5 个方面,均为一线临床医师需要紧迫解决的问题。

2. 更广泛的多学科参与及合作共识:指南参与人员来自全国不同地区和专业。临床问题形成阶段以一线感染科、肝病科和产科相关人员为主;证据检索评价由临床和循证医学专家共同完成,并由全国感染肝病、妇产科学专家讨论修改,形成推荐意见并达成共识。指南工作组成员均提前填写利益声明表,采用规范和透明的流程,成为制订高质量循证指南的保障。

3. 全面的文献检索及严谨的证据评价体系:指南证据组回顾全球含有乙肝母婴传播阻断内容的 29 部相关指南或共识,发现存在使用系统评价为证据体较少、采用单一研究较多,一些关键推荐意见缺少或模糊等问题。证据组人员系统检索 MEDLINE、Embase、the Cochrane Library、Epistemonikos 和主要中文数据库,对经检索筛选到的 112 部相关系统评价和 Meta 分析评价后发现仅 1 篇为最新、高质量系统评价,可直接引用,其余 15 个临床问题需要制作新的系统评价方法。通过筛选近 10 万篇文献,最终纳入 43 351 篇,新制作了 11 篇系统评价,回答了 14 个临床问题。1 个临床问题

经系统检索后发现原始研究有限,因此按良好实践声明给出推荐意见。整个证据体形成过程透明且规范。

4. 基于 GRADE 分级的推荐意见:基于证据评价小组提供的证据汇总表,同时考虑中国患者的偏好、价值观、干预成本及利弊平衡后,制订组反复讨论拟定了 36 条推荐意见,共识专家组经匿名 Delphi 法,对 34 条推荐意见达到共识,提出 71 条反馈建议,新增 1 条、删除 1 条、修改 3 条推荐意见。经过广泛征求专家意见,最终就 16 个多学科关注的临床问题形成 13 条推荐意见。本指南中的证据质量和推荐意见分级采用评估、制订及评价(GRADE)分级系统。证据质量分为 A、B、C、D 共 4 个级别,推荐意见分为强推荐(1)和弱推荐(2)两个级别。明确显示干预措施利大于弊或弊大于利为强推荐;利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时为弱推荐。弱推荐对临床医生而言,需认识到不同的治疗选择在不同患者身上都有其合理性,医生要帮助患者作出符合本人价值观和选择意愿的决定,体现个体化的决策。

### 三、推荐意见中的关键问题和争议问题

本指南阐明了多个临床上关注的核心问题,给出了更多的循证证据,包括以下 4 点:

1. 明确乙肝母婴传播阻断的标准:既往 HBV 母婴传播率因检测标本、检测时间和诊断标准的不一致而存在明显差异,一些系统评价结论存在偏差。网状 Meta 分析结果显示,婴儿出生 24 h 内静脉血或脐带血 HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性率显著高于 6 月龄、7 月龄或 12 月龄婴儿静脉血检测结果<sup>[8]</sup>,表明出生时 HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性并不能说明发生了母婴传播,可能是母血污染导致的假阳性结果,或生产时胎盘剥离造成新生儿体内短暂的病毒血症。本指南首次对母婴传播诊断标准进行具有循证证据的规范,使后期研究更具一致性。

2. 母亲病毒载量与母婴传播率的关系和推荐意见:15 篇研究的系统评价结果显示,联合免疫时母亲分娩前病毒载量和母婴传播率呈正相关。HBV DNA  $< 1 \times 10^4$  IU/ml、 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$  IU/ml、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  IU/ml、 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$  IU/ml、 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$  IU/ml 及  $\geq 1 \times 10^8$  IU/ml 时,母婴传播率分别为 0、0.88%、1.15%、4.81%、10.04% 和 18.80%<sup>[9]</sup>。基于系统评价获得的数据,结合其他指南,推荐 HBV DNA  $> 2 \times 10^5$  IU/ml 的妊娠女性口服抗病毒药物以阻断母婴传播。因纳入部分观察性研究,证据等级为 B,干预措施的利明显大于弊,故为强推荐。但当  $1 \times 10^4$  IU/ml  $\leq$  HBV DNA  $\leq 2 \times 10^5$  IU/ml 时,仍存在约 1% 的母婴传播风险。

本指南建议对有 HBV 感染家族史、一胎感染史者,可与患者充分沟通,权衡利弊后决定是否口服抗病毒药物进行干预。这是一个低证据的弱推荐,也是在充分考虑患者意愿基础上给予的推荐,以更大限度地降低母婴传播风险。当然,还需要今后更多的数据支持。

3. 干扰素治疗期间意外妊娠安全性的争议:干扰素治疗期间意外妊娠后终止妊娠处理意见引起专家的激烈讨论。感染科专家基于干扰素有致畸作用建议终止妊娠,而产科专家则认为证据不充分,提出了反对意见。双方争论迫使证据小组重新检索文献,将检索范围扩大到其他疾病妊娠期干扰素治疗的研究及指南中。动物研究结果显示,恒河猴妊娠期接受高于推荐治疗剂量 90~180 倍的干扰素时,流产率虽然显著增加,但未观察到致畸作用。拜耳保健全球药物警戒线数据库(Bayer Health Care's global pharmacovigilance database)1 045 例干扰素暴露妊娠女性统计数据结果显示,其妊娠期不良事件并未明显增多<sup>[10-11]</sup>。一些病例报告结果显示,其他疾病妊娠女性干扰素暴露后未发现严重不良事件。故本指南充分评估干扰素毒理学、临床病例报告和产科专家意见,建议向妊娠女性及其家属充分告知相关风险,由其决定是否继续妊娠,继续妊娠者应及时更换为富马酸替诺福韦酯(TDF)进行治疗,给出推荐等级为 2C,证据级别较低,弱推荐。

4. 关于剖宫产降低母婴传播的争议:指南应兼顾不同学科意见作出适合临床的推荐意见。证据小组在检索既往多篇有关剖宫产与母婴传播关系的系统评价文献时发现研究标准混乱,将脐血、出生时静脉血 HBsAg 阳性纳入分析。证据小组以标准诊断筛选文献进行系统评价,结果显示分娩前 HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml 时,母亲剖宫产可降低 HBV 母婴传播风险<sup>[12]</sup>。为了更好兼顾产科意见,我们将研究结果与全国 7 位在母婴防治中颇有建树的产科专家进行沟通,他们认为剖宫产不仅涉及乙肝母婴传播,还带来母婴后续诸多的问题;如果加强妊娠期间监测和有效抗病毒干预,分娩方式可不影响 HBV 母婴传播。最终推荐意见强调对妊娠期未进行抗病毒阻断、分娩时 HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml 且存在胎儿窘迫、巨大儿及过期妊娠等情况时,妊娠女性有可能从剖宫产中获益(2C)。这仍然是一个低证据等级的弱推荐,从另一方面提示了妊娠期高危人群干预的重要性。

#### 四、指南引发的争鸣及今后研究方向

学术争鸣是学术研究的推动力。本指南发布引起了业内专家广泛讨论和一些争议,争论的焦点和分歧大部分源于目前高质量研究数据的缺乏。我们在文献

质量评估过程中发现,此领域临床研究存在以下 5 点问题:(1)前瞻性随机对照临床研究有限,观察性回顾性研究居多;(2)单一中心研究居多,缺乏全国多中心的大样本研究,真实世界临床研究数据更少;(3)研究设计不严谨,纳入标准不统一;(4)一些临床医生和患者极为关心的关键问题没有研究数据支持;(5)缺乏学科之间的合作。临床研究整体质量有待提高。

一部指南的制订工作量大,难免有疏漏之处,本指南发布后不少专家仔细阅读,指出了撰写中错误之处。我们随后发布了勘误,在《中华临床感染病杂志》再刊时纠正了首次发布本指南的编写表达错误<sup>[13]</sup>。本指南在充分检索文献、制作系统评价基础上,注重亚太及中国地区研究,遵循国际指南制订方法和步骤,形成 13 条推荐意见,为母婴阻断防治措施规范实施提供决策性依据,也是对乙肝母婴传播阻断领域进行全面梳理,为后续研究提供了方向。相信随着我国原始研究质量和数量的提高及指南制订方法学的普及,未来更新版指南会进一步完善,更好地指导临床实践。

#### 参 考 文 献

- [1] Cui F, Shen L, Li L, et al. Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(5):765-772.
- [2] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47):6550-6557.
- [3] Zheng H, Cui FQ, Wang FZ, et al. The epidemiology of hepatitis B virus infection in women of reproductive age in highly endemic areas in China [J]. J Viral Hepatitis, 2018, 25(1):88-96.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Shekelle PG. Clinical Practice Guidelines: What's Next? [J]. JAMA, 2018, 320(8):757-758.
- [7] Chen Y, Wang C, Shang H, et al. Clinical practice guidelines in China [J]. BMJ, 2018, 360:j5158.
- [8] Fu S, Yao N, Feng Y, et al. Dynamic changes of HBsAg and/or HBV DNA in infants born to HBsAg(+) mothers: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2019, 70:581.
- [9] Liu J, Yao N, Chen T, et al. Prevalence of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis [J]. J Hepat, 2019, 70(1):E123-E124.
- [10] Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, et al. Final results from the Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events[J]. BMJ Open, 2014, 4(5):e004536.
- [11] Romero RS, Lünzmann C, Bugge JP. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(5):587-589.
- [12] Tian Z, Li J, Liu JF, et al. Caesarean section versus vaginal delivery to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis[J]. J Hepat, 2019, 70(1):E124.
- [13] 中华医学会感染病学分会, GRADE 中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(5):321-330.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:余晓曼)