

卫志干

运城市第二医院肝病学科带头人、肝病科主任，主任医师。

山西省感染病学会委员、肝病学会常委
运城市肝病学会副主任委员

运城市医疗事故鉴定专家委员会成员

全国人工肝及血液净化攻关协作组会员



1985年山西医科大学毕业后一直从事临床医疗工作，积累了丰富的临床经验，对各种传染病重危病抢救，特别是肝病的诊治有丰富的经验。曾多次外出进修学习，参加各种国家、省级学术会议，发表医学论文20余篇。承担了院内的教学工作，获山西省人事厅、卫生厅“先进个人”称号。

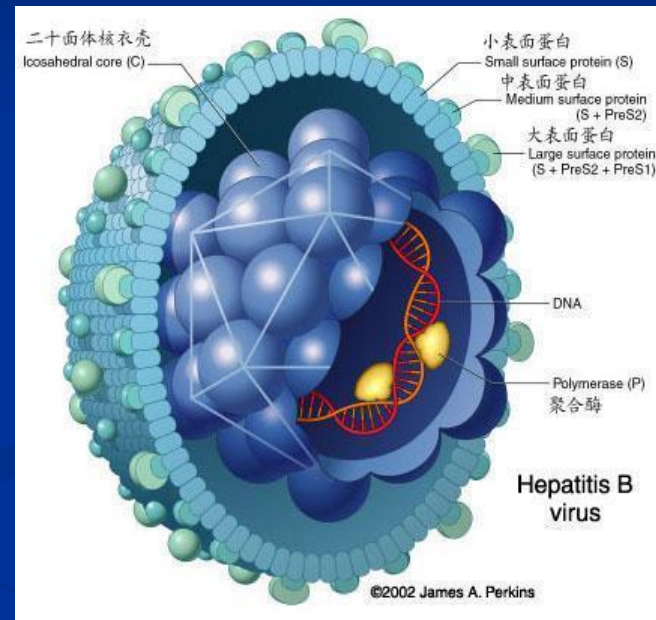
感染乙型肝炎病毒的育龄女性 性临床管理—专家共识

运城市第二医院

卫志干

乙型肝炎病毒

母婴传播是导致慢性HBV感染的主要原因，即HBV阳性孕妇在妊娠期或分娩过程中将HBV传染给新生儿。如果对HBV阳性母亲所生新生儿不采取任何免疫预防措施，约70%~90%的新生儿会感染HBV，而新生儿一旦感染，90%以上会发展为慢性HBV感染。



乙肝疫苗

- 自1992年我国开始将乙肝疫苗(HepB)纳入免疫规划管理，我国儿童和一般人群HBV感染率明显下降
- 2014年全国血清流行病学调查显示，0~4岁、5~14岁和15~29岁人群HBsAg流行率分别为0.32%、0.94%和4.38%，与2006年相比明显降低，但育龄女性的感染率仍然在6%-8%
- 我国自2010年开始，对HBsAg阳性母亲所生新生儿采用乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG）和HepB的联合免疫策略，进一步降低了HBV母婴传播率。但HBsAg阳性孕妇所生新生儿联合免疫后仍有5%~10%感染HBV。如果孕妇HBV DNA $>2 \times 10^5$ IU/ml，母婴传播率可以高达20%以上，而在HBV阳性孕妇中，高病毒载量的可达14.8%~54.8%左右。



乙肝疫苗是预防乙型肝炎最好的方法，如果在新生儿出生12小时内接种乙肝疫苗，乙型肝炎的母婴传播率将减少至少90%。

慢性HBV感染者可无任何临床症状，丙氨酸氨基转移酶正常

- 育龄女性和孕妇必须进行HBV筛查；
- 妊娠可以导致携带HBV的孕妇乙肝活动，危害母婴双方的健康；
- HBIG和HepB联合免疫是预防HBV母婴传播安全而有效的方法；
- HBV携带且病毒高载量的孕妇妊娠期需要接受规范的抗病毒治疗等，使感染HBV育龄女性的临床管理标准化。

推荐意见的证据等级和 推荐等级

级别	详细说明
证据级别	
A 高质量	进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心
B 中等质量	进一步研究有可能使我们对该评估结果的信心产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该评估结果，且该评估结果很可能改变
推荐等级	
1 强推荐	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的治疗意见可能会有较高的成本效益比等，更倾向于较低等级的推荐

妊娠前筛查与治疗

（一）感染HBV育龄女性的临床特点

感染HBV的育龄女性一般相对年轻，大部分处在免疫耐受期，即机体的免疫系统不发生针对HBV的免疫清除。处于免疫耐受期的感染者称之为HBV携带状态。其临床特点为：血清HBsAg和HBeAg阳性，HBV DNA高水平，ALT正常，肝组织学无明显异常或轻度炎症坏死，无或仅有缓慢肝纤维化进展。

妊娠前筛查与治疗

（二）妊娠前筛查

- 准备妊娠的女性应进行HBV血清学标志物的筛查，包括HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc IgG/IgM。
- HBsAg阳性，应进一步检查HBV DNA、肝功能和肝脏B超，确定乙肝是否活动，并对疾病严重程度进行评估，决定是否需要抗病毒治疗。
- 育龄女性无论是HBV携带状态，还是慢性乙肝（CHB）患者，甚至代偿期肝硬化，均可以正常妊娠。

妊娠前筛查与治疗

（三）治疗方案的选择

对乙肝活动的育龄女性应做到计划妊娠

妊娠前根据肝脏生化学、病毒学、血清学和影像学指标，评估肝病严重程度及其对妊娠的承受能力，决定抗病毒治疗的时机和药物的选择。

➤ALT持续异常（ $>ULN$ ）且排除其他原因所致者，或肝硬化患者应该立即抗病毒治疗，待病情稳定后再妊娠。

妊娠前筛查与治疗

抗病毒治疗药物可以选择：口服恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TDF）、注射聚乙二醇干扰素（PEG-IFNa）。对于抗病毒治疗过程中意外怀孕的患者，根据药物对胎儿的影响程度决定是否终止妊娠

- TDF对妊娠无影响，可继续妊娠。
- ETV治疗，也不需要终止妊娠，可换用TDF治疗后继续妊娠。
- PEG-IFNa治疗的患者，建议向孕妇和家属充分告知风险，由其决定是否继续妊娠，若决定继续妊娠则要换用TDF治疗。
- 已经诊断为肝硬化且准备妊娠的患者，最好选用TDF抗病毒治疗。

妊娠期治疗与管理

感染HBV女性妊娠期应该根据ALT水平和HBV DNA载量等评价疾病严重程度，确定治疗的目的和管理策略。

1. 区分孕妇是处于免疫耐受期的携带状态，还是乙肝活动的患者；
2. 携带状态还要根据病毒载量的高低决定是否给予抗病毒治疗。

妊娠期治疗与管理

（一）乙肝活动的治疗

- 妊娠期间乙肝活动可能导致孕妇出现肝功能衰竭，危及孕妇生命，特别是有妊娠合并症：妊娠肝内胆汁淤积、妊娠合并脂肪肝或妊娠合并高血压、糖尿病等。
- 产后出血和产褥期感染的发生率也明显增高，特别是高龄和有妊娠合并症的孕妇更加危险。还可对胎儿发育造成不良影响，如发生低体重儿、胎儿宫内窘迫、早产、死胎或新生儿窒息等。
- 对妊娠期间乙肝活动的患者应该及时进行抗病毒治疗。
- 孕妇乙肝活动抗病毒治疗后，还应该对孕妇继续妊娠做出风险评估，确定是否终止妊娠。
- **抗病毒治疗一般首选TDF，也可应用替比夫定（telbivudine, LdT），疗效评价、治疗时间和停药同一般CHB患者。**

孕妇乙肝风险评估及治疗时机选择

孕妇乙肝活动后，不仅根据ALT水平，还应该根据肝功能检测的其他指标，如血清胆红素、白蛋白、血浆氨和凝血等指标，以及HBV血清学、HBV DNA的变化和B超等检查，全面评价疾病的严重程度，并排除其他导致ALT升高的因素后，决定是否立即进行抗病毒治疗。



孕妇乙肝风险评估及治疗时机选择

1. 若HBV DNA阳性，排除其它相关因素后，出现ALT持续异常（ $>ULN$ ）的CHB患者或诊断为肝硬化的患者，在充分沟通和知情同意的情况下，应立即开始抗病毒治疗。
2. 若HBV DNA阳性，ALT正常，无肝硬化表现，暂不需要抗病毒治疗，继续随访观察。在随访期间，如果出现ALT持续升高（ $ALT > ULN$ ），立即开始抗病毒治疗。

妊娠期治疗与管理

（二）慢性HBV携带状态孕妇的管理

慢性HBV携带状态孕妇，尽管无乙肝活动，如果HBeAg阳性且HBV DNA $>2 \times 10^5$ IU/ml，其新生儿联合免疫阻断失败率较高。因此，在妊娠24~28周也应该进行抗病毒治疗，目的主要是通过抑制HBV复制，降低新生儿感染HBV的风险。近年来我国在国际上开展了大量前瞻对照研究。

➤研究1、229例慢性HBV感染的孕妇，135例HBV DNA $>10^6$ IU/ml的孕妇，妊娠24~28周口服LdT，另外94例孕妇作为对照。所有新生儿给予及时联合免疫，7月龄时检测HBV DNA及HBsAg，治疗组均未发生HBV感染；而对照组HBV感染率为8%。

➤研究2、454例HBV感染孕妇，对高病毒载量的免疫耐受期孕妇妊娠24~28周给予了LdT抗病毒治疗的研究也显示，治疗组新生儿HBV感染率均 $<1\%$ ，而对照组为5%左右。

➤研究3、200例HBV感染孕妇，随机分为2组，每组100例，治疗组孕妇妊娠28周至产后4周给予TDF（300 mg/d）治疗，对照组未进行抗病毒治疗。所有新生儿均接受联合免疫，并于7月龄时评价阻断效果，孕妇随访至产后28周。结果治疗组阻断成功率100%，而对照组HBV感染率为7%。

孕妇乙肝风险评估及治疗时机选择

基于上述循证医学证据

推荐HBV DNA $>10^5$ IU/ml的孕妇，在妊娠24~28周开始口服TDF或LdT，并于分娩前检测HBV DNA。可于产后即刻或服用1~3个月后停药。近期一些研究显示，产后立即停药，安全性好，孕妇乙肝活动比例较低。其中121例HBV携带者孕妇产后立即停药，产后1个月随访发现安全性较好，仅有2例乙肝活动，及时治疗病情稳定，未发生肝衰竭。

产后管理

（一）治疗管理

妊娠期接受抗病毒治疗的CHB患者

- 产后未达到停药标准者，产后需要继续抗病毒治疗，其监测及疗效评价同一般CHB。如果患者病毒学应答好，且无不良反应，可按原方案继续治疗，停药标准同一般CHB。
- 病毒学反弹或应答不佳，可换用或联用其它核苷（酸）类似物（NA）治疗。病毒学持续应答且HBsAg低水平（ $<1500\text{IU}$ ）患者，也可换用PEG-IFNa继续治疗。
- 产后停药的HBV携带状态，停药后17.2%-62%的患者可能发生肝炎活动，且多发生在24周内，应加强产后监测。可于产后4-6周时复查肝生物化学指标及HBVDNA，如肝生物化学指标正常，则每3个月复查1次至产后6个月，如果乙型肝炎活动，建议抗病毒治疗。产后乙肝活动患者的抗病毒治疗方案可根据HBV DNA水平和血清学特点，选择NA或PEG-IFNa。

产后管理

(二) 母乳喂养

- 母亲未服用抗病毒药物，新生儿接受规范的联合免疫后，鼓励母乳喂养。
- 母乳喂养期间出现乙肝活动，和一般CHB患者一样抗病毒治疗，同时停止母乳喂养。
- 预防母婴传播而服用抗病毒药物者，分娩后停药，停药后即可母乳喂养。
- 应用TDF时，母乳喂养不是禁忌症
- 研究表明，TDF在乳汁中药物含量低、毒性有限，可以母乳喂养。



产后管理

（三）新生儿管理

1. 新生儿免疫

- 新生儿无论母亲HBsAg是否阳性，均应该全程接种3针（0-1-6方案）重组酵母HepB，10ug/0.5ml，肌肉注射。
- HBsAg阳性母亲所生新生儿应该在出生12小时内，在大腿前部外侧肌肉或上臂三角肌内注射HBIG 100IU，同时在另一侧大腿前部外侧肌肉或上臂三角肌内注射HepB，并在婴儿1月龄和6月龄时分别注射第2和第3针HepB（各10ug/0.5ml）。
- 若第2针HepB延迟，但在3月内，应尽快接种第2针疫苗，第3针仍在6月龄时注射。
- 如果第2针疫苗超过3个月，应尽快接种第2针疫苗，至少间隔2个月再注射第3针疫苗。



产后管理

（三）新生儿管理

2.HBV感染确定

- 对完成全程联合免疫的婴幼儿，应于接种第3针HepB后1个月，检查HBV血清学标志物，评价阻断是否成功。
- 出生时外周血HBsAg阳性并不能作为新生儿感染HBV的指标，只有在7月龄后HBsAg阳性的婴幼儿同时伴有HBeAg、抗-HBc、HBV DNA阳性，才能确认感染HBV。

产后管理

(三) 新生儿管理



3. 低体重和早产儿疫苗接种

- 母亲HBsAg阳性，新生儿应在出生12小时内不同部位接种HBIG 100 IU 和重组酵母HepB 10 μ g/0.5ml，并于1、2和7月龄各注射1针重组酵母HepB 10 μ g/0.5ml。**低体重和早产不影响HBIG和HepB 的接种，只是HepB需要接种4针。**
- 母亲HBsAg不详，按母亲HBsAg阳性处理，于出生12小时内接种HBIG 100 IU + 重组酵母HepB 10 μ g/0.5ml，同时尽快检测母亲HBsAg，并于1、2和7月龄各注射1针HepB 10 μ g/0.5ml。如母亲HBsAg阴性，出生时接种第1针疫苗后，出院时或1月龄时接种第2针HepB 10 μ g/0.5ml，并在2和7月龄各注射1针重组酵母HepB 10 μ g/0.5ml。

产后管理

(三) 新生儿管理



4. 婴儿乙肝免疫接种效果评价

- 1) 免疫接种成功：婴儿完成乙肝全程免疫接种1个月后随访，如果HBsAg阴性，同时抗-HBs阳性表明免疫接种成功；
- 2) 发生母婴传播：婴儿完成乙肝全程免疫接种1个月后随访，HBsAg阳性，伴或不伴HBeAg阳性，且HBV DNA阳性，即为阻断失败，婴儿感染HBV，以后按慢性HBV感染者进行随访。
- 3) 免疫接种无应答：婴儿完成乙肝全程免疫接种1个月后随访，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HepB 10 μ g/0.5ml，重复0-1-6程序，完成补种后1个月，再检测HBsAg和抗-HBs，了解免疫应答和HBV感染情况。

推荐意见

- 1：育龄及准备妊娠女性均应该筛查HBsAg，阳性者需要检测HBV DNA（A1）。
- 2：感染HBV的女性妊娠前应做肝功能、影像学或肝脏病理学检查，根据疾病严重程度评价妊娠的风险（A1）。
- 3：血清ALT持续异常（>ULN）且排除其他原因所致的CHB或乙肝肝硬化患者应立即开始抗病毒治疗，病情稳定后再妊娠（B1）
- 4：CHB女性(1)PEG-IFNa治疗期间应避孕，治疗结束6月后再妊娠。如治疗期间意外怀孕，建议向孕妇和家属充分告知风险，由其决定是否继续妊娠，若决定继续妊娠则要换用TDF治疗。(2)TDF治疗期间可正常怀孕；（3）ETV治疗，意外怀孕后应换用TDF，可以继续妊娠（A1）。
- 5：有肝功能失代偿风险的孕妇应立即抗病毒治疗（A1）。

推荐意见

- 6：孕妇治疗药物可选择TDF或LdT，每1~2月监测肝功能及病毒学指标。分娩后应继续抗病毒治疗，停药原则同一般CHB（A1）。
- 7：根据肝功能及妊娠状况及其它合并症确定分娩方式（A2）。
- 8：HBV DNA $>2 \times 10^5$ IU/ml、ALT正常孕妇在妊娠24~28周开始抗病毒预防母婴传播（A1）。
- 9：抗病毒药物预防HBV母婴传播首选TDF，也可以选用LdT，曾经接受过抗病毒治疗的孕妇选择TDF，产后即刻或服用1-3个月后停药（A1）。

推荐意见

- 10**：妊娠期未使用抗病毒药物的产妇，产后4~6周应复查肝功能及HBV DNA，如肝功能正常，每3个月复查1次，至产后6月（B2）。
- 11**：妊娠期服用抗病毒药物的CHB产妇，产后应继续抗病毒治疗，并根据病毒学应答情况，决定是继续原治疗方案，还是换用其它NA或PEG-IFNa继续治疗（B2）。
- 12**：HBV携带状态孕妇妊娠期口服NA并于产后停药者，产后4~6周复查肝功能及HBV DNA，如肝功能正常，每3个月复查1次，至产后6月。如果乙肝活动，应该抗病毒治疗（A2）。
- 13**：产后乙肝活动的患者抗病毒治疗方案根据病毒学和血清学特点选择NA或PEG-IFNa（A2）。
- 14**：继续口服NA药物的产妇一般不建议哺乳。应用TDF时，母乳喂养不是禁忌症。已经停药的产妇，其新生儿联合免疫后可以哺乳（A2）。

感谢您的聆听！