

- [13] 马军, 寇建涛, 张欣雪, 等. 肾移植术后重症急性胰腺炎一例[J/OL]. 中华移植杂志(电子版), 2017, 11(4): 238-240.
- [14] NIETO Y, RUSS P, EVERSON G, et al. Acute pancreatitis during immunosuppression with tacrolimus following an allogeneic umbilical cord blood transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26(1): 109-111.
- [15] MCDIARMID S V, KLINTMALM G, BUSUTTIL R W. FK 506 rescue therapy in liver transplantation: outcome and complications [J]. Transplant Proc, 1991, 23(6): 2996-2999.
- [16] IM M S, AHN H S, CHO H J, et al. Diabetic ketoacidosis associated with acute pancreatitis in a heart transplant recipient treated with tacrolimus [J]. Exp Clin Transplant, 2013, 11(1): 72-74.
- [17] 刘红霞, 姜志虎, 李志玲, 等. 他克莫司致儿童急性胰腺炎一例[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(8): 983-985.
- [18] MOREIRA M, MATIAS J E, SOUZA C J, et al. Action of tacrolimus in arginine induced experimental acute pancreatitis [J]. Rev Col Bras Cir, 2011, 38(4): 260-265.
- [19] TOSUR M, VIAU-COLINDRES J, ASTUDILLO M, et al. Medication-Induced hyperglycemia: pediatric perspective [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000801. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000801.
- [20] TERADA Y, TSUBOTA M, SUGO H, et al. Tacrolimus triggers transient receptor potential vanilloid-1-dependent relapse of pancreatitis-related pain in mice [J]. Pharmacology, 2017, 99(5-6): 281-285.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-05-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.013

· 论 著 ·

静注人免疫球蛋白对新生儿乙肝核心抗体的影响

杨淋, 杨广, 邓涛 (攀枝花市妇幼保健院, 四川攀枝花 617000)

[摘要]目的:探讨新生儿使用静注人免疫球蛋白(IVIG)后乙肝核心抗体(HBcAb)的变化。方法:采用回顾性研究方法,收集我院2019-2020年使用IVIG的住院新生儿病历,分析使用IVIG前后患儿HBcAb的变化。结果:共收集43例患儿,其中5例使用IVIG前后HBcAb均呈阳性,10例使用IVIG前后HBcAb均呈阴性,18例使用IVIG后HBcAb由阴性转为阳性,10例使用IVIG后因未进行乙肝5项复测未知HBcAb的变化。结论:输注IVIG会引起新生儿HBcAb水平升高,提示对输注IVIG的患儿进行抗体被动转移的排除具有重要意义。

[关键词]静注人免疫球蛋白;乙肝核心抗体;抗体被动转移

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)03-0048-03

Effect of Intravenous Immunoglobulin on Hepatitis B Core Antibody in Neonates

Yang Lin, Yang Guang, Deng Tao (Panzhihua Maternal and Child Health Hospital, Sichuan Panzhihua 617000, China)

[Abstract]Objective: To investigate the changes of hepatitis B core antibody (HBcAb) in newborns after intravenous immunoglobulin (IVIG). Methods: Retrospective research method was conducted in this study to collect medical records of newborns who had IVIG in our hospital from 2019 to 2020, and the changes of HBcAb before and after using IVIG were compared. Results: Among 43 hospitalized children treated with IVIG, 5 children were HBcAb positive before IVIG treatment; HBcAb was still negative in 10 children after IVIG treatment; HBcAb was positive in 18 children after IVIG; 10 children were not retested for hepatitis B after IVIG, so the changes of HBcAb were unknown. Conclusion: Infusion of IVIG can increase the level of HBcAb in neonates, which suggests that it is of great significance to eliminate passive transfer of antibodies in neonates with IVIG.

[Keywords]intravenous immunoglobulin; hepatitis B core antibody; passive antibody transfer

静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是由健康人血浆制备而成,含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的免疫球蛋白(IgG)抗体,经静脉输注后,能迅速提高受者血液中的IgG水平,增强机体的抗感染能力和免疫调节功能。国外报道了患者输注IVIG导致乙肝表面抗体(HBsAb)和乙肝核心抗体(HBcAb)升高

的现象,并认为是由于治疗过程中输注了含有抗体的血液制品,导致相应抗体水平升高而引起的“抗体被动转移”^[1],但我国类似报道罕见。随着研究的深入,近年来IVIG广泛用于新生儿。《慢性乙型肝炎基层诊疗指南》《内科学》等权威资料中,乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物的临床意义:HBcAb阳性提示感染过HBV^[2-3]。新

作者简介:杨淋(1991.09-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 862376190@qq.com。

通讯作者:邓涛(1989.09-),男,大学本科,主管药师,主要从事药品采购工作,E-mail: 602734373@qq.com。

生儿使用 IVIG 后, HBcAb 阳性这种现象是否属于药物不良反应, 是否提示血液制品所致的 HBV 感染, 是否对患儿产生不良影响, 导致这种现象的因素可能有哪些? 上述问题都值得我们研究探讨。

1 方法

采用回顾性研究方法, 应用四川美康医药软件研究开发有限公司的 PASS 合理用药监测系统, 调取 2019-2020 年我院新生儿科使用 IVIG 的全部病历 43 份, 分析使用 IVIG 前后患儿 HBcAb 的变化。

2 结果

我院新生儿科 IVIG 用于新生儿溶血症、新生儿败血症、低 IgG 血症等, 符合 IVIG 说明书适应证及相关指南推荐。IVIG 每次给药剂量 0.50~1.00 g/kg, 每天给药 1~3 次。43 例患儿中, 10 例使用 IVIG 后未进行乙肝 5 项复测, 故未知 HBcAb 的变化; 另外 33 例新生儿日龄 9(1~32)d, 体质量 2.17(0.80~4.10)kg, 其中 5 例使用 IVIG 前后 HBcAb 均呈阳性, 10 例使用 IVIG 前后 HBcAb 均呈阴性, 18 例使用 IVIG 后 HBcAb 由阴性转为阳性(发生抗体被动转移)。应用 SPSS 23.0 软件对发生抗体被动转移组与未发生抗体被动转移组进行比较显示, 两组患儿原发病、日龄、IVIG 剂量、给药次数等比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 43 例患儿的基本情况

序号	日龄/d	体质量/kg	使用 IVIG 原因	IVIG 剂量/(g/kg)	给药次数	使用 IVIG 前 HBcAb	使用 IVIG 后 HBcAb
1	9	0.80	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.75	2	-	+
2	32	4.10	新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	2	-	+
3	1	3.70	新生儿 ABO 溶血症	1.00	1	-	+
4	9	1.87	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.67	2	-	+
5	8	1.29	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.77	2	-	+
6	1	3.15	新生儿 ABO 溶血症	1.00	2	-	+
7	4	2.50	Rh 溶血	1.00	1	-	+
8	13	1.40	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	2	-	+
9	19	1.65	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	1	-	+
10	7	2.68	血小板低, IVIG 支持治疗	0.60	1	-	+
11	2	1.10	新生儿 ABO 溶血症	1.00	1	-	+
12	1	2.90	新生儿 ABO 溶血症	1.00	2	-	+
13	3	2.50	新生儿 ABO 溶血症	1.00	1	-	+
14	20	3.30	新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.75	2	-	+
15	5	1.60	早产儿, 新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.80	3	-	+
16	1	2.70	新生儿 ABO 溶血症	0.90	2	-	+
17	27	4.00	新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.60	1	-	+
18	5	2.30	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.80	2	-	+
19	9	1.80	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.70	1	未查	未查
20	2	1.60	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	1	-	未查
21	2	1.48	早产儿, 血小板低, IVIG 支持治疗	0.60	1	+	未查
22	6	1.00	早产儿, 新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.60	1	-	未查
23	8	3.50	新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.60	2	-	未查
24	10	1.98	早产儿, 新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.60	1	+	未查
25	12	1.71	早产儿, 新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.40	1	-	未查
26	3	2.15	血小板低, IVIG 支持治疗	0.60	3	+	未查
27	11	1.70	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.70	3	+	未查
28	22	4.60	新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	1	-	未查
29	8	1.91	早产儿, 新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.75	1	+	+
30	11	1.38	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	1	+	+
31	1	3.57	新生儿 ABO 溶血症	1.00	1	+	+
32	10	1.20	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	2	+	+
33	29	3.90	新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	2	+	+
34	1	2.20	新生儿 ABO 溶血症	1.00	1	-	-
35	7	0.90	早产儿, 血小板低, IVIG 支持治疗	0.60	1	-	-
36	15	1.16	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.90	2	-	-
37	8	2.60	早产儿, 新生儿肺炎, IVIG 支持治疗	0.50	1	-	-
38	4	1.71	早产儿, 血小板低, IVIG 支持治疗	0.60	1	-	-
39	11	1.80	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.50	2	-	-
40	3	1.25	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	2	-	-
41	5	1.60	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	1	-	-
42	2	0.90	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.60	1	-	-
43	9	2.00	早产儿, 新生儿肺炎, 低 IgG 血症	0.80	1	-	-

3 讨论

IVIG 是健康人血浆提取加工得到的一种浓缩抗体制剂,含有超过 2×10^7 种特异性 IgG,其中也包括 HBcAb。由于《中国药典》(2020 版)只要求检测 HBsAb、白喉抗体效价,未要求检测 HBcAb,故生产企业无法提供该制剂中 HBcAb 的效价。IVIG 广泛用于儿科,常见超说明书用药,部分患儿 IVIG 的超说明书使用仍需进一步规范^[4-5]。我们在关注 IVIG 疗效的同时,也应该关注药物不良反应。IVIG 的不良反应该除说明书载入的头痛、寒颤、发热、疼痛、乏力、背痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、输液部位反应、皮疹、瘙痒、荨麻疹、高血压、低血压、心动过速等外,过敏性休克、血尿、泡沫尿、弥漫性脱发、下肢水肿等也有报道^[6-9]。

尚未查到国内关于使用 IVIG 对新生儿 HBcAb 影响的报道。魏舒等^[10]研究了 18 例原发免疫性血小板减少症(ITP)患者输注 IVIG 后抗体水平变化,结论是短期内大剂量输注 IVIG 会引起 ITP 患者抗体水平升高,提示对 IVIG 输注患者进行抗体被动转移的排除具有重要意义。João R 等^[11]报道了 1 例已接种乙肝疫苗的男性新生儿被诊断为扩张型心肌病,需心脏移植,医师首先要排除乙肝感染(心脏移植禁忌证),患儿日龄 12 d 时 HBcAb 呈阳性,44 d 时因 HBcAb 转为阴性而确认 12 d 时为抗体被动转移。如果未准确识别 IVIG 输注后所致的抗体被动转移,将导致误诊,延误治疗,对患儿极其不利^[12-13]。Lu H F 等^[14]对 18 847 例癌症患者中 950 例使用 IVIG 后的乙肝抗体变化进行回顾性分析发现,从 HBcAb 阴性转变为 HBcAb 阳性即 HBcAb 的被动转移是常见的,且阳性测试的可能性随时间而降低。临床需注意,静脉输注 IVIG 后不久进行的 HBcAb 阳性试验应谨慎解释,因为它们可能是被动转移,而不是真正的感染。

目前处理医疗纠纷关于药物的法定依据,无论是《静注人免疫球蛋白(pH 4)说明书》,还是《中国药典临床用药须知(2015 版)》、《新编药理学(第 17 版)》,IVIG 的不良反应该及注意事项中均未描述使用该药后对 HBcAb 的影响。故临床医师对使用该药后发现 HBcAb 转阳存在疑虑:是否是药物不良反应,是否提示药物所致的乙肝感染,对患儿有何影响,如何向患儿家属解释等?

国内外对患者输注 IVIG 由于抗体被动转移导致 HBcAb 转阳的现象进行了报道,并指出临床上可能会引起乙肝血清学结果误判,导致患者病情处理不善,乙肝过度诊断和过度治疗。但该结论在我国受重视程度仍不够,特别是国内关于 IVIG 对新生儿 HBcAb 的影响鲜有报道,抗体被动转移在乙肝血清学结果的解释中仍不作为常规的考虑。本研究对我院 43 例使用 IVIG 的住院患儿进行回顾性分析发现,18 例患儿使用 IVIG 后 HBcAb 转阳,提示输注 IVIG 会引起新生儿 HBcAb 水平

升高,对 IVIG 输注患儿进行抗体被动转移的排除具有重要意义。当发现意外的乙肝病毒血清变化时,应首先考虑是否属于抗体被动转移。在排除抗体被动转移以后,再作进一步的诊断与治疗,避免乙肝的过度诊断和过度治疗。关于新生儿使用 IVIG 后 HBcAb 转阳的影响因素、恢复正常的时间节点等问题,有待进一步研究。为了提高临床抗体被动转意识,方便医患沟通,缓和医患矛盾,建议生产企业完善药品说明书。

参考文献:

- [1] ARNOLD D M, CROWTHER M A, MEYER R M, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia [J]. Transfusion, 2010, 50(12): 2577-2581.
- [2] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版 2020)[J].中华全科医师杂志,2021,20(3):281-289.
- [3] 葛俊波,徐永健,王辰.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:389.
- [4] 吴娟,陈敏玲,张顺国.我院儿童静注人免疫球蛋白的使用情况及合理性分析[J].儿科药理学杂志,2019,25(9):33-35.
- [5] 刘珊娟.静脉注射人免疫球蛋白在儿科超适应证用药评价[J].儿科药理学杂志,2021,27(5):40-42.
- [6] 章慧,刘军.大剂量丙种球蛋白治疗小儿川崎病的不良反应及护理对策[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(S1):146-147.
- [7] 牛文静.大剂量丙种球蛋白冲击治疗腹型过敏性紫癜疗效及不良反应观察[J].北方药学,2018,15(4):8-9.
- [8] CHAN-LAM D F. Alopecia after immune globulin infusion [J]. Lancet, 1997, 1(8547):1436.
- [9] 叶智才,游小凤,许小鑫.静注人免疫球蛋白致下肢水肿一例[J].药学服务与研究,2018,18(3):224-226.
- [10] 魏舒,李梅,魏佳旭,等.输注人免疫球蛋白对 ITP 患者输血相关性传染病检测指标的影响[J].中国输血杂志,2018,31(10):1194-1196.
- [11] JOÃO R, DANIELA A, LUÍS R. Passive transfer of hepatitis B antibodies through intravenous immunoglobulin in a neonate [J]. Acta Med Port, 2019, 32(12):782-784.
- [12] PARKER S, GIL E, HEWITT P, et al. Case report: passive transfer of hepatitis B antibodies from intravenous immunoglobulin [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 99. doi: 10.1186/1471-2334-14-99.
- [13] BENWELL N, BOAN P, RABY E, et al. False positive hepatitis B virus core and surface antibodies due to intravenous immunoglobulin [J]. Internal medicine journal, 2017, 47(1):119-120.
- [14] LU H F, LOK A S, WARNEKE C L, et al. Passive transfer of anti-HBc after intravenous immunoglobulin administration in patients with cancer: a retrospective chart review [J]. Lancet Haematol, 2018, 5(10):e474-e478.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-06-01 修回日期:2021-08-18)