

# 高病毒载量 HBV 感染妇女孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗疗效及安全性

李振华 解宝江 张艳丽 张丽菊 易为 伊诺

**【摘要】 目的** 评价高病毒载量 HBV 感染妇女孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗的疗效及安全性。**方法** 将血清 HBsAg 及 HBeAg 阳性、肝功能正常,且 HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml 的晚孕妇女分为替比夫定组(自孕 28 周至产后 6 周口服替比夫定 600 mg/d)150 例和对照组(未服药)100 例。观察孕妇服药后出现的不良反应;并检测孕 28 周以及分娩时血清 HBV DNA 水平。**结果** 分娩时替比夫定组患者 HBV DNA 水平较孕 28 周时下降  $> 10^2$  拷贝/ml,即抗病毒治疗有效率达 100%。分娩时替比夫定组患者 HBV DNA 水平显著低于对照组,差异具有统计学意义( $t = 5.43, P < 0.001$ )。分娩时两组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 28.95, P < 0.0001$ )。替比夫定组患者未出现严重不良反应。**结论** 高病毒载量(HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml)HBV 感染妇女孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗可显著抑制血清 HBV DNA 水平,并具有良好的安全性。

**【关键词】** 替比夫定;乙型肝炎病毒;高病毒载量;孕妇;抗病毒治疗

**The efficacy and safety of telbivudine antiviral therapy on late pregnant women with high viral load of hepatitis B virus** LI Zhen-hua, XIE Bao-jiang, ZHANG Yan-li, ZHANG Li-ju, YI Wei, YI Nuo. Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: YI Nuo, Email: yinuo\_76@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of telbivudine treatment during the later period of pregnancy for reducing hepatitis B virus (HBV) vertical transmission from highly viral load mothers to their infants. **Methods** Pregnant women with normal liver function, serum HBsAg (+) and HBeAg (+) HBV DNA  $\geq 10^6$  copies/ml were enrolled in our study. The women were divided into two groups based upon their personal preference: telbivudine treatment group (150 cases) and control group (100 cases). The patients in telbivudine treatment group took orally 600 mg/d telbivudine from pregnant 28 weeks until postpartum 6 weeks. The control group were treated without antiviral drugs. The levels of HBV DNA were detected at pregnant 28 weeks and at parturition, and the adverse reactions were also observed. **Results** HBV DNA level of patients in telbivudine group declined over 100 copies/ml, with the anti-viral treatment effective rate as 100%. HBV DNA was significantly lower in patients with telbivudine treatment than that of the control group, with the difference statistically significant ( $t = 5.43, P < 0.001$ ). The difference of rates of HBV DNA undetectable between both groups was statistically significant ( $\chi^2 = 28.95, P < 0.0001$ ). Seriously adverse reaction did not appear among patients in telbivudine group. **Conclusions** Telbivudine treatment during the later trimester of pregnancy in highly viremic mothers could significantly inhibit maternal serum HBV DNA levels with good safety.

**【Key words】** Telbivudine; Hepatitis B virus; High viral load; Pregnant woman; Antiviral therapy

应用核苷(酸)类似物是目前乙型肝炎抗病毒治疗的重要策略。妊娠时期是机体敏感而复杂的时间。

将核苷(酸)类似物应用于 HBV 感染妇女妊娠期的疗效及安全性倍受关注。目前国内可用于妊娠期的抗病毒药物有替比夫定和拉米夫定。其中,替比夫定被美国 FDA 定为妊娠期 B 类药。有研究表明,替比夫定原发治疗失败的比例较少、耐药率较低。但已有研究病例数较少,且研究时机的选择和研究对象 HBV 的载量情况不尽相同。

本课题组拟探讨高病毒载量 HBV 感染妇女孕

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.010

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院妇产科(李振华、张丽菊、易为、伊诺),肝病中心(张艳丽);北京第二外国语学院校医院外科(解宝江)

通讯作者:伊诺,Email: yinuo\_76@126.com

第一作者:李振华、解宝江为并列第一作者

晚期应用替比夫定抗病毒治疗的疗效及安全性。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2007 年 7 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日在首都医科大学附属北京地坛医院妇产科门诊进行产前检查的慢性 HBV 感染孕妇共 250 例为研究对象。慢性 HBV 感染诊断标准参照 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》。入选标准:患者血清 HBsAg、HBeAg 阳性,肝功能正常,HBV DNA  $\geq 10^6$  拷贝/ml;孕期末使用其他抗病毒药物、免疫抑制剂、细胞毒性药物及皮质激素类药物;足月分娩。排除孕期合并其他感染;肝功能异常;多胎妊娠;超声结果提示胎儿畸形;早产或过期产;所生婴儿为低出生体重或有新生儿窒息等情况。

### 二、研究方法

1. 用药及随访:根据知情和自愿的原则,入组孕妇患者决定是否用药。分为替比夫定组(150 例)和对照组(100 例)。研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。替比夫定组孕妇自孕 28 周起口服替比夫定 600 mg/d,至产后 6 周止。对照组患者未服药。两组患者均在医师指导下按时进行产前检查、随访。随访中监测孕妇服用替比夫定后不良反应的发生情况。

2. 检测方法:患者血清 HBV DNA、HBV 标志物及血生物化学指标检查均由本院实验室完成。HBV 标志物检测应用微粒子法,使用雅培 i2000 全自动发光免疫分析仪,HBsAg  $< 0.05$  IU/ml、HBeAg  $< 1.0$  S/CO 为阴性。HBV DNA 定量检测采用荧光定量 PCR 法,试剂盒购自上海科华生物工程公司,检测下限为 500 拷贝/ml,即  $< 500$  拷贝/ml 判断为阴性。肝功能检测应用酶学和动力学化学法,使用日立 7600-020 自动生化分析仪,Wako 试剂盒。丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的正常值均为 0~40 U/L。

### 三、研究内容

检测两组患者孕 28 周以及分娩时血清 HBV DNA 水平,并明确与孕妇年龄、产次、分娩方式和丈夫感染情况是否相关;观察孕妇服药后不良反应的发生情况。

### 四、统计学处理

运用 Epidata 3.1 建数据库,采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  进行描述,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率描述,组间差异采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法。检验水准为  $\alpha = 0.05$ ,双侧检验;以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的基本特征

截至 2011 年 6 月 30 日,在本院妇产科门诊招募符合入选标准的慢性 HBV 感染孕妇共 941 例。其中 349 名孕妇自愿选择孕 28 周直至产后 6 周服用替比夫定 600 mg/d;其余 592 例孕妇孕期末服药。随访过程中,由于孕妇未按规定时间检查、联系方式更换无法随访或移居外地等原因造成部分研究对象失访或者随访资料不全。最终获得完整随访资料者共 250 例,其中服用替比夫定的孕妇 150 例(替比夫定组);未服药孕妇 100 例(对照组)。

1. 孕妇年龄:替比夫定组孕妇平均年龄为  $(27.07 \pm 4.33)$  岁,对照组孕妇平均年龄为  $(26.21 \pm 4.15)$  岁,差异无统计学意义( $t = 1.56$ ,  $P = 0.12$ ),具有可比性。

2. 丈夫感染情况:替比夫定组孕妇的丈夫中为慢性 HBV 携带者 2 例(1.33%),对照组中有 4 例(4.00%),差异无统计学意义( $P = 0.22$ )。

3. 产次:替比夫定组孕妇有 135 例(90.00%)为初产妇,对照组孕妇 91 例(91%)为初产妇,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.07$ ,  $P = 0.79$ )。

4. 分娩方式:替比夫定组和对照组孕妇自然分娩率分别为 32.00% 和 38.00%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.96$ ,  $P = 0.33$ )。

### 二、患者血清 HBV DNA 水平

1. 孕 28 周时孕妇血清 HBV DNA 水平:替比夫定组孕妇孕 28 周末服药前血清 HBV DNA 水平为  $(4.12 \pm 4.26) \times 10^7$  拷贝/ml ( $1.36 \times 10^6 \sim 2.37 \times 10^8$  拷贝/ml)。对照组孕妇孕 28 周前血清 HBV DNA 水平为  $(3.05 \pm 3.89) \times 10^7$  拷贝/ml ( $1.01 \times 10^6 \sim 2.48 \times 10^8$  拷贝/ml)。替比夫定组孕妇孕 28 周前血清 HBV DNA 水平高于对照组,差异具有统计学意义( $t = 2.02$ ,  $P = 0.044$ ),见表 1。

表 1 孕 28 周前孕妇的血清 HBV DNA 水平 [例(%)]

组别	HBV DNA(拷贝/ml)		
	$10^6 \sim 10^7$	$10^7 \sim 10^8$	$> 10^8$
替比夫定组	26(17.33)	107(71.33)	17(11.33)
对照组	27(27.00)	70(70.00)	3(3.00)

注: $t = 2.02$ ,  $P = 0.044$

2. 分娩时孕妇血清 HBV DNA 水平:分娩时再次测定 HBV DNA 水平,替比夫定组有 37 例(24.67%)孕妇 HBV DNA 低于检测下限,而对照组无 HBV DNA 低于检测下限的病例,两组患者 HBV

DNA 低于检测下限的比率有统计学差异 ( $\chi^2 = 28.95, P < 0.0001$ )。

替比夫定组孕妇服药后,至分娩时仍有 113 例 HBV DNA 高于检测下限,其 HBV DNA 平均水平为  $9.37 \times 10^4$  拷贝/ml ( $6.62 \times 10^2 \sim 1.95 \times 10^6$  拷贝/ml)。对照组患者分娩时 HBV DNA 平均水平为  $2.63 \times 10^7$  拷贝/ml ( $3.06 \times 10^5 \sim 3.85 \times 10^8$  拷贝/ml)。替比夫定组孕妇 HBV DNA 水平显著低于对照组,差异具有统计学意义 ( $t = 5.43, P < 0.001$ )。

3. 替比夫定组孕妇病毒学应答:2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》将抗病毒治疗后 HBV DNA 下降  $\geq 10^2$  拷贝/ml 作为病毒学应答指标。本研究中替比夫定组患者 HBV DNA 下降均  $> 10^2$  拷贝/ml,即抗病毒治疗有效率均达 100%。

4. 替比夫定的安全性:随访期间,未发现替比夫定组孕妇用药期间及分娩前后出现严重的不良反应。

## 讨 论

母婴垂直传播是乙型肝炎病毒感染的主要传播途径。降低 HBV 感染的母婴传播是防治乙型肝炎的重要策略之一。多项研究证实,新生儿主、被动联合免疫后仍有约 10% 免疫失败;高 HBV 病毒载量的孕妇母婴阻断失败风险更大。HBV 感染妇女孕期应用抗病毒药物的目的除降低 HBV DNA,促进 HBeAg 转阴、肝功能复常,减轻病毒对机体细胞免疫功能的抑制,促进机体清除 HBV,有效控制母体病情从而使妊娠得以继续;还能降低新生儿感染乙型肝炎病毒的风险。因此,孕期抗病毒治疗对孕妇和胎儿均具有特殊意义。

妊娠期是机体一个重要而敏感的时期,应用抗病毒药物关系到孕妇及胎儿的安全。因此,选择适宜的妊娠时期、HBV 感染妇女以及恰当的抗病毒药物应极为谨慎。

许多药物可造成胎停育、先兆流产、死胎、死产、新生儿畸形及新生儿先天性疾病等。尽管一些孕期抗病毒治疗相关研究表明其疗效显著,有较好的近期安全性,但许多药物可通过胎盘对胎儿造成潜在的致畸、致癌作用<sup>[1-2]</sup>。Andiman<sup>[3]</sup>认为孕 8~14 周是致畸高危期,因此应将抗病毒治疗推迟至孕中晚期进行。文献报道 HBV 感染女性在妊娠晚期及产后 HBV DNA 水平平均增加  $\log_{10} 4$  拷贝/ml,并可导致肝功能异常,甚至导致重症肝炎<sup>[4-7]</sup>。HBV 感染妇女妊娠后较健康妇女出现妊娠期高血压疾病、产后出血、切口感染的几率和围产儿病死率增加<sup>[8-9]</sup>。

孕晚期用药利于孕妇 HBV DNA 水平下降,肝功能复常,应稳定孕妇心情并尽量延长孕周,以提高母婴阻断的成功率,减低对胎儿潜在的不良影响。因此,孕晚期是适宜的用药时期。

多项研究表明,影响 HBV 母婴传播的主要因素是孕妇血清 HBV DNA 水平,HBV DNA 载量直接关系到母婴阻断的效果<sup>[10-13]</sup>。孕妇血清 HBV DNA 水平  $< 10^6$  拷贝/ml 时,HBV 母婴垂直传播危险性将减少 30%,但 HBV DNA 水平  $> 10^8$  拷贝/ml 时,所生新生儿即使采用主、被动免疫,宫内感染率仍可达 43%<sup>[11]</sup>;另有 3 项研究分别以  $10^6$ 、 $10^7$  和  $10^{7.62}$  拷贝/ml 为分界点,当 HBV DNA  $< 10^6$ 、 $10^7$  和  $10^{7.62}$  拷贝/ml 时,母婴阻断失败率分别为 1.9%、5.1% 和 0;而 HBV DNA  $> 10^6$ 、 $10^7$  和  $10^{7.62}$  拷贝/ml 时,母婴阻断失败率则升高,分别为 23.4%、26.8% 和 32%<sup>[14-16]</sup>。可见,HBV DNA  $< 10^6$  拷贝/ml 时,母婴阻断失败几率低,垂直传播危险性较小。因此,考虑到孕期用药对胎儿的潜在风险,以及新生儿出生后均接受主被动免疫治疗。本课题组权衡风险与效益认为,在新生儿出生后接受主、被动免疫治疗的前提下,对高 HBV DNA 载量  $> 10^6$  拷贝/ml 孕妇适宜应用抗病毒药物。

选择适宜的药物也很关键。抗病毒药物包括干扰素和核苷(酸)类似物。孕期可使用的抗病毒药物为核苷类似物。目前国内上市的核苷类似物包括替比夫定(telbivudine)和拉米夫定(lamivudine)。其中美国 FDA 将替比夫定列为妊娠期 B 类药,拉米夫定列为妊娠期 C 类药。本课题组自替比夫定在国内上市以来,一直关注其安全性,临床应用中尚未发现严重的不良反应发生。

本研究对高病毒载量(HBV DNA  $> 10^6$  拷贝/ml)HBV 感染妇女孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗的疗效及安全性进行探讨。研究结果显示,替比夫定组与对照组孕妇年龄、丈夫感染 HBV 情况、产次和分娩方式均无显著性差异;高病毒载量妇女孕晚期服用替比夫定后 HBV DNA 复制被抑制,病毒载量显著减低,替比夫定抗病毒治疗有效率达 100%。

此外,替比夫定还具有良好的安全性。替比夫定的作用机制为 HBV 多聚酶将替比夫定作为一种天然脱氧核苷而错误识别,然后整合入 HBV DNA 中,从而引起链中止来抑制病毒复制。人体内其他更具选择性的多聚酶无法识别或与替比夫定相互作用,因此保护正常细胞免受损害。这种高水平的特异性识别,使替比夫定具有良好的安全性。临床前安全性研究显示,替比夫定抗病毒作用对人体核酸



无影响,其以单纯扩散方式透过胎盘,胎儿暴露于替比夫定是安全的<sup>[17]</sup>。已有研究于妊娠中晚期(20~32 周)对高载量 HBV 感染孕妇应用替比夫定进行治疗,其所生婴儿无 1 例发生宫内感染<sup>[18-20]</sup>。

替比夫定的不良反应主要包括上呼吸道症状、头痛、头晕、疲劳、血清肌酸激酶升高、腹痛、腹泻、恶心、肌肉疼痛和无力等,严重时可能出现周围神经病变和横纹肌综合征,导致多脏器功能衰竭甚至死亡<sup>[21]</sup>。本研究随访期间,未发现替比夫定组孕妇用药期间及分娩前后出现严重的不良反应,提示孕期应用替比夫定是安全的。

本研究结果提示,高载量 HBV 感染妇女孕晚期应用替比夫定进行抗病毒治疗是安全、有效的。替比夫定可有效抑制孕妇 HBV 复制,降低 HBV DNA 载量,从而减低 HBV 母婴垂直传播和宫内感染的风险。本课题组将继续追踪随访产妇以及其所产新生儿的 HBV DNA 水平和病毒学应答状况,以进一步探讨替比夫定孕期抗病毒治疗疗效、远期安全性及阻断母婴垂直传播以及减低宫内感染的效果。

#### 参 考 文 献

- 1 Colvin EV. Transplacental transfer of zidovudine in the near-term pregnant ba-boon. *Am J Obstet Gynecol*,1990,163(30):728-732.
- 2 Taylor GP, Lyall EG, Back D, et al. Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet*,2000,355(9221):2134-2135.
- 3 Andiman WA. Transmission of HIV-1 from mother to infant. *Curt Opin Pediatr*,2002,14(1):78-85.
- 4 Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J Med Virol*,1989,29(1):1-6.
- 5 Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis*,2003,35(11-12):814-819.
- 6 刘玉芳,孙斌,刘兴会. 重症肝炎与妊娠. *华西医学*,2007,22(1):200-201.
- 7 唐良菡. 妊娠合并重症肝炎的诊断与急救. *中国实用妇科与产科杂志*,2004,20(2):76-78.
- 8 肖艳. 慢性乙型肝炎合并妊娠应注意的问题. *现代中西医结合杂志*,2007,16(2):207-208.
- 9 赵淑华,韩丽英,张立会,等. 乙型肝炎病毒携带者妊娠对母体的危害及预防措施的研究. *白求恩医科大学学报*,2000,26(1):75-76.
- 10 Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat-topic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol*,1998,91(1):129-135.
- 11 Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2007,44(1):92-98.
- 12 杨越波,李小毛,侯红瑛,等. 母体 HBV 传染性与宫内感染的探讨. *中国优生与遗传杂志*,2004,12(2):52-53,57.
- 13 张丽菊,王玲. 替比夫定对妊娠后期乙型肝炎病毒宫内感染的阻断作用. *中华肝脏病杂志*,2009,17(8):561-563.
- 14 王锋,韩国荣,李凤珍,等. 孕母乙肝标志物及 HBV DNA 含量与新生儿宫内感染关系的探讨. *现代医学*,2009,37(6):435-437.
- 15 del CR, Grosheide PM, Mazel JA, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program. The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine*,1997,15(15):1624-1630.
- 16 尹玉竹,谌小卫,李小毛,等. HBV 宫内感染的危险因素及与 HBV DNA 的关系. *南方医科大学学报*,2006,26(10):1452-1454.
- 17 万谟彬. 重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2008,2(3):127-130.
- 18 Osborn MK. Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Ther Clin Risk Manag*,2009,12(1):789-798.
- 19 Chen W, Hou JL. Pharmacoeconomic evaluation of telbivudine vs. lamivudine in treating the patients with HBeAg-positive and negative chronic hepatitis B. *Chin J Hepatol*,2009,17(8):569-573.
- 20 刘敏,李丽,王玲,等. 阻断 5 例乙型肝炎病毒感染妊娠妇女母婴 HBV 垂直传播疗效和安全性的初步观察. *药物不良反应杂志*,2008,10(1):19-21.
- 21 魏来,封波. 核苷(酸)类似物在慢性乙型肝炎治疗中的应用. *中华肝脏病杂志*,2006,14(5):380-381.

(收稿日期:2012-09-22)

(本文编辑:孙荣华)

李振华,解宝江,张艳丽,等. 高病毒载量 HBV 感染妇女孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗疗效及安全性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2012,6(6):558-561.