

· 临床论著 ·

## 替比夫定阻断孕晚期HBV母婴传播的疗效及安全性Meta分析

杨秀珍 徐洪涛 沈美龙 韩立彬 咸建春

**【摘要】目的** 评价替比夫定阻断HBV母婴传播的效果和安全性。**方法** 检索2010年1月至2012年12月万方数据、中国知网和NCBI数据库,根据纳入标准、排除标准,对入选随机对照试验(RCT)的研究结果,采用RevMan 5.0软件进行分析。**结果** 共检索到符合标准的文献8篇,共518例。替比夫定组治疗后孕妇HBV DNA水平显著下降,差异具有统计学意义( $OR = 3.95$ , 95%CI: 3.61~4.28,  $P < 0.00001$ )。替比夫定组婴儿在出生时HBsAg阳性率和HBV DNA阳性率均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $OR = 0.28$ , 95%CI: 0.17~0.46,  $P < 0.00001$ ;  $OR = 0.22$ , 95%CI: 0.12~0.40,  $P < 0.00001$ )。随访6个月时婴儿HBsAg阳性率和HBV DNA阳性率均低于对照组,差异具有统计学意义( $OR = 0.17$ , 95%CI: 0.08~0.35,  $P < 0.00001$ ;  $OR = 0.12$ , 95%CI: 0.05~0.29,  $P < 0.001$ )。替比夫定组和对照组孕妇在服药期间和婴儿的不良反应发生率无明显差异。**结论** 替比夫定能够安全、有效地阻断母婴传播。

**【关键词】** 肝炎病毒, 乙型; 母婴传播; 替比夫定; Meta分析

**A meta-analysis for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus** YANG Xiu-zhen, XU Hong-tao, SHEN Mei-long, HAN Li-bin, XIAN Jian-chun. Department of Liver Disease, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China  
Corresponding author: XU Hong-tao, Email: Hongtaoxutz@yahoo.cn

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy and safety of telbivudine blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) in pregnant patients with chronic hepatitis B. **Methods** Papers were searched from January 2010 to December 2012 in the database of WANGFANG, CNKI and NCBI according to inclusion criteria and exclusion criteria. The selected randomized controlled trials (RCT) results were analysed by RevMan 5.0 Software. **Results** The RCTs comprised a total of 518 subjects. Levels of HBV DNA were significantly reduced after treatment in the telbivudine-treated group ( $OR = 3.959$ , 95%CI: 3.61-4.28,  $P < 0.00001$ ). Infants born to telbivudine-treated mothers had a significant lower rate of HBsAg positivity and HBV DNA positivity at birth than infants of the control group ( $OR = 0.28$ , 95%CI: 0.17-0.46,  $P < 0.00001$ ;  $OR = 0.22$ , 95%CI: 0.12-0.40,  $P < 0.00001$ ). Infants born to telbivudine-treated mothers also had significantly lower rates of mother to child transmitted HBV at 6 months ( $OR = 0.17$ , 95% CI: 0.08-0.35,  $P < 0.00001$ ;  $OR = 0.12$ , 95%CI: 0.05-0.29,  $P < 0.001$ ). There was no evidence of telbivudine treatment being associated with more adverse side effects or complications during pregnancy or in the infant. **Conclusion** Telbivudine could effectively and safely prevent mother-to-child transmission of HBV from mothers with chronic hepatitis B.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Mother to infant transmission; Telbivudine; Meta-analysis

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是严重危害我国人民健康的常见传染病,垂直传播是目前我国HBV的主要传播途径之一。如母体乙型肝炎病毒载量较高,即使新生儿主动接受乙肝疫苗、乙肝免疫球蛋白免疫,垂直传播风险仍较高<sup>[1]</sup>。因

此,通过抑制孕妇HBV复制水平有可能减少母婴传播的机会。替比夫定是妊娠妇女抗病毒治疗B类用药,目前国内外多篇报道在妊娠后期应用替比夫定抗病毒治疗,能够显著降低新生儿的HBV感染率<sup>[2]</sup>。本研究采用Meta分析的方法对替比夫定阻断母婴传播的临床疗效及安全性进行评价,以期临床工作提供重要的依据。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.008

基金项目:江苏省自然科学基金项目资助(No. BK2011538)

作者单位:225300 泰州市,江苏省泰州市人民医院肝病科

通讯作者:徐洪涛, Email: Hongtaoxutz@yahoo.cn

## 资料与方法

### 一、检索策略

检索万方数据库、中国知网、NCBI中替比夫定治疗孕晚期慢性乙型肝炎随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)资料,由两位评价者单独检索并交叉核对,时间控制在2010年1月至2012年12月,检索词为替比夫定、乙型肝炎、垂直和随机对照试验。

### 二、纳入和排除标准

1. 纳入标准: ①研究类型: RCT, 无论是否采用盲法。②研究对象: HBeAg阳性或HBeAg阴性慢性乙型肝炎或慢性HBV携带者的妊娠患者, “慢性乙型肝炎”或“慢性HBV携带者”的诊断符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》的标准<sup>[3]</sup>。宫内感染诊断标准: 新生儿出生时静脉血HBsAg阳性, 并且随访6个月时仍为阳性者。③干预方法: 替比夫定组患者在妊娠28周时开始口服替比夫定(600 mg/d), 产后4周停药, 对照组患者不服用替比夫定及其他抗病毒药。

2. 排除标准: ①非RCT研究。②同时感染HIV、HCV、HDV者及其他肝病或肝癌患者。③先兆流产史。④合并其他严重疾病病史。

### 四、数据提取

采用统一表格提取所有研究的数据, 由两位评价者交叉核对。

### 五、统计学处理

采用Cochrane协作网的Rev-Man 5.0软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)和优势比(odds ratio, OR), 记录95%可信区间(95%CI), 同时 $\chi^2$ 检验分析研究间的异质性: 如各研究间有统计学同质性( $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ), 采用固定效应模型; 若各研究间存在统计学异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ), 进一步作敏感性分析。

## 结 果

### 一、检索结果

共检索到35篇文献, 初步入12篇, 仔细阅读全文后纳入8篇进行分析<sup>[4-11]</sup>。

### 二、两组新生儿指标对比

替比夫定组新生儿HBsAg阳性率和HBV DNA阳性率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(见图1、图3); 随访6个月时HBsAg阳性率和

HBV DNA阳性率均低于对照组, 差异有统计学意义(见图2、图4)。

### 三、孕妇治疗前后对比

替比夫定治疗后孕妇HBV DNA水平显著下降, 差异具有统计学意义(见图5), 对照组孕妇前后HBV DNA水平无显著变化, 见图6。

### 四、安全性分析

在治疗过程中, 仅一项研究中, 提示替比夫定组有3例, 对照组有2例孕妇出现一过性的肌酸激酶轻度升高, 治疗组无因CK升高或肌肉酸痛等发生而减量或停药等事件发生, 在随访中自行恢复。替比夫定组和对照组孕妇在服药期间不良反应发生率和婴儿的不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

我国是慢性乙型肝炎高发地区, 目前我国现有慢性乙型肝炎患者3000万人, 母婴传播是我国婴幼儿感染HBV的主要传播途径, 每100名育龄妇女有8例是HBV携带者, 我国约有1千万HBV携带者妇女涉及到生育问题, 有75~120万孕妇是HBV携带者, 若不采取预防措施, 将有50%~90%(80万)婴儿可能感染HBV。2006年全国乙型肝炎流行病学调查显示, 我国学龄前儿童的HBsAg携带率为0.96%<sup>[12-13]</sup>。且婴幼儿时期感染的乙型肝炎人群极易慢性化<sup>[14]</sup>。如慢性乙型肝炎患者未经规范的治疗, 20~30年可演变成肝硬化, 甚至进展为肝细胞癌。

随着新生儿出生后接种乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白以来, 母婴传播得到一定控制, 但仍有部分新生儿因宫内感染和围产期感染导致阻断失败, 围产期的感染可以通过主动、被动免疫降低80%~95%<sup>[15]</sup>, 但无法阻断宫内感染。有研究表明, 孕妇的HBV载量与婴儿宫内感染的风险相关<sup>[16]</sup>。因此, 抑制孕妇乙型肝炎病毒复制可能降低病毒垂直传播的风险。

替比夫定是一种新型的 $\beta$ 左旋胸腺嘧啶类似物, 结构式是 $\beta$ -L-2-脱氧胸腺嘧啶苷, 在细胞激酶作用下转化为具有活性的LdT-5'-三磷酸盐, 通过与HBV DNA聚合酶的天然底物竞争, 抑制该酶活性, 导致DNA链合成终止, 同时LdT对HBV第一条链与第二条链的合成均有抑制作用, 而且对第二条链的抑制作用更加明显。有研究认为, 替比夫定对怀孕大鼠无致畸胎作用, 因此, 美国FDA批准替比

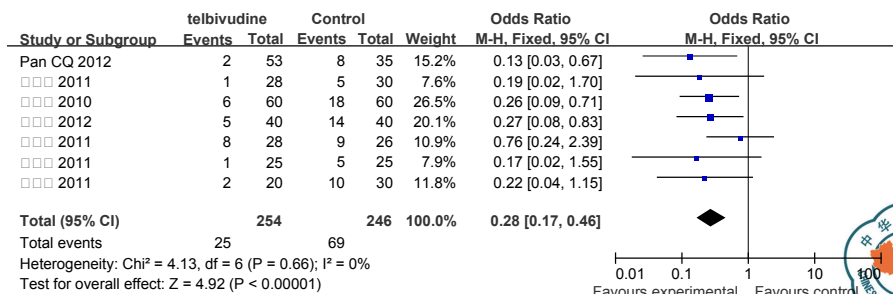


图1 婴儿出生后HBsAg阳性率对比

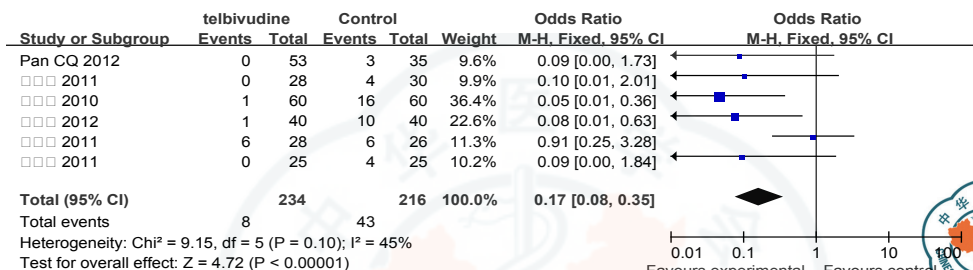


图2 婴儿出生后6个月HBsAg阳性率对比

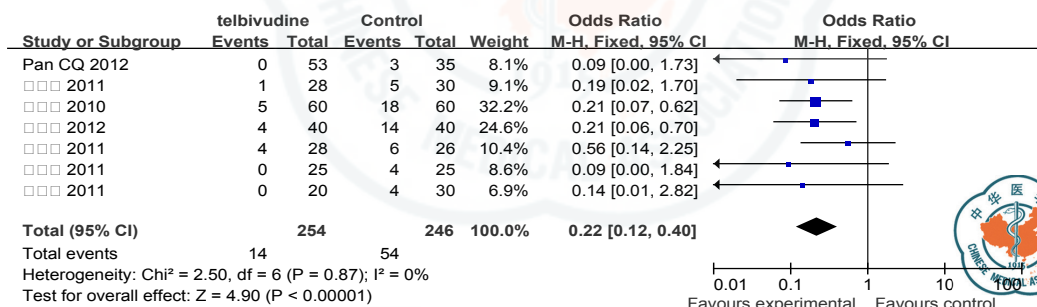


图3 婴儿出生后HBV DNA阳性率对比

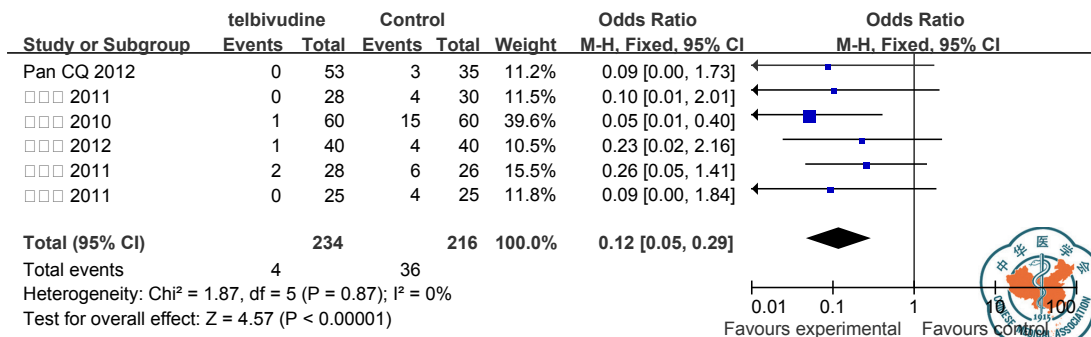


图4 婴儿出生6个月HBV DNA阳性率对比



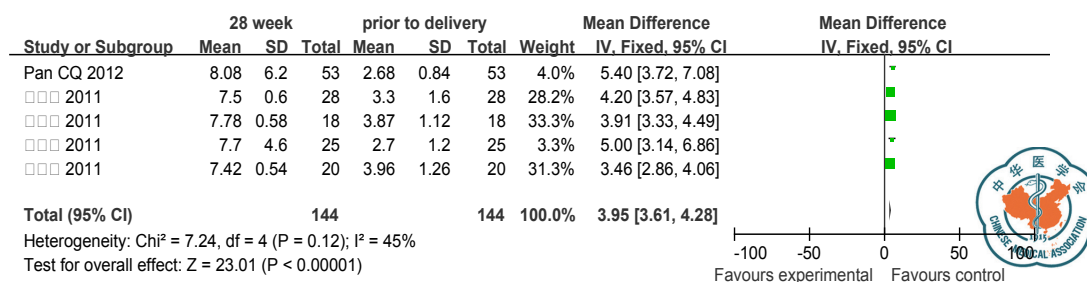


图5 替比夫定治疗前后孕妇HBV DNA对比

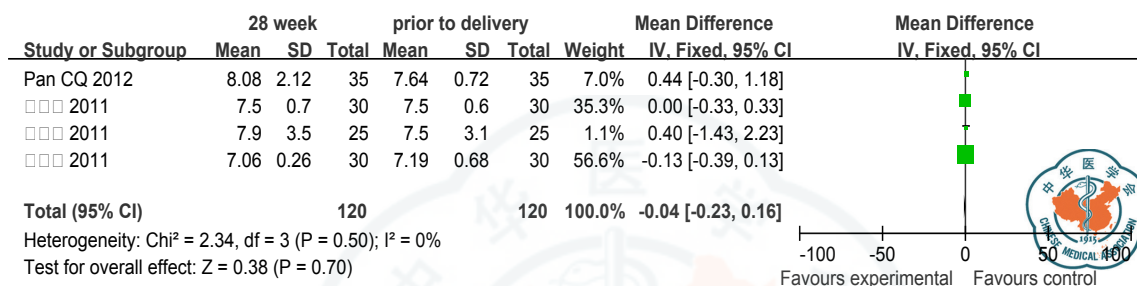


图6 对照组前后孕妇HBV DNA对比

夫定为妊娠B类用药。其抗病毒作用对人体核酸无影响,胎儿暴露替比夫定是较安全的。肌酸激酶升高是替比夫定使用的常见不良反应,严重时可能发生严重的横纹肌溶解。但此次分析中仅一项研究中有3例发生肌酸激酶升高,未特殊处理,未停药,自行恢复。通过此次对临床研究资料的Meta分析,表明替比夫定能够显著抑制孕妇合并慢性乙型肝炎的HBV复制,能够降低孕妇新生儿的HBV感染率,提示慢性乙型肝炎孕妇孕晚期使用替比夫定能够有效地降低HBV垂直传播的风险,近期无不明显不良反应,安全性尚可。但该药对远期儿童成长发育安全的影响尚无报道,且Meta分析在收集资料、统计等过程中会存在一定偏倚,从而对分析结果存在一定影响,故需要更高质量的长期的疗效及安全性需要进一步的临床研究证实。

### 参考文献

- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an under estimated issue. *Liver Int*,2009,29(Suppl 1):133-139.
- 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.
- 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中国脏病杂志:电子版*,2011,3(1):40-56.
- 张彦芳,胡玉红. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性. *药物不良反应杂志*,2010,12(3):157-159.
- 陈晓勤,姚展成,吴丽萍,等. 妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒垂直传播的临床观察. *临床肝胆杂志*,2011,27(12):1282-1284.
- 郭红娟,张芸. 替比夫定阻断HBV高载量孕妇母婴传播的作用观察. *长治医学院学报*,2011,25(5):368-370.
- 姚展成,陈明纯,廖文燕,等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染效果和安全性研究. *实用肝脏病杂志*,2011,14(4):259-261.
- Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2012,10(5):520-526.
- 彭保安,赵轶,杨小福,等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性研究. *中国药理学杂志*,2012,47(11):855-857.
- 黄晓云,王金兰,陶刚,等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效研究. *中国民族民间医药*,2011,20(22):16-22.
- 曹敏恺,韩国荣,江红秀,等. HBeAg+HBV DNA高滴度乙型肝炎替比夫定治疗对胎盘HBV感染的影响. *江苏医药*,2012,37(4):419-421.
- Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine*,2009,27(47):6550-6557.
- Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *J Infect Dis*,2009,200(1):39-47.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*,2009,50(3):661-662.
- Jonas M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*,2009,29(Suppl 1):133-139.
- Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust*,2009,190(9):489-492.

(收稿日期: 2013-05-19)

(本文编辑: 孙荣华)

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.