

## · 综述 ·

## 核苷(酸)类似物在妊娠中的应用

韩硬海 王云玲

我国以往属于乙型肝炎的高流行区域(HBsAg携带率>8%),经过不懈的努力,2006年全国流行病学调查显示,我国人群HBsAg携带率已降至7.18%,为中等流行区域,但即使如此,以此比例推算,我国现有的HBV携带者(asymptomatic HBsAg carriers, AsC)仍约为9300万人,其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2000万例<sup>[1]</sup>,其中包括大量的女性AsC和CHB患者。如不采取积极的免疫阻断措施,HBsAg阳性的母亲将近90%会发生母婴传播。因此,AsC育龄妇女目前仍然是HBV传播的重要传染源。另外,有些女性患者在服用核苷(酸)类药物[nucleos(t)ide analogs, NAs]抗HBV期间意外怀孕,也有一些在孕期发生CHB的发作。因此,对于有妊娠计划以及已妊娠的HBV感染的女性日益受到临床的重视,是否对其进行抗HBV治疗也成为热点和难点。

## 一、服用NAs发生妊娠者

药物对妊娠的安全性目前最为广泛采用的是美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的5级分类法:A级:对照研究结果显示早期妊娠妇女以及中晚期妊娠中未见到药物对胎儿有风险或可能性极小。B级:动物生殖研究实验显示无损害胎仔的风险,但无孕妇的对照研究。C级:动物实验研究结果显示有胚胎致畸、致死或其他作用,但无孕妇的对照研究。D级:实验研究显示对人类胎儿肯定有风险,但使用药物利大于弊。X级:通过动物或人的妊娠实验,已证实可使胎儿发育异常,如果使用,弊大于利。

研究显示,给妊娠家兔应用拉米夫定(LAM)(相当于人类治疗剂量)时,可使早期胚胎死亡的几率增加,故被划分为C类药物,但是由于其是最先应用于抗HBV治疗的NAs,因此在临床中积累了大量的研究数据,且美国抗逆转录酶药物妊娠登记处资料也进一步证实了LAM临床治疗的妊娠安全性,因此,2006年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)关于CHB的专题研讨会上将LAM认定为妊娠安全性B级药物<sup>[2]</sup>。目前FDA批准替比夫

定(LdT)和替诺福韦酯(TDF)为妊娠安全性B级药物,LAM、恩替卡韦(ETV)和阿德福韦酯(ADV)为C级药物<sup>[3-4]</sup>。但这些分类方法依据的是药物致畸危险性,属于临床前评估。在临床数据中,LAM的研究数据最多,TDF的临床数据主要来源于APR,显示942例(其中的606例处于妊娠前3个月)接受TDF治疗的妊娠妇女分娩的婴儿所发生畸形的概率与未接受治疗的妇女是相似的<sup>[5]</sup>。

因此,2012年欧洲肝脏研究会(EASL)发布的新版《慢性HBV感染临床管理指南》<sup>[6]</sup>推荐:如果女性患者未采取有效的避孕措施,在应用抗HBV药物治疗期间意外妊娠,应重新评估抗病毒治疗的指征,妊娠期间首次诊断为CHB的妇女也适用同样的治疗指征,如果患者存在晚期纤维化,甚至是肝硬化,则必须继续治疗,但应对所选用的药物重新进行考虑;如应继续NAs治疗,对于C类的NAs(特别是ADV和ETV),应换为B类的NAs,B类的NAs中,首选TDF,因为其具有高效抗病毒作用,高基因屏障而不易导致耐药以及在妊娠妇女中具有较多的临床安全性数据。我国的《CHB防治指南(2010年版)》<sup>[7]</sup>也有类似的意见。

与继续治疗和改变药物治疗相比,妊娠的妇女停止治疗可能对胎儿更为安全,因为所有应用NAs药物的研究数据都是观察婴儿出生后有否缺陷,观察时间较短,而婴儿在成长过程中才能逐渐显现出的心血管、神经系统的缺陷尚无观察。但对胎儿的安全性不仅要考虑药物的影响,也要考虑母亲疾病本身对婴儿的影响。多项研究已经证实,慢性HBV的感染以及所发生的肝脏功能的异常所导致的早产、胎膜早破、死胎等的发生率要显著高于正常孕妇<sup>[8-11]</sup>。陈幼明等<sup>[12]</sup>报道,妊娠中晚期HBV感染所发生的重型肝炎胎儿的病死率为55.56%。

因对停用NAs治疗可能出现病毒反弹,导致肝功能的再次复发,甚至有的会加重病情,因此,对于意外妊娠一直应用抗HBV药物治疗的处理意见基本一致,不推荐停用抗HBV药物的治疗。我国的指南中也认为在口服抗HBV药物治疗过程中如果发生妊娠,对于正在应用LAM或其他妊娠B级药物(LdT或TDF)的患者,必须和患者进行沟通,使其充分了

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.004

作者单位:257055 东营市,胜利石油管理局胜利医院感染疾病科

通讯作者:韩硬海, Email: hanyinghai3107@163.com

解药物的风险, 权衡利弊, 并签署知情同意书的情况下, 可继续应用。

## 二、妊娠期间肝炎发作时的治疗

慢性HBV感染的育龄女性或CHB患者由于妊娠时肝脏供血减少以及负担加重而发生肝功能异常的情况, 在临床中并不少见。肝功能损伤对孕妇本身及其胎儿的安全性均会构成严重威胁, 因此, 应当进行积极有效地治疗, 其中抗HBV是最重要的方法。如果患者有抗病毒治疗的指征, 如ALT明显升高, HBV高复制水平, 或有血小板计数降低以及影像学显示肝硬化的可能, 则在孕期的任何时期, 均应进行抗HBV的治疗; 如果患者ALT不高 ( $\leq 2 \times \text{ULN}$ ), HBV复制水平低, 可密切监测, 因妊娠使肝脏负担加重可出现肝炎的爆发性发作, 这种发作在孕晚期至产后6个月内均有可能发生<sup>[13]</sup>。

抗HBV药物应该选择安全性较高的B级药物, 也可选用LAM进行抗HBV治疗, 抗HBV药物在妊娠分娩以后也应继续应用, 如果能达到停药标准, 可停药后定期观察。

## 三、HBV携带者的妊娠妇女是否应该应用NAs抗HBV以阻止母婴传播

中国每年新生儿数有近1 800万, 按照HBsAg阳性率为6.7%, HBeAg阳性率约30%计算<sup>[14]</sup>, 则每年高HBV复制水平的孕妇约36万, 而高HBV复制水平是母婴传播最主要的独立危险因素。母婴传播主要包括宫内、产程和哺乳传播等, 宫内传播主要经胎盘获得, 并且大多发生在孕晚期, 因此时胎盘的滋养细胞层变薄, 屏障作用减低, HBV易于突破。分娩后新生儿如果单独应用乙肝疫苗进行主动免疫, 则阻断母婴传播的成功率为87.8%<sup>[15]</sup>, 如果联合应用乙肝免疫球蛋白(HBIG), 虽可显著提高阻断母婴传播的效果<sup>[15-16]</sup>, 但高HBV复制水平和HBeAg阳性的母亲还是易引起宫内和分娩过程的感染, 因此新生儿中仍存在较高的母婴传播几率。研究发现, HBV DNA复制水平  $> 10^7$  拷贝/ml 是重要的传播危险因素。

对于HBsAg阳性, 特别是HBeAg阳性的孕妇, 是否应用NAs提高阻断母婴传播的效果, 争议颇大, 我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》对此未作出说明。为了研究防止母婴传播, 一项Meta分析选取随机对照的470例患者(其中238例接受LAM治疗, 对照组为232例), 结果表明, LAM治疗组宫内感染率降低了13.0%~23.7%, 治疗组新生儿的HBsAg阳性率与HBV DNA阳性率均较对照组显著降低。LAM治疗组在治疗9~12个月时进行评估, 显示LAM治疗组母婴传播率仅为1.4%~2.0%, 在治疗过程中治疗组与对照组不良事件或妊娠并发症的发生率并无差别<sup>[17]</sup>。中国的Han等<sup>[18]</sup>对LdT在妊娠中的安全性进行了研究, 229例HBV DNA  $> 10^7$  拷贝/ml、HBeAg阳性的妊娠女

性, 治疗组中的135名在妊娠的20~32周开始给予LdT 600 mg/d进行治疗, 另外94例为对照组, 治疗组中有33%(43例)的患者在分娩时HBV DNA低于检测下限( $< 500$  拷贝/ml), 而对照组则无一达到此标准; 新生儿在出生后6 h均接受标准乙肝疫苗注射和HBIG注射, 接种完成后检测显示治疗组与对照组的新生儿发生围生期传播概率分别为0和8% ( $P = 0.002$ ); 治疗组的患者及新生儿在治疗以及随访期间均未发现明显不良反应。根据APR的数据, 942例妊娠妇女接受TDF治疗, 其中606例在妊娠前3个月已应用, 最终婴儿畸形的概率与未接受治疗的妇女相似<sup>[5]</sup>。另外, TDF在预防母婴传播上的效果要优于LAM。这些研究结果表明, 与标准的主动联合被动免疫相比, 在妊娠晚期给予抗HBV治疗可明显降低高病毒复制水平的妊娠母亲对婴儿的母婴传播率<sup>[19]</sup>。

EASL的《慢性HBV感染临床管理指南》中关于高HBV DNA复制水平的母亲应该告知, 如果加用NAs进行抗病毒治疗, 则可以增加HBIG联合乙肝疫苗进行母婴传播阻断的几率。在HBsAg阳性且高病毒复制水平孕妇妊娠的后3个月应用LAM或LdT治疗是安全的, 与HBIG及乙肝疫苗联合应用可以明显降低宫内及围产期HBV母婴传播的风险。因此, 对于HBsAg阳性、血清HBV DNA水平  $> 10^6 \sim 10^7$  IU/ml的妊娠期女性, 可选择在妊娠的后3个月应用LdT、LAM或TDF进行HBV母婴传播的阻断, 并且分娩后3个月可考虑停用药物治疗, 停药后应对患者继续进行密切观察, 因患者可能有发生肝炎发作的风险。

## 四、对哺乳期HBV传播的预防

现有的各种指南均认为, 感染HBV的母亲, 如果未进行抗HBV治疗, 在给予婴儿采用主被动免疫预防(乙肝疫苗+HBIG)措施的情况下, 可以进行母乳喂养<sup>[4, 7]</sup>。但对于应用NAs进行抗病毒治疗的母亲, 是否可以母乳喂养? Moodley等<sup>[20]</sup>对20例妇女在产后1周服用LAM 300 mg、1次/d, 或150 mg, 2次/d, 对乳汁中药物浓度进行检测, 发现平均浓度为1.22 mg/L(范围0.50~6.09 mg/L), 因此, 婴儿每天通过母乳摄入的剂量和临床用药剂量  $4 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  相比, 微不足道。另外, 哺乳期母亲应用LAM防止HIV传播的研究中, 结果提示药物的安全性良好, 对新生儿无影响<sup>[21-22]</sup>。因此, 根据哺乳期安全程度划分, LAM被认为是L2(比较安全)等级的药物<sup>[23]</sup>, 提示如果哺乳期妇女必须进行抗病毒治疗而坚持母乳喂养婴儿时, 可以选择LAM治疗。

TDF和LdT均可透过乳汁<sup>[24]</sup>, 虽然TDF在母乳中的浓度比血液中的低, 以及其口服生物利用度有限, 因而婴儿摄入的仅为很小的量<sup>[25]</sup>, 但TDF可能会对婴儿的骨密度产生影响<sup>[26]</sup>, 对于LdT而言, 到目前为止, 婴儿应用的安全性未得到证实, 故对于处在哺



乳期的妇女,两者均不建议服用。

综上所述,目前还没有批准任何 NAs 在妊娠期间使用,所谓安全与否只是基于药物的安全等级以及在临床中应用后的一些研究数据而得出的。对于上述情况是否应用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗,要把母亲和婴儿的健康作为独立因素进行考虑。对于母亲,要考虑进行抗病毒治疗、终止治疗或改变治疗方案是否对母亲的健康有利,而母亲的健康对胎儿的生长发育至关重要;对于胎儿,要考虑药物对胎儿的生长发育以及以后生长过程的影响。任何一种药物的应用都要在使用前与患者进行充分沟通、尊重患者的意愿,取得知情同意的情况下进行应用。

### 参考文献

- 1 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl),2009,122(1):3-4.
- 2 Ramón B, David A. Liver fibrosis[J]. J Clin Invest,2005,115(2):209-216.
- 3 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinacal research workshop[J]. Hepatology,2007,45(4):1056-1075.
- 4 Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection[J]. Expert Rev Gastroenterol,2011,5(3):323-329.
- 5 Petersen J. HBV treatment and pregnancy[J]. J Hepatol,2011,55(6):1171-1173.
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57(1):167-185.
- 7 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(1):50-60.
- 8 吴小庆,杨维佳. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染对妊娠结局的影响[J]. 临床医学,2009,29(5):28-29.
- 9 Chatterjee S, Ravishankar K, Chatterjee R, et al. Hepatitis B prevalence during pregnancy[J]. Indian Pediatr,2009,46(11):1005-1008.
- 10 赵淑华,韩丽英,张立会,等. 乙型肝炎病毒携带者妊娠对母婴的危害及预防措施的研究[J]. 白求恩医科大学学报,2000,26(1):75-76.
- 11 杨慧霞. 妊娠合并病毒性肝炎对孕产妇预后的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20(2):79-80.
- 12 陈幼明,朱建芸. 妊娠中晚期重型肝炎对孕妇及胎儿预后影响的研究[J]. 中国现代医学杂志,2008,18(13):1925-1927.
- 13 任红. 妊娠相关慢性乙型肝炎治疗的共识与争议[J]. 肝脏,2012,17(12):837-839.
- 14 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]. J Infect Dis,2009,200(1):39-47.
- 15 夏国良,龚健,王继杰,等. 重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价[J]. 中华流行病学杂志,2003,24(5):362-365.
- 16 中国疾病预防控制中心. 乙型肝炎疫苗儿童计划免疫技术管理规范(试行)[S]. 2002.
- 17 Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus, a systematic review and meta-analysis[J]. Obs Gyn,2010,116(1):147-159.
- 18 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 Hepatol,2011,55(6):1215-1221.
- 19 亚太肝病学会慢性乙型肝炎治疗共识工作组. 亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识(2012最新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(8):1-3.
- 20 Moodley J, Moodley D, Pillay K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when co-administered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring[J]. J Infect Dis,1998,178(5):1327-1333.
- 21 Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dares Salaam, Tanzania: the Mitra Study[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2008,48(3):315-323.
- 22 Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating mothers with triple antiretroviral therapy in Dares Salaam, Tanzania: the Mitra Plus Study[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2009,52(3):406-416.
- 23 Thomas WH主编. 胡雁主译. 药物与母乳喂养[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:553-554.
- 24 Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(5 Suppl):S185-S195.
- 25 Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2[J]. Antimicrob Agents Chemother,2011,55(3):1315-1317.
- 26 Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus[J]. J Pediatr,2008,152(4):582-584.

(收稿日期: 2014-07-30)

(本文编辑: 孙荣华)

韩硬海, 王云玲. 核苷(酸)类似物在妊娠中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(2): 167-169.