

孕期服用替比夫定进行乙型肝炎 母婴阻断的产后肝功能观察

庄虔莹¹ 刘敏¹ 付冬¹ 马小艳² 蔡皓东²

【摘要】目的 探讨HBeAg阳性高病毒载量的孕妇在孕期是否服用替比夫定以及产后不同的停药时间对其肝功能的影响。**方法** 收集2012年1月至2013年12月于首都医科大学附属北京地坛医院生育的HBeAg阳性高病毒载量的妊娠妇女626例,分为替比夫定组(LdT组,267例)和未用抗病毒药物组(对照组,359例);回顾性分析孕中期服用替比夫定与不服抗病毒药物治疗及不同停药时间的孕妇血清HBV DNA、产后肝功能的变化。**结果** LdT组母亲服用替比夫定后HBV DNA水平显著低于对照组($t = 55.2413$, $P = 0.0000$),LdT组孕妇产前HBV DNA < 500拷贝/ml的例数显著高于对照组($\chi^2 = 49.5180$, $P = 0.0000$)。两组母亲产后6个月内最高ALT水平差异具有统计学意义($Z = -0.021$, $P = 0.9836$),对照组母亲产后ALT > $2 \times \text{ULN}$ 的病例数比LdT组多($\chi^2 = 9.1562$, $P = 0.002$)。产后0~29 d停药的母亲ALT水平和 > $2 \times \text{ULN}$ 的病例数均高于产后 > 30 d停药者。**结论** 替比夫定用于妊娠第3期加强HBV母婴阻断可以有效降低母亲体内HBV DNA水平,替比夫定治疗未增加产后ALT升高的风险,而产后停药过早可能增加ALT升高的风险。

【关键词】 替比夫定;妊娠;肝炎病毒,乙型;肝功能

The postpartum changes of liver function after telbivudine treatment in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection during pregnancy Zhuang Qianying¹, Liu Min¹, Fu Dong¹, Ma Xiaoyan², Cai Haodong². ¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Hepatopathy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Cai Haodong, Email: chddt@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of liver function of woman with higher quantities of antepartum serum HBV who took telbivudine during pregnancy or not and the different withdraw times after delivery. **Methods** Total of 626 HBeAg positive pregnant patients with high viral load of HBV DNA were collected in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2012 to December 2013. They were divided into two groups: telbivudine treatment group (LdT group, 267 cases) and without antiviral drug group (control group, 359 cases). The levels of serum HBV DNA and the change of liver function were analyzed between women who took telbivudine during pregnancy or not and the different withdraw times after delivery. **Results** The HBV DNA levels in LdT group significantly decreased than that of control group ($t = 55.2413$, $P = 0.0000$). The amount of pregnant women with HBV DNA < 500 copies/ml in LdT group was more than those in the control group ($\chi^2 = 49.5180$, $P = 0.0000$). There was no significant difference between the two groups at liver function in the first 6 months after delivery ($Z = -0.021$, $P = 0.9836$). The cases with ALT > $2 \times \text{ULN}$ of postpartum in control group were more than those in the LdT group ($\chi^2 = 9.1562$, $P = 0.002$). The levels of ALT were higher in women who suspended telbivudine 0-29 days after delivery than those suspended telbivudine more than 30 days after delivery. The number of postpartum women with > $2 \times \text{ULN}$ in women who suspended telbivudine 0-29 days after delivery were more than the postpartum women who suspended telbivudine for more than 30 days. **Conclusions** Telbivudine presents an

enhanced effect of preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection during the third pregnancy stage. With the decreasing of HBV DNA level, telbivudine would not attribute to the risk of ALT increasing, while the withdraw in the early stage might relate to higher ALT level.

【Key words】Telbivudine; Pregnancy; Hepatitis B virus; Liver function

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染严重危害人类健康,其中母婴传播是HBV感染的重要途径之一。我国2010年《慢性乙型肝炎防治指南》所推荐的为新生儿出生后及时注射乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)联合接种乙肝疫苗(hepatitis B vaccines)能阻断90%以上的HBV母婴传播,目前仍有5%~10%的儿童免疫不成功,垂直感染HBV^[1-3]。近年来,越来越多的证据支持妊娠第3期服用拉米夫定、替比夫定或替诺福韦酯加强HBV母婴阻断^[4-6],并被写入一些国家和地区的乙型肝炎管理指南^[7]。但是,这些药物对HBV感染母亲产后肝功能的影响尚缺乏深入研究。本文对妊娠期服用替比夫定加强HBV母婴阻断的母亲产后停药以及未停药对肝功能的情况进行了比较,并以未经治疗的母亲为对照,现报道如下。

资料与方法

一、病例来源及研究方法

本研究选取2012年1月1日至2013年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院生育的HBeAg阳性高病毒载量的妊娠妇女。入组标准:①母亲HBsAg阳性, HBeAg阳性, HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ 拷贝/ml; ②孕期定期于本院进行产前检查,进行肝功能和HBV DNA的检测; ③孕(28 \pm 4)周自愿选择服用替比夫定或不服抗病毒药物治疗; ④产后随访两次以上,并进行了肝功能的检测。

排除标准:①合并HCV、HIV感染者; ②母亲检测项目不全或记录不全者; ③孕(28 \pm 4)周选择服用替比夫定,产前停药或改变治疗方案者。

本研究回顾方法:①通过医院HIS系统查阅母亲及其所生子女于本院产科门诊、住院和儿科门诊的记录; ②电话或门诊随访。

二、实验室检测

HBV DNA使用实时荧光定量PCR法,上海科华生物有限公司的HBV DNA实时荧光定量PCR扩增试剂,阴性值为 < 500 拷贝/ml。HBV表面标志物采用雅培微粒子化学发光法(美国雅培公司试剂)检测,

HBsAg < 0.05 IU/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 mIU/ml、HBeAb > 1.0 S/CO、HBcAb > 1.0 S/CO为阴性。使用日立7600-020自动生化分析仪,Wako试剂盒,采用酶学和动力学化学法检测肝功能,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的正常值均为0~40 U/L。

三、统计学处理

采用Stata 10统计学软件进行分析,患者的年龄、母亲产前HBV DNA为计量资料且呈正态分布, $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用成组设计资料的 t 检验;其余资料为计数资料,统计分析采用 χ^2 检验、Fisher确切概率检验或非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组母亲的基本资料

通过医院HIS系统查询到2012年1月1日~2013年12月31日于本院生育且符合入组及排除标准的妊娠妇女共626例。其中替比夫定(telbivudine, LdT)组267例,孕(28 \pm 4)周开始每日给予LdT 600 mg口服;未用抗病毒药物组(对照组)359例。

从表1中可以看出,两组母亲的年龄、产次、不良孕史(流产/胎停育/死产/中期引产)及妊娠第1期的ALT水平差异均无统计学意义,具有可比性;但LdT组母亲妊娠第1期HBV DNA载量高于对照组母亲($P = 0.0275$)。可能是因HBV DNA载量较高的妊娠女性更担心HBV母婴阻断失败,愿意在孕期接受LdT治疗。

二、两组母亲产前HBV DNA载量比较

两组母亲产前HBV DNA载量比较见表2。结果显示,LdT组母亲服用替比夫定后HBV DNA水平显著低于对照组($P = 0.0000$),产前HBV DNA < 500 拷贝/ml的例数显著高于对照组($P = 0.0000$)。提示替比夫定有效降低了母亲体内HBV DNA水平。

三、两组母亲产后肝功能的观察

LdT组267例母亲115例(43.1%)剖宫产分

娩,对照组359例母亲中181例(50.4%)剖宫产分娩,对照组剖宫产率略高于LdT组,但差异无统计学意义($\chi^2=3.3155$, $P=0.069$)。

两组母亲产后6个月内最高ALT水平差异无统计学意义(表3),但对照组母亲产后ALT $>2\times$ ULN的病例数比LdT组多($P=0.002$)。对照组母亲中有56例(15.6%)在产后半年内开始抗病毒治疗,说明产后肝功能异常常见,替比夫定治疗未增加产后ALT升高的风险,部分患者需要抗病毒治疗。

四、LdT停药对母亲产后肝功能的影响

LdT组母亲中有201例(75.3%)产后停用替比夫定。母亲产后停药时间,23例在产后0~29 d,178例 $>$ 产后30 d。产后0~29 d停药的母亲ALT水平

和 $>2\times$ ULN的病例数均高于产后 >30 d停药者。说明产后停药过早可能更易发生ALT升高。停药的母亲中有14例(7.0%)在产后半年内开始抗病毒治疗,见表4。

66例母亲产后继续抗病毒治疗。这些母亲产后的最高ALT中位数为74.1(14.2~418.9) U/L,其中28例(42.4%)ALT $>2\times$ ULN;可能是HBV感染母亲决定产后继续抗病毒治疗的原因之一。

讨 论

母婴垂直传播是乙型肝炎的重要传播途径。近年来,越来越多的证据支持妊娠第3期服用拉米夫

表1 两组母亲基线时人口学基本情况

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	产次(经产/初产, 例)	不良孕史 [例(%)]	妊娠第1期	
					HBV DNA ($\bar{x}\pm s$, log ₁₀ 拷贝/ml)	ALT ($\bar{x}\pm s$, U/L)
LdT组	267	27.7 \pm 3.45	32/235	27 (10.1)	7.44 \pm 0.03	41.6 \pm 7.09
对照组	359	28.3 \pm 3.93	54/305	33 (9.2)	7.34 \pm 0.03	38.4 \pm 4.54
统计量		$t=1.7776$	$\chi^2=1.2073$	$\chi^2=0.1496$	$t=2.2097$	$t=0.3828$
P值		0.0760	0.2720	0.6990	0.0275	0.7020

表2 两组母亲产前 HBV DNA 载量

组别	例数	HBV DNA载量($\bar{x}\pm s$, log ₁₀ 拷贝/ml)	HBV DNA低于检测下限[例(%)]
LdT组	267	3.74 \pm 0.82	37 (13.9)
对照组	359	7.29 \pm 0.78	1 (0.3)
统计量		$t=55.2413$	$\chi^2=49.5180$
P值		0.0000	0.0000

表3 两组母亲产后肝功能比较

组别	例数	ALT		
		中位数(U/L)	范围(U/L)	$>2\times$ ULN[例(%)]
LdT组	267	45.5	14.2~729.9	78 (29.4)
对照组	359	47.6	12.5~1043.8	147 (40.9)
统计量		$Z=0.0210$		$\chi^2=9.1562$
P值		0.9836		0.0020

表4 LdT 组母亲产后停药时间与 ALT 水平的相关性

组别	例数	ALT		
		中位数(U/L)	范围(U/L)	$>2\times$ ULN[例(%)]
产后0~29 d停药	23	112.4	25.1~729.9	15 (65.2)
产后 >30 d停药	178	39.6	14.8~555.8	29 (16.3)
统计量		$Z=4.596$		$\chi^2=28.514$
P值		0.000		0.000

定、替比夫定或替诺福韦酯加强HBV母婴阻断^[4-6]。但是,由于核苷(酸)类药物停药后的反弹作用,对母亲产后能否停药、停药时机及停药后对肝功能有何影响等问题成为讨论的热点。

HBV高载量孕妇妊娠晚期应用替比夫定进行母婴阻断作用主要是改善孕妇肝功能指标^[7];显著降低孕妇分娩前血清HBV DNA水平,减少宫内感染的发生率,有效阻断乙型肝炎病毒母婴传播^[8-9]。本研究证实,尽管治疗前LdT组母亲的HBV DNA水平高于对照组,但治疗后替比夫定显著降低了母亲产前的HBV DNA水平,产前HBV DNA < 500拷贝/ml的例数显著高于对照组。说明替比夫定有效降低了母亲体内HBV DNA水平。王习习等^[10]研究显示,产后停用替比夫定1、3、6个月ALT异常发生率显著低于未治疗组,本研究中,两组母亲产后6个月内最高ALT水平无显著性差异,而对照组母亲中有147例(40.9%)产后ALT > 2 × ULN,显著高于LdT组母亲的产后ALT水平,且其中56例(15.6%)在产后半年内开始抗病毒治疗。这与以往研究和国外研究一致,产后约有25%~66.7%患者乙型肝炎急性发作(ALT > 2 × ULN)^[11-15]。说明产后乙型肝炎病毒复制活跃,ALT异常较为常见。如Ter等^[17]报道HBsAg阳性孕妇在分娩后6个月内,有45% ALT升高达3倍以上;本研究临床观察与此类似:分娩后约36.0%患者ALT ≥ 2倍ULN。分析原因可能是:①妊娠期内,母体为了不排斥胎儿,细胞免疫功能下降,免疫耐受性增强;而产后细胞免疫功能迅速恢复,免疫清除HBV的过程中导致肝功能异常^[17-18], Lin等^[19]报道,HBsAg阳性孕妇分娩后12.5%~17.0%可出现自发HBsAg清除/血清学转换。②另有研究显示,妊娠期肾上腺皮质素水平上升,可以导致HBV大量复制;而产后肾上腺皮质激素水平迅速下降,则如停用激素治疗的HBV被激活一样,出现产后肝功能异常^[20-21]。因此,产后ALT异常与是否服用或产后停用替比夫定无显著相关性。

本研究初步显示,产后替比夫定停药过早(产后0~29 d停药)的母亲与停药时间在产后> 30 d的母亲相比,更易发生ALT异常。替比夫定阻断HBV母婴传播的机制主要是快速而有效地降低孕妇血清HBV DNA载量^[22-23],使病毒复制停止,从而达到预防宫内感染的目标,但未彻底清除病

毒。产后1个月内母亲体质比较虚弱,内分泌和免疫功能的改变明显,在此时停药后HBV复制迅速反弹,易导致肝功能异常。而产后30 d以后,母亲体质明显恢复,内分泌和免疫状况逐渐稳定,停药后对肝功能的影响较小,邓勇等^[23-24]研究结果显示替比夫定治疗组产后30 d停药,随访产后6个月内均出现HBV DNA病毒学反弹,但是血清学生物化学指标良好。尽管本研究结果与陈蓉等^[25]服用拉米夫定母婴阻断产后停药的研究结果不一致。该研究结果显示,妊娠第3期服用拉米夫定母婴阻断的母亲产后立即停药和产后4~6周停药母亲的ALT水平差异无统计学意义。这可能与拉米夫定抗病毒作用较弱,停药病毒复制的反弹较小,对肝功能的影响也较小有关。本研究入组的产后0~29 d停药组母亲仅23例,陈蓉等^[25]研究每组仅有30例,因此,也可能是研究样本量较少导致的结果偏差。提示妊娠第3期服用抗病毒药物进行母婴阻断的停药时间尚需要进一步研究。

替比夫定用于妊娠第3期加强HBV母婴阻断可以有效降低母亲体内HBV DNA水平。HBV感染母亲产后ALT异常较常见,与孕期是否服用替比夫定或产后停药无显著相关性。但产后停药过早可能增加ALT水平升高的风险。由于样本量较少,产后停药时间对母亲ALT的影响尚需进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period[J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(2): e82-e88.
- 2 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年版更新版[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2011, 5(1): 50-60.
- 3 Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, et al. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(1): 100-106.
- 4 Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(38): 4321-4333.
- 5 Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, et al. Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis[J]. *Ann Saudi Med*, 2013, 33(2): 169-176.
- 6 Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 502-507.

- 7 曾艳梅, 张思泉, 娄国强, 等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(4): 443-445.
- 8 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(5): 520-526.
- 9 张先华. 替比夫定阻断血清HBV高载量孕妇母婴传播的疗效和安全性观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 411-412.
- 10 王习习, 韩国荣, 王翠敏, 等. 替比夫定治疗慢性HBV感染孕妇分娩停药后生化学和病毒学研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 136-138.
- 11 EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[M]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- 12 曹彦君, 刘敏, 蔡皓东, 等. 免疫耐受期HBV感染的孕妇产后肝功能变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 444-447.
- 13 Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B[J]. Gut, 2015, 64(11): 1810-1815.
- 14 Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy[J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 370-375.
- 15 ter BMJ, Leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery[J]. J Viral Hepat, 2008, 15(1): 37-41.
- 16 Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission[J]. Scand J Infect Dis, 2003, 35(11-12): 814-819.
- 17 Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery[J]. J Viral Hepat, 2008, 15(1): 37-41.
- 18 Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. Obstet Gynecol Surv, 2012, 67(1): 37-44.
- 19 Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers[J]. J Med Virol, 1989, 29(1): 1-6.
- 20 姜捷, 丁登森, 刘国庆. 替比夫定与阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎近期病毒学和生化学应答比较[J]. 山东医药, 2010, 50(13): 47-48.
- 21 黄鸿菲, 何登明, 吴全新, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎孕妇替比夫定治疗前后血清Th1/Th2型细胞因子的水平变化[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(6): 522-526.
- 22 Lin HH, Wu WY, Kao JH, et al. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(3): 605-609.
- 23 邓勇, 吴维新, 张丸志, 等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播停药后的安全性研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(8): 586-589.
- 24 Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue[J]. Liver Int, 2009, 29(1): 133-139.
- 25 陈蓉, 曾艳梅, 张素英, 等. 拉米夫定阻断乙肝病毒宫内感染分娩后不同停药时间对妊娠妇女的影响[J]. 中国现代应用药学, 2012, 28(4): 364-367.

(收稿日期: 2015-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

庄度莹, 刘敏, 付冬, 等. 孕期服用替比夫定进行乙型肝炎母婴阻断的产后肝功能观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(3): 337-341.