

· 临床论著 ·

妊娠中晚期口服替诺福韦酯 阻断HBV垂直传播的有效性及安全性

王海斌 李晖 杨晓冬 龚明 高斯媛 张芳容 夏佳

【摘要】目的 探讨感染HBV的妊娠中晚期孕妇口服替诺福韦酯(TDF)阻断HBV母婴垂直传播的有效性及安全性。**方法** 从已拒绝终止妊娠及接受TDF抗病毒治疗的孕妇中纳入研究对象共计100例,包括分别于妊娠第20周、第24周、第28周、第32周及第36周开始接受TDF抗病毒治疗的5个治疗组的孕妇各20例;从拒绝接受TDF抗病毒治疗的感染HBV的孕妇中纳入20例设为对照组。**结果** 治疗组孕妇分娩前HBV DNA水平显著低于对照组,差异具有统计学意义($t=-8.737$, $P<0.001$)。治疗组孕妇分娩前HBV DNA水平在孕24周和28周差异无统计学意义($t=-0.911$, $P=0.368$)。治疗组胎儿出生后48周检测HBsAg、HBV DNA阳性率均为0%。治疗组孕妇均未出现明显的药物不良反应,其所产婴幼儿均无出生缺陷及相关并发症。**结论** 孕28周前口服TDF抗病毒治疗能够有效且安全地阻断HBV的母婴垂直传播。

【关键词】 替诺福韦酯; 肝炎病毒、乙型; 垂直传播; 安全性

Efficacy and safety on blocking HBV vertical transmission by oral tenofovir disoproxil treatment in middle-late pregnancy Wang Haibin, Li Hui, Yang Xiaodong, Gong Ming, Gao Siyuan, Zhang Fangrong, Xia Jia. The Second Division of Liver Diseases, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650200, China
Corresponding author: Li Hui, Email: lihuidoc@126.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of oral tenofovir disoproxil (TDF) in pregnant women with HBV infection. **Methods** Total of 100 cases were collected from pregnant women who had refused termination of pregnancy and received TDF antiviral treatment, including 20 cases in each of the five treatment groups who started to receive TDF antiviral treatment at the 20th, 24th, 28th, 32nd and 36th weeks of pregnancy, respectively. A control group of 20 patients with HBV infection were included from pregnant women who refused TDF antiviral treatment. **Results** The level of HBV DNA in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($t=-8.737$, $P<0.001$). There was no significant difference in HBV DNA levels at the 24th and 28th weeks before delivery ($t=-0.911$, $P=0.368$). The positive rate of HBsAg and HBV DNA was 0% in 48 weeks after birth. No adverse drug reactions were found in pregnant women in the treatment group, and there were no birth defects and related complications. **Conclusions** Oral TDF antiviral therapy before 28 weeks of pregnancy could effectively and safely block the vertical transmission of HBV.

【Key words】 Tenofovir disoproxil; Hepatitis B virus; Mother-to-child vertical transmission; Security

我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的母婴垂直传播已成为慢性HBV感染者基数居高难下的主要原因^[1-2],经围产期母婴垂直传播的感染者中,90%以上发展为慢性且通常是终生感染^[3-4]。因此,阻断围生期HBV的母婴垂直传播对于控制慢性HBV感染意义非常重大。孕妇HBeAg阳性

及血清HBV DNA高水平与HBV母婴垂直传播的高风险相关,可以导致胎儿宫内感染及出生后免疫预防失败^[5],且已有研究发现,对于HBV DNA水平 $>10^6$ 拷贝/ml的孕妇,HBV母婴垂直传播的产后免疫阻断失败率高达10%~30%^[6-7],而当HBV DNA水平 $>10^8$ 拷贝/ml时,失败率达到甚至超过30%^[8]。故为更好地提高母婴垂直传播阻断机率,有效且安全地降低妊娠期间HBV DNA水平具有重要的意义。多项回顾性及前瞻性队列研究表明,妊娠早、中、晚期HBsAg阳性,HBV DNA高

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.01.010

基金项目: 云南省科技厅青年项目(No. 201301CH00107)

作者单位: 650021 昆明市, 云南省第二人民医院感染性疾病科

通信作者: 李晖, Email: lihuidoc@126.com

水平孕妇口服替比夫定可有效地阻断HBV的母婴垂直传播,且胎儿出生时Apgar评分、生长发育情况及胎儿出生后24周、48周时的生长发育随访评估均未提示药物相关不良反应^[9-12]。

目前,有少数研究报道感染HBV的孕妇具体妊娠时段开始服用替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF)对阻断HBV母婴垂直传播的有效性 & 安全性进行临床观察分析^[13-14],考虑到TDF的高效抗病毒作用及高基因屏障,该药物的孕妇使用时间是否可晚于替比夫定的用药时间有待进一步研究。本研究探讨分析妊娠中晚期患有慢性乙型肝炎的孕妇于不同孕周开始口服TDF抗病毒治疗对阻断HBV母婴垂直传播的有效性 & 安全性,并可探寻在阻断HBV母婴垂直有效且安全的基础上更加经济的抗病毒药物使用时段,为今后的临床用药提供更加详细的理论指导。

资料与方法

一、研究对象

选择2013年1月至2016年6月于本院妇产科进行产前保健及分娩的合并HBV感染的孕妇为研究对象(HBV感染的诊断参照2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[15])。入选标准:①年龄20~35岁;②HBsAg阳性,HBV DNA $\geq 2 \times 10^4$ IU/ml;③新生儿均为足月产或孕周为37~42周。有下列情况之一者予以排除:①共感染HAV、HCV、HDV、HEV、HIV及确诊肝细胞癌者;②ALT水平超过10倍正常上限者(即ALT ≥ 400 IU/L);③有严重妊娠并发症;④有严重自身免疫性、遗传代谢性肝病及内分泌系统疾病者;⑤有严重心、肺、肾功能及神经系统异常者;⑥同期使用免疫调节药物、细胞毒性药物亦或类固醇类药物等治疗者。

二、方法

1. 口服TDF联合标准的免疫接种进行母婴垂直传播阻断:分别检测5个治疗组孕妇开始接受TDF(300 mg、1次/d)抗病毒治疗时及分娩前的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)及HBV DNA载量;检测对照组孕妇入组时及分娩前的肝功能指标(ALT)、血肌酐(Scr)、内生肌酐清除率(Ccr)及HBV DNA载量;5个治疗组及对照组孕

妇所怀胎儿出生后均按照我国2015版《慢性乙型肝炎防治指南》采取标准的免疫预防。

2. 入组孕妇所产胎儿出生后的相关指标检测、随访:所有胎儿出生后均取胎盘胎儿面血(脐血)进行HBsAg、HBV DNA水平的定量检测;记录所有胎儿出生后的Apgar评分(5 min);随访新生儿不同时期(出生时、12周、24周和48周)的生长发育情况(身高、体重)及胎儿出生后满12周、24周和48周时外周血HBsAg、HBV DNA载量检测。

3. 相关检测试剂:外周血血清及脐血HBV DNA载量均采用罗氏Light Cycle real-time PCR试剂盒进行检测(检测下限为100 IU/ml);肝脏功能、肾脏功能指标由雅培全自动生化仪检测;HBV标志物定量采用罗氏公司乙型肝炎病毒全套定量检测试剂盒检测。

三、统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行统计学处理;连续正态分布的临床变量和生化指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述;两组间均数比较用独立样本 t 检验,多组间均数比较用单因素方差分析;检验水准取值0.05($\alpha = 0.05$),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ 为差异有显著统计学意义。

结 果

一、研究对象的基线特征及分娩前相关指标的变化

1. 分娩前孕20周、24周、28周组ALT水平显著低于孕32周、36周组及对照组(P 均 < 0.001)

2. 分娩前孕20周、24周HBV DNA载量差异无统计学意义($t = -1.903$ 、 $P = 0.065$);孕24周、28周差异无统计学意义($t = -0.911$ 、 $P = 0.368$);孕28周和32周差异具有统计学意义($t = -6.118$ 、 $P < 0.001$);孕32周、36周差异具有统计学意义($t = -3.246$ 、 $P = 0.002$);孕36周、对照组间HBV DNA载量差异具有统计学意义($t = -8.737$ 、 $P < 0.001$),详见表1。

二、研究对象所产新生儿的基线特征及后续随访相关指标的变化

1. 所有研究对象所产新生儿出生后Apgar评分(5 min)差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 所有研究对象所产婴幼儿不同时间段(出

生时、12周、24周、48周)随访身高、体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 5个治疗组新生儿出生时HBsAg阳性率为2%

(2/100), 对照组为20% (4/20), 而到随访48周时HBsAg阳性率为0%, 对照组为10% (2/20), 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$); 5个治

表1 研究对象的基线特征及分娩前相关指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组 (100例)					对照组 (20例)	F值	P值
	孕20周 (20例)	孕24周 (20例)	孕28周 (20例)	孕32周 (20例)	孕36周 (20例)			
ALT (IU/L)								
基线	33.00 ± 10.84	35.65 ± 20.82	27.05 ± 17.42	32.55 ± 15.44	37.10 ± 17.19	31.75 ± 12.52	0.946	0.455
分娩前	28.15 ± 5.24	23.75 ± 8.50	25.15 ± 5.54	35.25 ± 14.80	39.85 ± 12.80	36.05 ± 12.00	7.889	< 0.001
Scr (μmol/L)								
基线	58.20 ± 10.16	56.30 ± 9.05	55.85 ± 7.76	55.70 ± 9.33	58.05 ± 9.21	59.00 ± 8.40	0.484	0.787
分娩前	56.30 ± 9.10	55.75 ± 6.64	54.85 ± 8.66	57.30 ± 8.47	61.40 ± 11.25	58.95 ± 6.85	1.548	0.180
Ccr (ml/min)								
基线	105.50 ± 15.87	108.45 ± 16.16	106.05 ± 13.72	108.45 ± 15.59	102.75 ± 13.91	101.50 ± 15.17	0.724	0.607
分娩前	141.50 ± 20.84	140.85 ± 17.13	141.40 ± 23.77	137.05 ± 23.66	127.05 ± 18.97	131.35 ± 15.75	1.795	0.119
HBV DNA (lg IU/ml)								
基线	7.01 ± 1.01	7.14 ± 1.16	7.23 ± 1.15	7.21 ± 1.12	6.65 ± 0.90	7.23 ± 1.03	0.884	0.494
分娩前	2.22 ± 0.36	2.47 ± 0.48	2.63 ± 0.59	4.08 ± 0.88	4.90 ± 0.70	7.14 ± 0.90	154.719	< 0.001

表2 研究对象所产新生儿的基线特征及后续随访相关指标

临床特征	治疗组 (100例)					对照组 (20例)	统计量	P值
	孕20周 (20例)	孕24周 (20例)	孕28周 (20例)	孕32周 (20例)	孕36周 (20例)			
Apgar评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	9.30 ± 0.47	9.35 ± 0.49	9.35 ± 0.49	9.35 ± 0.49	9.30 ± 0.47	9.35 ± 0.49	$t = 0.057$	0.998
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)								
出生时	49.25 ± 2.02	49.40 ± 1.57	49.45 ± 2.11	49.25 ± 1.92	49.35 ± 1.98	49.35 ± 1.95	$t = 0.034$	0.999
12周	59.60 ± 3.75	60.00 ± 3.76	59.85 ± 3.73	59.55 ± 3.78	59.65 ± 3.75	59.75 ± 3.60	$t = 0.041$	0.999
24周	69.00 ± 2.22	69.00 ± 2.22	69.05 ± 2.13	69.05 ± 2.24	69.00 ± 2.18	69.05 ± 2.19	$t = 0.003$	1.000
48周	75.45 ± 1.05	75.50 ± 1.00	75.30 ± 0.92	75.35 ± 1.04	75.40 ± 1.05	75.40 ± 1.05	$t = 0.096$	0.993
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)								
出生时	3.30 ± 0.51	3.28 ± 0.49	3.31 ± 0.50	3.29 ± 0.51	3.30 ± 0.50	3.28 ± 0.50	$t = 0.008$	1.000
12周	5.79 ± 0.92	5.79 ± 0.90	5.79 ± 0.89	5.78 ± 0.93	5.78 ± 0.94	5.79 ± 0.91	$t = 0.001$	1.000
24周	7.54 ± 0.59	7.54 ± 0.57	7.53 ± 0.57	7.54 ± 0.58	7.53 ± 0.59	7.54 ± 0.58	$t = 0.001$	1.000
48周	9.30 ± 0.51	9.15 ± 0.68	9.31 ± 0.48	9.30 ± 0.51	9.30 ± 0.50	9.27 ± 0.51	$t = 0.247$	0.941
HBsAg阳性 [例 (%)]								
出生时	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	4 (20)	$\chi^2 = 22.105$	0.001
12周	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	3 (15)	$\chi^2 = 20.538$	0.001
24周	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	$\chi^2 = 18.798$	0.002
48周	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	$\chi^2 = 18.798$	0.002
HBV DNA ≥ 100 IU/ml [例 (%)]								
出生时	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	3 (15)	$\chi^2 = 20.538$	0.001
12周	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	$\chi^2 = 18.798$	0.002
24周	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	$\chi^2 = 18.798$	0.002
48周	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	$\chi^2 = 18.798$	0.002

疗组新生儿出生时HBV DNA检测阳性率为1% (2/100), 对照组为15% (3/20), 而到随访48周时HBV DNA检测阳性率为0%, 对照组为10% (2/20), 差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$), 见表2。

三、研究对象及其所产婴幼儿的安全性评估

5个治疗组孕妇口服TDF抗病毒治疗期间均未出现明显乏力、腰背酸痛等不适, 每4周定期复查未见血肌酐超正常值高限、内生肌酐清除率无低于80 ml/min者; 治疗组与对照组孕妇分娩时均未发生产后出血及产褥感染等并发症。治疗组与对照组孕妇所产新生儿均未见畸形及发育异常。

讨 论

提高民众健康水平是我国一项艰巨且长久的基本国策, 其中控制乙型肝炎人口基数则为重中之重。2002年我国卫生部将乙肝疫苗正式纳入计划免疫, 到目前为止对HBV经母婴垂直传播的机率控制于约为5%^[16]。

以往研究已发现, 胎儿宫内感染HBV与孕妇血清HBV DNA的水平关系密切, 特别是与孕妇分娩前的HBV DNA水平呈正相关^[17], 但由于受到多方面因素的限制及对胎儿安全性的考虑, 早期仅从胎儿分娩的过程进行干预, 但多年以来并未发现选择性剖宫产手术能显著降低HBV垂直传播的机率。近年来, 通过使用抗病毒药物(如拉米夫定、替比夫定或替诺福韦酯)降低孕妇HBV DNA水平而降低HBV垂直传播机率的研究应势开展^[18-20]。

TDF是美国FDA妊娠安全性B级药物, 临床前研究中TDF无致畸性、无致突变性、亦无线粒体毒性^[21], 且对胚胎发育无不良作用。

迄今为止, 多项研究均证实了TDF对于阻断HBV母婴垂直传播的有效性及安全性, 但鲜有研究对患有慢性乙型肝炎的孕妇具体妊娠时段开始服用TDF对阻断HBV母婴垂直传播的有效性及安全性进行临床观察分析, 故本研究从该角度出发进行深入探讨, 结果发现, 治疗组与对照组研究对象基线时HBV DNA水平差异无统计学意义, 但分娩前5个治疗组孕妇血清中HBV DNA水平较对照组孕妇显著下降, 即使孕36周开始口服TDF抗病毒治疗亦能有效降低血清中HBV DNA水平, 从而降低HBV母婴垂直传播的机率。治疗组孕妇

所产婴幼儿不同时间段(出生时、12周、24周和48周)随访HBsAg阳性率分别为2%、1%、0%和0% (孕20周、24周、28周组HBsAg阳性率均为0%), 对照组分别为20%、15%、10%和10%; 治疗组孕妇所产新生儿不同时间段(出生时、12周、24周和48周)随访HBV DNA阳性率分别为1%、0%、0%和0% (孕20周、24周、28周、32周组HBV DNA阳性率均为0%), 对照组分别为15%、10%、10%和10%。

综上, 于妊娠第28周开始口服TDF进行HBV母婴垂直传播的阻断已可表现出较为理想地效果, 既可减轻对孕妇家庭带来的经济负担, 还可减少发生药物不良反应的可能, 同时其所产新生儿均无出生缺陷, 且随后的不同时期随访均未发现相关并发症, 与国内多篇报道结果相似^[22-25]。

参 考 文 献

- [1] Cui F, Luo H, Wang F, et al. Evaluation of policies and practices to prevent mother to child transmission of hepatitis B virus in China: results from China GAVI project final evaluation[J]. Vaccine, 2013, 27(31):36-42.
- [2] Evangelista S, Mariantonietta P, Salvatore M, et al. Advances in the treatment of hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(10):1337-1349.
- [3] Dienstag JL. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2008, 359:1486-1500.
- [4] 蒋小仙, 金洁. 慢性乙型肝炎病毒感染妇女妊娠期抗病毒治疗进展[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(1):125-128.
- [5] Shao ZJ, Zhang L, Xu JQ, et al. Mother to infant transmission of hepatitis B virus: A Chinese experience[J]. J Med virol, 2011, 83(5):791-795.
- [6] 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]. J Hepato, 2011, 55(6):1215-1221.
- [7] Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, et al. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care[J]. J Perinato, 2014, 34(12):882-891.
- [8] Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention[J]. J Hepatol, 2013, 59(1):24-30.
- [9] 陈川英, 涂相林, 程全红, 等. 慢性乙型肝炎患者妊娠早期替比夫定抗病毒的疗效及母婴阻断的临床观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(1):9-12.
- [10] Lu YP, Liang XJ, Xiao XM, et al. Telbivudine during the second and third trimester of pregnancy interrupts HBV intrauterine transmission: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lab, 2014, 60(4):571-586.
- [11] 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.

- [12] Liu YX, Wang M, Yao S, et al. Efficacy and safety of telbivudine in different trimesters of pregnancy with high viremia for interrupting perinatal transmission of HBV[J]. *Hepatol Res*,2016,46(3):e181-e188.
- [13] 裴彬, 缪晓辉. 妊娠期乙型肝炎病毒感染者抗病毒治疗进展及争议[J]. *中国实用内科杂志*,2014,34(6):558-560.
- [14] Gaetano S, Giovanna DA, Adele G, et al. Tenofovir plus entecavir as rescue therapy for multidrug-resistant chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2012,32(1):171-172.
- [15] 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(2015更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(12):888-905.
- [16] Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2013,11(10):1349-1355.
- [17] 杨越波, 李小毛, 侯红瑛, 等. 母体HBV传染性与宫内感染的探讨[J]. *中国优生与遗传杂志*,2004,12(2):52-53.
- [18] 陈川英, 涂相林, 程全红, 等. 慢性乙型肝炎患者妊娠早期替比夫定抗病毒的疗效及母婴阻断的临床观察[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(1):9-12.
- [19] Sun WH, Chu LL, Liu WL, et al. Efficacy and safety of telbivudine in preventing mother-to-infant transmission of HBV in pregnant woman with high HBV DNA load[J]. *J Clin Hepatol*,2013,29(8):596-599.
- [20] 周岳进, 郑金莉, 潘华将, 等. 替比夫定治疗妊娠慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19(11):861-862.
- [21] 万谟彬. 重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性[J]. *药物不良反应杂志*,2008,2(3):127-130.
- [22] 齐丽嫔, 赵志军, 刘加群. 替诺福韦酯治疗妊娠慢性乙肝患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J]. *中国医药导刊*,2017,19(2):176-177.
- [23] 张郴华. 替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的研究[J]. *深圳中西医结合杂志*,2017,27(15):25-27.
- [24] 韩杰, 田姗, 郝竟琳, 等. 替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的优势特点及与其他常用核苷(酸)类似物的对比[J]. *首都食品与医药*,2016,23(8):66-70.
- [25] 付冬, 刘敏, 易为, 等. 替诺福韦酯用于慢性乙型肝炎患者妊娠期的有效性和安全性研究[J]. *药物不良反应杂志*,2015,16(4):253-256.

(收稿日期: 2017-03-05)

(本文编辑: 孙荣华)

王海斌, 李晖, 杨晓冬, 等. 妊娠中晚期口服替诺福韦酯阻断HBV垂直传播的有效性及安全性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(1):51-55.