

乙型肝炎病毒表面抗原和e抗原双阳性 乙型肝炎病毒高载量孕妇孕晚期 应用替比夫定行母婴阻断的疗效

李振华¹ 解宝江² 张丽菊¹ 易为¹ 伊诺¹

【摘要】目的 评价妊娠晚期对乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)和HBV e抗原(HBeAg)双阳性的高HBV载量孕妇应用替比夫定行HBV感染母婴阻断的疗效。**方法** 选取2007年7月1日至2017年6月30日于首都医科大学附属北京地坛医院产科门诊进行系统产前检查的慢性HBV感染孕晚期(妊娠28周)孕妇及其分娩婴儿作为研究对象,分析血清HBsAg和HBeAg双阳性、肝功能正常、HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ 拷贝/ml,且获得完整随访资料的孕妇共250例,向患者充分告知HBV母婴阻断孕期抗病毒用药的利弊,根据知情自愿原则,按照患者是否服用替比夫定,分成替比夫定组(150例)及对照组(100例)。替比夫定组孕妇自孕28周起口服替比夫定600 mg/d,至分娩后42 d止。对照组孕妇则不应用抗病毒药物。检测两组受试者在孕28周和分娩时血清HBV DNA载量;观察替比夫定组孕妇服药后出现的不良反应。两组孕妇的婴儿出生后均接受主、被动联合免疫;在出生6 h内、1月龄和6月龄时肌肉注射乙肝疫苗各10 μ g,均于出生后6 h内和1月龄时肌肉注射乙肝免疫球蛋白各200 IU。检测婴儿出生后6 h内(于主、被动免疫前抽股静脉血)和7月龄血清HBsAg阳性率及HBV DNA载量。**结果** 服药后分娩前替比夫定组孕妇平均HBV DNA载量显著低于对照组,差异有统计学意义($t = 31.07$ 、 $P < 0.001$)。替比夫定组与对照组婴儿出生6 h内血清HBV DNA阳性率(0.00% vs. 17.00%)差异有统计学意义($\chi^2 = 27.36$ 、 $P < 0.001$);新生儿7月龄时,替比夫定组HBV DNA载量均低于检测下限,对照组婴儿HBV DNA阳性率为10.00%。经Fisher精确检验,对照组婴儿宫内感染率显著高于替比夫定组(12.00% vs. 0.00%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。替比夫定组使用随访期间未发现严重不良反应,且该组婴儿未发生出生缺陷。**结论** 随着分娩前孕妇血清HBV DNA载量升高,HBV宫内感染的危险性增加。肝功能正常、HBsAg及HBeAg双阳性,HBV DNA高载量孕妇孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗可显著降低妊娠晚期孕妇血清HBV DNA载量,有效阻断HBV宫内感染,对母婴均具有良好的安全性。

【关键词】 替比夫定; 乙肝免疫球蛋白; 肝炎病毒, 乙型; 肝炎病毒表面抗原, 乙型, 肝炎病毒e抗原, 乙型; 母婴阻断; 宫内感染

Effect of telbivudine on maternal-infant blocking of hepatitis B virus surface antigen and e antigen in pregnant women with high load of hepatitis B virus in late pregnancy Li Zhenhua¹, Xie Baojiang², Zhang Liju¹, Yi Wei¹, Yi Nuo¹. ¹Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²Department of Surgery, Beijing International Studies University Hospital, Beijing 100024, China

Corresponding author: Yi Wei, Email: xh_hospital@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy of telbivudine in the treatment for maternal-infant blockade of pregnant women with both serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B e antigen (HBeAg) positive and high load of hepatitis B virus (HBV) infection in late pregnancy. **Methods** From July 1st, 2007 to

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.008

基金项目: 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(No. 2017ZX10201201-002-006); 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(No. 2018ZX10715005-003-005)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院妇产科¹; 100024 北京, 北京第二外国语学院医院外科²

通信作者: 易为, Email: xh_hospital@163.com

June 30th, 2017, pregnant women with chronic HBV infection in late pregnancy (28 weeks of pregnancy) and babies delivered in the outpatient Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were selected. Total of 250 pregnant women with both HBsAg and hepatitis B e antigen (HBeAg) positive, normal liver function, HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml and with complete follow-up data were collected. The pregnant women were fully informed of the advantages and disadvantages of the maternal-infant blocking of the anti-viral medication during pregnancy. According to the voluntary principle, the pregnant women were divided into telbivudine group (150 cases) and control group (100 cases) according to whether treated with telbivudine. The pregnant women in telbivudine group received oral telbivudine 600 mg/d, from 28 weeks of pregnancy to 42 days after delivery. The control group did not use antiviral drugs. The serum HBV DNA load were detected in both groups at 28 weeks and at the time of delivery. The adverse reactions of pregnant women in telbivudine group after taking medicine were observed. The infants of both groups were immunized with active and passive immunization after birth; hepatitis B vaccine was injected intramuscularly within 6 hours, 1 month and 6 months, respectively, while intramuscular injection of hepatitis B immunoglobulin for 200 IU. The positive rate of HBsAg and the load of HBV DNA in 6 hours after the birth and at 7-month of the baby were detected (venous blood was drawn before passive immunization). **Results** Compared with the control group, the average HBV DNA load was significantly lower in telbivudine group after treatment and before delivery, with significant difference ($t = 31.07$, $P < 0.001$). The positive rate of serum HBV DNA in telbivudine group was significantly higher than that of control group within 6 hours of the babies birth, with significant difference (0.00% vs. 17.00%; $\chi^2 = 27.36$, $P < 0.001$). At the age of 7 months, the HBV DNA load of the infants in telbivudine group were all lower than the limit of detection, and the positive rate of HBV DNA in the control group was 10.00%. Fisher accurate test showed that the intrauterine infection rate of control group was significantly higher than that of telbivudine group (12.00% vs. 0.00%), with significant difference ($P < 0.001$). No serious adverse reactions were found during the follow-up period of telbivudine use, and no birth defects were found. **Conclusions** With the increase of serum HBV DNA load in pregnant women before delivery, the risk of HBV intrauterine infection increases. Normal liver function, both HBsAg and HBeAg positive, high HBV DNA load with telbivudine antiviral therapy in late of pregnancy could significantly reduce the serum HBV DNA load of pregnant women and block HBV intrauterine infection of effectively. It is safe for both mothers and infants to use telbivudine in late pregnancy.

【Key words】 Telbivudine; Hepatitis B immunoglobulin; Hepatitis virus B; Hepatitis B surface antigen; Hepatitis B e antigen; Maternal-infant blockade; Intrauterine infection

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是危害全世界主要的公共卫生健康问题之一。目前全球约有20亿人感染HBV, 其中约3.5亿人为慢性乙型肝炎感染者^[1]。亚洲HBV感染者中女性感染者约为41.7%~47.6%^[2]。我国是HBV感染高发区, HBV在孕妇中携带率为5%~10%, 其中30%~50%慢性HBV感染是通过母婴传播。孕妇HBV表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性同时伴HBeAg阳性的母婴传播率高达90%^[3]。母婴传播为HBV感染的主要传播途径之一, 有研究显示HBV宫内感染婴儿几乎100%发展为慢性HBV携带者, HBV宫内感染为导致HBV携带及相关疾病的重要原因, HBV感染者年龄越小, 成为慢性HBV携带者的机率越高, 且母婴传播的慢性乙型肝炎患者发展成肝硬化或肝细胞癌的比率更高。故积极

开展HBV母婴阻断的研究及策略具有重要意义。现阶段HBV母婴阻断的研究重点在于阻断产时及产前宫内传播。现行免疫措施用在阻断HBV母婴传播时, 已经使HBV感染率显著下降, 阻断率可高达90%, 但据统计仍约有10%新生儿免疫阻断失败, 研究认为与HBV宫内感染有关。自2007年替比夫定 (telbivudine, LdT) 于国内上市后首都医科大学附属北京地坛医院即开始应用LdT进行孕晚期HBV母婴传播阻断研究, 致力于评价孕期应用抗病毒药物的疗效及其安全性, 提高母婴阻断效果, 降低人群HBV感染率, 为进一步降低宫内感染提供循证医学证据。本研究针对肝功能正常、HBsAg和HBeAg双阳性, HBV DNA高载量妊娠晚期孕妇应用LdT抗病毒治疗, 初步评价LdT阻断HBV母婴垂直传播的疗效, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2007年7月1日至2017年6月30日于首都医科大学附属北京地坛医院门诊部产科建档,进行系统产前检查的慢性HBV感染孕妇及其分娩的婴儿作为研究对象。慢性HBV感染诊断标准参照2015年《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]。收集高HBV载量、HBsAg及HBeAg双阳性处于免疫耐受期的慢性HBV感染孕妇共3 198例,向患者充分告知孕期HBV母婴阻断用药的利弊,根据知情自愿原则,于孕28周按照患者是否服用替比夫定,共计入组941例,其中自愿服用替比夫定孕妇349例,未服药孕妇592例。在随访过程中,因孕妇未按规定时间检查、新生儿随访未于本院检查、联系方式更换而无法随访、移居外地或婴儿疾病等原因,造成691例研究对象失访或者随访资料不全。最终获得完整随访资料研究对象共250例,无选择偏倚;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)。随访时间为202.29人年,平均随访人年为0.81人年。

1. 入选标准:①慢性HBV感染孕妇,HBsAg阳性持续时间6个月,孕28周前肝功能正常,血清HBeAg阳性,HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ 拷贝/ml,处于乙型肝炎免疫耐受期;②孕期未应用其他药物抗病毒,未应用免疫抑制剂、糖皮质激素类以及细胞毒性药物;③足月(孕周 ≥ 37 周)分娩。

2. 排除标准:①病毒载量高,HBsAg、HBV e 抗体(HBV e antibody, HBeAb)、HBV核心抗体(HBV core antibody, HBeAb)3项指标均阳性;②孕28周前肝功能异常;③合并孕期的其他感染:如梅毒快速血浆反应素试验(apid plasma regain test, RPR)阳性、抗-HCV、抗-HIV、以及弓形虫(toxoplasma, TOX)、风疹病毒(rubella virus, RV)、巨细胞病毒(cytomegalo virus, CMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染阳性;④用药前彩色多普勒超声提示胎儿畸形;⑤双胎或多胎;⑥早产或过期产;⑦低体重儿或存在新生儿窒息等。

二、方法

1. 跟踪随访:孕妇跟踪随访至产后6周,婴儿跟踪随访至满7个月。替比夫定组和对照组孕妇随访时间相同:孕28周、孕妇分娩时、婴儿出生时

以及7月龄时。随访截止日期为2018年1月31日。出生6 h内新生儿检测外周静脉血HBsAg阳性并且随访至7个月,再次检测HBsAg阳性或7月龄时HBV DNA阳性,判定为宫内感染(只有HBsAg阳性时HBeAg阳性才有意义,单纯HBeAg阳性无诊断意义,乙型肝炎母亲分娩的婴儿出生时大部分HBeAg均为阳性,故仅需检测HBsAg)。

经本院伦理委员会审查同意,替比夫定组孕妇从孕28周开始口服替比夫定600 mg/d,不漏服,直至分娩后6周停止,均采用人工喂养。替比夫定组用药前根据自愿原则孕妇本人签署知情同意书,随访中监测服用替比夫定后孕妇不良反应的发生率。对照组孕妇自孕28周后未服用任何抗病毒药物,均采用人工喂养。

入组孕妇对照婴儿出生后均接受主、被动联合免疫。即在出生后6 h内和1月龄时肌肉注射乙肝免疫球蛋白各200 IU;在出生6 h内、1月龄和6月龄时肌肉注射乙肝疫苗各10 μ g。

2. 检测方法:血清HBV载量、HBV表面标志物及血生化检查等均于首都医科大学附属北京地坛医院检验科完成。HBV表面标志物检测运用微粒子法,采用雅培i2000全自动发光免疫分析仪(美国雅培公司)微粒子化学发光法检测,HBsAg < 0.05 U/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 mU/ml、HBeAb > 1.0 S/CO、HBeAb > 1.0 S/CO为阴性。HBV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,最低检测值均为500拷贝/ml,即 < 500 拷贝/ml为阴性。肝功能检测使用日立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。丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)正常值均为0~40 U/L。

三、资料收集

1. 基本资料:包括孕妇年龄、联系方式、分娩时胎龄、分娩方式和配偶HBV感染等;新生儿性别、体重、Apgar评分等。

2. 血清学检查结果:孕妇在孕28周和分娩时检测血清HBV DNA载量及HBV表面标志物;婴儿出生后6 h(在主、被动免疫前抽股静脉血)、7月龄均检测HBV表面标志物及HBV DNA载量;孕妇产后未复查HBV表面标志物及HBV DNA载量。

四、统计学处理

应用Excel录入数据,采用SPSS 18.0统计软件

进行统计学分析。数据应用描述性分析及单因素分析, 计量资料(年龄、出生体重、血清HBV DNA载量经对数转换)均呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较应用配对 t 检验分析; 计数资料(宫内感染比例及血清HBsAg阴转率)描述用百分比表示, 两组间比较应用 χ^2 检验和Fisher精确检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、研究对象的基本资料

1. 两组孕妇的一般资料: 替比夫定组与对照组孕妇产次、分娩方式、孕妇年龄、配偶HBV感染等差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 详见表1。

2. 婴儿基本特征: 婴儿胎龄、性别和出生体重等进行比较, 其中替比夫定组中有10例巨大儿, 对照组中4例巨大儿(巨大儿标准: 新生儿出生体重 $\geq 4\ 000\text{ g}$)。两组婴儿胎龄差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组婴儿性别、平均出生体重差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 详见表2。

二、两组血清HBV DNA水平

1. 孕妇血清HBV DNA水平: 对照组孕妇孕28周时血清HBV DNA水平低于替比夫定组, 差异有统计学意义($t = 2.71$ 、 $P = 0.007$); 分娩时再次测定孕妇HBV DNA水平, 两组孕妇血清HBV DNA载量及HBV DNA低于检测下限的比率差异均有统计学意义(P 均 < 0.001), 见表3。依据2015年《慢性乙型肝炎防治指南》^[4], 评价病毒学应答的指标是应用抗病毒治疗后, HBV DNA下降 $\geq 10^2$ 拷贝/ml, 本研究替比夫定组孕妇HBV DNA下降均 $> 10^2$ 拷贝/ml, 即抗病毒治疗有效率可达100.00%。

2. 两组婴儿血清HBV DNA水平(HBV DNA < 500 拷贝/ml为低于检测下限): 对照组出生时HBV DNA阳性17例婴儿中有7例HBV DNA水平低于 1×10^4 拷贝/ml, 此7例婴儿均于7月龄时HBV DNA水平降为低于检测下限; 另有1例婴儿出生后6 h内HBV DNA水平为 1.22×10^8 拷贝/ml, 亦于7月龄时HBV DNA水平降为低于检测下限, 即对照组出生时HBV DNA阳性17例婴儿共8例(47.06%)7月龄时HBV DNA水平降为低于检测下限。对照组中另有1例婴儿出生时HBV DNA水平低于检测下限,

表1 两组孕妇的基本特征

组别	例数	初产 [例 (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	顺产 [例 (%)]	配偶HBV感染 [例 (%)] ^a
替比夫定组	150	135 (90.00)	27.07 \pm 4.33	48 (32.00)	2 (1.33)
对照组	100	91 (91.00)	26.21 \pm 4.15	38 (38.00)	4 (4.00)
统计量		$\chi^2 = 0.07$	$t = 1.56$	$\chi^2 = 0.96$	—
P 值		0.79	0.12	0.33	0.22

注: ^a: Fisher 确切概率法; “—”: 无相关数据

表2 两组婴儿的基本特征

组别	例数	胎龄占比 (38周/39周, %)	男性 [例 (%)]	平均出生体重 (g) ^a
替比夫定组	150	24.00/43.33	80 (53.33)	3 386.7 (2 500~4 100)
对照组	100	43.00/48.00	57 (57.00)	3 448 (2 800~4 450)
χ^2 值		—	0.33	—
P 值		0.0065 ^a	0.57	0.1800 ^a

注: ^a: 数据表示方法为均数 (最小值~最大值); ^b: Fisher 确切概率法; “—”: 无相关数据

表3 两组孕妇血清HBV DNA载量

组别	例数	平均血清HBV DNA水平 [$\bar{x} \pm s$, log ₁₀ 拷贝/ml]		HBV DNA低于检测下限 [例 (%)]
		未服药前 (孕28周)	服药后 (分娩时)	
替比夫定组	150	7.41 \pm 0.46	4.17 \pm 0.78	37 (24.67)
对照组	100	7.24 \pm 0.49	7.07 \pm 0.57	0 (0.00)
统计量		$t = 2.710$	$t = 31.070$	$\chi^2 = 28.950$
P 值		0.007	< 0.001	< 0.001

但7月龄时HBV DNA水平转为阳性,即7月龄时HBV DNA阳性率为10.00% (10/100)。

替比夫定组婴儿出生及7月龄时血清HBV DNA阳性率均为0.00% (0/150),两组婴儿出生后6 h内及7月龄时的HBV DNA阳性率差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001),见表4。

三、两组婴儿HBsAg定性和阴转情况

两组婴儿HBsAg定性:出生6 h内,替比夫定组新生儿HBsAg阳性率显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);7月龄时,替比夫定组婴儿HBsAg均为阴性,对照组15例婴儿HBsAg阳性,但其中有3例婴儿出生6 h内HBsAg为阴性,7月龄时此3例婴儿HBsAg转为阳性(此3例按照宫内感染定义可剔除),7月龄时对照组阳性率为15.00% (15/100),显著高于替比夫定组 ($P < 0.001$),见表5。

两组婴儿7月龄时血清HBsAg阴转情况:7月龄时,32例对照组婴儿HBsAg阴转,阴转率为72.73% (32/44),替比夫定组婴儿HBsAg阴转率为100% (45/45),显著高于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.19$ 、 $P < 0.001$),见表5。

四、两组婴儿宫内感染情况

新生儿出生6 h内外周静脉血HBsAg阳性且随访至7个月,再次检测HBsAg阳性或7月龄时HBV DNA阳性,判定为宫内感染。替比夫定组无婴儿发生宫内感染,宫内感染率为0.00%;对照组

中12例婴儿发生宫内感染,宫内感染率为12.00% (12/100),显著高于替比夫定组,经Fisher精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

五、替比夫定组孕妇的不良反应

随访中每月定期检测替比夫定组孕妇肝功能指标:ALT、AST、总胆汁酸(total bile acid, TBA)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平,服药后2个月及住院时肾功能,钙、磷、铁水平,未发现孕妇应用替比夫定后出现皮疹、严重肌肉酸痛、乏力、头痛、头晕等症状,无CK严重升高(> 5 倍正常值),无肾功能异常损伤等严重不良反应,亦未发现该组新生儿缺陷者。

讨 论

母婴传播是HBV感染最主要的传播途径,现行乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白阻断HBV母婴传播的联合免疫措施下,仍有约10%新生儿母婴阻断失败。失败原因主要为宫内感染,研究HBV宫内感染的规律及机制,进一步探讨宫内感染的预防及阻断措施,对控制和预防乙型肝炎传播具有十分重要的意义。HBV母婴传播阻断是减少宫内感染的有效方式。目前,HBV母婴阻断最重要的方法为免疫治疗和抗病毒治疗。

目前应用核苷(酸)类抗病毒药物阻断HBV宫内感染是相关指南推荐的方法,一方面,在短时

表4 两组婴儿血清HBV DNA载量[例(%)]

组别	例数	HBV DNA阳性	
		出生后6 h内	7月龄
替比夫定组	150	0 (0.00)	0 (0.00)
对照组	100	17 (17.00)	10 (10.00)
χ^2 值		27.360	15.620
P 值		< 0.001	< 0.001

注:HBV DNA ≥ 500 拷贝/ml 为阳性

表5 两组婴儿HBsAg定性及阴转率[例(%)]

组别	例数	HBsAg阳性		HBsAg阴转
		出生后6 h内	7月龄	7月龄
替比夫定组	150	45 (30.00)	0 (0.00)	45 (100.00) ^a
对照组	100	44 (44.00)	15 (15.00)	32 (72.73) ^b
χ^2 值		5.130	23.930	14.190
P 值		0.020	< 0.001	< 0.001

注:HBsAg ≥ 0.05 U/ml 为阳性;^a:替比夫定组婴儿7月龄时HBsAg阴转率为100.0% (45/45);^b:对照组婴儿7月龄时HBsAg阴转率为72.73% (32/44)

间内,核苷(酸)类抗病毒药物能降低母体HBV DNA载量,从而减少新生儿感染HBV的危险性;另一方面,通过降低母体HBV DNA载量,同时促进HBeAg阴转及肝功能复常,有效控制母体病情使妊娠得以继续,还可通过抑制HBV复制来减轻对机体细胞免疫功能的抑制,从免疫角度促进机体清除HBV。目前常用的孕期抗病毒药物有替诺福韦酯、替比夫定及拉米夫定,美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)将替诺福韦酯和替比夫定认定为妊娠期B类用药,而拉米夫定认定为妊娠期C类用药^[5-6]。孕中晚期胎儿各脏器基本发育完成,此期药物治疗相对安全。李紫艳等^[7]研究显示,替比夫定对高HBV载量慢性乙型肝炎患者具有良好的疗效,且可作为较为安全的母婴阻断药物;李丽等^[8]对慢性HBV感染女性孕晚期应用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究表明,孕晚期服用抗病毒药物不增加孕妇围产期并发症的发生率,未影响胎儿宫内发育,不增加新生儿畸形的发生率。故替诺福韦酯和替比夫定两种抗病毒药物用于HBV感染的母婴阻断的安全性较好是安全的。

替比夫定作用机制:HBV多聚酶将其错误识别为一种天然的脱氧核苷,整合入HBV DNA中,此种错误的识别引起HBV DNA链合成中止,从而抑制HBV复制;因正常细胞多聚酶无法识别LdT或与其相互作用,因而LdT对人体正常细胞的核酸无影响,同时LdT安全性研究中表明其无致癌性、无遗传毒性以及生殖毒性,通过胎盘单纯扩散,故认为胎儿暴露在LdT下较为安全^[9]。LdT主要不良反应为血清肌酸激酶(CK)值上升、疲劳无力伴肌肉酸痛,头晕头痛、恶心及腹痛腹泻等,严重时会出现周围神经病变甚至横纹肌溶解综合征,最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)甚至死亡^[10]。

本研究中替比夫定组均未发现新生儿出生缺陷者,随访中未发现孕妇应用替比夫定后出现皮疹、肌肉酸痛、乏力、头痛、头晕等不良反应,无严重CK升高,无肾功能异常损伤等。孕晚期HBV DNA高载量孕妇应用替比夫定可有效阻断HBV宫内感染,对母婴均具有良好的安全性。与刘敏等^[11]对HBV感染孕妇服用替比夫定抗病毒治疗,其母亲和胎儿均安全的结论一致。

HBV宫内感染机率与孕妇血清HBV DNA载量

呈正相关^[12]。孕妇HBV DNA载量 $< 1 \times 10^6$ 拷贝/ml, HBV垂直传播率将减少3%,而孕妇HBV DNA载量 $> 1 \times 10^8$ 拷贝/ml,宫内感染率可达43%^[13];杨越波等^[14]研究显示,分娩前孕妇HBV DNA载量越高,宫内感染率越大,但与孕妇孕28周HBV DNA载量(用药前)无关。张丽菊等^[15]研究同样认为,HBV母婴传播主要因素与分娩前孕妇血清HBV DNA载量有关,迅速有效地降低母体内HBV DNA载量是阻断母婴宫内传播的关键。笔者前期研究显示^[16-17],高HBV载量孕妇在孕晚期(28周)服用替比夫定,可有效抑制HBV复制,快速降低HBV DNA载量并具有良好的安全性,即使孕28周才开始服用替比夫定,替比夫定组孕妇HBV DNA载量均下降 $> 10^2$ 拷贝/ml,抗病毒治疗可100%有效,且分娩时HBV DNA载量与宫内传播率呈正相关,其与本研究结果一致。

本研究对照组中1例婴儿出生后6 h内HBV DNA载量为 1.22×10^8 拷贝/ml,但其在7月龄时HBV DNA载量低于检测下限,该新生儿出生时HBsAg阴性,但HBeAg为410.94 S/CO,其母体分娩前HBV DNA载量较孕28周时有所升高,该新生儿HBeAg检测值较高,与其HBV高载量一致,提示宫内感染与HBV DNA载量水平成正相关,但因宫内感染尚无统一的诊断标准;本研究宫内感染结局分析结果显示,婴儿出生时HBsAg阳性是预示宫内感染不可或缺的指标。

3项HBV母婴阻断研究分别以HBV DNA载量 $6 \log_{10}$ 拷贝/ml、 $7 \log_{10}$ 拷贝/ml和 $7.62 \log_{10}$ 拷贝/ml为界点,当HBV DNA载量 $< 6 \log_{10}$ 拷贝/ml、 $< 7 \log_{10}$ 拷贝/ml或 $< 7.62 \log_{10}$ 拷贝/ml时,HBV母婴阻断失败率分别为1.9%、5.1%和0%;当HBV DNA载量 $> 6 \log_{10}$ 拷贝/ml、 $7 \log_{10}$ 拷贝/ml或 $7.62 \log_{10}$ 拷贝/ml,HBV母婴阻断失败率则分别为23.4%、26.8%和32%^[18-20],进一步提示分娩前母体HBV DNA载量与HBV感染母婴阻断失败率相关。

目前已有多项报道孕期抗病毒治疗疗效显著,安全性较好,但孕期用药须有严格指征,因大多数药物皆可通过胎盘,导先兆流产、胎停育、死胎,甚至有胎儿致畸、致癌等^[21-22]。Andiman等^[23]认为孕8~14周为导致胎儿畸形的高危期,对新感染的HIV患者及免疫功能低下人群,建议将抗病毒治疗推迟至孕中期甚至孕晚期。本研究表明HBV母婴阻断是否成功的主要因素取决于分娩前孕妇血

清HBV DNA载量。替比夫定能快速降低母体HBV DNA载量,虽孕晚期方开始服用替比夫定,但抗病毒治疗有效率仍可达100.00%,故孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗,可有效降低新生儿HBV宫内感染率,为有效阻断母婴传播的关键。

本研究提示孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗进行母婴阻断切实有效,与既往研究高HBV载量孕妇于妊娠中晚期应用替比夫定抗病毒治疗所生婴儿未发生宫内感染结果一致^[24-25]。因本研究样本量偏少,随访时间短,应进一步获取多中心、大样本数据进行更深入研究,对预防和控制乙型肝炎具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. 2011-4-12. http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en.
- [2] Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age//. *Hepatol Int*[M]. 2009,3:24-31.
- [3] 刘玉玲,耿正惠. 妊娠合并病毒性肝炎的产科处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2004,20(2):80-81.
- [4] 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(2015年版)[J/CD]. *中华肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(3):1-18.
- [5] Ruiz-SANCHO A, Sheodon J, Soriano V. Telbivudine:a new option for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Expert Opin Biol Ther*,2007,7(5):751-761.
- [6] Han SH. Telbivudine:a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2005,14(4):511-519.
- [7] 李紫艳,郭冰心,王淑,等. 替比夫定对高载量慢性乙型肝炎病毒感染孕妇母婴阻断疗效及安全性评价[J]. *药物评价研究*,2018,41(11):2073-2077.
- [8] 李丽,易为,胡玉红,等. 慢性乙型肝炎病毒感染女性孕晚期应用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2016,30(8):393-397.
- [9] 万谟彬. 重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志*,2008,2(3):127-130.
- [10] 李孝楼,卓海燕,刘志强,等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎停药后复发并进展为肝衰竭患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(7):1423-1427.
- [11] 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[J]. *药物不良反应杂志*,2008,10(1):19-21.
- [12] 王慧娟,段钟平,张恒虎,等. 孕期服用抗病毒药物阻断HBV母婴传播的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(10):2208-2212.
- [13] Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. 10ng-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B:the younger the better[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2007,44(1):92-98.
- [14] 杨越波,李小毛,侯红璞,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):52-57.
- [15] 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[J]. *中华肝脏病杂志*,2009,17(8):561-563.
- [16] 李振华,解宝江,张丽菊,等. 替比夫定阻断HBV高病毒载量孕妇母婴垂直传播效果观察[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2013,5(1):45-50.
- [17] 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.
- [18] 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[J]. *现代医学*,2009,37(6):435-437.
- [19] 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[J]. *Vaccine*,1997,15(15):1624-1630.
- [20] 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[J]. *南方医科大学学报*,2006,26(10):1452-1454.
- [21] Colvin EV. Transplacental transfer of zidovudine in the near-term pregnant ba-boon[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1990,163(30):728-732.
- [22] Taylor GP,Lyall EG,Back D,et al. Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine[J]. *Lancet*,2000,355(9221):2134-2135.
- [23] Andiman WA. Transmission of HIV-1 from mother to infant[J]. *Curt Opin PeAiatr*,2002,14(1):78-85.
- [24] Osborn MK. Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Ther Clin Risk Manag*,2009,12(8):789-798.
- [25] 陈文,侯金林. 替比夫定和拉米夫定治疗e抗原阳性和阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价[J]. *中华肝脏病杂志*,2009,17(8):569-573.

(收稿日期:2018-12-04)

(本文编辑:孙荣华)

李振华,解宝江,张丽菊,等. 乙型肝炎病毒表面抗原和e抗原双阳性乙型肝炎病毒高载量孕妇孕晚期应用替比夫定行母婴阻断的疗效[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(3):214-220.