

· 临床研究 ·

替比夫定阻断乙肝病毒母婴传播的疗效和安全性研究

陈金强 陈子安

[摘要] 目的 探讨采用替比夫定用于阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性。方法 选择住院治疗的血清乙肝表面抗原和乙肝病毒基因阳性孕妇120例,并随机分为两组,观察组孕妇在孕24周时口服替比夫定至产后半年,对照组孕妇不进行抗病毒治疗。比较两组孕妇在孕24周、分娩即刻和分娩后12周、产后半年时血清乙肝病毒基因(HBV-DNA)水平、血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平。结果 两组孕妇于孕24周时HBV-DNA水平、ALT、AST水平相近,差异均无统计学意义(t 分别=0.56、0.36、0.50, P 均 >0.05),观察组经过替比夫定治疗后,于分娩即刻及分娩后12周、产后半年HBV-DNA水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=25.45、22.32、26.32, P 均 <0.05);两组患者在孕24周、分娩即刻、分娩后12周、产后半年ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.36、0.97、1.33、0.62;0.50、1.60、1.08、1.63, P 均 >0.05)。结论 在妊娠中晚期通过口服替比夫定能够有效阻断乙型肝炎病毒母婴宫内传播,且对母婴未见明显不良反应,安全性好。

[关键词] 替比夫定; 乙型肝炎; 宫内感染; 母婴传播

Safety and effect of telbivudine on blocking the mother-to-child transmission of HBV in hepatitis B pregnant women CHEN Jinqiang, CHEN Zian. Department of Infectious Diseases, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, China

[Abstract] Objective To explore the effect and safety of telbivudine on blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus. **Methods** Totally 120 cases of hospitalized pregnant women with positive serum hepatitis B surface antigen and positive hepatitis B virus were selected and randomly divided into two groups. Pregnant women in the observation group were treated with telbivudine orally at 24 weeks of pregnancy until half a year after delivery, and pregnant women in the control group were not given antiviral treatment. The serum levels of HBV-DNA, serum ALT and AST were compared between the two groups at 24 weeks of gestation, immediately after delivery, 12 weeks and 6 months after delivery. **Results** The levels of HBV-DNA, ALT, and AST were not statistically different between the two groups at 24 weeks of gestation ($t=0.56, 0.36, 0.50, P>0.05$). The HBV-DNA levels of the observation group at immediately after delivery, 12 weeks and 6 months after delivery were significantly lower than those of the control group ($t=25.45, 22.32, 26.32, P<0.05$). However, there were no significant differences in the levels of ALT and AST between the two groups at 24 weeks of gestation, immediately after childbirth, 12 weeks and 6 months after delivery ($t=0.36, 0.97, 1.33, 0.62; 0.50, 1.60, 1.08, 1.63, P>0.05$). **Conclusion** In the second and third trimester of pregnancy, telbivudine can effectively block the intrauterine transmission of hepatitis B virus from mother to infant, and there is no obvious adverse reaction on mother and infant.

[Key words] telbivudine; hepatitis B; intrauterine infection; mother to child transmission

我国是乙肝高发区,每年有近1/4的HBV携带者发展为慢性肝炎、肝硬化甚至是肝癌^[1]。肝炎在我国的主要传播方式包括血液传播和母婴传播,乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白主被动双重免疫,有助于阻断HBV的母婴传播^[2]。本次研究通过在孕妇妊娠

中晚期口服替比夫定,评价其阻断HBV母婴宫内传播的疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年2月至2015年2月在绍兴市中心医院产前检查或住院分娩的血清HBV高载量($HPV-DNA > 1.0 \times 10^7$ copies/ml)孕妇60例作为观察对象,所有孕妇均签署知情同意书。排除

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.02.016

作者单位:312030 浙江绍兴,绍兴市中心医院感染科

合并有严重心脑血管疾病,排除双胎或者多胎妊娠、糖尿病、甲亢、先兆流产、肾病高血压病、合并其他病毒感染、自身免疫性疾病及营养不良等病史。根据《慢性乙型肝炎防治指南》的标准,诊断为慢性乙肝或慢性乙肝病毒携带者。观察组患者年龄20~34岁,平均年龄为(26.81±6.72)岁,血清HBeAg阳性,HBV-DNA>1.0×10⁵ IU/ml,持续时间3~13年。选择60例本院同期产检血清乙肝表面抗原和乙肝病毒基因阳性的孕妇作为对照,年龄20~33岁,平均年龄为(27.22±6.53)岁。两组患者产检时妊娠满24周,肝功能及肝脏B超检查无异常,腹部B超检查示胎儿发育正常,未曾接受过黄体酮、抗病毒、免疫抑制剂、糖皮质激素等治疗。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 观察组孕妇在孕24周开始接受替比夫定(由瑞士诺华中国公司生产)600 mg口服,每天一次,直至新生儿分娩后半年停用;对照组患者未接受替比夫定治疗。所有新生儿在出生时即刻予乙型肝炎免疫球蛋白(由华兰生物工程股份有限公司生产)200 IU肌注,并于出生时、1月、6月时予乙肝疫苗(由深圳康泰生物制品股份有限公司生产)10 μg皮下注射。同时对所有研究对象进行随访,时间分别

为孕24周服药前、分娩时及新生儿出生后6月,随访期间需监测孕妇服用替比夫定后的不良反应等情况,所有患者均有完整随访,无1例失访。

其中血清HBsAg检测采用酶联免疫吸附实验法(由北京万泰生物药业有限公司生产),HBV-DNA水平检测采用实时荧光定量多聚酶链反应法(由深圳匹基生物技术开发有限公司生产),肝功能指标检测采用全自动生化分析仪(由上海科华生物工程股份有限公司生产)。

1.3 观察指标 比较两组孕妇在孕24周、分娩即刻和分娩后12周、产后半年时血清HBV-DNA水平及血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 14.0建立数据库进行统计分析处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用重复测量设计的方差分析,单个时间点的比较采用两样本 t 检验;计数资料组间的比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇分娩前后血清HBV-DNA水平的比较见表1

表1 两组孕妇分娩前后血清HBV-DNA水平的比较/ $\times 10^4$ IU/ml

组别	孕24周	分娩即刻	分娩后12周	产后半年
观察组	17.02 ± 8.24	0.18 ± 0.06	0.84 ± 0.12	6.42 ± 1.33
对照组	16.22 ± 7.31	18.35 ± 5.53	16.72 ± 5.51*	1.42 ± 0.63*

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,两组孕妇于孕24周时HBV-DNA水平相近,差异无统计学意义($t=0.56$, $P > 0.05$),观察组经过替比夫定治疗后,分娩即刻及分娩后12周、产后半年HBV-DNA水平均较对照组患者降低,差

异均有统计学意义(t 分别=25.45、22.32、26.32, P 均<0.05)。

2.2 两组孕妇分娩前后不同时间段ALT和AST的比较见表2

表2 两组孕妇不同时间段ALT和AST的比较/U/L

组别	ALT				AST			
	孕24周	分娩即刻	分娩后12周	产后半年	孕24周	分娩即刻	分娩后12周	产后半年
观察组	27.72 ± 5.93	29.18 ± 6.58	36.69 ± 6.87	40.13 ± 7.22	28.67 ± 6.72	30.31 ± 8.12	43.91 ± 9.13	47.20 ± 10.80
对照组	28.12 ± 6.33	30.34 ± 6.52	38.32 ± 6.56	39.32 ± 7.14	29.32 ± 7.52	32.61 ± 7.63	45.82 ± 10.22	50.70 ± 12.60

由表2可见,观察组和对照组孕妇在孕24周、分娩即刻、分娩后12周、产后半年ALT水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.36、0.97、1.33、0.62, P 均>0.05)。观察组和对照组孕妇在孕24周、分娩即

刻、分娩后12周、产后半年AST水平比较,差异无统计学意义(t 分别=0.50、1.60、1.08、1.63, P 均>0.05)。

3 讨论

我国是乙肝高发区,乙肝已经成为危害我们健康

的一个重要问题,母婴传播在我国是乙肝传染的重要途径之一。HBV 母婴传播宫内感染途径形式包括:产时传播、产后传播及宫内感染^[3]。目前,我国主要采用乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白主被动双重免疫,帮助婴儿阻断HBV 的母婴传播,采取此措施只对产道和产后HBV 感染者有效,对宫内感染无效,故仍有5%~15%会发生免疫失败^[4]。因此,如何降低宫内感染又是阻断母婴传播的重中之重。HBV 感染的年龄越小,成为慢性HBV 携带者的机率就会越高,危险性更大,将核苷类抗病毒药物引入到孕期进行乙肝治疗,属于近年来治疗HBV 宫内感染的重大进展^[5]。

替比夫定在美国FDA 药物妊娠安全分类为B类,无致癌性、遗传毒性、生殖毒性,以单纯扩散形式进入胎盘,对于胎儿安全性好^[6]。替比夫定是一种合成的胸腺嘧啶核苷类似物,具有强而选择性地抑制HBV 脱氧核糖核酸聚合酶的活性^[7]。替比夫定能快速降低HBV-DNA 载量,母亲病毒载量、宫内感染、所用药物及用药时间等都是胎儿安全的影响因素。为了降低对胎儿的不利影响,遵循用药时间越短越好,用药孕周越晚越好的原则,考虑在孕妇24周左右口服替比夫定用于降低HBV-DNA 水平更为安全。因为24周左右,胎儿各脏器发育基本完成,此时药物影响较小,治疗相对安全^[7]。本次研究结果显示,两组孕妇在孕24周时血清ALT、AST水平相近,在分娩时、分娩后12周、产后半年两组血清ALT及AST水平依然接近(P 均 >0.05),表明口服替比夫定治疗未增加ALT、AST升高的风险。本次研究中发现两组孕妇于孕24周时HBV-DNA 水平相近,血清乙肝表面抗原和乙肝病毒基因阳性且血清HBV 高载量孕妇经过替比夫定治疗后,于分娩即刻及分娩后12周HBV-DNA 水平明显降低($P<0.05$),表明在妊娠中晚期通过口服替比夫定能够有效的阻断乙型肝炎病毒母婴宫内传播,且对母婴未见明显不良反应,安全性好。

有报道指出,口服替比夫定能够快速的抑制病毒,降低孕妇血清HBV-DNA 载量,抗病毒治疗有效率极高^[8]。目前如何阻断HBV 母婴传播的治疗仍存在争议。部分专家认为:①在抗病毒药物安全性未能得到明确证实的情况下,尤其是用于婴儿,对于其不良反应和远期影响了解甚少,不建议轻易使用^[9];②对于HBV-DNA 高载量的妊娠妇女来说,使用替比夫定进行抗病毒治疗后的获益证据不足,妊娠期治疗的必要性不大,加之新生儿出生后经过乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白主被动双重免疫,感染几率已下降至10%以下^[10];③替比夫定抗病毒治疗风险评估的

证据不足,例如孕妇是否会发生耐药风险,停药后是否有其他不良反应等^[11];④用药时间的选择问题。因此在临床上有必要对其效果进一步深入观察及研究,获取大样本、多中心的实验数据,对替比夫定在妊娠妇女孕期使用的安全性及有效性加以论证^[12]。

综上所述,在孕中晚期采用替比夫定能够有效抑制HBV 高载量孕妇血清HBV-DNA 水平,能够及时阻断HBV 宫内感染,明显降低新生儿乙肝病毒感染几率,安全性高。

参考文献

- 1 陈芳,涂相林,陈川英,等.慢性乙型肝炎患者妊娠全程替比夫定治疗的疗效及母婴阻断的有效性[J].实用医学杂志,2016,32(4):636-639.
- 2 邱波,朱玲,陈艳,等.妊娠期不同阶段给予替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内母婴传播的研究[J].实用肝脏病杂志,2016,19(4):428-431.
- 3 任娜,胡善雷.替比夫定阻断慢性乙肝母婴传播研究及其安全性分析[J].中国医药科学,2015,5(16):7-9.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 楼建军,张君鸣,王玉华,等.妊娠后期应用替比夫定阻断HBV 高载量孕妇母婴传播效果及安全性[J].中国微生物学杂志,2015,27(12):1464-1467.
- 7 张民生.替比夫定联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎对肝纤维化指标的影响[J].全科医学临床与教育,2011,9(3):319-320.
- 8 李广明,赵小丽,胡善雷,等.替比夫定治疗慢性乙型肝炎病毒感染孕妇的安全性及有效性评价[J].中华医院感染学杂志,2014,24(9):2169-2171.
- 9 吴华峰,刘琦,万志军,等.孕晚期口服替比夫定对孕妇慢性乙型肝炎母婴阻断的疗效观察[J].中国妇幼保健,2015,30(16):2508-2510.
- 10 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].中国肝脏病杂志(电子版),2013,5(1):46-50.
- 11 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.
- 12 陈君,孙晓风,邓泽润,等.妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染疗效和安全性的系统评价[J].实用肝脏病杂志,2014,17(3):249-254.

(收稿日期 2016-12-26)

(本文编辑 蔡华波)