

# 替比夫定阻断HBV高病毒载量孕妇母婴垂直传播效果观察

李振华<sup>1</sup>, 解宝江<sup>2</sup>, 张丽菊<sup>1</sup>, 易为<sup>1</sup>, 伊诺<sup>1</sup>, 刘敏<sup>1</sup> (1.首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015; 2. 北京第二外国语学院校医院 外科, 北京 100024)

**摘要:** **目的** 评价妊娠晚期应用替比夫定(LdT)阻断HBV高病毒载量孕妇母婴垂直传播的效果。**方法** 选择血清HBsAg及HBeAg阳性、肝功能正常且HBV DNA  $\geq 1 \times 10^6$  拷贝/ml的孕妇, 按自愿原则分为LdT组(150例)和对照组(100例)。LdT组孕妇从孕28周起口服LdT 600 mg/d, 至分娩后42天止。对照组患者不用抗病毒药物。观察LdT组患者服药后出现的不良反应, 并检测受试者在孕28周及分娩时血清HBV DNA水平。检测所生婴儿出生后6小时内血清HBsAg及HBV DNA情况。**结果** LdT组孕妇服药后HBV DNA水平明显低于对照组, 差异有统计学意义( $t = 5.43, P < 0.001$ ); LdT组的婴儿出生6小时内血清HBV DNA阳性率与对照组比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 27.36, P < 0.0001$ ); 对照组HBsAg滴度明显高于LdT组, 差异有统计学意义( $t = 2.25, P = 0.03$ ); LdT使用随访期间, 未发生严重不良反应且无出生缺陷者。**结论** HBsAg、HBeAg阳性且肝功能正常的HBV DNA高病毒载量孕妇妊娠晚期应用LdT抗病毒治疗可显著抑制孕妇血清HBV DNA水平的同时, 可有效阻断HBV宫内传播, 具有良好的安全性。

**关键词:** 替比夫定; 孕妇; 肝炎病毒, 乙型; 垂直传播

## Effects of HBV vertical transmission blocked by telbivudine on pregnant women with high viral load

LI Zhen-hua<sup>1</sup>, XIE Bao-jiang<sup>2</sup>, ZHANG Li-ju<sup>1</sup>, YI-Wei<sup>1</sup>, YI Nuo<sup>1</sup>, LIU Min<sup>1</sup> (1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Department of Surgery, Beijing International Studies University Hospital, Beijing 100024, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy of telbivudine (LdT) during the later period of pregnancy for reducing hepatitis B virus (HBV) vertical transmission from pregnant women with high viral load to their fetuses. **Methods** Pregnant women, with normal liver function and HBsAg-positive and HBeAg-positive, HBV DNA  $\geq 1.0 \times 10^6$  copies/ml were enrolled in study. They two treatment groups: LdT group (150 cases) and control group (100 cases), based upon their personal preference taking LdT or not. LdT group were administered 600 mg/d LdT

until 6 weeks after postpartum and control group were treated without antiviral drugs. Adverse reaction was observed in LdT group after treatment, and tested the serum of HBV DNA levels at 28th week of pregnancy and the time of childbirth. Detected the serum of HBsAg and HBV of DNA of the baby within 6 hours after birth. **Results** HBV DNA levels in pregnant women with LdT were obviously lower than those of control group, the difference was statistically significant ( $t = 5.43, P < 0.001$ ). There was significant difference on positive rate of serum HBV DNA of infants born within 6 hours between LdT group and control group ( $\chi^2 = 27.36, P < 0.0001$ ); HBsAg titers of control group was significantly higher than that of LdT group, with the difference statistically significant ( $t = 2.25, P = 0.03$ ). No LdT discontinuations occurred due to adverse events, and no birth defects were observed in the infants delivered from LdT-treated mothers in the LdT following-up period. **Conclusions** LdT use during the later trimester of pregnancy in HBsAg-positive and HBeAg-positive and highly viremic mothers can safely reduce the rates perinatal HBV transmission, and significantly inhibit maternal serum HBV DNA levels in late pregnancy, and effectively block HBV intrauterine transmission with good security.

**Key words:** Telbivudine; Pregnant women; Hepatitis B virus; Vertical transmission

HBsAg、HBeAg双阳性孕妇通过母婴传播使婴儿感染率可达90%<sup>[1]</sup>, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)宫内感染是导致人群中HBV携带及相关疾病的重要原因。本研究针对HBsAg、HBeAg双阳性、肝功能正常且HBV DNA高载量的孕妇妊娠晚期应用替比夫定(telbivudine, LdT)抗病毒治疗进行研究, 初步评价LdT阻断HBV母婴垂直传播的效果, 为进一步降低宫内感染提供循证医学证据, 现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2007年7月1日至2011年6月30日在首都医科大学附属北京地坛医院妇产科门诊进行产前检查的慢性HBV感染孕妇及所生婴儿作为研究对象。完整随访资料250例, 其中服用LdT的孕妇150例(LdT组), 未服药孕妇100例(对照组)。慢性HBV感染诊断标准参照我国2010年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[2]</sup>。

1.2 入选标准 ①患者血清HBsAg及HBeAg阳性, 肝功能正常, HBV DNA  $\geq 1 \times 10^6$  拷贝/ml; ②孕期末使用其他抗病毒药物、免疫抑制剂、细胞毒性药物及皮质激素类药物; ③足月分娩。

1.3 剔除标准 ①孕期合并其他感染: 抗-HCV阳性、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性、梅毒快速血清反应素环状卡片试验(RPR)阳性, 以及弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染阳性; ②超声提示胎儿畸形; 肝功能异常; ④早产或过期产; ⑤多胎妊娠; ⑥所生新生儿为低出生体重或有窒息情况。

## 1.4 方法

1.4.1 跟踪随访 对所有研究对象进行随访, 随访时间分别为孕28周服药前、分娩时及新生儿出生时。

医生在向研究对象说明情况后, 根据自愿原则, 孕妇从孕28周起口服LdT 600 mg/d, 至分娩后42天止。孕妇用药前签署知情同意书。随访期间需监测孕妇服用LdT后的不良反应发生情况。

1.4.2 检测方法 血清HBV DNA、HBV标志物及生化检查均在首都医科大学附属北京地坛医院实验室完成。HBV标志物的检测运用微粒子法, 采用雅培i2000全自动发光免疫分析仪(美国雅培公司), HBsAg  $< 0.05$  mIU/ml、HBeAg  $< 1.0$  S/CO、抗-HBs  $< 10$  mIU/ml、HBeAb  $> 1.0$  S/CO、HBcAb  $> 1.0$  S/CO为阴性。HBV DNA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(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)正常值均为0~40 U/L。

### 1.5 观察指标

1.5.1 基本情况 观察记录孕妇年龄、分娩时胎龄、分娩方式和丈夫感染情况等。

1.5.2 血清学检查结果 孕妇在孕28周和分娩时血清HBV DNA载量;婴儿出生后6小时(在主动免疫、被动免疫前抽取股静脉血)HBV标志物及HBV DNA载量等。

1.6 统计学处理 运用Epidata 3.1建数据库,采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料用率描述,组间差异采用 $\chi^2$ 检验、Fisher确切概率法。检验水准为 $\alpha = 0.05$ ,双侧检验。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 研究显示LdT组孕妇平均年龄为(27.07 ± 4.33)岁,对照组孕妇平均年龄为(26.21 ± 4.15)岁。两组孕妇年龄差异无统计学意义( $t = 1.56$ ,  $P = 0.12$ )。LdT组孕妇丈夫为慢性HBV携带者2例,对照组为4例,两组患者丈夫感染率差异无统计学意义( $P = 0.22$ )。LdT组初产妇135例,对照组为91例,两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.07$ ,  $P = 0.79$ )。LdT组剖宫产102例,对照组62例,故总剖宫产率为65.60%。LdT组和对照组孕妇自然分娩率分别为32.00%和38.00%,两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.96$ ,  $P = 0.33$ )。

### 2.2 研究对象血清病毒载量比较

2.2.1 两组患者孕28周及分娩时血清HBV DNA载量比较 LdT组孕28周末服药前HBV DNA为(4.12 ± 4.26) × 10<sup>7</sup>拷贝/ml,对照组HBV DNA为(3.05 ± 3.89) × 10<sup>7</sup>拷贝/ml。分娩时再次检测HBV DNA载量,LdT组低于检测下限(HBV DNA < 5 × 10<sup>2</sup>拷贝/ml)者37例(24.67%),而对照组均高于检测下限,两组患者HBV DNA低于检测下限的比率差

异有显著统计学意义( $\chi^2 = 28.95$ ,  $P < 0.0001$ )。

LdT组服药后,至分娩时仍有113例HBV DNA为阳性,但其HBV DNA平均载量为9.37 × 10<sup>4</sup>拷贝/ml,较服药前明显降低。对照组分娩时HBV DNA平均载量为2.63 × 10<sup>7</sup>拷贝/ml。分娩时,LdT组HBV DNA载量明显低于对照组,差异有统计学意义( $t = 5.43$ ,  $P < 0.001$ )。

2.2.2 LdT应用安全性 随访期间,LdT组在用药期间及分娩前后均未出现发热、寒战、皮疹等不适症状,无肾功能损害,未发现肌酸激酶严重升高等不良反应,无出生缺陷患儿。

2.2.3 婴儿血清HBV DNA载量比较 LdT组婴儿出生6小时内,血清HBV DNA均为阴性。对照组婴儿出生6小时内,血清HBV DNA阳性者17例,HBV DNA阳性率为17.00%,显著高于LdT组,两组HBV DNA阳性率比较,差异有显著统计学意义( $\chi^2 = 27.36$ ,  $P < 0.0001$ ),见表1。

2.2.4 婴儿血清HBsAg水平比较 LdT组和对照组婴儿出生6小时内HBsAg阳性者分别为45例(30.00%)和44例(44.00%),且对照组婴儿HBsAg阳性率明显高于LdT组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.13$ ,  $P = 0.02$ )。LdT组HBsAg阳性婴儿(45例)的HBsAg滴度为0.05~4.72 U/ml,平均滴度为0.98 U/ml。对照组HBsAg阳性婴儿(44例)HBsAg滴度为0.05~250.00 U/ml,平均滴度为25.99 U/ml。对照组的婴儿HBsAg滴度明显高于LdT组,差异有统计学意义( $t = 2.25$ ,  $P = 0.03$ ),见表2。

## 3 讨论

我国慢性HBV感染者中30%~50%是通过母婴传播,现行免疫措施用于阻断HBV母婴传播时仍有约10%新生儿免疫失败,HBV感染的年龄越小,成为慢性HBV携带者的几率越高,且将来危险性更大。将核苷类抗病毒药物引入到孕期进行抗病毒治疗,是阻断HBV宫内感染的一大进展。已有研究<sup>[3,4]</sup>表明,HBV高病毒载量的孕妇妊娠中晚期(20~32周)应用LdT,无婴儿发生宫内感染,与对照组母婴传播率(8%)比较明显降低,但病例数较少,

表 1 婴儿出生后6小时内血清HBV DNA载量比较[例(%)]

	HBV DNA水平	
	阳性	阴性
LdT组	0 (0.00)	150 (100.00)
对照组	17 (17.00)	83 (83.00)

注:  $\chi^2 = 27.36, P < 0.0001$

表 2 婴儿出生后6小时内血清HBsAg水平比较[例(%)]

	HBsAg水平	
	阳性	阴性
LdT组	45 (30.00)	105 (70.00)
对照组	44 (44.00)	56 (56.00)

注:  $t = 2.25, P = 0.03$

用药时机选择不—。本研究显示妊娠28周开始治疗能获得满意的治疗效果。

3.1 替比夫定可快速降低HBV DNA载量 孕中晚期胎儿各脏器基本发育完成, 此期药物等对胎儿影响较小, 对孕期多种疾病的治疗相对安全。付冬等<sup>[5]</sup>选择孕8~24周观察发现肝功能异常选择拉米夫定或LdT进行抗病毒治疗, 结果显示母亲和胎儿是安全的。LdT在美国FDA 药物妊娠安全分类为B类<sup>[6,7]</sup>。LdT安全性研究显示其无遗传毒性、致癌性和生殖毒性, 其抗病毒作用对人体核酸无影响, 以单纯扩散的方式透过胎盘, 所以胎儿暴露于LdT是安全的<sup>[8]</sup>。为避免对胎儿造成不利影响, 孕期用药时间越短越好, 用药孕周越晚越好。有研究显示LdT治疗可早期快速抑制病毒, 降低孕妇血清HBV DNA载量。本研究显示尽管孕28周方开始服用LdT, 但所有患者HBV DNA下降均 $> 10^2$ 拷贝/ml, 即抗病毒治疗有效率达100%。

3.2 探讨HBV DNA载量与母婴阻断之间的关系 有研究显示, HBV宫内感染的危险性随着孕妇血清HBV DNA载量升高而呈增高趋势<sup>[9]</sup>。孕妇HBV DNA  $< 1 \times 10^6$  拷贝/ml时, HBV母婴垂直传播危险性将减少30%, 但孕妇血清HBV DNA  $> 1 \times 10^8$  拷贝/ml时, 产后即使采用双重免疫, 宫内感染率仍可达43%<sup>[10]</sup>; 有3项研究<sup>[11-13]</sup>分别以6、7、7.62  $\log_{10}$  拷贝/ml为分界点, 当HBV DNA  $< 6、7、7.62 \log_{10}$  拷贝/ml时, 母婴阻断失败率分别为1.9%、5.1%和0; 而

HBV DNA  $> 6、7、7.62 \log_{10}$  拷贝/ml时, 母婴阻断失败率则升高, 分别为23.4%、26.8%和32.0%。杨越波等<sup>[14]</sup>研究发现, 宫内感染率与孕妇用药前孕28周的HBV DNA载量无关, 但与分娩前HBV DNA载量显著相关。张丽菊等<sup>[15]</sup>同样认为造成HBV母婴传播的主要因素是孕妇血清HBV DNA载量, 故认为快速降低母体内HBV DNA载量是有效阻断宫内传播的关键。

本研究结果显示, 尽管LdT组孕妇孕28周前HBV DNA水平较高 ( $> 1 \times 10^8$  拷贝/ml), 但用药后, LdT组分娩时HBV DNA载量明显降低且低于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 5.43, P < 0.001$ )。对照组新生儿出生6小时内HBsAg滴度明显高于LdT组, 差异有统计学意义 ( $t = 2.25, P = 0.03$ )。LdT组婴儿出生6小时内血清HBV DNA均为阴性, 对照组婴儿出生6小时内血清HBV DNA阳性率为17.00%, 两组新生儿HBV DNA阳性率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 27.36, P < 0.0001$ )。本研究结果显示, HBV DNA高载量孕妇孕晚期服用LdT后HBV DNA复制被抑制, HBV DNA明显下降, 故考虑宫内传播几率与分娩时HBV DNA水平呈正相关, 同时研究表明分娩方式对新生儿HBV的感染无明显影响, 新生儿的HBV感染主要与其宫内感染有关, 这与张彦芳等<sup>[16]</sup>研究相一致。

应用LdT随访期间, 未发现严重不良反应且无出生缺陷患儿, 这与刘敏等<sup>[17]</sup>对5例慢性HBV感染



孕妇孕28周始服用LdT的研究中,未发现影响婴儿正常发育情况相一致。

综上所述,孕晚期应用LdT进行母婴阻断的新方法切实有效。临床工作者有必要对其效果进一步深入观察及研究,获取大样本、多中心的实验数据加以论证。随着科学进步和研究不断深入,乙型肝炎病毒的感染率将得到更有效的控制。

#### 参考文献

- [1] 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,2004,20:80-81.
- [2] 中国肝脏病学会和感染病学会,中华医学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19:13-24.
- [3] Osborn MK. Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B[J]. The Clin Risk Manag,2009,12:789-798.
- [4] 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,2009,17:569-573.
- [5] 付冬,李振华,刘敏,等.孕期乙型肝炎活动者抗病毒治疗对妊娠结局的影响[J].药物不良反应杂志,2012,14:149-153.
- [6] Ruiz-Sancho A, Sheodon J, Soriano V. Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Expert Opin Biol Ther,2007,7:751-761.
- [7] Han SH. Telbivudine: a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Expert Opin Investig Drugs,2005,14:511-519.
- [8] 万谟彬.重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性[J].中华实验和临床感染病杂志,2008,2:127-130.
- [9] Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat-topic pregnancy: a population-based prospective cohort study[J]. Obstet Gynecol,1998,91:129-135.
- [10] Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2007,44:92-98.
- [11] 王锋,韩国荣,李凤珍,薛玉珍.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,2009,37:435-437.
- [12] 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,1997,15:1624-1630.
- [13] 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,2006,26:1452-1454.
- [14] 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,2004,12:52-53,57.
- [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,2009,17:561-563.
- [16] 张彦芳,胡玉红.替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性[J].药物不良反应杂志,2010,12:157-159.
- [17] 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,2008,10:19-21.

收稿日期:2012-12-17

#### · 消息 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微博已开通

网络信息时代,人们越来越依赖便捷的交互手段,《中国肝脏病杂志(电子版)》已于近日正式开通官方微博(<http://weibo.com/zggzbzz>),并已经通过新浪官方机构认证。杂志官方微博的开通,进一步加强了与国内外学者/作者的交流,拓展了即时沟通渠道,也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后,杂志编辑部将充分利用微博交流平台,及时发布一些相关信息。热诚欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部