

慢性乙型肝炎患者妊娠期应用替比夫定联合母婴阻断10例分析

赵世印^{1,2}, 李儒贵¹, 谭华炳¹ (湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科、肝病研究室, 十堰市 442000; 2.湖北省房县红塔卫生院, 房县 442100)

2006年全国乙型肝炎流行病学调查表明,我国1~59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%^[1]。我国处于生育期的女性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者人群较大。孕期肝功能异常与妊娠并发症及围生儿有着密切的关系,其损害程度越重,对母婴生命造成的威胁越大。加强孕期肝功能的检测并积极治疗可以有效减少妊娠并发症的发生及对围生儿的影响^[2]。近年来,本科室根据病情需要针对10例CHB患者在妊娠不同时期使用了替比夫定(telbivudine, LdT),并对母婴进行了1~4年的观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年1月至2012年12月十堰市人民医院感染性疾病科门诊及住院CHB妊娠期患者10例,年龄23~33岁,平均年龄(28 ± 4.5)岁。患者病史、体检、辅助检查均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》的诊断标准^[1]。10例患者中的2例为妊娠前有乙型肝炎病史多年(分别为7年、9年),必须使用抗病毒药物治疗才能维持肝功能正常,准备生育时就诊;其余8例妊娠期乙型肝炎患者按妊娠时期分为早期4例、中期2例、晚期2例。10例患者均经HAV、HCV、HEV、HIV、自身免疫抗体检测排除其他原因导致的肝炎,肝脏彩色多普勒超声示均无肝硬化。

1.2 既往史及个人史 10例患者中,4例孕妇有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带史,2例患者有长期CHB病史,5例患者的母亲有HBV携带史。10例患者均出生、生长于原籍,无血吸虫疫水接触史。

1.3 慢性乙型肝炎病毒标志物及肝功能相关资料 10例患者中,HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性者7例;HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性者3例;8例患者HBV DNA为 $10^5 \sim 10^8$ 拷贝/ml,ALT达到正常值3倍以上;2例妊娠前行抗病毒治疗患者HBV DNA < 500拷贝/ml,肝功能正常。

1.4 方法

1.4.1 针对慢性乙型肝炎的治疗 全部病例在患者知情同意的的前提下,给予替比夫定(telbivudine, LdT)抗病毒治疗(0.6 g/次,每日1次),8例妊娠期ALT异常患者给予还原型谷胱甘肽(1.8 g/次,每日1次)护肝治疗。

1.4.2 实施母婴阻断技术及婴儿随访 根据患者意愿自然

分娩或剖宫产,娩出后立即注射乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG),检测婴儿脐带血HBV DNA载量。出生后6、12个月检测婴儿HBV DNA、乙型肝炎病毒标志物(markers of hepatitis B virus, HBV-M)。

1.5 结果判定 ①婴儿脐带血HBV DNA阴性、HBV-M、ALT正常;②婴儿出生后6、12个月检测HBV DNA、HBV-M、ALT正常。符合以上2条视为成功阻断母婴传播。乙型肝炎患者疗效标准符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》停药标准^[1]。

2 结果

根据疗效判定标准,10例患者均成功阻断母婴传播,成功率为100%。经治疗2例妊娠晚期患者HBV DNA下降2~3个log₁₀拷贝/ml,6例妊娠早期、中期患者HBV DNA载量低于检测下限;2例自妊娠前即开始使用LdT者,妊娠期HBV DNA载量低于检测下限。8例妊娠期慢性肝炎患者经治疗后ALT均恢复正常。

3 讨论

妊娠合并HBV感染对妊娠、分娩结局均有不良影响,在肝功能异常的情况下影响更为显著,临床应重视此类病例的治疗^[3,4]。HBV感染导致HBV母婴传播更需关注。HBIG联合乙肝疫苗进行HBV母婴阻断技术已经得到公认,该方案对高危新生儿的保护率可达85%~100%^[5-7]。失败病例与胎儿宫内感染有关,高HBV载量的孕妇分娩的新生儿感染HBV的危险性升高^[8]。孕期抗病毒治疗的降低病毒载量、护肝作用一直是研究的热点。美国食品和药品管理局(FDA)将LdT列为妊娠B类药物^[9]。孕期应用LdT对雌鼠子鼠安全性的影响不明显,且对母婴阻断有效^[10]。Han等^[11]发现高病毒血症HBsAg阳性女性在妊娠晚期服用LdT,婴儿使用HBIG联合乙肝疫苗可提高阻断成功率,孕妇及新生儿均无不安全事件发生。

处于生育期CHB患者不仅应面对规范抗病毒治疗及预防纤维化;而且要面对生育和预防母婴传播。目前认为肝功能正常时“HBsAg、HBeAg、HBcAb或HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性”均可妊娠^[12]。本组10例患者中有8例妊娠前肝功能正常,但在妊娠过程中出现异常。《慢性乙

型肝炎防治指南(2010年版)》^[1]指出,妊娠中出现乙型肝炎发作者,视病情程度决定是否给予抗病毒治疗,在充分告知风险、权衡利弊,患者签署知情同意书的情况下,可以使用拉米夫定和LdT治疗。

本研究中有8例患者既往无CHB病史,于妊娠期出现肝功能异常,通过辅助检查确诊为CHB;其余2例患者在抗病毒治疗时肝功能正常,停止抗病毒治疗后肝功能出现异常,通过抗病毒治疗维持肝功能正常是惟一可选择的措施,故在妊娠前开始使用LdT治疗。

抗病毒治疗的理想药物应能有效抑制HBV,通过动物试验和临床实验证实无致畸作用。LdT是惟一一种通过动物实验证实,对胚胎无毒性、无致畸作用的核苷类药物,美国FDA已将LdT列为妊娠安全性B类药物^[13]。国内医学界也对LdT预防母婴传播进行了研究。曾艳梅等^[14]对HBsAg、HBeAg、HBeAb孕妇自孕28周至分娩结束给予LdT口服600 mg/d,其新生儿出生时发育指标及Apgar评分与健康对照组无显著差异。付冬等^[15]发现HBV感染女性妊娠期发生活动性肝炎者选择LdT治疗对母亲和胎儿是安全、有效的,可有效抑制HBV复制,降低ALT水平,减少HBV母婴传播的风险。张彦芳等^[16]应用LdT对HBeAg阳性,HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ 拷贝/ml的孕妇进行母婴阻断,于妊娠28周至产后1个月口服LdT 600 mg/d,孕妇HBV DNA水平下降,婴儿出生后24小时及6月龄的HBsAg、HBV DNA阳性率均显著低于对照组,LdT组HBV母婴阻断率为98.3%,显著高于对照组。Xu等^[17]建议妊娠32周开始服用抗病毒药物以降低HBV DNA载量,但这些均是在妊娠晚期使用LdT作为抗病毒药物的研究。

口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠的患者,若应用拉米夫定或其他妊娠B级药物(LdT或替诺福韦酯),在充分告知风险、权衡利弊、患者签署知情同意书的情况下,可继续治疗^[1]。HBV母婴传播率受孕妇血清HBV DNA含量影响,孕妇血清HBV DNA含量存在影响HBV母婴传播的浓度界面^[18]。HBsAg/HBeAg双阳性的CHB孕妇孕期进行LdT治疗能降低分娩前HBV DNA水平^[19]。LdT抗病毒作用对人体核酸无影响,其以单纯扩散方式透过胎盘,胎儿暴露于LdT是安全的^[20]。LdT的HBeAg低于检测下限的比率及血清学转换率中的疗效优于恩替卡韦,而HBV DNA低于检测下限的比率、ALT复常率与恩替卡韦相似^[21],LdT治疗CHB患者近期疗效显著,主要作用机制为抑制HBV复制及改善肝功能^[22],说明在妊娠期使用LdT降低HBV DNA载量效果确切、安全。

本组病例母婴阻断的成功率为100%,说明通过抗病毒治疗降低母亲HBV DNA,联合传统HBV母婴阻断技术,可以进一步提高阻断成功率且无不良反应发生。本组病例样本量较少,尚需要进一步积累样本量。

与其他报道不同,本研究对象为“CHB患者”,而非“携带者”,还面临CHB治疗问题。本组6例HBsAg、HBeAg、HBeAb患者中,仅1例患者HBeAg低于检测下限及发生血清学转换并成功停药;其他5例患者使用LdT均达3年以上,未发生HBeAg转阴及血清学转换。如何提高HBeAg低于检测下限比率及血清学转换率,如何预防长期用药后的耐

药,是未来使用LdT进行母婴阻断和CHB治疗研究方向。

参考文献

- [1] 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)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [2] 刁俊春, 干宁. 肝功能异常与妊娠并发症的关系及对围生儿的影响[J]. 安徽医学杂志, 2011, 32: 782-784.
- [3] 闫小英. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染对产妇和新生儿的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11: 1146-1147.
- [4] 彭小莹, 胡小柳, 彭巧捷, 等. 妊娠期肝炎对妊娠结局的影响[J]. 中国伤残医学杂志, 2012, 20: 14-15.
- [5] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. Gastroenterology, 2012, 142: 773-781.
- [6] 王志群, 张姝, 刘启兰, 等. 常规免疫预防阻断乙型肝炎病毒母婴感染的效果[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14: 338-342.
- [7] Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Protective effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers[J]. PLoS One, 2011, 6: e26748.
- [8] 谢尧, 李明慧. 妊娠妇女慢性乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 486-487.
- [9] Zhang YF, Hu YH. Efficacy and safety of telbivudin in preventing mother-to-infant HBV transmission[J]. Adverse Drug React J, 2010, 12: 157-159.
- [10] 张庆英, 程海东, 蒋佩茹, 等. 替比夫定对乙肝病病毒转基因鼠孕期的影响及对母婴阻断的实验研究[J]. 中国临床医学杂志, 2010, 17: 201-204.
- [11] 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 Hepatology, 2011, 55: 1215-1221.
- [12] 余祖江. 乙肝父母对下一代的影响[J]. 肝博士杂志, 2011, 10: 16-18.
- [13] Hoofnagle JH, doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop[J]. Hepatology, 2007, 45: 1056-1075.
- [14] 曾艳梅, 张思泉, 姿国强, 等. 替比夫定阻断乙肝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: 443-445.
- [15] 付冬, 李振华, 刘敏, 等. 孕期乙型肝炎活动患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.
- [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] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Viral Hepat, 2009, 16: 94-103.
- [18] 林坚, 廖蔚, 郭广洲. 乙型肝炎病毒DNA定量在母婴传播中的意义[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40: 84-87.
- [19] 王文萍, 赵隽. 替比夫定孕期抗病毒治疗的临床观察[J]. 现代妇产科进展杂志, 2012, 21: 697-699.
- [20] 万漠彬. 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(电子版), 2008, 2: 127-130.
- [21] 王小莉, 田金徽, 杨克虎, 等. 替比夫定与恩替卡韦治疗HBeAg阳性患者慢性乙型肝炎短期疗效比较的荟萃分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 12: 157-159.
- [22] 张雪华, 朱传武, 罗湘蓉, 等. 替比夫定对慢性乙型肝炎患者HBV DNA含量和肝功能的影响[J]. 中国病毒病杂志, 2012, 2: 301-304.

收稿日期: 2013-01-13