

夫妻均为HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者 围生期全程抗病毒阻断 垂直传播1例报道

赵琴^{1,2}, 雷旭¹, 刘园园¹, 谭华炳¹, 贺琴¹ (1. 湖北医药学院附属人民医院 肝病研究所药学部, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北房县人民医院 检验科, 湖北 房县 442100)

摘要: 本文报道1对夫妻均为HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者, 通过围生期全程替比夫定抗病毒治疗, 婴儿实施乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗免疫, 成功阻断乙型肝炎病毒母婴传播的病例。提示抗病毒治疗作为传统母婴传播阻断技术的补充, 具有重要临床意义。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 夫妻; 母婴传播阻断; 随访

Vertical transmission of HBV was interrupted by antiviral therapy to the chronic hepatitis B couple both with HBeAg-positive during the whole perinatal period: a case report

ZHAO Qin^{1,2}, LEI Xu¹, LIU Yuan-yuan¹, TAN Hua-bing¹, HE Qin¹ (1. Department of Pharmacy, Laboratory of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2. Clinical Laboratory, Fang County Renmin Hospital, Fang County 442100, Hubei Province, China)

Abstract: This paper reported one case that HBV transmission from chronic hepatitis B mother to infant was interrupted successfully by antiviral therapy with telbivudine to the couple who with HBeAg-positive during the whole perinatal period and hepatitis B immune globulin combined hepatitis B vaccine was given to the baby. It reminds that antiviral therapy to supplemented the traditional prevention of mother-to-child transmission has clinical significance.

Key words: Hepatitis B, chronic ; Husband and wife; Mother-to-child transmission; Follow-up

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是我国常见的传染病, 对人类健康构成严重威胁^[1]。经过多年努力, 我国1~59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%^[2,3], 但处于生育期的人群感染率仍处于高位, 夫妻同时是HBV感染者的可能性大, HBV主要通过血液、母婴及性接触传播^[4]。既往研究证实, HBV存在父婴传播^[5-7], 且HBV父婴传播与HBV DNA载量和HBeAg阳性密切相关, 说明夫妻均为HBeAg (+) 的HBV感染者发生HBV垂直传播的可能性增大。预防HBV感染者母婴和父婴传播是当前HBV感染防治研究的热点。

《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》将乙肝免疫球蛋白 (Hepatitis B immune globulin, HBIG) 联合乙肝疫苗实施HBV母婴阻断技术确定为乙型肝炎母婴传播阻断的规范技术, 该方案对高危新生儿的保护率可达85%~100%^[8],

使HBV母婴感染率大大降低, 但仍有部分婴儿被感染^[9]。HBV母婴传播阻断失败与HBV宫内感染有关, 基于HBV宫内感染抗病毒治疗是提高HBV母婴阻断技术成功率的关键^[10,11]。研究发现, 即使新生儿接受了HBIG联合乙肝疫苗, 若其母亲HBV DNA > 10⁸拷贝/ml, 则HBV感染率仍高达8.5%, 因此有效控制孕妇HBV DNA水平十分必要^[12]。替比夫定是美国FDA批准的一种妊娠B级药物, 它对HBV DNA聚合酶具有抑制作用, 而对人类DNA聚合酶活性无影响, 对孕妇及胎儿相对安全^[13], 被众多指南确定为HBV母婴传播阻断抗病毒的主要药物。本文报道一对夫妻均为HBeAg阳性高病毒载量的慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者, 通过围生期全程替比夫定抗病毒治疗, 婴儿实施标准母婴传播阻断技术, 通过对夫妻和婴儿1年的随访, 证实达到阻断HBV垂直传播的目的, 婴儿生长发育和智力发育正常, 希望对这类患者的母婴传播阻断有借鉴作用。

1 病例资料

1.1 妻子病例资料

1.1.1 一般临床资料 湖北郧西县人, 29岁, 因“乏力、食欲减退7年”入院, 患者7年前因乏力、食欲减退伴尿黄、头晕在本院诊断为“慢性乙型肝炎, HBeAg(+)”, 给予抗病毒(干扰素)和护肝治疗; 治疗1年后, 肝功能正常、HBV DNA低于检测下限(但HBeAg未出现血清学转换)后停用干扰素。6个月后又出现丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)异常, HBV DNA高于正常值。给予阿德福韦酯抗病毒、护肝治疗, ALT和AST正常后出院坚持抗病毒治疗。3年前患者再次出现乏力、腹胀, 经HBV DNA、ALT、AST检查确定为“HBV耐药”, 加用拉米夫定抗病毒治疗, 患者ALT、AST一直维持在正常范围, HBV DNA < 100 拷贝/ml, 但治疗过程中未发生HBeAg血清学转换。本次因计划生育调整治疗方案入院。

1.1.2 个人生育史和家族史 23岁结婚, 计划近期生育, 要求调整抗病毒治疗方案。其母亲为HBV携带者(HBeAg阳性), ALT、AST正常。

1.1.3 体格检查和专科辅助检查 肝脾肋下未及, 肝叩痛(-)。HBV DNA < 100 拷贝/ml, HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), HBsAg定量3598 ng/ml, ALT正常, AST正常, 肝脏彩色超声正常。

1.1.4 生殖相关病情变化 在患者知情同意的前提下, 根据生育需要和患者选择将抗病毒治疗方案由阿德福韦酯联合拉米夫定改为替比夫定。停用阿德福韦酯及拉米夫定6个月后自然怀孕。怀孕3个月后HBV DNA 1.98×10^3 拷贝/ml, 耐药位点检测未发现病毒耐药。怀孕4个月时, ALT 89 U/L, AST 61 U/L, HBV DNA 2.35×10^5 拷贝/ml, 根据患者选择, 抗病毒治疗不变, 给予护肝治疗。妊娠5个月至10个月HBV DNV为 $1.23 \times 10^5 \sim 1.86 \times 10^6$ 拷贝/ml, HBV耐药位点检测未发现耐药; ALT 60~280 U/L, 期间多次因消化道症状住院治疗。孕10月自然分娩。分娩后将抗病毒治疗更改为替比夫定联合阿德福韦酯治疗。患者ALT、AST恢复正常, HBV DNA < 100 拷贝/ml。

1.2 丈夫病例资料

1.2.1 一般临床资料 湖北郧西县人, 30岁, 因“乏力、尿黄、腹胀10年”入院, 10年前, 因“乏力、尿黄、腹胀”在本科室检查HBV DNA 2.9×10^8 拷贝/ml, ALT 298 U/L, AST 120 U/L, 确诊为“慢性乙型肝炎, HBsAg阳性”, 予阿德福韦酯抗病毒治疗, 治疗2年后停用阿德福韦酯。停药4个月后HBV DNA 2.56×10^3 拷贝/ml, ALT、AST正常, 未进行治疗。6个月后HBV DNA 3.12×10^5 拷贝/ml, ALT 98 U/L, AST 45 U/L, 再次使用阿德福韦酯治疗无效, 考虑“HBV耐药”。加用拉米夫定后肝功能逐渐恢复正常, HBV DNA < 100 拷贝/ml, 持续治疗至今。体格检查: HBV DNA < 100 拷贝/ml, HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), HBsAg定量3349 ng/ml, ALT正常, AST正常, 肝脏彩色超声正

常。因计划生育要求调整治疗方案就诊。

1.2.2 个人生育史和家族史 24岁结婚。母亲为“HBV携带者(HBsAg阳性)”, ALT、AST一直正常。

1.2.3 生殖相关病情变化 在患者知情同意的前提下, 根据生育需要将抗病毒治疗方案由阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗调整为替比夫定抗病毒治疗。夫妻双方换用替比夫定6个月后自然怀孕; 9个月后HBV DNA 2.10×10^3 拷贝/ml, 耐药位点检测未发现病毒耐药; 10个月后ALT 68 U/L, AST 49 U/L, HBV DNA 2.35×10^5 拷贝/ml, 换用恩替卡韦, 并给予护肝治疗, 肝功能恢复正常, HBV DNA < 100 拷贝/ml。

1.3 婴儿随访资料 婴儿足月自然分娩, 立即按规定注射乙肝疫苗和HBIG。实施人工喂养。6个月时检测HBV DNA < 100 拷贝/ml, HBsAb 1050 mIU/L, 12个月时HBV DNA < 100 拷贝/ml, HBsAb 1650 mIU/L。随访期间婴儿生长发育正常, 智力正常。

2 讨论

本病例报道的特殊之处是夫妻双方均为HBeAg阳性的CHB患者, 经抗病毒治疗才能维持肝功能正常, 未能达到抗病毒治疗的终点。如果不实施科学的治疗, 发生HBV垂直传播的危险性极大, HBV感染会导致围生期并发症增加、婴儿畸形, 科学实施阻断十分重要。

夫妻双方在准备生育前通过阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗达到肝功能正常, HBV DNA低于检测下限。在联用拉米夫定前无拉米夫定使用史。根据生育需要和患者选择停用阿德福韦酯联合拉米夫定, 换用替比夫定。但换用替比夫定后夫妻双方均出现病毒学和生物化学反弹, 而HBV耐药位点检测未发现替比夫定耐药。说明HBV母婴传播的患者慢性化程度高, 易于发生HBV耐药, 治疗难度大, 与有关文献报道相似。进一步说明实施母婴传播阻断的必要性。

HBV的垂直传播一直是我国HBV传播的主要途径, 也是CHB的主要病因, 有效阻断HBV的垂直传播可以降低HBV感染的发生率。HBV母婴传播阻断技术阻断失败主要与HBV的宫内感染有关; 父婴传播与精液中HBV DNA的载量有关。随着夫妇双方血清HBV DNA载量的升高, 新生儿脐带血HBV DNA载量也逐渐升高^[6]。HBV DNA高载量和HBeAg阳性是HBsAg阳性孕妇其新生儿发生HBV宫内感染的危险因素^[14]。推断降低父母双方HBV DNA载量可以降低HBV父婴传播和母婴传播的可能性。多项临床研究证实, 替比夫定应用于HBV DNA载量高的孕妇, 可有效阻断HBV宫内传播, 具有良好的安全性^[15-17]。

既往研究认为妊娠早期是使用抗病毒治疗的禁忌, 但近年的研究证明妊娠早期开始使用替比夫定有较好的抗病毒疗效, 可安全有效地阻断HBV垂直传播^[18]。替比夫定能有效控制肝炎活动, 快速降低CHB孕妇的HBV DNA载量, 同时减少HBV母婴垂直传播, 对母婴有利^[19], 母婴阻断成功率为100%, CK升高占病例的6.9%, CHB患者全孕期应用替比夫定治疗安全、有效^[20,21]。本研究结果与此相

似^[10,11,22]。

本病例报道虽然成功实施HBV母婴传播阻断,但夫妻双方的病原学治疗仍是当前的难点,需要进一步探索治疗方法。

参考文献

- [1] 胡蓉,康信通,曾义岚,等.干扰素对慢性HBV感染者T淋巴细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达水平的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(4):42-46.
- [2] LIANG X, BI S, YANG W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China- declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(2009): 6550- 6557.
- [3] LIANG X, BI S, YANG W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. J Infect Dis, 2009, 200(1):39-47.
- [4] Geneva: World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[S]. 2015.
- [5] 杨静,吴晓蔓.乙肝病毒母婴垂直传播感染率的临床调查[J].国际医学寄生虫病杂志,2011,38(4):215-217.
- [6] 王梅颖.夫妇双方乙肝病毒感染之亲子垂直传播的危险因素及基因型研究[D].福建医科大学,2012.
- [7] 刘世伟.乙肝病毒母婴垂直传播分子机制的初步研究[D].华中科技大学,2012.
- [8] 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)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [9] Huang CF, Dai CY, Chuang WL, et al. HBV infection in indigenous children, 20 years after immunization in Taiwan: a community-based study[J]. Prev Med, 2009, 48(4):397-400.
- [10] 赵世印,谭华炳.基于乙型肝炎病毒宫内感染的抗病毒治疗研究进展[J].湖北医药学院学报,2013,32(6):546-549.
- [11] 赵世印,李儒贵,谭华炳.慢性乙型肝炎妊娠全程替比夫定抗病毒治疗母婴随访1年报道[J].湖北医药学院学报,2013,32(4):343-344,346.
- [12] Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience[J]. Med J Aust, 2009, 190(9):489-492.
- [13] Bridges EG, Selden JR, Luo S. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis B[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(7):2521-2528.
- [14] 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.
- [15] 韩国荣,江红秀,王根菊,等.替比夫定对乙型肝炎病毒高载量孕妇母婴传播的阻断效果及其安全性[J].中华肝脏病杂志,2012,20(3):201-205.
- [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):46-50.
- [17] Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(5):520-526.
- [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] 姜秀浓,范玲燕,李德周,等.替比夫定治疗妊娠晚期慢性乙型肝炎孕妇的临床观察[J].中华传染病杂志,2013,29(2):101-103.
- [20] 胡玉红,易为,刘敏,等.慢性乙型肝炎妇女全孕期应用替比夫定的安全性研究[J].中华传染病杂志,2014,32(5):285-288.
- [21] 郭秋芳,郭意男,赵康路,等.替比夫定阻断乙肝病病毒母婴传播疗效的Meta分析[J].广西中医药大学学报,2016,19(1):63-67.
- [22] 赵世印,李儒贵,谭华炳.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[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2013,5(3):31-32.

收稿日期: 2016-01-08

赵琴,雷旭,刘园园,等.夫妻均为HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者围生期全程抗病毒阻断垂直传播1例报道[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):120-122.