

妊娠中后期应用抗乙型肝炎病毒药物治疗研究进展

刘晓民, 刘聪, 邢卉春 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: 《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》提到若妊娠中后期患者乙型肝炎病毒载量 $> 2 \times 10^6$ IU/ml, 可于妊娠24~28周开始给予替诺福韦酯、替比夫定或拉米夫定治疗, 以提高乙型肝炎病毒母婴阻断的成功率。本文将对慢性乙型肝炎病毒携带孕妇妊娠中后期抗病毒治疗的必要性、有效性及安全性, 分娩后停用抗病毒药物出现ALT升高的预测因素分析, 分娩后停用抗病毒药时机以及探索进一步提高母婴阻断成功率方法等进行综述。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 母婴传播; 抗病毒治疗; 预后

Progress on treatment of anti-hepatitis B virus drug in middle and later period of pregnancy

LIU Xiao-min, LIU Cong, XING Hui-chun (Department of Liver Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: "Chronic hepatitis B prevention and treatment guidelines (2015 edition)" pointed out that if hepatitis B virus load $> 2 \times 10^6$ IU/ml in late pregnancy, tenofovir, telbivudine or lamivudine can should be administered at 24~28 weeks of pregnancy in order to improve the success rate of the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT). This paper reviews the necessity, effectiveness and safety of antiviral treatment in late pregnancy, predictors of ALT elevations, timing of deactivate antiviral drugs and ways to further improve the success rate of PMTCT.

Key words: Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Antiviral treatment; Prognosis

全球约2.4亿人为慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染^[1], 慢性HBV感染与肝硬化、肝癌有明显的相关性。全球每年约60万人死于慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)相关疾病^[2], 每年约5000万人新发HBV感染, 母婴垂直传播为主要传播途径之一^[3]。尽管应用目前的抗病毒治疗药物可明显减少慢性HBV感染所致肝硬化和肝癌等的发生, 但CHB仍很难治愈^[4]。由此可见, 阻断HBV母婴传播仍是目前控制慢性HBV感染的主要方法。据报道, 乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性和高病毒载量是发生母婴垂直传播的主要危险因素^[5,6]。因此, 近年来部分临床学者建议, 对于高病毒载量的慢性HBV感染孕妇, 在新生儿接受乙肝疫苗和高效价免疫球蛋白免疫预防治疗的基础上, 可于妊娠中后期进行抗病毒治疗, 以提

高HBV母婴阻断的成功率。近年来妊娠中后期抗病毒治疗提高HBV母婴阻断成功率的有效性、安全性已逐渐得到国内外学者的认可^[7-11]。为阻断HBV母婴垂直传播而于孕中后期接受抗病毒治疗的人群大部分为慢性HBV携带者, 此类人群多希望于分娩后能停用抗病毒药物, 但目前关于分娩后停药的最佳时机、停用抗病毒药后肝功能异常分析、出现肝功能异常人群预测因素分析以及探索进一步降低HBV母婴传播方法等的研究较少或结果存在显著差异。

1 高病毒载量孕妇妊娠中后期抗病毒治疗的必要性

关于乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性母亲的新生儿免疫预防策略, 《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[12](后文中简称《指南》)推荐在出生后24小时内尽早注射乙肝免疫球蛋白(hepatitis-B immunoglobulin, HBIG), 剂量应 ≥ 100 IU, 同时在不同部位接种10 μ g重组酵母乙肝疫苗, 并在生后的1个月和6个月时分别接种第2针和第3针乙肝疫苗(后文中简称主被动免疫预防治疗)可使90%以

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.01.003

基金项目: 国家科技重大专项课题(2014ZX10005001); 北京市中医药科技项目(JJ2014-25); 重大传染病防治协同创新中心(2011协同创新中心)项目

通讯作者: 邢卉春 Email: hchxing@sohu.com

上HBsAg阳性母亲的新生儿免于HBV感染。然而,HBV DNA高载量母亲的新生儿仍有8%~15%感染HBV^[13]。高病毒载量是HBV母婴垂直传播的高危因素之一^[14,15]。所以高病毒载量孕妇于妊娠中后期抗病毒治疗以提高HBV母婴阻断的成功率十分必要。

2 高病毒载量孕妇妊娠中后期抗病毒治疗的有效性

对于高病毒载量的慢性HBV携带孕妇,在其新生儿接受主动或被动免疫预防治疗的基础上,孕妇在妊娠中后期接受抗病毒治疗的疗效已有报道。国外一项Meta分析^[16]纳入的10项研究中,新生儿均接受主动或被动免疫预防治疗,高病毒载量孕妇于妊娠中后期(孕24~32周至分娩后4周)服用拉米夫定(lamivudine, LAM)以减少新生儿感染HBV。其中3项研究显示LAM用药组较安慰剂组新生儿HBV感染率降低80% ($P < 0.001$)。还有研究^[17]显示,妊娠中后期(孕32周至分娩后4~12周)用LAM、TDF抗病毒治疗组和未进行抗病毒治疗组的新生儿HBV感染率分别为0%、2%和20%。另一项研究^[18]显示,应用替比夫定(telbivudine, LdT)治疗组和未用抗病毒治疗组孕妇的新生儿HBV感染率分别为0%和20%。Zhang等^[19]研究中共纳入700例研究对象,其中648例完成随访(LdT组252例, LAM组51例,均在孕28~30周至分娩后4周服用相应的抗病毒药物;对照组345例,未进行抗病毒治疗),分娩后52周,通过意向性分析(intention-to-treat analysis, ITT),应用抗病毒药物组新生儿HBsAg阳性率为2.2%,未进行抗病毒治疗组新生儿HBsAg阳性率为7.6%;通过对符合方案集(Per-protocol, PP)人群分析发现抗病毒药物治疗组和未抗病毒治疗组新生儿HBV感染率(0% vs 2.48%)差异显著。这些研究结果提示妊娠中后期抗-HBV治疗可显著提高HBV母婴阻断成功率^[9,11,15,20-22]。因此,目前国内及部分国外指南推荐高病毒载量孕妇在妊娠中后期接受抗病毒治疗以提高母婴阻断的成功率。

3 高病毒载量孕妇妊娠中后期抗病毒治疗的安全性分析

3.1 新生儿

Pan等^[22]开展的一项随机、双盲研究共纳入200例研究对象,随机分为TDF用药组(孕30~32周至分娩后4周)和未抗病毒治疗组,研究结果提示从孕周、分娩方式、出生体重和身高、Apgar评分、28周婴儿的体重、身高及头围等方面比较新生儿和婴儿的生长发育,两组间无显著差异;TDF用药组新生儿先天畸形/先天缺陷发生率为2%,对照组为1%。Chen等^[11]根据用药情况将患

者分为TDF用药组(孕30~32周至分娩后4周)和未抗病毒治疗组。研究结果显示两组新生儿出生时Apgar评分均正常,均未发现显著的先天出生缺陷;两组在早产率及0、6个月和12个月的生长发育指标、血钙和血肌酐方面均无显著差异。妊娠中后期应用抗病毒药物组的新生儿在体格发育及先天畸形方面与未抗病毒治疗组间无显著差异。国外一项Meta分析^[23]共纳入26项研究,包括3622例患者,研究结果显示应用LAM、LdT、TDF抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组比较,新生儿先天畸形、早产和Apgar评分无显著差异。然而Liu等^[24]研究中观察到86例曾经或孕早期服用LdT的母亲,6.7%出现死胎或流产、1.1%出现异位妊娠。52例新生儿中,先天畸形率为3.8%。虽然该研究未设对照组,但其研究结果仍需要引起注意。还有研究^[25]表明感染HIV的女性于妊娠期应用TDF者,其新生儿会出现骨密度减低。这种骨密度减低是否会影响其身高或增加骨骼疾病的发生率尚无长期随访的资料。孕期应用抗病毒药物对新生儿智力影响的研究相对较少。因此,关于孕期应用抗病毒药物的安全性仍需进一步证实,临床医生在推荐孕妇妊娠中后期抗病毒治疗时需严格把握适应证,尽量避免对HBsAg阳性但HBV母婴垂直传播风险低的孕妇推荐妊娠中后期抗病毒治疗。

3.2 孕妇/产妇

3.2.1 分娩时并发症及肌酸激酶异常

国外一项Meta分析^[23]发现,相比于未用药者,孕期应用抗病毒药物者产后大出血、剖宫产和肌酸激酶(creatinase, CK)升高等情况未显著增加,提示孕期应用抗病毒药物未显著增加孕妇不良事件的发生。虽有研究显示应用LdT期间部分患者出现CK升高,但均未出现临床症状,且在停药后均恢复正常;LAM组未出现CK升高^[19],多数情况下孕期应用抗病毒药物是安全的。

3.2.2 ALT异常

一项Meta分析^[23]提示孕期应用LdT者,在分娩时(两项队列研究,RR = 1.5, 95%CI: 1.2~1.8)、产后4周(一项队列研究,RR = 1.6, 95%CI: 1.1~2.3)和产后28周(一项队列研究,RR = 1.3, 95%CI: 1.04~1.6)ALT复常率均较未抗病毒者高,提示孕期抗病毒治疗可减少分娩后ALT异常的发生。然而Zhang等^[19]研究表明孕期应用抗病毒药物者17.1%出现ALT显著升高,而对照组仅为6.3%;另外5.28%孕期抗病毒者停药后会出现ALT升高,分娩后16周均复常,但未提及异常的ALT是自行恢复正常还是经保肝治疗或再次

开始抗病毒治疗后恢复。还有研究^[11]表明孕期应用TDF比未用药的孕妇出现ALT持续 $> 2 \times \text{ULN}$ 、且时间 > 3 个月者少(分别为3.23%及14.29%, $P < 0.05$)、且升高幅度低($P < 0.01$);在分娩后2个月,用药组出现ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 者也少(分别为1.64%及14.29%, $P < 0.05$)。但也有研究^[22]表明,孕期应用TDF后出现ALT升高的比例高于未抗病毒治疗组(分别为45%及30%)。上述研究结果不尽相同。

对于分娩后停用抗病毒药物出现ALT异常者,考虑ALT升高的可能原因包括:①机体免疫重建;②机体代谢变化;③停用抗病毒药物后病毒复制活跃;④由妊娠前的免疫耐受期过渡到免疫清除期。考虑到分娩后ALT升高的可能原因,对妊娠中后期应用抗病毒药物者分娩后出现ALT异常的处理方式有待进一步研究。应避免对处于免疫耐受期的患者继续进行抗病毒治疗,避免发生抗病毒治疗效果欠佳或耐药;同时对进入免疫清除期的患者加强监测,必要时给予抗病毒治疗,避免出现严重肝功能损害。

3.2.3 ALT升高的危险因素分析 Liu等^[26]研究显示妊娠期ALT升高是分娩后肝炎发作的唯一预测因素。然而Giles等^[27]通过单变量分析发现,HBeAg阳性、低龄和初产与分娩后肝炎活动有关;通过多变量分析发现,基线HBeAg阳性患者25%出现分娩后肝脏炎症,基线时HBeAg阳性可使分娩后肝炎发作的风险提高2.56倍,研究结果间差异显著。因此,进一步探索孕期抗病毒治疗人群分娩后出现ALT升高的危险因素十分必要。孕妇为耐受胎儿,在妊娠期肾上腺糖皮质激素、雌激素和黄体酮增加而抑制机体免疫^[28-30],分娩后激素撤退发生免疫重建。免疫重建过程中可能出现肝炎发作^[31]。推测经历妊娠期免疫抑制及分娩后免疫重建过程,部分患者可能由对HBV的免疫耐受期发展为免疫清除期。但仍需设计严谨、大规模的临床研究以进行证实,以便及早发现进入免疫清除期的人群并进行抗病毒治疗,使更多患者获益。

4 分娩后停用抗病毒药物的时机

《指南》中提到为提高HBV母婴阻断成功率,于妊娠中后期应用LAM、LdT和TDF,建议于分娩后停药,但是此推荐意见为C级弱推荐,仍需临床研究进行进一步验证。Nguyen等^[32]曾研究分娩后不同停药时间对分娩后肝炎发作的影响,将患者分为分娩后2周停用抗病毒药组、分娩后12周停用抗病毒药组和孕期末接受抗病毒治疗作为自然对照。3

组间ALT升高程度相当,ALT升高的中位数分别是229.5 U/L、209.0 U/L和310.5 U/L;3组间重型肝炎的发生率无显著差异。依据此结果,延长分娩后应用抗病毒药物时间并无改善分娩后肝炎发作的效果,但该研究缺点在于样本量较少,且为非随机对照试验。另一方面,母乳喂养的重要价值已经被大家公认,初乳是最有价值的母乳,但《指南》中提到服用抗病毒药物期间不推荐母乳喂养,停药后可以母乳喂养。因此,探讨分娩后服用抗病毒药物时长对分娩后肝炎发作的影响十分必要,若能够证明分娩后立即停用抗病毒药物不会增加肝炎的发作风险,那么分娩后就可以考虑母乳喂养。这无论从新生儿的生长发育还是从经济学角度都给非常重要,尤其在CHB高流行且经济落后的发展中国家显得更为必要。

5 如何进一步提高母婴阻断成功率

研究表明经主动或被动免疫预防治疗后,高病毒载量、HBeAg阳性母亲的新生儿仍有8%~15%感染HBV^[21,33],妊娠中后期开始抗病毒治疗可显著提高HBV母婴阻断成功率^[9,10,34],但是仍有部分新生儿感染HBV。关于HBsAg阳性母亲的新生儿主被动免疫预防治疗方案,《指南》推荐HBIG的剂量为 $\geq 100 \text{ IU}$,但未对HBIG的最佳剂量进行推荐。有研究显示高剂量的HBIG可提高HBV母婴阻断成功率,且安全性良好^[35]。但部分地区因考虑成本和效益,推荐低剂量HBIG。对HBeAg阳性、高病毒载量母亲的新生儿宜注射的最佳HBIG剂量有待进一步探索。

参考文献

- [1] Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(10): 1225-1234.
- [2] Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control[J]. Vaccine, 1990, Suppl: S18-S20, S21-S23.
- [3] Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B[J]. Gut, 2015, 64(11): 1810-1815.
- [4] Pan CQ, Hu KQ, Tsai N. Long-term therapy with nucleoside/nucleotide analogues for chronic hepatitis B in Asian patients[J]. Antivir Ther, 2013, 18(7): 841-852.
- [5] Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(12): 828-835.
- [6] Wen WH, Chang MH, Chen HL. Reply to: Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention[J]. J Hepatol, 2013, 59(2): 401.
- [7] HAN L, ZHANG HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine

- for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(38):4321-4333.
- [8] DENG M, ZHOU X, GAO S, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Virology*, 2012, 9:185.
- [9] 周岳进, 郑金莉, 潘华将, 等. 替比夫定治疗妊娠慢性乙型肝炎患者生育子女远期疗效与安全性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8):573-576.
- [10] WU Q, HUANG H, SUN X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(6):1170-1176.
- [11] CHEN HL, LEE CN, CHANG CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2):375-386.
- [12] 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]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(3):1-18.
- [13] ZOU H, CHEN Y, DUAN Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2):e18-e25.
- [14] Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5):452-459.
- [15] Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9377-9382.
- [16] Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1):147-159.
- [17] Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3):502-507.
- [18] WU Q, HUANG H, SUN X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(6):1170-1176.
- [19] ZHANG H, PAN CQ, PANG Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):468-476.
- [20] Piratvisuth T, Komolmit P, Tanwandee T, et al. 52-week efficacy and safety of telbivudine with conditional tenofovir intensification at week 24 in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e54279.
- [21] ZHANG L, GUI X, FAN J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(2):182-186.
- [22] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24):2324-2334.
- [23] Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):319-333.
- [24] LIU M, CAI H, YI W. Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire pregnancy[M]. *J Viral Hepat*, 2013, Suppl 1:65-70.
- [25] Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(6):996-1003.
- [26] LIU J, WANG J, JIN D, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic HBV[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1):177-183.
- [27] Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2015, 64(11):1810-1815.
- [28] Angel GA. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease physiological changes during pregnancy[J]. *Ann Hepatol*, 2006, 5(3):184-186.
- [29] Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2012, 67(1):37-44.
- [30] Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1:23-61.
- [31] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery[J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1):37-41.
- [32] Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1225-1234.
- [33] ZHANG L, GUI XE, Teter C, et al. Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine[J]. *Vaccine*, 2014, 32(46):6091-6097.
- [34] Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3):502-507.
- [35] Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 1984, 1(8383):921-926.

收稿日期: 2016-09-09

刘晓民, 刘聪, 邢卉春. 妊娠中后期应用抗乙型肝炎病毒药物治疗研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017, 9(1):11-14.