

替诺福韦酯和替比夫定阻断 HBV母婴传播的疗效及安全性

张丽¹, 姜树勤¹, 吴彩霞¹, 周红霞², 王建华³ (1.邯郸市传染病医院 感染产科, 河北 邯郸 056002; 2.邯郸市传染病医院 重症肝病科, 河北 邯郸 056002; 3.河北工程大学附属医院 消化内科, 河北 邯郸 056002)

摘要: 目的 探讨替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 和替比夫定 (telbivudine, LdT) 阻断HBV母婴传播的疗效及安全性。方法 选取2016年11月至2018年3月于邯郸市传染病医院接受治疗并分娩的HBV感染孕妇198例为研究对象, 采用随机数字表法分为LdT组 (99例) 和TDF组 (99例), LdT组孕妇采用替比夫定片进行抗病毒治疗, TDF组孕妇采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片进行抗病毒治疗。观察治疗前后孕妇血清ALT和HBV DNA载量的变化、母婴传播阻断率及婴儿和孕妇的不良反应。**结果** 治疗后两组孕妇血清ALT和HBV DNA较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后, 两组孕妇血清ALT和HBV DNA水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组婴儿7月龄时HBsAg均为阴性, 母婴传播阻断率均为100%。两组婴儿分娩后的体质量、身长、Apgar评分及先天缺陷方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 乙型肝炎孕妇使用TDF或LdT抗病毒治疗均可降低HBV DNA载量, 有效阻断母婴传播, 且安全性较高。

关键词: 肝炎病毒; 乙型; 母婴传播; 妊娠; 替比夫定; 替诺福韦酯

Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and telbivudine in blocking mother-to-child transmission of HBV

ZHANG Li¹, JIANG Shu-qin¹, WU Cai-hua¹, ZHOU Hong-xia², WANG Jian-hua³ (1.Department of Infection Obstetrics, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056002, Hebei Province, China; 2.Department of Severe Liver Diseases, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056002, Hebei Province, China; 3.Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056002, Hebei Province, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and telbivudine (LdT) in blocking mother-to-child transmission of HBV. **Methods** A total of 198 pregnant women with HBV infection who were treated and delivered in Handan Infectious Disease Hospital from November 2016 to March 2018 were selected and divided into LdT group (99 cases) and TDF group (99 cases) according to random number table. Patients in LdT group were given telbivudine tablets, and patients in TDF group were given tenofovir disoproxil fumarate tablets. The changes of serum ALT and HBV DNA of pregnant women were compared before and after treatment. The blocking rates of mother-to-child transmission and adverse reactions of infants and pregnant women were observed. **Results** After treatment, the serum ALT and HBV DNA of pregnant women in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in serum ALT and HBV DNA between the two groups after treatment ($P > 0.05$). HBsAg of the infants were negative in both groups at the age of 7 months, and the blocking rates of mother-to-child transmission were both 100%. There were no significant differences in body mass, body length, Apgar score and birth defects between the infants of two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TDF or LdT treatment for pregnant women with HBV infection can reduce HBV DNA load, and effectively block mother-to-child transmission, with high safety.

Key words: Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Pregnancy; Telbivudine; Tenofovir disoproxil fumarate

我国为乙型肝炎高发地区, 2006年我国HBsAg阳性人群比例为7.18%, 严重影响人们身体健康与

我国经济发展。HBV感染可导致慢性肝炎与肝硬化, 严重者将进展为肝癌。母婴传播是HBV感染途径之一, 如不采取预防措施, 高病毒载量及HBeAg阳性孕妇婴儿感染HBV几率可达80%以上, 即便联合使用乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白, 仍有约11%会

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.04.017

基金项目: 邯郸市科学计划研究与发展计划项目 (1623208066-5)

通讯作者: 张丽 Email: llily168@sina.com

发生HBV母婴传播^[1,2]。高病毒载量孕妇使用核苷酸类药物进行抗病毒治疗可使其体内HBV DNA载量显著下降,从而降低母婴传播率^[3,4]。无论HBV携带者还是乙型肝炎患者均易在机体免疫功能出现问题时诱发活动性肝炎,在妊娠期,孕妇肝脏的结构和功能会发生巨大变化来适应妊娠的需要,肝脏负担加重,易诱发多种疾病,严重者可威胁孕妇和胎儿的生命,因此阻断乙型肝炎的母婴传播尤为重要。当前治疗乙型肝炎的核苷(酸)类药物较多,但临床只有替比夫定(telbivudine, LdT)和替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)为妊娠B级药物,HBV感染孕妇可使用,但TDF在我国上市时间较短,对其抗病毒疗效的研究也较少,本研究通过对比TDF和LdT阻断HBV母婴传播的临床疗效及安全性,以期临床诊疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年11月至2018年3月于邯郸市传染病医院接受治疗并分娩的HBV感染孕妇198例为研究对象,采用随机数字表法分为LdT组(99例)和TDF组(99例)。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[5]中HBV感染的诊断标准;②HBeAg阳性,HBV DNA $> 1 \times 10^6$ IU/ml;③自愿进行抗病毒治疗;④之前未进行过抗HBV治疗;⑤能够按时随访并完成检测项目。排除标准:①合并泌尿系统和心血管系统等慢性疾病;②合并HIV、HAV及HCV等其他病毒感染;③当前正在进行血液透析者;④合并酒精性肝病和自身免疫性肝病等其他肝病;⑤未能按照医嘱定时定量服用相关药物者;⑥出现早产、胎儿畸形等异常症状。

1.3 治疗方法 LdT组患者服用替比夫定片(600 mg,北京诺华制药公司,国药准字:H20070028),肌酐清除率 ≥ 50 ml/min者,每日1次,每次600 mg;肌酐清除率30~49 ml/min者,每48 h 1次,每次600 mg;肌酐清除率 < 30 ml/min者,每72 h 1次,每次600 mg。TDF组患者服用富马酸替诺福韦二

吡啶酯片(规格:300mg,正大天晴药业公司,国药准字:H20173303),每日1次,每次600 mg,患者于妊娠中晚期开始服药直至分娩。所有婴儿出生24 h内均注射100 IU乙肝免疫球蛋白,同时在出生后24 h、1个月和7个月时注射10 mg乙肝疫苗。

1.4 观察指标 在患者治疗前后分别采集外周血5 ml,采用Aeroset生化分析仪以速率法检测血清ALT水平(参考值为4~40 U/L),采用Light Cycler扩增仪Taqman荧光PCR检测HBV DNA,试剂盒由瑞士罗氏公司生产,检测下限为500 IU/ml。婴儿于出生后、1个月和7个月时分别采集外周血5 ml,采用ELISA法检测HBV血清学标志物,HBsAg阴性视为母婴传播阻断成功。观察婴儿的生长发育情况,记录其出血缺陷、Apgar评分、身长及体质量数据。观察孕妇治疗中出现的不良反应,如肾功能损伤、胃肠道反应等。

1.5 统计学处理 使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 两组HBV感染孕妇的年龄、初始用药孕周、药物暴露时间、HBV DNA载量及ALT水平差异无统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 治疗前后HBV感染孕妇HBV DNA和ALT水平 治疗后两组孕妇血清ALT和HBV DNA较治疗前均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后,两组孕妇血清ALT和HBV DNA水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 两组婴儿HBV感染状况 两组婴儿7月龄时HBsAg均为阴性,母婴传播阻断率均为100%,见表3。

2.4 婴儿生长发育状况 两组婴儿分娩后体质量、身长、Apgar评分及先天缺陷差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

2.5 不良反应 治疗中两组孕妇均未出现不良反应,耐受性较好。

表1 两组HBV感染孕妇一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	初始用药孕周(周)	药物暴露时间(周)	HBV DNA (\log_{10} IU/ml)	ALT (U/L)
LdT组($n=99$)	28.53 \pm 4.10	26.18 \pm 3.69	10.62 \pm 3.95	7.40 \pm 0.37	34.83 \pm 10.82
TDF组($n=99$)	27.95 \pm 4.28	25.86 \pm 3.52	10.20 \pm 3.61	7.32 \pm 0.35	35.61 \pm 10.95
t 值	0.694	0.795	0.863	0.916	0.894
P 值	0.713	0.359	0.525	0.760	0.681

表2 治疗前后 HBV 感染孕妇 HBV DNA 和 ALT 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)				HBV DNA (\log_{10} IU/ml)			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
LdT组 (n=99)	34.83 ± 10.82	17.95 ± 3.19	4.506	0.016	7.40 ± 0.37	3.72 ± 0.86	5.067	0.035
TDF组 (n=99)	35.61 ± 10.95	16.27 ± 3.28	3.711	0.025	7.32 ± 0.35	3.71 ± 0.84	4.991	0.013
t值	0.863	0.916	-	-	0.374	0.102	-	-
P值	0.425	0.369	-	-	0.803	0.091	-	-

注:“-”为无相关数据

表3 两组婴儿 HBV 感染情况 [例 (%)]

组别	出生后		1月龄		7月龄	
	HBV DNA (+)	HBsAg (+)	HBV DNA (+)	HBsAg (+)	HBV DNA (+)	HBsAg (+)
LdT组 (n=99)	5 (5.05)	5 (5.05)	1 (1.01)	1 (1.01)	0 (0.00)	0 (0.00)
TDF组 (n=99)	4 (4.04)	4 (4.04)	2 (2.02)	2 (2.02)	0 (0.00)	0 (0.00)
χ^2 值	0.284	0.284	0.195	0.195	0.017	0.019
P值	0.075	0.432	0.713	0.539	1.00	1.00

表4 两组婴儿生长发育状况

组别	体质量 ($\bar{x} \pm s$, g)	身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	Apgar评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	先天缺陷 [例 (%)]
LdT组 (n=99)	3115.04 ± 327.64	50.03 ± 1.83	8.95 ± 0.38	1 (1.01)
TDF组 (n=99)	3092.15 ± 332.75	49.95 ± 1.74	9.02 ± 0.37	0 (0.00)
统计量值	t = 0.605	t = 0.327	t = 0.296	$\chi^2 = 0.332$
P值	0.617	0.726	0.840	0.379

注: LdT组 1例先天缺陷者为先天腭裂

3 讨论

当前我国HBV传播的主要途径为母婴传播,而流行病学相关研究显示,孕妇HBV DNA $> 1 \times 10^6$ IU/ml是母婴传播的独立危险因素^[6,7]。既往研究显示,孕妇HBV DNA $> 1 \times 10^8$ IU/ml时其母婴传播率为43%,HBV DNA $< 1 \times 10^6$ IU/ml时,母婴传播率降低至30%,而HBV DNA $< 1 \times 10^4$ IU/ml时,母婴传播率为 $< 6\%$,故临床阻断母婴传播的主要措施为降低孕妇HBV DNA载量^[8-10]。HBV传播方式主要为血液传播、母婴传播和性传播,其中母婴传播主要发生在围产期。妊娠是复杂的生理过程,妊娠期孕妇为适应妊娠的需要,肝脏等器官功能均会发生一系列变化,肝炎是妊娠期极易出现的并发症,且在妊娠晚期发病率较高,因此阻断妊娠晚期乙型肝炎的母婴传播尤为重要。HBV母婴传播途径为宫内感染、产时感染和产后感染,其中宫内感染是最主要途径。抗病毒治疗是针对慢性乙型肝炎最直接、最有效的方法,在条件允许的情况下,应首选抗病毒治疗。

2006年我国制定的《2006~2010年全国乙型病毒性肝炎防治规划》将人们对乙型肝炎防治措施的

知晓率达80%及以上定为工作计划之一,突显了社会引导力在乙型肝炎传播相关知识中的重要性。欧洲肝病学会和亚太肝病学会推荐:HBV DNA $> 1 \times 10^6$ IU/ml的孕妇可在妊娠中晚期使用核苷(酸)类似物以便阻断HBV母婴传播。LdT和TDF均为核苷(酸)类似物,可抑制病毒复制中转录酶和聚合酶的活性,目前临床中尚未观察到其对胚胎或胎儿发育的不良反应,故患有乙型肝炎的孕妇可使用^[11-13]。

替比夫定是人工合成的多聚酶药物,可在一定程度上抑制HBV活性,具有较强的抗病毒作用。替比夫定可通过与HBV DNA多聚酶天然底物进行竞争抑制其活性,进而抑制HBV复制,使ALT恢复正常。替比夫定可被细胞激酶磷酸化,转化为具有活性的三磷酸盐形式,三磷酸盐在细胞内的半衰期为14 h。替比夫定具有较高的特异性识别能力,故安全性良好^[22]。替诺福韦酯是一种核苷酸类逆转录酶抑制剂,具有潜在的抗HIV-1活性。替诺福韦酯活性成分替诺福韦双磷酸盐可通过直接竞争性地与天然脱氧核糖底物相结合而抑制病毒聚合酶活性,抑制病毒复制。美国食品药品监督管理局已经将LdT和TDF列为妊娠B类药物,安全性较高。

既往研究显示, 孕妇妊娠期抗病毒药物暴露时间长, 其分娩时体内病毒载量更低^[14-16]。妊娠晚期时胎儿的身体发育已基本完成, 内脏功能健全, 肌肉发达, 神经系统发育也基本完成, 在一定程度上已具备了宫外生存能力, 此时用药不易造成胎儿畸形^[17-19]。本研究显示, LdT组和TDF组孕妇在治疗后其HBV DNA载量较治疗前均显著降低, 组间差异无统计学意义, 说明对于HBV DNA > 1 × 10⁶ IU/ml且HBeAg阳性的孕妇, 在妊娠中晚期使用LdT或TDF对HBV复制均有抑制作用, 效果基本一致。两组婴儿7月龄时HBsAg均为阴性, 母婴传播阻断率均为100%, 说明HBV感染孕妇经LdT或TDF治疗后均可有效降低HBV母婴传播率。在新生儿和孕妇不良反应方面, LdT组有1例婴儿先天腭裂, 此孕妇开始服药时已处于妊娠中晚期, 胎儿器官发育已完成, 同时既往研究显示, LdT无致畸性和致突变性, 对胚胎及胎儿发育不会产生影响, 因此可认为新生儿缺陷与服用药物无直接联系, 患有乙型肝炎的孕妇使用LdT和TDF进行抗病毒治疗是安全的^[20-22]。有研究表明, 使用替比夫定的孕妇血清肌酸激酶升高, 严重者可能出现心肌炎, 同时由于替比夫定应用于临床的时间较短, 且未进行相关干预处理, 因此无法判断应用替比夫定的最佳孕期, 值得临床给予关注^[23]。

部分孕妇尚不了解HBV可通过母婴传播且不愿在产检期间接受筛查, 医护人员应向孕妇宣讲乙型肝炎相关知识, 提高孕妇接受筛查的依从性。年龄和教育水平等是影响受访者对于乙型肝炎知识和母婴阻断措施态度的重要因素^[24-26]。部分孕妇由于缺乏对抗HBV药物的认识, 妊娠期间不愿接受药物治疗, 医院应定期组织开展HBV感染及母婴传播防治措施相关知识的培训, 加强宣传力度。

综上所述, HBV感染孕妇使用TDF和LdT都可降低体内HBV DNA载量, 有效阻断母婴传播, 且安全性较高。

参考文献

- [1] 肖献花, 高翔. 替比夫定与替诺福韦在乙型肝炎病毒感染女性孕晚期中的应用效果[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4567-4570.
- [2] 王崇, 曹梦琢, 王川, 等. 妊娠期应用替比夫定降低HBV母婴传播风险的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4): 746-750.
- [3] Tan Z, Yin Y, Zhou J, et al. Telbivudine treatment of hepatitis B virus-infected pregnant women at different gestational stages for the prevention of mother-to-child transmission: Outcomes of telbivudine

treatment during pregnancy[J]. *Medicine*, 2016, 95(40): e4847.

- [4] 王冬梅. 拉米夫定和替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效及安全性[J]. *肝脏*, 2016, 21(11): 972-974.
- [5] 中华医学会肝病学会, 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.
- [6] 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.
- [7] 李丽, 易为, 胡玉红, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染女性孕晚期应用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2016, 30(4): 393-397.
- [8] 汪波, 戎建民. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床观察[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(3): 386-388.
- [9] 曹敏恺, 胡玲卿, 赵丽. 妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果[J]. *现代医学*, 2016, 44(3): 292-295.
- [10] Liu Y, Wang M, Yao S, et al. Efficacy and safety of telbivudine in different trimesters of pregnancy with high viremia for interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3): E181-E185.
- [11] 梁茜, 李倪, 孙艳艳, 等. 抗病毒药物阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究进展[J]. *天津医药*, 2016, 44(3): 381-384.
- [12] 李栋梁, 汤仁树, 刘振武, 等. 乙肝免疫球蛋白在乙肝感染孕妇产前阻断中的作用[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(9): 885-887, 892.
- [13] 丁云, 易建华. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播有效性的Meta分析[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(7): 480-484.
- [14] 毛亚平, 商倩楠, 赵芳, 等. 替比夫定对乙型肝炎E抗原阳性慢性乙肝孕妇血清辅助性T细胞和乙肝病毒基因载量的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(8): 1845-1848.
- [15] 孙冬黎, 郑彩虹. 妊娠期和哺乳期抗乙肝病药物治疗的安全性[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(11): 1635-1642.
- [16] 樊健, 于雷, 钟丽华, 等. 乙型肝炎病毒携带孕妇母婴阻断的优化管理[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(3): 569-573.
- [17] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(2): 151-154.
- [18] 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(3): 157-159.
- [19] 彭美莲, 刘玮, 吕雯, 等. 替比夫定与乙型肝炎疫苗及免疫球蛋白联合阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(1): 15-16, 33.
- [20] 周乙华, 胡娅莉. 有效预防乙型肝炎病毒母婴感染的策略[J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(4): 273-276.
- [21] 邓勇, 吴维新, 张大志, 等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播停药后的安全性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(8): 586-589.
- [22] 尹玉竹, 周瑾, 张培珍, 等. 影响阻断乙型肝炎病毒母婴传播的危险因素分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(2): 105-110.
- [23] 孙维会, 马磊, 郝岸华, 等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果与安全性评价[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(3): 180-183.
- [24] 范玲燕, 姜秀浓, 万炯, 等. 替比夫定对乙型肝炎病毒母婴传播的阻断作用及安全性分析[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(9): 103-106.
- [25] 尹玉竹, 周瑾, 张培珍. 妊娠晚期注射乙肝免疫球蛋白无助于阻断乙型肝炎病毒母婴传播[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(8): 479-480.
- [26] 潘禹辰, 王崇, 文思敏, 等. 替比夫定阻断HBV母婴传播的效果和短期安全性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9): 1707-1712.

收稿日期: 2018-05-25

张丽, 姜树勤, 吴彩花, 等. 替诺福韦酯和替比夫定阻断HBV母婴传播的疗效及安全性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(4): 101-104.