

# HBV DNA高载量孕妇孕中晚期应用富马酸替诺福韦二吡呋酯抗病毒治疗停药时间对母婴的影响

吴彩花<sup>1</sup>, 姜树勤<sup>1</sup>, 张丽<sup>1</sup>, 姜树萍<sup>2</sup>, 肖献花<sup>3</sup> (1.邯郸市传染病医院 感染产科, 河北 邯郸 056002; 2.邯郸市第四医院 妇产科, 河北 邯郸 056200; 3.邯郸市第二医院 妇产科, 河北 邯郸 056001)

**摘要:** **目的** 探讨妊娠中晚期乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA高载量孕妇使用富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)抗病毒治疗停药时间对母婴健康的影响及停药后丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高的影响因素。**方法** 选取2016年1月至2018年1月邯郸市传染病医院收治的350例妊娠中晚期高HBV DNA载量孕妇为研究对象, 所有孕妇均于妊娠24~28周开始口服TDF。根据患者意愿分为A组(160例)和B组(190例), 其中A组分娩当天即停药, B组分娩后4~12周停药。新生儿出生后均予注射100 IU乙肝免疫球蛋白和10 μg重组酵母乙肝疫苗(出生时、出生1个月和出生6个月)。比较两组孕妇治疗前、停药时、停药后4周、8周及12周时HBV DNA载量及ALT水平; 比较两组新生儿产后2个月和7个月HBV阻断成功率。根据停药8周时ALT水平, 将孕妇分为ALT升高组(> 45 U/L, 60例)和ALT正常组(≤ 45 U/L, 290例), 采用Logistic多因素回归分析探讨孕妇停药8周后ALT升高的危险因素。**结果** 治疗前, A组和B组孕妇血清HBV DNA载量[(7.45 ± 1.38) lg IU/ml vs (7.51 ± 1.42) lg IU/ml]差异无统计学意义( $t = 0.399$ ,  $P = 0.690$ ); 停药时, A组血清HBV DNA载量显著高于B组[(4.37 ± 0.65) lg IU/ml vs (2.81 ± 0.42) lg IU/ml], 差异有统计学意义( $t = 27.052$ ,  $P < 0.001$ ); 但停药后4周[(5.32 ± 0.78) lg IU/ml vs (5.25 ± 0.71) lg IU/ml]、8周[(6.25 ± 0.96) lg IU/ml vs (6.21 ± 0.92) lg IU/ml]和12周[(7.33 ± 1.27) lg IU/ml vs (7.29 ± 1.23) lg IU/ml], 两组孕妇血清HBV DNA差异无统计学意义( $P$ 均> 0.05)。A组和B组孕妇治疗前[(28.29 ± 5.71) U/L vs (28.72 ± 6.04) U/L]、停药时[(28.05 ± 6.13) U/L vs (28.78 ± 5.78) U/L]、停药4周[(105.92 ± 28.34) U/L vs (103.35 ± 27.58) U/L]、8周[(63.36 ± 18.82) U/L vs (64.11 ± 18.35) U/L]和12周[(30.31 ± 5.38) U/L vs (29.99 ± 5.93) U/L]血清ALT水平差异均无统计学意义( $P$ 均> 0.05)。A组和B组新生儿出生后2个月HBV阻断成功率分别为96.88% (155/160)和97.37% (185/190), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.698$ ,  $P = 0.100$ ); 两组新生儿出生后7个月HBV阻断成功率分别为98.75% (158/160)和99.47% (189/190), 差异无统计学意义( $P = 0.464$ )。多因素Logistic回归分析表明, 乙型肝炎病程、基线和停药时HBV DNA载量是孕妇停药8周后ALT升高的独立危险因素( $OR = 1.235$ , 95%CI: 1.074~1.896,  $P = 0.018$ ;  $OR = 1.724$ , 95%CI: 1.358~2.265,  $P = 0.008$ ;  $OR = 1.892$ , 95%CI: 1.432~2.492,  $P = 0.004$ )。**结论** HBV DNA高载量孕妇妊娠中晚期使用TDF联合主被动免疫可有效阻断HBV母婴传播, 停药时间对母婴健康影响不大, 停药后产妇ALT升高是主要异常表现, 其危险因素包括乙型肝炎病程、基线和停药时HBV DNA载量。

**关键词:** 妊娠中晚期; 高HBV DNA载量; 富马酸替诺福韦二吡呋酯; 停药时间; 母婴安全

## Effects of tenofovir disoproxil fumarate antiviral withdrawal timepoints on maternal and child in pregnant women with high HBV DNA load in the middle and late pregnancy

Wu Caihua<sup>1</sup>, Jiang Shuqin<sup>1</sup>, Zhang Li<sup>1</sup>, Jiang Shuping<sup>2</sup>, Xiao Xianhua<sup>3</sup> (1.Department of Infection Obstetrics, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056002, Hebei Province, China; 2.Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Fourth Hospital, Handan 056200, Hebei Province, China; 3.Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Second Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.03.008

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: 姜树勤 Email: exclent362@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the effects of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) antiviral withdrawal timepoints on maternal and child health and factors affecting the increase of alanine aminotransferase (ALT) after withdrawal 8 weeks in pregnant women with high hepatitis B virus (HBV) DNA load in the middle and late pregnancy. **Methods** A total of 350 pregnant women with high HBV DNA load in the middle and late pregnancy who were admitted to Handan Infectious Disease Hospital from January 2016 to January 2018 were selected. At the 24th~28th week of gestation, TDF was administered orally to all pregnant women. The subjects were divided into group A (160 cases) and group B (190 cases) according to the individual wishes, pregnant women in group A stopped taking drugs on the day of delivery and those in group B stopped taking drugs 4~12 weeks after delivery. All the newborns were given 100 IU hepatitis B immunoglobulin and 10  $\mu$ g recombinant yeast hepatitis B vaccine (at birth, 1 month and 6 months after birth). HBV DNA load and ALT level were compared between the two groups before treatment, at withdrawal time, at 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after withdrawal. The successful rate of HBV blocking in newborns of the two groups at 2 months and 7 months were compared. According to the levels of ALT at 8 weeks after withdrawal, the pregnant women were divided into ALT elevated group ( $> 45$  U/L, 60 cases) and ALT normal group ( $\leq 45$  U/L, 290 cases), multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of increased ALT in pregnant women at 8 weeks after withdrawal. **Results** Before treatment, there was no significant difference in serum HBV DNA load between patients in group A and group B [(7.45  $\pm$  1.38) lg IU/ml vs (7.51  $\pm$  1.42) lg IU/ml;  $t = 0.399$ ,  $P = 0.690$ ]. At the time of withdrawal, the serum HBV DNA load of pregnant women in group A was higher than that in group B [(4.37  $\pm$  0.65) lg IU/ml vs (2.81  $\pm$  0.42) lg IU/ml], the difference was statistically significant ( $t = 27.052$ ,  $P < 0.001$ ). However, there was no significant differences in serum HBV DNA load between patients in group A and group B at 4 weeks [(5.32  $\pm$  0.78) lg IU/ml vs (5.25  $\pm$  0.71) lg IU/ml], 8 weeks [(6.25  $\pm$  0.96) lg IU/ml vs (6.21  $\pm$  0.92) lg IU/ml] and 12 weeks [(7.33  $\pm$  1.27) lg IU/ml vs (7.29  $\pm$  1.23) lg IU/ml] after withdrawal (all  $P > 0.05$ ). There were no significant differences in serum ALT levels between patients in group A and group B before treatment [(28.29  $\pm$  5.71) U/L vs (28.72  $\pm$  6.04) U/L], at the time of withdrawal [(28.05  $\pm$  6.13) U/L vs (28.78  $\pm$  5.78) U/L], at 4 weeks [(105.92  $\pm$  28.34) U/L vs (103.35  $\pm$  27.58) U/L], 8 weeks [(63.36  $\pm$  18.82) U/L vs (64.11  $\pm$  18.35) U/L] and 12 weeks [(30.31  $\pm$  5.38) U/L vs (29.99  $\pm$  5.93) U/L] after withdrawal (all  $P > 0.05$ ). At the second month after delivery, the successful rates of HBV blocking in group A and group B were 96.88% (155/160) and 97.37% (185/190), respectively, there was no statistically significant difference ( $\chi^2 = 2.698$ ,  $P = 0.100$ ). At the seventh month after delivery, the successful rates of HBV blocking in group A and B were 98.75% (158/160) and 99.47% (189/190), respectively, there was no statistically significant difference ( $P = 0.464$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the duration of hepatitis B, HBV DNA load on baseline and at withdrawal were the independent risk factors for ALT elevation at 8 weeks after withdrawal ( $OR = 1.235$ , 95%CI: 1.074~1.896,  $P = 0.018$ ;  $OR = 1.724$ , 95%CI: 1.358~2.265,  $P = 0.008$ ;  $OR = 1.892$ , 95%CI: 1.432~2.492,  $P = 0.004$ ). **Conclusions** TDF combined with active and passive immunotherapy can effectively block mother-to-child transmission of HBV in pregnant women with high HBV DNA load in middle and late stage of pregnancy. The time of withdrawal has little effects on the health of maternal and infant. The main abnormal symptoms are elevated ALT after withdrawal. The risk factors include the period of hepatitis B, HBV DNA load on baseline and at withdrawal.

**Key words:** Pregnancy, middle and late stage; High HBV DNA load; Tenofovir dipivoxil fumarate; Withdrawal time; Maternal and infant safety

目前,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)仍是威胁全球生命健康的重要问题之一,而我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高发地区,其中育龄妇女占6%~8%,母婴垂直传播是我国HBV感染的主要途径之一,新生儿可经母婴垂直传播感染HBV<sup>[1,2]</sup>。近年来,随着我国医

疗水平的不断提高,新生儿主被动免疫在全国各级医院基本得以落实,HBV垂直传播率显著降低,但仍存在5%~10%阻断失败,究其原因与孕妇HBV DNA高载量有关<sup>[3]</sup>。国内外各指南均建议高HBV DNA载量孕妇在孕期也应接受抗病毒治疗,其安全性和有效性已得到肯定<sup>[4]</sup>。富马酸替诺福韦二吡呋

酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)是美国食品药品监督管理局认证的新型抗病毒药物,现广泛用于抗HBV治疗<sup>[5-7]</sup>。多项研究提示,在联合标准免疫程序基础上,妊娠中晚期加用TDF可显著提高HBV母婴阻断率,且对母婴健康无明显影响,是孕期抗HBV感染的首选药物<sup>[8]</sup>,但停药时间及母乳喂养是否安全仍存在争议。本研究以HBV DNA高载量孕妇为研究对象,探讨妊娠中晚期应用TDF抗病毒治疗的停药时间及对母婴健康的影响。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月至2018年1月邯郸市传染病医院收治的350例妊娠中晚期高HBV DNA载量孕妇为研究对象。纳入标准:①单胎妊娠,妊娠24~28周;②血清乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阳性,HBV DNA  $\geq 2 \times 10^6$  IU/ml,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常;③20~40岁。排除标准:①孕早期及孕前6个月进行抗HBV治疗者;②合并甲型肝炎、丙型肝炎等其他病毒性肝炎者;③合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、梅毒及TORCH[即刚地弓形虫(toxoplasma, TOX)、风疹病毒(rubella virus, RV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)]者;④合并肝硬化或肝癌者;⑤孕早期发现胎儿异常者;⑥妊娠期间ALT异常者。孕妇及家属均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准(批号:L2016009)。

1.2 研究方法 所有孕妇于妊娠24~28周开始口服TDF(美国Gilead Sciences公司),每日1次,300 mg/次,根据孕妇个人意愿分为A组(160例)和B组(190例),其中A组于分娩当天停药,B组于分娩后4~12周停药。两组新生儿出生后于12 h内给予100 IU乙肝免疫球蛋白(广东卫伦生物有限公司产,国药准字S20043064,100 IU/瓶)和10  $\mu$ g重组酵母乙肝疫苗(英国葛兰素史克,国药准字S20050034,每支 20  $\mu$ g/1.0 ml),乙肝疫苗第1针于出生时注射,第2针和第3针分别于出生1个月和6个月注射。两组孕妇治疗期间均给予保肝降酶、补充维生素等常规护肝治疗,具体为静脉滴注还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司,国药准字H20031265,0.6 g/支)1.8 g、葡醛酸钠(山东东方明药业集团股份有限公司,国药准字H37023307,0.133 g/支)0.399 g、维生素C(林州市亚神制药有

限公司,国药准字H41023079,每支0.5 g/2 ml)2 g,均为每日1次。

## 1.3 观察指标

1.3.1 血清HBV DNA检测 采用实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测,试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司(检测下限为 $1 \times 10^2$ 拷贝/ml),仪器为瑞士Roche公司Light-cycler480实时荧光定量PCR仪。HBV DNA  $\geq 1 \times 10^3$  拷贝/ml判定为阳性,反之则为阴性。比较两组孕妇治疗前、停药时、停药后4周、8周及12周HBV DNA载量,比较两组新生儿产后2个月和7个月HBV DNA载量。

1.3.2 血清HBsAg和HBsAb检测 采用化学发光微粒子免疫法检测,仪器为美国雅培i2000全自动微粒子化学发光免疫分析仪,试剂为其配套试剂盒。HBsAg  $\geq 0.05$  IU/ml为阳性,HBsAb  $\geq 10$  mIU/ml为阳性。比较两组新生儿产后2个月和7个月HBV阻断成功率。

1.3.3 血清ALT检测 采用速率法检测,仪器为美国雅培ARCHITECT c16000全自动生化分析仪,试剂为其配套试剂盒,ALT  $> 45$  U/L为异常。比较A组和B组患者治疗前、停药时、停药后4周、8周和12周ALT水平。根据停药后8周患者ALT水平,将其分为ALT升高组( $> 45$  U/L,60例)和ALT正常组( $\leq 45$  U/L,290例)。

1.4 新生儿HBV阻断成功标准 血清HBsAg阴性、HBsAb阳性及HBV DNA阴性<sup>[9]</sup>。

1.5 统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理。其中年龄、孕次、产次、ALT及HBV DNA载量等计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;新生儿HBV阻断成功率为计数资料,以例数和百分数表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验,最小理论频数 $< 1$ 的采用Fisher确切概率法。采用Logistic多因素回归分析探讨孕妇停药8周ALT升高的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入150例妊娠中晚期高HBV DNA载量孕妇,其中A组160例,B组190例,两组患者年龄、孕次、产次、基线ALT和HBV DNA差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),具有可比性。见表1。

2.2 两组患者血清HBV DNA载量 两组患者治疗前血清HBV DNA载量差异无统计学意义( $t = 0.399$ ,  $P = 0.690$ );停药时,A组血清HBV DNA载量显著

高于B组 ( $t = 27.052$ ,  $P < 0.001$ ), 停药后4周、8周和12周差异无统计学意义 ( $P$ 均  $> 0.05$ ), 见表2。

2.3 两组患者血清ALT A组和B组患者治疗前、停药时、停药后4周、8周和12周血清ALT水平差异均无统计学意义 ( $P$ 均  $> 0.05$ ), 见表3。

2.4 两组新生儿HBV阻断成功率 A组和B新生儿出生后2个月HBV阻断成功率分别为96.88% (155/160) 和97.38% (185/190), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.698$ ,  $P = 0.100$ ), 阻断失败者HBsAg、HBsAb和HBV DNA均为阴性; 两组新生儿出生后7个月HBV阻断成功率分别为98.75% (158/160) 和99.47% (189/190), 差异无统计学意义 ( $P = 0.464$ ), 见表4。

2.5 患者停药后8周ALT升高的单因素分析 停药8

周后, ALT升高60例, 正常290例, 两组年龄、乙型肝炎病程、基线HBV DNA载量和停药时HBV DNA载量差异有统计学意义 ( $P$ 均  $< 0.001$ ), 见表5。

2.6 患者停药后8周ALT升高的多因素Logistic回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标 (年龄、乙型肝炎病程、基线HBV DNA载量和停药时HBV DNA载量) 纳入多因素Logistic回归分析模型, 结果表明乙型肝炎病程、基线HBV DNA载量和停药时HBV DNA载量是患者停药后8周ALT升高的独立危险因素 ( $OR = 1.235$ , 95%CI: 1.074~1.896,  $P = 0.018$ ;  $OR = 1.724$ , 95%CI: 1.358~2.265,  $P = 0.008$ ;  $OR = 1.892$ , 95%CI: 1.432~2.492,  $P = 0.004$ ), 见表6。

表1 A组和B组孕中晚期HBV DNA高载量孕妇一般资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	孕次 (次)	产次 (次)	ALT (U/L)	HBV DNA (lg IU/ml)
A组	160	28.54 $\pm$ 6.21	3.85 $\pm$ 0.76	3.04 $\pm$ 0.51	28.29 $\pm$ 5.71	7.45 $\pm$ 1.38
B组	190	29.05 $\pm$ 6.94	3.74 $\pm$ 0.83	2.95 $\pm$ 0.57	28.72 $\pm$ 6.04	7.51 $\pm$ 1.42
$t$ 值		0.718	1.283	1.534	0.680	0.399
$P$ 值		0.473	0.200	0.124	0.497	0.690

注: A组和B组孕妇均于妊娠24~28周开始口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, A组于分娩当天停药, B组于分娩后4~12周停药

表2 A组和B组孕中晚期HBV DNA高载量孕妇血清HBV DNA载量 ( $\bar{x} \pm s$ , lg IU/ml)

组别	例数 (例)	治疗前	停药时	停药后4周	停药后8周	停药后12周
A组	160	7.45 $\pm$ 1.38	4.37 $\pm$ 0.65	5.32 $\pm$ 0.78	6.25 $\pm$ 0.96	7.33 $\pm$ 1.27
B组	190	7.51 $\pm$ 1.42	2.81 $\pm$ 0.42	5.25 $\pm$ 0.71	6.21 $\pm$ 0.92	7.29 $\pm$ 1.23
$t$ 值		0.399	27.052	0.878	0.397	0.298
$P$ 值		0.690	$< 0.001$	0.380	0.691	0.765

注: A组和B组孕妇均于妊娠24~28周开始口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, A组于分娩当天停药, B组于分娩后4~12周停药

表3 A组和B组孕中晚期HBV DNA高载量孕妇血清ALT比较 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

组别	例数 (例)	治疗前	停药时	停药后4周	停药后8周	停药后12周
A组	160	28.29 $\pm$ 5.71	28.05 $\pm$ 6.13	105.92 $\pm$ 28.34	63.36 $\pm$ 18.82	30.31 $\pm$ 5.38
B组	190	28.72 $\pm$ 6.04	28.78 $\pm$ 5.78	103.35 $\pm$ 27.58	64.11 $\pm$ 18.35	29.99 $\pm$ 5.93
$t$ 值		0.680	1.145	0.858	0.376	0.525
$P$ 值		0.497	0.253	0.392	0.707	0.600

注: A组和B组孕妇均于妊娠24~28周开始口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, A组于分娩当天停药, B组于分娩后4~12周停药

表4 A组和B组孕中晚期HBV DNA高载量孕妇新生儿HBV阻断成功率比较 [例 (%)]

组别	例数 (例)	产后2个月		产后7个月	
		成功	失败	成功	失败
A组	160	155 (96.88)	5 (3.12)	158 (98.75)	2 (1.25)
B组	190	185 (97.37)	5 (2.63)	189 (99.47)	1 (0.53)
$\chi^2$ 值		2.698		-	
$P$ 值		0.100		0.464	

注: A组和B组孕妇均于妊娠24~28周开始口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片, A组于分娩当天停药, B组于分娩后4~12周停药; “-”为采用Fisher确切概率法, 无具体统计量值

表5 孕中晚期 HBV DNA 高载量孕妇停用 TDF 8 周 ALT 升高的单因素分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	年龄(岁)	孕次 (次)	产次 (次)	基线ALT (U/L)	乙型肝炎病程 (年)	基线HBV DNA 载量 (lg IU/ml)	停药时HBV DNA 载量 (lg IU/ml)
ALT升高组	160	32.48 ± 5.14	3.53 ± 0.37	3.24 ± 0.31	29.34 ± 6.88	4.24 ± 1.65	8.32 ± 2.17	6.85 ± 1.69
ALT正常组	290	27.95 ± 3.62	3.61 ± 0.41	3.18 ± 0.28	28.72 ± 7.01	2.11 ± 0.62	7.34 ± 1.38	5.92 ± 1.22
t值		8.149	1.398	1.482	0.626	16.996	4.479	4.999
P值		< 0.001	0.163	0.139	0.532	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表6 孕中晚期 HBV DNA 高载量孕妇停用 TDF 8 周 ALT 升高的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P值	OR值	95%CI
乙型肝炎病程	0.765	0.173	6.137	0.018	1.235	1.074~1.896
基线HBV DNA载量	0.802	0.235	7.052	0.008	1.724	1.358~2.265
停药时HBV DNA载量	1.124	0.386	7.685	0.004	1.892	1.432~2.492

### 3 讨论

孕妇高HBV DNA载量是主被动联合免疫预防后阻断失败的主要原因之一<sup>[10]</sup>。因此,抗病毒治疗对HBV DNA高载量孕妇十分重要。TDF为妊娠B级核苷类抗病毒药物,研究表明,孕期使用替诺福韦酯抗病毒治疗,新生儿出生缺陷率与正常人群差异无统计学意义<sup>[11-13]</sup>,TDF联合主被动免疫对高HBV DNA载量孕妇的HBV母婴阻断率接近100%<sup>[14-16]</sup>。但对于停药时间目前尚无统一标准,2015年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)建议产后即刻停药或产后3个月停药<sup>[17]</sup>,而2017年亚太肝病研究学会(The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)则建议分娩时停药<sup>[18]</sup>,而停药时间又是产妇是否能够母乳喂养的关键因素之一。因此,明确停药时间对使用替诺福韦酯治疗的HBV DNA高载量孕妇具有重要意义。

本研究表明,停药时A组血清HBV DNA载量高于B组,提示分娩后4~12周停药降低HBV DNA载量的效果优于分娩当天停药。而停药4~12周两组患者血清HBV DNA接近治疗前水平,与大多数研究结果基本一致<sup>[19,20]</sup>;且两组间差异无统计学意义,提示停药时间对HBV DNA病毒学恢复影响不大。大量研究表明,部分孕妇产后可出现ALT升高现象,且与劳累、药物性和继发感染等无关<sup>[21-23]</sup>。Nguyen等<sup>[24]</sup>研究表明,产妇分娩停药后ALT以轻度升高为主,且通常可自行缓解,延长抗病毒治疗时间不能有效降低ALT异常率。但也有研究表明,产后停药可致孕妇ALT中、重度升高,与治疗前肝功能及抗病毒治疗时间密切相关<sup>[25,26]</sup>。本研究中,停药时两组患者血清ALT无异常,但在停药后第4周时,A

组和B组血清ALT水平高于正常值上限,提示产后一段时间孕妇可出现不同程度肝功能异常,可能与产后孕期免疫功能改变逆转使母体免疫系统激活有关;但两组间ALT水平差异无统计学意义,提示停药时间对停药4周ALT水平影响不大;随后,经规律护肝治疗两组患者肝功能基本恢复正常。本研究与Kim等<sup>[26]</sup>研究结果不同,该研究中6例产妇出现重度ALT升高,严重影响产后生活质量和新生儿喂养,可能是入组标准不同所致,本研究排除了ALT异常的孕妇。从新生儿角度分析,本研究中两组新生儿出生2个月和7个月HBV母婴阻断成功率差异无统计学意义,说明停药时间对母婴阻断成功率影响不大;且2月龄和7月龄阻断失败者均为HBsAg、HBV DNA、HBsAb阴性,这可能是新生儿个体差异所致。此外,本研究还表明乙型肝炎病程、基线和停药时HBV DNA载量是孕母停药后ALT升高的独立危险因素,提示临床工作者在HBV DNA高载量孕妇诊疗期间可重点关注以上指标,进行早期干预,最大程度降低ALT异常率。

综上,妊娠中晚期使用TDF联合主被动免疫可有效阻断高HBV DNA载量孕妇的母婴传播,停药时间对母婴健康影响较小,停药后ALT升高是患者的主要异常表现,其危险因素包括乙型肝炎病程、基线和停药时HBV DNA载量。但本研究存在样本量不足、收集范围较局限及随访时间相对较短等不足,对HBV DNA和ALT变化追踪尚不够全面,后续研究将针对以上问题进行完善。

### 参考文献

- [1] SETO W K, LO Y R, PAWLITSKY J M, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2313-2324.
- [2] 王晶晶, 陈国凤, 廖家杰. 慢性乙型病毒性肝炎治疗现状和展望[J].

- 传染病信息,2017,30(2):65-69,74.
- [3] 刘红, 吴疆. 国内外慢性乙型肝炎防治指南比较: 抗病毒治疗诊断标准和治疗方案[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(1):15-22.
  - [4] 刘玉娟, 蔡秋娥, 王淼, 等. 抗病毒治疗在阻断高病毒载量乙肝孕妇母婴传播中的临床效果[J]. 广东医学,2018,39(16):2483-2487,2487.
  - [5] 陈川英, 陈芳, 程全红, 等. 替诺福韦酯治疗妊娠早期慢性乙型肝炎的效果及对母婴阻断的有效性[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(7):1493-1495.
  - [6] 陈友鹏. 母婴 H B V 垂直感染与替诺福韦酯阻断治疗[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(5):1103-1105.
  - [7] 杨亦德, 王冬国, 侯伟, 等. 替诺福韦酯和替比夫定治疗妊娠慢性乙肝患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J]. 中华全科医学,2018,16(10):1650-1652.
  - [8] 周艳, 周华红, 林莹玉, 等. 妊娠中晚期使用替诺福韦阻断HBV母婴传播的临床效果及安全性分析[J]. 中国热带医学,2018,49(11):807-810.
  - [9] 彭凌, 杨柳青, 彭婷婷, 等. 替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播不同停药时间的安全性评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(1):12-18.
  - [10] 王岁晶, 盛秋菊, 吴宇宇, 等. 免疫耐受期孕妇抗病毒治疗阻断HBV母婴传播安全性的研究进展[J]. 中国病毒病杂志,2018,8(3):67-71.
  - [11] 曹香芸, 管艳萍, 李倩, 等. 替诺福韦、替比夫定分别联合双重免疫方案对HBV母婴传播阻断效果的比较[J]. 肝脏,2019,24(5):503-506.
  - [12] 王娜. 美国食品药品监督管理局批准吉利德公司的Vemlidy(富马酸替诺福韦阿拉酚胺)对慢性乙型肝炎病毒感染的治疗[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(6):702.
  - [13] 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.
  - [14] 万建玉, 蔡秋娥, 王淼. 替诺福韦对妊娠晚期HBV高载量母婴阻断的效果分析[J]. 中国热带医学,2017,17(8):828-830.
  - [15] 王海斌, 李晖, 杨晓冬, 等. 妊娠中晚期口服替诺福韦酯阻断HBV垂直传播的有效性及其安全性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(1):51-55.
  - [16] KRASSTEV Z, PETROVA D, KOTZEV I, et al. Telbivudine vs tenofovir in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients: OPTIMA roadmap study[J]. World J Hepatol,2016,8(32):1402-1413.
  - [17] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016,63(1):261-283.
  - [18] SHIHA G, IBRAHIM A, HELMY A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update[J]. Hepatol Int,2017,11(1):1-30.
  - [19] 沈国俊, 岳涛, 陶一蕾. 替诺福韦阻断孕晚期HBV母婴传播的疗效及停药安全性[J]. 肝脏,2019,24(1):63-65.
  - [20] 齐丽韞, 赵志军, 刘加群. 替诺福韦酯治疗妊娠慢性乙肝患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J]. 中国医药导刊,2017,19(2):176-177.
  - [21] 何琳琳, 唐哲文. 孕妇HBV-DNA定量与母婴垂直传播的临床研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(6):1239-1241.
  - [22] 阮晟鸣, 周健, 单震丽, 等. HBV感染高病毒载量孕妇孕期及产后肝炎活动情况[J]. 现代妇产科进展,2018,27(6):458-461.
  - [23] 陈莉, 周红, 温海燕, 等. HBV感染对单胎妊娠孕妇孕产结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(3):455-458.
  - [24] NGUYEN V, LEVY M T. Editorial: Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission--extending therapy beyond birth and the risk of post-partum flare; authors' reply[J]. Aliment Pharmacol Ther,2014,40(1):116.
  - [25] 石跃, 朱丽影, 于雷, 等. HBV感染产妇应用替诺福韦酯期间哺乳婴儿安全性观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(2):37-42.
  - [26] KIM H Y, CHOI J Y, PARK C H, et al. Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus[J]. J Clin Virol,2013,56(4):299-305.

收稿日期: 2019-07-03

吴彩花, 姜树勤, 张丽, 等. HBV DNA高载量孕妇孕中晚期应用富马酸替诺福韦二吡呋酯抗病毒治疗停药时间对母婴的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020,12(3):41-46.