

富马酸丙酚替诺福韦用于预防乙型肝炎病毒母婴传播有效性和安全性的系统评价

苏红艳¹, 王慧铃¹, 战军², 马洪波¹, 张川^{3,4} (1. 临沧市人民医院 临床药学科, 云南 临沧 677099; 2. 四川大学华西第二医院 产科, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西第二医院 药学部, 四川 成都 610041; 4. 四川大学华西第二医院 循证药学中心, 四川 成都 610041)

摘要: **目的** 探讨富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 预防乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 母婴传播的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP数据库, 检索TAF用于妊娠期妇女的研究, 检索时限均为建库至2022年2月。由2名研究者独立完成筛选文献、提取资料、评价纳入研究的偏移风险后, 采用Rev Man 5.4软件进行Meta分析。**结果** 共纳入6篇文献, 包括596例孕妇。Meta分析表明, TAF组母婴传播阻断率 ($RR = 0.67$, 95%CI: 0.12~3.75, $P = 0.65$)、新生儿先天畸形率 ($RR = 0.33$, 95%CI: 0.01~7.91, $P = 0.50$) 及母亲产前HBV DNA水平 ($SMD = 0.09$, 95%CI: -0.09~0.26, $P = 0.34$) 与富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 组相当。TAF组无严重不良反应发生, 一般不良反应发生率低于TDF组, 对肌酐影响 ($SMD = -0.90$, 95%CI: -3.22~1.42, $P = 0.45$) 与TDF组相似, 但对尿 β_2 微球蛋白的影响较TDF组小。**结论** 当前有限证据表明, TAF用于预防HBV母婴传播疗效与TDF相似, 对肾功能影响较TDF小, 提示针对HBV感染合并肾功能受损孕妇, TAF可能比TDF更合适。

关键词: 富马酸丙酚替诺福韦; 妊娠期; 肝炎病毒, 乙型; 系统评价

Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and Meta-analysis

Su Hongyan¹, Wang Huiling¹, Zhan Jun², Ma Hongbo¹, Zhang Chuan^{3,4} (1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Lincang, Lincang 677099, Yunnan Province, China; 2. Department of Obstetrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 3. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 4. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate (TAF) on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV). **Methods** CNKI, VIP, WanFang Data, PubMed, ScienceDirect, The Cochrane Library and EMbase databases were electronically searched to collect studies of TAF used in pregnant women from inception to February 2022. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was then performed by using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 6 studies involving 596 patients were included. The results of Meta-analysis showed that TAF and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) may have similar effects on preventing mother-to-

child transmission of HBV ($RR = 0.67$, $95\%CI: 0.12 \sim 3.75$, $P = 0.65$), the incidence of congenital malformations ($RR = 0.33$, $95\%CI: 0.01 \sim 7.91$, $P = 0.50$) and maternal prenatal HBV DNA level ($SMD = 0.09$, $95\%CI: -0.09 \sim 0.26$, $P = 0.34$). No serious adverse reactions occurred in TAF group. The effect of TAF on creatinine ($SMD = -0.90$, $95\%CI: -3.22 \sim 1.42$, $P = 0.45$) was similar to that of TDF, however, the effect on urine β_2 glycoprotein was smaller than that of TDF. **Conclusions** Current evidence showed that TAF and TDF might have similar effects on preventing mother-to-child transmission of HBV, and TAF had less effect on renal function than TDF. It is suggested that TAF might be more suitable for pregnant woman with HBV infection complicated with renal function impairment than TDF.

Key words: Tenofovir alafenamide fumarate; Pregnancy; Hepatitis B virus; Systematic review

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球性公共卫生问题, 给全球带来巨大的公共卫生负担, 据估计, 每年约有140万人死于肝炎以及与肝炎有关的肝癌和肝硬化, 其中近一半与HBV感染相关^[1]。世界卫生组织于2016年5月批准了《全球卫生部门病毒性肝炎战略》(2016~2021), 这一战略提出到2030年消除病毒性肝炎公共卫生威胁的目标, 其中, 消除乙型肝炎对公共卫生的威胁需将5岁儿童的HBV感染率降至0.1%^[2]。HBV的母婴传播是中高流行区域的主要传播方式, 阻断HBV母婴传播是消除乙型肝炎的关键^[2]。我国是乙型肝炎的中高流行区, 2015年孕产妇乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性率约为6.3%^[3]。新生儿按时接受乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白的联合免疫阻断后, 母婴传播率从50%降至6%, 但在乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 阳性的高病毒载量孕妇中仍高达11%^[4]。妊娠晚期孕妇高病毒载量是导致母婴传播的主要原因, 多个指南均推荐高病毒载量 (HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/ml) 的孕妇在妊娠中晚期口服核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 以降低HBV DNA载量, 阻断母婴传播^[5,6,10]。

在目前可用的NAs中, 仅有替比夫定 (telbivudine, LdT) 和富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 被美国食品和药品监督管理局在妊娠期用药分级中归为B级, LdT具有较低的遗传障碍, 可能导致HBV耐药株出现, TDF具有较高的耐药性屏障, 是长期抗病毒治疗中的更优选择。目前指南推荐阻断HBV母婴传播的首选药物是替诺福韦的酯类前体TDF^[5,6,10]。富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 也是替诺福韦的一种亚磷酸胺药物前体, 较TDF具有更好的血浆稳定性和更强的肝脏靶向性^[11]。有研究表明TAF与TDF治疗慢性乙型肝炎患者疗效相当, 但TAF不良反应发生率明显低于TDF, 在肾脏和骨密度方面安全性更高^[11-13]。我国《阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床

管理流程》(2021年)^[2]指出TAF有望成为阻断HBV母婴传播的新选择。目前尚无TAF用于阻断HBV母婴传播有效性和安全性的系统评价, 本研究通过收集国内外TAF用于妊娠期HBV感染妇女的研究, 旨在评价妊娠期服用TAF预防HBV母婴传播的有效性和安全性, 以期为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP数据库, 搜集TAF用于妊娠期妇女的研究, 检索时限为建库起至2022年2月。检索采用主题词与自由词相结合的方式, 并根据各数据库特点进行相应调整。中文检索词包括: 替诺福韦、丙酚替诺福韦、韦瑞德、韦立得、妊娠、孕期; 英文检索词包括: Tenofovir、Tenofovir alafenamide、vemlidy、Viread、Pregnancy、gestation、gestational、pregnant、maternal、perinata、hepatitis B、HBV。以PubMed为例, 具体检索策略见图1。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①研究对象为高病毒载量 (HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml) HBV感染孕妇; ②干预措施: 观察组妊娠期使用TAF抗病毒治疗, 对照组妊娠期使用TDF或其他NAs抗病毒治疗; ③主要结局指标包括有效性即HBV母婴传播率 (婴儿联合免疫完成后HBsAg阴性则阻断成功, 阳性则阻断失败发生母婴传播)、母亲产前HBV DNA水平和安全性 (新生儿先天畸形率、不良妊娠发生率、母亲不良事件发生率、母亲分娩前肌酐、尿 β_2 微球蛋白及出生时和28周龄时婴儿生长发育情况); ④可获得全文; ⑤语种为英文或中文。排除标准: ①重复发表的文献; ②研究对象包括HBV与人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency

- #1 hepatitis b [MeSH Terms] OR hepatitis b [Text Word] OR HBV
- #2 Tenofovir [MeSH Terms] OR Tenofovir [Text Word] OR Tenofovir alafenamide OR vemlidy OR Viread
- #3 Pregnancy [MeSH Terms] OR Pregnancy [Text Word] OR gestation OR gestational OR Pregnant OR maternal OR perinatal
- #4 #1 AND #2 AND #3

图1 PubMed 检索策略

virus, HIV) 或丙型肝炎病毒共感染者。

1.3 文献筛选与资料提取 由2名研究者独立完成文献筛选和资料提取, 并进行交叉核对。如有分歧则通过讨论或与第3名研究者协商解决。文献筛选时首先阅读文章文题, 将明显不符合纳入标准的文献排除后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容如下: ①纳入研究的基本信息, 包括题名、第一作者、发表时间、发表期刊等; ②研究对象的基线特征和干预措施; ③偏倚风险评价的关键要素; ④所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 采用Cochrane系统评价手册5.1.0版推荐的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 风险偏倚评估工具^[14]进行RCT的方法学质量评价, 评价偏倚风险的要素包括随机分配方法、是否实时分配隐藏、是否采用盲法、数据是否完整、是否存在选择性报告结果以及是否存在试验早停、基线不平衡等。采用“是”(低偏倚风险)、“否”(高偏倚风险)或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)来评价偏倚风险。应用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS)^[15]进行队列研究的方法学质量评价, 7~9分为低偏倚风险, 4~6分为中等偏倚风险, 1~4分为高偏倚风险; 应用JBS关于病例系列研究的质量评价工具^[16]进行病例系列研究的方法学质量评价, 8~10个“是”为低偏倚风险, 5~7个“是”为中等偏倚风险, 1~4个“是”为高偏倚风险。由2名研究者独立进行纳入研究的方法学质量评价, 对不一致的结果通过讨论或听取第3位研究者意见解决。

1.5 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件进行统计分析。计量资料 (母亲产前HBV DNA水平、母亲分娩前肌酐) 采用均数差 (standardized mean difference, SMD) 及其95% CI表示, HBV母婴传播率、新生儿先天畸形率采用风险比 (risk ratio, RR) 及其95% CI表示。对纳入研究进行异质性检验, 异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha = 0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$), 则采用固定效应模型进行Meta分析; 反之, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的水准设为 $\alpha = 0.05$ 。尿 β_2 微球蛋白变化有明显的临床异质性, 不良妊娠发生率和母亲不良事件发生率按具体临床表现分类统计, 新生儿及婴幼儿28周龄时生长发育情况是基于2015年调查结果^[23]为对照, 均只进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检共获得相关文献4214篇, 经逐层筛选, 最终纳入6篇文献^[17-22], 包括596例孕

妇, 546例婴儿 (3对双胞胎), 文献筛选流程及结果见图2。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果 纳入研究基本特征见表1, 偏倚风险评价结果显示: 2项RCT^[17,21]对随机序列产生描述不清, 未提及分配隐藏和盲法, 偏倚风险中等; 2项队列研究^[18,20]清晰描述了研究人群选择、组间可比性、结果测量, 偏倚风险低; 2项病例系列研究^[19,22]清晰描述了患者基本特征和干预措施, 并记录了不良反应情况, 偏倚风险低。

2.3 Meta分析

2.3.1 有效性

2.3.1.1 HBV母婴传播率 5项研究^[17,19-22]报告了6~7月龄时婴儿HBV感染情况, 因Ding等^[19]和Chen等^[22]的研究未设置对照组, 最终纳入3项研究^[17,20-21]进行Meta分析, 共375例患者, TAF组188例 (1位母亲双胞胎妊娠), 观察组187例。固定效应模型Meta分析结果显示, TAF组母婴传播率 [1.06% (2/188)] 与观察组 [1.60% (3/187)] 差异无统计学意义 ($RR = 0.67$, 95%CI: 0.12~3.75, $P = 0.65$), 见表2、图3。Ding等^[19]和Chen等^[22]研究结果显示171例 (2位母亲双胞胎妊娠) 婴儿均未发生HBV母婴传播。

2.3.1.2 母亲产前HBV DNA水平 6项研究^[17-22]报告了母亲HBV DNA水平的变化, 其中1项研究^[17]为TAF与LdT对照, 另2项研究^[19,22]无对照组, 最终纳入3项研究^[18,20,21]进行Meta分析, 共343例患者, TAF组164例, TDF组179例。固定效应模型的Meta分析结果显示, 两组患者治疗后产前HBV DNA水平均显著下降, 但差异无统计学意义 ($SMD = 0.09$, 95%CI: -0.09~0.26, $P = 0.34$), 见表2、图4。

2.3.2 安全性

2.3.2.1 新生儿先天畸形率 5项研究^[17,19-22]报告了新

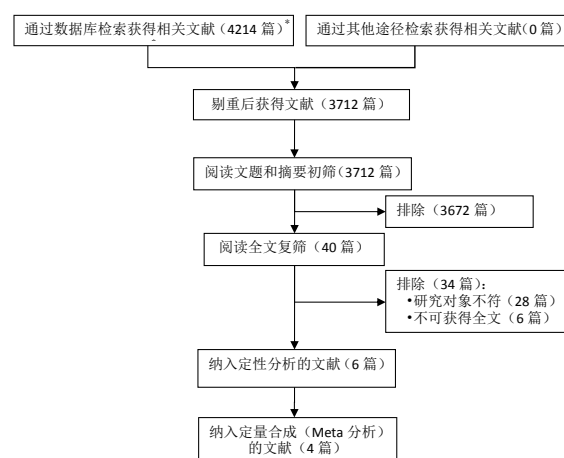


图2 文献筛选流程及结果

注: * 所检索的数据库及检出文献数具体为 PubMed (255 篇)、EMbase (482 篇)、The Cochrane Library (110 篇)、CNKI (3038 篇)、VIP (138 篇)、WanFang Data (191 篇)。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	例数		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		母亲干预		母亲基线HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, lg IU/ml)		质量评价	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
余海平, 2020 ^[17]	RCT	35	35	29.57 \pm 6.21	30.14 \pm 6.07	TAF + HBIG	LdT + HBIG	7.28 \pm 1.15	7.53 \pm 1.09	偏倚风险中等	①②③④
田文悦, 2020 ^[18]	队列研究	12	27	28.50 \pm 3.50	29.12 \pm 3.92	TAF	TDF	8.03 \pm 0.56	7.97 \pm 0.56	偏倚风险低	①②
Ding Y, 2020 ^[19]	病例系列	71	-	30.30 \pm 2.20	NA	TAF	-	7.78 \pm 0.72	-	偏倚风险低	①②③④⑤
Zeng Q L, 2021 ^[20]	队列研究	116	116	29.60 \pm 4.50	29.30 \pm 4.20	TAF	TDF	7.80 \pm 0.70	7.80 \pm 0.70	偏倚风险低	①②③④⑤
Li B, 2021 ^[21]	RCT	36	36	27.51 \pm 4.08	26.90 \pm 3.89	TAF	TDF	7.95 \pm 0.40	7.85 \pm 0.41	偏倚风险中等	①③④⑤
Chen R, 2021 ^[22]	病例系列	98	-	29.00 \pm 3.81	NA	TAF	-	7.07 \pm 0.91	-	偏倚风险低	①②③④⑤

注: TAF 为富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate); LdT 为替比夫定 (telbivudine, LdT); TDF: 富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate); HBV 为乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus); HBIG 为乙肝免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin); T 为 TAF 组; C 为对照组; “-” 为无相关数据数据; ①母亲分娩前 HBV DNA 定量; ②不良反应发生率; ③母婴传播率; ④新生儿畸形率; ⑤婴儿生长参数。

表2 TAF 预防 HBV 母婴传播的 Meta 分析

结局指标	纳入研究 (篇)	异质性检验		效应模型	Meta分析	
		P值	I ² 值		效应量 (95%CI)	P值
有效性						
HBV母婴传播率	3 ^[17,20,21]	-	-	固定	RR = 0.67 (0.12 ~ 3.75)	0.65
母亲产前HBV DNA水平	3 ^[18,20,21]	0.97	0	固定	SMD = 0.09 (-0.09 ~ 0.26)	0.34
安全性						
新生儿先天畸形率	3 ^[17,20,21]	-	-	固定	RR = 0.33 (0.01 ~ 7.91)	0.50
母亲分娩前肌酐水平	2 ^[20,21]	1.00	0	固定	SMD = -0.9 (-3.22 ~ 1.42)	0.45

注: NA 为无相关数据。

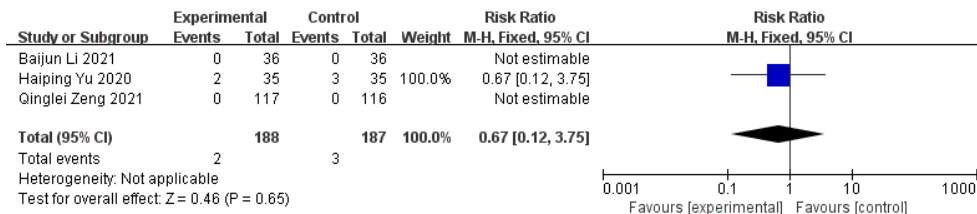


图3 母婴传播率的 Meta 分析

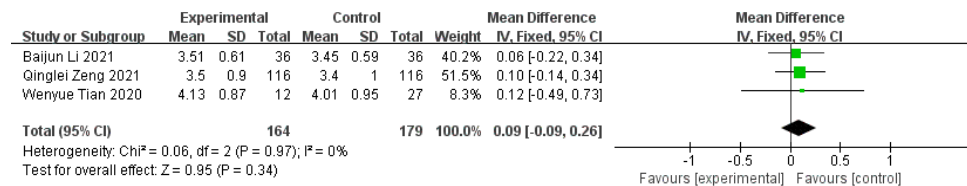


图4 母亲产前 HBV DNA 水平的 Meta 分析

生儿先天畸形情况,因2项研究^[19,22]未设置对照组,最终纳入3项研究^[17,20-21]进行Meta分析,共包括375例患儿,TAF组188例,对照组187例。固定效应模型Meta分析结果显示,TAF组与对照组胎儿先天畸形水平差异无统计学意义($RR = 0.33$, 95%CI: 0.01~7.91, $P = 0.50$),见表2、图5。DING等^[18]和CHEN等^[21]研究显示171例新生儿均无先天畸形及出生缺陷。

2.3.2.2 不良妊娠发生率 2项研究^[19,20]报道了不良妊娠发生情况,TAF组胎膜早破发生率为8.56% (16/187),早产率为2.14% (4/187),先兆流

产率为0.53% (1/187),软产道血肿发生率为0.53% (1/187);对照组胎膜早破发生率为12.07% (14/116),早产率为3.45% (4/116)。

2.3.2.3 母亲不良事件发生率 3项研究^[17,19,20]报道了不良事件发生情况,两组均无严重不良事件发生,TAF组一般不良事件发生率为39.19% (87/222),低于对照组的51.66% (78/151),具体不良事件见表3。

2.3.2.4 母亲分娩前肌酐水平 4项研究^[19-22]报告了母亲分娩前肌酐水平,因2项研究^[19,22]未设置对照组,最终纳入2项研究^[20,21]进行Meta分析,共304例患者,TAF组152例,观察组152例。固定效应模型

Meta分析结果显示，TAF组与观察组母亲分娩前肌酐水平差异无统计学意义（ $SMD = -0.90$ ， $95\%CI: -3.22 \sim 1.42$ ， $P = 0.45$ ），见表2、图6。

2.3.2.5 尿 β_2 微球蛋白 2项研究^[18,21]报告了患者尿 β_2 微球蛋白变化情况，由于合并后异质性较大（ $\chi^2 = 11.83$ ， $P = 0.0006$ ， $I^2 = 92\%$ ），仅进行描述性分析。田文悦等^[18]研究显示TAF组治疗4周尿 β_2 微球蛋白 $[(0.19 \pm 0.01) \text{ mg/L}]$ 与基线 $[(0.18 \pm 0.03) \text{ mg/L}]$ 相比差异无统计学意义（ $t = -1.81$ ， $P = 0.08$ ）；TDF组治疗4周后，有14例（34.15%）出现尿 β_2 微球蛋白升高，换用TAF治疗；TDF治疗至分娩27例，尿 β_2 微球蛋白升高，与治疗4周相比差异有统计学意义 $[(0.18 \pm 0.02) \text{ mg/L}]$ 比 $[(1.64 \pm 1.99) \text{ mg/L}]$ ； $t = -3.79$ ， $P = 0.001$ 。Li等^[21]研究显示TAF组患者治疗至分娩，尿 β_2 微球蛋白未发生明显变化 $[(0.15 \pm 0.07) \text{ mg/L}]$ 比 $[(0.17 \pm 0.04) \text{ mg/L}]$ ； $P > 0.05$ ，TDF组患者治疗至分娩，尿 β_2 微球蛋白较基线升高，差异有统计学意义 $[(0.16 \pm 0.06) \text{ mg/L}]$ 比 $[(0.28 \pm 0.05) \text{ mg/L}]$ ， $P < 0.05$ 。

2.3.2.6 新生儿及婴幼儿28周龄时生长发育情况 4项研究^[19-22]报道了新生儿出生时体质量、身长、头围，其中3项研究^[19,20,22]对性别分层。Zeng等^[20]研究显示TAF组婴儿出生时和28周龄时的生长发育与TDF组

相似，与2015年调查结果^[23]比较，婴儿出生时和28周龄时女婴头围 $[(34.06 \pm 0.84) \text{ cm}]$ 、 $[(43.04 \pm 0.99) \text{ cm}]$ 和男婴头围 $[(34.79 \pm 0.82) \text{ cm}]$ 、 $[(44.68 \pm 1.09) \text{ cm}]$ 均高于2015年调查结果 $[(33.70 \pm 1.30) \text{ cm}]$ 、 $[(42.60 \pm 1.20) \text{ cm}]$ 、 $[(34.0 \pm 1.40) \text{ cm}]$ 、 $[(43.80 \pm 1.30) \text{ cm}]$ ，差异有统计学意义（ P 均 < 0.001 ）。Ding等^[19]研究显示TAF组出生时婴儿身长高于2015年调查结果 $[(50.30 \pm 1.98) \text{ cm}]$ 比 $[(49.8 \pm 1.6) \text{ cm}]$ ，女婴头围低于2015年调查结果 $[(33.27 \pm 1.02) \text{ cm}]$ 比 $[(33.7 \pm 1.3) \text{ cm}]$ ，28周龄时女孩体质量 $[(8.63 \pm 1.34) \text{ kg}]$ 比 $[(8.03 \pm 0.90) \text{ kg}]$ 、身长 $[(68.96 \pm 4.26) \text{ cm}]$ 比 $[(67.9 \pm 2.3) \text{ cm}]$ 、头围 $[(43.37 \pm 2.56) \text{ cm}]$ 比 $[(42.6 \pm 1.2) \text{ cm}]$ 均高于2015年调查结果，差异有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。Li等^[21]和Chen等^[22]研究显示所有婴儿出生时体质量、身高、头围均正常。

3 讨论

目前，TDF已被国内外指南推荐用于妊娠期间治疗HBV感染和预防HBV母婴传播的首选药物，因其长期治疗有潜在发生肾功能损伤及骨代谢异常风险^[24]，近年来，我国指南推荐如孕妇存在骨质疏松、肾功能损伤或导致肾功能损伤的高危因素，或消化道严重症状，可选用TAF预防HBV母婴传播^[2]。本研究系统评价了妊娠期妇女使用TAF预防HBV母婴传播的有效性和安全性，结果发现，在有效性上，TAF降低母亲HBV DNA水平，母婴阻断效果与TDF相似；在安全性上，TAF组母亲服药期间无严重不良事件发生，一般不良事件发生率低于对照组，未观察到新生儿先天畸形发生，对尿 β_2 微球蛋白的影响较TDF小。 β_2 微球蛋白是一种非糖基化多肽，在尿排泄中 β_2 微球蛋白增加是肾小管再吸收减少和肾小管结构损伤的标志^[13,14]。既往研究认为TDF在肾小管中蓄积增加，长期口服TDF可引起肾小管功能损伤^[25,26]；而TAF较TDF具有更好的血浆稳

表3 母亲不良事件发生率 [例 (%)]

不良事件	TAF组 (222例)	对照组 (151例)
恶心、呕吐、厌食、腹痛、便秘	55 (24.77)	48 (31.79)
头痛、头晕、失眠	12 (5.41)	10 (6.62)
疲劳	14 (6.31)	14 (9.27)
贫血	2 (0.90)	3 (1.99)
胆汁酸升高	1 (0.45)	1 (0.66)
肾功能不全	1 (0.45)	2 (1.32)
心悸	1 (0.45)	0 (0)
发热	1 (0.45)	0 (0)

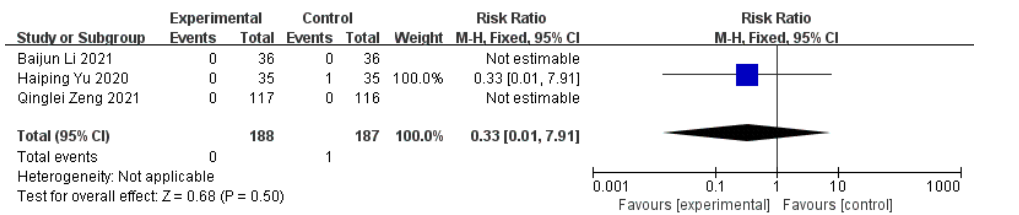


图5 新生儿先天畸形率的 Meta 分析

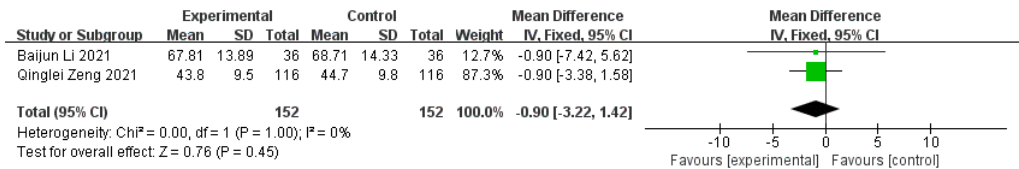


图6 母亲分娩前肌酐水平的 Meta 分析

定性和更强的肝脏靶向性,因此,治疗剂量的TAF(25 mg)血浆中浓度更低,不与肾脏有机阴离子转运蛋白相互作用,提高了TAF的肾脏安全性^[27]。Tarantal等^[28]分析了TAF和TDF治疗生育期女性乙型肝炎的有效性和安全性,结果显示二者效果相似,TAF对肾脏和骨骼影响更小。Chan等^[11]研究表明,在非妊娠期HBeAg阳性患者中,TAF组和TDF组患者病毒抑制率和不良事件发生率相似,但在治疗48周后,TAF对肾脏影响较TDF小。Agarwal等^[12]研究表明TAF与TDF的病毒抑制率相似,在第96周时,TAF对肾脏和骨的影响较TDF小。这些研究结果与本研究结果一致,提示在孕期使用TAF较TDF有更好的安全性,针对妊娠期乙型肝炎合并肾脏功能受损患者,如合并重度子痫前期、肾病综合征、狼疮性肾炎,可能考虑TAF比TDF更合适。

在动物研究中发现产前和产后长期大剂量使用替诺福韦[30 mg/(kg·d)]可能导致幼崽骨骼发育异常,但低剂量替诺福韦[10 mg/(kg·d)]治疗3年以上,未观察到对骨骼的不良影响^[29,30]。Zeng等^[20]研究表明TAF组婴儿出生时和28周龄时的生长发育与TDF组相似,高于2015年全国调查结果,提示产前使用TAF对婴儿骨骼发育影响不大。Ding等^[19]研究表明TAF组出生时女孩头围低于2015年全国调查均值,但未小于均值-2SD,28周龄时女孩头围均值已高于2015年全国调查均值。世界卫生组织一项随机对照试验检查了TDF用于预防HBV母婴传播对婴儿的安全性,结果显示在婴儿1岁时测定腰椎骨矿物质,TDF组与对照组间无统计学差异^[31]。Wen等^[32]研究表明通过血清骨代谢标志物和双能X线骨密度仪扫描评估,在妊娠晚期为防止HBV母婴传播而使胎儿暴露于TDF的儿童,其6~7岁的长期生长发育、肾功能和骨骼发育与未暴露儿童相当。而TAF与TDF相比有更好的肝脏靶向性和血浆稳定性,在更低的剂量(25 mg/d)就能与TDF(300 mg/d)达到相同治疗效果,肝脏靶向性增加了替诺福韦的细胞内水平,进一步减少了循环中替诺福韦暴露。提示孕期使用TAF治疗可能对胎儿生长发育影响不大,但尚需更多高质量研究证实。

母乳喂养对儿童和母亲是有益的,而在哺乳期使用的安全性是药物在孕期使用的另一个考虑因素。在一项对使用TDF(300 mg/d)的HIV感染母亲的研究中,母乳中替诺福韦浓度的中位数在产后1个月为5.0 μg/L,在产后12个月为2.5 μg/L^[33]。另一项研究表明,分娩后101 d和143 d的乳汁中替诺福韦最大浓度中位数为6.0 μg/L^[34]。相比之下,每天服用300 mg TDF的母亲妊娠期间血浆中替诺福韦最大浓度范围为245~280 μg/L^[35],由此可见,母乳喂养的婴儿从母乳中药物暴露比胎儿时期母

血中药物暴露低。这些来自HIV感染母亲的数据也可外推到HBV感染母亲。由于接受TDF治疗的母亲母乳喂养的婴儿对替诺福韦的暴露量极少,接受TDF治疗的母亲可母乳喂养。Li等^[36]研究报告了TAF和TDF在脐带血和乳汁中的药物浓度,TAF组所有脐带血和母乳中替诺福韦浓度均低于检测下限(0.5 μg/L),TDF组脐带血和母乳中替诺福韦浓度中位数分别为4.98 μg/L(IQR 0.73~7.24)和12.83 μg/L(IQR 7.46~29.46)。Li等^[20]研究表明,TAF在脐带血和乳汁中均未监测到(<1.00 μg/L),TDF在脐带血中的药物浓度为(2.98 ± 1.44) μg/L,在乳汁中的药物浓度为(19.16 ± 15.26) μg/L,提示在妊娠期和哺乳期TAF可能比TDF更安全。

本研究的局限性:①由于TAF上市较晚,在孕期使用的原始研究少,因此纳入研究较少;②受语言限制,仅纳入中英文文献,可能存在语言偏倚;③纳入研究的质量差异较大,且纳入了队列研究和病例系列研究,可能存在一定偏倚;④分系统讨论不良事件发生率可能存在较高的临床异质性,但涉及单种不良反应的研究数量较少,难以进行深入分析。

综上,当前有限证据表明,TAF用于预防HBV母婴传播疗效与TDF相似,对肾功能影响较TDF小,提示针对HBV感染合并肾功能受损的孕妇,TAF可能比TDF更合适。受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚需进一步开展更多高质量、大样本的RCT予以验证。

参考文献

- [1] WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021[EB/OL]. (2016-05-17)[2022-06-22]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.
- [2] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021年)[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(3):527-531.
- [3] CUI F, WOODRING J, CHAN P, et al. Considerations of antiviral treatment to interrupt mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China[J]. Int J Epidemiol,2018,47(5):1529-1537.
- [4] LIU J, YAO N, CHEN T, et al. Prevalence of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis[C]. Amsterdam: Elsevier Science BV,2019.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(5):291-299.
- [6] 中华医学会感染病学分会, GRADE中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)[J]. 中华传染病杂志,2019,37(7):388-396.
- [7] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(4):5-27.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2017,67(2):370-398.
- [9] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD

- 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*,2018,67(4):1560-1599.
- [10] KUMAR M, ABBAS Z, AZAMI M, et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy[J]. *Hepatol Int*,2022,16(2):211-253.
- [11] CHAN H L, FUNG S, SETO W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(3):185-195.
- [12] AGARWAL K, BRUNETTO M, SETO W K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2018,68(4):672-681.
- [13] 赵庆英, 杨瑞虹. 富马酸丙酚替诺福韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效与安全性比较[J]. *系统医学*,2021,6(11):39-41.
- [14] HIGGINS J, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the cochrane collaboration[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Exp Pathol Pharmacol*,2008,5(2):S38.
- [15] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*,2010,25(9):603-605.
- [16] 周英凤, 顾莺, 胡雁, 等. JBI循证卫生保健中心关于不同类型研究的质量评价工具--病例报告及病例系列的质量评价[J]. *护士进修杂志*,2018,33(4):310-312.
- [17] 余海平, 严红旗. 丙酚替诺福韦联合乙肝免疫球蛋白对阻断乙肝病毒高载量孕妇母婴传播的效果观察[J]. *药品评价*,2020,17(19):47-49,62.
- [18] 田文悦, 盛秋菊, 张翀, 等. 乙型肝炎病毒感染免疫耐受期孕妇应用富马酸丙酚替诺福韦的疗效和安全性研究[J]. *中国实用内科杂志*,2020,40(6):466-470.
- [19] DING Y, CAO L, ZHU L, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2020,52(8):1377-1386.
- [20] ZENG Q L, YU Z J, JI F, et al. Tenofovir alafenamide to prevent perinatal hepatitis B transmission: a multicenter, prospective, observational study[J]. *Clin Infect Dis*,2021,73(9):e3324-e3332.
- [21] LI B, LIU Z, LIU X, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load[J]. *Hepatol Inter*,2021,15(5):1103-1108.
- [22] CHEN R, ZOU J, LONG L, et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide fumarate in early-middle pregnancy for mothers with chronic hepatitis B[J]. *Front Medicine (Lausanne)*,2021,8:796901.
- [23] 首都儿科研究所, 九市儿童体格发育调查协作组. 2015年中国九市七岁以下儿童体格发育调查[J]. *中华儿科杂志*,2018,56(3):192-199.
- [24] MARCELLIN P, GANE E J, FLISIAK R, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials[J]. *Hepatology*,2014,60(1):313A-314A.
- [25] FUNG S, HANN H W L, ELKHASHAB M, et al. Long term efficacy and safety of Tenofovir (Tdf) in chronic hepatitis B patients (CHB) with documented lamivudine resistance: 5 year results from a randomized, controlled trial[J]. *Hepatology*,2015,62:1184A-1185A.
- [26] PETERSEN J, HEYNE R, MAUSS S, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis b: a 3-year prospective field practice study in Germany[J]. *Dig Dis Sci*,2016,61(10):3061-3071.
- [27] PAN C Q, CHANG T T, BAE S H, et al. Antiviral kinetics of tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate over 24 weeks in women of childbearing potential with chronic HBV[J]. *PLoS One*,2021,16(5):e0251552.
- [28] TARANTAL A F, MARTHAS M L, SHAW J P, et al. Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy) propyl] adenine (MPMA) to gravid and infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*): safety and efficacy studies[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*,1999,20(4):323-333.
- [29] CASTILLO A B, TARANTAL A F, WATNIK M R, et al. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)[J]. *J Orthop Res*,2002,20(6):1185-1189.
- [30] VAN ROMPAY K K, DURAND-GASELIN L, BRIGNOLO L L, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2008,52(9):3144-3160.
- [31] World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy[M]. Geneva: World Health Organization:2020.
- [32] WEN W H, CHEN H L, SHIH T T, et al. Long-term growth and bone development in children of HBV-infected mothers with and without fetal exposure to tenofovir disoproxil fumarate[J]. *Hepatol*,2020,72(6):1082-1087.
- [33] PALOMBI L, PIRILLO M F, MARCHEI E, et al. Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the option B-plus approach in Malawi[J]. *J Antimicrob Chemother*,2016,71(4):1027-1030.
- [34] WAITT C, OLGUNJU A, NAKALEMA S, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs[J]. *J Antimicrob Chemother*,2018,73(4):1013-1019.
- [35] BEST B M, BURCHETT S, LI H, et al. Pharmacokinetics of tenofovir during pregnancy and postpartum[J]. *HIV Med*,2015,16(8):502-511.
- [36] LI B J, GU Y, WANG Y, et al. Tenofovir (TFV) or tenofovir alafenamide (TAF) concentration in breast milk and infants' cord blood, with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or TAF treatment in pregnancy[J]. *Hepatol Int*,2020,14(1):S78.

收稿日期: 2022-07-20

苏红艳, 王慧铃, 战军, 等. 富马酸丙酚替诺福韦用于预防乙型肝炎病毒母婴传播有效性和安全性的系统评价[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024,16(1): 22-28.