

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

范玲燕 姜秀浓 万 炯 叶菁菁 周文红

摘 要 **目的** 观察妊娠晚期应用替比夫定对乙型肝炎(以下简称肝炎)病毒(HBV)母婴传播的阻断作用和对孕妇、婴儿的安全性分析。**方法** 选择 HBsAg 和 HBeAg 阳性,HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml 的孕妇 118 例,分为替比夫定组 58 例,对照组 60 例。替比夫定组自孕 28 周开始口服替比夫定 600mg,1 次/天,产后维持治疗 6 个月以上;对照组不服用替比夫定。比较两组受试者在孕 28 周、分娩时和产后 6 个月时血清 HBV DNA 水平;两组婴儿在出生后即刻肌内注射乙肝免疫球蛋白 200IU;在出生即刻、1 月龄和 6 月龄时肌内注射乙型肝炎疫苗各 10 μ g。检测出生时、1 月龄、7 月龄时血清 HBsAg 及 HBV DNA 阳性率,以及 7 月龄时抗-HBs 的水平。观察替比夫定组孕妇服药后的不良反应,新生儿的发育指标。**结果** 血清 HBV DNA 水平孕 28 周时,替比夫定组与对照组比较,差异无统计学意义;分娩即刻替比夫定组 $(5.63 \pm 9.5) \times 10^3$ copies/ml 较对照组 $(2.60 \pm 3.50) \times 10^7$ copies/ml 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);产后 6 个月时替比夫定组 $(0.56 \pm 1.94) \times 10^6$ copies/ml 与对照组 $(2.28 \pm 2.26) \times 10^7$ copies/ml 比较,差异有统计学意义。替比夫定组和对照组孕妇所生婴儿 7 月龄时母婴传播率分别为 0 和 10%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。替比夫定组孕妇服药期间未发现明显不良反应;两组新生儿发育指标比较,差异无统计学意义,均未出现发育不良。**结论** 替比夫定片可以有效地阻断 HBV 母婴传播,且安全性高,不影响婴儿生长发育。

关键词 替比夫定 乙型肝炎病毒 妊娠 宫内感染

Efficacy and Safety of Telbivudine in the Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus. Fan Lingyan, Jiang Xiunong, Wan Jiong, Ye Jingjing, Zhou Wenhong. Department of Liver, Ningbo No. 2 Hospital, Zhejiang 315000, China

Abstract **Objective** To evaluate the preventing effect of telbivudine on mother-to-infant HBV transmission and its safety on the pregnant women and the infants by oral administration of telbivudine from the third trimester of pregnancy. **Methods** Totally 118 pregnant women with positive HBsAg and HBeAg, and HBV DNA levels $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml were divided into two groups randomly. For the telbivudine treated group (58 cases), telbivudine with dose of 600mg were oral administrated one time per day from the 28th weeks of pregnancy to more than 6 months after childbirth. However, no telbivudine were administrated for the control group (60 cases). The serum HBV DNA levels in both groups were measured in the time of the 28th week of pregnancy, childbirth and the 6th month after childbirth, respectively. All of the infants in two groups were administrated with HBIG (200IU) with intramuscular injection (IM) after birth immediately. Moreover, Hepatitis B vaccine (10 μ g) was injected into these infants in both groups in the different times, namely, the birth, 1 month and 6 months after birth. Accordingly, the serum HBsAg and HBV DNA levels in all of infants were measured at the birth, 1 month and 7 months, respectively. The anti-HBs levels in the 7-month-old infants were measured as well. The adverse reactions of pregnant women and the development of infants in the treated group were also evaluated. **Results** At the 28th weeks of pregnancy, HBV DNA levels in serum of pregnant women did not display significant difference between the treated group and control group. However, the level of serum HBV DNA in the treated group $(5.63 \pm 9.5) \times 10^3$ copies/ml was decreased significantly compared to that in the control group $(2.60 \pm 3.50) \times 10^7$ copies/ml at the time of childbirth immediately and it displayed significant difference between two groups ($P < 0.05$). Similarly, at 6 months after childbirth, the data also showed significant difference [the treated group: $(0.56 \pm 1.94) \times 10^6$ copies/ml; the control group: $(2.28 \pm 2.26) \times 10^7$ copies/ml]. Additionally, the rates of mother-to-infant HBV transmission for 7-month-old infants in the treated group and control group were 0 and 10%, respectively, which also displayed significant difference ($P < 0.05$). At last, for pregnancy women, there were no obviously adverse reactions during administration of telbivudine; for the infants, the values of development did not display significant difference and no abnormal development happened in both groups.

基金项目:宁波市科技局专项基金资助项目(2010C50034)

作者单位:315000 浙江省宁波市第二医院肝病科

通讯作者:姜秀浓,电子信箱:jxiunong@163.com

Conclusion Telbivudine appears to be effective and safe in preventing HBV mother – to – infant transmission and has no influence on infant development.

Key words Telbivudine; Hepatitis B virus; Pregnancy; Intrauterine infection

在全世界乙型肝炎(以下简称乙肝)病毒携带者中,高达20%为育龄妇女,如果没有免疫预防,HBeAg阳性的母亲所生的婴儿高达90%可能感染乙型肝炎病毒^[1]。目前产妇的筛查和婴儿主、被动联合免疫已大大减少了乙肝病毒的感染率。但是,即使使用适当的预防:乙肝免疫球蛋白(HBIG)和乙肝疫苗接种,垂直传播的重大风险仍然存在,特别是在母亲为高病毒载量和HBeAg阳性状态,高病毒载量的母亲传播乙型肝炎病毒的风险高达28%^[2]。乙型肝炎病毒DNA水平大于 10^7 copies/ml,是乙肝病毒传播的重要危险因素,故降低母亲HBV DNA载量对于阻断乙肝病毒母婴传播具有很重要的作用。替比夫定片是现有核苷(酸)类似物中唯一的妊娠B级药物,具有很好的安全性和强效抗病毒作用,本研究旨在通过对妊娠晚期孕妇应用替比夫定治疗,观察其阻断HBV宫内感染的作用和对孕妇及婴儿的安全性。

资料与方法

1. 资料:选择2010年4月~2011年10月在宁波市第二医院就诊,HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性且HBV DNA定量 $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml的孕妇118例。入组对象均为孕28周前产前检查提示胎儿发育正常,甲、丙、丁、戊型肝炎病毒均阴性,人类免疫缺陷病毒(HIV)和快速血清反应素环状卡片试验(RPR)阴性,以及弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒抗体均阴性,肝病自身抗体均阴性,无先兆流产史、无原发性高血压、糖尿病、肾病等病史,孕期无血压增高、血糖增高病史。根据2010年慢性乙型肝炎防治指南中的诊断标准,均为慢性HBV携带者,但未接受过抗病毒治疗。经笔者医院伦理委员会批准,在充分告知风险,权衡利弊,并签署知情同意书后,自愿接受替比夫定抗病毒治疗的58例孕妇作为替比夫定组;另60例孕妇不愿接受替比夫定治疗,但愿意接受随访,作为对照组。

2. 方法:替比夫定组孕妇于孕28周开始口服替比夫定600mg,1次/天,产后维持治疗6个月以上(其中有9例产妇分娩后1个月自行停药)。对照组孕妇不服用替比夫定,定期随访观察。服用替比夫定组在服药后每个月检查肝功能、肌酸激酶、HBV DNA定量;初始时每个月检测,待HBV DNA定量低于检测限后,每隔3个月检测1次。对照组每个月检查肝功能、HBV DNA定量至分娩时,分娩后每3个月检测肝功能、HBV DNA定量。两组孕妇所生婴儿在出生时即刻肌内注射HBIG 200IU/次,在出生即刻、1月龄和6月龄时分别肌内注射乙型肝炎疫苗10微克/次。

3. 观察指标:观察孕妇替比夫定组孕妇有无合并症及服

用替比夫定的反应,监测肌酸激酶水平。监测两组孕妇的肝功能变化,分别对照在孕28周、分娩即刻时肝功能水平;监测两组孕妇HBV DNA水平,分别对照孕28周、分娩即刻时和产后6个月血清HBV DNA水平。观察婴儿Apgar评分、新生儿发育指标、新生儿畸形率及婴儿生长发育情况等,检测出生时、1月龄、7月龄时血清HBsAg及HBV DNA阳性率,以及7月龄时抗-HBs的水平。

4. 统计学方法:采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料用率表示,组间比较应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线情况:替比夫定组58例,对照组60例,均为第1胎;替比夫定组孕妇平均年龄 27.8 ± 3.0 岁,对照组平均年龄 29.0 ± 2.9 岁,两组比较,差异无统计学意义($t = -1.403, P > 0.05$)。替比夫定组分娩时胎龄平均为: 39^{+2} 周,对照组分娩时平均胎龄:39周,两组比较,差异无统计学意义($t = 0.563, P > 0.05$)。替比夫定组6例剖宫产,其余顺产,对照组7例剖宫产,其余顺产。

2. 孕妇肝功能水平:用药前,替比夫定组孕妇ALT水平为 32.9 ± 6.8 U/L,对照组孕妇ALT水平为 32.7 ± 5.3 U/L,两组比较,差异无统计学意义($t = 0.081, P > 0.05$);临产前,替比夫定组孕妇ALT水平为 25.8 ± 5.0 U/L;对照组孕妇ALT水平为: 60.1 ± 16.3 U/L,两组比较,差异有统计学意义($t = -9.976, P < 0.05$)。

3. 孕妇HBV DNA定量水平:用药前,替比夫定组孕妇血清HBV DNA水平为 $(4.20 \pm 5.20) \times 10^7$ copies/ml,与对照组孕妇血清HBV DNA水平为 $(3.06 \pm 3.57) \times 10^7$ copies/ml,两组比较,差异无统计学意义($t = 0.890, P > 0.05$)。分娩即刻取血检测结果显示,替比夫定组有30例孕妇外周血清HBV DNA $< 1 \times 10^3$ copies/ml,平均为 $(5.63 \pm 9.5) \times 10^3$ copies/ml,对照组孕妇血清HBV DNA水平为 $(2.60 \pm 3.50) \times 10^7$ copies/ml,替比夫定组比对照组明显降低,两组比较,差异有统计学意义($t = -3.723, P = 0.001$)。产后6个月时检测结果显示,替比夫定组受试者HBV DNA水平 $(0.56 \pm 1.94) \times 10^6$ copies/ml与对照组 $(2.28 \pm 2.26) \times 10^7$ copies/ml,两组比较,差异有统计学意义($t = -4.978, P < 0.05$)(表1)。

表 1 两组孕妇 HBV DNA 水平 (copies/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	用药前	分娩即刻	产后 6 个月
替比夫定组	58	$(4.20 \pm 5.20) \times 10^7$	$(5.63 \pm 9.5) \times 10^3^*$	$(0.56 \pm 1.94) \times 10^6^*$
对照组	60	$(3.06 \pm 3.57) \times 10^7$	$(2.60 \pm 3.50) \times 10^7$	$(2.28 \pm 2.26) \times 10^7$

与对照组比较, * $P < 0.05$

4. 婴儿 HBV 感染情况: 替比夫定组 58 例新生儿出生时, 所有新生儿 HBV DNA 定量均阴性, 其中 5 例新生儿 HBsAg 阳性; 对照组 60 例新生儿中有 9 例出生时 HBsAg 阳性, 其中 6 例 HBV DNA 定量同时阳性。1 月龄时替比夫定组有 1 例新生儿 HBsAg 阳性, 余均阴性; 对照组仍有 8 例新生儿 HBsAg 阳性, 其中 6 例 HBV DNA 定量同时阳性。随访至 7 月龄, 替比夫定组 58 例婴儿 HBsAg、HBV DNA 定量检测均为阴性, HBV 宫内感染率为 0; 对照组 60 例婴儿中 6 例 HBsAg 为阳性, 且 HBV DNA 定量均 $> 1.0 \times 10^3$ copies/ml, HBV 宫内感染率为 10%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.111, P < 0.05$)。7 月龄时替比夫定组婴儿抗一 HBs 检测阳性率为 100% (58/58), 明显高于对照组 86.70% (52/60), 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.296, P < 0.01$)。

5. 两组孕妇及新生儿的安全性: (1) 两组孕妇的安全性: 替比夫定组孕妇在服用替比夫定片期间均未出现恶心、呕吐、腹痛、皮疹、肾功能损害等不良反应,

监测肌酸激酶, 均未见明显升高。替比夫定组中有 2 例出现胎膜早破, 2 例出现妊娠期高血压疾病, 1 例出现胎儿宫内窘迫, 1 例出现羊水偏少, 共 6 例行剖宫产术, 不良妊娠发生率为 10.3%; 对照组中有 2 例出现胎膜早破, 2 例出现胎儿宫内窘迫, 2 例出现先兆早产, 1 例出现妊娠期高血压疾病, 共 7 例行剖宫产术, 不良妊娠发生率为 11.7%; 两组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.053, P > 0.05$)。替比夫定组中有 9 例分娩后 1 个月自行停药, 停药后出现 HBV DNA 定量反跳, 但均未发生严重肝功能损害。(2) 两组新生儿的安全性: 替比夫定组中有 2 例新生儿早产, 胎龄 $36^{-2} \sim 36^{+4}$ 周; 对照组中 2 例新生儿早产, 胎龄 $36^{-1} \sim 36^{+3}$ 周, 两组新生儿早产率比较, 差异无统计学意义。两组均无新生儿发生先天畸形。两组新生儿身长、头围、体质量、Apgar 评分比较, 差异无统计学意义 (表 2)。随访至 7 月龄, 替比夫定组婴儿在随访过程中未发现畸形或先天性缺陷, 其生长发育良好, 与同龄婴儿相似。

表 2 替比夫定组与对照组新生儿一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	身长 (cm)	头围 (cm)	体质量 (g)	Apgar 评分
替比夫定组	58	$50.5 \pm 1.3^{**}$	$34 \pm 1.1^*$	$3430.9 \pm 318.2^*$	$9.96 \pm 0.24^*$
对照组	60	50.4 ± 1.2	33.8 ± 1.0	3540.7 ± 337.7	9.97 ± 0.21

与对照组比较, * $P > 0.05$

讨 论

慢性乙型肝炎患者的治疗一直是世界难题, 而乙型肝炎病毒传播最主要的方式是母婴传播, 在婴儿期感染乙肝病毒, 往往导致慢性疾病, 治疗困难, 对于围生期或垂直传播的预防, 是减少乙型肝炎病毒传播的关键; 在亚太地区, 尽管使用乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗, 高病毒血症的母亲所生的婴儿仍有高达 10% ~ 30% 的乙肝病毒感染率^[3]。Wiseman 等^[4]研究了 298 例 HBV 感染的妇女, 她们的婴儿均接受了乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗接种, 在 9 个月大时进行乙型肝炎病毒检测时发现, 母亲乙型肝炎病毒 DNA 水平大于 10^8 copies/ml 的所生婴儿乙肝感染率高达 8.5%。乙型肝炎疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白已使

母婴产时和产后的乙肝感染率显著下降, 但乙型肝炎病毒宫内感染仍是难点。

替比夫定 (β -L-2-脱氧胸腺嘧啶苷) 是一类新型的用于治疗慢性乙型肝炎的左旋核苷 (酸) 类似物, 具有特异性强效抑制 HBV 的作用。它是目前上市的核苷 (酸) 类似物中唯一被美国 FDA 定为妊娠 B 级药物, 临床前研究中无致畸性, 且显示其对胚胎和胎仔发育无不良作用。它对 HBV DNA 的聚合酶具有特异性抑制作用, 而对人类 DNA 聚合酶或其他人类病毒的活性没有影响。毒理学研究表明其无致癌性、无致畸性、无致突变性, 亦无线粒体毒性^[5]。对于慢性乙型肝炎患者在妊娠晚期服用替比夫定抗病毒治疗具有双重目的: ①改善孕妇肝功能异常情况,

大大增强孕妇对妊娠及分娩耐受能力,降低母婴相关并发症;②降低孕妇分娩前血清 HBV DNA 载量,减少 HBV 宫内感染的发生。

有研究显示,慢性 HBV 感染与妊娠糖尿病、产前出血、先兆早产、胎儿低 Apgar 评分相关^[6,7]。妊娠期母体发生一系列生理变化,母体产生大量的性激素需要在肝脏内代谢和灭活,胎儿的代谢和解毒作用也要依靠母体肝脏来完成;分娩时的大量出血及劳累等因素均可加重肝脏负担,乙肝病毒活跃,破坏机体免疫耐受,引起部分孕妇肝功能异常^[8],而肝功能异常可能导致流产、早产、死胎、胎儿发育不良、产后大出血等严重后果,同时也增加产褥期并发症^[9]。替比夫定组中治疗前肝功能正常者,一直持续正常直至分娩;而对照组 HBV 携带者中有 4 例于分娩前 ALT 发生轻度异常。说明替比夫定治疗能降低 HBV DNA 载量,减少乙肝病毒活跃引起的肝功能异常,较好地稳定肝功能,减少妊娠后期及分娩时严重肝功能异常的发生。

本研究选用替比夫定片于妊娠晚期(28 周)对高病毒载量的孕妇开始治疗,以更大程度地减少 HBV 母婴传播率。与拉米夫定相比,替比夫定具有更强的病毒抑制作用、更低的原始治疗不应答率^[10]。孕晚期治疗可达到满意的效果,经替比夫定治疗后,孕妇 HBV DNA 定量均有不同程度的下降,随访至婴儿 7 月龄,替比夫定组婴儿无一例发生 HBV 宫内感染,较对照组 10% 的母婴传播率明显降低。所有孕妇在服用替比夫定时未出现任何明显的不良反应,所生婴儿身长、头围、体质量、Apgar 评分与对照组比较,无统计学差异,生长发育良好,与同龄婴儿相似。由上可知,孕晚期服用替比夫定片抗病毒治疗,可有效降低

HBV 宫内感染率,更大程度地减少 HBV 母婴传播率,且服用替比夫定片对孕妇及新生儿均未出现不良反应,安全性良好。

参考文献

- 1 Lok ASF. Chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2002,346(22):1682-1683
- 2 van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, *et al.* Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. Journal of Viral Hepatitis,2003,10(4):294-297
- 3 Han GR, Cao MK, Zhao W, *et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2011,55(6):1215-1221
- 4 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
- 5 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
- 6 Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol Res,2010,40(1):31-48
- 7 Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study[J]. J Hepatol,2005,43(5):771-775
- 8 韩国荣,江红秀,王根等. 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
- 9 张丽菊,王玲. 替比夫定对妊娠后期乙型肝炎病毒宫内感染的阻断作用[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17(8):561-563
- 10 Lai CL, Gane E, Liaw YF, *et al.* Telbivudine Versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2007,357(25):2576-2588

(收稿日期:2013-02-03)

(修回日期:2013-04-07)

不同浓度降钙素基因相关肽对大鼠成骨细胞 OPG mRNA 表达的影响

肖 啸 胡 冰

摘 要 目的 观察不同浓度降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)对大鼠成骨细胞 OPG mRNA 的表达影响。**方法** 采用新生大鼠颅盖骨组织块培养成骨细胞,加入不同浓度 CGRP 干预体外培养成骨细胞,观察成骨细胞增殖和 ALP 活性,检测 OPG mRNA 及 RANKL mRNA 的表达水平。**结果** CGRP 在浓度为 1×10^{-8} mol/L 时对成骨细胞增殖的促进作用

作者单位:430065 武汉科技大学医学院(肖啸);430064 武汉科技大学附属天佑医院(胡冰)

通讯作者:胡冰,电子信箱:hubinghuda@163.com