

不同孕期拉米夫定阻断HBV母婴传播的效果观察

周冬生,林秋香,蒋就喜

(桂林医学院附属医院感染性疾病科,广西 桂林 541001)

【摘要】 目的 观察不同孕期拉米夫定(LAM)阻断乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播的效果,寻求服用LAM阻断HBV母婴传播的最佳时机。方法 血清HBsAg阳性及HBVDNA $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml孕妇208例,在知情同意的原则下分为三组,Ⅰ组孕妇未做特殊处理,Ⅱ组和Ⅲ组孕妇分别于妊娠20周、28周开始服用拉米夫定,100 mg/d,定时服用药物并持续至分娩后。新生儿出生后均予主、被动联合免疫。观察婴儿12个月龄时HBV感染情况。结果 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组婴儿HBV慢性感染率分别为21.05% (20/95)、0 (0/49)、7.81% (5/64),Ⅰ组与Ⅱ、Ⅲ组间的差异有统计学意义(χ^2 分别为11.98、5.06, P 为0.001、0.024),且Ⅱ组与Ⅲ组间的差异有统计学意义($\chi^2=4.01$, $P=0.045$)。结论 LAM能够减少HBV母婴传播的风险,妊娠20周的干预效果比妊娠28周好。

【关键词】 乙型肝炎病毒;拉米夫定;疾病传播

【中图分类号】 R512.6² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3155-03

Effect of Lamivudine blocking mother-to-child transmission of HBV in different pregnancy stages. ZHOU Dong-sheng, LIN Qu-xiang, JIANG Jiu-xi. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the effects of Lamivudine (LAM) blocking the transmission of hepatitis B virus (HBV) by mother-to-child in different pregnancy, and to explore the best time for LAM blocking HBV transmission by mother-to-child. **Methods** Two hundred and eight pregnant women with positive serum HBsAg and HBV DNA $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml, under the principle of informed consent, were selected and divided into three groups. Group I received no special treatment, while group II and group III applied LAM at 20 weeks and 28 weeks of pregnancy, 100 mg/d, regular medication until delivery. After birth, all the neonates were given active and passive immunization. Then the situation of HBV infection in the baby with age of 12 months was surveyed. **Results** The rate of HBV chronic infection in the neonates in the three groups were 21.05% (20/95), 0 (0/49), 7.81% (5/64), with statistically significant difference between group I and group II ($\chi^2=11.98$, $P=0.001$), group I and group III ($\chi^2=5.06$, $P=0.024$), group II and group III ($\chi^2=4.01$, $P=0.045$). **Conclusion** LAM can reduce the risk of mother-to-child transmission of HBV, and the intervention effect at 20 weeks of pregnancy is better than that at 28 weeks.

【Key words】 Hepatitis B virus; Lamivudine; Disease transmission

我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染大国,感染率约为10%^[1],HBV宫内及产时传播是免疫失败的主要原因。虽然联合免疫大大降低了新生儿HBV感染率,但并不能完全阻断HBV母婴传播,尤其是HBV载量高的孕妇。近10年拉米夫定(LAM)已用于阻断HBV母婴传播,并取得良好的效果及较好的安全性,但何时开始干预更安全有效,目前仍未有明确的建议^[2]。本研究从妊娠20周及28周开始应用LAM来干预HBV宫内传播,并对婴儿随访1年,观察HBV母婴传播的阻断效果及安全性,旨在寻求服用LAM阻断HBV母婴传播的最佳时机。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取2009年2月至2012年2月在桂林医学院附属医院妇产科和感染性疾病科就诊的孕妇及其新生儿208例。

1.1.1 纳入标准 凡孕期HBsAg阳性,且持续时间大于6个月,HBV DNA $\geq 10^6$ copies/ml的慢性HBV感染孕妇及其新生儿,有良好的依从性。其新生儿常规实施主、被动免疫者。

1.1.2 排除标准 ①甲、丙、丁、戊型肝炎及人类免疫缺陷病毒感染;②合并严重循环、呼吸、泌尿、神经系统疾病,合并严重消化道疾病影响药物吸收者;

③既往使用过核苷(酸)类似物;④孕期曾使用其他药物:如其他抗病毒药物、免疫调节剂、细胞毒性药物或糖皮质激素类药物者;⑤孕早期有先兆流产、保胎等病史;⑥三维B型超声检查发现胎儿畸形者;⑦丈夫HBV感染。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 向符合入选标准的208例孕妇详细告知拉米夫定抗病毒治疗阻断宫内感染的相关事项,根据其意愿分组,其中I组95例(空白对照组),II组49例(孕20周干预组),III组64例(孕28周干预组)。

1.2.2 用药方法 I组孕妇未做特殊处理,II、III组孕妇分别于妊娠20周、28周开始服用拉米夫定(苏州葛兰素史克有限公司生产,生产批号:国药准字H20030581,剂型:片剂,0.1g),100mg/d,定时服用药物并持续至分娩后。所有新生儿出生即刻及出生后12h内肌肉注射婴儿出生后立即注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG,华兰生物工程股份有限公司生产)100IU,出生后14d加强注射HBIG100IU;乙肝疫苗5 μ g(深圳市康泰生物制剂有限公司生产),于出生时、出生后1个月以及出生后6个月分别各注射一次。

1.3 测量指标 孕妇于治疗前及分娩前采集静脉血,检测肝功能、HBV血清标志物、HBV DNA定量。所有新生儿于出生即刻和1岁时采集静脉血,检测HBV血清标志物、HBV DNA定量。肝功能采用日立全自动生化分析仪7600型测定;HBsAg用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法检测(诊断试剂为上海科华工程股份有限公司生产,测定仪器为瑞士哈米尔顿辉煌之星全自动酶联免疫分析仪);用荧光定量PCR法

检测HBV DNA定量(HBV-DNA试剂盒为广州中山大学达安基因诊断中心提供,检测仪器为ABI公司产PE-5700荧光定量扩增仪、Backman公司产Backman高速冷冻离心机)。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0软件进行统计分析,三组间同时比较LSD-*t*检验,计量资料两样本均数的比较采用*t*检验,计数资料样本率的比较采用 χ^2 检验,非正态分布资料用非参数秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 208例孕妇均选择人工喂养,无一例选择母乳喂养(母乳喂养可能增加感染的风险,实验前已嘱产妇进行人工喂养),孕妇的年龄、孕产次、治疗前肝功能异常情况、HBV DNA定量及分娩方式的三组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 对肝功能的影响 II组用药前肝功能异常8例,III组9例,分娩前全部恢复正常,肝功能复常率为100%。I组用药前肝功能异常11例,使用常规保肝降酶药物治疗,分娩前检测3例肝功能轻度异常(ALT、AST均 < 120 U/L)。

2.3 各组阻断HBV母婴传播的疗效 12个月检测结果表明I组婴儿HBV感染率与II、III组的差异有统计学意义(χ^2 分别为11.98、5.06, P 为0.001、0.024),且II、III组间的差异有统计学意义($\chi^2=4.01$, $P=0.045$),提示LAM能够减少HBV母婴传播的风险,妊娠20周的干预效果比妊娠28周好,见表2。

2.4 安全性 三组孕妇均未发生妊娠并发症,所生婴儿均随访1年,生长发育差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 孕妇一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕产次	治疗前ALT [U/L (Q)]	治疗前HBVDNA (\log^{-1})	分娩方式(顺产/剖宫产)
I组	95	29.16 \pm 6.09	1.72 \pm 0.38	30.25~103.25	7.67 \pm 0.69	45/50
II组	49	27.43 \pm 6.72	1.52 \pm 0.67	28.25~111.25	7.52 \pm 0.63	26/23
III组	64	28.07 \pm 5.26	1.64 \pm 0.51	26.25~108.25	7.43 \pm 0.72	34/30
<i>t</i> / χ^2 值		1.50	2.59	2.41	2.62	0.68
<i>P</i> 值		0.23	0.08	0.12	0.07	0.71

注:(Q)是四分位数,因ALT为非正态分布资料,离散度大,用四分位数表示。

表2 各组婴儿感染HBV情况比较(例)

组别	例数	出生时		12个月龄时		HBV慢性感染率(%)
		HBsAg (+)	HBVDNA (+)	HBsAg (+)	HBVDNA (+)	
I组	95	33	24	28	21	21.05 (20/95)
II组	49	3	0	0	0	0.00 (0/49)
III组	64	9	6	5	3	7.81 (5/64)

3 讨论

对高危新生儿采用HBIG与乙肝疫苗联合免疫已普遍被临床接受,但乙肝疫苗和HBIG仅能有效控制母婴传播水平传播及产中、产后的传播,不能阻断HBV宫内感染^[3]。宫内感染主要与孕母病毒载量密切相关,当孕妇HBV DNA $>10^8$ copies/ml时,宫内感染率 $>80\%$,即使是乙型肝炎疫苗和高效价乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)联用,免疫失败率也达43%,而当HBV DNA $<10^4$ copies/ml时,宫内感染低至6%以下^[4]。闫永平等^[5]研究结果显示,孕早、中、晚期均有宫内感染的发生,Xu等^[6]发现宫内感染最早发生在孕19周左右。如果能有效抑制HBV复制,将提高阻断母婴传播的成功率^[7]。

由于胎儿发育期间存在诱发畸形的敏感期,一般发生在妊娠前3个月,至孕15~16周时各重要脏器基本发育完成,至20周生长趋于平稳,故本研究治疗时间选择妊娠中期第20周开始。LAM的疗效与时间成正比,但随用药时间延长耐药风险增高,耐药最早可在3个月内发生,且耐药还可能导致妊娠暴发性肝炎。理想的用药时间是:既能最有效地阻断HBV母婴传播,而又在耐药风险最低的时间内。为此本研究选择孕28周作为对照,寻求服用LAM阻断HBV母婴传播的最佳时机。

拉米夫定(LAM)是一种胞嘧啶核苷类似物,在体内以三磷酸化形式通过竞争性抑制HBV DNA聚合酶及参与到新HBV DNA链合成过程中,终止新链合成^[8]。拉米夫定很容易通过单纯扩散方式透过胎盘,并在羊水中浓缩,但胎儿宫内暴露于LAM是安全的,这可能是LAM属于左旋核苷类似物,不干扰人类DNA的合成。Fontana^[9]认为LAM用于妊娠早期,与一般正常普通人群比较,其新生儿出生缺陷率差异无统计学意义。在美国,超过4 600名妇女在妊娠第二或第三阶段使用LAM;尽管美国食品药品监督管理局(FDA)把LAM的妊娠分级定为C类,但是与

该药相关的新生儿缺陷率很低,并不高于背景人群的出生缺陷率^[10]。本研究亦未发现孕妇及新生儿不良事件。

本研究中208例孕妇均为HBV复制活跃的患者,发生宫内感染的危险性较大。其中95例孕妇不同意服用LAM干预HBV宫内传播(空白对照组),49例孕妇同意在妊娠20周开始服用LAM,64例同意在28周开始服用拉LAM,所产婴儿12个月龄时HBV感染率分别为21.05%、0、7.81%,与国内相关研究的感染率略高,可能与选择性偏倚有关^[4,7]。

综上所述,拉米夫定可减少胎儿HBV宫内感染率,且孕20周干预组的婴儿HBV感染率较孕28周干预组低,提示拉米夫定阻断效果与干预时机有关,越早干预效果越好。

参考文献

- [1] 边广珠,焦贤春,刘晓云,等. 乙肝标志物模式与病毒载量的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2011, 9(5): 709-710.
- [2] 祝美琴,黄晓云,江建宁,等. 拉米夫定阻断HBV母婴传播疗效及安全性的系统评价[J]. 肝脏, 2012, 17(2): 99-103.
- [3] 彭劫,侯金林. 妊娠与抗乙型肝炎病毒治疗的现状与管理[J]. 中华肝病杂志, 2011, 9(3): 236-238.
- [4] 江红秀,韩国荣,王翠敏,等. 妊娠后期拉米夫定抗病毒治疗HBV-DNA高载量孕妇的母婴结局分析[J]. 中华肝病杂志, 2012, 20(12): 888-891.
- [5] 闫永平,李端,徐德忠,等. 不同孕期乙型肝炎病毒宫内感染率差别的荟萃分析[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23: 854-856.
- [6] Xu DZ, Yan YP, Zou S, et al. Role of placental tissues in the intra-uterine transmission of hepatitis B virus [J]. Am J Obstetrics Gynecol, 2001, 185: 981-987.
- [7] 韩国荣,方之勋,赵伟,等. 拉米夫定对乙型肝炎病毒母婴传播的影响及安全性[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(11): 673-676.
- [8] 郭振国. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的随机对照研究[J]. 海南医学, 2011, 22(21):30-32.
- [9] Fontana RJ. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B [J]. Hepatology, 2009, 49(5): 185-195.
- [10] Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the Options [J]. Cleve Clin J Mcd, 2009, 76 (3): 25-29.

(收稿日期:2013-05-15)