

# 替比夫定对高载量慢性乙型肝炎病毒感染孕妇母婴阻断效果观察

邓丽红, 蓝柳冰, 罗可, 刘添皇, 何宗运

梅州市人民医院肝病科, 广东 梅州 514000

**【摘要】目的:** 探讨替比夫定对高载量慢性乙型肝炎(CHB)病毒感染孕妇母婴阻断效果。**方法:** 选择2017年1月至2020年1月诊治的110例高载量CHB病毒感染孕妇作为观察对象, 根据临床诊断分期分为现症乙肝组26例, 病毒携带组84例, 再选择同期高载量CHB病毒感染孕妇12例作为对照组, 现症乙肝组与病毒携带组采用替比夫定治疗, 对照组自愿放弃抗病毒指标, 比较三组孕妇血清乙型肝炎病毒(HBV)-DNA定量、谷丙转氨酶(ALT)水平, 记录母婴阻断成功率, 观察三组妊娠不良事件。**结果:** 三组治疗前HBV-DNA、ALT水平对比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 分娩前及分娩后1个月, 现症乙肝组、病毒携带组HBV-DNA、ALT水平明显低于对照组( $P<0.05$ ), 现症乙肝组HBV-DNA、ALT水平与病毒携带组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 现症乙肝组、病毒携带组婴儿7月龄HBsAg阳性率为3.85%、2.38%, 两组HBV-DNA均为阴性, 对照组HBsAg阳性率分别为8.33%, HBV-DNA为阴性, 差异无统计学意义( $\chi^2=1.207, P<0.05$ ); 现症乙肝组、病毒携带组母婴阻断率均为100.00%, 与对照组8.33%比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 三组胎龄、胎儿体重、头围、身长及Apgar评分对比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** 替比夫定可有效抑制高载量CHB病毒感染孕妇HBV-DNA水平, 降低ALT, 实现母婴完全阻断, 安全性高。

**【关键词】** 替比夫定; 高载量; 慢性乙型肝炎病毒; 孕妇; 母婴传播

**【基金项目】** 梅州市科技计划项目(2017B031)

## Observing the Effect of Tivudine on Mother-to-Child Blocking of Pregnant Women with High Load of Chronic Hepatitis B Virus Infection

DENG Li-hong, LAN Liu-bing, LUO Ke, LIU Tian-huang, HE Zong-yun

Department of Liver Diseases, Meizhou People's Hospital, Meizhou Jiangsu 514000, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the blocking effect of tebivudine on pregnant women with high load of chronic hepatitis B virus(CHB). **Methods:** Between January 2017 and January 2020, 110 cases treated by high loads CHB infection pregnant women as research object, according to the clinical diagnosis of stage can be divided into XianZheng group of 26 cases of hepatitis b, the virus carrying group 84 examples, then choose the same high loads CHB infection pregnant women 12 cases as control group, XianZheng hepatitis b group with viruses carrying ratio, treatment for using, The control group voluntarily gave up antiviral indexes. Serum hepatitis B virus(HBV)-DNA and alanine aminotransferase(ALT)levels of pregnant women in the three groups were compared. The success rate of mother-to-child block was recorded, and adverse events of pregnancy in the three groups were observed. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in the levels of HBV-DNA and ALT among the three groups( $P>0.05$ ). Before delivery and one month after delivery, the levels of HBV-DNA and ALT in the present hepatitis B group and the virus carrying group were significantly lower than those in the control group( $P<0.05$ ). There was no statistical significance( $P>0.05$ ). The positive rates of HBsAg in infants at 7 months of age in the present hepatitis B group and the virus carrying group were 3.85%and 2.38%, both groups were HBV-DNA negative, while the positive rates of HBsAg in the control group were 8.33%and HBV-DNA negative, respectively, and the difference was not statistically significant( $\chi^2=1.207, P<0.05$ ). The mother-to-child blocking rate was 100.00%in the present hepatitis B group and the virus-carrying group, compared with 8.33%in the control group, and the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). There were no significant differences in gestational age, fetal weight, head circumference, body length and Apgar score among the three groups( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Tivudine can effectively inhibit HBV-DNA level and reduce ALT in pregnant women infected with CHB virus with high load, thus achieving complete blockade of maternal and infant with high safety.

**【Key words】** tebivudine; high loads; chronic hepatitis b virus; pregnant women; mother-to-child transmission(PMTCT)

慢性乙型肝炎(CHB)是一种因感染乙型肝炎病毒(HBV)的疾病, 我国是HBV感染高发国家, 目前

HBV感染已成为全世界公共健康问题。HBV主要经血液、性接触、母婴传播。研究表明, 母婴垂直传

播是目前我国HBV感染主要途径,如何阻断母婴传播是临床研究重点<sup>[1]</sup>。临床多于胎儿娩出后24h内于不同部位注射重组乙型肝炎疫苗及乙型肝炎免疫球蛋白实施主被动双重免疫,同时予以“0,1,6”免疫阻断,最大限度降低母婴传播风险。但相关研究指出,仍有5%~10%婴儿免疫失败,而高载量HBV感染是造成母婴阻断失败的独立危险因素<sup>[2]</sup>。替比夫定(LdT)治疗CHB病毒感染的有效性和安全性已得到证实,但其在高载量CHB病毒感染孕妇母婴阻断中的应用效果尚不完全清楚,为此,本研究选择122例患者进行分组研究,旨在探讨LdT在CHB病毒感染孕妇母婴阻断中的效果,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2017年1月至2020年1月诊治的110例高载量CHB病毒感染孕妇作为观察对象,根据临床诊断分期分为2组,现症乙肝组26例,年龄24~36岁,平均年龄(30.52±4.18)岁,孕周<12周11人,孕周12~24周15人;病毒携带组84例,年龄20~34岁,平均年龄(27.61±4.18)岁,孕周>24周;选择同期12例高载量CHB感染孕妇作为对照组,年龄20~32岁,平均年龄(26.82±4.05)岁。三组患者一般资料无明显差异( $P>0.05$ ),有可比性。

纳入标准:(1)符合CHB诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)孕前乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性,HBV-DNA $\geq 10^6$ U/L;(3)单胎孕妇;(4)入组前未接受过抗病毒治疗;(5)患者及家属对研究知情,签署知情同意书;(6)获伦理委员会批准。排除标准:(1)丙型肝炎;(2)合并梅毒;(3)既往有抗病毒治疗;(4)合并脂肪肝、酒精性肝病、自身免疫性疾病、遗传代谢性肝病;(6)合并糖尿病。

### 1.2 方法

现症乙肝组(于第8周开始服药)和病毒携带组

(于第24周后开始服药)均口服LdT(北京诺华制药有限公司,国药准字H20070028),600mg/次,1次/d,分娩后停药。对照组不接受任何抗病毒治疗。三组胎儿娩出后12h内,在臀大肌注射200IU乙肝免疫球蛋白(HBIG)及三角肌注射第1针乙肝疫苗10ug,于婴儿第1个月、第6个月注射第2针、第3针乙肝疫苗,剂量与第1针剂量相同。

### 1.3 观察指标

(1)于治疗前、分娩前、分娩1个月进行HBV-DNA定量检测,采用罗氏480II型荧光定量PCR扩增仪检测HBV-DNA,试剂盒购自北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司。于治疗前、分娩前、分娩1个月采用德国Behring公司全自动生化分析仪检测ALT。(2)检测婴儿7月龄乙肝两对半及其DNA。(3)婴儿7月龄抗-HBsAg阳性和HBV-DNA为阴性判定为阻断成功。(4)记录胎龄、胎儿体重、头围、身长及Apgar评分。Apgar评分包括皮肤颜色、呼吸、心搏速度、肌张力及运动、反射5个项目,总分10分,0~3分为重度窒息,4~7分轻度窒息,8~10分为正常<sup>[4]</sup>。

### 1.4 统计学分析

数据采用SPSS23.0软件处理,计数资料用%表示,经 $\chi^2$ 检验;计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,经F检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HBV-DNA定量及ALT水平

三组治疗前HBV-DNA、ALT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),现症乙肝组、病毒携带组分娩前、分娩后1个月后HBV-DNA、ALT水平与对照组比较,明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),现症乙肝组与病毒携带组分娩前、分娩后1个月HBV-DNA、ALT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 三组术后恢复情况对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	HBV-DNA(log <sub>10</sub> 拷贝/ml)			ALT(U/L)		
		治疗前	分娩前	分娩1个月	治疗前	分娩前	分娩1个月
现症乙肝组	26	7.81±0.26 <sup>a</sup>	1.01±0.08 <sup>a</sup>	3.13±0.29 <sup>a</sup>	132.25±31.24 <sup>a</sup>	52.14±10.83 <sup>a</sup>	55.61±11.52 <sup>a</sup>
病毒携带组	84	7.72±0.24 <sup>a</sup>	0.93±0.07 <sup>a</sup>	3.02±0.17 <sup>a</sup>	131.98±31.05 <sup>a</sup>	51.89±10.72 <sup>a</sup>	55.52±11.44 <sup>a</sup>
对照组	12	7.86±0.31	7.21±0.20	7.09±0.18	132.08±31.15	72.59±21.16	73.21±22.13
F	-	1.487	34.438	12.564	0.002	12.876	12.029
P	-	0.475	0.000	0.002	0.999	0.002	0.002

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

### 2.2 婴儿7月龄乙肝两对半及DNA检查

现症乙肝组与病毒携带组7月龄抗-HBsAg阳性分别为3.85%(1/26),2.38%(2/84)、HBV-DNA

定量均为阴性,对照组7月龄HBsAg阳性率为8.33%(1/12),HBV-DNA为阴性,差异无统计学意义( $\chi^2=1.207, P>0.05$ )。

### 2.3 母婴阻断成功率

现症乙肝组与病毒携带组母婴阻断成功率均为100.00%，对照组母婴阻断成功率为8.33%(1/12)，差异有统计学意义( $\chi^2=110.826$ ,  $P=0.000$ )。

### 2.4 新生儿情况

三组胎龄、胎儿体重、头围、身长及Apgar评分比较，差异无统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 三组新生儿情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	胎龄(周)	胎儿体重(g)	头围(cm)	身长(cm)	Apgar评分(分)
现症乙肝组	26	39.14±0.64	3421.59±312.59	33.16±1.14	51.24±1.24	9.34±0.24
病毒携带组	84	39.18±0.65	3431.25±312.68	33.11±1.09	51.05±1.16	9.41±0.29
对照组	12	39.21±0.78	3428.24±312.87	33.21±1.13	51.13±1.09	9.37±0.27
<i>F</i>	—	0.756	0.000	0.090	0.286	1.276
<i>P</i>	—	0.685	1.0000	0.956	0.867	0.528

### 3 讨论

CHB是一种严重威胁人类健康的慢性传染病，该症因感染HBV所致，目前我国HBV感染者约9300万，其中CHB约有2000万，未经有效治疗的CHB可发展为肝硬化、肝细胞癌，严重威胁患者生命<sup>[5]</sup>。HBV传播途径包括血液、性接触、母婴垂直传播三种，其中以母婴垂直传播为主要途径，针对HBV感染孕妇，孕期给予有效母婴阻断方案尤为重要。研究指出，宫内感染是造成HBV母婴传播重要传播途径，母体血清HBV-DNA水平越高，宫内胎儿HBV感染风险越高，且母体HBV-DNA病毒复制是造成母婴阻断失败的独立危险因素<sup>[6]</sup>。随着临床对CHB病毒感染孕妇研究深入发现，孕晚期母体血清中病毒载量与新生儿感染存在密切关联，通过传统主被动免疫并不能实现完全母婴阻断，尤其是高载量CHB病毒感染孕妇，母婴阻断效果相对更差，因此，孕期予以抗病毒治疗，通过降低母体分娩前HBV-DNA水平，可提高母婴阻断成功率。

研究指出，采用核苷(酸)类抗病毒药物可有效阻断HBV宫内感染，且能短期内降低母体HBV-DNA载量，降低新生儿感染HBV风险，并能通过降低母体HBV-DNA载量，促进HBeAg转阴及肝功能复常，控制病情<sup>[7]</sup>。LdT为妊娠B类抗病毒药物，该药物可诱导HBV多聚酶将药物错误识别为天然脱氧核苷，并整合入HBV-DNA中，从而阻止HBV-DNA链合成，抑制HBV复制，由于正常细胞多聚酶无法识别LdT及其相互作用，因此不影响人体正常细胞核酸，加之LdT无遗传、生殖、致癌毒性，经胎盘单纯扩散，因此安全性高。李振华<sup>[8]</sup>等研究显示，妊娠期采用替比夫定治疗HBeAg呈阳性的高载量HBV感染孕妇，能降低新生儿HBV感染，且耐受性佳，安全可靠。由于妊娠期机体会趋于免疫耐受状态，细胞因子Th1/Th2型在此免疫耐受背景下发挥作用，呈

现出Th2优势应答，因此能使母体免疫应答发生逃避，即便妊娠期母体激素水平发生改变，肝脏负担加重，ALT仍处于正常水平。一旦ALT波动，会使机体进入免疫活化状态，而分娩时的生理改变及需要会加重肝脏负担，造成产后肝功能指标异常。王习习<sup>[9]</sup>等研究表明，HBV感染孕妇孕期肝功能波动或升高者，产后ALT发生异常风险较高。本研究结果显示，现症乙肝组及病毒携带组分娩前、分娩1个月后HBV-DNA、ALT水平与对照组比较，均明显降低，表明替比夫定可降低高载量CHB病毒感染孕妇HBV-DNA和ALT水平，其降低ALT水平的原因推测与替比夫定在降低HBV-DNA水平同时，还能起到一定免疫调节作用有关，从而稳定分娩后ALT水平。

替比夫定主要通过快速降低母体HBV-DNA水平，阻断病毒复制，防止宫内感染，从而阻断HBV母婴传播。本研究结果显示，三组7月龄HBsAg阳性率对比无明显差异，而HBV-DNA均为阴性，现症乙肝组与病毒携带组均完全阻断成功，明显高于对照组母婴阻断成功率，证实替比夫定对高载量CHB病毒感染孕妇母婴阻断效果显著，其研究与李华<sup>[10]</sup>等研究相符。本研究对新生儿情况进行观察，结果显示新生儿体重、头围、胎龄、身长及Apgar评分比较，均无明显差异，表明替比夫定并未对胎儿生长发育造成影响，证实替比夫定安全性。

综上所述，替比夫定可降低高载量CHB病毒感染孕妇HBV-DNA水平及ALT，实现母婴完全阻断，安全性高。

### 参考文献

- [1] 高庆伟, 高鹏, 丁楠, 等. 54例高病毒载量乙型肝炎e抗原阳性孕妇抗病毒短期干预的临床安全性及阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(7): 649-653.

- [2] 陈芳,涂相林,陈川英,等.慢性乙型肝炎患者妊娠全程替比夫定治疗的疗效及母婴阻断的有效性[J].实用医学杂志,2016,32(4):636-639.
- [3] 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].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [4] 李茂军,吴青,阳倩,等.Apgar评分的再评价——美国儿科学会和妇产科学会“Apgar评分”最新声明简介[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(14):1063-1065.
- [5] 徐亮,陆伟.乙型肝炎病毒母婴阻断中的若干问题[J].中华传染病杂志,2020,38(1):57-62.
- [6] 王静,刘锦锋,赵复联,等.高乙肝病毒载量孕妇母婴阻断挽救措施的探讨[J].中国妇幼健康研究,2017,28(12):1570-1573.
- [7] 范凌,杨军,纪风兵,等.妊娠中期应用替比夫定控制乙型肝炎病毒携带孕妇病毒载量及其阻断母婴传播效果分析[J].实用肝脏病杂志,2020,23(2):179-182.
- [8] 李振华,解宝江,张丽菊,等.乙型肝炎病毒表面抗原和e抗原双阳性乙型肝炎病毒高载量孕妇孕晚期应用替比夫定行母婴阻断的疗效[J].中华实验和临床感染病杂志,2019,13(3):214-220.
- [9] 王习习,韩国荣,王翠敏,等.替比夫定治疗慢性HBV感染孕妇分娩停药后生化学和病毒学研究[J].实用临床医药杂志,2015,19(7):136-138.
- [10] 李华,张琳,秦刚.替比夫定阻断妊娠中晚期乙型肝炎病毒母婴传播疗效及安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(7):931-935.

**收稿日期:** 2020年10月26日

**出刊日期:** 2021年2月10日

**引用本文:** 邓丽红,蓝柳冰,罗可,等.替比夫定对高载量慢性乙型肝炎病毒感染孕妇母婴阻断效果观察[J].当代介入医学,2021,1(03):18-21. DOI: 10.12208/j.jcim.2021.03.009

**Copyright:** © 2021 by author(s) and Open Access Journal Research Center.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**