

· 讲 座 ·

妊娠期妇女慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗

周岳进

〔摘要〕 妊娠期妇女慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗已成为中国肝病治疗的年度关注焦点之一,这不仅是个医学问题,也是个社会问题。迄今,已有较多的循证医学说明,妊娠 CHB 患者用核苷(酸)类似物(NAS)抗病毒治疗是必要、有效和安全的。本文就 NAS 对妊娠 CHB 患者抗病毒临床应用作一介绍。

〔关键词〕 妊娠;慢性乙型肝炎;核苷(酸)类似物;抗病毒治疗

〔中图分类号〕 R512.62 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.03.023

育龄妇女慢性乙型肝炎(CHB)给医患双方提出了诸多问题:能否怀孕?妊娠时机的选择?妊娠前后发病怎么办?能否抗病毒治疗?哪种抗病毒药比较安全有效?能否阻断宫内感染?抗病毒药对子女的影响如何?由于子女健康与母亲、家庭幸福密切相关,因之妊娠期 CHB 患者抗病毒治疗不仅是个医学问题,也是个社会问题。迄今,已有较多的循证医学资料说明,妊娠 CHB 用核苷(酸)类似物(NAS)抗病毒治疗是必要、有效和安全的。

1 HBV 感染孕妇、患者、母婴传播流行病学

2010 年中国《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]指出,我国一般人群乙肝 HBsAg 携带率为 7.18%,现有的慢性 HBV 感染者约 9300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2000 万例。但 20 岁以上成年人中,HBsAg 平均携带率高达 10% 左右,在这些人群中相当部分是育龄妇女^[2]。2008 年卫生部公布的最新流行病学统计数据^[3]显示:我国 15~59 岁人群 HBV 携带率为 8.5%。即每年约有 170 多万 HBsAg 阳性孕妇分娩,按照 10% 的免疫失败率计算,每年还有 17 万新生儿感染 HBV。若母亲血清 HBV DNA $\geq 1 \times 10^8$ 拷贝/ml,新生儿出生后即使用标准的主动及被动免疫预防,母婴垂直传播率仍高达 8.5%^[4],母婴传播仍然是导致 CHB 的主要原因。预防 CHB 母婴传播,治疗妊娠 CHB 的任务显得非常必要和艰巨,妊娠 CHB 的治疗,已成为中国肝病的年度关注焦点之一。^[5]

2 CHB 对妊娠的影响

在我国传统家庭价值观背景下,CHB 孕妇面临

社会、家庭和精神压力。业已证实,妊娠可加重 CHB。妊娠期间母体发生一系列生理变化,肝血流量占心排血量由 35% 降至 28%,肝细胞血氧供下降可加重肝脏负担,使肝损害加重^[6-9]。妊娠期出现免疫耐受,细胞免疫趋于抑制,导致病毒载量升高;母体新陈代谢旺盛,营养物质消耗增多,2/3 的孕妇雌激素增加亦需要在体内代谢和灭活,加之胎儿的代谢和解毒作用也靠母体肝脏完成,上述因素均导致 CHB 加重。另一方面 CHB 对妊娠产生不利影响,如加重孕妇肝炎发作、少数发展为肝衰竭,易发生产后出血、胎儿窘迫、早产、死胎、新生儿窒息,威胁母婴平安^[10-11]。

3 CHB 妊娠时机选择、发病处理

CHB 育龄妇女需要计划生育。如孕前 6 个月病情稳定,无肝炎发作,可正常妊娠。母体妊娠后第 1 个月、第 3 个月、第 6 个月、产前应分别监测肝功能以及临床肝炎发作症状,评估母体肝病是否有进展。如病情发作不易控制,建议于知情同意下采用妊娠 B 级抗病毒药治疗,病情稳定后 3 个月可边服药边妊娠^[11-12]。CHB 孕妇不选择抗病毒治疗者,在肝病科、妇产科医师共同指导下予保肝,对症、支持治疗至分娩。新生儿按标准采取主被动免疫,以减少围产期 HBV 感染。妊娠中出现肝炎发作,发病较重或向肝衰竭恶化,应入院采取综合抢救措施,根据病情决定是否继续妊娠和抗病毒治疗。在充分告知风险,权衡利弊,患者签知情同意书情况下采用 B 级抗病毒药^[1],以争取母亲平安为主,兼顾保胎。孕妇分娩后仍有肝炎发作者,建议知情同意下采用 NAS 抗病毒治疗,因产妇身体尚未完全恢复不适宜干扰素治疗。在口服拉米夫定(LAM)、替比夫定(LdT)、替诺福韦(TDF)抗病毒治疗过程中发生

妊娠的患者,在充分告知风险、权衡利弊,签知情同意书情况下继续治疗和妊娠;如在口服阿德福韦酯、恩替卡韦治疗过程中发生妊娠者建议终止妊娠,如迫切要求生育者应换用妊娠 B 级抗病毒药,服药 3 月后再妊娠。如妊娠前已有肝硬化,建议妊娠之前就用 LdT、TDF 治疗。第一胎已有 HBV 感染新生儿生育史且 HBV DNA $>1 \times 10^6$ 拷贝/ml 的患者,建议采用妊娠 B 级抗病毒药治疗^[12]。国内韩国荣^[13]对妊娠期慢性乙型肝炎患者的管理作了系统、长期、大样本的临床研究,对 CHB 患者围生育期的管理、妊娠 HBV 感染的治疗、妊娠期抗病毒治疗、HBV 感染孕妇及分娩后的管理制定了线路图,对临床操作有指导意义。

4 妊娠 CHB 抗病毒治疗

我国 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》达成共识:母婴传播是导致慢性肝炎的主要原因,当 HBV 携带的孕妇在怀孕期间 ALT 升高且 DNA 阳性时,应尽早抗病毒治疗,目的是防止肝炎发作,导致肝功能失代偿,同时抗病毒治疗有效后也可大大地减少母婴垂直传播,其治疗的原则同其他慢性乙型肝炎,只是选择的药物为 LdT 和 LAM^[1-2]。迄今,已有较多的循证医学资料说明,妊娠 CHB 用 NAS (LAM、LdT、TDF) 抗病毒治疗是必要、有效和安全的^[11-18]。

4.1 LAM LAM 是最早应用治疗 CHB 的 NAS 药,使 CHB 治疗学上取得划时代的成果^[19]。有关人类使用 NAS 对妊娠期 CHB 抗病毒治疗经验主要来自 LAM。有学者^[14]回顾了 1996 - 2009 年文献,共 1005 例 CHB 合并妊娠,不同期间使用 LAM 治疗,新生儿的 HBsAg 阳性率显著低于非 LAM 治疗组 (9.7% 与 29.8%)。Su 等^[15]报道 38 例女性患者在服用 LAM 治疗 CHB 期间意外妊娠,在患者充分知情后,患者自己坚持继续妊娠,同时继续全程使用 LAM。结果显示,所有孕妇在妊娠期间没有肝炎活动,产后 1 年,新生儿的 HBsAg 阳性率为 0,产妇没有出现产科并发症及新生儿缺陷。国内韩国荣等^[16]报道,57 例妊娠 CHB 孕中期应用 LAM 至分娩后,结果显示,LAM 组孕妇分娩前 HBV DNA 显著下降,与对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$)。25 例肝功能异常者全部恢复正常,宫内感染率为 0,与高效免疫球蛋白 (HBIG) 组宫内感染率 (15.2%) 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),无不良反应。目前有超过 4600 名妇女在妊娠早、中、晚全程使用 LAM 的有效和安全报道。这些妊娠妇女有的是在 LAM

治疗 CHB 期间意外妊娠,知情同意后坚持服用;有的是知情同意下服用 LAM 后妊娠,具有一定人类暴露的数据评定价值。故美国国立卫生院 (NIH),中国 2010 年慢性乙型肝炎防治指南^[1]将 LAM、LdT、TDF 列入妊娠 CHB 的抗病毒药物。

4.2 LdT LdT 美国 FDA 批准的第一个妊娠 B 级抗 HBV 的 NAS 药。HBV 多聚酶将 LdT 作为一种天然脱氧核苷酸识别,整合入 HBV DNA 中,由此引起链终止,抑制病毒复制。由于人体内其他选择性多聚酶无法识别,使得 LdT 具有良好的安全性^[17]。张丽菊等^[18]报道,以 LdT 对 31 例妊娠后期 CHB 治疗,结果显示 LdT 可显著抑制妊娠晚期孕妇血清 HBV DNA,可有效阻断宫内 HBV 感染,无 II 级以上肌酸激酶升高,无胎儿畸形,临床应用很安全。2007 年 3 月笔者在充分告知风险并签署知情同意书后,以 LdT 600 mg,1 次/d 口服,从妊娠初至分娩后全程口服治疗 36 例妊娠 CHB,并与 40 例对照组对比,观察到治疗组母体 ALT 复常率 93.9%、血清 HBV DNA $<$ 检测线率 90.19%、血清 HBeAg 转换率 24.5%、HBV 母婴传播率为 0,婴儿抗-HBs 产生率 90.9%,与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[11]。同时对 LdT 治疗妊娠 CHB 的远期疗效、安全性等随访 4 年,结果显示妊娠 CHB 孕前采用 LdT 治疗不仅安全、有效,且分娩后续治仍然可提高疗效^[19]。最近韩国荣^[20]等报告,135 例 HBV 感染孕妇 HBV DNA $>1 \times 10^{10}$ 拷贝/ml,在妊娠 20 ~ 32 周以 LdT 口服,1 次/d,至分娩时其中 44 例 (33%) 母亲血清 HBV DNA 检测不到,而对照组血清 HBV DNA 均阳性。新生儿 7 月龄时 HBV 围产期感染率,治疗组 (0%) 与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$),且仅 HBsAg 阳性新生儿可检测到血清 HBV DNA,LdT 对母子亦安全无不良反应。随着临床应用实践不断扩大,LdT 治疗妊娠 CHB 的循证医学证据将逐渐增多。

4.3 TDF TDF 是美国 FDA 批准的第二个妊娠 B 级抗 HBV 的 NAS 药,是根据人类妊娠暴露数据进行评定的 B 级药,目前美国肝病学会 (AASLD) 指南、2008 年亚太肝病学会 (APASL) 指南、2009 年欧洲肝病学会 (EASL) 指南、2010 年中国肝病学会指南均将 TDF 列入妊娠 B 级药^[21-22]。对约 800 例 HIV 和 HBV 合并感染的孕妇给予 TDF 治疗,婴儿并未出现缺陷。美国抗反转录病毒登记处 (Antiretroviral Registry) 的数据表明,即使妊娠早期应用 TDF 也是安全的,但 TDF 是否增加流产风险及服用 TDF 使母乳对婴儿的生长发育产生的影响仍不

清楚。国内可购买到 TDF,但还未用于治疗 CHB,仅用于治疗 HIV。

5 妊娠 CHB 抗病毒治疗值得商榷的问题

虽然越来越多的循证医学资料显示,对妊娠 CHB 患者抗病毒治疗是必要的,也是有效的、安全的,但仍有些问题尚待解决。如 HBV 感染孕妇无乙肝发作,但是 HBV DNA $\geq 1 \times 10^8$ 拷贝/ml 者是否予抗病毒治疗? 夫妻双方均 HBV 感染且 HBV DNA $\geq 1 \times 10^8$ 拷贝/ml 者是否予抗病毒治疗? 第一胎已为 HBV 垂直传播且孕妇已受到社会家庭压力者是否予抗病毒治疗? 有学者^[2]认为对于那些第一胎联合阻断失败的孕妇在怀孕时应及早予抗病毒治疗以降低母婴传播的风险。但一些具体问题仍需观察与商榷,如妊娠 CHB 患者接受 NAS 抗病毒治疗产后的停药标准、妊娠中对 B 级药耐药发生乙肝病毒基因变异(YMDD 变异)的处理、男性 CHB 服用 NAS 对于妻子妊娠、对于新生儿的安全性等。有学者认为男性患者可以放心地在服 NAS 药物期间让妻子怀孕^[23]。国内戴玮玮等^[24]报告,26 例男性乙型肝炎患者在服用阿德福韦酯(ADV)期间妻子妊娠,产后结果显示母婴安全。国内已应用 TDF 对妊娠 CHB 抗病毒的治疗,但仍需较大样本的临床应用和观察,以继续探索和研究。

【参考文献】

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The Guidelines of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B [J]. Zhonghua Gangzangbing Zazhi, 2011, 19(1): 13-24.
- [2] 窦晓光, 丁 洋, 盛秋菊. 乙型肝炎病毒携带孕妇口服核苷(酸)类似物阻断其母婴垂直传播共识与挑战[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(2): 89-92.
- [3] 陈 煜, 邹怀宾, 张 华, 等. 乙型肝炎病毒母婴阻断研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2012(第八届肝脏病大会论文汇编): 64-65.
- [4] Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue[J]. Liver Int, 2009, 29(suppl): 133-139.
- [5] 任 红. 慢性乙型肝炎治疗的难点与热点[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(2): 81.
- [6] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 312-314.
- [7] Ter Borg MJ, leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery[J]. Viral Hepat, 2008, 15

- (1): 37-41.
- [8] Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol Res, 2010, 40(1): 31-48.
- [9] Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study [J]. Hepatol, 2005, 43(5): 771-775.
- [10] 彭 劼, 侯金林. 妊娠与抗乙型肝炎病毒治疗的现状与管理[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(3): 236-238.
- [11] 周岳进, 郑金莉, 潘华将, 等. 替比夫定治疗妊娠慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(11): 861-862.
- [12] Tran TT. Management of hepatitis in pregnancy: weighing the options[J]. Cleve Clin Med, 2009, 76(suppl 3): S25-29.
- [13] 韩国荣. 妊娠期慢性乙型肝炎患者的管理[J]. 国际肝病, 2011, 8(51): 23-24.
- [14] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Viral Hepat, 2009, 16(1): 94-103.
- [15] Su GG, Pan KH, Zhao NF, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(6): 910-912.
- [16] 韩国荣, 方之勋, 沈 艳, 等. 拉米夫定对乙型病毒母婴传播的影响及安全性[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(10): 673-676.
- [17] 张庆英, 蒋佩茹, 赵 伟, 等. 替比夫定对乙型病毒转基因孕早期安全性的实验研究[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(2): 139-143.
- [18] 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(7): 561-563.
- [19] Zhou Yue-jin, Zheng jin-li, Pan Hua-jiang, et al. Efficacy and safety of telbivudin in pregnant chronic hepatitis B patients [J]. AASLD, 2011, 62(abstr): ID-1136297.
- [20] Han Guo-rong, Cao Min-kai, Zhao Wei, et al. A prospective and open-table study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2011, 55(6): 1215-1221.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. Hepatol, 2009, 50(1): 227-242.
- [22] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B. a 2008 update [J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 263-283.
- [23] 蔡皓东. 准爸爸服药多数不会影响后代[N]. 健康报, 2011-11-22(4).
- [24] 戴玮玮, 李定坤. 男性慢性乙型肝炎患者服用阿德福韦酯期间妻子妊娠安全性研究[J]. 中华肝脏杂志, 2012, 20(1): 57-58.

(收稿日期: 2012-06-28; 修回日期: 2012-08-24)

(本文编辑: 张仲书)