

## 替比夫定联合乙肝疫苗阻断乙肝病毒宫内感染

陈永利,高霞,李静

(十堰市人民医院妇产科,湖北医药学院附属人民医院妇产科,湖北 十堰 442000)

**[摘要]** 目的:观察替比夫定联合乙肝疫苗阻断胎儿宫内感染乙肝病毒(HBV)的疗效及安全性。方法:53例诊断为中晚期妊娠(妊娠22~30周)合并乙肝孕妇,根据患者情况,分为治疗组(35例,口服替比夫定抗病毒治疗)和对照组(18例,只应用复方甘草酸苷片治疗)。两组均在分娩后采取脐带血检测HBV血清学标志,24h内给新生儿各注射乙肝免疫球蛋白200U及乙肝疫苗10 $\mu$ g,并分别于1、6个月时再次注射乙肝疫苗10 $\mu$ g。结果:在分娩时检测,显示治疗组母亲HBV DNA定量减少,谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)恢复正常,1年后复查幼儿血清中HBsAg,治疗组幼儿HBV阳性为0,对照组幼儿HBV阳性者3例。结论:替比夫定联合乙肝疫苗治疗中晚期妊娠合并乙肝孕妇是有效、安全的,可有效阻断乙肝病毒母婴垂直传播。

**[关键词]** 妊娠;替比夫定;乙肝;垂直传播

**[中图分类号]** R512.6

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2014)01-067-02

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140116

因为乙肝疫苗的广泛接种,我国乙肝病毒(HBV)感染率有了大幅度下降<sup>[1-2]</sup>,但仍有许多育龄期妇女为HBV携带者,在妊娠期间存在垂直传播可能,婴幼儿HBV感染40%~50%由母婴传播获得<sup>[2]</sup>。同时,妊娠合并乙肝的孕妇在妊娠早期早孕反应可加重,后期易发生胆汁淤积、妊娠期高血压综合征,或因肝功能不全、凝血因子缺乏易致产后大出血,故在妊娠期间抗病毒治疗显得尤为重要<sup>[2]</sup>。此前国内针对妊娠合并乙肝孕妇,尤其是病毒拷贝数较高的孕妇,主要采取在妊娠晚期注射乙肝免疫球蛋白3次以期降低母婴传播率,但治疗后追踪效果欠佳<sup>[3-4]</sup>。替比夫定属于妊娠期用药的B类药物,是目前唯一被美国FDA批准治疗妊娠合并慢性乙肝的药物<sup>[5]</sup>。故本文观察了其在阻断母婴传播中的作用及抗病毒治疗对孕妇的影响。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

53例妊娠合并乙肝患者基本资料见表1,诊断均按照2000年全国传染病与寄生虫病学术会议制定的诊断标准<sup>[1]</sup>。孕22~30周时彩超等各项检查均提示胎儿发育正常,排除其他不良孕产史、遗传性疾病史,均未行抗病毒治疗。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 干预措施

告知相关风险,签署知情同意书。治疗组在22~

表1 患者临床资料

临床资料	对照组	治疗组	P值
n	35	18	
年龄(岁)	25.4 $\pm$ 3.2	27.6 $\pm$ 2.8	0.38
孕龄(岁)	25.4 $\pm$ 3.2	25.4 $\pm$ 3.2	0.41
乙肝病毒拷贝数( $\times 10^5$ )	10.3 $\pm$ 1.0	12.1 $\pm$ 1.4	0.23
ALT(U/L)	64.6 $\pm$ 10.3	74.7 $\pm$ 9.0	0.32
AST(U/L)	76.2 $\pm$ 9.5	74.4 $\pm$ 9.9	0.47

30周开始服用替比夫定(瑞士诺华公司)600mg/d,对照组口服复方甘草酸苷片(日本美能发源制药公司)护肝。分娩后24h内给新生儿各注射乙肝免疫球蛋白200U及乙肝疫苗10 $\mu$ g(深圳康泰生物制品股份有限公司),并分别于1、6个月时再次注射乙肝疫苗10 $\mu$ g。

##### 1.2.2 观察指标

分娩后抽取新生儿脐带血行乙肝二对半全套检查,抽取母亲血行乙肝病毒DNA、肝功能检查。婴儿1周岁时再次复查。

#### 1.3 统计学方法

采用SPSS16.0软件包分别行Fisher精确概率法检验和配对t检验。 $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 替比夫定对新生儿的影响

给予替比夫定抗病毒治疗后,新生儿出生时及

出生后乙肝病毒感染率小于对照组(分别按照各自感染人数及未感染人数进行比较),但两组之间肝功能差异无统计学意义,观察期间两组均未见胎儿肢体或功能畸形出现。

表 2 新生儿 HBV 感染情况

	治疗组	对照组	P 值
脐带血 HBV 阳性数	4	7	0.013
1 年后 HBV 阳性数	0	3	0.021

### 2.2 替比夫定对孕妇的影响

治疗组孕妇乙肝病毒复制量下降,肝功能好转,产后出血发生率降低(表 3),治疗期间两组均无不适症状发生。

表 3 分娩后复查母亲 HBV 感染情况

	治疗组	对照组	P 值
乙肝病毒复制数( $\times 10^5$ )	1.1 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.2	0.031
ALT(U/L)	40.6 $\pm$ 7.1	54.7 $\pm$ 8.0	0.024
AST(U/L)	39.2 $\pm$ 6.1	54.4 $\pm$ 5.4	0.018
产后出血(n)	5	4	0.023

## 3 讨论

替比夫定可有效抑制 HBV DNA 复制,不良反应较小,在动物实验中未发现对胚胎有毒副作用,属于妊娠期间的 B 类药物,可在医师的指导下服用<sup>[5]</sup>。研究发现,降低母体内 HBV DNA 的数量可有效预防 HBV 母婴垂直传播<sup>[6]</sup>,预防胎儿宫内乙肝病毒感染的關鍵就是快速降低母亲体内乙肝病毒的含量。本研究对象,均为乙肝病毒阳性,且处于 HBV DNA 复制活跃期的患者,具有较强的传染性,若不能及时给予抗病毒治疗,则其母婴垂直传播 HBV 的几

率很高<sup>[5]</sup>。本研究采用妊娠期间抗病毒治疗,新生儿出生后立即给予乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗以期阻断新生儿宫内和围产期感染乙肝病毒,取得了良好的效果,1 周岁时再次复查 HBsAg 均阴性;同时,妊娠期间服用替比夫定亦未导致胎儿畸形,当然尚需增加临床病例数进一步验证。

### [参考文献]

[1] 李新慧,吴超. 乙肝病毒再激活的危险因素和防治方案[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(1):194-197

[2] 许翠平. 乙肝病毒无症状携带者妊娠期健康状况及分娩结局的回顾性分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(5):220-222

[3] Pande C,Sarin SK,Patra S,et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies[J]. J Viral Hepat,2013,20(11):801-810

[4] 王得玲. 乙型肝炎病毒母婴传播阻断的临床研究现状[J]. 当代医学,2010,6(14):127-134

[5] 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

[6] Natalie HB. Hepatitis B therapy in pregnancy [J]. Curr Hepat Rep,2010,9(4):197-204

[7] 姜秋泉,梁伟峰,张素英,等. 替比夫定联合乙肝免疫球蛋白阻断 HBV 母婴传播疗效研究 [J]. 中华实验和临床病毒学,2010,4(3):286-288

[收稿日期] 2012-12-25