

孕中晚期替诺福韦预防HBV母婴传播的疗效及对新生儿血清HBsAg水平的影响

周献红 骆晓莺 张亚凤

母婴传播是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染主要的传播方式之一,对新生儿生命健康安全威胁极大^[1]。乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)为阳性的孕产妇新生儿很容易发展成慢性HBV感染者,且成年后发生肝细胞癌和肝硬化的概率要明显高于常人^[2]。因此,探寻新的有效措施预防HBV母婴传播意义重大,本次研究在孕中晚期对HBV感染孕妇采用替诺福韦进行预防治疗,旨在为临床预防HBV母婴传播提供新的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2019年3月于浙江义乌商城妇产医院就诊的HBV高载量孕妇100例,年龄22~40岁,平均年龄(27.84±4.32)岁;初

产妇17例、经产妇83例;自然分娩63例、剖宫产37例。纳入标准为:①参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[3]中的乙肝诊断标准:血清HBeAg阳性、HBV DNA≥1×10⁶ IU/ml,所有孕妇均确诊为HBV高载量;②重要脏器功能完好的孕妇;③孕妇或家属签订知情同意书。并剔除:①既往有接受过抗HBV相关治疗的孕妇;②合并其他妊娠综合征;③重症肝炎或肝硬化以及合并其他病毒传染性疾病的孕妇;④中途转院或妊娠终止的孕妇。本次研究经本院伦理委员会批准,所有孕产妇均签署知情同意书。根据其有无采用替诺福韦进行治疗分为观察组和对照组,每组各50例。两组孕妇在平均年龄、产妇类型、分娩方式的比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。

表1 两组孕妇一般临床资料的比较

组别	<i>n</i>	平均年龄/岁	产妇类型/例(%)		分娩方式/例(%)	
			初产妇	经产妇	自然分娩	剖宫产
观察组	50	27.69±4.55	8(16.00)	42(84.00)	32(64.00)	18(36.00)
对照组	50	28.04±4.13	9(18.00)	41(82.00)	31(62.00)	19(38.00)

1.2 方法 对照组孕妇给予常规的孕前检查以及健康指导,并科学指导孕妇的生活和饮食习惯。观察组在对照组基础上于孕中晚期时给予替诺福韦片(由美国吉利德公司生产)进行预防治疗,于孕孕24~28周时,开始口服,每次1粒,每天1次,直到分娩时为止。两组新生儿在出生后的12 h内,注射10 IU的乙型肝炎免疫球蛋白和10 μg的重组酵母乙型肝炎疫苗,在新生儿第1个月和第6个月再次分

别注射10 μg的重组酵母乙型肝炎疫苗。

1.3 新生儿血清HBsAg、HBV DNA水平的检测 新生儿出生时、出生1个月和出生6个月时抽取静脉血2 ml,置于EP管内,2 500 r/min离心15 min,分离血清,储存于-80 ℃冰箱。采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法对血清HBsAg进行检测,所用试剂盒由上海科兴生物工程有限公司提供;采用实时荧光定量PCR法对血清HBV DNA水平进行检测,所用试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供。其中HBV DNA≥100 IU/ml表示为阳性,若HBsAg、HBV DNA中其中一个或两个均为阳性,则表示阻断失败。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.005.019

作者单位:322000 浙江义乌,义乌商城妇产医院妇产科(周献红),生殖助孕中心(骆晓莺);咸阳彩虹医院产三科(张亚凤)

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用重复测量资料方差分析和 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HBV 母婴传播的阻断效果比较见表 2

表 2 两组 HBV 母婴传播的阻断效果比较/例 (%)

组别	HBsAg 阳性	HBV DNA 阳性	母婴阻断
观察组 出生时	7(14.00)*	0*	43(86.00)*
出生 1 个月	4(8.00)*	0*	46(92.00)*
出生 6 个月	0*	0*	50(100)*
对照组 出生时	19(38.00)	9(18.00)	31(62.00)
出生 1 个月	11(22.00)	8(16.00)	39(78.00)
出生 6 个月	11(22.00)	8(16.00)	39(78.00)

注: *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表 2 可见,观察组新生儿母婴阻断率随着时间的延长呈上升趋势($\chi^2=11.21, P<0.05$),对照组无明显变化($\chi^2=2.36, P>0.05$)。观察组出生时、出生 1 个月与出生 6 个月新生儿的 HBsAg 阳性率、HBV DNA 阳性率和母婴阻断率均明显低于对照组(χ^2 分别 =7.48、3.48、12.36; 9.98、8.70、8.70; 6.30、3.49、12.36, P 均 <0.05)。

2.2 两组新生儿血清 HBsAg 的水平变化见表 3

表 3 两组新生儿血清 HBsAg 的水平变化/ng/ml

组别	出生时	出生 1 个月	出生 6 个月
观察组	3.34 ± 1.02*	2.97 ± 0.77*	2.51 ± 0.64*
对照组	3.85 ± 1.26	3.76 ± 1.18	3.80 ± 1.21

注: *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表 3 可见,观察组新生儿血清 HBsAg 的水平随着时间的延长,其水平明显呈下降趋势($F=11.35, P<0.05$),对照组无明显变化($F=2.12, P>0.05$)。观察组出生时、出生 1 个月与出生 6 个月新生儿的血清 HBsAg 水平均明显低于对照组(t 分别 =-2.22、-3.96、-6.66, P 均 <0.05)。

2.3 两组新生儿生长发育情况比较见表 4

表 4 两组新生儿生长发育情况比较

组别	身高/cm	头围/cm	体重/g
观察组	49.52 ± 1.04	34.06 ± 1.17	3523.60 ± 294.51
对照组	49.85 ± 0.98	33.87 ± 1.24	3517.64 ± 299.54

由表 4 可见,两组在新生儿的身长、头围、体重比较,差异均无统计学意义(t 分别 =-1.63、0.79、0.10, P 均 >0.05)。

2.4 两组围生期不良事件发生率比较见表 5

表 5 两组孕妇围生期不良事件发生率比较/例 (%)

组别	先兆早产	胎膜早破	新生儿窒息	总发生率
观察组	7(14.00)	2(4.00)	0	9(18.00)
对照组	4(8.00)	3(6.00)	1(2.00)	8(16.00)

由表 5 可见,两组在新生儿的围生期总不良事件发生率的比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.07, P>0.05$)。

3 讨论

HBV 是一种常见的乙型肝炎的病原体,而 HBV 感染是如今影响人类身体健康的一种主要的疾病,其传播方式有亲密接触、医源性传播、母婴传播、血液制品传播等,其中母婴传播是其感染的主要方式之一,其发生率约为 30% ~ 50%^[4]。HBV 母婴传播对新生儿的危害性极大,若未及时采取相应的预防或干预措施,则 HBV 感染孕妇所生的婴幼儿发生慢性 HBV 感染的几率较高,且大约有 25% 的患儿会发展为肝癌、肝硬化患者,严重影响了新生儿的生活水平和身体健康^[5]。HBV 母婴传播一般包括分娩后传播、围生期传播以及宫内感染。有研究表明,在分娩之后,给予新生儿主被动联合免疫能够明显降低其感染率,但对于宫内感染的新生儿,仍无法得到有效控制^[6]。目前在临床中,预防 HBV 以及阻断乙肝等相关疾病的关键在于阻断 HBV 母婴传播^[7]。但有研究显示,虽然新生儿接受联合免疫后,其感染率明显降低,但对于高 HBV 血症孕妇所生的婴幼儿无明显预防效果,仍会发生母婴传播^[8]。因此需要探寻新的有效措施预防 HBV 母婴传播,从而防止乙肝流行以及疫情暴发等情况发生,提高国民的身体素质。

替诺福韦是一种新型的核苷酸类逆转录酶抑制剂,属于妊娠 B 类药物,能够有效抑制病毒复制,且因其低耐药,被认为是宫内感染时抗 HBV 治疗的首选药物。当机体血清 HBsAg 水平达到一定数值,表现为阳性时,则表示发生 HBV 感染。本次研究主要是对 HBV 高载量孕妇在孕中晚期是采用替诺福韦进行口服治疗,观察其阻断效果、新生儿血清 HBsAg 水平变化,以及该药物对新生儿的生长发育、围生期发生不良事件的影响,旨在为临床研究提供更多思路。

周艳等^[9]研究结果显示,于孕中晚期采用替诺

福韦进行治疗的孕妇所生的新生儿母婴阻断率已达到100%,明显高于对照组,与本次研究结果相一致。替诺福韦作为一种新型的核苷酸类逆转录酶抑制剂,主要是通过抑制病毒聚合酶,从而影响机体病毒转录,进而达到抑制乙肝病毒复制的目的,是妊娠期的首选抗病毒药物。本次研究结果显示,在刚出生时,观察组新生儿中有7例HBsAg呈阳性,对照组中有19例HBsAg呈阳性,9例HBV DNA呈阳性,采取主被动免疫治疗后,观察组新生儿全部转阴,而对照组部分转阴。该结果提示,观察组采取替诺福韦进行治疗后,有效阻断了HBV母婴传播,而对照组中未见转阴的婴幼儿很可能就是HBV宫内感染,由于在孕中晚期未进行用药治疗,而出生后的标准免疫预防对宫内感染无效或疗效并不明显,因而发生HBV感染。因此孕中晚期服用替诺福韦在预防HBV母婴传播中,其疗效明显。

HBsAg是乙肝病毒表面的一种蛋白,其本身不具有传染性,但常随乙肝病毒而存在,因此HBsAg是已感染乙肝病毒的一种标志物,且血清HBsAg水平与机体自身免疫系统清除病毒的能力密切相关^[10]。在本次研究中,观察组中刚出生时的新生儿血清中HBsAg水平较高,但随着时间的延长,其水平逐渐降低,而对照组新生儿的血清HBsAg水平无明显变化。分析其原因:在慢性HBV感染早期,机体未发动免疫反应控制体内病毒,其复制较为活跃,因而血清HBsAg水平较高;随着时间的延长和病情的发展,机体免疫系统开始识别、抑制并清除病毒,并且特异性免疫作用不断增强,因而使血清HBsAg水平不断降低^[11]。由此,血清HBsAg水平能够反映机体免疫状态,其水平高低与控制疾病程度相关,因此观察组在孕中晚期采用替诺福韦进行治疗后,其病情得到控制。尹秀丽^[12]研究中,在妊娠中晚期采用替诺福韦阻断HBV母婴传播,对所分娩的新生儿的身长、头围、体重等生长发育情况无明显影响,与本次研究结果一致。

综上所述,于孕中晚期对HBV高载量孕妇采用替诺福韦进行口服治疗,在预防HBV母婴传播中的疗效明显,并且能够明显降低新生儿血清HBsAg水平,对新生儿的生长发育、围生期均无明显不良反应,安全性高,有一定的临床参考价值。本次研究不足之处为只随访到新生儿出生6个月,对之后情

况无法进行判断,尚需进一步研究论证。

参考文献

- 1 Yu J, Ye Y, Liu J, et al. The role of hepatitis B core-related antigen in predicting hepatitis B virus recurrence after liver transplantation[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2019, 12(8):263-267.
- 2 谢春梅, 张琼芳, 张大志, 等. HBV宫内感染发生机制及阻断方案进展[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(10):1514-1517.
- 3 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[S]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(4):405-415.
- 4 Kakisaka K, Suzuki Y, Jinnouchi Y, et al. Unfavorable prognosis of patients with acute liver injury due to drug-induced liver injury and acute exacerbation of HBV infection[J]. *Hepatol Res*, 2019, 24(26):59-61.
- 5 Zhang CY, Ahir BK, Wu GB, et al. Letter: role of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2017, 46(5):562-563.
- 6 Mathew JL, Gupta B, Chawla D, et al. Tenofovir for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B[J]. *Indian Pediatr*, 2016, 53(10):907-911.
- 7 Li Z, Hou X, Cao G, et al. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2015, 4(5):e30.
- 8 吴维学, 黄翠敏, 吴桂花, 等. 免疫预防阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果评价[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(4):627-629.
- 9 周艳, 周华红, 林莹玉, 等. 妊娠中晚期使用替诺福韦阻断HBV母婴传播的临床效果及安全性分析[J]. *中国热带医学*, 2018, 18(8):834-836, 862.
- 10 Diarra B, Yonli AT, Sorgho PA, et al. Occult hepatitis B virus infection and associated genotypes among HBsAg-negative subjects in burkina faso[J]. *Mediterr J Hematol*, 2018, 10(1):7.
- 11 Han ZY, Zhang Y, Bai XY, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: A retrospective matched cohort study[J]. *Prenatal Diag*, 2019, 39(1):36-39.
- 12 尹秀丽. 妊娠中晚期使用替诺福韦阻断HBV母婴传播的临床效果及安全性分析[J]. *中国实用医学*, 2019, 14(26):78-79.

(收稿日期 2019-12-06)

(本文编辑 蔡华波)