

拉米夫定阻断乙肝病毒宫内感染分娩后不同停药时间对妊娠妇女的影响

陈蓉, 曾艳梅, 张素英, 刘寿荣, 黄劲松, 陶承静(浙江中医药大学附属杭州第六医院, 杭州市肝病研究所, 杭州 310014)

摘要: 目的 探讨拉米夫定阻断乙肝病毒宫内感染分娩后不同停药时间对妊娠妇女的影响, 寻求最佳停药时间。方法 选择 2008 年 1 月—2010 年 11 月本院门诊检查并住院分娩的 HBsAg/HBeAg 双阳性且 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝·mL⁻¹, ALT、AST 正常的孕妇 120 例, 分为治疗组 90 例, 对照组 30 例, 治疗组在妊娠 28 周开始口服拉米夫定 100 mg·d⁻¹, 再随机分为 3 组: A 组 30 例分娩后停药, B 组 30 例分娩后 4 周停药, C 组 30 例分娩后 6 周停药, 对照组 D 组 30 例不用药。4 组均于孕 26~28 周和分娩前检测 ALT, AST, HBV-M, HBV-DNA 定量。A, B, C 组停药后(D 组为产后)1 月、3 月、6 月检测产妇 ALT, AST, HBV-M, HBV-DNA。新生儿出生断脐后立即检测静脉血 HBV-M, HBV-DNA 定量, 再注射乙肝免疫球蛋白 200 IU 和乙肝疫苗 10 μ g, 乙肝疫苗 0, 1, 6 方案接种。**结果** 治疗组比对照组 HBV-DNA 定量在分娩前显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 4 组检测 ALT、AST 的总体阳性率比较 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。治疗组停药后 1 月 HBV-DNA 定量均回复至治疗前水平, HBsAg 均 > 250 IU·mL⁻¹, HBeAg 均未转阴。治疗组与对照组新生儿宫内感染率分别为 6.74%(6/89)和 31%(9/29), $P < 0.05$, 差异有统计学意义。**结论** 拉米夫定用于妊娠晚期阻断乙肝病毒宫内感染安全有效, 高病毒载量乙肝携带的孕妇分娩后即可停药, 停药后需定期检查肝功能及 HBV-DNA 定量。

关键词: 拉米夫定; 乙肝; 宫内感染; 停药

中图分类号: R927.22

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)04-0364-04

Effect of Lamivudine Withdrawal Time after Parturition Blocking HBV Intrauterine Infection on Pregnant Women

CHEN Rong, ZEN Yanmei, ZHANG Suying, LIU Shourong, HUANG Jinsong, TAO Chenjing(Zhejiang Chinese Medical University Affiliated Hangzhou Sixth Hospital, Hangzhou Institute of Liver Diseases, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of different withdrawal time of lamivudine on pregnant women blocking HBV intrauterine infection and to seek the best withdrawal time. **METHODS** Selected 120 pregnant women, who had HBsAg/HBeAg double positive, HBV DNA $\geq 10^5$ copies·mL⁻¹, ALT and AST were normal and delivered in our hospital from January 2008 to November 2010, were divided into the treatment group of 90 cases and the control group, 30 cases. The people of treatment group were divided randomly into three groups, who began to take lamivudine 100 mg·d⁻¹ orally in the 28th week of pregnancy. 30 cases of group A stopped treatment after delivery, 30 cases in group B stopped in the 4th week after delivery, 30 cases in group C stopped in the 6th week after childbirth, and the 30 cases of control group D did not take drug. Cases in the four groups were tested for the quantity of ALT, AST, HBV-M, and HBV-DNA in the 26–28th week during pregnancy and before childbirth. The patients of A, B and C group(cases in the group D were tested after delivery) were tested for ALT, AST, HBV-M, HBV-DNA in the 1st month, 3rd month, 6th month after drug discontinuation, and neonatus were detected immediately for HBV-M, HBV-DNA in venous blood after cut umbilical cord, then were injected 200 IU hepatitis B immunoglobulin and 10 μ g hepatitis B vaccine, (hepatitis B vaccine was immunized by 0,1,6 program). **RESULTS** The quantity of HBV-DNA of patients in the treatment groups was lower significantly than that in the control group before delivery, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The overall positive rate of ALT, AST in four group, the difference was not statistical significance ($P > 0.05$). The load levels of HBV-DNA in the treatment groups returned to levels of pre-treatment at 1st month after drug discontinuance, HBsAg > 250 IU·mL⁻¹, HBeAg were negative. The treatment group and the control group in newborns with intrauterine infection rates were 6.74% (6/89) and 31% (9/29), $P < 0.05$, the difference was statistically significant. **CONCLUSION** Lamivudine is safe and effective to interrupt intrauterine infection of HBV in late pregnancy, the high viral load carriers of pregnant women can stop drug after childbirth, and need to check periodically liver function and quantification of HBV-DNA after withdrawal.

KEY WORDS: lamivudine; HBV; intrauterine infection; drug discontinuance

基金项目: 浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009B132)

作者简介: 陈蓉, 女, 主治医师 Tel: (0571)85463981 E-mail: chenrong2666@163.com

我国是乙肝病毒(HBV)感染大国,慢性 HBV 感染所致的慢性活动性肝炎与肝硬化、肝癌密切相关。新生儿 HBV 感染后发展为慢性感染的机率高达 90%,因此预防新生儿 HBV 感染可明显减少严重肝病的发生率,从而大大减轻社会及家庭的负担。宫内感染是新生儿 HBV 感染的主要原因,采用乙肝免疫球蛋白(HBIG)和乙肝疫苗联合免疫方法阻断 HBV 母婴垂直传播,是目前临床上主要的一种治疗对策,但仍有 20%左右的新生儿免疫失败^[1],原因可能与孕妇血清内 HBV DNA 的高病毒载量有关。拉米夫定是核苷类抗病毒药,能迅速抑制 HBV 复制,降低病毒,可提高 HBV 母婴传播阻断率^[2],近年来临床上采用拉米夫定进行乙肝母婴阻断较多,研究者对阻断的效果及对婴幼儿的发育异常关注较多,对妊娠妇女的关注较少。本研究主要观察拉米夫定阻断乙肝病毒宫内感染分娩后不同停药时间对妊娠妇女的影响,以寻求拉米夫定阻断 HBV 宫内感染在分娩后的最佳停药时间。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 1 月—2010 年 11 月本院妇产科门诊检查并住院分娩的 HBsAg/HBeAg 双阳性且 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝·mL⁻¹^[3], ALT、AST 正常的孕妇 120 例,经医院伦理委员会批准,本人及其家属同意治疗并签署知情同意书。自愿服用拉米夫定治疗组 90 例,对照组未服药 30 例。2 组孕妇肝功能正常,年龄 20~38 岁,平均(26±3.6)岁,分娩孕周 38~41 周,孕 24~26 周三维 B 型超声排除胎儿畸形,血清甲、丙、丁、戊型肝炎病毒标志检查呈阴性,丈夫无 HBV 感染,孕早期无先兆流产、保胎等病史,无其他严重内外科合并症及妊娠并发症,孕期未使用其他研究药物或全身抗病毒、细胞毒性或免疫调节剂等药物。2 组年龄、孕次、胎龄和分娩方式等差异均无统计学意义。分娩新生儿 120 例。

1.2 研究方法

治疗组在妊娠 28 周开始予拉米夫定 100 mg·d⁻¹口服(葛兰素史克制药苏州公司,批号:10090022),再随机分为 3 组: A 组 30 例分娩后立即停药, B 组 30 例分娩后 4 周停药, C 组 30 例分娩后 6 周停药,对照组 D 组 30 例不用药。4 组均于孕 26~28 周和分娩前抽血检测肝功能、HBV-M

(乙肝标志物)(HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HBs), HBV-DNA 定量。A, B, C 组分别于停药后(D 组为产后)1 月、3 月、6 月检测产妇 ALT, AST, HBV-M, HBV-DNA 定量。新生儿出生后先检测静脉血 HBV 标志物, HBV-DNA 定量,再注射乙肝免疫球蛋白 200 IU 和乙肝疫苗 10 μg,乙肝疫苗 0, 1, 6 方案接种。新生儿出生时静脉血 HBsAg 和(或)HBV-DNA 阳性诊断为宫内感染^[4]。

1.3 检测方法

肝功能检测采用连续监测法,仪器为日立 7180 全自动生化仪,试剂由日本和光株式会社提供,阴性参考值为 ALT 0~50 U·L⁻¹、AST 0~50 U·L⁻¹;阳性参考值为 ALT > 50 U·L⁻¹ 和/或 AST > 50 U·L⁻¹。HBV-M 定量采用化学发光免疫分析法(CLIA),检测仪器为美国雅培 I2000 化学发光仪,试剂为配套试剂,阴性参考值: HBsAg 0~0.05 IU·mL⁻¹, 抗-HBs 0~10 mIU·mL⁻¹, HBeAg 0~1.0 s·co⁻¹, 抗-HBe > 1.0 s·co⁻¹, 抗-HBc 0~1.0 s·co⁻¹, HBV-DNA 荧光定量 PCR 检测采用 ABI 的 7900 型高通量全自动荧光定量核酸检测仪,试剂由杭州博康公司提供,检测范围 10³~10⁹ 拷贝·mL⁻¹, <10³ 拷贝·mL⁻¹ 为阴性。

1.4 统计学处理

计量资料用 *t* 检验,阳性率比较用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 HBV-DNA 定量的变化

本研究共 120 例孕妇参加,其中治疗组和对照组因地地址变更均失访 1 例。118 例 HBV 携带者孕妇孕 28 周和分娩前血清 ALT、AST 均正常,孕 28 周时 ALT(28.4±8.6)U·L⁻¹、AST(29.2±8.2)U·L⁻¹,分娩前 ALT(28.3±8.5)U·L⁻¹、AST(28.9±8.1)U·L⁻¹, HBV-M 无明显变化,孕 28 周时和分娩前 HBeAg 各为(1 345.5±467.2)、(1 348.2±465.3)s·co⁻¹,差异无统计学意义(*P* > 0.05), HBsAg 治疗前后均 > 250 IU·mL⁻¹; HBV-DNA 定量治疗组比对照组在分娩前显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。结果见表 1。

2.2 停药后/产后结果

118 例孕妇停药后 1 月、3 月、6 月(D 组为产后)检查 HBsAg 均 > 250 IU·mL⁻¹, HBeAg 均未转阴,无明显变化。

表 1 血清 HBV-DNA 定量(拷贝·mL⁻¹)的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Serum change of HBV-DNA (copy ·mL⁻¹) ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	孕 26~28 周	分娩前
治疗组	89	7.35±0.48	4.18±1.36 ¹⁾
对照组	29	7.28±0.39	7.30±0.53

注: 与对照组比较, ¹⁾P<0.05

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05

2.2.1 孕妇停药后 1 月、3 月、6 月(D 组为产后)ALT、AST 变化 A 组: 停药后共 4 例升高, 最高 1 例出现在停药后 1 月, 为 ALT 96 U·L⁻¹, AST 70 U·L⁻¹。B 组: 停药后共 4 例升高, 最高 1 例出现在停药后 3 月, 为 ALT 159 U·L⁻¹, AST 82 U·L⁻¹。C 组: 停药后共 5 例升高, 最高 1 例出现在停药后 3 月, 为 ALT 101 U·L⁻¹, AST 85 U·L⁻¹。D 组: 产后共 5 例升高, 最高 1 例出现在产后 6 月, 为 ALT 102 U·L⁻¹, AST 83 U·L⁻¹。4 组比较 P>0.05, 差异无统计学意义。结果见表 2。

表 2 孕妇停药/产后 1 月、3 月、6 月 ALT 和(或)AST 阳性率比较

Tab 2 ALT and/or AST positive rate after drug withdrawal for 1, 3 and 6 months

组别	n	ALT 和(或)AST			阳性率/%
		1 个月	3 个月	6 个月	
A	30	1(1/30)	2(2/30)	1(1/30)	13
B	29	1(1/29)	3(3/29)	0	14
C	30	2(2/30)	3(3/30)	0	16
D	29	0	2(2/29)	3(3/29)	17

2.2.2 HBV-DNA 定量的变化 A, B, C 3 组在停药后 1 月 HBV-DNA 均回复至治疗前水平, HBV-DNA 定量(7.38±0.45)拷贝·mL⁻¹, 停药 3 月、6 月无明显变化。D 组产后 1 月、3 月、6 月 HBV-DNA 定量无显著变化。

2.3 治疗组与对照组新生儿宫内感染情况

治疗组分娩 89 例新生儿, 出生时 6 例外周血清 HBsAg 阳性, 其中 1 例 HBV-DNA 阳性(1.2×10³ 拷贝·mL⁻¹), 宫内感染率为 6.74%(6/89)。对照组 29 例出生时 9 例外周血清 HBsAg 阳性, 其中 5 例 HBV-DNA 阳性, 宫内感染率为 31%(9/29)。治疗组与对照组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。经联合免疫后, 治疗组出生 6 个月复查全部 HbsAg, HBV-DNA 转阴, 垂直传播率为 0。对照组出生后 6 个月复查仍有 3 例 HbsAg, HBV-DNA 为阳性, 垂直传播率为 10.3%, P<0.05, 差异有统计学意义。

2.4 拉米夫定的安全性

89 例治疗组用药期间均无不良反应, 无恶心、呕吐、皮疹等不良反应, 孕期肝功能均正常, 治疗组与对照组共 118 例新生儿出生时外观无异常, 发育指标及 Apgar 评分差异均无统计学意义(P>0.05)。孕妇停药后仅出现肝酶轻度升高, 无重型肝炎发生。

3 讨论

拉米夫定系第 2 代双脱氧核苷类抗病毒药物, 其主要抗病毒机制是抑制 HBV 多聚酶的逆转录酶活性。拉米夫定可快速降低孕妇血中 HBV DNA 水平。目前已有多项研究表明^[5-7], 在妊娠晚期使用拉米夫定能安全有效地阻断胎儿宫内 HBV 感染。以往拉米夫定在乙肝母婴阻断时停药时间不同: 韩国荣等^[8]从孕 20~26 周开始服用拉米夫定分娩后停药, 韩忠厚等^[9]从孕 28 周开始服用拉米夫定至分娩停药, 冯慧芬等^[10]从孕 28 周开始服用拉米夫定至分娩后 4 周停药, 各研究者在妊娠不同时期使用拉米夫定, 且在不同时间停药, 但在停药后对妊娠妇女的随访研究较少。

慢性乙型肝炎患者在使用拉米夫定治疗结束后, 部分患者可出现转氨酶升高、HBV DNA 转阳, 少数还有血清胆红素升高、肝功能失代偿并演变成重型肝炎。其原因可能是拉米夫定抑制 HBV 复制的机制是药物在细胞内磷酸化后, 与脱氧胞嘧啶核苷竞争, 进入合成中的 DNA 链, 致使病毒不能继续延伸而终止其复制, 由于其作用机理是抑制而不是杀灭 HBV, 且只能阻断肝细胞内 HBV 复制中的逆转录过程, 而不能清除肝细胞内及肝外组织细胞中的共价闭环 DNA, 因而停药后患者血清 HBV DNA 很快又恢复到治疗前水平, 部分伴有 ALT 升高。蔡皓东等^[11]报道拉米夫定停药后肝炎的总发生率为 13.5%, 其发病原因是 HBV 复制抑制后的再活动, 已发生 HbeAg/抗-HBe 血清转换的患者停药后仍有可能发生拉米夫定停药后肝炎。本研究对象是高病毒载量的乙肝携带者孕妇, 在妊娠晚期进行短期抗病毒治疗, 停药后同样会出现转氨酶升高、HBV DNA 转阳等情况, 拉米夫定在分娩后立即停药、分娩后 4 周停药、分娩后 6 周停药与不用药在停药后 1 月、3 月、6 月(D 组为产后)ALT, AST 的总体阳性率比较 P>0.05, 差异无统计学意义, 拉米夫定停药后肝炎的总发生率为 14.6%, 肝酶均为轻度升高, 停药后 1 月 HBV DNA 恢复至用药前水平, 肝功能

异常者经护肝治疗或继续抗病毒治疗后均能恢复正常水平, 无血清胆红素升高, 无重型肝炎的发生。

综上所述, 对于 HBsAg/HBeAg 双阳性且 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝·mL⁻¹ 的乙肝携带孕妇, 在妊娠 28 周短期应用拉米夫定进行乙肝母婴阻断, 肝功能正常的孕妇在分娩后可以停拉米夫定, 但需定期检查肝功能、HBV 标志物、HBV-DNA 定量等指标, 停药后可能会引起肝功能的损害, 需重视停药后的监测, 及时护肝治疗, 预防重型肝炎的发生。

REFERENCES

- [1] LAZIZIY, BADURS, PERKKY, et al. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in new bores related with all in utero passage of hepatitis B virus DNA [J]. Vaccine, 1997, 15(10): 1095-1100.
- [2] VAN ZONNEWDLDM, VAN NUNEN A B, NIESTERS H G, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection [J]. J Virus Irlepat, 2003, 10(5): 294-297.
- [3] LIN J, LIAO S, GUO G Z, et al. Hepatitis B virus DNA quantification in the significance of vertical transmission in pregnant women [J]. Chin J Pediatr(中华儿科杂志), 2002, 40(2): 84-87.
- [4] ZEN Y M, ZHANG S Q, LOU G Q, et al. Clinical study on preventing baby infections in utering from hepatitis virus with telbivudine [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2010, 15(4): 89-91.
- [5] HAN Z H, CHEN Y H, SUX S, et al. Clinical study of preventing FIBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active passive im. munization for pregnant women [J]. Hebei Med J(河北医药), 2005, 27(1): 23-24.
- [6] SI M F, LI X M, HE J, et al. Study on the effect of lamivudine in interruption of HBV intrauterine transmission [J]. Clin Med China(中国综合临床), 2005, 21(1): 80-81.
- [7] LI W F, JIANG R, WEI Z, et al. Clinical effect and safety of lamivudine treatment on preventing HBV vertical transmission for pregnant women [J]. Chin Hepatol(肝脏), 2006, 11(2): 38-39.
- [8] HAN G R, FANG Z X, ZHAO W, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment on preventing hepatitis B virus vertical transmission in pregnant women [J]. Chin J Infect Dis(中华传染病杂志), 2009, 11(11): 673-674.
- [9] HAN Z H, CHEN Y H, LI L W, et al. Healing effect and safety of lamivudine treatment on preventing HBV vertical transmission for pregnant women [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2005, 5(5): 378.
- [10] FENG H F, ZHANG S F. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2007, 7(13): 1019-1020.
- [11] CAI H D, MA X Y, CUI Z Y. Clinical observations of lamivudine withdrawal hepatitis [J]. Chin Hepatol(肝脏), 2002, 7(3): 174-175.

收稿日期: 2011-09-13