

·药物与临床·

富马酸替诺福韦二吡呋酯片预防 HBV 母婴传播的临床效果观察

季雯, 杨小英, 张莉萍

(南丰县人民医院妇产科, 江西 南丰 344500)

摘要:目的 观察富马酸替诺福韦二吡呋酯片预防 HBV 母婴传播的临床效果。方法 选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月在我院产检分娩的 42 例 HBV 感染孕妇为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各组 21 例。对照组孕妇未接受抗病毒治疗, 观察组孕妇给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片抗病毒治疗。两组新生儿均给予(0、1、6 个月)乙肝疫苗接种, 观察两组孕妇孕期并发症发生情况、用药不良反应发生情况、分娩时新生儿体格发育指标(身高、体重)、新生儿 9 月龄后乙肝 5 项(乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、乙肝 E 抗原、乙肝 E 抗体、乙肝核心抗体的阳性率)、新生儿 HBV-DNA 的阳性率以及新生儿 HBV 阻断成功率。结果 观察组孕妇孕期并发症发生率为 19.05%, 与对照组的 14.29% 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组不良反应发生率为 14.29%, 与对照组的 9.52% 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组分娩时新生儿身高、体重、头围与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组乙肝表面抗原、乙肝 E 抗原、乙肝表面抗体、乙肝 E 抗体、新生儿 HBV-DNA 的阳性率与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组乙肝核心抗体的阳性率低于对照组($P<0.05$); 观察组新生儿 HBV 阻断成功率为 100.00%, 与对照组的 100.00% 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合 HBV 母婴传播免疫预防可降低乙肝核心抗体的阳性率, 预防母婴传播, 不良反应发生率小, 不会对新生儿体格发育造成影响, 具有良好的母婴安全性, 值得临床应用。

关键词: 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; HBV; 免疫预防

中图分类号: R714.251

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.17.030

文章编号: 1006-1959(2023)17-0146-04

Clinical Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets in Preventing Mother-to-child Transmission of HBV

JI Wen, YANG Xiao-ying, ZHANG Li-ping

(Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Nanfeng County, Nanfeng 344500, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of tenofovir disoproxil fumarate tablets in preventing mother-to-child transmission of HBV. **Methods** A total of 42 pregnant women with HBV infection who were examined and delivered in our hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 21 pregnant women in each group. The pregnant women in the control group did not receive antiviral therapy, and the pregnant women in the observation group were given antiviral therapy with tenofovir disoproxil fumarate tablets. The newborns of two groups were given (0, 1, 6 months) hepatitis B vaccine inoculation. The incidence of complications during pregnancy, the incidence of adverse drug reactions, the physical development index (height, weight) of newborns during delivery, the five items of hepatitis B after 9 months of age (hepatitis B surface antigen, hepatitis B surface antibody, hepatitis B E antigen, hepatitis B E antibody, hepatitis B core antibody positive rate), the positive rate of neonatal HBV-DNA and the success rate of neonatal HBV blocking were observed. **Results** The incidence of pregnancy complications in the observation group was 19.05%, which was compared with 14.29% in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 14.29%, which was compared with 9.52% in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no significant difference in neonatal height, weight and head circumference between the observation group and the control group ($P>0.05$). There was no significant difference in the positive rate of hepatitis B surface antigen, hepatitis B E antigen, hepatitis B surface antibody, hepatitis B E antibody and neonatal HBV-DNA between the observation group and the control group ($P>0.05$). The positive rate of hepatitis B core antibody in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Tenofovir disoproxil fumarate tablets combined with immune prevention of mother-to-child transmission of HBV can reduce the positive rate of hepatitis B core antibody and prevent mother-to-child transmission. The incidence of adverse reactions is small, and it will not affect the physical development of newborns, thus it has good maternal and infant safety and is worthy of clinical application.

Key words: Tenofovir disoproxil fumarate tablets; HBV; Immunoprophylaxis

基金项目: 抚州市社会发展指导性科技计划项目(编号: 202210007248)

作者简介: 季雯(1986.11-), 女, 江西抚州人, 本科, 主治医师, 主要从事妇产科临床工作

乙型肝炎病毒母婴传播是我国慢性乙型肝炎(乙肝)的主要原因,预防乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播是控制慢性乙肝的关键^[1]。诊断 HBV 感染的主要依据是乙肝表面抗原阳性(HBsAg)^[2]。临床所有孕妇均需在产前检测 HBsAg 和其他乙肝血清学指标^[3]。目前,我国育龄期妇女 HBsAg 的总体阳性率为 5%~6%^[4]。HBsAg 阳性孕妇的新生儿是 HBV 感染的高危人群,在出生后 12 h 内肌内注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗,即联合免疫预防接种^[5]。乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南推荐以 HBV DNA $>2\times 10^5$ IU/ml 为口服抗病毒药物预防母婴传播的阈值^[6]。但是关于抗病毒治疗高病毒载量的孕妇,并给予新生儿免疫预防接种是否可以降低乙肝病毒母婴垂直传播、临床应用是否会增加母婴危险均尚无明确定论,具体的可行性、有效性还需要临床进一步探究证实。本研究结合 2020 年 1 月-2021 年 1 月在我院产检分娩的 42 例 HBV 感染孕妇临床资料,探究富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合对 HBV 母婴传播免疫预防的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月-2021 年 1 月在南丰县人民医院分娩的 42 例 HBV 感染孕妇为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 21 例。对照组年龄 21~38 岁,平均年龄(26.39 \pm 3.17)岁;孕周 15~24 周,平均孕周(21.45 \pm 1.40)周。观察组年龄 20~37 岁,平均年龄(26.76 \pm 2.12)岁;孕周 16~25 周,平均孕周(21.22 \pm 1.40)周。两组年龄、孕周比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可行。本研究患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合 HBV 感染临床诊断标准^[7];②均接受母乳喂养;③无研究药物过敏史^[8]。排除标准:①合并脑、肾、心血管系统等严重疾病者;②依从性较差,不能配合者;③随访资料不完善。

1.3 方法 对照组孕妇未接受抗病毒治疗,观察组妊娠前及妊娠期一直口服富马酸替诺福韦二吡

呋酯片(杭州和泽医药科技有限公司,国药准字 H20183499,规格:300 mg)或妊娠期因高病毒载量(HBV DNA $>2\times 10^5$ IU/ml)于孕晚期开始口服,新生儿分娩后均擦干注射部位(股外侧肌中段)的羊水及血性分泌物^[9],在 1 h 之内注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)100 IU/ml 及三角肌注射乙肝疫苗 10 μ g/0.5 ml。新生儿均接受母乳喂养,按(0、1、6 个月)乙肝疫苗接种,重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母)[深圳康泰生物制品股份有限公司,国药准字 S20110026,规格:0.5 ml/支,每次人用剂量 0.5 ml(含 HBsAg 10 μ g)];乙型肝炎人免疫球蛋白[(同路生物制药有限公司,国药准字 S20053018,规格:100 IU(1.0 ml/瓶)]。

1.4 观察指标 观察两组孕妇孕期并发症(妊娠期糖尿病、早产、胎膜早破、子痫前期)发生情况、用药不良反应(谷丙转氨酶、胆汁酸增高、羊水浑浊)发生情况、分娩时新生儿体格发育指标(身高、体重)、新生儿 9 月龄后乙肝 5 项(乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、乙肝 e 抗原、乙肝 e 抗体、乙肝核心抗体的阳性率)、新生儿 HBV-DNA 的阳性率以及新生儿 HBV 阻断成功率。新生儿 HBV 阻断成功标准^[10]:血清乙型肝炎病毒表面抗原阴性、乙型肝炎病毒 e 抗原阳性及 HBV DNA 阴性。乙肝 5 项均采用^[11]:郑州安图化学发光 2000 测定,试剂由郑州安图生物提供;乙肝 DNA 定量(HBV-DNA)采用西安天隆生物 96R 全自动 PCR 扩增仪测定,试剂由苏州天隆生物提供。

1.5 统计学方法 利用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇孕期并发症发生率比较 观察组孕妇孕期并发症发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组孕妇孕期并发症发生率比较[n(%)]

组别	n	羊水异常	早产	胎膜早破	子痫前期	发生率
观察组	21	2(9.52)	1(4.76)	1(4.76)	0	4(19.05)*
对照组	21	1(4.76)	1(4.76)	1(4.76)	0	3(14.29)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.986$, $P=0.437$

2.2 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组分娩时新生儿体格指标比较 观察组分娩时新生儿身高、体重与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 两组新生儿 9 月龄后乙肝五项和 HBV-DNA 阳性率比较 观察组乙肝表面抗原、乙肝 e 抗原、乙肝表面抗体、乙肝 e 抗体、新生儿 HBV-DNA 的阳性率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),乙肝核心抗体的阳性率低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	谷丙转氨酶升高	胆汁酸增高	羊水浑浊	发生率
观察组	21	1(4.76)	1(4.76)	1(4.76)	3(14.29)*
对照组	21	1(4.76)	0	1(4.76)	2(9.52)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.795$, $P=0.326$

表 3 两组分娩时新生儿体格指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	身高(cm)	体重(g)
观察组	21	50.10±1.20	3215.20±319.20
对照组	21	49.89±1.18	3280.11±321.33
t		0.694	0.772
P		0.287	0.310

表 4 两组新生儿 9 月龄后乙肝五项和 HBV-DNA 阳性率比较[n(%)]

组别	n	乙肝表面抗原	乙肝 e 抗原	乙肝表面抗体	乙肝 e 抗体	乙肝核心抗体	新生儿 HBV-DNA
观察组	21	0	0	21(100.00)	0	4(19.05)	0
对照组	21	0	0	21(100.00)	0	8(38.10)	0
χ^2		0.000	0.000	1.000	0.000	6.193	0.000
P		1.000	1.000	0.999	1.000	0.017	1.000

2.5 两组新生儿 HBV 阻断率比较 两组新生儿 HBV 阻断成功率均为 100.00%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

HBV 感染会导致急性或慢性肝炎,严重时发生肝硬化、肝功能衰竭等,严重危及患者的生命安全^[12,13]。目前,临床控制 HBV 感染已经发展成为社会公共卫生问题,HBV 主要通过血液传播,也可通过母婴垂直传播,母婴垂直传播是临床儿童慢性感染的主要原因^[14]。因此,有效预防 HBV 母婴垂直感染,降低感染率及相关并发症至关重要。目前,富马酸替诺福韦二吡呋酯是临床阻断 HBV 母婴传播的一线用药^[15,16]。但是临床部分孕妇给予阻断治疗后仍然会感染,且临床用药安全性备受关注,尤其是长时间给药是否会增加用药风险报道较少^[17]。

本研究结果显示,观察组孕妇孕期并发症发生率为 19.05%,与对照组的 14.29%比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 HBV 感染孕妇妊娠前及妊娠期一直口服或者孕晚期给予富马酸替诺福韦二吡呋酯抗感染治疗,不会增加孕期孕妇并发症,对母婴安全无显著影响,具有良好应用安全性。同时研究显示,观察组不良反应发生率为 14.29%,与对照组的 9.52%比较,差异无统计学意义($P>0.05$),在孕期给予 HBV 感染孕妇富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗,不会增加孕妇不良反应,孕妇治疗耐受性良好。虽然仍存在一定的不良反应,但可能与劳累、心理等因素相关。观察组分娩时新生儿身高、体重与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示孕期应用富马酸替诺福韦二吡呋酯不会对新生儿分娩体格造成影响,新生儿体格发育正常。该结论与于春燕^[18]的报道

相似,可见,即使在孕早期、孕晚期以及整个妊娠期应用抗HBV感染治疗,对胚胎各器官分化发育无影响,对胚胎是安全的。观察组乙肝表面抗原、乙肝E抗原、乙肝表面抗体、乙肝E抗体、新生儿HBV-DNA的阳性率、与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组新生儿HBV阻断成功率均为100.00%,差异无统计学意义($P>0.05$),但是乙肝核心抗体的阳性率低于对照组($P<0.05$),提示富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合HBV母婴传播免疫预防治疗,可降低乙肝核心抗体的阳性率,对以上其他指标阳性率无显著影响,以上方法可一定程度阻断HBV母婴传播。乙肝核心抗体定性检查阳性提示既往感染了乙肝病毒,其阳性率降低表明既往感染率较低,进一步表明该方法可有效阻断母婴垂直传播,预防HBV的感染^[20],促进新生儿健康生长。但是本研究样本较小,研究结果具有一定局限性。

综上所述,富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合HBV母婴传播免疫预防可实现确切的治疗效果,可降低乙肝核心抗体的阳性率,有效阻断母婴传播,且不会对母婴、胚胎造成不良影响,具有良好的应用安全性和有效性。该药阻断母婴传播的效果和对母婴的长期影响还需要今后大样本、多中心、长期观察研究证实。

参考文献:

[1]李思颖,孙杨芳,史金凤,等.应用富马酸替诺福韦二吡呋酯片阻断乙型肝炎母婴传播不同停药时间对产后肝功能的影响[J].中华临床感染病杂志,2021,14(5):344-350.
[2]余姣,陈姬秀,薛建亚,等.血清HBsAg阳性孕妇血清细胞因子水平对HBV母婴传播的影响[J].实用肝脏病杂志,2020,23(5):630-633.
[3]阴敏,唐亮,姜百灵.富马酸替诺福韦酯片治疗HBV感染孕妇的疗效及垂直传播阻断效果[J].中华医院感染学杂志,2019,29(23):3632-3636.
[4]World Health Organization.Prevention of mother to child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [DB/OL].(2020-06)[2022-10-10].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561127/.
[5]中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版·2020)[J].中华全科医师杂志,2021,20(3):281-289.

[6]中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会.乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020年)[J].中华妇产科杂志,2020,55(5):291-299.
[7]Terrault NA,Levy MT,Cheung KW,et al.Viral hepatitis and pregnancy [J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18 (2):117-130.
[8]张永萍.富马酸替诺福韦酯片对乙型肝炎病毒表面抗原定量的影响[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(4):332-333.
[9]刘玉娟,蔡秋娥,王森,等.抗病毒治疗在阻断高病毒载量乙肝孕妇母婴传播中的临床效果 [J].广东医学,2018,39(16):2483-2484.
[10]董博,胡海石,王德景,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者血清HBV-LP水平与HBV-DNA及HBeAg的关系及临床意义[J].实用预防医学,2019,26(4):490-492.
[11]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):834-862.
[12]Gupta SK,Ost FA,Arribas JR,et al.Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate [J].AIDS,2018,33(9):1455-1465.
[13]皮青文.恩替卡韦抗病毒治疗对慢性乙肝肝硬化患者肝功能及肝硬化程度的影响[J].医学信息,2022,35(15):121-124.
[14]邓亮忠,刘晓龙,易云柏,等.富马酸替诺福韦二吡呋酯干预治疗对慢性乙型肝炎患者的疗效及其对肝脏FibroScan值与肝功能的影响[J].抗感染药学,2018,15(8):188-189.
[15]刘玉娟,蔡秋娥,王森,等.抗病毒治疗在阻断高病毒载量乙肝孕妇母婴传播中的临床效果 [J].广东医学,2018,39(16):2483-2484.
[16]杨亦德,王冬国,侯伟,等.替诺福韦酯和替比夫定治疗妊娠慢性乙肝患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J].中华全科医学,2018,16(10):1650-1652.
[17]Park JS,Pan CQ.Viral factors for HBV mother-to-child transmission[J].Hepatol Int,2017,11(6):476-480.
[18]于春燕.替诺福韦酯富马酸盐对孕期抗病毒乙肝母婴阻断的效果分析[J].公共卫生与预防医学,2018,29(5):122-125.
[19]阮晟鸣,周健,单震丽,等.HBV感染高病毒载量孕妇孕期及产后肝炎活动情况[J].现代妇产科进展,2018,27(6):458-461.
[20]韩白乙拉,索淑一,魏冬梅,等.替诺福韦酯与替比夫定阻断乙型肝炎病毒携带孕妇病毒母婴传播的疗效和安全性比较[J].实用肝脏病杂志,2021,24(2):192-195.

收稿日期:2022-10-25;修回日期:2022-11-25

编辑/肖婷婷