

拉米夫定阻断乙型肝炎病毒宫内传播的临床探讨

杨越波, 李小毛, 侯红瑛, 沈慧敏, 滕奔琦, 施敏凤

(中山大学附属第三医院妇产科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】研究拉米夫定对 HBsAg 阳性孕妇的乙肝病毒(HBV)宫内阻断作用。【方法】拉米夫定组 43 例, 孕 28 周起口服拉米夫定, 每天 100 mg 至产后 30 d。对照组 52 例, 未予用药。两组孕妇均于孕 28 周、分娩前, 其新生儿于生后 24 h 内免疫接种前抽静脉血检测 HBsAg、HBeAg 及 HBV 的定量。【结果】拉米夫定组孕妇 HBV 的 DNA 水平显著下降 ($P < 0.05$), 其新生儿宫内感染率(16.3%)明显低于对照组(32.7%), $P < 0.05$ 。两组孕妇及其新生儿未发现不良反应。【结论】携带 HBV 孕妇产前服用拉米夫定可有效减少 HBV 宫内感染发生率。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 拉米夫定; 疾病传播, 垂直/预防和控制

中图分类号: R512.62 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)04-0295-02

Clinical Study on Interruption of HBV Transmission in Uterus by Lamivudine YANG Yue-bo, LI Xiao-mao, HOU Hong-ying, SHEN Hui-min, TENG Ben-qi, SHI Min-feng. (Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】To study the interruptive effect of Lamivudine in HBsAg positive pregnant women.【Methods】Each subject in the Lamivudine group(43 cases) received Lamivudine(dose: 100 mg every day) from the 28th week of gestation to 30 days after labour. The control group (52 cases) were followed up without any specific treatment. Blood specimens were tested for HBsAg, HbeAg and HBV DNA in all the subjects at the 28th week of gestation and before delivery, and their neonates in 24 hours before the administration of immune prophylaxis.【Result】HBV DNA in the Lamivudine group decreased obviously($P < 0.05$), and the rate of intrauterine infection in the Lamivudine groups was significantly lower than that of control group(16.3% vs 32.7%, $P < 0.05$). No side effects were found in the pregnant women and their neonates.【Conclusions】HBV intrauterine infection can be interrupted by using Lamivudine before delivery.

Key words: Hepatitis virus B type; Lamivudine; disease transmission, vertical/prevention and control

我国是乙肝病毒(HBV)感染的高发区, 母婴传播是新生儿感染 HBV 的主要途径, 其中宫内感染为母婴传播的重要途径。宫内感染是导致婴儿出生后乙肝疫苗接种失败的主要原因。宫内感染率与孕妇 HBV 的 DNA 水平呈正相关。拉米夫定是核苷类抗病毒药, 能迅速抑制 HBV 复制, 其抑制作用持续于整个治疗过程。本研究在妊娠晚期应用抗病毒药物拉米夫定, 探讨其对于阻断 HBV 宫内传播的作用, 此方法国内外目前尚未见报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1999 年 1 月至 2001 年 12 月选择在我院门诊产检及住院分娩孕妇及其新生儿 95 对, 孕妇初检 HBsAg 阳性, 肝肾功能正常, 甲、丙、丁、戊肝炎系列检查阴性, 无其他严重内外科合并症, 孕期无先兆

流产、先兆早产与妊高征等并发症, 孕期末使用其他研究药物或全身抗病毒、细胞毒性、类固醇激素或免疫调节剂等药物。随机分为两组, 拉米夫定组 43 例(其中 HBsAg 和 HBeAg 均阳性 33 例); 对照组 52 例(其中 HBsAg 和 HBeAg 均阳性 17 例)。两组年龄、民族、孕产次、分娩时胎龄和分娩方式等差异均无显著性。95 例孕妇共分娩新生儿 95 名。

1.2 方法

拉米夫定组孕妇自孕 28 周起口服拉米夫定, 每次 100 mg, 每天 1 次至分娩后 30 d。对照组未予用药。两组孕妇均于孕 28 周用药前及分娩前行血 HBsAg、HBeAg 及 HBV 的 DNA 定量检测, 其新生儿出生后 24 h 内免疫接种前采股静脉血检测 HBsAg、HBeAg。HBsAg、HBeAg 检测采用 ELISA 法, 试剂盒购自中山生物工程有限公司。HBV 的 DNA 用荧光定量 PCR 法检测, 试剂盒由中山大学

收稿日期: 2002-03-20

基金项目: 中山医科大学科研基金及广州市科委科研基金资助项目(1999-J-005-01)

作者简介: 杨越波(1970-), 女, 云南个旧人, 硕士研究生, 主治医师。

达安基因诊断中心提供。分娩时根据末次月经及B超推算孕龄,测量法和称重法测算出血量,称重法测新生儿体质量。

1.3 统计学方法

采用 Excel 软件进行统计分析。对二组阳性率的差异性采用 χ^2 检验;若两组方差不齐,则行 t 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 孕妇血 HBsAg、HBeAg 变化

拉米夫定组 1 例 HBsAg 及 HBeAg 双阳性者阴转;对照组 HBsAg、HBeAg 均未发现转阴者,二组比较差异无统计学意义。

2.2 孕妇血 HBV 的 DNA 变化

两组孕妇用药前 HBV 的 DNA 定量无显著性差异 ($P > 0.05$),对各组用药前后 HBV 的 DNA 对数值行 t 检验,差异有显著性 ($P < 0.05$),即孕妇 HBV DNA 拉米夫定组较对照组显著下降(表 1)。

表 1 用药前后孕妇 HBV DNA 定量的变化

Table 1 The different concentration of HBV DNA before and after administration in pregnant woman

[lg($\bar{x} \pm s$), copy/mL]

Group	n	Before administration	After administration
Lamivudine	43	7.49±0.54	5.33±1.34 ¹⁾
Control groups	52	7.05±1.29	6.23±3.66

1) Compared to control group, t -test, $P < 0.05$

2.3 两组新生儿宫内感染情况

拉米夫定组新生儿 HBeAg 阳性 7 例,其中 HBsAg 及 HBeAg 双阳性 1 例;对照组新生儿 8 例 HBsAg 阳性,11 例 HBeAg 阳性,其中 2 例为 HBsAg 及 HBeAg 双阳性。两组宫内感染率分别为 16.3% (7/43) 和 32.7% (17/52), χ^2 检验, $P < 0.05$ 。

2.4 拉米夫定的使用安全性

拉米夫定组孕妇在用药期间及分娩前后随访中未发现发热、寒战、皮疹等反应及其他不适,无肾功能损害。拉米夫定与对照组两组孕妇胎龄分别为(37.3±1.8)周及(37.5±2.0)周;产后出血量依次为(225±49) mL 及(230±50) mL;剖宫产率为 58.1% 及 55.5%;新生儿平均体质量 3.34 kg (2.8~3.9 kg) 及 3.30 kg (3.0~3.7 kg),各项差异无显著性 ($P > 0.05$)。两组均无新生儿发生窒息。

3 讨论

3.1 HBV 宫内感染机制及高危因素

对高危新生儿采用乙肝免疫球蛋白(HBIG)与乙肝疫苗联合免疫,已普遍在临床接受,但仍有 10%~20% 免疫失败^[1],宫内感染是新生儿免疫失败的主要原因。因此,研究 HBV 宫内传播规律及机制,进一步探讨宫内预防及阻断的措施对乙肝控制和预防具有十分重要的意义。

HBV 宫内传播的机制,国内外观点尚不一致,主要有胎盘感染、胎盘渗漏、外周血单核细胞(PBMC)感染、父系传播等学说。胎盘感染是 HBV 母婴传播最活跃的途径。研究表明 HBV 经胎盘感染胎儿的时间主要发生在孕晚期,这可能是由于妊娠发展至孕晚期,滋养细胞层逐渐变薄并形成绒毛血管膜,使 HBV 更易突破胎盘屏障^[2]。又由于孕晚期胎儿各器官已成形,用药安全,因此,目前产前阻断多于孕晚期进行,我们选择于孕 28 周起予拉米夫定口服。

先兆流产、先兆早产、TORCH 感染等导致胎盘屏障破坏,是 HBV 宫内感染的高危因素^[3]。本研究对象均无先兆流产、先兆早产等高危因素,两组间在年龄、孕产次分娩时胎龄及分娩方式等方面差异均无统计学意义。

研究发现宫内感染率随孕妇血清 HBV DNA 含量增高而增加^[4]。临床上广为检测的 HBeAg 是存在于病毒颗粒之外的一种可溶性蛋白,其阳性虽为 HBV 复制的指标,但实际上为传染性的间接指标,其阳性与 HBV DNA 并不一致^[5]。进一步研究发现当母血 HBV DNA 在 10^8 copy/mL 以上时,即使使用乙肝免疫球蛋白(HBIG)仍有高达约 43% 的宫内感染率,提示孕妇血清 HBV DNA 水平高低是宫内感染的重要因素^[6]。本组资料表明,应用拉米夫定组孕妇血 HBV 的 DNA 水平明显下降。

3.2 拉米夫定与 HBV 宫内阻断

乙型肝炎病毒(HBV)的 DNA 聚合酶在病毒复制过程中指导病毒合成极为稳定的超螺旋共价闭合环状 DNA(cccDNA),为病毒 DNA 的来源,同时指导病毒蛋白质合成。HBV DNA 聚合酶的逆转录活性还可指导 mRNA 形成新的有感染能力的成熟病毒颗粒。HBV DNA 聚合酶的多重功能,使其成为抗病毒治疗倍受关注的作用靶点之一。

(下转第 305 页 to page 305)

娠病灶清除方面并不优于开腹手术, 因为术后绒毛膜促性腺激素(hCG)持续时间较长, 但术后宫内妊娠率与开腹手术相似, 再次异位妊娠率则低于后者。而多剂量氨甲喋呤(MTX)肌肉注射与腹腔镜下输卵管造口术相比, 近期及远期疗效均无显著差异。国内王宁宁^[9]对照研究 30 例腹腔镜和 27 例开腹输卵管妊娠保守治疗的患者, 认为腹腔镜组有术后妊娠率高、1 年内受孕率高和不增加再次异位妊娠率的优势。亦有学者如 Fernandez^[10] 等研究发现 MTX 治疗较腹腔镜下保守治疗的再次异位妊娠危险低, 因为手术治疗后输卵管受损, 而药物作用能使异位妊娠组织完全溶解, 无管壁损伤, 避免了因手术造成的疤痕及周围组织的粘连, 较手术治疗而言, 其治疗后输卵管复通率高。

此外, 从本文统计的再次异位妊娠的发生时间来看, 多于术后 1 年以后出现, 因此, 对于有生育要求的妇女, 异位妊娠术后不主张避孕, 术后可行输卵管通液等保持输卵管通畅, 争取术后尽早怀孕。

参考文献:

[1] Dorfmen S F. Epidemiology of ectopic pregnancy[J]. Clin Ob-

stetr Gynecol, 1987, 30(2): 173.

- [2] 戴钟英. 上海市异位妊娠调查报告[J]. 上海医学, 1989, 12(2): 343.
- [3] 陈文玮, 王海琦. 异位妊娠发病有关因素的变迁[J]. 南京医科大学学报, 1994, 14(4): 621.
- [4] Skjellestad F E, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population based prospective cohort study [J]. Obstetr Gynecol, 1998, 91(1):129.
- [5] Dubuisson J, Aubiot F, Mathieu L. Risk factor for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after *in vitro* fertilization; implications for preventive management[J]. Fertil Steril, 1991, 56(6):686.
- [6] Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction[J]. Fertil Steril, 1999, 71(2): 282.
- [7] Rashid M, Osman S H, Khashoggi T Y, *et al.* Factors affecting fertility following radical versus conservative surgical treatment for tubal pregnancy[J]. Saudi Med J, 2001, 22(4): 337.
- [8] Hajenius P J, Mol B W, Bossuyt P M, *et al.* Interventions for tubal ectopic pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 20(2): 324.
- [9] 王宁宁, 黄建昭, 谢洪哲, 等. 腹腔镜抑剖腹保守性与否治疗输卵管妊娠的比较[J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(2): 151.
- [10] Fernandez H, Vincent S C, Pauthier S, *et al.* Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy subsequent fertility[J]. Hum Reprod, 1998, 13(11): 3239.

(编辑 刘清海)

(上接第 296 页 from page 296)

拉米夫定是一种对 HBV 和人类免疫缺陷病毒(HIV)均有很强抗病毒活性的核苷类似物, 通过竞争性抑制 HBV DNA 聚合酶及参与新的 HBV DNA 链合成过程中, 终止新链合成^[7]。应用拉米夫定治疗, HBV DNA 水平很快就会显著下降, 而且在全部治疗过程中, HBV DNA 持续受到抑制。本研究于妊娠 28 周起给予孕妇口服拉米夫定, 评估其宫内阻断作用, 研究发现拉米夫定组孕妇用药后血 HBV DNA 含量下降, 比较对照组差异有显著性; 拉米夫定组新生儿宫内感染率显著低于对照组。结果表明携带 HBV 孕妇产前服用拉米夫定可有效降低 HBV 宫内感染发生率。

参考文献:

[1] Zhu Q R, Lu Q, Gu X H, *et al.* A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus[J]. Chn Med J, 1997, 110

(2): 145.

- [2] 闫永平, 徐德忠, 王文亮, 等. 胎盘乙型肝炎病毒感染与宫内传播的关系[J]. 中华产科杂志, 1999, 34(7): 392.
- [3] Del Canho R, Grosse P M, Schalm S W, *et al.* Failure of neonatal hepatitis B vaccination; the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates[J]. J Hepatol, 1994, 20(5): 483.
- [4] 李小毛, 刘穗玲, 李 霞, 等. 孕妇血、脐血、乳汁的乙型肝炎病毒 DNA 水平及其相关性[J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(3): 233.
- [5] 刘志华, 徐德忠, 闫永平, 等. 孕妇血清中乙型肝炎病毒 DNA 含量与胎儿宫内感染的关系[J]. 中华产科杂志, 1999, 34(3): 133.
- [6] 李小毛, 施敏凤, 杨越波, 等. 孕妇注射乙肝免疫球蛋白阻断乙型肝炎病毒宫内传播的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(1): 63.
- [7] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宁, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的多中心, 随机双盲, 安慰剂对照研究[J]. 中国新药临床杂志, 1999, 18(3): 131.

(编辑 刘清海)