

妊娠期和哺乳期抗乙肝病毒药物治疗的安全性

孙冬黎, 郑彩虹* (浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要: 乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行, 母婴传播是我国 HBV 感染的主要传播途径, 育龄期女性常常面对妊娠期和哺乳期的抗病毒治疗问题。本文通过检索国内外数据库文献, 综述了目前我国所有批准用于抗乙肝病毒感染药物(包括干扰素 α 、拉米夫定、替比夫定、替诺福韦酯、恩替卡韦、阿德福韦酯和恩曲他滨)在妊娠期和哺乳期使用的安全性数据和经验, 依次从胎盘转运、动物生殖毒性和致畸性研究、人类妊娠期使用经验、药物乳汁分泌及人类哺乳期使用经验 4 方面进行阐述。其中替诺福韦和替比夫定研究资料相对较多, 动物研究未发现致畸性, 人类妊娠期使用也未见出生缺陷发生率增加, 可作为妊娠期抗 HBV 治疗的选择。拉米夫定在妊娠期应用广泛(HIV 治疗), 未发现出生缺陷发生率增加, 故也可作为妊娠期抗 HBV 治疗的选择之一。

关键词: HBV, 拉米夫定, 替比夫定, 替诺福韦酯, 恩替卡韦, 阿德福韦酯, 恩曲他滨

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)11-1635-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.11.029

引用本文: 孙冬黎, 郑彩虹. 妊娠期和哺乳期抗乙肝病毒药物治疗的安全性[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1635-1642.

Safety of Anti-hepatitis B Virus Therapy During Pregnancy and Lactation

SUN Dongli, ZHENG Caihong* (Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide epidemic, while the mother-to-child transmission is the main route of transmission of HBV infection in China. Women of childbearing age often faced with antiviral therapy problem during pregnancy and lactation. Through the retrieval of domestic and foreign database literature, all the approved drugs for anti-hepatitis B virus infection (including interferon α , lamivudine, telbivudine, tenofovir dipivoxil, entecavir, adefovir dipivoxil And enquitril) in pregnancy and lactation using safety data and experience were summarized, and presented by placental transport, animal reproductive toxicity and teratogenicity studies, experience of using in human pregnancy, drug milk secretion and experience of using in human lactation. Among them, research data of tenofovir and telbivudine is relatively sufficient and can be used as a choice of anti-HBV treatment during pregnancy. No teratogenic of both is found in animal studies, and the incidence of birth defects is not increased while tenofovir and telbivudine were employed in human pregnancy. Lamivudine is widely used during pregnancy in human (HIV treatment), and no increase in the incidence of birth defects, it may also be used as one of the options for anti-HBV treatment during pregnancy.

KEY WORDS: HBV, lamivudine, telbivudine, tenofovir, entecavir, adefovir dipivoxil, emtricitabine

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 据世界卫生组织统计报道, 全球约 20 亿人曾感染 HBV, 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者, 我国慢性 HBV 感染患者约有 9 300 万人, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[1]。幼年时感染了 HBV 的患者发展为慢性感染的概率最高, 在 1 岁之前感染 HBV 者 90%发展为慢性感染。在年幼时感染了 HBV 的女性, 在她们生育期常有慢性 HBV 感染, 因此往往面临在妊娠期和哺乳期抗病毒治疗问题。

近 10 年来批准用于抗乙肝病毒治疗的药物逐

渐增加, 目前国内市场有干扰素 α (普通型和聚乙二醇化)、拉米夫定、恩替卡韦、替诺福韦、阿德福韦、替比夫定和恩曲他滨。所有这些药物的大型临床试验均将妊娠期和哺乳期妇女排除在外, 因此也未在这类人群中批准使用。而且也没有在妊娠期妇女中的比较某种抗病毒药物的安全性和有效性的合适的前瞻性研究。所以抗病毒药物在此类人群中使用的经验是非常缺乏的。然而有慢性 HBV 感染的育龄期的女性常需要药物治疗, 因此需要平衡生育需要。同时在抗病毒治疗的女性可能怀孕, 因此更需了解药物对胎儿的影响。除

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y17H310014)

作者简介: 孙冬黎, 女, 博士, 主管药师 Tel: (0571)89991148
Tel: (0571)89991730 E-mail: chzheng@zju.edu.cn

E-mail: sundongli@zju.edu.cn *通信作者: 郑彩虹, 女, 博士, 主任药

了因母亲因素需接受抗病毒治疗外,目前有越来越多的数据建议对高病毒载量的患者在孕期抗病毒治疗联合正规的免疫预防可更有效的预防 HBV 的母婴传播^[2]。妊娠期和哺乳期妇女使用抗病毒药物治疗的重要问题:药物是否可以透过胎盘屏障,是否有致畸性,是否可分泌入乳汁及对婴儿是否有害。

美国 FDA 依据药物在人体中使用的经验和在动物研究中引起胎儿毒害作用可能性将药物的安全级别分为 A、B、C、D、X 类。另一个抗病毒药物的致畸性信息来源是美国孕期抗病毒治疗注册中心报告,该中心 1989 年成立以评价抗 HIV 病毒药物的致畸性,在 2003 年纳入抗乙肝病毒药物,它以自愿报告的方式收集孕期抗病毒药物暴露的子代先天畸形信息,并与非药物暴露人群作比较。

通过计算机检索 PubMed、Cochrane、中国期刊全文数据库、维普等数据库,检索关键词主要包括“乙肝病毒、替诺福韦、替比夫定、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、恩曲他滨、妊娠期、孕期、哺乳期”,收集关于目前在用的核苷(酸)类似物抗 HBV 药物妊娠期和哺乳期使用的安全性的国内外信息,特别是他们对生育力、妊娠和哺乳的影响(表 1 简单列出了相关信息),以期对临床妊娠期女性的抗 HBV 治疗药物选择提供较全面的安全性信息。

1 干扰素 α (interferon α , IFN α)

我国已批准普通 IFN α 和 PEG IFN α 用于治疗慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB),其抑制病毒在细胞内繁殖,提高免疫功能包括增强巨噬细胞的吞噬功能,增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性和天然杀伤性细胞的功能。

因为 IFN α 分子量较大(约 19 kDa),胎盘透过低。1995 年 2 名 HIV-血清阳性患者流产时单次肌注 500 万 U IFN α -2a, 3 h 后检测到母体血浆药物峰浓度,分别为 100 U 和 400 U,而脐带血和羊水分别在 1 h 和 4 h 后收集,4 份样品中 IFN 浓度均低于检测下限(<2 U)^[3]。另有一项研究检测了 2 名慢性髓样白血病患者在妊娠期使用 IFN α (用法分别如下:每天 800 万 U 和每次 800 万单 U,每周 3 次)的新生儿血清和乳汁中药物水平,并与母体血清水平比较,结果提示新生儿血清药物浓度均 <1 U·mL⁻¹,乳汁中药物浓度分别为 1.4, 6 U·mL⁻¹,对应母体血清浓度分别为 20.8 和 58 U·mL⁻¹^[4]。此

外有研究表明 1 名恶性黑色素瘤患者静注大剂量(30 000 万 IU)干扰素后,乳汁中干扰素水平相比对照组仅少量增加,提示即使使用大剂量,人乳汁中干扰素水平也不会高到对母乳喂养婴儿产生相关的不良影响。这可能是由于乳腺小泡上皮细胞屏障不能透过分子量>1 000 Da 的物质,特别是产后 2 周后^[5]。

恒河猴给予 20~500 倍人类剂量时显著增加流产率,但在孕早、中期(孕 22~70 d)使用 100~2 500 万 U·kg⁻¹·d⁻¹ 未观察到致畸作用,其他动物试验提示 PEG IFN α 无致突变作用^[6]。

尽管目前在妊娠期 HBV 建议避免使用干扰素,但某些疾病的妊娠患者仍有使用,包括慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)^[7-8], 特发性血小板增多症(essential thrombocythosis, ET)^[9-13], 慢性炎性脱髓鞘性多神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy CIPD)^[14]。此外有多篇案例报道观察到 CML 患者妊娠期使用 IFN α , 妊娠结局均正常,未发现 IFN 对胎儿或新生儿不良反应^[4,7,15-20]。特发性血小板增多的 1 例患者自孕 13 周起以干扰素治疗至孕 40 周,分娩 1 健康男婴,体质量 3 020 g^[9],此外近期 1 篇报道表明 3 例患者共 4 次妊娠在妊娠中、晚期使用干扰素治疗特发性血小板增多(每次 300 万 U,每周 2~3 次),4 名出生婴儿体质量正常,无显著畸形^[10]。意大利血小板特发性增多注册中心为期 10 年的研究发现 ET 患者妊娠期使用干扰素治疗的结局优于未使用 IFN 治疗(活产率 19/20, 95% vs 73/102, 71.6%)^[11]。CIDP 案例中,患者整个孕期使用干扰素直到孕 33 周时因子痫前期终止妊娠,其胎儿宫内生长受限,但不能确定是由于干扰素的抗增殖作用还是子痫前期^[14]。1 篇关于 26 例妊娠期暴露于干扰素的报道提示其妊娠结果无流产或胎儿主要畸形^[21]。与普通人群相比,使用干扰素患者婴儿宫内生长迟缓发生率较高,但是由于样本数少,因果关系尚不能建立^[22]。

尽管有研究提示 IFN 可能通过降低血清雌激素和孕激素水平损害生育力,但上述案例报道显示可能与生育力无关,IFN α 的抑制细胞增殖作用是通过抑制蛋白合成, RNA 降解和免疫系统而不是抑制 DNA 合成,且 IFN α 分子量大(19 kDa)其胎盘透过率低,因此其在孕期使用可能是安全的。

尽管如此, 鉴于妊娠期 IFN α 使用尚无临床对照研究, 因此其安全性仍旧是不明确的。结合其在动物试验中有限的证据, 特别是干扰素已知的抗增殖作用, 妊娠期 HBV 患者仍不建议使用。

2 拉米夫定

拉米夫定是核苷逆转录酶抑制剂类抗逆转录病毒药物。妊娠妇女对拉米夫定的表观清除率比非妊娠妇女高 22%, 但不影响药物局部暴露, 无需调整剂量^[23]。拉米夫定可以简单扩散方式直接跨过妊娠妇女的胎盘, 此外转运体 MATE1 可能参与部分母胎转运^[24-25]。在 228 例 HIV 感染接受拉米夫定作为抗病毒治疗的研究提示药物胎盘转运率为 0.86(以胎儿-母体的 AUC 比值计), 拉米夫定在羊水中积聚率为 2.9(以羊水-胎儿 AUC 比值计)^[23]。

在大鼠和家兔上的动物致畸性研究显示拉米夫定口服剂量分别为成人 HIV 推荐剂量的约 130 和 160 倍时未观察到致畸性。但有证据表明家兔暴露剂量与人类相似时观察到早期胚胎死亡, 而大鼠研究中剂量高至 130 倍人类剂量时仍没有此种效应^[6]。

拉米夫定在妊娠妇女中已有广泛应用(主要用于 HIV 感染), 根据妊娠期抗病毒治疗注册中心报告数据, 孕早期暴露于拉米夫定 4 763 例, 出生缺陷数 145, 发生率为 3.0%, 孕中晚期暴露于拉米夫定 7 326 例, 出生缺陷数 209, 发生率 2.9%, 目前为止与未暴露者相比未发现出生婴儿主要畸形增加^[26]。

一项随机对照研究表明孕晚期拉米夫定治疗(每天 100 mg)至产后 4 周(56 例出生婴儿)与安慰剂治疗组(59 例出生婴儿)相比, 随访至 52 周龄, 婴儿 HBsAg 血清阳性率显著低(10/56, 18% vs 23/59, 39%; $P=0.014$)^[27]。随后更多研究表明高病毒载量患者在妊娠期拉米夫定抗病毒治疗可以进一步预防 HBV 母婴传播, 而不增加婴儿出生缺陷^[28-30]。

拉米夫定在人乳汁中浓度高于母体血浆浓度^[31], 153 例患者乳汁中平均药物浓度为 $1\,214\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 平均母体血浆药物浓度为 $508\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 两者比值为 2.56^[32]。尽管拉米夫定在乳汁中浓度高, 但婴儿血浆中药物浓度较低^[32]。另一项在 30 对母婴中研究表明拉米夫定在婴儿血浆中浓度仅母亲血浆浓度的 3.7%, 相对婴儿剂量为 0.49%~6.4%^[33], 40 名婴儿接受服用拉米夫定母亲的母乳喂养的观察研究提示未见药物相关的不良影响报道^[34]。因此,

尽管拉米夫定在乳汁中浓缩, 但是不能被婴儿有效吸收^[31]。

3 替比夫定

替比夫定的 FDA 妊娠期安全性分级为 B, 在妊娠妇女中也有广泛应用, 是我国乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南和慢性乙型肝炎防治指南推荐的妊娠期可选用抗 HBV 病毒治疗药物之一^[1,35]。

临床前研究表明替比夫定可跨过大鼠和家兔胎盘, 两者暴露于替比夫定 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (分别为 6 倍和 37 倍人类治疗剂量)时未显示致畸性。大鼠在围产期和产后暴露于 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 替比夫定未显示发育毒性和行为改变^[2]。大鼠出生后 14~70 d 给予 7.5 倍人类治疗剂量替比夫定, 停药恢复 5 周后观察到 50%生育力减退, 但成年大鼠给予约 14 倍人类治疗剂量时仍未发现生育力减退。此外研究表明家兔剂量为 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时轻微增加流产和早产发生率, 未发现致癌性^[36]。

美国妊娠期抗病毒治疗注册中心报告提示孕早期和孕中、晚期分别暴露于替比夫定 61 例和 11 例, 其中早期发现出生婴儿主要畸形 2 例^[26]。替比夫定也有越来越多的用于妊娠期 HBV 母婴阻断的研究, 结果提示联合标准免疫程序可显著增加 HBV 母婴传播阻断率, 且对母婴的安全性均较好, 与对照组相比替比夫定治疗组出生婴儿的体质量、身高、Apgar 评分及出生缺陷等均没有显著差异^[37-40]。

替比夫定可进入大鼠乳汁, 能否进入人乳汁尚无研究报道, 其分子量小, 蛋白结合率低, 推测可分泌入人乳汁, 但对母乳喂养婴儿的反应未知。2015 年 1 篇关于替比夫定预防妊娠期 HBV 垂直传播的研究中, 83 名母亲继续服用替比夫定至产后 4 周, 并且母乳喂养其婴儿, 未见不良影响报道^[41]。

4 阿德福韦酯

阿德福韦酯是阿德福韦的前药, 吸收后在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物, 即阿德福韦二磷酸盐。妊娠大鼠和家兔的生殖研究表明口服阿德福韦酯[人类治疗剂量 23 倍(大鼠)和 40 倍(家兔)]未显示胚胎毒性或致畸性。但静脉给予大鼠 38 倍人类治疗剂量阿德福韦酯时, 胚胎毒性和胎儿主要畸形发生率增加(包括全身水肿, 眼睛凸出, 脐疝和尾巴弯折), 但静脉剂量为人类治疗剂量 12 倍时未观察到此不良生殖结果^[6]。

阿德福韦酯的 FDA 妊娠期分级为 C，因为没有充足的良好对照的妊娠期使用研究，且可能引起低磷血症^[42]，阿德福韦酯在妊娠期禁止使用，也没有关于阿德福韦酯对 HBV 母婴传播的影响数据，是否可以跨过胎盘也是未知。根据美国妊娠期抗病毒治疗注册中心报告数据，孕早期和孕中晚期分别暴露于阿德福韦酯 55 和 2 例，未发现出生婴儿主要畸形^[26]。

目前尚无阿德福韦酯哺乳期使用的研究报道，是否能分泌入乳汁也仍属未知，推测可分泌入乳汁，对母乳喂养婴儿有潜在严重毒性风险。

5 恩替卡韦

恩替卡韦的 FDA 妊娠期分级为 C，大鼠和家兔暴露于恩替卡韦 28 倍和 212 倍人类治疗剂量未发现胚胎和母体毒性。大鼠剂量达到母体毒害剂量(>2 500 倍)时，胎儿发育表现为严重的智力迟缓^[6]。此外，家兔和大鼠暴露于大剂量恩替卡韦(分别>883 倍和>3 100 倍人体剂量)时观察到骨骼畸形^[6]。啮齿类和犬暴露于 35 倍人类治疗剂量时观察到输精管退化，但未在猴研究中证实^[6]。体外研究提示恩替卡韦无基因毒性，但是在小鼠和大鼠致癌性研究中表现出致癌性。

目前尚无良好对照的妊娠期使用研究，鉴于其在动物研究中显著的致癌性，且有其他妊娠期使用安全性相对较好的替诺福韦，替比夫定及拉米夫定，恩替卡韦在妊娠期禁止使用，也没有关于恩替卡韦对 HBV 母婴传播的影响数据。根据美国妊娠期抗病毒治疗注册中心报告数据，截止 2017 年 1 月，孕早期暴露于恩替卡韦 58 例，发现出生婴儿主要畸形 2 例，孕中晚期暴露于恩替卡韦 2 例，无出生主要畸形^[26]。

恩替卡韦及其代谢物可分泌入大鼠乳汁，但能否进入人乳汁尚未知，由于其需长期使用，半衰期长，分子量低且口服吸收好，哺乳期建议避免使用。

6 替诺福韦

替诺福韦 FDA 妊娠期分级为 B，是我国乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南推荐的妊娠期可选抗病毒治疗药物之一^[35]，是亚太肝病学会乙型肝炎管理的临床实践指南推荐的妊娠前 3 个月抗病毒治疗的首选药物^[43]，是 2017 年欧洲肝脏研究协会乙肝病毒感染临床实践指南推荐的妊娠期和哺乳期首选抗病毒药物^[44]。

替诺福韦的胎盘转运率较高，在 HIV 感染妊娠女性的几项研究表明，脐带血和母亲血浆的药物浓度比为 0.6~1.0^[45-46]。替诺福韦以被动扩散方式跨胎盘转运，而其前药富马酸替诺福韦酯的母胎转运则可被胎盘转运体 ABCB1 和 ABCG2 阻碍，将其从滋养细胞泵回母体循环^[47-48]。妊娠期女性替诺福韦的 AUC 较产后妇女减少，但目前仍建议无需剂量调整^[49]。

大鼠和家兔分别给予人类暴露剂量 14 倍和 19 倍替诺福韦时未见生育力损伤及对胎儿的毒害作用^[6]。妊娠恒河猴($n=4$)在妊娠第 20~150 天期间皮下给予替诺福韦，胎儿发育正常，总体体质量、头臀长和胎儿骨孔隙度低于年龄相当的对照组^[50]。

美国妊娠期抗病毒治疗注册中心报告数据，截止 2017 年 1 月，孕早期暴露于替诺福韦 3 229 例，发现婴儿出生缺陷发生 75 例，发生率为 2.3%，孕中晚期暴露于替诺福韦 1 480 例，发现婴儿出生缺陷数 30 例，发生率为 2.0%，与无抗病毒药物暴露的人群出生缺陷发生率无显著差异^[26]。

近年来，CHB 患者妊娠中晚期使用替诺福韦抗病毒治疗联合标准免疫程序以降低 HBV 母婴传播的研究也日渐增加，研究结果均提示可有效提高 HBV 母婴阻断成功率，且对母亲和婴儿未增加明显不良影响^[34,51-53]。泰国一项多中心双盲随机的 III 期临床试验，纳入 328 对母亲和婴儿，自妊娠 28 周起至产后 2 个月期间接受富马酸替诺福韦酯每日 300 mg 治疗，结果表明研究组和安慰剂对照组 HBV 母婴传播比率分别为 3%和 12%(2 组均联合标准乙肝免疫球蛋白+乙肝疫苗程序)^[54]。2012 年一项研究评价了 449 名 1~12 岁儿童(其母亲孕期服用替诺福韦)的早期生长发育，与未宫内暴露替诺福韦者相比，小孕周出生，低出生体质量，年龄对应体质量、身高和头围均没有显著差异。但在 1 岁时，替诺福韦暴露组年龄对应体质量和头围平均值显著低于未暴露组^[55]。

由于替诺福韦在妊娠期女性中日益积累的安全性数据，以及其对 HBV 耐药的高屏障作用，替诺福韦应作为育龄期计划妊娠或妊娠期考虑抗病毒治疗干预以减少 HBV 母婴传播的女性治疗选择。

替诺福韦已证实可分泌入大鼠和恒河猴乳汁^[56]，5 例 HIV 感染母亲每日服用恩曲他滨(200 mg)-替诺福韦(300 mg)，其乳汁中替诺福韦浓度平均最高值为 14.1 ng·mL⁻¹，最低值为 6.8 ng·mL⁻¹，婴儿通

过乳汁获得的替诺福韦药物量仅约为婴儿治疗剂量的 0.03%^[57]，此外替诺福韦(未成盐形式)的口服生物利用度低(5%)，因此推测母乳喂养婴儿可能的总体风险低，目前的研究尚未发现替诺福韦通过乳汁暴露对婴儿产生不利影响。2014 年一项研究中替诺福韦酯妊娠期用于预防 HBV 的垂直传播，母亲服用替诺福韦酯至产后 12 周，其母乳喂养的婴儿未见不良报道^[34]。

7 恩曲他滨

恩曲他滨的 FDA 妊娠期分级为 B，恩曲他滨跨胎盘转运研究较少，已有的研究表明恩曲他滨胎盘转运率较高，9 例 HIV 感染的妊娠妇女每日接受 200 mg 恩曲他滨，其平均脐血/母体血浆比值为 1.17±0.6^[58]。恩曲他滨在妊娠期妇女中的药代动力学与产后女性相比清除率较高，AUC 较低，但不需孕期调整剂量^[59]。

小鼠和家兔分别暴露于 60 倍和 120 倍人类治疗剂量时未发现胎儿变异和主要畸形的增加^[60]。雄性和雌性大鼠分别接受约 140 倍和 60 倍人类治疗剂量时不影响生育能力^[6]。

根据美国妊娠期抗病毒治疗注册中心报告数据(抗 HIV 病毒治疗)，截止 2017 年 1 月，孕早期暴露于恩曲他滨 2 523 例，发现婴儿出生缺陷发生 60 例，发生率为 2.4%，孕中晚期暴露于恩曲他滨 1 142 例，发现婴儿出生缺陷数 23 例，发生率为 2.0%，与无抗病毒药物暴露的人群出生缺陷发生率无显著差异^[26]。

目前恩曲他滨在妊娠期妇女中用于抗 HBV 感染治疗的经验较少，尚无用于母婴阻断的研究报道，更无合适的良好对照的妊娠期妇女的研究。我国关于恩曲他滨抗 HBV 治疗临床应用专家共识考虑到其在 HIV 患者中的应用经验及妊娠分期情况，部分妊娠 CHB 患者可酌情考虑应用恩曲他滨进行预防性母婴传播阻断剂活动性感染者的抗 HBV 治疗^[61]。

恩曲他滨可分泌入乳汁，5 例 HIV 感染母亲，每日服用恩曲他滨(200 mg)-替诺福韦(300 mg)，其乳汁药恩曲他滨浓度最高值为 679 ng·mL⁻¹，最低值为 177 ng·mL⁻¹，婴儿通过乳汁获得的恩曲他滨药物量约为婴儿治疗剂量的 2%^[57]。

表 1 核苷(酸)类似物在妊娠期和哺乳期抗 HBV 治疗

Tab. 1 Anti HBV treatment of nucleoside (acid) analogues during pregnancy and lactation

药物	FDA 分级	抗 HBV 作用	耐药屏障	跨胎盘转运 (新生儿: 母体比)	动物致畸研究	生殖毒性研究	妊娠期药动学	乳汁排泄	药品说明书相关内容
替诺福韦	B	高	高	是(人: 0.6~1.0)	无(大鼠、家兔) 软骨化和体质量、头臀长减低(恒河猴)	无(大鼠、家兔)	AUC 减少	L5(HIV), 可分泌入大鼠和恒河猴乳汁, 人乳汁	妊娠期间不应 用, 除非十分需 要; 服药期间不 要母乳喂养
替比夫定	B	高	低	是(大鼠和家 兔)	未发现(大鼠和家兔暴露 于 1 000 mg·kg ⁻¹ (分别为 6 倍和 37 倍人类治疗剂 量))	生育力减退 50% (未 成年大鼠暴露于 ≥7.5 倍人类治疗剂 量)	未知	L3, 可分泌入大 鼠乳汁, 能否进 入人乳汁未知	只有在利益大于 风险时方可在妊 娠期间使用; 服 药期间不要母乳 喂养
恩曲他滨	B	中等	低	是(人: 1.0~1.2)	未发现胚胎胎儿毒性(小 鼠和家兔分别暴露于 60 倍和 120 倍人类治疗剂 量)	未发现(大鼠暴露于 140 和 60 倍人类治 疗剂量)	清除率增 加, AUC 减少	L5(HIV), 可分 泌进入人乳汁, 相对婴儿剂量 为 2%	孕妇慎用; 避免 授乳
拉米夫定	C	中-高	低	是(人: 0.86)	未发现(大鼠和家兔 35 倍人类治疗剂量)	早期胚胎死亡增加 (家兔暴露于类似人 类剂量, 大鼠 35 倍 人类剂量未见)	清除率增 加 22%	可分泌进入人 乳汁, 乳汁: 母 体血浆浓度比 为 2.56	服药期间不宜怀 孕; 服药期间不 要哺乳婴儿
恩替卡韦	C	高	高	未知	骨骼主要畸形(家兔和大 鼠分别暴露于>883 倍 和>3 100 倍人体剂量)	睾丸输精管退化或 生殖上皮细胞成熟 停滞(犬和啮齿动物)	未知	L4, 可分泌入大 鼠乳汁, 能否进 入人乳汁未知	胎儿潜在的风险 利益作出充分的 权衡后方可使 用; 不推荐服药 母亲哺乳
阿德福韦 酯	C	低	中	未知	胚胎毒性和胎儿主要畸 形发生率增加(包括全身 水肿, 眼睛凸出, 脐疝和 尾巴弯折)(静脉给予大 鼠 38 倍人类治疗剂量)	未发现(大鼠和家兔)	未知	L4, 未知(人和 动物)	建议治疗期间采 取有效的避孕措 施; 服药期间不 要给婴儿哺乳

8 结论

许多慢性 HBV 女性考虑抗病毒治疗是在生育年龄, 因此平衡她们的生育需求和减少肝纤维化进展的治疗需求是临床管理的重要事情。需考虑的因素包括母亲年龄、肝纤维化程度以及现有的抗病毒药物的安全性和有效性。尽管没有任一药物批准用于妊娠期, 但是替诺福韦、替比夫定和拉米夫定妊娠期使用的安全性和有效性证据越来越多, 我国乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南和慢性乙型肝炎防治指南推荐上述三者作为妊娠期使用的抗 HBV 药物^[1,35], 而 2017 年欧洲肝脏研究协会乙肝病毒感染临床实践指南则推荐替诺福韦为妊娠期首选抗 HBV 药物, 且认为服用替诺福韦也不是哺乳禁忌^[44]。

此外, 在抗病毒治疗期间意外妊娠的女性有 3 项选择。包括继续治疗(治疗药物为拉米夫定, 替比夫定或替诺福韦时), 中止治疗或换用妊娠期较安全药物治疗。然而妊娠后中止治疗需格外谨慎, 因为目前尚无妊娠期肝炎加剧的详细临床指标, 尤其在妊娠的前 3 个月。因此, 妊娠期间有明显肝纤维化的患者转换为更为安全的药物, 如替诺福韦, 替比夫定或拉米夫定是一种更有保证的选择。

另一个治疗情况是抗病毒药物用于预防 HBV 的母婴传播。目前拉米夫定、替比夫定、替诺福韦均有的临床研究证实妊娠中晚期开始使用可显著降低 HBV 的母婴传播率而无明显的对母亲和婴儿的不良反应, 但仍需更多的研究支持其安全性及有效性。

几乎所有抗 HBV 药物均已知可分泌入动物乳汁或者人乳汁, 对母乳喂养的婴儿的影响尚未知, 可能有潜在的毒害作用。一般不建议抗 HBV 药物治疗的母亲母乳喂养其婴儿。如因母乳替代配方奶粉不可获得等因素确实需要母乳喂养的, 建议选择替诺福韦酯、替比夫定或拉米夫定作为抗 HBV 治疗。

所有抗 HBV 药物在妊娠使用都仍然是有风险的, 只是某些药物安全性研究数据或使用经验相对充分。此外, 抗 HBV 药物的耐药性及其不良反应的发生率也是决定其在妊娠期和哺乳期使用的考虑因素。基于现有的资料, 替诺福韦、替比夫定和拉米夫定是妊娠期使用相对风险较低的药物。然而鉴于育龄期女性沉重的疾病负担, 以及即使在出生婴儿中普及使用了 HBV 免疫球蛋白及

乙肝疫苗仍有围产期 HBV 传播发生的现状, 妊娠期的抗病毒治疗的安全性和有效性仍需更多的研究证实。此外目前多数研究仅着眼于药物致畸以及有效性, 婴儿出生后的潜在长期影响仍需更进一步研究。

REFERENCES

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association HOU J L, et al. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2015, 23(12): 888-905.
- [2] PIRATVISUTH T, HAN G R, POL S, et al. Comprehensive review of telbivudine in pregnant women with chronic hepatitis B [J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(9): 452-460.
- [3] PONS J C, LEBON P, FRYDMAN R, et al. Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage [J]. *Fetal Diagn Ther*, 1995, 10(1): 7-10.
- [4] HAGGSTROM J, ADRIANSSON M, HYBBINETTE T, et al. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the new-born immediately postpartum [J]. *Eur J Haematol*, 1996, 57(1): 101-102.
- [5] KUMAR A R, HALE T W, MOCK R E. Transfer of interferon alfa into human breast milk [J]. *J Hum Lact*, 2000, 16(3): 226-228.
- [6] BRIGGS G G, FREEMAN R K. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* [M]. 11th. Philadelphia: wolters Kluwer health, 2017.
- [7] BAER M R. Normal full - term pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with α - interferon [J]. *Am J Hematol*, 1991, 37(1): 66.
- [8] PALANI R, MILOJKOVIC D, APPERLEY J F. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(Suppl 2): 167-176.
- [9] MILANO V, GABRIELLI S, RIZZO N, et al. Successful treatment of essential thrombocythemia in a pregnancy with recombinant interferon- α 2a [J]. *J Matern Fetal Med*, 1996, 5(2): 74-78.
- [10] YOSHIDA Y, KATSURADA T, NAKABOU Y, et al. Efficacy of interferon-alpha in essential thrombocythemia during pregnancy [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(5): 877-878.
- [11] MELILLO L, TIEGHI A, CANDONI A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(10): 636-640.
- [12] SEROR J, SENTILHES L, LEFEBVRE-LACOEUILLE C, et al. Interferon-alpha for treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: case report and review of the literature [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 25(1): 136-140.
- [13] MARTINELLI P, MARTINELLI V, AGANGI A, et al. Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(6): 2016-2020.
- [14] MANCUSO A, ARDITA F V, LEONARDI J, et al. Interferon α -2a therapy and pregnancy. Report of a case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998, 77(8): 869-869.
- [15] BAER M R, OZER H, FOON K A. Interferon - α therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy

- cell leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1992, 81(2): 167-169.
- [16] CRUMP M, WANG X H, SERMER M, et al. Successful pregnancy and delivery during α -interferon therapy for chronic myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 1992, 40(3): 238-239.
 - [17] REICHEL R P, LINKESCH W, SCHETTITSKA D. Therapy with recombinant interferon alpha-2c during unexpected pregnancy in a patient with chronic myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1992, 82(2): 472-473.
 - [18] LIPTON J H, DERZKO C M, CURTIS J. Alpha-interferon and pregnancy in a patient with CML [J]. *Hematol Oncol*, 1996, 14(3): 119-122.
 - [19] MESQUITA M M, PESTANA A, MOTA A. Successful pregnancy occurring with interferon-alpha therapy in chronic myeloid leukemia [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84(3): 300-301.
 - [20] REGIERER A C, SCHULZ C O, KUEHNHARDT D, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(2): 149-150.
 - [21] HIRATSUKA M, MINAKAMI H, KOSHIZUKA S, et al. Administration of interferon- α during pregnancy: effects on fetus [J]. *J Perinat Med*, 2000, 28(5): 372-376.
 - [22] LABARGA P, PINILLA J, CACHORRO I, et al. Infant of 22 months of age with no anomalies born from a HCV-and HIV-infected mother under treatment with pegylated interferon, ribavirin and antiretroviral therapy during the first 16 weeks of pregnancy [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24(3/4): 414-416.
 - [23] BENABOUD S, TRELUYER J M, URIEN S, et al. Pregnancy-related effects on lamivudine pharmacokinetics in a population study with 228 women [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2): 776-782.
 - [24] BLOOM S L, DIAS K M, BAWDON R E, et al. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the *ex vivo* human placenta [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176(2): 291-293.
 - [25] CECKOVA M, REZNICEK J, PTACKOVA Z, et al. Role of ABC and solute carrier transporters in the placental transport of lamivudine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5563-5572.
 - [26] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry interim report for 1 January 1989 through 31 January 2017 [BD]. Wilmington NC: registry coordinating center. www.apregistry.com.
 - [27] XU W M, CUI Y T, WANG L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 94-103.
 - [28] JACKSON V, FERGUSON W, KELLEHER T B, et al. Lamivudine treatment and outcome in pregnant women with high hepatitis B viral loads [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(3): 619-623.
 - [29] ZHANG H, PAN C Q, PANG Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 468-476.
 - [30] KOSE S, TURKEN M, DEVRIM I, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment in late pregnancy with high HBV DNA: a perspective for mother and infants [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2011, 5(4): 303-306.
 - [31] EHRHARDT S, XIE C, GUO N, et al. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2): 275-278.
 - [32] MIROCHNICK M, THOMAS T, CAPPARELLI E, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(3): 1170-1176.
 - [33] CORBETT A H, KAYIRA D, WHITE N R, et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post-partum: results of the BAN study [J]. *Antivir Ther*, 2014, 19(6): 587-595.
 - [34] GREENUP A J, TAN P K, NGUYEN V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 502-507.
 - [35] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(2): 151-154.
 - [36] BRIDGES E G, SELDEN J R, LUO S. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis B [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(7): 2521-2528.
 - [37] TAN Z, YIN Y, ZHOU J, et al. Telbivudine treatment of hepatitis B virus-infected pregnant women at different gestational stages for the prevention of mother-to-child transmission: Outcomes of telbivudine treatment during pregnancy [J]. *Medicine*, 2016, 95(40): e4847.
 - [38] LIU Y, WANG M, YAO S, et al. Efficacy and safety of telbivudine in different trimesters of pregnancy with high viremia for interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3): e181-188.
 - [39] CHEN C, TU X, CHENG Q, et al. Clinical observation of telbivudine's antiviral efficacy and protection against mother-to-infant transmission of chronic hepatitis B during the first trimester of pregnancy [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2015, 23(1): 9-12.
 - [40] HAN G R, JIANG H X, YUE X, et al. [Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection] [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(9): 754-762.
 - [41] WU Q, HUANG H, SUN X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(6): 1170-1176.
 - [42] 张美玲. 索拉非尼与阿德福韦酯合用致低磷血症 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(3): 373-374.
 - [43] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1-98.
 - [44] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
 - [45] HIRT D, URIEN S, EKOUEVI D K, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109) [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(2): 182-189.
 - [46] BEST B M, BURCHETT S, LI H, et al. Pharmacokinetics of tenofovir during pregnancy and postpartum [J]. *HIV Med*, 2015, 16(8): 502-511.
 - [47] NEUMANOVA Z, CERVENY L, CECKOVA M, et al. Interactions of tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate with drug efflux transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2; role in transport across the placenta [J]. *Aids*, 2014, 28(1):

- 9-17.
- [48] REZNICEK J, CECKOVA M, TUPOVA L, et al. Etravirine inhibits ABCG2 drug transporter and affects transplacental passage of tenofovir disoproxil fumarate [J]. *Placenta*, 2016(47): 124-129.
- [49] BONORA S, Requena D G D, CHIESA E, et al. Transplacental passage of tenofovir (TDF) and other antiretrovirals (ARVs) at delivery [J]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 25-28 February 2007, Los Angeles, CA, USA. Abstract 738a.
- [50] TARANTAL A F, CASTILLO A, EKERT J E, et al. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(3): 207-220.
- [51] CHEN H L, LEE C N, CHANG C H, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus [J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 375-386.
- [52] PAN C Q, DUAN Z, DAI E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2324-2334.
- [53] WANG J, LIU J, QI C, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate to prevent vertical transmission in mothers with lamivudine-resistant HBV [J]. *Antivir Ther*, 2015, 20(7): 681-687.
- [54] JOURDAIN G, NGO-GIANG-HUONG N, CRESSEY T R, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen [J]. *BMC Infect Dis*, 2016(16): 393.
- [55] SIBERRY G K, WILLIAMS P L, MENDEZ H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants [J]. *AIDS (London, England)*, 2012, 26(9): 1151-1159.
- [56] VAN ROMPAY K K, DURAND-GASSELIN L, BRIGNOLO L L, et al. , Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(9): 3144-3160.
- [57] BENABOUD S, PRUVOST A, COFFIE P A, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-Infected women in abidjan, côte d'ivoire, in the anrs 12109 TEmAA study, step 2 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3): 1315-1317.
- [58] ELSE L J, TAYLOR S, BACK D J, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid) [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(8): 1139-1147.
- [59] STEK A, BEST B, LUO W, et al. Effect of pregnancy on emtricitabine pharmacokinetics [J]. *HIV Med*, 2012, 13(4): 226-235.
- [60] SZCZECZ G M, WANG L H, WALSH J P, et al. Reproductive toxicology profile of emtricitabine in mice and rabbits [J]. *Reprod Toxicol*, 2003, 17(1): 95-108.
- [61] 杨松, 李玥, 邢卉春. 恩曲他滨抗 HBV 治疗临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2014, 8(2): 278-281.

收稿日期: 2017-03-16

(本文责编: 李艳芳)