

替诺福韦在孕妇慢性乙型肝炎病毒感染患者中的应用进展

罗景贤

岑溪市人民医院 广西岑溪 543200

【摘要】替诺福韦作为临床新型核苷类似物,药物应用中具有抑制乙肝病毒复制作用,目前广泛用于慢性乙肝初治治疗及耐药挽救治疗、肝硬化以及母婴传播阻断治疗等,药物特点为耐药率低、安全性好,作为慢性乙肝性感染病毒感染治疗一线药物。文章通过对替诺福韦相关特性、作用机制及安全性等方面进行阐述,为后续临床学者深入探讨提供理论基础。

【关键词】替诺福韦;孕妇;慢性乙型肝炎病毒;感染

【中图分类号】R512.62 **【文献标识码】**A **【文章编号】**2095-7165(2020)06-286-02

世界卫生组织最新研究数据统计得出,我国约有 2.4 亿人作为慢性乙型肝炎表面抗原携带者,育龄期女性感染率为 6.0%~8.0%,成为一个主要的全球健康问题^[1]。我国约有 11.2%~12.5% 孕妇检测出乙型肝炎表面抗原阳性,乙型肝炎 e 抗原阳性率占比为 20.0%~30.0%。乙型肝炎病毒感染慢性化与年龄密切相关,围生期,感染乙型肝炎患者中 90.00% 发生慢性感染,婴幼儿时期 HBV 慢性感染占比为 25.00%~30.00%,5 岁后感染者仅为 5.00%~10.00% 发展至慢性感染。替诺福韦作为有效非环状核苷类似物逆转录酶抑制剂,具有一个氨基酸,稳定 P-C 键并连接非环状核苷酸上。上述配置绕过激活各种核苷类似物所需第一个磷酸化步骤,仅需要两个磷酸化步骤达到活性代谢阶段^[2]。自 2001 年替诺福韦被用于孕期慢性乙型肝炎 (HBV) 一线抗病毒药物,具有较高病毒学效力及耐药屏障,文章就孕妇慢性乙型肝炎病毒感染患者中应用替诺福韦效果如下分析,现报道如下。

1 替诺福韦药物特性及机制

替诺福韦作为无环磷酸盐类核苷酸类似物,为新型逆转录酶抑制剂,药物经口服,生物利用度接近 25.00%,单次口服替诺福韦 300mg,1h 左右后,机体能达到最大血药浓度,最终清除半衰期接近 17h。替诺福韦药物中,70~80.00% 经原性从尿液排出体外,且服用替诺福韦后,不受到饮食影响。替诺福韦经口服吸收后,能很快被水解为替诺福韦,后者可在细胞内被细胞激酶磷酸化,成为具有药理活性产物-替诺福韦二磷酸,替诺福韦二磷酸与 5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争掺入病毒的 DNA 链,此时病毒 DNA 链延长受阻,会阻断病毒复制。

2 替诺福韦应用于孕妇慢性 HBV 感染疗效

孕妇抗病毒药物中,常用为拉米夫定、替比夫定、替诺福韦,能减少 HBV 母婴传播疗效。拉米夫定、替比夫定分别被食品和药物管理局批准为妊娠 C 类及 B 类药物,但上述两种药物应用过程中,具有疗效限制及较低耐药性阈值,在未来妊娠中应用,会放大耐药变异,最终影响母婴传播后续疗效。替诺福韦用于治疗 48 周乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎阳性患者中,经治疗后,76.00% 患者乙肝病毒转阴,相比较拉米夫定、替比夫定,整体病毒学应答上升,妊娠期应用能降低母婴传播发生率。同时,替诺福韦应用耐药屏障相对偏高,先前研究证实^[3],单药治疗长达 3 年未发生耐药,单药治疗 6 年仅 1.00% 患者发生耐药或突破性病毒血症,为孕期拉米夫定、替比夫定耐药补救治疗,为孕期慢性 HBV 患者感染治疗一线抗病毒药物。尹雪如,刘志华,刘智泓等^[4] 研究指出,对纳入 62 例慢性 HBV 感染孕妇采取替诺福韦治疗,经治疗后,38 例病毒转阴,且母婴传播率为 0.00%。上述研究证实,替诺福韦治疗后,短期内具有较强抑制 HBV 病毒复制作用,快速降低高病毒血症母亲 HBV DNA 水平,降低母婴传播,改善肝脏功能。因此,对慢性 HIV 感染孕妇,尽可能推迟抗病毒时间至妊娠 24~28 周甚至更晚,缩短孕期抗病毒时间,作为目前最新临床指南推荐方法。

3 替诺福韦应用于孕妇慢性 HBV 感染安全性

李丽,易为,胡玉红等^[5] 研究指出,对孕妇慢性 HBV 感染患者

采取替诺福韦治疗,经 3 年后不良发生事件中,仅表现为疲劳、头痛、恶心以及胀气等,且替诺福韦不良反应发生率与拉米夫定、替比夫定相当。因替诺福韦主要是通过肾脏排出,因此,会导致一定程度及比例肾损害,国外 7 年安全性数据显示,患者中,血肌酐升高比例占比为 1.7%,血磷降低患者比例为 1.5%,并未观察到长期服用替诺福韦是否影响到孕妇骨密度。对孕妇而言,胎儿发育期间,特别为妊娠前 8 周,作为一个高度敏感特殊时期,易引起胎儿畸形。研究表明^[6],孕期采用替诺福韦对新生儿而言为安全,并不会增加先天性畸形发生率。多数研究均在妊娠中期、妊娠晚期开展抗病毒治疗,妊娠早期抗病毒治疗安全性数据偏少。王娜^[7] 研究指出,研究替诺福韦治疗 HBV 感染孕妇母婴结局以及孕期应用替诺福韦相关不良反应,相比较未经过治疗组,替诺福韦抗病毒治疗对新生儿生长发育无显著影响,仅 1 例出现低血糖症。上述研究进一步证实,替诺福韦应用上,医师多集中在孕中期及孕后期给药,给药期间仍需加强对血磷、血肌酐及骨密度等检测,预防不良反应发生。

4 替诺福韦在哺乳期用药疗效

替诺福韦作为妊娠 B 级药物,之前研究对 606 名妊娠早期孕妇及 336 名妊娠中期孕妇开展替诺福韦治疗,结果表明,替诺福韦相关出生缺陷率为 1.5~2.3%,与自然出生缺陷率相当。张永萍^[8] 研究表明,孕期应用替诺福韦后,能阻断母婴传播,且临床应用安全性偏高。替诺福韦作用一种前体物质,能在组织内转化成活性替诺福韦,通过胎儿进入婴儿体内,含量偏低。对服用替诺福韦产妇,乳汁中替诺福韦整体含量偏低,且乳汁中,替诺福韦无法通过婴儿肠道吸收。因此,对应用替诺福韦母亲,婴儿暴露在替诺福韦浓度显著偏低,目前对替诺福韦治疗用于单纯 HBV 感染产妇,开展母乳喂养并非为禁忌症。

5 小结

乙型肝炎育龄期妇女母婴阻断作为严峻医学社会问题,医生具有重要责任。如何最大程度降低风险,并最大程度获益仍需不断积累循证医学证据。如何选择抗病毒药物、孕期抗病毒治疗最佳时机、产后是否需要抗病毒治疗,仍然成为后续中心研究。替诺福韦特点为高耐药、屏障 HBV 逆转录酶抑制剂,用于孕妇慢性 HBV 及母婴垂直传播阻断治疗效果显著。替诺福韦应用上,整体疗效可靠且药物耐受性佳、耐药率偏低优点,被临床多数指南一致推荐为抗 HBV 一线药物。

【参考文献】

- [1] 彭凌,杨柳青,彭婷婷等.替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播不同停药时间的安全性评价[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(1):12-18.
- [2] 黄丽,龙云铸,罗圣平等.替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国药物应用与监测,2019,16(1):1-6.
- [3] 刘敏,易为,蔡皓东等.替诺福韦酯在妊娠期和哺乳期应用的安全性[J].药物不良反应杂志,2016,18(2):126-131.
- [4] 尹雪如,刘志华,刘智泓等.乙型肝炎病毒母婴零传播:理想

(下转第 289 页)

品用量,对患者的救治具有积极作用^[13]。低压多功能引流袋在重度有机磷农药中毒患者洗胃治疗中有助于减少阿托品用量,提高全血胆碱酯酶活性,这与其持续清除体内毒物、迅速解除中毒症状密切相关。

5.4 保护性气管插管后洗胃法

2016 年《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识》推荐对于意识障碍的患者,在洗胃前应做好气道保护,必要时可行气管插管后再行洗胃。农药中毒昏迷患者,选择经口气管插管后洗胃法(困难插管者可使用可视喉镜操作),插管成功后将气囊充气,封闭导管与气管间的腔隙,避免了分泌物、呕吐物、洗胃液等返流进入气管,保障气道通畅,能够在多种体位洗胃下不影响呼吸同时对腹部进行适当按摩,有助于胃部黏膜毒物排出,洗胃效果好,能够有效减少毒物的吸收。同时视患者情况给予机械辅助呼吸或气管导管吸氧,避免了等到病情变化再插管的情况发生。翁昕燕通过对 70 例口服中毒昏迷患者进行研究对比表明采用保护性气管插管后洗胃可有效改善口服中毒昏迷患者的洗胃成功率,洗胃时间短、吸入性肺炎发生率低,利于患者预后,值得临床推广^[14]。

6 小结

2016 年《急性中毒诊断与治疗中国专家共识》认为洗胃应在中毒后尽早进行,早期,彻底的洗胃是抢救成功的关键^[2]。作为基层医院,受医疗资源和技术水平等因素限制,我们既要学习新技术,不断接受新理念,还应根据患者的病情结合现有的条件,在保证患者和自身安全的前提下,灵活应用,选最合适的方法清除胃肠毒物,减少并发症,提高抢救成功率。

[参考文献]

[1] 樊落,桂莉,关梦颖.我国农药中毒研究的文献计量分析[J].护理学杂志,2016,31(15):91-93.
[2] 管向东,于光彩,张忠臣.急性口服毒物中毒是否需要常规洗

胃? [J]. 职业卫生与应急救援, 2019, 37(01):1-4.

[3] 赵燕茹,褚君.体位干预在洗胃中的效果观察[J].医学信息,2017,30(7):151-152.
[4] 孟婧,陆玮新.口服中毒病人胃管洗胃体位的研究进展[J].全科护理,2014(26):2415-2416.
[5] 赖云清.增加胃管侧孔并延长插入长度对洗胃效果的影响[J].当代护士(中旬刊),2012(2):152-153.
[6] 郭美英,田冰洁,肖涛.两种置管长度对成人中毒者洗胃效果的比较研[J].当代护士:综合版(下旬刊),2017(6):123-124.
[10] 李海霞.急性中毒洗胃护理新进展[J].当代护士,2016(10):11-13.
[7] 王克霞.有机磷中毒洗胃后活性炭吸附急救护理[J].当代临床医刊,2015(2):1276-1277.
[8] 骆一舟.留置胃管间断洗胃联合蒙脱石散在口服有机磷中毒抢救中的应用[J].中国现代医生,2013,51(18):26-28.
[9] 魏婧.钠钾盐洗胃液在急性中毒患者中的应用体会[J].实用临床护理学电子杂志,2016(06):54-55.
[10] 战雪亮.2种浓度去甲肾上腺素洗胃液在有机磷农药中毒急救中的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2017(2).
[11] 谭莹.口服中毒患者应用间歇脱机洗胃救治的护理[J].智慧健康,2018,4(20):115-116,118.
[12] 王彩芝,赵彪,刘正慧,宋克义.胃管上提式洗胃法治疗重度有机磷农药中毒的疗效[J].安徽医学,2018,39(6):755-757.
[13] 谭金波,李剑,李德忠,et al.持续低压洗胃法在有机磷农药中毒患者洗胃治疗中的应用[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,13(8).
[14] 翁昕燕.保护性气管插管后洗胃在急诊中毒昏迷患者救治中的应用效果观察[J].中国保健营养,2019,29(1):88.

(上接第 284 页)

软骨损伤修复效果的影响研究[J].临床误诊误治,2020,33(1):79-83.
[4] 赵加松,黄勇,林砚铭,等.腕关节镜治疗 Palmer I B 型三角纤维软骨复合体损伤的近期疗效观察[J].中国基层医药,2019,26(24):3015-3017.
[5] 高文香,王明君,李晓峰,等.关节镜下微骨折术联合富血小板血浆与纤维蛋白凝胶覆盖微骨折创面治疗膝骨关节炎软骨退变缺

[J]. 中医正骨, 2019, 31(11):21-25, 34.

[6] 周云烽,张正政,陈仲,等.关节镜下钻孔术与微骨折术治疗距骨骨软骨损伤的疗效比较[J].中华创伤骨科杂志,2020,22(1):13-19.
[7] 胡海涛,贺加明,马为斌,等.关节镜下治疗膝关节膈窝处滑膜软骨瘤病 1 例[J].中华关节外科杂志(电子版),2019,13(3):380-382.
[8] 毛丰.关节镜微骨折手术与自体骨软骨移植手术治疗距骨骨软骨损伤的临床疗效[J].检验医学与临床,2019,16(17):2518-2521.

(上接第 285 页)

演变[J].中国中医急症,2019,28(1):147-149.
[6] 程智玲,周莎,易童等.急性痛风性关节炎的中医诊疗进展[J].中国中医急症,2019,28(12):2250-2252,2256.
[7] 唐桂军,郭泉滢,李培旭等.李培旭清热益气通络法治疗痛风性关节炎经验总结[J].陕西中医,2019,40(12):1759-1761.

[8] 刘秋萍,吕惠卿,何志兴等.痛风的中医证候演变规律探析[J].浙江中医杂志,2019,54(3):183-184.
[9] 许贤盛,陈利平.从脾论治间歇期与慢性期痛风的疗效分析[J].中国医药科学,2018,8(1):69-71,80.
[10] 张承承,孟凤仙,卜祥伟等.孟凤仙教授治疗痛风病的经验总结[J].中国医药导报,2019,16(22):123-125,130.

(上接第 286 页)

与挑战[J].中华肝脏病杂志,2018,26(4):262-265.
[5] 李丽,易为,胡玉红等.慢性乙型肝炎病毒感染女性孕晚期应用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2016,30(4):393-397.
[6] 张璐,冯晓丽,余雪等.替诺福韦对高载量乙肝病毒感染孕妇母

嬰阻断的疗效及安全性评价[J].中国实用医刊,2019,46(13):100-102.
[7] 王娜.美国食品药品监督管理局批准吉利德公司的 Vemlidy(富马酸替诺福韦阿拉酚胺)对慢性乙型肝炎病毒感染的治疗[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(6):702.
[8] 张永萍.富马酸替诺福韦酯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,后插 1.

(上接第 287 页)

[5] 索南卓玛.高原地区老年糖尿病患者心理特点及护理对策[J].解放军医院管理杂志,2018,25(9):876-877.
[6] 王小娟,杨萍,李佩晓.以营养饮食及心理教育为重点的多层面健康宣教对老年糖尿病患者生活方式、生存质量的影响[J].临床医学研究与实践,2020,5(12):155-157.
[7] 赵建霞.健康教育在社区老年糖尿病患者中的作用观察[J].继续医学教育,2020,34(3):167-168.

[8] 赵颖.心理护理对老年糖尿病患者情绪及生活质量分析[J].糖尿病新世界,2018,21(12):162-163.
[9] 赵冬梅.心理护理干预对老年糖尿病患者康复的效果观察[J].当代医学,2018,24(23):173-174.
[10] 胡慧英,张征宇.运动干预在老年糖尿病周围神经病变患者中的应用效果[J].中华全科医学,2020,18(5):769-772.
[11] 朱小玲,吴凡,吴爱娟,等.Buerger 运动结合步行训练对老年 2 型糖尿病患者的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(2):340-342.