

富马酸丙酚替诺福韦对乙型肝炎病毒母婴阻断的作用

玛力帕提·艾尔肯江 孙晓风

新疆医科大学第一附属医院感染科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 孙晓风, Email: xjwlsxf@163.com

【摘要】 母婴传播是 HBV 传播的主要途径之一, 减少围产期传播是一个全球性的问题。富马酸丙酚替诺福韦 (TAF) 和富马酸替诺福韦酯 (TDF) 是目前公认的治疗乙型肝炎的主要抗病毒药物, TDF 已被证明在降低孕妇血清 HBV DNA 水平和预防母婴传播发病率方面是有效和相对安全, 而 TAF 在预防母婴传播方面的有效性和安全性数据相对较少, 本文就国内外有关妊娠期应用 TAF 的情况作一概述。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 母婴传播; 富马酸丙酚替诺福韦

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221121-00250

Research progress of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Malipati Aierkenjiang, Sun Xiaofeng

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Sun Xiaofeng, Email: xjwlsxf@163.com

【Abstract】 Mother-to-child transmission is one of the primary ways of HBV transmission, and reducing mother-to-child transmission is a global issue. Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are widely recognized as the main antiviral drugs for the treatment of hepatitis B. TDF has been shown to be effective and relatively safe in reducing serum HBV-DNA levels in pregnant women and preventing the incidence of mother-to-child transmission. However, there is limited data on the effectiveness and safety of TAF in preventing mother-to-child transmission. In this review, a brief overview of the domestic and international use of TAF during pregnancy is summarized.

【Key words】 Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Tenofovir alafenamide fumarate

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221121-00250

HBV 感染是目前突出的公共卫生问题之一, 全球约有 2.92 亿 HBV 慢性携带者^[1], 是引起肝细胞癌的主要原因。大部分慢性乙型肝炎 (CHB) 患者通过母婴传播途径感染, 在没有任何干预的情况下, HBsAg 和 HBeAg 均阳性的母亲分娩婴儿中有 70%~90% 会在围产期感染 HBV。母婴规范化管理是控制乙型肝炎母婴传播的有效措施。对孕妇进行积极的 HBsAg 检测可预防围产期传播, 并对感染 HBV 母亲所分娩的婴儿及时接种乙型肝炎疫苗和免疫球蛋白 (HBIG) 进行预防, 可将母婴传播的风险从以往的 90% 降低至如今的 5%~10%。然而, 这种免疫预防方法在 10% 的 HBeAg 阳性和高病毒载量母亲所分娩的新生儿中失败^[2], 可能是 HBV 引起的胎盘屏障破坏和一些细胞因子 (如编码 IFN- γ 和 TNF- α 基因) 的

多态性所致^[3]。抗病毒药物治疗可用于母体的妊娠期, 富马酸丙酚替诺福韦 (TAF) 是替诺福韦 (TFV) 的一种新的前体药物, 在临床试验中比富马酸替诺福韦酯 (TDF) 的剂量更低, 并且能更有效地将 TFV 递送到肝细胞^[4]。本文总结归纳 TAF 作为这一特殊人群中的新选择, 在减少 HBV 垂直传播方面的疗效和安全性。

一、目前阻断母婴传播的药物

拉米夫定 (LAM)、替比夫定 (LDT) 和 TDF 可降低慢性 HBV 感染和高病毒载量孕妇的母婴传播发生率, 其中 TDF 在妊娠期抗病毒治疗中具有更好的耐药性和安全性数据, 因此被国内外推荐作为首选药物^[5]。Jia 等^[6]的一项荟萃分析认为, 在 HBV 母婴阻断的疗效上, TDF 可能比 LDT 和 LAM 更有效。

然而,一项来自泰国的双盲随机对照试验显示,安慰剂对照组与 TDF 组之间的 HBV 母婴传播率差异无统计学意义^[7]。另有研究报道,在接受过 TDF 治疗的 HIV 感染的母亲中,暴露于 TDF 的婴儿表现出较低的骨矿物质含量和生长迟缓^[8-9]。考虑 TDF 在胎儿血液中的浓度 >100 ng/mL,故胎儿期长期接触 TDF 可能会影响儿童肾功能和正常生长,使用 TDF 的长期安全性及疗效仍有待研究。

类似于 TDF,TAF 是一种核苷酸逆转录酶抑制剂药物,可产生相同的细胞内活性代谢物 TFV。TAF 是由羧酸酯酶 1 (CES1)驱动激活代谢的关键步骤并转化为 TFV-谷氨酸(TFV-Ala),后者在溶酶体中通过酸性水解,水解为 TFV。随后,TFV 被腺苷酸激酶 (AMP 激酶)磷酸化为替诺福韦磷酸(TFV_p),进而被核糖核苷二磷酸激酶(NDPK)磷酸化为替诺福韦二磷酸(TFV-dp),为 TAF 的最终活性代谢物^[10]。TFV-dp 整合到 HBV 逆转录酶上,发挥终止 HBV 复制的作用。TAF 可作为 TDF 的替代品被批准用于治疗 HIV 和 HBV 感染^[4,11],并且被国际协会指南推荐为 CHB 的一线治疗^[12]。Zhu 等^[13]的一项荟萃分析指出,母体治疗中使用 TAF 能显著降低母婴传播发生率,并且没有安全性问题。目前国际上虽尚未明确规定 TAF 可作为 HBV 孕妇的治疗,但陆续有资料显示 TAF 对预防妊娠期 HBV 母婴传播是有效和安全的。

二、TAF 阻断母婴传播的疗效及安全性

由于 95%的宫内感染发生在妊娠后期,一般建议 HBV 感染的孕妇在妊娠 28 周开始抗病毒治疗。Chen 等^[13]一项涉及 TAF 在妊娠早中期阻断母婴传播的安全性和有效性的前瞻性研究结果显示,无论是在妊娠早期(妊娠 <14 周,31 例)还是妊娠中期(妊娠 14 ~ 28 周,57 例)开始接受 TAF 治疗,所有母亲对 TAF 治疗的耐受性良好,HBV DNA 水平从分娩至产后 6 月显著下降,母婴传播率为 0。根据中国《阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2022 版)》推荐,当孕妇 HBV DNA 水平高于 2×10^6 IU/mL 时,可在妊娠 28 周进行抗病毒治疗^[14]。Pan 等^[15]指出,为确保大多数高病毒载量的孕妇在分娩时达到理想的 HBV DNA 水平,TAF 或 TDF 至少持续治疗 12 周,研究结果支持在妊娠 24~28 周开始抗病毒治疗。不同指南建议停止抗病毒治疗的时间不同,欧洲肝脏研究协会(EASL)建议持续治疗至产后 12 周,亚太肝脏研究协会(APASL)建议治疗至出生,美国肝病研究协会(AASLD)建议分娩时或产后 4 周停用^[5,16-17]。

在 TAF 阻断母婴传播的安全性方面,Ding 等^[18]的一项研究共纳入了 71 例从妊娠中期或晚期开始接受 TAF 治疗的围产期(HBeAg 阳性,HBV DNA 水平 $\geq 200\,000$ IU/mL)孕妇,结果显示所有婴儿 HBsAg 呈阴性,未检测到 HBV DNA 水平

(<100 IU/mL),且所有婴儿无先天性缺陷或畸形,母亲或婴儿均无严重不良反应的报告。在另一项多中心前瞻性研究中,纳入的 89 例妊娠中期接受 TAF 治疗的孕妇并随访至产后 7 个月,结果显示所有婴儿 7 个月时 HBsAg 阳性率为 0,无生长迟缓和先天性缺陷,所有孕妇 HBV DNA 水平显著下降^[19]。

有研究认为,有些药物可能对母乳喂养的婴儿有危害^[20],因此母乳喂养期间抗病毒治疗的安全性是一个重要问题。在 Pan 等^[21]的研究中,建议产妇产后的前 4 周内不要进行母乳喂养,直到停止服用药物。另有研究显示,由于母乳中 TDF 的含量微小,接受 TDF 治疗时,可以进行母乳喂养^[22]。这与最新指南中如果服用 TDF,则不禁忌母乳喂养的推荐相一致^[14]。Kayes 等^[23]进行的一项关于评估 TAF 及其代谢产物 TFV 的药代动力学研究结果显示,TAF 及其代谢产物 TFV 在母乳中的浓度很低,且没有发现明显婴儿接触的证据。但在母乳中,服用 TAF 孕妇的 TFV 母乳值高于先前研究公布的服用 TDF 妇女的母乳 TFV 值^[24],这与 Yang 等^[25]的研究结果相一致,表明接受 TAF 治疗的母乳中有相对较高的 TFV 暴露率,可能由于 TAF 具有脂溶性特征,比 TDF 更容易分布在乳腺肺泡中。

三、TAF 阻断母婴传播的优越性

与 TDF 在血浆中迅速转化为 TFV 不同,TAF 可以选择性地聚集在靶细胞中,具有更好的血浆稳定性。有研究表明,与 TDF 相比,接受 TAF 的参与者血浆 TFV 暴露率降低了 90%,而 TFV-dp 增加了大约 4 倍^[26]。因此,TAF 在较低的血浆浓度下能更有效地被肝细胞吸收,对肝细胞有更大的亲和力,最大限度地发挥抗病毒效果和临床安全性^[27]。这一药理特性可极大降低 TAF 的肾毒性,与 300 mg 的 TDF 相比,25 mg 的 TAF 具有相同的 HBV 感染抑制作用,且骨和肾脏相关的不良反应较少^[28]。Li 等^[29]研究了 72 例符合标准的孕妇,分为 TDF (300 mg/d)组和 TAF (25 mg/d)组(各 36 例),均在妊娠 24 周时开始抗病毒治疗,结果表明,TAF 和 TDF 均能有效阻断 HBV 的母婴传播,TAF 治疗后尿视黄醇结合蛋白和 β_2 微球蛋白水平无显著变化,TDF 治疗后有显著升高。可见,TAF 不与肾脏有机阴离子转运蛋白相互作用,提高了肾脏安全性^[30],同样也间接证实了 TDF 比 TAF 更容易引起早期肾损伤。另一项前瞻性研究观察了 53 例 HBV 感染的妊娠中晚期孕妇(HBsAg 和 HBeAg 阳性、HBV DNA $\geq 10^6$ IU/mL),对比 26 例接受 TAF 治疗和 27 例接受 TDF 治疗情况,结果显示:免疫耐受期高病毒载量孕妇在妊娠末期应用 TAF 治疗可有效降低 HBV DNA 并改善孕妇的肾小管功能^[31]。

TDF 对于患有糖尿病和轻度肾功能障碍的 CHB 患者 [$eGFR, 60 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]发生肾损害的风险会增加^[32],TAF 则对需要长期抗病毒治疗的 CHB 患者肾功能有保

护作用^[3]。然而,在预防母婴传播的研究中,这些优势还没有得到很好的证明。

四、TAF 在国内的应用及展望

TAF 于 2016 年 11 月被美国食品药品监督管理局批准用于 CHB 治疗,目前在全球 70 多个国家获得批准。尽管临床数据有限,但 TAF 在动物试验中尚未显示出不良的胚胎-胎儿效应^[15]。在中国,TAF 于 2018 年 12 月获得批准治疗 CHB,药品说明里表示“必要时可在怀孕期间使用 TAF”,但不建议在服用 TAF 时进行母乳喂养^[3]。目前对于需要抗病毒治疗的 CHB 母亲,建议将 TDF 作为母乳喂养期间的首选疗法。如果未来有更多的疗效和安全性数据出现时,TAF 也许是一个可行的选择。结合各项研究结果及最新《阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程》^[14],可以认为 CHB 孕妇妊娠中晚期使用 TAF 治疗,在预防 HBV 母婴传播方面具有较好的有效性和安全性。未来需要更大样本量、大规模和长时间随访的高质量前瞻性研究来进一步探讨 TAF 的耐药性,以及妊娠早期或者整个孕期接受治疗的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhu L, Park J, Deng Y, et al. The Use of Tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide for preventing vertical transmission of hepatitis B[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57(2): 127-138. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001785.
- [2] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67(1): 1-31. DOI: 10.15585/mmwr.nr6701a1.
- [3] Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period[J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(2): e82-e88. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.10.009.
- [4] Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 185-195. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [6] Jia F, Deng F, Tong S, et al. Efficacy of oral antiviral drugs to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A network meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(3): 338-346. DOI: 10.1007/s12072-020-10024-2.
- [7] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10): 911-923. DOI: 10.1056/NEJMoa1708131.
- [8] Siberry G K, Jacobson D L, Kalkwarf H J, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(6):996-1003. DOI: 10.1093/cid/civ437.
- [9] Kinai E, Hosokawa S, Gomibuchi H, et al. Blunted fetal growth by tenofovir in late pregnancy[J]. *AIDS*, 2012, 26(16): 2119-2120. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328358ccaa.
- [10] De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 119:1-7. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.04.015.
- [11] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(1): 43-52. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5.
- [12] Tong MJ, Pan CQ, Han SB, et al. An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(8): 1181-1200. DOI: 10.1111/apt.14577.
- [13] Chen R, Zou J, Long L, et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide fumarate in early-middle pregnancy for mothers with chronic hepatitis B[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 796901. DOI: 10.3389/fmed.2021.796901.
- [14] Liu Z, Chen Z, Cui F, et al. Management algorithm for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (2022)[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(5): 1004-1010. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00047.
- [15] Pan CQ, Chang TT, Bae SH, et al. Antiviral kinetics of tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate over 24 weeks in women of childbearing potential with chronic HBV[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251552. DOI: 10.1371/journal.pone.0251552.
- [16] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [17] Terrault NA, Lok A, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [18] Ding Y, Cao L, Zhu L, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A national cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(8): 1377-1386. DOI: 10.1111/apt.16043.
- [19] Han G, Zhou G, Sun T, et al. Tenofovir alafenamide in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A multi-center, prospective study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(26): 10551-10558. DOI: 10.1080/14767058.2022.2134771.
- [20] Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother[J]. *Am Fam Physician*, 2001, 64(1):119-126.
- [21] Pan CQ, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1508660.
- [22] 周乙华, 胡娅莉. 我国预防乙型肝炎母婴传播的进展和亟待研究的问题[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(8): 505-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.08.001
- [23] Kayes T, Crane H, Symonds A, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of tenofovir alafenamide in mothers with chronic hepatitis B infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(3): 510-518. DOI: 10.1111/apt.17040.
- [24] Erturk U S, Mete B, Ozaras R, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in nursing mother with chronic hepatitis B-infant pairs[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2021, 65(10): e1110-e1121. DOI: 10.1128/AAC.01110-21.
- [25] Yang N, Zhou G, Cheng X, et al. Distribution evaluation of tenofovir in the breast milk of mothers with HBeAg-positive chronic HBV infection after treatment with tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate by a sensitive UPLC-MS/MS method[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 734760. DOI: 10.3389/fphar.2021.734760.
- [26] Podany AT, Bares SH, Havens J, et al. Plasma and intracellular pharmacokinetics of tenofovir in patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide[J]. *AIDS*, 2018, 32(6): 761-765. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001744.
- [27] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus[J]. *Antiviral Res*, 2016, 125: 63-70. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.11.009.
- [28] Baxi SM, Scherzer R, Greenblatt RM, et al. Higher tenofovir exposure is associated with longitudinal declines in kidney function in women living with HIV[J]. *AIDS*, 2016, 30(4): 609-618. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000958.
- [29] Li B, Liu Z, Liu X, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5): 1103-1108. DOI: 10.1007/s12072-021-10235-1.
- [30] Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity[J]. *Antivir Ther*, 2014, 19(7): 687-692. DOI: 10.3851/IMP2770.
- [31] 田文悦, 盛秋菊, 张翀, 等. 乙型肝炎病毒感染免疫耐受期孕妇应用富马酸丙替诺福韦的疗效和安全性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(6): 466-470. DOI: 10.19538/j.nk2020060106.
- [32] Min I S, Lee C H, Shin I S, et al. Treatment outcome and renal safety of 3-year tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with preserved glomerular filtration rate [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(1): 93-103. DOI: 10.5009/gnl18183.
- [33] Jung CY, Kim HW, Ahn SH, et al. Higher risk of kidney function decline with entecavir than tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2022, 42(5): 1017-1026. DOI: 10.1111/liv.15208.
- [34] Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, et al. Tenofovir alafenamide to prevent perinatal hepatitis B transmission: A multicenter, prospective, observational study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e3324-e3332. DOI: 10.1093/cid/ciaa1939.

(收稿日期:2022-11-21)

欢迎订阅

2024 年《国际流行病学传染病学杂志》