

## 替比夫定联合促肝细胞生长素治疗妊娠早期慢性乙型肝炎的疗效观察

张俊霞<sup>1</sup>, 吴彩花<sup>2</sup>, 杜 辉<sup>3</sup>

1. 邯郸市传染病医院 药剂科, 河北 邯郸 056001
2. 邯郸市传染病医院 感染产科, 河北 邯郸 056001
3. 邯郸市传染病医院 肝病科, 河北 邯郸 056001

**摘要:** **目的** 探讨替比夫定联合促肝细胞生长素治疗妊娠早期慢性乙型肝炎的临床。 **方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 6 月在邯郸市传染病医院接受治疗的妊娠早期慢性乙型肝炎患者 83 例, 随机分为对照组 (42 例) 和治疗组 (41 例)。对照组静脉滴注促肝细胞生长素注射液, 120  $\mu\text{g}$  加入到 10% 葡萄糖溶液 200 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服替比夫定片, 600 mg/次, 1 次/d。两组患者均治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天氨酸转氨酶 (AST) 和婴儿乙肝表面抗体 (抗-HBs) 的水平。 **结果** 治疗 4、8 周后, 对照组轻度患者有效率分别为 52.63%、68.42%; 治疗组轻度患者有效率分别为 85.00%、100.00%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 4 周后, 对照组 ALT 水平明显下降, 而治疗组 HBV-DNA、ALT 和 AST 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访后, 对照组和治疗组婴儿抗-HBs 阳性率分别为 59.52%、80.49%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 替比夫定联合促肝细胞生长素治疗妊娠早期慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可阻断乙型肝炎病毒 (HBV) 母婴传播, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 替比夫定片; 促肝细胞生长素注射液; 慢性乙型肝炎; 妊娠; 婴儿抗-HBs

**中图分类号:** R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)11 - 1788 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.024

## Clinical observation of telbivudine combined with hepatocyte growth-promoting factors in treatment of chronic hepatitis B in early pregnancy

ZHANG Jun-xia<sup>1</sup>, WU Cai-hua<sup>2</sup>, DU Hui<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056001, China
2. Department of Obstetrics Infection, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056001, China
3. Department of Liver Disease, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056001, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of telbivudine combined with hepatocyte growth-promoting factors in treatment of chronic hepatitis B in early pregnancy. **Methods** Patients (83 cases) with chronic hepatitis B in early pregnancy in Handan Infectious Disease Hospital from January 2013 to June 2015 were randomly divided into the control group (42 cases) and the treatment group (41 cases). Patients in the control group were iv administered with Hepatocyte Growth-Promoting Factors Injection, 120  $\mu\text{g}$  added into 10% glucose solution 200 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Telbivudine Tablets on the basis of the control group, 600 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the levels of HBV-DNA, ALT, AST, and HBsAb in two groups were compared. **Results** After treatment for 4 and 8 weeks, the clinical efficacies of mild patients in the control group were 52.63% and 68.42%, respectively, but the clinical efficacies of mild patients in the treatment group were 85.00% and 100.00%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 4 weeks, the level of ALT in the control group was significantly decreased, but the levels of HBV-DNA, ALT, and AST in the treatment groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group,

收稿日期: 2016-03-10

作者简介: 张俊霞, 女, 本科, 研究方向为医院药学。Tel: 18630019169 E-mail: zhangjunxia101@sina.com

with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After follow-up, the positive rate of infant HBsAb in the control and treatment groups were 59.52% and 80.49%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Telbivudine combined with hepatocyte growth-promoting factors has clinical curative effect in treatment of chronic hepatitis B in early pregnancy, and can block the mother to child transmission of HBV, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Telbivudine Tablets; Hepatocyte Growth-Promoting Factors Injection; chronic hepatitis B; pregnancy; infant HBsAb

乙型肝炎是一种常见的传播性疾病,由乙型肝炎病毒感染引起,临床上又称为血清性肝炎。乙型肝炎病毒主要通过血液、体液、胎盘传播。我国是乙型肝炎高发国,部分地区感染率可高达35%以上<sup>[1]</sup>。乙型肝炎可发展为慢性肝炎和肝硬化,甚至肝癌,因此,对于慢性乙型肝炎患者而言,应采取积极的治疗措施。目前阶段对于慢性乙型肝炎的治疗而言,临床上主要采用抗病毒治疗,以提高机体免疫功能。妊娠合并乙型肝炎病毒(HBV)感染在临床上也比较常见,甚至可威胁母婴生命安全。替比夫定是我国临床上用于治疗慢性乙型肝炎病毒抗病毒治疗的唯一妊娠B级药物<sup>[2]</sup>。研究报道,替比夫定抗病毒效果优于常规药物拉米夫定<sup>[3]</sup>。但替比夫定对妊娠早期的慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效及安全性的研究报道尚不多见。使用促肝细胞生长素治疗乙型肝炎,可以明显地恢复患者的肝功能,同时可以改善患者的血清白蛋白水平,联合其他抗病毒药物治疗,可以改善综合疗效<sup>[4]</sup>。为进一步评估乙型肝炎妇女妊娠早期使用替比夫定抗病毒的疗效、安全性及母婴阻断的有效性,本研究以慢性HBV感染孕妇为研究对象,在孕早期采用替比夫定和常规保肝措施进行治疗,采用随机临床试验研究,旨在为妊娠合并HBV感染的治疗提供参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2013年1月—2015年6月在邯郸市传染病医院接受治疗的妊娠早期慢性乙型肝炎患者83例为研究对象。

纳入标准<sup>[5]</sup>:(1)研究对象均为未孕12周的女性患者;(2)符合慢性乙型肝炎的诊断标准,即乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)  $\geq 1\ 000$  cps/mL;(3)愿意参加本研究,并知情同意。

排除标准:(1)排除甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎等患者;(2)排除无法按时服用替比夫定者;(3)排除由于距离本院较远,无法定期进行肝功能、血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)等检测者;(4)排除合并有高血压疾病等妊娠期并发症者。

### 1.2 药物

促肝细胞生长素注射液由威海赛洛金药业有限公司生产,规格2 mL:30  $\mu$ g,生产批号20120019;替比夫定片由北京诺华制药有限公司生产,规格600 mg/片,生产批号20130025。

### 1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将研究对象随机分为对照组(42例)和治疗组(41例)。其中对照组平均年龄( $29.11 \pm 6.35$ )岁;孕周( $8.02 \pm 2.13$ )周;轻、中、重度患者分别为19例、17例、6例。治疗组平均年龄( $28.36 \pm 5.28$ )岁;孕周( $7.89 \pm 1.22$ )周;轻、中、重度患者分别为20例、16例、5例。经t/Z(秩和)检验,两组的年龄、孕周、病情分布均无统计学差异,具有可比性。

对照组静脉滴注促肝细胞生长素注射液,120  $\mu$ g加入到10%葡萄糖溶液200 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服替比夫定片,600 mg/次,1次/d。两组患者均治疗8周。此外,对两组患者均进行随访,随访至分娩后。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

临床症状缓解,丙氨酸转氨酶(ALT)、天氨酸转氨酶(AST)等指标正常或较用药前下降5%,HBV-DNA正常或较用药前下降5%,为有效;未达到上述标准则为无效。

有效率=有效例数/总例数

### 1.5 观察指标

采用普朗PUZS-300型全自动生化分析仪检测患者用药前、用药4周后的肝功能指标(ALT、AST、胆红素);采用荧光定量聚合酶链式反应(PCR)法检测HBV-DNA;采用酶联免疫法测定乙型肝炎HBsAg、乙型肝炎e抗原(HBeAg)水平。

胎儿娩出后,在接种乙型肝炎免疫球蛋白之前采集血样检测两组婴儿的乙肝表面抗体(抗-HBs)。所用试剂均来自生工生物工程股份有限公司。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中的不良反应

发生情况。

### 1.7 统计分析

本研究计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  的形式表示,运用两独立样本或配对设计的  $t$  检验进行分析;计数资料采用率的形式进行表示,运用  $\chi^2$  检验进行统计分析,所有的统计分析均借助 SPSS 20.0 进行操作。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗 4、8 周后,对照组轻度患者有效率分别为 52.63%、68.42%;治疗组轻度患者有效率分别为 85.00%、100.00%,两组治疗同期有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。两组中度和重度患者间虽无统计学差异,但治疗组的有效率高于

对照组。

### 2.2 两组 HBV-DNA、ALT 和 AST 比较

治疗 4 周后,对照组患者 ALT 水平明显下降,而治疗组 HBV-DNA、ALT 和 AST 水平均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),结果见表 2。

### 2.3 两组婴儿抗-HBs 比较

随访后,对照组婴儿抗-HBs 阳性 25 例,抗-HBs 阳性率为 59.52%;治疗组婴儿抗-HBs 阳性 33 例,抗-HBs 阳性率为 80.49%,两组抗-HBs 阳性率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	观察时间	轻度			中度			重度		
		n/例	有效/例	有效率/%	n/例	有效/例	有效率/%	n/例	有效/例	有效率/%
对照	治疗 4 周	19	10	52.63	17	6	35.29	6	0	00.00
	治疗 8 周	19	13	68.42	17	12	70.59	6	3	50.00
治疗	治疗 4 周	20	17	85.00*	16	11	68.75	5	2	40.00
	治疗 8 周	20	20	100.00*	16	15	93.75	5	4	80.00

与对照组治疗同期比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group in the same time of treatment

表 2 两组 HBV-DNA、ALT 和 AST 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on HBV-DNA, ALT and AST between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	HBV-DNA/(1 000 cps·mL <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	42	治疗前	6.34 ± 1.33	224.78 ± 87.05	94.22 ± 52.18
		治疗 4 周	5.89 ± 1.25	189.58 ± 42.02*	72.41 ± 26.25
治疗	41	治疗前	6.79 ± 1.49	225.10 ± 95.27	98.25 ± 47.01
		治疗 4 周	4.25 ± 1.24* <sup>▲</sup>	122.48 ± 39.17* <sup>▲</sup>	54.25 ± 25.11* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组婴儿抗-HBs 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on infant HBsAb between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	抗-HBs 阳性/例	抗-HBs 阴性/例	抗-HBs 阳性率/%
对照	42	25	17	59.52
治疗	41	33	8	80.49*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.4 两组不良反应比较

治疗前,对照组和治疗组大多数患者食欲欠佳。经治疗 4 周后,治疗组患者有 4 例 (9.76%) 食欲

欠佳,2 例 (4.88%) 发生腿脚麻木;治疗 8 周后,此 2 例的腿脚麻木有所改善,但仍未完全消除;对照组未见此类及其他类型的不良反应,两组不良反

应比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

慢性乙型肝炎是 HBV 感染导致的一种常见传染病, 中国是世界乙型肝炎大国。流行病学调查结果显示: 在乙型肝炎患者中, 有 40% 以上是由母婴传播引起的<sup>[7]</sup>。因此, 如何有效地阻断 HBV 病毒的母婴传播是预防和控制慢性乙型肝炎的关键。目前, 随着乙型肝炎免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗的推广和普及, HBV 的母婴传播得到了有效的阻断和控制, 但仍有 10%~15% 的失败率。有研究表明, 孕妇 HBV-DNA 水平与 HBV 母婴传播的阻断具有密切关联, 降低孕期 HBV-DNA 水平对降低母婴 HBV 传播具有明显的效果。临床上, 我国与欧洲肝病学会在慢性乙型肝炎的治疗方面基本达成共识, 即: 替比夫定等核苷酸类药物在妊娠期应用具有一定的安全性, 是妊娠合并 HBV 感染患者抗病毒治疗的推荐药物<sup>[2]</sup>。但是对于替比夫定在孕早期的用药效果、安全性及母婴阻断效果仍鲜有报道。

本研究采用随机临床试验设计, 入选符合纳入和排除标准的早期的妊娠合并 HBV 病毒感染者 83 例为研究对象, 随机分为两组后, 分别接受保肝和抗病毒联合治疗及单纯保肝治疗, 连续治疗 8 周, 分析治疗效果、不良反应及母婴阻断效果。分析结果显示: 治疗组患者治疗 4 周后, HBV-DNA、ALT、AST 水平均明显下降, 与治疗前比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而对照组治疗 4 周后, 3 个指标水平也具有下降趋势, 但仅 ALT 水平与治疗前差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 经治疗后, 治疗组的 HBV-DNA、ALT、AST 水平均明显低于对照组。两组患者经 4、8 周的治疗后, 治疗组患者的治疗有效率明显高于对照组, 但仅轻度患者具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。上述结果表明, 替比夫定和单纯保肝治疗对恢复肝脏功能均有一定的疗效, 但是单纯保肝治疗在抗 HBV 病毒方面的疗效明显弱于联合替比夫定, 对 HBV-DNA 水平影响不明显。另一方面, 两组患者在治疗过程中, 对照组患者均未出现明显的不良反应, 治疗组患者出现 2 例腿脚麻木, 但两组不良反应比较差异无统计学意义。

本研究对 83 例孕妇均成功进行了追踪随访, 在婴儿娩出后, 立即采集血样检测婴儿的乙型肝炎抗

体阳性率, 以评价两组的 HBV 母婴阻断效果。分析结果显示: 治疗组婴儿的抗-HBs 阳性率为 80.49%, 对照组的抗-HBs 阳性率为 59.52%, 经  $\chi^2$  检验, 两组抗-HBs 阳性率差异具有统计学意义, 因此, 本研究结果表明: 替比夫定对阻断 HBV 母婴传播也具有积极的临床价值。

本研究结果与贾继东等<sup>[8]</sup>的研究结果基本一致。替比夫定之所以成为妊娠期抗病毒的推荐用药, 究其原因: 毒理学研究表明替比夫定无致癌性、致畸性、致突变性及无线粒体毒性, 其机制为替比夫定可经乳汁排泄<sup>[2]</sup>。研究结果表明, 母乳中的 HBV-DNA 水平很低, 尚未达到可以传染的阈值, 因此, 我国慢性乙型肝炎防治指南中建议, 正规主被动联合免疫预防后, 即使在妊娠期间服用了替比夫定, 也可以进行母乳喂养<sup>[6]</sup>。

综上所述, 替比夫定联合促肝细胞生长素治疗妊娠早期慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可阻断 HBV 母婴传播, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2004, 1(3): 133-135.
- [2] 张彦芳, 胡玉红. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 157-159.
- [3] 占美, 吴逢波, 吴斌, 等. 替比夫定与拉米夫定比较治疗慢性乙肝疗效的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(1): 101-105.
- [4] 朱雪荣. 促肝细胞生长素研究进展与临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(6): 415-417.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [6] 中华医学会肝病学会中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 50-60.
- [7] 陈旭, 陈洁, 胡娅莉, 等. 乙型肝炎病毒母婴传播及其预防的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2014(10): 844-846.
- [8] 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨 [J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(5): 342-345.