

## • 药物研究 •

## 替诺福韦酯与替比夫定在乙型肝炎病毒母婴阻断中的疗效对照研究

陈永贤

福建中医药大学附属龙岩人民医院消化内科 福建龙岩 364000

**【摘要】目的** 研究乙型肝炎病毒 (HBV) 母婴阻断中应用替诺福韦酯 (TDF) 和替比夫定 (LDT) 的疗效。**方法** 于我院感染 HBV 的妊娠期患者 96 例, 以自愿为原则分为两组, 对照组给予 LDT 治疗, 观察组给予 TDF 治疗, 对比两组患者抗原、抗体等指标。**结果** 经本文研究, 对照组患者 HBVDNA 转阴率 24 例 (50.0%), HBeAg 转阴率 7 例 (14.6%), ALT 复常率 7 例 (14.6%)。观察组患者 HBVDNA 转阴率 26 例 (54.2%), HBeAg 转阴率 8 例 (16.7%), ALT 复常率 9 例 (18.5%)。对照组患者血钙 ( $2.53 \pm 1.01$ ) mmol/L, 血磷 ( $0.67 \pm 0.12$ ) mmol/L, 血肌酐 ( $89.67 \pm 5.07$ )  $\mu$ mol/L, 血肌酸激酶 ( $152 \pm 13$ ) U/L。观察组患者血钙 ( $2.67 \pm 1.13$ ) mmol/L, 血磷 ( $0.62 \pm 0.15$ ) mmol/L, 血肌酐 ( $91.35 \pm 5.47$ )  $\mu$ mol/L, 血肌酸激酶 ( $159 \pm 16$ ) U/L, 与对照组对比, 无明显差异 ( $P > 0.05$ )。**结论** 为实现优生优育, 降低我国 HBV 感染率, 给予 HBV 产妇产前母婴阻断治疗, 可有效提高阻断效率, TDF 具有良好的用药安全性, 能够降低 HBVDNA 水平, 不易产生耐药性, 达到理想的母婴阻断治疗效果, 降低 HBV 感染率。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 妊娠期; 替诺福韦酯; 替比夫定; 母婴阻断**【中图分类号】** R714.251**【文献标识码】** A**【文章编号】** 2095-7711 (2020) 03-075-02**前言:**

有研究提出, 母婴传播 HBV 在 HBV 流行中占据 30-50%, 阻断母婴传播至关重要。对妊娠期感染患者给予阻断治疗, 降低患者病毒载量是主要治疗方案。目前主要使用 LDT 和 TDF 两种药物进行治疗, TDF 是一种新型药物, 其用药安全性、抗病毒效力更强, 但价格较高, 影响其应用范围。我国于 2017 年研发了国产 TDF 药物, 为临床应用创造了良好的条件, 为研究两种药物的阻断疗效。本文于本院 2018 年 1 月-2020 年 1 月的患者中, 随机选取 96 例分析:

**1 资料与方法****1.1 一般资料**

以本院 96 例患者为样本, 对照组 48 例, 年龄 ( $30.15 \pm 2.09$ ) 岁, 平均孕周 ( $26.12 \pm 0.14$ ) 周。观察组 48 例, 年龄 ( $30.02 \pm 2.31$ ) 岁, 平均孕周 ( $26.05 \pm 0.19$ ) 周。两组患者具有可比性 ( $P > 0.05$ )。

**1.2 纳入与排除标准**

(1) 所有患者均满足慢性乙型肝炎的诊断标准。(2) 单胎妊娠。(3) 排除使用过干扰素或者核苷类似物治疗的患者。(4) 排除肝衰竭、肝硬化等患者。(5) 排除患有甲型肝炎、丙型肝炎、疱疹病毒等其他病毒的患者<sup>[1]</sup>。

**1.3 方法**

以患者自愿为原则, 根据用药方案分为两组。

对照组患者给予 LDT 片治疗, 0.6g, 口服, 1 次/d。

观察组患者给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗, 300mg, 1 次/d。

预防性患者于 22-28 周开始接受药物治疗, 治疗性患者于 8-35 周接受药物治疗。两组患者均需要持续用药 4 周。患者分娩前对患者各项指标进行检查<sup>[2]</sup>。

**1.3 观察指标**

(1) 检查患者 HBV DNA (血清乙型肝炎病毒 DNA)、HBeAg (乙型肝炎病毒 e 抗原)、HBeAb (乙型肝炎病毒 e 抗体)、ALT (丙氨酸氨基转移酶)、肌酐、血清钙、血清磷以及肌酸激酶指标。(2) 转阴标准: HBV DNA  $< 5 \times 10^2$  IU/ml, HBeAg  $< 0.5$  IU/ml, ALT  $< 45$  U/L 复常。(3) 出现不良反应标准: 血钙小于 2.08 mmol/ml、血磷  $< 0.9$  mmol/L、血肌酐  $> 84$   $\mu$ mol/L、肌酸激酶  $> 140$  U/L。

**1.4 统计学方法**

采用 SPSS 21.0 软件处理数据,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。

**2 结果****2.1 两组患者各项指标情况对比**

观察组患者 HBV DNA 转阴率 26 例 (54.2%), HBeAg 转阴率 8 例 (16.7%), ALT 复常率 9 例 (18.5%), 与对照组对比, 无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 详见表 1:

表 1: 两组患者各项指标情况对比

| 组别         | HBV DNA 转阴率<br>(n/%) | HBeAg 转阴率<br>(n/%) | ALT 复常率<br>(n/%) |
|------------|----------------------|--------------------|------------------|
| 对照组 (n=48) | 24 (50.0)            | 7 (14.6)           | 7 (14.6)         |
| 观察组 (n=48) | 26 (54.2)            | 8 (16.7)           | 9 (18.5)         |
| P          | $> 0.05$             | $> 0.05$           | $> 0.05$         |

**2.2 两组患者不良反应各项指标对比**

观察组患者血钙 ( $2.67 \pm 1.13$ ) mmol/L, 血磷 ( $0.62 \pm 0.15$ ) mmol/L, 血肌酐 ( $91.35 \pm 5.47$ )  $\mu$ mol/L, 血肌酸激酶 ( $159 \pm 16$ ) U/L, 与对照组对比, 无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 详见表 2:

表 2: 两组患者不良反应各项指标对比

| 组别         | 血钙<br>(mmol/L)  | 血磷<br>(mmol/L)  | 血肌酐<br>( $\mu$ mol/L) | 血肌酸激酶<br>(U/L) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------------|----------------|
| 对照组 (n=48) | $2.53 \pm 1.01$ | $0.67 \pm 0.12$ | $89.67 \pm 5.07$      | $152 \pm 13$   |
| 观察组 (n=48) | $2.67 \pm 1.13$ | $0.62 \pm 0.15$ | $91.35 \pm 5.47$      | $159 \pm 16$   |
| P          | $> 0.05$        | $> 0.05$        | $> 0.05$              | $> 0.05$       |

**3 讨论**

患者感染 HBV 病毒后, 病情发展缓慢, 逐渐发展为肝硬化、肝衰竭等重症疾病, 在 HBV 诸多传播途径中, 母婴传播是主要传播原因, 约占据 1/3。新生儿接受乙肝疫苗免疫后, 传播率有所降低。在临床治疗上, 使用药物治疗预防母婴传播为主要途径, 主要使用 LDT 和 TDF 两种药物<sup>[3]</sup>。对 HBV DNA  $> 2 \times 10^6$  IU/ml 的妊娠期患者, 于 24-28 孕周给药, 并于产后 12 周停药, 给予 TDF 抗病毒阻断, 可改善阻断效果。两种药物军队抑制 HBV 复制均能发挥出良好效果, 但产妇产前, HBV DNA 已经呈现出阳性, 于产前给药阻断传播, 可降低传播率。有研究提出, HBV 感染和 HBV DNA 水平有直接关系, 当产妇 HBV DNA  $< 2 \times 10^5$  IU/ml 时, 感染率趋近于 0。本研究给予患者持续 4 周治疗, 可有效降低患者的 HBV DNA 水平, 降低母婴传播概率<sup>[4]</sup>。有研究提出, 当产妇 HBV 载量超过  $6 \times 10^4$  IU/ml 时, 在孕周 32 周时给予治疗, 已经无法阻断传播。因此产妇 HBV DNA  $< 10^8$  IU/ml 时, 可在 32 周给予预防性治疗。

经本文研究, 对照组患者 HBV DNA 转阴率 24 例 (50.0%), HBeAg 转阴率 7 例 (14.6%), ALT 复常率 7 例 (14.6%)。观察组患者 HBV DNA 转阴率 26 例 (54.2%), HBeAg 转阴率 8 例 (16.7%), ALT 复常率 9 例 (18.5%), 与对照组对比, 无明显差异 ( $P >$

(下转第 78 页)

表 2: 两组患者病情好转时间和生活质量 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 (n) | 病情好转时间 (d)       | 生活质量 (分)         |
|-------|--------|------------------|------------------|
| 对照组   | 126    | (21.2 $\pm$ 5.8) | (75.3 $\pm$ 7.2) |
| 不良反应组 | 336    | (34.6 $\pm$ 7.1) | (65.5 $\pm$ 7.1) |
| T     | -      | 14.225           | 13.128           |
| P     | -      | <0.05            | <0.05            |

### 3 讨论

结核病对患者机体健康、日常生活影响明显,且具有较强的传染性,需给予积极治疗。目前各地普遍以药物治疗为基本方式,有学者分析发现,患者病情和机体情况的差异,可能影响结核病的治疗活动,表现为较多的不良反应,发生率约在 8%-10% 之间<sup>[4]</sup>。也有学者分析指出,抗结核药物不良反应具有可控性,可借助积极防治措施,降低不良反应发生率 3%-5% 左右<sup>[5]</sup>。本研究中,不良反应组患者经过适当调整药物治疗,大部分患者可获得较好的疗效。从影响上看,不良反应组患者通过调整治疗方案的形式尝试应对,治疗有效率为 62.69%,较对照组偏低。在调整用药方案的过程中,患者治疗活动仍受到影响,表现为病情好转时间的延长,生活质量也不完全理想<sup>[6]</sup>。对照组上述指标较不良反应组更具优势。从防治的角度上看,我院拟定药敏性分析、重点问题处理、持续知识宣讲三项举措。药敏性分析确保了药物选取的

合理性,重点问题处理则能控制不良反应影响,对患者治疗提供帮助。持续知识宣讲着眼于改善患者、家属认知,有助于不良反应收集和积极处理,优化患者生活质量。

综上所述,抗结核药物不良反应对治疗的影响体现在多个方面,需积极处理,提高治疗有效率。积极进行防治可降低抗结核药物不良反应发生率,缩短起效时间,改善患者生活质量,应在治疗过程中大力推广。

### 参考文献:

- [1] 王国杰. 耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应分析[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(24):3821-3823.
- [2] 薛焕英. 抗结核药物治疗老年肺结核患者的不良反应及防治方法探讨[J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(11):831-832+866.
- [3] 杨霞. 抗结核药物常见临床不良反应发生情况及其影响因素分析[J]. 甘肃科技, 2019, 35(16):136-138+135.
- [4] 张艳辉. 耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应的发生情况及处理措施研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17(06):131-132.
- [5] 陈威涛, 刘芳, 满世军, 等. 抗结核药物不良反应影响因素及预防措施分析[J]. 疾病预防控制中心通报, 2018, 33(05):1-5.
- [6] 王宏利. 抗结核药物不良反应对治疗的影响及防治策略构建[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(61):208.

(上接第 75 页)

0.05)。可见两组患者阻断治疗均达到了良好的治疗效果, TDF 治疗效果稍好于 LDT。本研究显示, 对照组患者血钙 (2.53 $\pm$ 1.01) mmol/L, 血磷 (0.67 $\pm$ 0.12) mmol/L, 血肌酐 (89.67 $\pm$ 5.07)  $\mu$ mol/L, 血肌酐酶 (152 $\pm$ 13) U/L。观察组患者血钙 (2.67 $\pm$ 1.13) mmol/L, 血磷 (0.62 $\pm$ 0.15) mmol/L, 血肌酐 (91.35 $\pm$ 5.47)  $\mu$ mol/L, 血肌酐酶 (159 $\pm$ 16) U/L, 与对照组对比, 无明显差异 ( $P > 0.05$ )。有研究提出 LDT 容易出现耐药性, 阻断效率有限<sup>[5]</sup>。两种药物虽然都能达到良好阻断效果, 且属于 FDA 批准的 B 类药物, 考虑到 Ldt 的耐药性阈值, 建议使用 TDF 进行抗病毒治疗, 达到良好的母婴阻断效果, 抗病毒治疗建议于 24-28 孕周展开, 尽量延后治疗周期, 缩短抗病毒治疗周期, 以保证母婴安全。

有研究提出 TDF 具有良药的耐药屏障, 单药持续治疗未发现耐药性。TDF 具有良好的抑制 HBV 复制作用, 能够降低患者 HBV DNA 水平。给予妊娠期孕妇药物治疗, 患者主要担心胎儿安全问题<sup>[6]</sup>。目前尚未发现 TDF 治疗导致胎儿畸形的问题, 妊娠早期给予抗病毒治疗数据较少, 还需进一步研究。但建议感染 HBV 产妇尽量推迟抗病毒治疗时间, 以减少 TDF 对婴儿安全的影响。本研究是回顾性研究, 病例规模较小, 可能存在偏差, 还需要扩大样本量, 进一步研究母婴阻断治疗对婴儿安全的影响。

(上接第 76 页)

其亲脂基团的特性, 能降低脑组织自由基浓度, 减轻脑神经细胞和血管内皮细胞氧化受损情况, 控制脑神经细胞的死亡速度, 保护大脑组织, 改善神经功能缺损情况。而吡拉西坦能促进大脑细胞代谢, 可以全面改善神经细胞, 抑制坏死组织进一步损伤, 同时, 还能利于乙酰胆碱的合成, 促进脑细胞代谢水平, 对于神经传导也能起到促进作用。尤其对急性脑梗死炎症反应、同型半胱氨酸水平等具有显著的抑制作用。将依达拉奉联合吡拉西坦治疗, 可以有效改善患者的动脉粥样硬化, 利于生成血管内皮生长因子与营养因子, 起到缩短脑梗死范围, 控制细胞凋亡的效果<sup>[6]</sup>。本次研究结果与证实了这一点。可见, 大面积脑梗死应用依达拉奉联合吡拉西坦疗效更为显著, 可以提高治疗效果, 有效改善患者的血液黏度, 神经功能损伤, 提高日常生活能力, 可以推广应用。

### 参考文献:

综上所述, 为实现优生优育, 降低我国 HBV 感染率, 给予 HBV 产妇母婴阻断治疗, 可有效提高阻断效率, TDF 具有良好的用药安全性, 能够降低 HBV DNA 水平, 不易产生耐药性, 达到理想的母婴阻断治疗效果, 降低 HBV 感染率。

### 参考文献:

- [1] 郝荣华. 妊娠妇女乙型肝炎病毒感染的临床特征及母婴阻断的效果研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(76):164+167.
- [2] 韦洁芳. 个案管理模式在乙型肝炎母婴阻断管理中的应用研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(13):196-197.
- [3] 李振华, 解宝江, 张丽菊, 等. 乙型肝炎病毒表面抗原和 e 抗原双阳性乙型肝炎病毒高载量孕妇孕晚期应用替比夫定行母婴阻断的疗效[J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2019, 13(03):214-220.
- [4] 蔡建英. 聚焦解决模式对乙型肝炎病毒母婴阻断孕产妇心理应激水平的影响[J]. 现代医院, 2019, 19(05):776-780.
- [5] 胡明芬, 庄林. 替诺福韦酯对乙型肝炎病毒感染母婴阻断抗病毒治疗新进展[J]. 云南医药, 2018, 39(06):554-557.
- [6] 李紫艳, 郭冰心, 王淑, 等. 替比夫定对高载量慢性乙型肝炎病毒感染孕妇母婴阻断疗效及安全性评价[J]. 药物评价研究, 2018, 41(11):2073-2077.

[1] 朱宇红. 面积脑梗塞采用依达拉奉联合吡拉西坦治疗临床疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2019, 10 (10): 30-31.

[2] 杜迎春, 李小磊, 薛文俊. 丁苯酞氯化钠注射液联合依达拉奉治疗急性大面积脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20 (1): 93-94.

[3] 高宏. 依达拉奉结合吡拉西坦治疗大面积脑梗塞的血流变学指标[J]. 中国医药指南, 2019, 17 (9): 74-75.

[4] 张蕊蕊. 大面积脑梗死患者采用依达拉奉联合吡拉西坦治疗的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12 (28): 115-116.

[5] 柴华, 李欢. 依达拉奉联合吡拉西坦治疗大面积脑梗塞的疗效观察[J]. 北方药学, 2018, 15 (6): 127.

[6] 张加法. 依达拉奉联合吡拉西坦治疗急性脑梗死的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (104): 233-234.