

# 拉米夫定联合乙肝免疫球蛋白阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床观察

廖 华\*,朱琳燕<sup>#</sup>(黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院,湖北黄石 435000)

中图分类号 R512.6<sup>2</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3010-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.11

**摘要** 目的:观察拉米夫定联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)阻断乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播的临床疗效和安全性。方法:124例HBV携带妊娠期妇女按随机数字表法分为观察组(58例)和对照组(66例)。对照组妊娠期妇女于产前3个月给予HBIG 200 U,肌肉注射,1次/月+新生儿出生后24 h内肌肉注射乙肝疫苗1次;观察组妊娠期妇女在对照组治疗的基础上于妊娠第28周开始给予拉米夫定100 mg,口服,qd,至胎儿分娩后30 d。观察两组妊娠期妇女妊娠中期及临产前丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、HBV的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平、新生儿HBV标志物(HBVM)及不良反应发生情况。结果:观察组妊娠期妇女治疗总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组妊娠期妇女妊娠中期、临产前ALT水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组妊娠期妇女妊娠前HBV-DNA水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组妊娠期妇女妊娠中期、临产前HBV-DNA水平均显著低于同组妊娠前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组新生儿HBV表面抗原(HBsAg)、HBV表面抗体(HBsAb)、HBV e抗原(HBeAg)、HBV e抗体(HBeAb)、HBV核心抗体(HBcAb)阳性者数均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组妊娠期妇女治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:拉米夫定联合HBIG阻断HBV母婴传播较单用HBIG疗效更显著,且安全性较好。

**关键词** HBIG;拉米夫定;宫内感染;母婴传播;乙型肝炎病毒

## Clinical Observation of Lamivudine Combined with HBIG in Blocking Mother-infant Transmission of Hepatitis B Virus

LIAO Hua, ZHU Lin-yan (Huangshi Central Hospital/The Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of lamivudine combined with HBIG in blocking mother-infant transmission of hepatitis B virus. METHODS: 124 pregnant women with HBV carrier were randomly divided into observation group (58 cases) and control group (66 cases). Control group was given HBIG 200 U intramuscularly every month 3 months before childbirth and hepatitis B vaccine intramuscularly 24 h after childbirth. Observation group was given lamivudine 100 mg orally, qd, since 28th weeks of gestation, HBIG 200 U intramuscularly 30 d after childbirth and hepatitis B vaccine intramuscularly 24 h after childbirth. The levels of ALT, HBV-DNA, HBVM and ADR were observed in 2 groups during second trimester and before labor. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the level of ALT between 2 groups during second trimester and before labor ( $P>0.05$ ). There was no statistical significance in the level of HBV-DNA between 2 groups before pregnancy ( $P>0.05$ ). The level of HBV-DNA in observation group during second trimester and before labor was significantly lower than before pregnancy; there was statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in the level of HBV-DNA in control group before pregnancy, during second trimester and before labor ( $P>0.05$ ). The positive anti-HBc and anti-HBe of newborns in observation group were significantly lower than in control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). No significant ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Lamivudine combined with HBIG is more effective and safer than HBIG alone in blocking mother-infant transmission of hepatitis B virus.

**KEYWORDS** HBIG; Lamivudine; Intrauterine infection; Mother-infant transmission; Hepatitis B virus

乙型肝炎是一种严重危害患者身心健康和影响生活质量的传染性疾病,具有流行范围广、传染性强、危害性大、患病率高、治疗难度大等特点。乙型肝炎病毒(HBV)可引起肝脏病变及多种器官损伤,有部分女性患者可在妊娠期感染并转变

为慢性乙型肝炎或无症状的病毒携带者。有研究指出,母婴传播占HBV感染的30%~50%<sup>[1]</sup>。母婴传播途径主要有宫内传播、生产时传播和产后传播。有研究表明,HBV的宫内传播主要发生在妊娠晚期<sup>[2]</sup>,临床通常的治疗方法为妊娠晚期妇女注射乙肝免疫球蛋白(HBIG),该药可经胎盘传递给胎儿,有效阻断宫内感染;然后在胎儿娩出后注射乙肝疫苗,可阻断生产时及产后传播。因此,通过对母婴传播途径进行干预,可减少HBV宫内感染的发生,从而降低乙型肝炎的发病率<sup>[3]</sup>。拉米夫

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0714-6268855。E-mail:178536802@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任医师。研究方向:内科相关疾病诊治。电话:0714-6268855。E-mail:826309995@qq.com

定可抑制病毒DNA多聚酶和逆转录酶活性,并对病毒DNA链的合成和延长有竞争性抑制作用。HBIG可使机体迅速获得被动保护免疫力,中和并清除血清中游离的HBV,避免HBV定位感染。在本研究中,笔者观察了拉米夫定联合HBIG阻断HBV母婴传播的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院2013年7月—2014年2月收治的124例HBV携带妊娠期妇女。纳入标准:所有妊娠期妇女经产前检查、实验室复查HBV表面抗原(HBsAg)、HBV e抗原(HBeAg)、HBV的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)均为阳性,或HBsAg、HBV-DNA为阳性,HBeAg为阴性。排除标准:(1)妊娠早期有先兆流产以及保胎史者;(2)于24~26周时通过B超检查胎儿有畸形者;(3)严重的妊娠期并发症者;(4)妊娠期妇女配偶为HBV感染者;(5)其他类型病毒性肝炎标志物为阳性者;(6)妊娠末期使用全身抗病毒药物、免疫调节类药物者。按随机数字表法将所有妊娠期妇女分为观察组(58例)和对照组(66例)。观察组年龄23~36岁,平均(26.25±2.16)岁;分娩时孕周37~40周,平均(38.40±1.62)周。对照组年龄22~34岁,平均(26.25±2.27)岁;分娩时孕周36~41周,平均(38.38±1.76)周。两组妊娠期妇女年龄、孕周等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有妊娠期妇女或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

对照组妊娠期妇女于产前3个月给予HBIG(武汉生物制品研究所)200 U,肌肉注射,1次/月+新生儿出生后24 h内肌肉注射乙肝疫苗1次;观察组妊娠期妇女在对照组治疗的基础上于妊娠第28周开始给予拉米夫定(葛兰素史克公司)100 mg,口服,qd,至胎儿分娩后30 d。

### 1.3 观察指标

观察两组妊娠期妇女妊娠中期及临产前丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、HBV-DNA水平、新生儿HBV标志物(HBVM)及不良反应发生情况。

### 1.4 疗效判定标准

(1)显效:HBV-DNA转阴,ALT水平 $\leq 50$  U/L,HBeAg转阴或HBV e抗体(HBeAb)血清转换;(2)有效:HBV-DNA转阴,ALT水平 $\leq 50$  U/L,HBeAg未转阴或HBeAb血清未转换;(3)无效:未达上述标准者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组妊娠期妇女临床疗效比较

观察组妊娠期妇女治疗总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

### 2.2 两组妊娠期妇女肝功能比较

两组妊娠期妇女妊娠中期、临产前ALT水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

### 2.3 两组妊娠期妇女HBV-DNA水平比较

两组妊娠期妇女妊娠前HBV-DNA水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组妊娠期妇女妊娠中期、临产前HBV-

DNA水平均显著低于同组妊娠前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表1 两组妊娠期妇女临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies of pregnant women between 2 groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	58	50	6	2	96.55
对照组	66	12	32	22	66.66

表2 两组妊娠期妇女肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of liver function of pregnant women between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT, U/L	
		妊娠中期	临产前
观察组	58	42.05±4.85	45.44±4.38
对照组	66	40.49±5.27	43.21±9.28

表3 两组妊娠期妇女HBV-DNA水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of HBV-DNA level of pregnant women between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HBV-DNA, 拷贝/ml		
		妊娠前	妊娠中期	临产前
观察组	58	(6.15±0.42)×10 <sup>7</sup>	(2.58±0.81)×10 <sup>3**</sup>	(1.82±0.44)×10 <sup>2**</sup>
对照组	66	(5.67±0.56)×10 <sup>7</sup>	(5.43±0.41)×10 <sup>5*</sup>	(3.80±0.75)×10 <sup>4*</sup>

与同组妊娠前比较: \* $P<0.05$ ;与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before pregnancy: \* $P<0.05$ ; vs. control group: # $P<0.05$

### 2.4 两组新生儿HBVM比较

观察组新生儿HBsAg、HBV表面抗体(HBsAb)、HBeAg、HBeAb、HBV核心抗体(HBcAb)阳性者数均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组新生儿HBVM比较(例)

Tab 4 Comparison of HBVM of newborn between 2 groups(case)

组别	n	HBsAg(+)	HBsAb(+)	HBV-DNA(+)	HBeAg(+)	HBeAb(+)	HBcAb(+)
观察组	58	10	35	0	15	21	20
对照组	66	15	46	0	45	36	48

### 2.5 不良反应

两组妊娠期妇女治疗期间均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

我国是HBV感染高发区,阻断HBV母婴传播是全面控制乙型肝炎流行的关键。采用常规手段阻断HBV母婴传播,有效率可达80%以上,但仍然有部分阻断失败,其主要原因为宫内感染<sup>[4-5]</sup>,可能与母体血液中HBV-DNA水平较高有关。因此,采取有效措施降低母体血液中HBV-DNA水平,可减少宫内感染的发生率<sup>[6]</sup>。临床上妊娠晚期,即从妊娠第28周开始注射HBIG,可清除游离的HBV,阻止病毒感染的进一步扩散,调节免疫,抑制HBV复制与增殖,从而降低妊娠期妇女血液中病毒的负荷滴度<sup>[7]</sup>。

拉米夫定为核苷类抗病毒药物,有较强的抑制HBV复制作用,且随治疗时间的延长,血清转换率可相应提高,但对于单用拉米夫定治疗HBV携带者的疗效并不理想,因此如何打破免疫耐受,启动免疫应答是治疗的关键<sup>[8]</sup>。拉米夫定缺点为易诱发HBV发生酪氨酸-蛋氨酸-门冬氨酸-门冬氨酸基序耐药变异,致使其抗病毒疗效下降<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,观察组妊娠期妇女治疗总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。两组妊娠期妇女

# 使用紫杉醇注射液致过敏反应危险因素分析

蔡红\*,王怡鑫,程凯(四川省肿瘤医院,成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3012-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.12

**摘要** 目的:探讨化疗药物紫杉醇注射液致过敏反应的相关危险因素,为有效预防过敏反应的发生提供参考。方法:回顾性分析2012年我院输注紫杉醇注射液致过敏反应的62份临床病历,并随机抽取输注紫杉醇注射液未发生过敏反应的102份病历作为对照,对紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素进行单因素分析及多因素非条件Logistic回归分析。结果:单因素分析结果显示,药物配制浓度、药物过敏史、滴速和预处理方法几个因素未发生与发生过敏反应组间的差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素非条件Logistic回归分析结果显示,上述4个因素均为紫杉醇注射液致过敏反应的危险因素。结论:使用紫杉醇注射液过程中,应当对其致过敏反应的药物配制浓度、药物过敏史、滴速和预处理方法几个危险因素给予关注和干预,以有效预防过敏反应发生。

**关键词** 紫杉醇注射液;过敏反应;危险因素;分析

## Analysis of Risk Factors of Paclitaxel Injection-induced Allergic Reactions

CAI Hong, WANG Yi-xin, CHENG Kai (Sichuan Tumor Hospital, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate related risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction, and to provide reference for the prevention of the reaction. METHODS: 62 clinical medical records of Paclitaxel injection-induced allergic reaction were analyzed retrospectively in our hospital in 2012; 102 medical records without Paclitaxel injection-induced allergic reaction were included as control; the single factor analysis and multivariate logistic regression analysis were conducted for the potential risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction. RESULTS: Results of single factor analysis showed that there was statistical significance in the concentration of the preparation, history of drug allergy, dropping speed and pretreatment methods between allergic reaction group and without allergic reaction group ( $P<0.05$ ); multivariate regression analysis showed that 4 above factors were risk factor to Paclitaxel injection-induced allergic reaction. CONCLUSIONS: During the application of Paclitaxel injection, great importance should be attached to and intervention should be carried out for the risk factors, including the concentration of preparation, history of drug allergy, pretreatment methods and dropping speed, so as to prevent allergic reactions effectively.

**KEYWORDS** Paclitaxel injection; Allergic reactions; Risk factor; Analysis

妊娠中期、临产前ALT水平比较,差异均无统计学意义。两组妊娠期妇女妊娠中期、临产前HBV-DNA水平均显著低于同组妊娠前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。观察组新生儿HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb阳性者数均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义。两组妊娠期妇女治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,拉米夫定联合HBIG阻断HBV母婴传播较单用HBIG疗效更显著,且安全性较好。但是,由于本研究纳入观察的样本量较小、时间较短,此结论以及对新生儿有无长期影响等,均有待大样本、多中心、长时期研究进一步验证和观察。

### 参考文献

- [1] 宋婷婷,单芙蓉,程锦泉,等.乙肝疫苗和免疫球蛋白阻断乙肝母婴传播效果研究[J].中华疾病控制杂志,2011,15(6):497.
- [2] 闫永平,徐德忠,王文亮,等.胎盘乙型肝炎病毒感染与宫内传播的关系[J].中华妇产科杂志,1999,34(7):392.
- [3] Long M, Jia W, Li S, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic

use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy?[J]. *Breast Cancer Res and Treat*, 2011, 127(3):705.

- [4] 曾艳梅,陈蓉,娄国强,等.拉米夫定阻断乙肝病毒宫内感染停药策略探讨[J].医学研究杂志,2013,42(2):87.
- [5] 周影,赵勇,包淑平,等.乙肝免疫球蛋白阻断高乙肝病毒载量孕妇母婴传播研究[J].辽宁医学院学报,2013,34(3):19.
- [6] 郭永泽,李淑霞,葛素兰,等.拉米夫定阻断HBsAg、HBeAg双阳性孕妇母婴传播的临床研究[J].临床合理用药杂志,2008,1(1):8.
- [7] 曾宪凤,罗小金.孕晚期使用乙肝免疫球蛋白对阻断乙肝病毒母婴传播的效果研究[J].华夏医学,2013,26(1):98.
- [8] 叶程军,汪鑫,张福生.乙肝免疫球蛋白联合拉米夫定治疗乙肝病毒携带者48例临床观察[J].中国现代医生,2010,48(35):176.
- [9] 李春明,谭友文,朴学军,等.HBeAg阳性B、C基因型乙肝妊娠期妇女使用拉米夫定治疗的病毒抑制效应对比分析[J].复旦学报:医学版,2007,34(3):418.

(收稿日期:2014-03-22 修回日期:2014-07-13)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-85420338。E-mail:caihongyl@163.com