

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.05.004

· 论 著 ·

干扰素 α -1b 与拉米夫定序贯治疗小儿慢性乙型肝炎疗效

李博, 郑欢伟 (石家庄市第五医院, 河北石家庄 050024)

[摘要]目的:探讨干扰素 α -1b 序贯拉米夫定联合治疗小儿慢性乙型肝炎的疗效及其对肝功能、病毒学的影响。方法:选取 2015 年 11 月至 2017 年 5 月我院收治的慢性乙型肝炎患儿 136 例,根据随机数表法分为研究组和对照组各 68 例。对照组仅给予干扰素 α -1b,肌肉注射,隔日 1 次,每次 $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$,连续治疗 1 个月后,改为每次 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$,隔日肌肉注射 1 次,连续治疗 6 个月。研究组采用干扰素 α -1b 与拉米夫定序贯治疗,首先口服拉米夫定,每日按 $3 \text{ mg}/\text{kg}$ 顿服,连续治疗 1 个月,后肌肉注射干扰素 α -1b,剂量同对照组。观察两组患儿治疗前及治疗后 1、3、6 个月肝功能、病毒学水平,并进行疗效评价。结果:两组患儿治疗后 1、3、6 个月丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和总胆红素 (TBIL) 水平均低于治疗前,且呈降低趋势,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组治疗后 1、3、6 个月 ALT、AST 和 TBIL 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗后 1、3、6 个月乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$);对照组治疗后 6 个月 HBV-DNA 水平低于治疗前及治疗后 1 个月,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组治疗后 1、3、6 个月 HBV-DNA 水平均低于治疗前,且治疗后 3、6 个月低于治疗后 1 个月,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组治疗后 3、6 个月 HBeAg、HBV-DNA 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组治疗后 6 个月 HBeAg 转阴率高于对照组 ($P < 0.05$);对照组治疗后 6 个月 HBeAg 转阴率高于治疗后 1、3 个月,治疗后 3、6 个月 HBeAg 转换率高于治疗后 1 个月,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组治疗后 3、6 个月 HBV-DNA 应答率高于治疗后 1 个月 ($P < 0.05$),治疗后 6 个月 HBeAg 转阴率高于治疗后 1、3 个月,治疗后 3、6 个月 HBeAg 转换率高于治疗后 1 个月,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论:干扰素 α -1b 与拉米夫定序贯治疗小儿慢性乙型肝炎可显著改善患儿肝功能,抑制乙肝病毒活性,提高 HBeAg 转阴率,拉米夫定序贯治疗临床效果优于单用干扰素 α -1b。

[关键词] 乙型;肝炎;儿童;干扰素;拉米夫定**[中图分类号]** R725.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1672-108X(2020)05-0012-05

Interferon α -1b Combined with Lamivudine in the Sequential Treatment of Children with Chronic Hepatitis B

Li Bo, Zheng Huanwei (The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Hebei Shijiazhuang 050024, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the efficacy of interferon α -1b combined with lamivudine in the sequential treatment of children with chronic hepatitis B and its effects on liver function and virology. **Methods:** A total of 136 children with chronic hepatitis B admitted into our hospital from Nov. 2015 to May 2017 were extracted to be divided into the study group and the control group via the random number table, with 68 cases in each group. The control group was treated with interferon α -1b in intramuscular injection, once every other day, $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$ each time, after 1 month of continuous treatment, the patients were given $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ each time in intramuscular injection, once every other day, for 6 months. The study group was given interferon α -1b combined with lamivudine, lamivudine was taken orally, $3 \text{ mg}/\text{kg}$ daily for 1 month, followed by intramuscular injection of interferon α -1b with the same dose of the control group. Liver function and virology of two groups were observed before treatment and after treatment of 1, 3 and 6 months. Efficacy was evaluated after treatment. **Results:** The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) of two groups were lower than those before treatment and after treatment of 1, 3 and 6 months, with a decreasing trend, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST and TBIL in the study group were lower than those in the control group after treatment of 1, 3, and 6 months, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment of 1, 3 and 6 months, the levels of hepatitis B e antigen (HBeAg) in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$); the levels of HBV-DNA in the control group after treatment of 6 months were lower than those before treatment and after treatment of 1 month, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of HBV-DNA in the study group after treatment of 1, 3 and 6 months were lower than those before treatment, and the data after treatment of 3 and 6 months were lower than those after treatment of 1 month, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The levels of HBeAg and HBV-DNA in the study group were lower than those in the control group after treatment of 3 and 6 months, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The negative conversion rate of HBeAg in the study group was higher than that in the control group after treatment of 6 months ($P < 0.05$). The negative conversion rate of HBeAg in the control group after treatment of 6 months was higher than that after treatment of 1 and 3 months, the negative conversion rate of HBeAg after treatment of 3 and 6 months was higher than that after treatment of 1 month, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The response rate of HBV-DNA in the study group after treatment of 3 and 6 months was higher than that after treatment of 1 month, the negative conversion rate of HBeAg after treatment of 3 and 6 months was higher than that after treatment of 1 month, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Interferon α -1b combined with lamivudine in the sequential treatment of

基金项目:2018 年河北省医学科学研究重点课题计划项目,编号 20181073。**作者简介:**李博(1983.03-),男,硕士,主治医师,主要从事儿童肝胆系统疾病研究,E-mail: zgscyxzz@126.com。

children with chronic hepatitis B can significantly improve the liver function of children, inhibit hepatitis B virology, and increase the negative conversion rate of HBeAg. The clinical efficacy of interferon α -1b combined with lamivudine in the sequential treatment is better than interferon α -1b alone.

[**Keywords**] hepatitis B; hepatitis; children; interferon; lamivudine

目前,乙肝疫苗几乎纳入了所有国家常规儿童疫苗接种范围,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)流行率亦呈逐渐下降的趋势,但其在许多发展中国家仍高度流行,儿童感染主要来源是通过在学龄前儿童围产期传播或水平传播^[1-2]。长期随访显示,一部分慢性乙型肝炎感染患儿可发展为肝硬化和肝癌^[1],因此临床治疗目标是降低儿童慢性乙型肝炎的疾病进展及罹患肝硬化和肝癌的风险。干扰素是临床治疗乙型肝炎的常用药物,也是目前清除乙型肝炎病毒(HBV)的首选药物之一^[3]。拉米夫定治疗慢性乙型肝炎具有高效、无明显毒副作用等优势,但仍存在一定弊端,诸如疗程长、应答率低、耐药变异率高、复发率高等^[4-5]。Soriano V 等^[6]研究发现,虽然拉米夫定不再推荐作为慢性乙型肝炎的一线治疗用药,但阿德福韦酯、替比夫定等价格昂贵,长期使用易给患儿家庭带来较大经济负担,因此如何合理使用拉米夫定达到良好的效价比值得探讨。本研究采用干扰素 α -1b 序贯拉米夫定联合治疗小儿慢性乙型肝炎,分析其对患儿肝功能、病毒学指标的影响,并对治疗效果进行评价。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月至 2017 年 5 月我院收治的慢性乙型肝炎患儿 136 例,其中男 91 例,女 45 例;年龄 1~12 (4.6 $\pm$ 1.3) 岁;按炎症活动程度进行分级:轻度(G1~G2)55 例,重度(G3~G4)81 例;病程 6 个月~4 年,平均(3.1 $\pm$ 1.1)年;父母罹患乙型肝炎 80 例,无感染 56 例;生后 24 h 接受高效乙型肝炎免疫球蛋白阻断者 28 例,未进行处理者 108 例。所有患儿按随机数表法分为研究组和对照组各 68 例。研究组男 45 例,女 23 例;年龄 1~11 (4.5 $\pm$ 1.4) 岁;轻度 28 例,重度 40 例;病程 7 个月~4 年,平均(3.2 $\pm$ 1.0)年;父母罹患乙型肝炎 39 例,无感染 29 例;生后 24 h 接受高效乙型肝炎免疫球蛋白阻断者 15 例,未进行处理者 53 例。对照组男 46 例,女 22 例;年龄 1~12 (4.6 $\pm$ 1.5) 岁;轻度 27 例,重度 41 例;病程 6 个月~4 年,平均(3.1 $\pm$ 0.9)年;父母罹患乙型肝炎 41 例,无感染 27 例;生后 24 h 接受高效乙型肝炎免疫球蛋白阻断者 13 例,未进行处理者 55 例。两组患儿性别、年龄、病情严重程度、病程、父母罹患乙型肝炎情况及生后是否进行阻断等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合 2015 年慢性乙型肝炎防治指南中的诊断标准^[7]:HBsAg 阳性,HBV-DNA 阳性 >6 个月,丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续或反复升高;(2)血清学检测显示 HBV-DNA、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)均为阳

性,ALT 处于 2 $\times$ UNL~10 $\times$ UNL,总胆红素(TBIL) $<2\times$ UNL;(3)入院前 6 个月未使用过抗病毒等药物;(4)患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染;(2)肝硬化、甲亢、心脏、肾病及糖尿病等疾病;(3)药物性、遗传代谢性、自身免疫性肝脏疾病;(4)影响肝功能的其他疾病或相关药物服用。

1.3 治疗方法

对照组仅给予干扰素 α -1b(北京三元基因工程有限公司,国药准字 S20010008,每支 50 μ g/mL)治疗,隔日肌肉注射 1 次,每次 30 μ g/m²,连续治疗 1 个月后,改为每次 60 μ g/m²,隔日肌肉注射 1 次,连续治疗 6 个月。研究组采用干扰素 α -1b 序贯拉米夫定联合治疗,首先给予拉米夫定[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字 H20030581]3 mg/kg 顿服,连续口服治疗 1 个月,后肌肉注射干扰素 α -1b,剂量同对照组。

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能 抽取患儿清晨肘静脉血 5 mL,应用全自动生化分析仪(OLYMPUS 株式会社)检测患儿治疗前及治疗后 1、3、6 个月 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和 TBIL 水平。

1.4.2 病毒学 采用 ELISA 法检测 HBeAg,PCR 荧光定量法检测 HBV-DNA,均根据说明书严格操作。观察两组患儿治疗前及治疗后 1、3、6 个月 HBeAg 和 HBV-DNA 定量检测水平和治疗后 HBV-DNA 应答率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率。

1.4.3 疗效评价 显效:治疗完成后,HBeAg、HBV-DNA 均转阴、ALT 恢复正常水平;有效:治疗完成后,HBeAg 未转阴,HBV-DNA 较基线下降 2Log10,ALT 基本恢复正常;无效:治疗完成后,上述指标均无显著变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后肝功能指标比较

两组患儿治疗前 ALT、AST 和 TBIL 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗后 1、3、6 个月 ALT、AST 和 TBIL 水平均低于治疗前,且呈降低趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组治疗后 1、3、6 个月 ALT、AST 和 TBIL 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后肝功能指标比较

指标	组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	F	P
ALT/(U/L)	对照组	98.96±17.82	85.45±13.34 *	73.42±11.62 *#	53.23±10.86 *#△	19.362	<0.05
	研究组	99.12±29.87	71.32±12.31 *	41.63±10.22 *#	29.87±8.77 *#△	18.254	<0.05
	t	0.038	18.724	19.940	20.800		
	P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
AST/(U/L)	对照组	89.34±11.58	76.59±10.69 *	46.82±9.37 *#	35.87±8.90 *#△	19.543	<0.05
	研究组	89.41±11.49	67.28±10.22 *	39.76±9.35 *#	22.56±8.60 *#△	20.642	<0.05
	t	0.035	18.375	19.753	21.834		
	P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
TBIL/(μmol/L)	对照组	54.07±13.08	44.67±10.28 *	36.84±7.95 *#	18.12±5.26 *#△	21.854	<0.05
	研究组	54.12±13.13	37.41±8.11 *	26.42±6.91 *#	11.01±4.47 *#△	19.374	<0.05
	t	0.022	19.734	18.374	19.775		
	P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

注: * 与治疗前比较, $P<0.05$; # 与治疗前 1 个月比较, $P<0.05$; △ 与治疗前 3 个月比较, $P<0.05$

2.2 两组患儿治疗前后病毒学指标比较

两组患儿治疗前 HBeAg、HBV-DNA 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患儿治疗后 1、3、6 个月 HBeAg 水平均低于治疗前 ($P<0.05$)。对照组治疗后 6 个月 HBV-DNA 水平低于治疗前及治疗后 1 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后 6 个月与治疗后 3 个月

比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究组治疗后 1、3、6 个月 HBV-DNA 水平均低于治疗前, 且治疗后 3、6 个月低于治疗后 1 个月, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 而治疗后 3 个月与 6 个月比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究组治疗后 3、6 个月 HBeAg、HBV-DNA 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后病毒学指标比较

指标	组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	F	P
HBeAg/(PEIU/L)	对照组	498.08±231.88	430.15±163.21 *	384.69±152.35 *	320.54±130.61 *#△	19.873	<0.05
	研究组	501.11±239.42	392.66±154.17 *	321.58±123.42 *#	165.43±82.41 *#△	18.634	<0.05
	t	1.843	18.764	19.364	20.811		
	P	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05		
HBV-DNA/(lgcopy/mL)	对照组	6.31±2.36	6.01±2.13	5.54±2.10	5.09±2.02 *#	20.772	<0.05
	研究组	6.33±2.52	5.62±2.16 *	4.13±1.87 *#	3.82±1.46 *#	21.524	<0.05
	t	1.654	1.843	19.764	20.658		
	P	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05		

注: * 与治疗前比较, $P<0.05$; # 与治疗前 1 个月比较, $P<0.05$; △ 与治疗前 3 个月比较, $P<0.05$

2.3 两组患儿治疗后不同时间 HBV-DNA 应答率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率比较

两组患儿治疗后 1、3、6 个月 HBV-DNA 应答率、HBeAg 转换率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患儿治疗后 1、3 个月 HBeAg 转阴率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究组治疗后 6 个月 HBeAg 转阴率高于对照组 ($P<0.05$)。对照组治疗后 1、3、6 个月 HBV-DNA 应答率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后 6 个月 HBeAg 转阴率高于治疗后 1、3 个月, 治疗后 3、6 个月 HBeAg 转换率高于治疗后 1 个月, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。研究组治疗后 3、6 个月 HBV-DNA 应答率高于治疗后 1 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后 6 个月 HBeAg 转阴率高于治疗后 1、3 个月, 治疗后 3、6 个月 HBeAg 转换率高于治疗后 1 个月, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患儿疗效比较

治疗完成后, 研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.934, P<0.05$), 见表 4。

表 3 两组患儿治疗后不同时间 HBV-DNA 应答率、

HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率比较					例 (%)	
项目	组别	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	χ^2	P
HBV-DNA 应答率	对照组	27(39.7)	33(48.5)	38(55.9)	1.821	>0.05
	研究组	24(35.3)	41(60.3) *	39(57.4) *	6.354	<0.05
	χ^2	1.685	1.897	1.684		
	P	>0.05	>0.05	>0.05		
HBeAg 转阴率	对照组	3(4.4)	5(7.4)	16(23.5) *#	5.982	<0.05
	研究组	5(7.4)	10(14.7)	29(42.6) *#	4.369	<0.05
	χ^2	1.642	0.853	4.934		
	P	>0.05	>0.05	<0.05		
HBeAg 转换率	对照组	0	11(16.2) *	13(19.1) *	5.234	<0.05
	研究组	0	12(17.6) *	16(23.5) *	5.861	<0.05
	χ^2		1.965	1.237		
	P		>0.05	>0.05		

注: * 与治疗前 1 个月比较, $P<0.05$; # 与治疗前 3 个月比较, $P<0.05$

表 4 两组患儿疗效比较

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	24(35.3)	27(39.7)	17(25.0)	75.0
研究组	30(44.1)	34(50.0)	4(5.9)	94.1

3 讨论

HBV 感染是一个全球性的健康问题,可导致急性肝衰竭、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化及肝癌,世界上大约 20 亿人感染 HBV,超过 35 000 万为慢性携带者^[2]。慢性 HBV 感染的大多数儿童从免疫耐受状态开始,经历免疫清除期与不同程度肝损伤期,进入非活动期 HBeAg 转阴后,其中一部分 HBeAg 血清转换后发生 HBV-DNA 滴度升高与肝炎暴发,继发肝硬化甚至肝癌的可能,因此儿童慢性 HBV 感染事件可能是成年后结局的重要预测因子^[3-8]。干扰素是公认治疗乙型肝炎的常用药物,在临床中的应用时间较长,也是目前清除 HBV 的首选药物之一。干扰素能与人体细胞膜的特异受体结合后合成抗病毒蛋白,增强巨噬细胞及自然杀伤细胞的功能,从而减轻肝脏炎症及坏死。Della Corte C 等^[11]研究发现,在儿童免疫耐受或无效阶段,干扰素是治疗的首选。Iorio R 等^[12]对 1981 年至 2005 年期间收治的 108 例患儿进行观察,其中 67 例采用维持治疗,41 例采用干扰素治疗,随访 5~23 年,中位时间 12.1 年,发现经过干扰素治疗的患儿 91.2% 为轻度至中度慢性乙型肝炎,无患儿发展为终末期肝病或肝癌。Neudorf-Grauss R 等^[13]对 38 例儿童 HBV 感染者采用干扰素进行治疗,发现 12 例(31.5%)对干扰素完全反应,氨基转移酶水平正常化,HBeAg 和 HBV-DNA 消失,主要不良反应为发热、乏力、头痛和厌食,说明无论患儿肝组织学和氨基转移酶水平如何,干扰素是治疗小儿慢性乙型肝炎较为安全和适当的方式。

拉米夫定是核苷类似物、抗病毒药物,对病毒 DNA 链的合成和延长有竞争性抑制作用,不干扰正常细胞脱氧核苷的代谢,它对哺乳动物 DNA 聚合酶 α 和 β 的抑制作用微弱,对哺乳动物细胞 DNA 含量几乎无影响,长期应用可显著改善肝脏坏死炎症性改变,并减轻或阻止肝脏纤维化的进展。Koh H 等^[14]对 60 例慢性乙型肝炎患儿采用拉米夫定进行治疗,发现 HBeAg 和 HBV-DNA 的血清转换率分别为 42% 和 53%,ALT 正常化率为 88%,HBeAg 和抗 HBeAg 的血清转换率在 <6 岁患儿中较高,6~12 岁患儿 HBV-DNA 血清转换率和血清 ALT 正常化最高。Jonas M M 等^[15]将 403 例儿童中筛选出的慢性乙型肝炎患儿随机分为拉米夫定组($n=191$)和安慰剂组($n=97$),结果发现接受安慰剂治疗的患儿在第 52 周时的病毒学反应率较高(23% vs 13%, $P=0.04$)。拉米夫定治疗的耐受性良好,与肝炎抗原对肝炎的血清转换率较高,ALT 水平的标准化和 HBV-DNA 的抑制有关。一项前瞻性研究^[16]发现,28 例免疫耐受性慢性乙型肝炎患儿采用干扰素和拉米夫定治疗 6 个月,结果显示 11 例达到 HBeAg 血清学转换,其中 5 例具有完全反应(HBsAg 清除),11 例无反应,6 例有病毒学应答(DNA 检测不到,但无 HBeAg 血清转换),随访(21.1±11.9)个月,11 例中有 10 例(90.9%)血清转化依旧为阴性,无

严重不良反应发生。本研究结果显示,两组患儿治疗后 1、3、6 个月 ALT、AST 和 TBIL 水平均低于治疗前,且呈下降趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗后 1、3、6 个月 HBeAg 水平均低于治疗前($P<0.05$)。研究组治疗后 3、6 个月 HBeAg、HBV-DNA 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,干扰素 α -1b 序贯拉米夫定联合治疗小儿慢性乙型肝炎可显著改善患儿肝功能,抑制 HBV 活性,提高 HBeAg 转阴率,拉米夫定序贯治疗临床效果优于单用干扰素 α -1b。

参考文献:

- [1] KOMATSU H, INUI A. Hepatitis B virus infection in children [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(4): 427-450.
- [2] ABDEL-HADY M, KELLY D. Chronic hepatitis B in children and adolescents: epidemiology and management [J]. Paediatr Drugs, 2013, 15(4): 311-317.
- [3] MA Q, QIN B, GONG X, et al. Prediction of response to interferon α -1b in HBeAg-positive chronic hepatitis B: a clue from HBsAg levels [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(7): 820-824.
- [4] MONTASSER M F, ABDELKADER N A, ISMAIL S A, et al. Pretreatment and on-treatment indicators of virologic breakthrough of lamivudine therapy in chronic hepatitis B patients: an Egyptian study [J]. Acta Virol, 2014, 58(3): 231-237.
- [5] ISMAIL A M, SAMUEL P, RAMACHANDRAN J, et al. Lamivudine monotherapy in chronic hepatitis B patients from the Indian subcontinent: antiviral resistance mutations and predictive factors of treatment response [J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(1): 63-71.
- [6] SORIANO V, MCMAHON B. Strategic use of lamivudine in the management of chronic hepatitis B [J]. Antiviral Res, 2013, 100(2): 435-438.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2-16.
- [8] FUNG J, WONG T, CHOK K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years [J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1036.
- [9] SHAH U, KELLY D, CHANG M H, et al. Management of chronic hepatitis B in children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(4): 399-404.
- [10] RUKUNUZZAMAN M, KARIM M B. Chronic hepatitis B in children-a review [J]. Mymensingh Med J, 2015, 24(3): 649-656.
- [11] DELLA CORTE C, COMPARCOLA D, NOBILI V. Hepatitis B virus infection in children [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(3): 291-293.
- [12] IORIO R, GIANNATTASIO A, CIRILLO F, et al. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(8): 943-949.
- [13] NEUDORF-GRAUSS R, BUJANOVER Y, DINARI G, et al. Chronic hepatitis B virus in children in Israel: clinical and epidemiological characteristics and response to interferon therapy [J]. Isr Med Assoc J, 2000, 2(2): 164-168.

- [14] KOH H, BAEK S Y, CHUNG K S. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B [J]. Yonsei Med J, 2007, 48(6): 927-933.
- [15] JONAS M M, MIZERSKI J, BADIA I B. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2002, 346(22): 1706-1713.
- [16] PODDAR U, YACHHA S K, AGARWAL J, et al. Cure for immune-tolerant hepatitis B in children: is it an achievable target with sequential combo therapy with lamivudine and interferon? [J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 311-316.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-04-19 修回日期:2019-07-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.05.005

· 论著 ·

益生菌预防儿童泌尿系感染效果的系统评价和 Meta 分析

田超, 史强, 王晓玲 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要]目的:系统评价益生菌预防儿童泌尿系感染的有效性。方法:检索有关数据库,纳入益生菌预防患儿泌尿系感染的相关随机对照试验(RCT),检索时间为建库至2019年3月。按纳入标准与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:7项RCT纳入分析,包括1 879例患儿,治疗组938例,对照组941例。治疗组患儿使用的药物包括乳酸杆菌、双歧杆菌、罗伊乳杆菌等,对照组患儿使用的药物包括安慰剂和呋喃妥因等抗菌药物。Meta分析结果显示,治疗组与对照组预防儿童泌尿系感染的疗效比较差异无统计学意义($OR=0.89, 95\% CI: 0.52 \sim 1.54, P=0.69$)。结论:根据目前相关研究,益生菌对预防泌尿系感染无显著优势。

[关键词] 益生菌;泌尿系感染;儿童;Meta分析;随机对照试验

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)05-0016-05

Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy of Probiotics in Prevention of Children with Urinary Tract Infection

Tian Chao, Shi Qiang, Wang Xiaoling (National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically review the efficacy of probiotics in prevention of children with urinary tract infection. **Methods:** Databases were retrieved to collect randomized controlled trial (RCT) related to probiotics in prevention of children with urinary tract infection. The retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 2019. After screening the literature according to the inclusion criteria and exclusion criteria, extracting the data and evaluating the methodological quality of the included literature, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of seven RCT were collected, including 1,879 children, with 938 cases in the treatment group and 941 cases in the control group. The treatment group was given lactobacillus, bifidobacterium lactis and lactobacillus reuteri, while the control group received placebo and macrodantin. Meta-analysis results showed that there was no statistically significant difference between two groups in prevention of urinary tract infection ($OR=0.89, 95\% CI: 0.52 \sim 1.54, P=0.69$). **Conclusion:** According to current relevant research, probiotics have no significant advantage in prevention of urinary tract infection.

[Keywords] probiotics; urinary tract infection; children; Meta-analysis; randomized controlled trial

益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,定植于人体肠道、生殖系统内,能改善宿主微生态平衡,发挥有益作用。一定数量的益生菌能够对宿主的健康产生有益效果^[1-2]。随着益生菌在临床的广泛应用,国内外的学者对益生菌进行了多项临床研究和指南制定^[3-5]。益生菌的作用机制包括维持黏膜屏障功能、抵抗定植菌侵袭、灭活细菌毒素和致病因子^[11]。益生菌在预防和治疗

感染性疾病中的研究已开展数年,部分研究结果显示其具有一定的疾病预防和治疗效果^[7]。泌尿系感染具有复发率高、需长期使用抗菌药物的特点。长时间的抗感染治疗可能导致微生物的耐药性和抗菌效果的下降^[8]。在既往研究中,非抗生素类制剂已被证实能够使泌尿系感染患者获益^[9]。而益生菌对泌尿系感染的预防是否有效,尚无明确定论。本研究采用系统评价和Meta分析

基金项目:国家卫生和计划生育委员会购买服务项目,药政[2016]61号。

作者简介:田超(1989.05-),男,大学本科,临床药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: 18811213680@163.com。

通讯作者:王晓玲(1965.06-)女,硕士,主任药师,主要从事医院药学及临床药理研究工作,E-mail: jp_k@sina.com。