

恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察

王利平,高有方

(亳州市人民医院感染科,安徽 亳州 236800)

摘要:**目的** 探索恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎(CHB)的疗效。**方法** 将 58 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者采用随机数字表法分为观察组 29 例和对照组 29 例。观察组采用恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗,对照组采用恩替卡韦治疗,治疗 48 周进行疗效评价。比较两组患者 ALT 复常率、AST 复常率、HBsAg 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率、HBV DNA 阴转率和不良反应的差异。**结果** 治疗 48 周末,观察组 ALT 复常率(93.10%)、AST 复常率(96.55%)、HBsAg 阴转率(10.34%)、HBeAg 阴转率(51.72%)、HBeAg/HBeAb 血清学转换率(31.03%)、HBV DNA 阴转率(82.76%)均高于对照组,其中 HBeAg 阴转率、HBV DNA 阴转率、ALT 复常率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率差异有统计学意义($P < 0.05$);但是 AST 复常率、HBsAg 阴转率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎较单用恩替卡韦有较显著疗效,并且能提高慢乙肝患者 HBeAg、HBV DNA 阴转率,且未增加不良反应,安全性较高。

关键词:慢性乙型肝炎;胸腺肽 $\alpha 1$;恩替卡韦;疗效

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.042

Therapeutic effect of Entecavir combined with Thymosin $\alpha 1$ for chronic hepatitis B

WANG Liping, GAO Youfang

(Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Bozhou, Bozhou, Anhui 236800, China)

Abstract:**Objective** To investigate the curative effect of Entecavir combined with Thymosin $\alpha 1$ for chronic hepatitis B. **Methods** Fifty-eight patients with chronic hepatitis B in The People's Hospital of Bozhou were randomly assigned into treatment group ($n = 29$) and control group ($n = 29$). Treatment group was given Entecavir combined with Thymosin $\alpha 1$ while control group was given Entecavir for 48 weeks. The differences in negative conversion rate of HBsAg, negative conversion rate of HBeAg, conversion rate of HBeAg/anti-HBe serum, negative conversion rate of HBV DNA, renormalization rate of ALT and AST, and adverse reactions between two groups were compared. **Results** After 48 weeks of treatment, for patients in treatment group, the renormalization rate of ALT (93.10%) and AST (96.55%), negative conversion rate of HBsAg (10.34%), negative conversion rate of HBeAg (51.72%), conversion rate of HBeAg/anti-HBe serum (31.03%), negative conversion rate of HBV DNA (82.76%) were higher than those in control group. The changes of negative conversion rate of HBeAg and HBV DNA, recovery rate of ALT, conversion rate of HBeAg/anti-HBe serum of patients in both groups had statistical differences ($P < 0.05$), while the recovery rate of AST, negative conversion rate of HBeAg, and adverse reactions had no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusions** Entecavir combined with Thymosin $\alpha 1$ in treatment of chronic hepatitis B, compared with entecavir alone, has significant clinical curative effect, which can improve negative conversion rate of HBeAg and HBV DNA, and does not increase adverse reactions with high safety.

Keywords: chronic hepatitis B; thymosin $\alpha 1$; entecavir; therapeutic effect

目前世界范围内乙型肝炎病毒(HBV)携带者约有 3.5~4.0 亿,每年全世界大约有 200 万人死于肝硬化、肝衰竭以及肝癌等^[1]。2006 年我国流行病学调查发现,乙肝表面抗原阳性携带率为总人口的 7.18%,约有 9 300 万 HBV 携带者,其中有 3 000 万为慢性乙型肝炎(CHB)患者^[2],这些患者迫切需要安全有效的治疗方案。有研究显示,恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎效果显著,明显优于单用恩替卡韦^[3]。故本研究探讨恩替卡韦联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效,现进行报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 10 月至 2014 年 8 月亳州市人民医院门诊和住院收治的慢性乙型肝炎患者 58 例,诊断标准符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]。HBeAg 阳性半年以上,HBV DNA 定量 $\geq 1.0 \times 10^5$ 拷贝/毫升,而 ALT 超过参考值上限 2 倍且低于参考值上限 10 倍。患者临床表现为全身乏力、恶心、肝功能受损、肝区疼痛等;病程 1~14 年,平均(6.4 ± 3.1)年;入选病例均排除合并其他病毒性肝炎;排除肝癌,失代偿晚期肝硬化,自身免

疫性、酒精性肝病和严重心血管、内分泌、神经系统等疾病,并且未用过抗病毒药物与免疫调节药物治疗。根据治疗方案,采用随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 29 例。观察组中男 15 例,女 14 例;年龄 16 ~ 65 岁。对照组中男 14 例,女 15 例;年龄 14 ~ 66 岁。两组患者的性别、年龄、一般资料具有可比性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者对本研究充分知情,并签署知情同意书,同时本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患者给予恩替卡韦分散片(正大天晴药业有限公司),0.5 mg 口服 1 次/天,疗程为 48 周;观察组在口服恩替卡韦的基础上联合胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新,成都地奥集团)皮下注射,每次 1.6 mg,每周 2 次,连续用药 48 周。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗 4、12、24、48 周血清 ALT、AST 复常率以及 HBsAg、HBeAg、HBeAg/HBeAb 血清学转换率 HBV DNA 阴转率等指标。ALT 参考范围为 $5 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST 参考范围为 $8 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$;HBsAg $< 0.18 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,HBeAg $< 0.5 \text{ EIU} \cdot \text{mL}^{-1}$;HBV DNA $< 1.0 \times 10^3 \text{ Lg 拷贝} \cdot \text{mL}^{-1}$ 视为转阴。HBV DNA 定量检测:采用荧光定量 PCR 扩增仪(罗氏公司),按试剂盒(深圳匹基公司提供)说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行数据

处理。试验资料中的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,为多时点重复观测资料,整体比较为双因素重复测量方差分析,两两比较为 LSD- t 检验(组间)及差值 t 检验(时间)。时间两两比较按 Bonferroni 校正法进行检验水准调整(调整为 0.013);计数资料采用常规 χ^2 检验或 Fisher 确切检验法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的 ALT、AST、HBsAg、HBeAg、HBV DNA 基线特征及治疗 4、12、24、48 周进行比较 两组患者治疗前 ALT、AST、HBsAg、HBeAg、HBV DNA 及治疗 4、12、24 周的水平均差异无统计学意义($P > 0.05$),48 周时两组的 AST 及 HBsAg 差异无统计学意义($P > 0.05$)。但观察组治疗 48 周时的 ALT、HBeAg、HBV DNA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组病例治疗 48 周结束时 ALT、AST 及病毒学应答指标比较 观察组 48 周的 HBV DNA、HBeAg 阴转率及 HBeAg/HBeAb 血清学转换率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ALT、AST、HBsAg 阴转率也较对照组高,但两组的 HBsAg 阴转率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 CHB 患者的基线特征及治疗 4、12、24、48 周疗效比较

组别	例数	时间/周	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	HBsAg/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	HBeAg/ $\text{EIU} \cdot \text{mL}^{-1}$	HBV DNA/ $\text{Lg 拷贝} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	29	0	149.8 ± 77.8	130.1 ± 46.3	2 006.7 ± 1139.9	89.3 ± 65.5	6.3 ± 0.7
		4	80.1 ± 42.1 ^b	75.6 ± 38.0 ^b	1 559.1 ± 939.5 ^b	63.5 ± 45.9 ^b	5.3 ± 1.4 ^b
		12	63.1 ± 33.6 ^b	52.6 ± 34.0 ^b	1 210.8 ± 447.0 ^b	37.4 ± 32.4 ^b	3.9 ± 1.6 ^b
		24	50.1 ± 30.1 ^b	44.4 ± 32.9 ^b	331.5 ± 377.4 ^b	24.8 ± 23.4 ^b	2.3 ± 1.7 ^b
		48	35.1 ± 15.1 ^{ab}	26.5 ± 17.6 ^b	134.5 ± 121.1 ^b	9.8 ± 9.9 ^{ab}	1.6 ± 1.4 ^{ab}
观察组	29	0	154.5 ± 80.2	136.3 ± 63.4	2 063.2 ± 915.0	96.6 ± 83.1	6.3 ± 0.6
		4	72.7 ± 41.9 ^b	62.5 ± 34.5 ^b	1 494.9 ± 533.2 ^b	58.2 ± 51.7 ^b	5.2 ± 1.7 ^b
		12	52.6 ± 28.4 ^b	46.2 ± 32.4 ^b	1 188.3 ± 472.7 ^b	36.8 ± 46.3 ^b	3.3 ± 1.9 ^b
		24	42.8 ± 23.5 ^b	40.1 ± 30.4 ^b	2 39.7 ± 301.4 ^b	16.9 ± 14.9 ^b	2.0 ± 1.9 ^b
		48	24.7 ± 13.8 ^b	21.7 ± 11.0 ^b	1 09.5 ± 70.9 ^b	3.6 ± 5.5 ^b	0.9 ± 1.0 ^b
整体分析		球检验	(HF;0.356)	(HF;0.7296)	(HF;0.577)	(HF;0.469)	(HF;0.869)
		组间比较 F, P 值	0.706, 0.404	0.861, 0.357	0.085, 0.771	0.109, 0.743	2.132, 0.150
		时间比较 F, P 值	86.796, 0.000	81.848, 0.000	123.024, 0.000	46.761, 0.000	130.738, 0.000
		组 × 时点 F, P 值	0.377, 0.615	0.562, 0.571	0.145, 0.892	0.373, 0.676	0.720, 0.560

注:两组比较,^a $P < 0.05$;和 T1 时间点比较,^b $P < 0.013$ 。

表 2 两组治疗 48 周 ALT、AST 及病毒学应答比较/例(%)

组别	例数	ALT 复常率	AST 复常率	HBsAg 阴转率	HBeAg 阴转率	HBeAg/HBeAb 血清学转换率	HBV DNA <1.0×10 ³ Ig 拷贝·mL ⁻¹
对照组	29	21(72.41)	25(86.21)	1(3.4)	7(24.14)	2(6.89)	16(55.17)
观察组	29	27(93.10)	28(96.55)	3(10.34)	15(51.72)	9(31.03)	24(82.76)
χ ² 值		4.350	1.970	1.074	4.687	5.497	5.156
P 值		0.037	0.160	0.300	0.030	0.019	0.023

2.3 两组患者的不良反应 两组患者用药后 3 周,观察组中出现 1 例患者恶心、呕吐,1 例出现双下肢皮疹,给予对症处理后好转,期间未停用抗病毒药物;其余患者未见明显不良反应,均完成 48 周治疗。

3 讨论

当前 CHB 的治疗主要包括抗病毒和免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化及对症治疗等措施。鸟嘌呤核苷类似物恩替卡韦因其对于 HBV DNA 复制的抑制作用优于其他核苷类药物,被临床认为是核苷类似物中抗病毒最强的化合物而普遍应用于临床实践中^[5],并已取得可观的疗效。胸腺肽因能增强免疫功能,可在一定程度上弥补恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎中免疫调节功能不足的缺点。Carey 等^[6]研究发现可以通过抗病毒联合免疫调节剂治疗来打破慢性乙型肝炎的免疫耐受,那么是否联合免疫调节剂进行治疗是值得思考的。

胸腺肽 α1 作为免疫调节剂已经应用在各种疾病的治疗中,这就包括慢性乙型肝炎,它是一种针对 T 细胞的免疫增强剂,可促进细胞毒性 T 细胞及自然杀伤细胞分化和成熟,并可促进病毒感染细胞表达抗原,有利于乙型肝炎病毒的清除,并且改善纤维化^[7]。牛卫理^[8]研究发现,恩替卡韦联合免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎可显著提高 HBeAg 阴转率和 HBeAg/抗 HBe 早期转换率,其效果明显优于单独使用其中一种药物。实现 HBsAg 清除/血清学转换与慢性乙型肝炎患者的长期预后改善密切相关, Kim 等^[9]的研究显示发现 HBsAg 血清学转换者比无转换者肝癌的发生风险降低 87%。既往研究中,卢天虎等^[10]报道 HBsAg 转阴率在恩替卡韦联合胸腺肽 α1 组为 17%,在单用恩替卡韦组为 8.5%,*P*>0.05,差异无统计学意义。程凯亮等^[11]研究指出,恩替卡韦组 HBsAg 年清除率为 0.47%,相比较干扰素清除率较低。本研究显示 HBsAg 阴转率观察组为 10.34%,对照组 3.4%,差异无统计学意义(*P*>0.05)。白雪松等^[12]研究指出,恩替卡

韦联合胸腺肽 α1 能明显降低肝纤维化指标透明质酸酶、层黏连蛋白、Ⅳ型胶原和Ⅲ型前胶原,改善肝纤维化。侯彦亭等^[13]研究显示,核苷(酸)类似物抗乙型肝炎病毒达标后停药序贯胸腺肽 α1 治疗可以减少达标后停药的复发率。目前就联合用药方面,二者联合应用时其实实验室监测指标结果各个研究报道不一,尚无严格的系统评价综合分析二者联合应用的价值,故本文对恩替卡韦联合胸腺肽 α1 的研究进行报道。

本研究结果经统计分析显示,恩替卡韦联合胸腺肽 α1 治疗 4、12、24 周,ALT、AST、HBsAg、HBeAg、HBV DNA 呈逐渐下降趋势,但均差异无统计学意义,可能与本实验疗程短有关。治疗 48 周时,观察组患者 HBeAg 阴转率、HBV DNA 阴转率、ALT 复常率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率较单用恩替卡韦组明显提高,差异有统计学意义(*P*<0.05),两组的 HBsAg 阴转率差异无统计学意义(*P*>0.05)。此研究证实恩替卡韦联合胸腺肽 α1 治疗慢性乙型肝炎能明显提高患者 HBeAg 阴转率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率、HBV DNA 阴转率,疗效较满意,这与武任桃^[14]的研究结果一致。

综上所述,恩替卡韦联合胸腺肽 α1 治疗慢性乙型肝炎能明显提高患者 HBeAg 阴转率、HBeAg/HBeAb 血清学转换率、HBV DNA 阴转率,疗效较好,且不良反应少,安全性高。当然,本实验的样本量小且疗程短,仍需要进行大样本及长疗程的进一步深入研究。

参考文献

[1] 欧阳仁杰.核苷类药物与聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价[D].广州:广州医科大学,2014.
[2] 胡晓丽,赵宏伟,吴晓岩,等.乙型肝炎病毒感染的流行现状[J].临床肝胆病杂志,2012,28(6):413-416.
[3] 陈邦涛,张芸,侯世杰,等.恩替卡韦联合胸腺肽 α1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效系统评价[J].长治医学院学报,2015,29(5):347-350.
[4] 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 年版)[J].国际流行病学传染病学杂志,2011,38(1):1-12.