

胸腺五肽联合恩替卡韦治疗免疫耐受期乙型肝炎患者初探

闫树英, 王惠成, 李又平 (宁夏回族自治区人民医院, 宁夏 银川 750002)

摘要: **目的** 探讨免疫耐受期乙型肝炎患者的抗病毒治疗方案。**方法** 选取宁夏回族自治区人民医院240例慢性乙型肝炎患者, 随机分为治疗组与对照组, 每组120例, ALT均为20~50 U/L, HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml, 均处于免疫耐受期, 治疗组患者给予恩替卡韦分散片每日口服0.5 mg, 同时皮下注射胸腺五肽粉针每日10 mg, 对照组患者仅口服恩替卡韦分散片每日0.5 mg, 于治疗4周后检测肝功能、HBV DNA及乙型肝炎病毒血清学标志物。**结果** 治疗组的120例患者中, 治疗4周后HBV DNA下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml者80例, 占66.6%, ALT升高至51~80 U/L者40例, 占33.3%。对照组患者4周后HBV DNA下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml者10例, 占8.3%, 下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml者0例, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 恩替卡韦联合免疫增强剂胸腺五肽治疗免疫耐受期乙型肝炎患者可取得较好疗效。

关键词: 免疫耐受期; 肝炎, 乙型, 慢性; 恩替卡韦; 胸腺五肽

Primary discussion on combination of thymopentin and entecavir in treatment of patients with chronic hepatitis B in immune tolerance period

YAN Shu-ying, WANG Hui-cheng, LI You-ping (Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan 750002, China)

Abstract: **Objective** To discuss the therapeutic regimen of patients with hepatitis B in immune tolerance period. **Methods** Total of 240 patients with chronic hepatitis B in Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital were selected and divided into treatment group and control group, 120 cases in each group. All patients were in immune tolerance period, with ALT 20~50 U/L, HBV DNA $\geq 10^4$ copies/ml. Patients in treatment group were treated with entecavir 0.5 mg per day, together with thymopentin subcutaneously 10 mg per day, while patients in control group were only treated with entecavir 0.5 mg per day. Indexes of liver function, HBV DNA and markers of hepatitis B virus were detected and compared. **Results** After 4 weeks of treatment, there were 80 cases (66.6%) with HBV DNA decrease $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml, and 40 cases (33.3%) with ALT 51~80 U/L in the treatment group, while there were only 10 cases (8.3%) with HBV DNA decrease $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml and 0 case with HBV DNA decrease $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml in control group. **Conclusion** The combination use of thymopentin and entecavir in treatment of patients with chronic hepatitis B in immune tolerance period may be effective.

Key words: Immune tolerance period; Chronic hepatitis B; Entecavir; Thymopentin

目前我国约5000万慢性乙型肝炎患者长期处于高病毒载量, HBeAg呈阳性或阴性, ALT为30~50 U/L, 且这类患者绝大多数拒绝进行肝组织活检。根据2015年10月由中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合发布的《慢性乙型肝炎防治指南: 2015年版》(以下简称《指南》)^[1], 该类慢性乙型肝炎患者处于免疫耐受期。《指南》指出, 抗病毒治疗一般适应证为HBV DNA $\geq 10^5$ 拷

贝/ml (HBeAg阴性者为 $\geq 10^4$ 拷贝/ml), ALT $\geq 2 \times$ ULN (本院正常值0~50 U/L)。故以上患者不属于应用干扰素或核苷(酸)类似物的抗病毒治疗的适应证, 只能等待患者进入免疫清除期后才可进行治疗。而已有资料报道HBV持续处于高水平的患者有相当比例存在活跃的炎症和(或)严重的纤维化, 甚至是早期肝硬化。因此, 免疫耐受期的乙型肝炎患者是否应接受治疗成为众多学者争论的焦点。Wang等^[2]认为, 相当一部分处于免疫耐受期的慢性HBV感染者虽然ALT水平正常, 但已出现肝脏纤维化。李嘉等^[3]报道54例免疫耐受期慢性乙型肝炎患

者,其中处于G2期者24例(44.4%); \geq S2者6例(11.1%)。张新元等^[4]报道136例慢性HBV携带者中,G2~G3/S1~S4者比例达23.53%。因此,有研究者认为处于免疫耐受期的患者也应采取主动治疗,使HBV复制得到有效控制,尽早避免肝细胞病理性损伤,也可降低患者的传染性^[5]。2008年9月于北京召开的由我国著名肝病学界前辈田庚善、傅希贤、王勤环教授等主持的“病毒性肝炎新进展学习班”指出,高病毒载量、ALT \geq 30 U/L的慢性乙型肝炎患者可使用核苷(酸)类似物进行治疗。本院从2011年9月至2014年6月应用核苷(酸)类似物配合皮下注射胸腺五肽粉针治疗处于免疫耐受期的慢性乙型肝炎患者120例,初步取得良好疗效,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 治疗组和对照组慢性乙型肝炎患者各120例,均为本院感染科住院患者,诊断标准符合《病毒性肝炎防治方案》^[6]。治疗组中男78例,女42例,年龄18~55岁,疗程为1~10年,平均为3.5年,其中HBeAg阳性者84例,HBV DNA均 $\geq 10^5$ 拷贝/ml, HBeAg阴性者36例,HBV DNA均 $\geq 10^4$ 拷贝/ml, ALT均为20~50 U/L,其中50例患者超声示肝内回声增粗,70例患者超声显示肝脾未见异常。对照组120例患者的各项指标与治疗组差异无统计学意义,具有可比性。两组患者均拒绝进行肝活组织检查。

1.2 治疗方法 治疗组患者口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司),每日1片(0.5 mg),空腹服用。同时每日1次皮下注射胸腺五肽粉针10 mg(上海华源药业宁夏沙塞制药有限公司)。对照组每日口服1片(0.5 mg)恩替卡韦分散片(厂家同治疗组)。疗程均为4周。

2 结果

2.1 两组患者肝功能、HBV DNA、乙型肝炎病毒血清学标志物比较 治疗4周后,检测治疗组和对照组患者的肝功能、HBV DNA、乙型肝炎病毒血清学标志物。治疗组120例患者治疗第4周后,HBV DNA下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml者80例(66.6%),无效10例(8.3%)。ALT升至51~80 U/L者40例(33.3%)。对照组患者治疗第4周后,HBV DNA下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml者12例(10%),患者ALT水平未出现明显变化。经卡方检验,两组患者HBV DNA下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml者比例差异有统计学意义($\chi^2 = 103.734$, $P = 0.000$),ALT上升的比例差异有统计学意义($\chi^2 = 48.000$, $P = 0.000$)。

2.2 随访 治疗组患者坚持口服恩替卡韦分散片,每3个月复查1次,在1~2年内HBV DNA均下降至正常值,而HBeAg水平虽一直呈下降趋势,但治疗3年时仅36%患者实现HBeAg血清学转换。

3 讨论

HBV感染自然史一般可分为3个期,即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低复制期。在乙型肝炎自然病史中,较多患者可较长时间停留在免疫耐受期^[2]。围生(产)期和婴幼儿时期感染HBV者,大多处于免疫耐受期。免疫耐受期即HBV复制活跃,血清HBsAg和HBeAg阳性,HBV DNA滴度较高($\geq 10^5$ 拷贝/ml),血清ALT水平处于正常范围,应进一步行肝活组织检查以明确诊断。而本院所处地区绝大多数患者拒绝行肝活组织检查。根据《指南》中抗病毒治疗适应证,ALT < 80 U/L者不宜行干扰素和(或)核苷(酸)类似物抗病毒治疗,而这类患者往往都面临升学、就业、结婚和生育等多种问题,其身心受到多种伤害。有报道大多数免疫耐受期乙型肝炎患者均存在肝脏炎症反应,部分甚至出现肝脏纤维化,推测耐受期患者并非对HBV完全耐受,而可能是部分耐受^[2-4]。有学者建议应对免疫耐受期的慢性乙型肝炎患者进行治疗,以及早抑制HBV复制及其对肝脏的病理性损伤。目前,已有较多研究探讨核苷(酸)类似物联合免疫调节剂治疗免疫耐受期的慢性乙型肝炎患者的疗效。如在抗病毒药物基础上联合IFN- α 、胸腺素 α -1(thymosin α -1, T α -1)、胸腺五肽或白介素制剂等免疫调节剂,通过免疫调节作用来增加抗病毒疗效。多项研究表明核苷(酸)类似物(NUC)单药治疗应答不佳的CHB患者可考虑加用IFN- α 联合治疗,可提高抗病毒疗效并降低耐药变异发生率^[7-15]。另有基础研究表明,CHB患者体内存在Th1/Th2失衡,而T α -1可增强Th1细胞应答,并抑制Th2细胞因子产生,从而有助于CHB患者体内HBV的清除^[16]。在IFN基础上联合T α -1可显著增加CHB患者体内Th1细胞因子产生,并抑制IFN诱导的Th2细胞因子产生^[17]。一项比较LAM+T α -1与单用拉米夫定(LAM)治疗HBeAg(+)CHB的荟萃分析表明联合治疗组在ALT复常率、病毒学应答率与HBeAg血清学转换率等指标上均优于单用LAM治疗组^[18]。

本研究探讨恩替卡韦联合胸腺五肽治疗免疫耐受期的慢性乙型肝炎患者的疗效。恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,对HBV多聚酶具有抑制作用,它能够通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐,能抑制病

毒多聚酶(逆转录酶)的3种活性(HBV多聚酶的启动;前基因组mRNA逆转录负链形成;HBV DNA正面的合成)而起作用。治疗中未发现明显不良反应。胸腺五肽针剂是一种免疫调节剂,可调节人体各种细胞免疫功能,打破机体免疫耐受。胸腺五肽通过提高体内cAMP水平,促进T细胞分化,并与T细胞特异受体结合,使细胞内GMP水平提高,从而诱发一系列胞内反应,调节机体免疫功能。本研究初步表明恩替卡韦联合胸腺五肽治疗免疫耐受期的慢性乙型肝炎患者可增加抗病毒疗效,且具有良好的安全性,但尚需大样本、多中心、随机、对照研究以明确其在慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗中的地位。

参考文献

- [1] 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/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9:570-589.
- [2] Wang C, Deubner H, Shuhart M, et al. High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection[J]. Hepatology,2005,42:573A.
- [3] 李嘉, 赵桂鸣, 朱理珉, 等. 免疫耐受期和非活动复制期乙型肝炎病毒感染者的肝脏病理与临床特征[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15:326-329.
- [4] 张新元, 宁更献, 彭霞, 等. 慢性HBV携带者肝脏病理改变及其临床意义[J]. 河北医药,2007,29:65.
- [5] 武琼, 刘娜, 徐光华. 慢性乙型肝炎免疫耐受期的新认识[J]. 肝脏,2014,19:154-156.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志,2001,40:62-68.
- [7] Sarin SK, Sood A, Kumar M, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B[J]. Am J Gastroenterol,2007,102:96-104.
- [8] Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha 2b and lamivudine with lamivudine alone[J]. Ann Intern Med,2005,142:240-250.
- [9] Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alpha-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2010,51:1945-1953.
- [10] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alpha-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2008,47:428-434.
- [11] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients[J]. Hepatology,2009,49:1151-1157.
- [12] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49:1141-1150.
- [13] 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010年更新)[J]. 中华传染病杂志,2010,28:193-200.
- [14] Vassiliadis T, Tziomalos K, Patsiaoura K, Lamivudine/pegylated interferon alpha-2b sequential combination therapy compared with lamivudine monotherapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol,2007,22:1582-1588.
- [15] Cao ZH, Zhang YH, Ma LN, et al. Treatment of HBeAg-positive CHB infection with peginterferon alpha-2a [40KD] plus lamivudine or adefovir for 96 weeks resulting in high rate of HBsAg clearance seroconversion rates[S]. 2010. AASLD.
- [16] Baumann CA, Badamchian M, Goldstein AL. Thymosin alpha 1 antagonizes dexamethasone and CD3⁺ induced apoptosis of CD4⁺CD8⁺ thymocytes through the activation of cAMP and protein kinase C dependent second messenger pathways[J]. Mech Ageing Dev,1997,94:85-101.
- [17] Loggi E, Gramenzi A, Margotti M, et al. In vitro effect of thymosin-alpha1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with eAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat,2008,15:442-448.
- [18] Zhang YY, Chen EQ, Yang J, et al. Treatment with lamivudine versus lamivudine and thymosin alpha-1 for e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a meta-analysis[J]. Virol J,2009,6:63.

收稿日期: 2015-10-26