

## 胸腺肽 $\alpha_1$ 促进拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效

林炳亮, 黄桂梅, 林潮双, 杨绍基, 赵志新, 姚集鲁  
(中山大学附属第三医院传染病科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨胸腺肽  $\alpha_1$  和拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎的长期疗效和安全性。【方法】按随机对照原则选择 80 例 HBV DNA、HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者, 按 1:1 随机分配进入单一接受拉米夫定治疗组和胸腺肽  $\alpha_1$  与拉米夫定联合治疗组。【结果】治疗 52 周, 联合治疗组 HBeAg 血清转换率 52% (16/31) 明显高于拉米夫定组 5% (2/37),  $P < 0.001$ 。停药 1 年, 持续的 HBeAg 血清转换率分别为 42% (13/31) 和 8% (3/37),  $P = 0.001$ 。治疗过程, 两组 HBV DNA 定量明显下降, 联合治疗组下降更显著, 但停药后 HBV DNA 反弹; 治疗后, 两组的 ALT 复常率基本一致, 达 80% (25/31) 和 68% (25/37), 但停药后拉米夫定组仅有 19% 持续正常, 明显低于联合治疗组。拉米夫定组有 10 例 (27%) 发生 YMDD 变异, 联合组仅有 1 例。治疗后肝组织炎症坏死程度明显地改善, 肝纤维化程度降低, HBsAg、HBeAg 的表达明显减少。治疗过程无明显的不良反应。【结论】胸腺肽  $\alpha_1$  与拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎疗效明显优于单一用药组, 是安全、有效的治疗慢性乙型肝炎的方案。

关键词: 乙型肝炎病毒; 胸腺肽  $\alpha_1$ /治疗应用; 拉米夫定/治疗应用

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

文章编号: 1672-3354(2003)05-0488-04

## The Efficacy of Thymosin- $\alpha_1$ on Accelerating Lamivudine Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B

LIN Bing-liang, HUANG Gui-mei, LIN Chao-shuang, YANG Shao-ji, ZHAO Zhi-xin, YAO Ji-lu  
(Department of Infectious Disease, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】 To evaluate the long-term efficacy and safety of alpha-1-thymosin ( $T\alpha_1$ ) combined with lamivudine (LAM) treatment in patients with chronic hepatitis B. 【Methods】 Eighty patients with chronic hepatitis B were randomly assigned by 1:1 proportion to receive LAM alone (LAM group) or  $T\alpha_1$  combined with LAM (LAM +  $T\alpha_1$  group). 【Results】 52 percent (16/31) occurred HBeAg seroconversion in LAM +  $T\alpha_1$  group as compared with 5 percent (2/37) in LAM group at 52 week,  $P < 0.001$ . During one year follow-up, HBeAg seroconversion rates were 42% (13/31) and 8% (3/37) in two groups, respectively ( $P = 0.001$ ). During treatment, HBV DNA level decreased rapidly in both groups, but rebounded after withdrawal of the drugs. At week 52, 27% (10/37) of patients in LAM group had YMDD mutant as compared with 3% (1/31) in LAM +  $T\alpha_1$  group. ALT normalization occurred in 25 of 31 (80%) in LAM +  $T\alpha_1$  group, in 25 of 37 (68%) in LAM group. Liver biopsy was done at baseline and endpoint of treatment. Improvement of necro-inflammation and fibrosis, and decrease of HBsAg and HBeAg level were found. No significant side effects were recorded. 【Conclusion】 The treatment of  $T\alpha_1$  combined with LAM for chronic hepatitis B is effective and well tolerated.

**Key words:** hepatitis B virus; thymosin- $\alpha_1$ /therapeutic use; lamivudine/therapeutic use

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(5):488 ~ 491]

收稿日期: 2002-12-26

基金项目: 广东省医学科学研究基金资助项目(1998A457)

作者简介: 林炳亮(1968-), 男, 海南儋州人, 医学硕士, 主治医师。

慢性乙型肝炎是世界广泛流行的传染病,可发展为肝硬化、肝癌等严重的肝脏疾病<sup>[1]</sup>。研究表明,拉米夫定可抑制 HBV DNA 复制,但 HBeAg 转阴率低,易出现酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(YMDD)变异,停药后易反跳,治疗时间长出现耐药<sup>[2,3]</sup>。 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙肝,33%患者 HBeAg 转阴,但有剂量相关的副作用<sup>[4]</sup>。胸腺肽  $\alpha_1$  ( $T\alpha_1$ )有类似  $\alpha$ -干扰素抗病毒的作用,但有细胞免疫的滞后作用,不良反应极少,但起效时间慢<sup>[5-7]</sup>。以上 3 种药物单一抗病毒疗效不尽人意,初步研究显示, $T\alpha_1$  联合 lamivudine(LAM) 抗乙型肝炎病毒的短期疗效好<sup>[8]</sup>,但长期疗效有待进一步的研究。本文探讨两者联合治疗慢性乙型肝炎的长期疗效和安全性。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

80 例 HBV DNA 与 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,均为 1999 年 1 月至 2000 年 3 月在我科诊治的病人,符合 1995 年全国传染病寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎防治方案诊断标准<sup>[9]</sup>。筛选前乙型肝炎病史半年以上。

### 1.2 分组和方法

按对照原则,通过计算机随机抽样程序抽取 40 例进入联合治疗组(LAM +  $T\alpha_1$  组),40 例进入单用拉米夫定组(LAM 组),年龄分别为(29.8 ± 9.2)岁,(27.0 ± 5.8)岁。LAM 组给予口服拉米夫定,每天 100 mg 顿服,至少用 52 周。LAM +  $T\alpha_1$  组按 LAM 组给药,同时给予胸腺肽  $\alpha_1$ ,治疗的前 4 d,每天 1.6 mg,皮下注射,之后每周 2 次,每次 1.6 mg,总疗程 26 周。拉米夫定停药标准是:①治疗 1 年,血清谷丙转氨酶(ALT)或总胆红素(TB)不正常者;②发生 HBV YMDD 变异者;③血清转换半年者。停药后开始 3 个月每月复查肝功能,之后每 3 个月复查肝功能和病毒表达情况,追踪 1 年。

### 1.3 观察项目及检测方法

1.3.1 肝功能 ALT、TB 用全自动生化仪检测。

1.3.2 血清 HBV 标记物检测 ① HBeAg/抗 HBe, HBsAg、抗 HBe 采用 Abbott 酶免疫试剂行酶免疫测定法(EIA)检测;② HBV DNA 定性采用斑点杂交,HBV DNA 含量采用荧光定量 PCR 技术检

测;③ HBV 前 C 区变异株、HBV YMDD 变异株采用 PCR 技术检测。

1.3.3 肝组织学评价 根据 1995 年全国传染病寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎防治方案的病理分型<sup>[9]</sup>,病毒蛋白表达用半定量法表示。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS10.0 分析软件包,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述;配对资料采用配对  $t$  检验;对多组资料比较使用一元方差分析;率的比较用 Pearson Chi-square  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率检验, $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病人治疗前基本情况

治疗前 LAM +  $T\alpha_1$  组、LAM 组 ALT(U/L)分别为 130 ± 77, 103 ± 43; HBV DNA 定量的对数值分别为 8.2 ± 1.0, 8.4 ± 0.6, 以上两组基线指标比较, $P$  值均大于 0.05,具有可比性。

### 2.2 HBeAg/抗 HBe、HBsAg 和 HBV DNA 的改变

68 例(12 例失访)患者治疗 52 周,停药后 1 年血清 HBeAg/抗 HBe 和 HBV DNA 的变化情况见表 1、表 2。联合治疗组有两例 HBsAg 阴转,1 例出现在治疗的第 3 个月,但停药后 3 个月出现肝炎的活动,且出现 HBsAg 和 HBeAg;1 例在治疗第 4 个月出现 HBsAg 阴转,至今一直稳定。应用配对  $t$  检验,比较每组 HBV DNA 治疗 52 周时的定量对数值(Log.)与开始治疗时及停药后 1 年的 HBV DNA 量比较,联合治疗组分别为  $t = 18.824$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 5.338$ ,  $P < 0.001$ ;拉米夫定组分别为  $t = 13.283$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 7.321$ ,  $P < 0.001$ 。

### 2.3 治疗过程中病毒的变异问题

可统计的 68 例病人治疗结束时病毒的变异情况检测,仅 4 例单纯使用 LAM 患者出现 HBV YMDD 变异,其中最早出现于 46 周,随着治疗时间的延长,拉米夫定组共有 10 例(27%)出现 YMDD 变异,停药半年后尚可检测出 2 例 YMDD 变异。联合治疗组仅有 1 例(3%)治疗结束后 2 个月,出现肝炎活动,检测发现 YMDD 变异,其余病例均无发现 HBV 前 C 区或 YMDD 变异。两组比较,  $\chi^2 = 7.047$ ,  $P = 0.008$ 。

### 2.4 ALT 变化情况

表 1 两组治疗 52 周和停药 1 年 HBeAg/HBeAb 的转换

Table 1 HBeAg seroconversion of two groups treatment at week 52 and one year after withdrawal of the drugs  $n(\%)$ 

Groups	$n$	HBeAg(-)		HBeAg(-)/HBeAb(+)	
		52 week	1 year	52 week	1 year
LAM + T $\alpha_1$	31	22(71) <sup>1)</sup>	18(58) <sup>1)</sup>	16(52) <sup>1)</sup>	13(42) <sup>1)</sup>
LAM	37	5(14)	8(22)	2(5)	3(8)
$\chi^2$		23.258	9.486	18.504	10.727
$P$		0.000	0.002	0.000	0.001

1) Compare with LAM  $P < 0.01$ 

表 2 两组治疗 52 周和停药 1 年 HBV DNA 的变化

Table 2 HBV DNA loss of two groups treatment at week 52 and one year after withdrawal of the drugs

Groups	$n$	HBV DNA(-) $n(\%)$		Log. of HBV DNA loads	
		52 week	1 year	52 week	1 year
LAM + T $\alpha_1$	31	31(100) <sup>1)</sup>	19(61) <sup>1)</sup>	4.5 ± 0.7 <sup>2)</sup>	6.1 ± 1.7 <sup>2)</sup>
LAM	37	33(89)	20(54)	5.0 ± 1.3	7.1 ± 1.4
$\chi^2/t$		$\chi^2 = 3.561$	$\chi^2 = 0.361$	$t = 2.111$	$t = 2.621$
$P$		0.059	0.548	0.039	0.011

Compare with LAM 1)  $P > 0.05$ , 2)  $P < 0.05$ 

LAM + T $\alpha_1$  组、LAM 组治疗 52 周后 ALT 均有明显的下降, 与基线相比,  $t$  分别为 7.370 和 8.213,  $P$  均小于 0.001; 而停药后 ALT 有不同程度

的反跳,  $t$  值分别为 1.886 和 4.565,  $P$  值分别为 0.069 和小于 0.001, 见表 3。

表 3 两组治疗 52 周和停药 1 年 ALT 值和 ALT 复常率

Table 3 ALT normalization of two groups treatment at week 52 and one year after withdrawal of the drugs  $n(\%)$ 

Groups	$n$	ALT		ALT nominalization	
		52 week	1 year	52 week	1 year
LAM + T $\alpha_1$	31	29 ± 12 <sup>1)</sup>	54 ± 75 <sup>2)</sup>	25(81) <sup>2)</sup>	19(61) <sup>3)</sup>
LAM	37	37 ± 22	78 ± 50	25(68)	7(19)
$t/\chi^2$		$t = 2.111$	$t = 1.553$	$\chi^2 = 1.482$	$\chi^2 = 12.823$
$P$		0.039	0.125	0.223	0.000

Compare with LAM 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P > 0.05$ , 3)  $P < 0.01$ 

## 2.5 治疗前后病理变化

治疗前进行肝组织活检的有 31 例, 其中 LAM 联合 T $\alpha_1$  组 18 例, 拉米夫定组 13 例。治疗 1 年后有 7 例进行了第 2 次活检, 其中联合治疗组 5 例, 拉米夫定组 2 例, 联合治疗组 5 例治疗后肝脏炎症度和纤维化分期下降 1 至 2 个等级, 其中 3 例从治疗前 S<sub>4</sub>, 恢复至治疗后 S<sub>2+</sub> 至 S<sub>3+</sub>, 3 例 HBsAg、HBcAg 表达减少, 2 例治疗后肝组织 HBV DNA 转阴。LAM 组治疗前后肝脏炎症度和纤维化分期无明显改变, 1 例 HBsAg、HBcAg 表达减少, 1 例无变化。

## 2.6 脱落病例情况

脱落病人 12 例, 其中联合治疗组 9 例, 4 例治疗经济问题终止治疗, 3 例因出国而失访, 1 例工作

调动失去联系, 1 例因联合使用山豆根而被剔除。拉米夫定组 3 例中有 1 例治疗过程出现黄疸而停用, 2 例合用山豆根制剂而不做统计。

## 2.7 不良反应

治疗过程, 联合治疗组有 2 例出现低热, 可自然缓解, 有 1 例治疗后出现失眠, 2 周后改善, 1 例治疗 9 月时少量脱发, 1 例治疗结束后半年发现脾内淋巴肉瘤, 手术和化疗后好转。治疗过程无血细胞明显变化, 肾功能无改变。LAM 组患者在治疗过程无发现不良反应。

## 3 讨论

目前尚未有理想的治疗慢性乙型肝炎的方法。拉米夫定具有抑制病毒的逆转录酶和 DNA 聚合酶的作用,能快速降低血清 HBV DNA 水平,但是,拉米夫定需要长期用药,对 HBeAg 的血清转换效果不理想,且容易出现病毒的变异,停药后容易出现反跳。胸腺肽  $\alpha_1$  是酰基化的含 28 个氨基酸多肽激素。有报道胸腺肽  $\alpha_1$  具有抗病毒的活性,减低病毒的复制,提高 MHC 的表达<sup>[6]</sup>。作者初步研究表明胸腺肽  $\alpha_1$  联合拉米夫定治疗有较好的效果<sup>[7]</sup>。

本研究提示单一使用拉米夫定 1 年 HBeAg 转阴率与国内外报道接近<sup>[2,3]</sup>。HBeAg 血清转换率是指 HBeAg 转阴,产生 HBeAb,且 HBV DNA 阴性,是乙型肝炎病毒复制趋于稳定的标志,是抗乙型肝炎病毒有效的指标。胸腺肽  $\alpha_1$  与拉米夫定联合使用,HBeAg 转阴率明显提高,发生 HBeAg 血清转换率明显高于单纯使用拉米夫定,胸腺肽  $\alpha_1$  能明显地促进拉米夫定抑制乙型肝炎病毒蛋白表达的作用。本研究提示联合治疗组和 LAM 组均能显著降低 HBV DNA 水平,治疗结束时 HBV DNA 转阴率与单一使用拉米夫定相仿。两组停药后,均出现 HBV DNA 水平反弹,但联合治疗组仍然保持较高的 HBeAg 转阴率和转换率,这可能是胸腺肽  $\alpha_1$  可以调节机体的细胞免疫,促进淋巴细胞成熟,增强辅助性 T 淋巴细胞、NK 细胞的活性,诱导毒性 T 淋巴细胞的活性,清除感染的肝细胞,直接导致共价闭合环状 DNA(cccDNA)减少,从而使得病毒蛋白表达减少使然<sup>[9]</sup>。在抗病毒治疗时,特别是使用免疫制剂,可能会出现 HBV 前 C 区变异,所以,即使 HBeAg 转阴,HBV DNA 复制仍较明显,病情会反复。本研究中 HBeAg 转阴的患者血清均无检出 HBV 前 C 区变异株,说明 HBeAg 转阴并非因为病毒的变异,而是病毒蛋白合成受到抑制所致。YMDD 变异是拉米夫定治疗乙型肝炎失败的重要原因<sup>[10,11]</sup>,单一使用拉米夫定组,治疗 52 周时,有 10 例发生 YMDD 变异,与国内外报道一致<sup>[2,3,10]</sup>,联合治疗仅有 1 例,明显低于拉米夫定组,胸腺肽  $\alpha_1$  是否能阻止 YMDD 变异的出现,需要进一步的研究。

本研究提示两组均可较好改善肝功能,ALT 复常率高,联合治疗组肝功能改善程度更明显些,同时停药后肝功能反弹的机率明显低于单一使用拉米夫定治疗组。

本研究治疗前后的肝组织活检,治疗后肝组织炎症坏死程度明显地改善,肝纤维化分期降低,HBsAg 以及 HBeAg 的表达明显减少。值得注意的

是,联合治疗组当中,有 3 例治疗前肝组织的纤维化分期为 S<sub>4</sub>,治疗后都低于 S<sub>4</sub>,提示联合治疗组有明显的抗纤维化的作用。至于能否逆转早期肝硬化,尚需进一步的研究。在治疗过程,联合治疗组未发现严重的不良反应,无一例出现病情加重。

拉米夫定联合胸腺肽  $\alpha_1$  是可以提高 HBeAg 的转阴率和转换率,可快速降低 HBV DNA 的水平,抑制 YMDD 变异株的发生,减少停药后的反弹,是一种安全、有效的治疗慢性乙型肝炎方法。

#### 参考文献:

- [1] 周元平,彭文伟,姚集鲁,等. 肝细胞癌与 HCV、HBV 感染关系的病例对照研究[J]. 中山医科大学学报, 1994,15(1): 45.
- [2] Yao G B, Wang B E, Cui Z Y, *et al.* A randomized double blind, placebo-controlled study of the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Chin Med J, 1999,29(6): 1581.
- [3] Allen M L, Deslauriers M, Andrews C W, *et al.* Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine[J]. Hepatology, 1998, 27(6):1670.
- [4] Wong D K, Cheung A M, O' Rouke K, *et al.* Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta analysis[J]. Ann Intern Med, 1993,119(4): 312.
- [5] Chien R N, Liaw Y F, Chen T C, *et al.* Efficacy of thymosin  $\alpha_1$  in patients with chronic hepatitis B: A randomized, controlled trial[J]. J Hepatol, 1998, 27(5): 1383.
- [6] Korba. Treatment of chronic woodchuck hepatitis virus infection with T $\alpha_1$ [J]. Hepatology, 1990, 12(4): 880.
- [7] Mutchnick M G, Jaurgui J I, Shafritz D A. Thymosin  $\alpha_1$  treatment of chronic active hepatitis B: A multicenter, randomized, placebo-controlled double-blind study[J]. Gastroenterol, 1995,108 Suppl A1127.
- [8] 林炳亮,黄桂梅,张晓红,等. 胸腺肽  $\alpha_1$  与拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎近期疗效研究 [J]. 中国综合临床, 2002,18(9): 796.
- [9] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 1995, 13(1): 241.
- [10] Liaw Y F. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002,17(Suppl 3): S333.
- [11] Papatheodoridis G V, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance[J]. Am J Gastroenterol, 2002,97(7): 1618.

(编辑 黄小延)