

· 综述 ·

胸腺素 $\alpha 1$ 治疗病毒性肝炎的疗效及机制

杨雪亮 蔺淑梅 叶峰 唐甜甜 李岳礁 孔颖 张曦 刘小静 张健

1972年 Goldstein 等^[1]首次从牛的胸腺中分离并提纯胸腺素 $\alpha 1$ (Ta1), 发现 Ta1 可以诱导和促进 T 细胞分化和成熟, 减少 T 细胞凋亡^[2], 促进 IFN- γ 、IL-1、IL-2、IL-10 和 TNF- α 的生成^[3], 增强自然杀伤细胞活性^[4], 刺激巨噬细胞分化, 减少骨髓抑制^[5]。随着对胸腺素认识的深入, 已逐渐将该药应用于临床, 目前临床主要应用人工合成 28 个氨基酸的 Ta1 用于治疗免疫缺陷性疾病、肿瘤和感染^[6-7]。1995 年 Ta1 开始进行乙型肝炎 III 期临床实验^[8], 后被多个国家批准用于乙型肝炎和丙型肝炎的治疗。现就 Ta1 治疗病毒性肝炎的机制和疗效综述如下。

一、Ta1 治疗慢性乙型肝炎的疗效及机制

1991 年 Mutchnick 等^[9]首次进行 Ta1 治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的临床研究, 发现 Ta1 能够提高 CHB 患者生化学及病毒学应答率, 2005 年日本 Iino 等^[10]观察不同剂量 Ta1 单药治疗 316 例 CHB 患者长期疗效, 每周 2 次皮下注射共 24 周, 治疗结束后随访 48 周, 整个观察期 72 周, 发现 72 周时 0.8 mg 和 1.6 mg 剂量组 Ta1 的 HBV DNA 清除率、e 抗原消失率及 e 抗原血清学转换率基本相同 (30% vs 等^[11]检索 Pubmed、EMBASE、CBMDisk 和 CNKI 等大型数据库近 30 ~ 40 余年文献, 最终入选 8 个临床实验, 583 例患者, 进行拉米夫定单药、拉米夫定联合 Ta1 治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的 meta 分析, 结果显示拉米夫定联合 Ta1 治疗组 80.2% 患者 ALT 复常, 84.7% 患者出现病毒学应答, 45.1% 患者实现 e 抗原血清学转换; 拉米夫定单药治疗组仅 68.8% 患者 ALT 复常, 74.9% 患者出现病毒学应答, 15.2% 患者实现病毒学应答, 联合治疗组显著优于单药治疗组, 该研究认为 Ta1 具有抗 HBV 的作用。但是关于 Ta1 在 CHB 的疗效尚存在不同意见, 2008 年韩国 Lee 等^[12]进行一项 Ta1 联合拉米夫定、拉米夫定单药治疗 HBeAg 阳性的 CHB 患者临床实验发现, 联合治疗组病毒学突破率反而显著高于单药治疗组 (35.3% vs 26%, 23% vs 23%, 22% vs 29%), 研究认为 Ta1 对于 CHB 具有良好的长期疗效。2009 年中国的 Zhang 等^[11]检索 Pubmed、EMBASE、CBMDisk 和 CNKI 等大型数据库近 30 ~ 40 余年文献, 最终入选 8 个临床实验, 583 例患者, 进行拉米夫定单药、拉米夫定联合 Ta1 治疗

HBeAg 阳性 CHB 患者的 meta 分析, 结果显示拉米夫定联合 Ta1 治疗组 80.2% 患者 ALT 复常, 84.7% 患者出现病毒学应答, 45.1% 患者实现 e 抗原血清学转换; 拉米夫定单药治疗组仅 68.8% 患者 ALT 复常, 74.9% 患者出现病毒学应答, 15.2% 患者实现病毒学应答, 联合治疗组显著优于单药治疗组, 该研究认为 Ta1 具有抗 HBV 的作用。但是关于 Ta1 在 CHB 的疗效尚存在不同意见, 2008 年韩国 Lee 等^[12]进行一项 Ta1 联合拉米夫定、拉米夫定单药治疗 HBeAg 阳性的 CHB 患者临床实验发现, 联合治疗组病毒学突破率反而显著高于单药治疗组 (35.3% vs 21.2%)。另外 2012 年 Kim 等^[13]将 51 例 CHB 患者随机分组, 26 例接受聚乙二醇化干扰素 (PegIFN) 180 μ g 每周 1 次皮下注射共 48 周, 同时前 12 周联合 Ta1 1.6 mg 每周两次皮下注射; 25 例只接受相同剂量和疗程的 PegIFN 治疗, 同时该研究定义应答反应为: 发生 HBeAg 血清学转化、HBV DNA 低于检测下限和 ALT 复常。结果显示, 48 周时联合治疗组和单药治疗组的应答率分别为 4/26 (15.4%) 和 3/25 (12.0%), $P = 0.725$, 该研究者认为 Ta1 并不能提高 CHB 患者抗病毒疗效。

关于 Ta1 抗 HBV 的机制, 大多数学者认为^[15]及 CD4⁺CD8⁺ 双阳性细胞比值, 促进 IFN、IL-2 和 IL-3 生成^[2]。另也有学者认为固有免疫在 Ta1 抗病毒中发挥重要作用, 如日本学者 Sugahara 等^[16]采用流式细胞术发现, Ta1 治疗 CHB 主要通过增加自然杀伤 T 细胞 (natural killer T-cell, NKT) 数量而清除 HBV 感染, 中国学者陈小燕等^[17]发现 Ta1 能促进 CHB 患者外周血 DC 的分化和功能的成熟。

综上所述, 大多数研究证实 Ta1 具有一定的抗 HBV 的作用, 但机制仍需要深入研究。

二、Ta1 治疗慢性丙型肝炎的疗效及机制

IFN 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 用于临床治疗慢性丙型肝炎虽有一定疗效, 但持续应答率仍然较低。2003 年意大利 Andreone 等^[18]进行 IFN- α -2b (300 万单位) 联合 Ta1、IFN- α -2b 单药治疗慢性丙型肝炎观察, 发现联合治疗组的病毒学应答率显著高于 IFN 单药治疗组, 研究者认为 Ta1 可以提高慢性丙型肝炎患者抗病毒疗效。2001 年聚乙二醇化干扰素 (PegIFN) 问世后, PegIFN + RBV 成为标准化治疗慢性丙型肝炎方案^[19]。然而标准化方案治疗慢性丙型肝炎的有效率仅 50%^[20], 治疗后复发患者及治疗无应答者的再治疗极为困难^[21-22]。近年更多的学者进行 PegIFN + RBV + Ta1 三联疗法对 PegIFN + RBV 初治无应答或者治疗后复发患者的疗效研究, Poo 等^[23]选取 23 例 (20 例基因 1 型, 3 例基因 2 型) 接

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.033

基金项目: 国家“十二五”重大传染病防治科技重大专项 (No. 2012ZX10002004-007)

作者单位: 710061 西安市, 西安交通大学医学院第一附属医院感染科 (杨雪亮、蔺淑梅、叶峰、唐甜甜、李岳礁、孔颖、张曦、刘小静); 陕西省人民医院 (张健)

通讯作者: 蔺淑梅, Email: linshumei123@126.com

受PegIFN + RBV治疗24周无应答患者给予Tα1 1.6 mg, 2次/周, 皮下注射, PegIFN-α-2a 180 μg 1次/周, 利巴韦林800~1000 mg/d的三联治疗, 总疗程为48周, 该研究中早期应答(EVR)定义为治疗12周时HCV RNA低于检测下限(即HCV RNA < 600 IU/ml)或HCV RNA下降2 log₁₀拷贝/ml。该研究结果显示, 12周后60.8%的患者实现EVR, 47.8%的患者HCV RNA低于检测下限; 24周后47.8%的患者发生病毒学应答, 39.1%的患者实现HCV RNA低于检测下限, 而且整个实验过程中所有患者均耐受Tα1, 该研究者认为三联疗法治疗PegIFN + RBV治疗无应答患者, 具有很好的耐受性并能有效实现EVR。意大利Ciancio等^[24]选取552例PegIFN + RBV治疗无应答的患者, 随机分为275例患者给予Peg-IFN-α-2a (180 μg, 1次/周, 皮下注射) + RBV (800~1200 mg/d 口服) + Tα1 (1.6 mg, 2次/周, 皮下注射); 277例患者给予PegIFN-α-2a (180 μg, 1次/周, 皮下注射) + RBV (800~1200 mg/d 口服) + 安慰剂, 疗程共48周, 其中88%患者为基因1型, 该研究定义持续性病毒学应答(SVR)为: 开始进行抗HCV治疗后72周HCV RNA持续低于检测下限, 结果提示Tα1组SVR率显著高于安慰剂组(41.0% vs 26.3%, $P = 0.048$), 研究者认为Tα1在阻止慢性丙型肝炎再复发中有重要作用。另外欧洲一项大型III期临床实验中550例慢性丙型肝炎PegIFN + RBV初治无应答的患者^[2], 采用PegIFN + RBV + Tα1三联治疗后发现HCV RNA复发率显著降低。

Tα1能够提高抗HCV疗效的机制, 可能主要通过调节机体的免疫系统抗HCV感染。一方面主要以提高T细胞功能为核心, 诱导CD4⁺、CD3⁺以及CD56⁺细胞产生^[25-26], 促进IL-7、IL-2、IFN-γ、IL-3及肿瘤坏死因子α(TNF-α)生成^[24,27], 另一方面通过增加自然杀伤细胞活性提高固有免疫应答^[28]。但是具体这些免疫细胞和因子如何发挥作用尚有待进一步研究。

三、Tα1治疗重型肝炎的疗效及机制

重型肝炎具有起病急、病情危重、花费大和病死率高等特点^[29], 目前临床主要在抗病毒基础上联合内科综合治疗、人工肝和肝移植等手段^[30], 其中的人工肝因血浆不足而受限, 肝移植因花费大, 肝源紧缺而不能大范围应用, 总之目前重型肝炎的治疗手段非常有限。Tα1治疗重型肝炎国外鲜有报道, 中国学者朱喜增等^[31]在临床观察中发现Tα1联合拉米夫定较拉米夫定单药治疗组可以显著减轻肝脏的免疫损伤, 抑制病毒复制, 改善肝功能, 减少并发症, 降低病死率, 该研究认为Tα1可能通过促进T淋巴细胞成熟, 提高细胞免疫功能, 下调IL-26等控制严重感染, 减轻肠源性内毒素血症。另外尚佳等^[32]发现Tα1通过降低血清可溶性IL-6受体(sIL-6R)和可溶性gp130(sgp130)水平, 减轻其介导的体液免疫功能, 有利于肝细胞的再生和修复。但Tα1在重型肝炎中的疗效及机制需要更进一步的研究来证实。

总之, Tα1作为一种免疫调节剂, 在临床治疗过程中能够发挥一定的抗病毒效果, 其机制可能是通过调节

机体的免疫系统发挥抗病毒作用, 但具体机制仍然需要进一步研究, 尤其对于重型肝炎中的作用尚待进一步研究。

参考文献

- 1 Goldstein AL, Guha A, Zatz MM, et al. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, 69(7): 1800-1803.
- 2 Ciancio A, Rizzetto M. Thymalfasin in the treatment of hepatitis B and C[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1194: 141-146.
- 3 Garaci E, Pica F, Serafino A, et al. Thymosin alpha1 and cancer: action on immune effector and tumor target cells[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1269: 26-33.
- 4 Bozza S, Gaziano R, Bonifazi P, et al. Thymosin alpha1 activates the TLR9/MyD88/IRF7-dependent murine cytomegalovirus sensing for induction of anti-viral responses in vivo[J]. Int Immunol, 2007, 19(11): 1261-1270.
- 5 Serafino A, Pierimarchi P, Pica F, et al. Thymosin alpha1 as a stimulatory agent of innate cell-mediated immune response[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1270: 13-20.
- 6 Hadden JW. Immunodeficiency and cancer: prospects for correction[J]. Int Immunopharmacol, 2003, 3(8): 1061-1071.
- 7 Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R8.
- 8 Chien RN, Liaw YF. Drug therapy in patients with chronic type B hepatitis[J]. J Formos Med Assoc, 1995, 94(Suppl 1): 1-9.
- 9 Mutchnick MG, Appelman HD, Chung HT, et al. Thymosin treatment of chronic hepatitis B: a placebo-controlled pilot trial[J]. Hepatology, 1991, 14(3): 409-415.
- 10 Iino S, Toyota J, Kumada H, et al. The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial[J]. J Viral Hepat, 2005, 12(3): 300-306.
- 11 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(1): 63-71.
- 12 Lee HW, Lee JI, Um SH, et al. Combination therapy of thymosin alpha-1 and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: a prospective randomized, comparative pilot study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(5): 729-735.
- 13 Kim BH, Lee YJ, Kim W, et al. Efficacy of thymosin alpha-1 plus peginterferon alpha-2a combination therapy compared with peginterferon alpha-2a monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective, multicenter, randomized, open-label study[J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(8-9): 1048-1055.
- 14 Moscarella S, Buzzelli G, Romanelli RG, et al. Interferon and thymosin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: preliminary results[J]. Liver, 1998, 18(5): 366-369.
- 15 郑淑梅, 刘文彬, 王云侠, 等. 儿童慢性乙型肝炎细胞免疫功能及胸腺素疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 14(2): 77-79.
- 16 Sugahara S, Ichida T, Yamagiwa S, et al. Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Res, 2002, 24(4): 346-354.
- 17 陈小燕, 高泽立, 许洁, 等. 胸腺肽Tα1对慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞调节作用的体外研究[J]. 胃肠病学, 2008, 13(8): 469-474.
- 18 Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, et al. Thymosin-alpha 1

- plus interferon-alpha for naive patients with chronic hepatitis C: results of a randomized controlled pilot trial[J]. J Viral Hepat,2004,11(1):69-73.
- 19 EASL. Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2011,55(2):245-264.
- 20 Sherman KE. Thymosin alpha 1 for treatment of hepatitis C virus: promise and proof[J]. Ann N Y Acad Sci,2010,1194:136-140.
- 21 Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan[J]. J Gastroenterol,2011,46(8):1031-1037.
- 22 Moore CM, George M, Van Thiel DH. Consensus interferon used to treat prior partial-responders to pegylated interferon plus ribavirin[J]. Dig Dis Sci,2011,56(10):3032-3037.
- 23 Poo JL, Sanchez-Avila F, Kershenovich D, et al. Triple combination of thymalfasin, peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior interferon and ribavirin treatment: 24-week interim results of a pilot study[J]. J Gastroenterol Hepatol,2004,19(Suppl 6):79-81.
- 24 Ciancio A, Andreone P, Kaiser S, et al. Thymosin alpha-1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: an adjuvant role?[J]. J Viral Hepat,2012,19(Suppl 1):52-59.
- 25 Sjogren MH. Thymalfasin: an immune system enhancer for the treatment of liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol,2004,19(12): S69-S72.
- 26 Grandini E, Cannoletta F, Scuteri A, et al. Immunological modifications during treatment with thymosin alpha1 plus antiviral therapy in chronic hepatitis C[J]. Ann N Y Acad Sci,2010,1194:147-152.
- 27 Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, et al. In vitro effect of thymosin-alpha1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with chronic hepatitis C[J]. J Viral Hepat,2001,8(3):194-201.
- 28 Kawarabayashi N, Seki S, Hatsuse K, et al. Decrease of CD56(+) T cells and natural killer cells in cirrhotic livers with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2000,32(5):962-971.
- 29 裘云庆, 喻玮. 暴发性肝衰竭发病机制及治疗的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(11):920-923.
- 30 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: summary of a workshop[J]. Hepatology,2008,47(4):1401-1415.
- 31 朱喜增, 翟玉峰, 张怀宏. 拉米夫定联合胸腺素Tα1治疗慢性重型乙型肝炎疗效观察[J]. 医学信息,2007,20(12):2093-2095.
- 32 尚佳, 周炳喜, 王修齐, 等. 胸腺素Tα1对重型肝炎患者血清可溶性白细胞介素-6受体和可溶性gp130的影响[J]. 肝脏,2001,6(3):208-209.
- (收稿日期: 2013-07-13)
(本文编辑: 孙荣华)

杨雪亮, 简淑梅, 叶峰, 等. 胸腺素 $\alpha 1$ 治疗病毒性肝炎的疗效及机制 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 电子版, 2014, 8 (1): 120-122.