

胸腺肽序贯拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的长期疗效及安全性

张长 黄希田 毛文忠 凌乔 刘雪峰

【摘要】目的 评估胸腺肽序贯拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB)的长期疗效和安全性。**方法** 收集544例HBeAg和HBV DNA均阳性的CHB患者,随机分为序贯治疗组257例和单用拉米夫定组287例。患者获得完全应答后继续给予拉米夫定治疗,序贯治疗组患者继续治疗14.80个月,单用拉米夫定组患者继续治疗14.60个月。分别检测HBV DNA载量、HBV病毒表面标志物、YMDD变异和T淋巴细胞亚群比例。**结果** 治疗结束时统计累计完全病毒学应答率、HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率,序贯治疗组患者分别为57.59%, 47.08%和46.30%,单用拉米夫定组患者分别为43.21%, 32.06%和31.71%,两组差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 11.958, 12.850, 12.183, P$ 均 < 0.001)。获得完全应答按指南标准停药随访序贯治疗组和单用拉米夫定组患者分别为平均105.90个月和104.02个月,统计累计持续完全病毒学应答率、HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率,其中序贯治疗组患者分别为37.74%, 34.24%和33.46%,单用拉米夫定组患者分别为20.21%, 16.38%和16.38%,两组差异亦具有显著统计学意义($\chi^2 = 20.460, 23.193, 21.431, P$ 均 < 0.001)。序贯治疗组完全应答患者治疗前后检测T淋巴细胞亚群显示,治疗后CD4和NK细胞百分率显著上升($t = 2.984, 2.868, P = 0.045, 0.047$),CD4/CD8复常率升高($t = 3.012, P = 0.044$)。治疗期间,序贯治疗组和单用拉米夫定组患者不良反应发生率分别为12.45%和18.82%($\chi^2 = 4.126, P = 0.042$)。随访期间序贯治疗组患者原发性肝癌发生率(1.56%)显著低于单用拉米夫定组患者(5.92%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.967, P = 0.008$)。**结论** 胸腺肽序贯拉米夫定治疗CHB提高了患者抗病毒治疗的疗效,减少原发性肝癌发生,可作为CHB患者安全、经济、有效的优化治疗。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 胸腺肽; 拉米夫定; 序贯治疗

Long-term follow-up research of thymopeptide and lamivudine as sequential therapy for patients with chronic hepatitis B Zhang Chang, Huang Xitian, Mao Wenzhong, Lin Qiao, Liu Xuefeng. Department of Infectious Diseases, Wenling Hospital Affiliated of Wenzhou Medical College, Wenling 317500, China
Corresponding author: Liu Xuefeng, Email: lhpzf@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the curative effect and security of thymopeptide and lamivudine as sequential antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 554 cases with positive HBV DNA and positive HBeAg were enrolled. All 544 patients were randomly divided to 257 patients as the sequential therapy group and 287 patients as the lamivudine therapy group. After complete response, the patients continued to receive lamivudine therapy, patients of sequential therapy group continued to receive treatment for 14.80 months, and those of lamivudine alone group for 14.60 months. HBV DNA load, HBV surface markers, YMDD mutation and T lymphocyte subsets were detected, respectively. **Results** At the end of treatment, the rates of complete response, HBeAg negative conversion and HBeAg seroconversion in patients of sequential therapy group and lamivudine alone group were 57.59%, 47.08% and 46.30% vs. 43.21%, 32.06% and 31.71%, respectively, with significant differences ($\chi^2 = 11.958, 12.850, 12.183$; all $P < 0.001$). The patient discontinued the treatment after obtained complete response following the guidelines. The average period of follow-up survey were 105.9 months and 104.02 months of patients in sequential therapy group and lamivudine group, respectively. The rates of cumulative sustained virological response, HBeAg negative conversion and HBeAg seroconversion were 37.74%, 34.24% and 33.46% in patients of sequential therapy group and 20.21%, 16.38% and 16.38% of patients in lamivudine group, with significant differences ($\chi^2 = 20.460, 23.193, 21.431$, all $P < 0.001$). In the sequential treatment group, the T-lymphocyte subsets

were measured before and after treatment in the patients who obtained complete response. The percentage of CD4 and NK cells were significantly increased after treatment ($t = 2.984, 2.868, P = 0.045, 0.047$) and the normal rate of CD4/CD8 was increased ($t = 3.012, P = 0.044$). The incidences of adverse events were 12.45% and 18.82% in sequential therapy group and lamivudine groups, respectively, with significant differences ($\chi^2 = 4.126, P = 0.042$). The incidence of primary liver cancer (1.56%) in the sequential therapy group was significantly lower than that in the lamivudine group (5.92%), with significant differences ($\chi^2 = 6.967, P = 0.008$). **Conclusions** The sequential treatment of chronic hepatitis B with thymosin and lamivudine could improve the efficacy of antiviral therapy and reduce the occurrence of primary liver cancer, which is a safe, economical and effective method for treatment of chronic hepatitis B.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Thymopeptide; Lamivudine; Sequential therapy

对慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者进行抗病毒治疗是关键的治疗措施，临床上应用最广的有干扰素 α （IFN- α ）、核苷（酸）类似物和胸腺肽 α_1 等^[1-4]。这些药物虽可显著抑制乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）复制，并部分恢复宿主的特异性免疫功能，但作用并不持久。对病毒因素和宿主免疫因素相互影响、发病机制十分复杂的CHB而言，未进行免疫调节治疗，很难进一步提高抗病毒的临床疗效。故近年来联合、序贯抗HBV治疗已成为新的研究热点^[5-8]。1999年7月至2006年12月本研究观察单用拉米夫定和联用胸腺肽治疗CHB的疗效，发现胸腺肽序贯拉米夫定的疗效较佳^[9]。为整体评价拉米夫定的长期疗效，现将患者停药后随访9年的结果报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1999年7月至2006年12月本院收治HBeAg阳性CHB患者共606例，临床分型参照2000年病毒性肝炎防治方案中的诊断标准^[10]。序贯治疗组患者295

例，其中26例因出现部分应答加用或改用IFN- α ，未满12周岁患者6例，失访脱落患者4例，未满1年疗程原发治疗失败要求中止治疗患者2例未纳入，共257例患者入选。单用拉米夫定组患者311例，因部分应答加用或改用IFN患者14例，失访脱落患者7例，未满1年疗程原发治疗失败要求中止治疗3患者例未纳入，共287例患者入选本研究。

两组患者在年龄、性别、临床类型及ALT、HBeAg和HBV DNA等方面差异均无统计学意义，具可比性，详见表1。本研究获得本院伦理委员会通过，并经患者的知情同意。

二、分组及随访

入组544例HBeAg阳性CHB患者，随机分为序贯治疗组和单用拉米夫定组。其中序贯治疗组患者257例，首先给予胸腺肽（长春三九生物制药股份有限公司）20 mg，1次/d，肌肉注射或静脉滴注，疗程为1~2个月，继口服拉米夫定（葛兰素史克公司）100 mg，1次/d，疗程为6~112个月，平均疗程为24.65个月。单用拉米夫定组患者287例，仅口服拉米夫定100 mg，1次/d，疗程为6~104个月，平均疗程为22.90个月。

表1 两组慢性乙型肝炎患者的人口学和基本病情

基本资料	序贯治疗组（257例）	单用拉米夫定组（287例）	统计量	P值
男/女（例）	209/48	230/57	$\chi^2 = 0.12$	0.73
年龄（中位数，岁）	30.76	33.76	$\chi^2 = 1.31$	0.31
临床类型[例（%）]			$\chi^2 = 4.27$	0.23
轻度	174（67.70）	213（82.88）		
中度	62（24.12）	50（17.42）		
重度	16（6.22）	16（5.57）		
肝硬化	5（1.95）	8（2.79）		
HBV DNA（ $\bar{x} \pm s$ ，拷贝/ml）	7.22	7.33	$t = 1.09$	0.23
HBeAg（ $\bar{x} \pm s$ ，S/CO）	222.07 \pm 144.87	263.14 \pm 202.84	$t = 0.65$	0.52
ALT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/ml）	210.32 \pm 199.91	272.89 \pm 273.20	$t = 0.48$	0.63

两组患者获得完全应答 (HBV DNA < 3 log₁₀ 拷贝/ml, HBeAg阴转或血清学转换, ALT和AST复常) 后继续拉米夫定治疗, 序贯治疗组患者平均治疗14.80个月 (1~61个月), 单用拉米夫定组患者平均治疗14.60个月 (1~81个月)。停药后随访两组患者至2015年12月, 其中序贯治疗组患者停药249例, 继续随访209例, 平均随访105.90个月 (1~174个月); 单用拉米夫定组患者停药281例, 继续随访230例, 平均随访109个月 (1~178个月)。

三、观察指标

1. 生物化学检测: 入组患者于治疗前和治疗中每1~3个月检测1次肝功能, 采用美国Abbott公司的Aeroset全自动生化分析仪及配套试剂检测。

2. HBV病毒学标志物检测: 入组患者于治疗前和治疗中每3个月检测1次血清病毒学指标。HBV标志物采用美国Abbott公司AxSYM型抗原-抗体定量分析仪及微粒子酶免疫试剂, HBeAg > 1.0 S/CO为阳性, 抗-HBe < 1.0 S/CO为阳性; HBV DNA采用罗氏诊断产品(上海)有限公司荧光定量PCR检测仪, 检测下限 < 3 log₁₀ 拷贝/ml, 试剂由深圳匹基公司提供; YMDD变异采用Light Cycler软件, 试剂由深圳匹基公司提供。T淋巴细胞亚群 (CD4、CD8、CD3、CD16/56) 采用美国BD Sciences公司试剂通过流式细胞技术检测。

四、疗效评价标准

疗效评价标准参照慢性乙型肝炎防治指南^[2]。

五、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。HBV DNA、HBeAg和ALT水平为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 其余资

料为计数资料, 统计分析采用 χ^2 检验和Fisher确切概率检验或非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者病毒学、血清学和生化学应答

治疗结束后两组患者累计完全病毒学应答率、HBeAg和HBsAg阴转率和血清学转换率比较详见表2。停药后两组患者随访累计持续完全病毒学应答率HBeAg和HBsAg阴转率和血清学转换率比较详见表3。治疗结束时两组患者累计ALT复常率以及停药后随访持续ALT复常率比较见表2~3。

序贯治疗组和单用拉米夫定组患者随访累计原发性治疗失败率分别为5.06% (13/257) 和4.18% (12/287), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.238$, $P = 0.626$)。序贯治疗组和单用拉米夫定组患者随访累计部分病毒学应答率分别为3.50% (9/257) 和3.14% (9/287), 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.057$, $P = 0.812$)。

二、两组患者病毒学突破和停药后复发率

治疗结束时累计达到病毒学、血清学和生物化学应答者, 序贯治疗组患者共121例, 其中未停药2例, 失访1例, 118例停药平均随访105.08个月 (1~174个月)。单用拉米夫定组患者共92例, 其中未停药1例, 失访1例, 90例停药平均随访104.02个月 (1~172个月)。两组患者HBV DNA、HBeAg、ALT复发率以及病毒学突破率详见表4。

治疗结束时获得病毒学部分应答者, 序贯治疗组共29例, 其中失访9例, 停药20例全部复发

表2 两组患者治疗结束时应答率 [例 (%)]

组别	例数	病毒学应答	HBeAg阴转	HBeAg血清学转换	HBsAg血清学转换	生化学应答
序贯治疗组	257	148 (57.59)	121 (47.10)	119 (46.30)	3 (1.17)	146 (56.80)
拉米夫定组	287	124 (43.21)	92 (32.10)	91 (31.70)	2 (0.70)	124 (43.20)
χ^2 值		11.958	12.850	12.183	0.330	10.037
P 值		0.001	0.001	0.001	0.566	0.002

表3 两组患者停药后持续应答率 [例 (%)]

组别	例数	病毒学应答	HBeAg血清学转换	HBeAg阴转	HBsAg血清学转换	生化学应答
序贯治疗组	257	97 (37.7)	86 (33.5)	88 (34.2)	9 (3.5)	94 (36.6)
拉米夫定组	287	58 (20.2)	47 (16.4)	47 (16.4)	4 (1.4)	56 (19.5)
χ^2 值		20.460	21.430	23.190	2.580	19.770
P 值		0.001	0.001	0.001	0.108	0.001

(100%)。单用拉米夫定组共39例,失访9例,停药30例全部复发。

四、安全性及转归

治疗期间患者有轻度头晕、头痛、胸闷、上腹不适、轻度腹泻及全身酸痛等不良反应,序贯治疗组和单用拉米夫定组患者发生率分别为12.45% (32/257) 和18.82% (54/287), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.126$ 、 $P = 0.042$)。

序贯治疗组完全应答患者治疗前后检测T淋巴细胞亚群显示,治疗后CD4和CD16/56细胞百分率显著上升,CD4/CD8恢复正常 (P 均 < 0.05), 详见表5。

随访期间,序贯治疗组和单用拉米夫定组患者的原发性肝癌发生率分别为1.56% (4/257) 和 (17/287), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.967$ 、 $P = 0.008$)。

讨 论

大量临床研究证实,拉米夫定具有较强的抗HBV能力,其用于治疗CHB也得到国内外学者的一致认可^[1-4]。但拉米夫定对肝细胞内cccDNA无直接作用,故停药后容易复发,长期治疗又会诱发病毒变异和耐药,5年耐药率高达70%^[11]。本研究结果显示,单用拉米夫定治疗CHB的远期疗效欠佳。国内外研究认为,拉米夫定不宜单药长期抗HBV治疗,故探索联合治疗和序贯治疗非常必要^[7-8, 12]。

HBV在体内持续复制及机体免疫功能缺陷是引起慢性化的重要原因。如何调整患者机体免疫功

能,抑制病毒复制即从活跃状态转为非活跃状态,从而减轻病毒对肝脏的损害,阻断CHB向纤维化和肝细胞癌的发展。本研究采用胸腺肽序贯拉米夫定治疗HBeAg阳性CHB,结果显示疗效显著优于单用拉米夫定组。同时,治疗前后T淋巴细胞亚群检测显示,序贯治疗组获得完全应答患者治疗后CD4和CD16/56细胞比例显著上升,CD4/CD8比值恢复正常,提示胸腺肽可以促进T淋巴细胞的分化和成熟,提高NK细胞的活性,调节机体的免疫功能^[13-14],具有辅助抗病毒和抗肿瘤作用^[15]。理论上胸腺肽与拉米夫定联合治疗具有互补性,故提高了抗病毒疗效。

有文献报道显示,拉米夫定治疗后HBV YMDD变异发生率随用药时间延长而升高^[11],如何降低YMDD变异发生率是临床关注的重要课题。本研究结果显示,序贯治疗组患者病毒学突破率为36.58%,显著低于单用拉米夫定组。随访期间序贯治疗组患者原发性肝癌发生率仅为1.56%,亦显著低于单用拉米夫定组,提示机体免疫功能的提高可减少病毒变异和原发性肝癌的发生^[16]。

另外,拉米夫定停药后复发也是临床面对的难题之一,cccDNA作为HBV基因组的复制中间体、mRNA和前基因组RNA的模版,是HBV持续感染的关键因素,目前的抗病毒药物[干扰素或核苷(酸)类药物]均很难彻底清除^[17-18]。本文序贯治疗组获得完全应答后继续用拉米夫定治疗14.80个月,停药后平均随访105.08个月,HBV DNA、HBeAg和ALT水平异常复发率分别为27.97%、9.65%和19.49%,均显著优于单用拉米夫定组。这

表4 两组患者停药后病毒学突破率及复发率[例(%)]

组别	例数	病毒学复发率	HBeAg复发率	ALT复发率	病毒学突破率
序贯治疗组	257	33/118 (27.97)	11/114 (9.65)	23/118 (19.49)	94/257 (36.58)
拉米夫定组	287	45/90 (50.00)	16/82 (19.51)	33/90 (36.70)	144/287 (50.10)
χ^2 值		10.576	3.906	7.655	10.188
P 值		0.010	0.048	0.006	0.010

表5 25例完全应答者治疗前后T淋巴细胞亚群的变化($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	CD4	CD8	CD3	CD4/CD8	CD16/56
治疗前	25	31.82 \pm 6.46	44.21 \pm 8.92	65.65 \pm 11.22	0.76 \pm 0.23	16.11 \pm 5.89
治疗后	25	39.78 \pm 8.31	37.96 \pm 10.31	66.32 \pm 10.16	1.21 \pm 0.42	24.56 \pm 7.33
t 值		2.984	1.723	1.375	3.012	2.868
P 值		0.045	0.057	0.055	0.044	0.047

是否与胸腺肽延迟性免疫应答效应有关,值得进一步探讨。

胸腺肽 α_1 联合拉米夫定治疗CHB国内外均有报道^[6-7, 19-20],认为具有协同抗病毒作用,但胸腺肽 α_1 价格昂贵(6个月需4.5万元),本研究用国产普通胸腺肽(2个月仅需0.12万元),疗效与胸腺肽 α_1 相仿,性价比优势明显。胸腺肽序贯拉米夫定治疗CHB国内外均未见报道,为探索CHB联合治疗方案抛砖引玉,以期开展多中心、大样本、随机对照研究提供依据。

参 考 文 献

- [1] LoK AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology,2009,50(3):661-662.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [3] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Erratum to: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. Hepatol Int,2012,6(4): 809-810.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57(1):167-185.
- [5] 王福生,陈巍巍. 肝脏免疫与慢性乙型肝炎抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志,2008,16(2):81-83.
- [6] Lee HW, Lee JI, Um SH, et al. Combination therapy of thymosin α_1 and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: a prospective randomized, comparative pilot study[J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23(5):729-735.
- [7] Zhang YY, Chen EQ, Yang J, et al. Treatment with lamivudine versus lamivudine and thymosin α_1 for e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a meta-analysis[J]. Virol J,2009,6(5):63-72.
- [8] 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,5(2):64-69.
- [9] 刘雪峰,张长,毛文忠,等. 慢性乙型肝炎拉米夫定治疗后血清病毒学应答的持久性[J]. 医学研究杂志,2007,36(1):75-77.
- [10] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [11] 姚光弼,朱玫,马秀云,等. 拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者7年结果总结[J]. 肝脏,2007,12(2):81-86.
- [12] Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2006,4(8):936-962.
- [13] Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, et al. Thymosin α_1 : an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance[J]. Ann N Y Acad Sci,2007,1112(9):326-338.
- [14] Pierluigi B, D'Angelo C, Fallarino F, et al. Thymosin α_1 : the regulator of regulators?[J]. Ann N Y Acad Sci,2010,1194(1):1-5.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.
- [16] 王秀珍,刘雪峰,张长,等. 抗病毒治疗后影响原发性肝癌发生的危险因素[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2015,42(4):278-279.
- [17] 王福生,张政. 宿主免疫状态决定慢性乙型肝炎的转归和临床疗效[J]. 中华临床感染病杂志,2008,1(4):247-249.
- [18] 赵超,田晓晨,闻玉梅. 乙肝病毒表面抗原持续表达的新致病机制[J]. 生命科学,2010,22(11):1097-1101.
- [19] 赵文莉,杨忠民,刘华平,等. 胸腺肽 α_1 联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎[J]. 实用临床医学杂志,2007,8(2):7-8.
- [20] 王莹,那琳琳. 拉米夫定联合胸腺肽- α_1 治疗慢性乙型肝炎疗效分析[J]. 哈尔滨医药,2011,31(6):412-413.

(收稿日期: 2016-03-10)

(本文编辑: 孙荣华)

张长,黄希田,毛文忠,等. 胸腺肽序贯拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的长期疗效及安全性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(1):51-55.