

## 替比夫定联合胸腺素 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察

周建芳

**【摘要】** **目的** 观察替比夫定联合胸腺素  $\alpha 1$  治疗慢性乙型肝炎的安全性和疗效。**方法** 替比夫定治疗组 18 例,口服替比夫定,600 mg/d;联合治疗组 20 例,替比夫定(600 mg/d)治疗 2 周,联合胸腺素  $\alpha 1$ (1.6 mg 皮下注射,每周 2 次)治疗 26 周后单服替比夫定。**结果** 24 周时,替比夫定组及联合治疗组的 ALT 复常率分别为 83.3% 和 85% ( $P > 0.05$ );HBV DNA 检测不到的比率分别为 66.7% 和 75% ( $P > 0.05$ );HBeAg 的血清转换率为 27.8% 和 35% ( $P > 0.05$ )。48 周时,两组的 ALT 复常率分别为 94.5% 和 95% ( $P > 0.05$ );HBV DNA 检测不到的比率为 83.3% 和 85% ( $P > 0.05$ );HBeAg 的血清转换率则分别为 33.5% 和 50% ( $P < 0.05$ )。HBeAg 血清转换率与治疗前的转氨酶水平、HBeAg 和 HBV DNA 水平有关。耐药的发生率替比夫定组为 27.8%,联合治疗组发生率为 10%。**结论** 替比夫定联合胸腺素  $\alpha 1$  治疗慢性乙型肝炎,安全性和耐受性均较好,48 周后 HBeAg 的血清转换率显著高于单用替比夫定组,而耐药发生率显著低于单用替比夫定组。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎;替比夫定;胸腺素  $\alpha 1$ ;联合治疗

**Clinical evaluation on patients with chronic hepatitis B treated with telbivudine and thymosin  $\alpha 1$**  ZHOU Jian-fang. Fenghua People's Hospital, Fenghua 315500, China

Corresponding author: ZHOU Jian-fang, Email: fhzjf2005@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the safety and effect of telbivudine combined with thymosin  $\alpha 1$  as antiviral therapy for patients with chronic hepatitis B. **Methods** Eighteen patients were treated with telbivudine 600 mg per day alone; twenty patients were treated with combination therapy: after treatment with telbivudine for two weeks, thymosin  $\alpha 1$  was applied with 1.6 mg intramuscularly per day, twice a week for 26 weeks, combined with the treatment of telbivudine. **Results** After 24 weeks, the normalization rates of ALT in telbivudine group and combination group were 83.3% and 85%, respectively ( $P > 0.05$ ); undetectable rates of serum HBV DNA and HBeAg seroconversion rates were 66.7% and 75% in telbivudine group,

作者单位:315500 奉化,浙江省奉化市人民医院感染科  
通讯作者:周建芳,Email: fhzjf2005@sina.com

27.8% and 35% in combination group, respectively ( $P > 0.05$ ). But after 48 weeks, the normalization rates of ALT in telbivudine group and combination group were 94.5% and 95%, respectively ( $P > 0.05$ ); undetectable rates of serum HBV DNA and HBeAg seroconversion rates were 83.3% and 85% in telbivudine group, 33.5% and 50% in combination group, respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The safety and tolerability of thymosin  $\alpha 1$  and telbivudine combination are worth considering as a promising antiviral strategy and are more satisfactory than telbivudine alone in the treatment of chronic hepatitis B.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Telbivudine; Thymosin  $\alpha 1$ ; Combination therapy

替比夫定(telbivudine)为一类治疗慢性乙型肝炎的核苷类新药,其生物学特性为乙型肝炎病毒逆转录酶抑制剂,化学名为1-(2-去氧- $\beta$ -L-呋喃核糖)-5-甲尿嘧啶。临床上主要用于治疗慢性乙型肝炎病毒感染,目前已显示出良好的疗效,但易产生耐药,因此该药的应用受到一定限制。为提高疗效,减少耐药的产生,本文对替比夫定与联合胸腺素  $\alpha 1$  治疗的慢性乙型肝炎患者进行了观察,现将初步结果报告如下。

## 资料与方法

### 一、试验设计

本试验采用随机化,开放对照的研究方法。

### 二、病例选择

1. 入选标准:慢性乙型肝炎诊断按为2000年10月修订的病毒性肝炎诊断标准<sup>[1]</sup>。试验前获患者口头知情同意,部分有书面知情书。入选标准按替比夫定治疗指南<sup>[2]</sup>,血清HBsAg、HBeAg、抗-HBc及HBV DNA持续阳性6个月以上;ALT超过正常上限2倍以上,血清总胆红素  $< 34 \mu\text{mol/L}$ ;未合并肝硬化;半年内未曾使用其他抗毒药物及免疫调节剂。

2. 排除标准:合并其他肝炎病毒感染;酒精性及药物性肝病;妊娠、哺乳期;有明显心、脑、神经、精神系统疾病和不稳定糖尿病、肾功能不全者。

3. 剔除标准:自动终止治疗或失去联系者,发生药物不良反应而终止治疗者。

4. 停药标准:(1)治疗一年无效者;(2)治疗期间发生严重不良反应者;(3)治疗期间合并妊娠者;(4)出现病毒变异和耐药,伴有临床症状恶化者;(5)患者依从性差,不能坚持服药者。

### 三、药品来源

替比夫定600 mg片剂(批号:H 20070028,北京诺华公司);胸腺素  $\alpha 1$ , 1.6 mg注射剂(批号:021002)由成都地奥集团公司研究所提供。

#### 四、试验方法

1. 试验分组:38 例为 2007 年 1 月至 2008 年 6 月间我院的住院和门诊患者,分为替比夫定组和联合治疗组。替比夫定组 18 例,男 13 例,女 5 例,年龄 18 ~ 62 岁,平均 31 岁;联合治疗组 20 例,男 15 例,女 5 例。年龄 18 ~ 60 岁,平均 32 岁。两组在性别、年龄及病情等方面均具有可比性( $P > 0.05$ )。

2. 服药方法:(1)替比夫定组:替比夫定 600 mg 口服,每日 1 次;(2)联合组:替比夫定 600 mg 治疗 2 周后,胸腺素  $\alpha 1, 1.6$  mg 皮下注射,每周 2 次共用 26 周,后继续服用替比夫定;(3)疗程:替比夫定组用药时间超过 48 周。联合治疗组替比夫定的用药时间超过 48 周。两组在疗程 24 周、48 周时分别进行疗效评价并继续随访。

3. 观察指标:两组均于治疗前、治疗期间每 8 ~ 12 周及停药后 12 ~ 24 周检测 1 次血及尿常规、肝肾功能、心肌酶、血糖、乙型肝炎病毒标志物(HBVM)及血清 HBV DNA。ALT 以自动生分析仪(Beckmm)进行检测,且 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 用 ELISA 法测定,HBV DNA 用斑点杂交法及 PCR 定量检测,HBV DNA 最低检出限为  $< 1 \times 10^3$  拷贝/ml。

#### 五、疗效评价

1. 生物化学应答:完全应答为 ALT 复常;无应答为未达上述标准(以上评价标准已排除降酶药的作用和其它引起 ALT 升高的原因)。

2. 病毒学应答:完全应答为 HBV DNA  $< 10^5$  拷贝/ml;部分应答为未达完全应答标准但 HBV DNA 下降大于 2 个  $\log_{10}$ ;无应答为未达到上述标准。

3. 血清免疫学应答:完全应答为 HBeAg/抗-HBe 发生血清学转换(排除前-C 区变异患者);部分应答为 HBeAg 阴转但未出现抗-HBe;无应答为未达上述标准。

#### 六、药物不良反应评价

按照规定对药物不良反应进行登记,出现严重药物不良反应及时反馈信息,并作出相应处理。

#### 七、统计学处理

两组间临床资料、ALT 复常率、HBeAg/抗-HBe 转换率及 HBV DNA 检测结果采用卡方检验。

### 结 果

一、替比夫定组与联合治疗组 24 周和 48 周时生物化学和血清学及病毒学检测结果

1. 24 周时两治疗组 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、抗-HBe 阳转率见表 1。

2. 两治疗组 48 周时 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清阴转率、抗-HBe 阳转率见表 2。

二、替比夫定组和联合治疗组的抗-HBe 阳转率与治疗前 HBV DNA 水平及 HBeAg 水平间的关系

治疗前血清 HBV DNA 呈低水平( $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^6$  拷贝/ml)、中等水平( $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^8$  拷贝/ml)和高水平( $> 5 \times 10^8$  拷贝/ml)者,48 周后的抗-HBe 阳转率,替比夫定组分别为 100%、35% 和 20.0%;联合组分别为 100%、50% 和 40%,提示治疗前病毒载量较低者,治疗应答率较高。

表 1 替比夫定组与联合组治疗 24 周时检测结果[例(%)]

组别	ALT 复常	HBV DNA 阴转	HBeAg 阴转	抗-HBe 阳转
替比夫定组	15(83.3)	12(66.7)	5(27.8)	4(22.2)
联合治疗组	17(85)	15(75)	7(35)	5(25)

注:两组相比无显著差异( $P > 0.05$ )

表 2 替比夫定组与联合组治疗 48 周检测结果[例(%)]

组别	ALT 复常	HBV DNA 阴转	HBeAg 阴转	抗-HBe 阳转
替比夫定组	17(94.4)*	15(83.3)*	6(33.3)#	5(27.8)#
联合治疗组	19(95)	17(85)	10(50)	10(50)

注:两组相比 \* $P > 0.05$ , # $P < 0.05$

### 三、安全性评价

两组的安全性及耐受性均较好,血常规、尿常规、血糖、心肌酶及肾功能等实验室指标无明显改变。

### 四、药物不良反应

两治疗组均无明显不良反应发生。

### 五、耐药发生率

治疗 48 周时替比夫定组有 5 例出现变异耐药,发生率为 27.8%,联合组有 2 例出现变异耐药,发生率为 10%,联合治疗组的耐药发生率明显低于替比夫定组,差异有明显统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

临床研究证明替比夫定具有疗效快、口服方便、使用安全等优点,已被广泛用于慢性乙型肝炎的治疗。由于疗程 48 周时只能使约 20% 患者发生 HBeAg 血清转换,因此需长时间用药。延长疗程后患者的耐受性良好,且随着治疗时间增加, HBeAg 的血清转换率亦可随之提高,肝组织学亦继续改善<sup>[2]</sup>。本研究单用替比夫定组治疗 48 周后,患者的 HBeAg 血清转换率达 33.3%,优于一般文献报道;但替比夫定长期服用可产生耐药,且随着治疗时间的延长变异耐药发生率也增加,因此如何降低耐药发生率是治疗的关键。

胸腺素  $\alpha 1$  是一种免疫增强剂,能促进 T 细胞成熟、分化;促进成熟的 T 细胞、NK 细胞产生 IL-2、干扰素(IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )等细胞因子;促进致敏淋巴细胞表达 IL-2 受体;促进病毒感染细胞表达病毒抗原,从而有助于清除 HBV。将胸腺素  $\alpha 1$  与替比夫定联合应用,可增加抗病毒治疗靶部位,增加机体的免疫清除功能,

提高慢性乙型肝炎的治疗效果<sup>[3]</sup>。本研究初步结果表明,单用替比夫定和与胸腺素  $\alpha 1$  联合治疗均能迅速控制病毒血症,改善肝功能,稳定病情,24 周时 HBeAg 的血清转换率两治疗组并无显著差异 ( $P > 0.05$ ),但继续服用替比夫定至 48 周时,两组 HBeAg 的血清转换率分别增加至 33.3% 和 50%,联合组显著高于单用替比夫定组 ( $P < 0.05$ )。本研究结果还表明,治疗前转氨酶水平较高伴有 HBeAg 和 HBV DNA 水平较低者,治疗反应较好,HBeAg 血清转换率较高且联合治疗显著高于单用替比夫定组 ( $P < 0.05$ )。两组的治疗结果包括转氨酶复常率、HBeAg 血清转换率和 HBV DNA 转阴率均优于一般文献报道,究其原因可能与本研究中治疗前患者的转氨酶水平较高、血清 HBeAg 和 HBV DNA 水平偏低以及延长替比夫定的疗程有关。本研究显示,替比夫定联合胸腺素  $\alpha 1$  对慢性乙型肝炎有较好的近期疗效<sup>[4,5]</sup>,停用胸腺素  $\alpha 1$  后续用替比夫定不仅能有效地维持疗效,而且能继续促进 HBeAg 血清转换和肝功能恢复,治疗 48 周 HBeAg 血清转换率达 50%,肝功能稳定,治疗 48 周时替比夫定组有 5 例出现变异耐药,发生率为 27.8%,联合组只有 2 例出现变异耐药,发生率为 10%,变异耐药发生率联合组明显低于替比夫定组 ( $P < 0.05$ )。根据以上结果,笔者认为胸腺素  $\alpha 1$  联合替比夫定具有更好的抗 HBV 作用,且能降低耐药发生率,是目前临床上一种较好的抗 HBV 治疗方案,但由于本研究病例数较少,尚有待进一步验证。

#### 参 考 文 献

- 1 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- 2 Chang TT, Zhang H, Jia JD, et al. Chronic hepatitis B: treatment alert. Liver International, 2006, 26: 47-58.
- 3 程涛, 李灼亮. 胸腺肽的作用机制及临床应用. 现代医药卫生, 2003, 19: 856.
- 4 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨. 中华肝脏病杂志, 2007, 15: 342-345.
- 5 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2007, 357: 2576-2588.

(收稿日期: 2008-05-13)

(本文编辑: 温少芳)

周建芳. 替比夫定联合胸腺素  $\alpha 1$  治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(1): 26-30.