

阿德福韦酯联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎疗效分析

蒋阳昆 陈黎 张红星 林海

(广西中医学院附属瑞康医院 南宁 530011)

摘要:目的:观察阿德福韦酯联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗慢性乙型肝炎(CHB)的疗效。方法:将 86 例 HBeAg 阳性的 CHB 患者随机分为联合治疗组和对照组各 43 例,联合治疗组同时使用阿德福韦酯与胸腺肽 $\alpha 1$ 24 周,随后单用阿德福韦酯 28 周;对照组单用阿德福韦酯 52 周。观察两组患者治疗 24 周及 52 周时的 HBeAg/HBeAb 血清转换率、血清 HBeAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率及肝功能复常率。结果:治疗 52 周时联合治疗组 HBeAg/HBeAb 血清转换率、血清 HBeAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率及肝功能复常率明显高于对照组,两组比较有显著差异($P < 0.05$)。结论:阿德福韦酯联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗 CHB 的确具有协同抗 HBV 效应。

关键词:慢性乙型肝炎;阿德福韦酯;胸腺肽 $\alpha 1$

Abstract:Objective:To observe the effect of adefovir and thymosin $\alpha 1$ treatment of chronic hepatitis B (CHB).Methods:86 Patients with HBeAg-positive CHB were randomly divided into combined treatment group and control group,combined treatment group using both adefovir and thymosin $\alpha 1$ 24 weeks, followed by 28 weeks of adefovir dipivoxil alone;control group only 52 weeks with adefovir dipivoxil. 2 groups were observed for 24 weeks and 52 weeks of HBeAg/HBeAb seroconversion rate,serum HBeAg negative rate,HBV-DNA negative rate and liver function recovery rate.Results:The combined treatment group after 52 weeks,HBeAg/HBeAb seroconversion rate, serum HBeAg negative rate,HBV-DNA negative rate and liver function recovery rate were significantly higher than control group,the two groups were significantly different ($P < 0.05$).Conclusion:The treatment of adefovir combined with thymosin $\alpha 1$ does have a synergistic anti-HBV effect.

Key words:Chronic hepatitis B;Thymosin $\alpha 1$;Adefovir

中图分类号:R 512.62

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2010.05.005

1 对象与方法

1.1 临床资料 86 例均为本院门诊或住院患者。

入选标准:(1)符合 2000 年修订的病毒性肝炎防治方案^[1]中病毒性乙型肝炎诊断标准;(2)HBsAg(+)、HBeAg(+)、HBV-DNA $> 1 \times 10^5$ copies/mL;(3)治疗

3 讨论

高血压病常累及心脏引起 LVH,这是原发性高血压病常见靶器官损害之一,它作为一种独立的心血管病危险因素,与心脑血管病的发病率及病死率密切相关,严重影响高血压患者的临床预后。因此,临床治疗高血压的目的不仅仅是降低血压,更重要的是保护靶器官功能,降低心脑血管事件的发生率。本研究结果显示,依那普利和吲哚帕胺合用不仅能有效降低血压,且具有逆转高血压所致的 IVST、LVPWT 肥厚,减少 LVDD、LVMI 的作用,对心率、血钾、血钠、血尿酸、血糖、血脂、肝肾功能无明显影响。

目前研究证实^[1,2],高血压病人由于血管紧张素 II 增加,可使心肌细胞肥厚和成纤维细胞增生及胶原增多而导致 LVH。ACEI 通过干预内源性神经内分泌调节机制,抑制血管紧张素 II 的生成及减少缓激肽的降解等作用而中断血管紧张素 II 造成的恶性循环,从而消退左室肥厚。依那普利是 ACEI,具有抑制交感神经张力及肾素-血管紧张素系统活性的作用,能降低血压,逆转 LVH,防止心室重构,降低病死率,改善预后^[3]。吲哚帕胺属非噻嗪类利尿剂,具有利尿及降压作用。其通过抑制血管平滑肌钙离子内流,减少细胞内钙离子,能使血管

前 ALT $>$ 正常值 2 倍。排除标准:(1)同时合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、丁型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染;(2)同时存在酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病者;(3)有肝硬化证据或疑是肝癌者;(4)6 个月内接受过干扰内皮细胞产生舒张因子而致血管扩张,并可通过调节前列腺素生成,升高心钠素和改善血流流变学而降低血压,减轻心脏负荷,逆转 LVH^[4,5]。其单用降压及改善 LVH 作用优于或相当于小或大剂量氢氯噻嗪,且对血脂无不良影响^[6]。综上,依那普利和吲哚帕胺合用治疗高血压伴 LVH 患者,降压效果好,副作用少,且能有效逆转 LVH,值得临床应用。

参考文献

- [1]Schmieder RE,Marus P,Klingbeil A.Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension:A meta-analysis of randomized double blind studies[J].JAMA,1996,275(19):1 507-1 513
- [2]Ambrose J,Pribnow DG,Girand GD,et al.Angiotensin type receptor antagonism with irbesartan inhibits ventricular hypertrophy and improves diastolic function in the remodeling post-myocardial infarction ventricle[J].J Am Soc Nephrol,1999,10:129-136
- [3]Cheung BM,Yan CP.Fosinopril reduces left ventricular mass in untreated hypertensive patients:a controlled trial [J].Br J Clin Pharmacol,1999,47:179-187
- [4]Ames RP.A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides[J].Am J Cardiol,1996,77(6):126-166
- [5]Myers MG,Asmar R,Leenen FH,et al.Fixed low-dose combination therapy in hypertension-a dose responses study of perindopril and indapamide[J].J Hypertens,2000,18(3):317-325
- [6]Emerian JP,Knauf H,Pujaas JO,et al.A comparison of indapamide SR 1.5mg with both amlodipine 5mg and hydrochlorothiazide 25mg in elderly hypertensive patients:a randomized double-blind controlled study[J].J Hypertens,2001,19(2):343-350

(收稿日期:2010-07-13)

素、免疫调节剂治疗者；(5) 血肌酐 > 正常值者。

1.2 分组情况 86 例随机分为联合治疗组和对照组。联合治疗组 43 例，男 35 例，女 8 例，年龄 (32.1± 11.4) 岁；对照组 43 例，男 39 例，女 4 例，年龄 (33.2± 10.8) 岁。两组一般资料经统计学处理，差异无显著性 ($P>0.05$)，具有可比性。

1.3 治疗方法 对照组给予阿德福韦酯片 (贺维力，国药准字 H20050651) 10mg，每天 1 次口服，共 52 周。联合治疗组在对照组基础上，加用胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新，国药准字 H20020545) 1.6mg，皮下注射，每周 2 次，用 24 周后单用阿德福韦酯片治疗，总疗程共 52 周。

1.4 观察项目 两组治疗前及治疗 24 周、52 周时肝功能、肾功能、HBV-DNA、乙肝 5 项病毒学标志物，随时监测药物的不良反应。

1.5 检测方法 采用 Dimension 全自动生化分析仪以比色法检测肝肾功能；以 ELISA 法检测血清乙型肝炎病毒标记物；以荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA，以 $<1 \times 10^3$ copies/mL 为阴性。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 统计学软件行 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗后血清 HBeAg 转阴率、HBeAg/HBeAb 血清转换率及 HBV-DNA 转阴率的变化 见表 1。联合治疗组治疗 52 周时 HBeAg/HBeAb 血清转换率、血清 HBeAg 转阴率及 HBV-DNA 转阴率明显高于对照组，两组有显著性差异 (P 均 <0.05)。

表 1 两组患者 HBeAg 转阴率、HBeAg/HBeAb 血清转换及 HBV-DNA 转阴率的比较 例 (%)

组别	n	HBeAg 阴转	HBeAg/HBeAb 转换	HBV-DNA 阴转
联合组	24 周 43	16 (37.2)	12 (27.9)	30 (69.8)
	52 周 43	25 (58.1)*	20 (46.5)*	35 (81.4)*
对照组	24 周 43	11 (25.6)	8 (18.6)	18 (41.9)
	52 周 43	14 (32.6)	11 (25.6)	23 (53.5)

注：与对照组比较，* $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗后血清肝功能复常率的比较 见表 2。治疗 24 周时联合治疗组肝功能复常率高于对照组，但两组比较无显著性差异 ($P>0.05$)；治疗 52 周时联合治疗组肝功能复常率明显高于对照组，两组比较有显著性差异 ($P<0.05$)。

表 2 两组治疗后血清肝功能复常率的比较 例 (%)

组别	n	24 周	52 周
对照组	43	23 (53.5)	28 (65.1)
联合组	43	31 (72.1)	39 (90.7)*

注：与对照组比较，* $P<0.05$ 。

2.3 不良反应 两组中均未出现明显不良反应，监测肾功能均正常。

3 讨论

阿德福韦酯 (ADV) 为嘌呤类核苷类抗病毒药，口服后在体内迅速水解为阿德福韦，不经磷酸化即

可被机体吸收。其通过抑制 HBV-DNA 聚合酶的活性阻断病毒 HBV-DNA 的合成，对各种基因型的 HBV 感染均有较强的抑制病毒复制作用，具有临床疗效高、无明显毒副作用、耐药发生率低的优点。

胸腺肽 $\alpha 1$ 是胸腺激素中最具免疫活性的精华，可通过增强 Th1 (辅助 T 淋巴细胞) 的数量和功能，提高 B 细胞抗体分泌能力，有促进淋巴细胞成熟、增加 T 细胞功能、增加 NK 细胞介导的细胞毒作用^[2]。可有效清除体液中的游离 HBV，因而特异改善细胞免疫、体液免疫功能，有效杀灭病毒，促进肝功能恢复。

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的关键，目前各种抗 HBV 药物具有一定的近期疗效，但远期疗效差，复发率较高，国内学者多主张抗病毒药物与免疫调节剂联用可提高疗效^[3,4]。有学者将拉米夫定与胸腺肽 $\alpha 1$ 联合应用于伴有 HBV 活动性复制的原发性肝细胞癌术后的治疗，结果表明可抑制 HBV 的复制，延长肝癌病人的生存期^[5]。阿德福韦酯与拉米夫定相比，其具有长期使用后 HBV 发生变异较少，对 YMDD 变异株也有明显抑制作用^[6]等优点，故阿德福韦酯更适用于需长期或终生抗病毒治疗的慢性乙型肝炎或伴有 HBV 活动性复制的肝硬化或原发性肝细胞癌术后的治疗，而这些患者往往同时存在细胞免疫和体液免疫功能低下，提高免疫功能是重要的治疗手段之一。核苷类药物抗病毒是治疗慢性乙型肝炎的主要手段，联合使用免疫调节剂，可促进机体细胞免疫功能恢复，从而使乙型肝炎病毒能被有效地抑制，两者在理论上有一定的互补作用。本研究结果显示，联合治疗组治疗 52 周时 HBeAg / HBeAb 血清转换率、血清 HBeAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率及肝功能复常率均明显高于对照组，明显增强了抗病毒的疗效，且未见明显不良反应，值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 第 10 届全国肝病会议. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62
- [2] Sjogren MH. Thymalfasin: an immune system enhancer for the treatment of liver disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(12): S69-72
- [3] 斯崇文. 从 HBV 复制过程认识抗 HBV 药物的作用、效果和抗 HBV 的策略 [J]. 临床肝胆病杂志, 2000, 16(3): 131
- [4] 许海苗, 王惠芬. 核苷类药物慢性乙型肝炎的新进展 [J]. 传染病信息, 2006, 8(3): 113-115
- [5] Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Antiviral therapy using lamivudine and thymosin alpha 1 for hepatocellular carcinoma coexisting with chronic hepatitis B infection [J]. Hepatol Gastroenterol, 2006, 53(68): 249-252
- [6] Baker DE. Adefovir dipivoxil: focus on its use in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Rev Gastroenterol Disord, 2005, 5(2): 89-100

(收稿日期: 2010-06-07)