

• 短篇论著 •

胸腺素 $\alpha 1$ 治疗丙型肝炎肝硬化 29 例临床分析

章前标 范磊

【摘要】 目的 研究分析胸腺素 $\alpha 1$ 对丙型肝炎肝硬化患者的治疗作用。方法 将 57 例丙型肝炎肝硬化患者随机分为两组, 两组综合治疗方案基本相同的同时, 治疗组 29 例采用胸腺素 $\alpha 1$ 治疗 (1.6 mg 皮下注射, 每周 3 次 \times 24 周) 并获取相关临床资料 (肝功能、Child-Pugh 积分、肝纤维四项、HCV-RNA 定量), 进行对比分析并评价其疗效。结果 29 例丙型肝炎肝硬化患者采用胸腺素 $\alpha 1$ 治疗 24 周后肝功能 (Child-Pugh 积分)、肝纤维化指标 [透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、IV 型胶原 (IV-C)、III 型前胶原肽 (PIIIP)] 好转以及 HCV-RNA 阴转率均明显优于对照组 ($P < 0.05$ 或 < 0.01)。结论 胸腺素 $\alpha 1$ 治疗丙型肝炎肝硬化患者可取得较好的临床效果, 可能与其能有效抑制丙型肝炎病毒复制有关。

【关键词】 胸腺素; 肝炎, 丙型; 肝硬化; 疗效

众所周知, 慢性丙型肝炎 (CHC) 相对于慢性乙型肝炎 (CHB) 更易导致肝脏纤维化、肝硬化, 甚至肝细胞癌变, 而丙型肝炎病毒 (HCV) 也已被认为是原发性肝癌 (HCC) 的一个独立致病因素^[1], 清除或持续抑制体内的 HCV 是减轻肝损害、阻止或延缓病情进展的重要策略。近来, CHC 抗病毒治疗主要是皮下注射干扰素 + 口服利巴韦林^[2], 但我们临床上经常碰到首诊时就已经是丙型肝炎后肝硬化 (代偿期或失代偿期) 的患者, 这些患者或难以耐受干扰素 + 口服利巴韦林治疗的不良反应, 或疗效降低, 或属干扰素治疗的禁忌证, 因此对这类患者我们给予胸腺素 $\alpha 1$ (thymosin $\alpha 1$, T $\alpha 1$) 治疗并判断其疗效。

一、资料与方法

1. 一般资料: 共 57 例丙型肝炎肝硬化患者均是我科 2005 年 6 月至 2012 年 10 月期间收治的首诊患者, 入院前未到过其他任何医疗机构就诊, 诊断标准符合 2004 年 4 月份中华医学会肝病分会制订的丙型肝炎防治指南^[3] 并排除了其他病因导致的肝硬化 (如乙肝肝硬化、酒精性肝硬化等), 男 43 例, 女 14 例, 年龄 (48.6 \pm 12.1) 岁。全部病例随机分成 A、B 两组, 两组治疗前主要参数 (如肝功能、Child-Pugh 积分、肝纤维四项、HCV-RNA 定量等) 大致相仿, 具有可比性。A 组 (治疗组) 29 例, 年龄 (48.5 \pm 12.3) 岁, 男 23 例, 女 6 例; B 组 (对照组) 28 例, 年龄 (48.3 \pm 12.7) 岁, 男 20 例、女 8 例。57 例患者按 Child-Pugh 分级, 其中 A 级 14 例, B 级 36 例 (其中 5 例有少量腹水), C 级 7 例 (均有不同程度的腹水形成)。

2. 治疗方法: 两组病例保肝及抗肝纤维化软肝等综合治疗方案基本相同 (复方益肝灵、还原型谷胱甘肽以及大黄蛰虫丸等), 治疗组同时给予胸腺素 $\alpha 1$ (商品名迈普新) 1.6 mg 皮下注射, 每周 3 次 \times 24 周。

3. 观察指标: 治疗 24 周结束后及随访第 3 个月时分别检测两组病例肝功能 [总胆红素 (TBil)、谷丙转氨酶 (ALT)、白蛋白 (A)、凝血酶原时间 (PT)、Child-Pugh 积分]、肝纤

维四项 [透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、IV 型胶原 (IV-C)、III 型前胶原肽 (PIIIP)] 及 HCV-RNA 定量, 并监测肾功能、血常规以及及时了解不良反应发生的情况。

4. 统计学分析: 运用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

二、结果

1. 肝功能指标的变化: 治疗结束后治疗组反映肝脏基础储备功能的 A、PT 均有明显改善, 与对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$)。两组治疗后主要反映肝细胞炎症指标的 TBil、ALT 均有下降或复常, 但无明显差异 ($P > 0.05$)。两组治疗结束时 Child-Pugh 积分有显著差异, 特别是随访第 3 个月时 ($P < 0.01$)。见表 1。

2. 肝纤维化指标的变化: 治疗结束时两组肝纤维化指标对比无明显差异 ($P > 0.05$), 但随访第 3 月时治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. HCV-RNA 定量的变化及阴转率: 治疗结束后治疗组 HCV-RNA 定量有显著下降 ($P < 0.05$), 特别是随访第 3 个月时 ($P < 0.01$)。见表 1, 3。

4. 不良反应: 治疗组所有 29 例患者治疗前后肾功能、血常规三系计数均无明显变化, 患者未发生恶心、呕吐、腹痛、腹泻以及过敏等不良反应, 对治疗的依从性良好。

三、讨论

研究表明, 胸腺素 $\alpha 1$ 具有双相免疫调节作用, 它能够增加 T 细胞在抗原或致有丝分裂原激活后诱导干扰素 (IFN)、白介素 2 (IL-2) 和白介素 3 (IL-3) 等多种淋巴因子的分泌, 增加 T 细胞表面淋巴因子受体的水平; 还能影响自然杀伤细胞 (NK) 前体细胞的募集, 使其在暴露于淋巴因子后变得更有细胞毒性, 它是功效较强的免疫增强剂, 可以快速改善患者机体的免疫状态, 从而提高或诱导了机体的一个持续递增的 HCV 抑制或清除^[4]。本研究也证实了这一点, 胸腺素 $\alpha 1$ 能有效抑制 HCV 复制: 治疗结束时 HCV-RNA 定量平均下降 1.23 个 log/ml, 其

表1 两组治疗前后 HCV-RNA 定量及肝功能指标的变化比较 (x̄ ± s)

组别	观察指标	治疗前	治疗后	随访3个月
A组(n=29)	HCV-RNA(log/ml)	4.21±2.1	2.98±1.5 ^a	2.16±1.4 ^b
	TBil(μmol/L)	37.1±13.6	14.6±5.4	16.3±5.6
	ALT(U/L)	102.6±33.3	40.5±28.6	42.3±29.5
	A(g/L)	31.2±5.2	33.6±6.6 ^a	34.8±6.3
	PT(s)	17.2±4.3	15.6±3.9 ^a	14.8±3.8
	Child-Pugh 积分	8.1±0.5	7.0±0.4 ^a	6.2±0.5 ^b
B组(n=28)	HCV-RNA(log/ml)	4.18±2.2	3.97±1.7	3.58±1.6
	TBil(μmol/L)	36.9±13.1	16.5±7.6	17.8±7.9
	ALT(U/L)	101.7±35.2	44.3±25.1	45.7±30.1
	A(g/L)	31.3±4.9	31.8±5.5	32.0±5.6
	PT(s)	17.1±4.4	16.8±4.1	16.3±3.9
	Child-Pugh 积分	8.2±0.4	7.9±0.3	7.6±0.4

注: 与B组比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01

表2 两组治疗前后血清肝纤维四项的变化比较 (x̄ ± s)

组别	观察指标	治疗前	治疗后	随访3个月
A组(n=29)	透明质酸	658.2±90.6	498.1±92.3	308.4±88.6 ^a
	层黏蛋白	289.7±59.6	218.9±51.7	126.6±50.3 ^a
	IV型胶原	226.3±47.5	163.2±38.2	101.5±33.2 ^a
	III型前胶原肽	396.7±55.8	302.6±49.1	179.4±47.6 ^a
B组(n=28)	透明质酸	660.3±89.8	499.6±91.8	461.7±88.3
	层黏蛋白	290.2±60.1	226.3±53.7	206.2±50.4
	IV型胶原	225.4±46.9	167.9±35.1	160.5±332.6
	III型前胶原肽	394.3±56.1	298.3±48.2	288.9±47.4

注: 与B组比较, ^aP<0.05

表3 两组治疗后 HCV-RNA 的阴转率[例, (%)]

组别	例数	治疗12周	治疗24周	随访第3个月
A组	29	3(10.3)	8(27.6) ^a	12(41.4) ^b
B组	28	0(0.00)	1(3.57)	3(10.7)

注: 与B组比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01

中8例转阴(阴转率27.6%), 而对照组平均下降0.21个log/ml, 其中只有1例转阴(阴转率3.57%), 两组间对比具有显著差异(P<0.05); 随访第3个月时治疗组HCV-RNA定量平均下降2.05个log/ml, 其中12例转阴(阴转率41.4%), 而对照组平均下降0.60个log/ml, 其中只有3例转阴(阴转率10.7%), 两组间对比具有极显著差异(P<0.01)。

清除或持续抑制体内的HCV是减轻肝损害、阻止或延缓病情进展的重要手段, 而对于因诸多因素不能首选皮下注射干扰素+口服利巴韦林治疗的丙型肝炎肝硬化患者我们应用胸腺素α1(商品名迈普新)治疗取得了较好的疗效, 患者多项指标(如肝功能、Child-Pugh积分、肝纤维四项等)都有显著改善, 且未发现有明显不良反应及毒副作用。初步结果表明, 胸腺素α1是一个安全有效的治疗丙型肝炎的药物, 特别适用于那些不能应用皮下注射干扰素+口服利巴韦林治疗的患者, 包括因其

他基础疾病限制干扰素治疗的非丙型肝炎肝硬化患者, 为这部分患者清除或持续抑制体内的HCV以减轻肝损害、阻止或延缓病情进展提供了新的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] 聂青和. 丙型肝炎病毒慢性感染与肝癌相关性研究. 世界华人消化杂志, 2004, 12: 2395-2400.
- [2] 李梦东, 聂青和. 进一步加强慢性丙型肝炎的临床实用性研究. 世界华人消化杂志, 2004, 12: 2365-2368.
- [3] 中华医学会肝病分会. 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝病杂志, 2004, 12: 194-198.
- [4] 聂青和, 张久聪, 闫英琪. 胸腺素α1治疗慢性丙型肝炎的临床荟萃分析. 实用肝脏病杂志, 2005, 8: 346-351.

(收稿日期: 2013-09-06)

(本文编辑: 马超)