DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.22.036
第25卷第22期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 22
2050 2003年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)22-2050-03

胸腺五肽治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的疗效评价

张绪清,王宇明,毛 青,向德栋,马巧玉 (第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

提 要:目的 评价胸腺五肽治疗慢性重型乙型肝炎的临床疗效。方法 将70例慢性重型乙型肝炎患者按入院先后分为2组,其中一组35例患者仅用常规内科支持治疗,另一组35例患者在常规内科支持治疗基础上加用胸腺五肽,比较两组患者治疗后肝功能状况与外周血$CD4^+/CD8^+$比值及其存活率。结果 在重型肝炎早中期患者,胸腺五肽治疗组的存活率(66.7%)显著高于对照组(33.3%),$P<0.05$;胸腺五肽治疗2周后,40.0%患者的肝功能开始好转,对照组肝功能开始好转者只有10.0%,两者间相差显著($P<0.05$);与治疗前相比,胸腺五肽治疗组重型肝炎患者在治疗2周与4周后的外周血$CD4^+/CD8^+$比值均增高非常显著($P<0.01$),且均显著高于对照组患者($P<0.01$);治疗2周时重型肝炎患者外周血$CD4^+/CD8^+$比值越大,其最终存活率也越高。结论 胸腺五肽治疗可能有助于改善慢性重型乙型肝炎早中期患者的预后。

关键词:胸腺五肽;重型乙型肝炎
中图法分类号:R512.620.53;R977.1 文献标识码:A

Evaluation of the therapeutic effect of thymopentin in the treatment of chronic severe viral hepatitis B

ZHANG Xu-qing, WANG Yu-ming, MAO Qing, XIANG De-dong, MA Qiao-yu (Research Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of thymopentin in the treatment of chronic severe viral hepatitis B (CSHB). Methods A total of 70 patients with CSHB were divided into two groups. Patients in the control group ($n=35$) received only routine medicine support therapies. Patients in treatment group ($n=35$) received thymopentin treatment on the basis of routine medicine support therapies. The differences in the survival rate, liver function and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ cells of patients with CSHB in the control group and the thymopentin group were compared. Results The survival rate of patients with CSHB at the early and middle stages in thymopentin group (66.7%) was significantly higher than that in the control group (33.3%) ($P<0.05$). The percentage of patients whose liver functions began to improve was significantly higher in the thymopentin group (40.0%) than that in the control group (10.0%) after 2 weeks of treatment ($P<0.05$). The ratio of $CD4^+/CD8^+$ cells in thymopentin group after 2 and 4 weeks of thymopentin treatment was significantly higher than that before treatment ($P<0.01$) and that in the control group at the same time points ($P<0.01$). The final survival rate was dependent on the ratio of $CD4^+/CD8^+$ cells after 2 weeks of treatment. Conclusion Thymopentin treatment may be beneficial to improving the prognosis of the patients with CSHB at the early stage and middle stages.

Key words: thymopentin; severe viral hepatitis B

近年来,国内部分学者将胸腺素α1用于重型肝炎的治疗,并取得较好疗效[1]。胸腺五肽(Thymopentin)与胸腺素α1都是胸腺分泌的激素,也具有双向免疫调节功能,因而推测其也可用于重型肝炎的治疗。最近,我们在综合对症支持治疗基础上加用胸腺五肽治疗了35例慢性重型乙型肝炎患者,同时选择同期住院病情相近似的35例慢性重型乙型肝炎患者单用综合对症支持治疗作对照,结果显示胸腺五肽治疗对改善重型肝炎患者预后具有一定帮助,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 病例

70例慢性重型乙型病毒性肝炎患者均为我科2000年9月至2001年11月的住院病人,男57例、女13例,平均年龄38.4岁(23~69岁),其中重型肝炎早期17例、中期43例、晚期10例,诊断均符合2000年全国病毒性肝炎防治方案制订的标准[2]。

1.2 病例入选及排除标准

1.2.1 入选标准 ①乙型肝炎病史≥6个月或具有慢性肝病体征;②具有明显的乏力、食欲减退等肝炎相关症状;③血清总胆红素(TB)≥171.1 μmol/L;④凝血酶原活动度(PTa)≤

作者简介:张绪清(1965-),男,湖北省郑州市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事病毒性肝炎发病机制与临床方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68754280

收稿日期:2002-12-02;修回日期:2003-03-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

40.0%; ⑤年龄 18～70 岁; ⑥同意住院治疗至少 6 周者。

1.2.2　排除标准　　符合上述入选标准, 但具备下述之一者也不能入选: ①合并有其它肝炎病毒感染者; ②合并肝肾综合征者; ③合并脑水肿、脑疝者; ④PTa≤15.0%者; ⑤血清 TB≥850.0 μmol/L 者。

1.3　治疗方法

将重型肝炎早期 17 例、中期 43 例、晚期 10 例患者分别按其入院先后分为 2 组。对照组采用综合支持治疗, 如输注血浆、肝细胞生长因子、还原型谷胱甘肽、思美泰等, 并积极防治各种并发症; 治疗组在上述综合支持治疗基础上加用胸腺五肽(海南中和药业有限公司生产)、1 mg 肌肉注射治疗 6 周(前 2 周每日 1 次, 后 4 周隔日 1 次)。

1.4　实验室检查

1.4.1　血清抗-HAV IgM、抗-HCV、HDAg、抗-HD、抗-HD IgM、抗-HEV IgM 及乙型肝炎病毒标志(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HBc IgM)均用 ELISA 法检测; 血清 HBV DNA、HCV RNA 用 PCR 法检测。

1.4.2　外周血 T 细胞亚群的检测　　所有病人于治疗前、治疗 2 周及 6 周各检测 1 次外周血 T 细胞亚群。外周血 T 细胞亚群(CD3、CD4、CD8 细胞)用 ELISA 法检测。

1.4.3　肝功能及凝血酶原时间分别用日立 7020 全自动生化分析仪和 Sysmex-CA-500 全自动血凝仪检测。

1.5　预后判断标准

如病人临床症状明显减轻、血清 TB 低于 85.5 μmol/L 或较治疗前下降 50%以上且 PTa 大于 40%, 则称为好转存活; 如经治疗后病人临床症状无明显减轻、血清 TB 下降幅度低于 30%或升高、且 PTa 仍小于 40%, 则称为无效或恶化。死亡及因治疗无效或恶化而自动出院的患者均视为死亡病例。

1.6　统计学处理

数据以百分率(%)和 $\bar{x}\pm s$ 表示, 分别采用 χ^2 检验与 t 检验。

2　结果

2.1　治疗前两组病人的肝功能, 见表 1

表 1　治疗前慢性重型肝炎患者的肝功能($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Liver function test of patients with chronic severe hepatitis before treatment($\bar{x}\pm s$)

Group	n	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	TB (μmol/L)	Serum albumin (g/L)	PTa (%)
Thymopentin	35	464±115	479±136	528.4±245.1	33.9±5.1	27.1±11.3
Control	35	473±144	495±129	509.0±245.1	34.4±5.8	28.7±10.5
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2　胸腺五肽治疗对重型肝炎患者预后的影响

70 例患者经治疗后好转存活 30 例, 存活率为 42.9%; 住院期间死亡 23 例, 其中 10 例重型肝炎晚期患者均于治疗开始后 1 周内死亡, 治疗第 2 周死亡 3 例(胸腺五肽组 1 例、对照组 2 例), 第 3 周对照组死亡 3 例, 第 4 周胸腺五肽组和对照组各死亡 2 例; 第 5 周死亡 3 例(胸腺五肽组 1 例、对照组 2 例); 治疗 6 周后因治疗无效或病情恶化而自动出院者 17 例, 经随访证实 17 例自动出院患者均于出院后 2 周内死亡, 总病死率为 57.1%。胸腺五肽治疗组重型肝炎患者的存活率为 57.1%(20/35), 显著高于对照组重型肝炎患者的存活率(28.6%, 10/35), ($P<0.05$, $\chi^2=4.475$)。分类统计显示, 在重型肝炎早中期患者, 胸腺五肽治疗组的存活率(66.7%, 20/30)显著高于对照组(33.3%, 10/30), ($P<0.05$, $\chi^2=5.4$)。

2.3　胸腺五肽治疗对重型肝炎早中期患者肝功能的影响

治疗 2 周后, 胸腺五肽治疗组中肝功能开始改善(血清 TB 下降幅度大于 30%, PT 缩短 3 s 以上或 PTa> 40%)者 12 例(40.0%), 对照组中肝功能开始改善者只有 3 例(10.0%), 两者间相差显著, ($P<0.05$, $\chi^2=5.689$); 治疗 4 周后, 23 例重型肝炎患者肝功能明显好转(血清 TB 较治疗前下降 50%以上或低于 85.5 μmol/L、PTa> 40%), 其中胸腺五肽治疗组 16 例(53.3%)显著多于对照组(7 例, 23.3%), ($P<0.05$, $\chi^2=4.512$); 治疗结束时, 30 例病人肝功能明显好转或恢复正常, 其中胸腺五肽治疗组 20 例(66.7%), 对照组 10 例(33.3%), 两者间相差显著, ($P<0.05$, $\chi^2=5.4$)。治疗结束后仍存活(含因治疗无效或病情恶化而自动出院的患者)的重型肝炎患者治疗前后血清 TB 和 PTa 变化情况见表 2。

表 2　重型肝炎患者治疗前后的肝功能($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Liver function test of patients with chronic severe hepatitis before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Group	n	TB (μmol/L)		PTa (%)	
		Pretreatment	Posttreatment	Pretreatment	Posttreatment
Thymopentin	26	497.9±192.5	217.3±326.6#	33.8±8.1	52.6±23.5#
Control	21	482.2±214.4	384.6±336.1	32.6±8.0	39.5±23.9

#: $P<0.01$ *vs* control group

2.4　胸腺五肽治疗对重型肝炎早中期患者外周血 T 细胞亚群的影响

治疗前两组重型肝炎患者之间外周血 CD3、CD4、CD8 阳性细胞百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值均相差不显著($P>0.05$); 治疗 2 周与 4 周后, 胸腺五肽治疗组重型肝炎患者外周血 CD3、CD4 阳性细胞百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值, 与其治疗前相比相差非常显著($P<0.01$), 且均显著高于对照组患者($P<0.01$), 见表 3。

表 3　重型肝炎患者外周血 T 细胞亚群($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Peripheral blood T lymphocyte subsets of in patients with severe hepatitis($\bar{x}\pm s$)

Group	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	$CD4^+/CD8^+$
Thymopentin				
Pretreatment (30 cases)	34.6±7.2	18.4±8.1	25.2±8.6	0.73±0.46
2 week (29 cases)	56.1±8.9#	37.2±8.7#	24.8±9.3	1.51±0.52#
4 week (26 cases)	67.4±9.4#	41.6±9.1#	25.7±7.9	1.62±0.56#
Control				
Pretreatment (30 cases)	33.9±6.9	19.1±7.8	25.8±8.0	0.74±0.43
2 week (28 cases)	35.8±7.1	20.4±9.0	26.1±7.7	0.78±0.41
4 week (21 cases)	34.3±6.5	20.2±8.7	25.9±8.8	0.79±0.39

#: $P<0.01$ *vs* pretreatment and control group

2.5　重型肝炎患者外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比值与其预后的关系

治疗 2 周后, 重型肝炎患者随着外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比值的上升, 其最终存活的机会也增大, 其中大于 1.5 者的存活率显著高于小于 1.0 的重肝患者($P<0.01$, $\chi^2=7.251$), 见表 4。35 例重型肝炎患者在胸腺五肽治疗期间无任何不良反应发生。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表4 重型肝炎患者外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比值与预后

Tab 4 Prognosis and ratio of $CD4^+/CD8^+$ in patients with CSHB

$CD4^+/CD8^+$	n	Survival rate(%)		Total
		Thymopentin	Control	
＜1.0	29	44.4(4/9)	30.0(6/20)	34.5(10/29)
1.0~1.5	12	71.4(5/7)	40.0(2/5)	58.3(7/12)
＞1.5	16	84.6(11/13)	66.7(2/3)	81.3(13/16)
Total	57	69.0(20/29)	35.7(10/28)	52.6(30/57)

3 讨论

免疫调节治疗作为重型肝炎多环节综合治疗中的一环日益受到国内外学者的重视[3]，近年国内学者应用胸腺素 α1（日达仙）治疗重型乙型肝炎取得较好疗效，临床研究表明早期应用胸腺素 α1 能提高重型肝炎早中期患者的存活率[1]。

胸腺五肽是根据胸腺生成素Ⅱ免疫活性中心的氨基酸序列而人工合成的多肽，具有与胸腺生成素Ⅱ相同的全部生理功能。胸腺生成素Ⅱ与胸腺素 α1 同为胸腺分泌的激素，均具有双向调节免疫系统的功能[4]。目前的研究表明胸腺五肽能诱导和促进 T 细胞的分化、增殖和成熟，调节 T 细胞亚群的比例，使 $CD4^+/CD8^+$ 趋于正常[4,5]。近年国内外学者将胸腺五肽广泛用于肿瘤、自身免疫性疾病、慢性乙型肝炎及艾滋病等多种疾病的免疫调节治疗，并取得较好疗效[6~9]。

本研究显示：胸腺五肽治疗组重型肝炎早中期患者的存活率达到 66.7%，显著高于对照组（33.3%）；胸腺五肽治疗组 9 例重型肝炎早期患者全部存活，而对照组 8 例重型肝炎早期患者中有 3 例因肝衰竭继续加重而死亡；胸腺五肽治疗组 5 例重型肝炎晚期患者和对照组 5 例重型肝炎晚期患者均于治疗开始后 1 周内死亡。该结果表明胸腺五肽治疗能有效提高重型肝炎早中期患者的存活率，而对重型肝炎晚期患者无明显疗效，提示早期应用胸腺五肽治疗有可能阻止重型肝炎患者病情继续加重，改善重型肝炎患者的预后。

本研究还显示：胸腺五肽治疗 2 周后、40.0%患者的肝功能开始好转，治疗 4 周和 6 周后分别有 53.3%和 66.7%的患者肝功能明显好转，均显著高于对照组；在治疗 6 周后仍存活的重型肝炎患者中，胸腺五肽治疗组患者的血清总胆红素显著低于对照组，而其凝血酶原活动度则显著高于对照组。该结果表明胸腺五肽治疗有利于重型肝炎患者肝功能的早日恢复，尤其是对促进黄疸消退和改善凝血功能具有帮助。胸腺五肽治疗有利于重型肝炎患者肝功能恢复的机制尚不清楚，可能与其通过免疫调节作用阻止肝组织炎症坏死进一步发展有关。

乙型病毒性肝炎的发生发展与机体免疫功能的失调关系密切[10]，慢性重型乙型肝炎的发病机制相当复杂，至今尚未阐明，目前比较多的看法是两次损伤学说，即细胞免疫反应、主要是 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞介导的细胞毒作用引起原发性肝损伤，在此基础上由内毒素以及肿瘤坏死因子（TNF）等各种炎症因子引起继发性肝损伤。而后者在慢性重型乙型肝炎的发病中可能起重要作用。目前许多学者认为慢性重型肝炎患者外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比值失调与其发病机制相关，胸腺素 α1 治疗重型肝炎取得较好疗效与其能有效调节 T 细胞亚群的比例、使 $CD4^+/CD8^+$ 趋于正常有关[1]。我们的资料也显示慢性重型乙型肝炎患者外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显异常，其中 CD4 阳性细胞减少尤其明显，提示慢性重型乙型肝炎患者存在细胞免疫功能低下或失调。多数重型肝炎早中期患者应用胸腺五肽治疗后其外周血 CD3、CD4 阳性细胞数明显增加，$CD4^+/CD8^+$ 比值趋于正常。本组资料还显示，重型肝炎患者在治疗 2 周后随着外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比值的上升，其最终存活的机会也增大，其中大于 1.5 者的存活率显著高于小于 1.0 的患者，提示胸腺五肽也可能是通过调节 T 细胞亚群的比例、使 $CD4^+/CD8^+$ 趋于正常而纠正慢性重型乙型肝炎患者异常的免疫功能，从而阻止肝组织炎症坏死进一步加重、改善其预后。至于胸腺五肽治疗能否抑制内毒素以及 TNF 等炎症因子的产生还待进一步研究。

参考文献：

[1] 黄自存，杨 建，周建良，等. 日达仙治疗重型肝炎的免疫调节研究[J]. 中西医结合肝病杂志，1999，9(4)：10－11.

[2] 中华医学会传染病分会. 全国病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志，2000，8(6)：321－323.

[3] 何念海，马巧玉，顾长海. 重组干扰素 α-2b 治疗慢性乙型肝炎的疗效影响因素及预后研究[J]. 第三军医大学学报，2000，22(4)：379－382.

[4] 蒋定文，李梦芳. 胸腺五肽研究进展[J]. 国外医学 预防、诊断、治疗用生物制品分册，1999，22(2)：69－72.

[5] Cartei G，Sava G，Salerno G，*et al*. Synthetic thymic fraction 5：effects of high dose administration on circulating lymphocytes in patients[J]. CANC Bio R 1996，11(2)：105－111.

[6] Cascinelli N，Belli F，Mascheroni L，*et al*. Evaluation of clinical efficacy and tolerability of intravenous high dose thymopentin in advanced melanoma patients[J]. Melanoma Res，1998，8(1)：83－89.

[7] Conant M A，Calabrese L H，Thompson S E，*et al*. Maintenance of $CD4^+$ cells by thymopentin in asymptomatic HIV-infected subjects：results of a double-blind，placebo-controlled study[J]. AIDS，1992，6(11)：1335－1339.

[8] Aiello A，Cristofaro M，Carrozza F，*et al*. Immunologic and cytologic aspects of Hashimoto's thyroiditis during therapy with thymopentin[J]. Clin Ter，1990，133(4)：227－231.

[9] 詹 丽，张如敏，马 欣. 胸腺五肽与 α-干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效比较[J]. 传染病信息，2001，14(1)：42.

[10] 李 玲，顾长海，王宇明，等. 乙型肝炎患者血清和 PBMC 培养上清 IL-2 与 IL-10 的检测及意义[J]. 第三军医大学学报，2001，23(11)：1324－1326.

（编辑 薛国文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net