

· 论 著 ·

替比夫定联合胸腺素- α 1 与单用替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的比较研究

谢 芳¹, 汪茂荣¹, 张 馨¹, 杨志国¹, 耿家宝¹, 储旭东², 浦永兰³, 李 明⁴

[摘要] 目的 探讨替比夫定联合胸腺素- α 1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及安全性。方法 106 例 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者随机分为替比夫定联合胸腺素- α 1 治疗组(联合用药组)52 例和单用替比夫定治疗组(单用药组)54 例,观察两组治疗 24 周、48 周时 ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 血清学转换率及不良反应。结果 治疗 24 周时,联合用药组和单用药组 HBV-DNA 转阴率分别为 75.0% (39/52)、77.8% (42/54),差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组 HBeAg 转阴率为 26.9% (14/52),HBeAg 血清学转换率为 25.0% (13/52)与单用药组的 18.5% (10/54)、16.7% (9/54)相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 48 周时,两组 HBV-DNA 转阴率比较差异无统计学意义[88.5% (46/52)、79.6% (43/54), $P>0.05$];联合用药组的 HBeAg 转阴率为 38.5% (20/52),HBeAg 血清学转换率为 36.5% (19/52),与单用药组的 20.4% (11/54)和 18.5% (10/54)相比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中,两组均未发生严重不良反应。**结论** 替比夫定联合胸腺素- α 1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效优于单用替比夫定,是安全有效的治疗方法。

[关键词] 替比夫定;胸腺素- α 1;联合治疗;HBeAg 阳性慢性乙型肝炎;HBeAg 血清学转换

[中图分类号] R512.62 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.04.002

Telbivudine (LDT) compared with LDT plus thymosin- α 1 for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B

XIE Fang¹, WANG Mao-rong¹, ZHANG Xin¹, YANG Zhi-guo¹, GENG Jia-bao¹, CHU Xu-dong², PU Yong-lan³, LI Ming⁴. 1. Institute for Hepatology, 81 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Infectious Disease, Dongtai People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224000, China; 3. Department of Infectious Disease, Taicang First People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215400, China; 4. Department of Infectious Disease, Suzhou No. 5 Hospital, Suzhou, Jiangsu 215007, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safty of LDT plus thymosin- α 1 combination therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B(CHB)patients. **Methods** One hundred and six patients with chronic hepatitis B were randomly divided into LDT plus thymosin- α 1 group 52 cases(combination therapy group)and LDT group 54 cases(monotherapy group). The rate of ALT normalization, HBV DNA undetectable, HBeAg loss, HBeAg seroconversion and drug related adverse events were observed at week 24 and 48. **Results** At week 24, the rate of HBV DNA undetectable was 75.0% (39/52) in the combination therapy group versus 77.8% (42/54) in the monotherapy group($P>0.05$); 26.9% (14/52) of patients got HBeAg lost, 25.0% (13/52) of patients got HBeAg seroconverted in combination therapy group. When compared with that of 18.5% (10/54), 16.7% (9/54) in monotherapy group, respectively($P>0.05$). At week 48, the rate of HBV DNA undetectable was 88.5% (46/52) and 79.6% (43/54), respectively in the combination therapy group and monotherapy group($P>0.05$). 38.5% (20/52) of patients got HBeAg lost, 36.5% (19/52) of patients got HBeAg seroconverted in combination therapy group. When compared with that of 20.4% (11/54), 18.5% (10/54) in monotherapy group, respectively($P<0.05$). No reverse adverse reaction was happened in both groups. **Conclusion** The combination of telbivudine plus Thymosin- α 1 provided significant efficacy and higher safety than telbivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B(CHB)patients, which is a better combination therapy.

[Key words] telbivudine; thymosin- α 1; combination therapy; HBeAg-positive chronic hepatitis B; HBeAg seroconversion

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是由乙型肝炎病

毒(HBV)引起的严重危害人类健康的疾病。目前公认抗病毒治疗是阻止肝硬化及肝癌发生的有效途径。替比夫定(telbivudine, LDT)是治疗 HBV 感染的核苷(酸)类似物,属于左旋核苷类,其治疗具有较高的 HBeAg 转换率^[1-3]。胸腺素- α 1 是由胸腺素分离纯化出的一种小分子生物活性多肽,可以改善乙型肝炎患者紊乱的免疫功能,明显提高 CHB 患者的细胞免疫功能。目前认为,病毒的彻底清除有赖

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2012ZX10002003-005)

作者单位:1. 210002 江苏南京,解放军 81 医院全军肝病中心;2. 224000 江苏盐城,东台市人民医院传染科;3. 215400 江苏苏州,太仓市第一人民医院传染科;4. 215007 江苏苏州,苏州市第五人民医院传染科

通讯作者:汪茂荣, E-mail:maorongwang@126.com

于机体的免疫功能。抗病毒药物与免疫调节剂的联合应用可打破机体的免疫耐受,提高疗效。本研究就 LDT 联合胸腺素- $\alpha 1$ 治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的疗效和安全性进行探讨,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 试验设计采用多中心、随机、开放、对照的方法,同时在解放军 81 医院、苏州市第五人民医院、太仓市第一人民医院、东台市人民医院进行研究,方案经医院伦理委员会批准,研究对象选择 2010 年 12 月-2012 年 4 月 4 个中心收治的 106 例接受 LDT 单药及联合胸腺素- $\alpha 1$ 治疗的 HBeAg 阳性 CHB 患者,受试者均于试验前签署知情同意书。所有患者均接受至少 48 周抗病毒治疗。

1.2 诊断标准 受试者年龄为 18~65 岁,符合 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[4] 中慢性乙型肝炎诊断标准:HBsAg 和 HBeAg 阳性 ≥ 6 个月;HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ copies/mL;ALT 在正常值上限的 2~10 倍之间;从未接受抗乙肝病毒药物及免疫调节剂治疗。排除标准:妊娠及哺乳期妇女;抗-HCV、抗-HDV、抗-HEV 或抗-HIV 阳性;合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、未控制的糖尿病、甲状腺疾病,既往有精神病史或存在其他系统严重疾病、用药禁忌等情况。

1.3 治疗分组和治疗方法 经过研究者判断,符合入组标准的受试者,按 1:1 比例随机分配入单用药组和联合用药组。获得受试者序号后方可接受相应研究药物及检查。LDT 联合胸腺素- $\alpha 1$ 治疗组第 0 周~第 24 周口服 LDT+皮下注射胸腺素- $\alpha 1$,第 24 周~第 48 周口服 LDT;单用 LDT 治疗组第 0 周~第 48 周口服 LDT。分别于治疗 24 周、48 周评估疗效及安全性。

1.4 药品及实验室检查 本研究药物替比夫定(LDT)由北京诺华制药有限公司生产,600 mg/片,密封,15~25℃干燥处保存;注射用胸腺素- $\alpha 1$ 由成都地奥九泓制药厂生产,1.6 mg,2~8℃避光保存。本研究所用的研究药物胸腺素- $\alpha 1$ 在每周访视时在医院皮下注射,每次 1.6 mg,每周 2 次,使用 24 周;在治疗期间,LDT 600 mg/d,口服,服用 48 周。HBV DNA 用 ABI-7000 荧光定量 PCR 仪检测,检测下限为 5×10^2 copies/mL;HBV 血清学标志物用 Abbott-I 2000 全自动免疫发光仪检测,标准如下:HBsAg < 0.05 IU/mL、抗-HBs1-10 IU/L、HBeAg $< 1.0S/CO$ 、抗-HBe $> 1.0S/CO$ 、抗-HBc $> 1.0S/CO$ 均提示结果为阴性。肝肾功能用全自动生化分析仪检测。

1.5 疗效判定指标及标准 于治疗第 24、48 周时评估,主要评价指标:HBeAg 血清学转换率(HBeAg 转阴且 HBeAb 转阳)。次要评价指标:血清 HBeAg 转阴率;HBeAg 血清滴度,计算其与基线相比下降 200 临界值指数(COI)所占的比率;血清 HBV DNA 转阴率;血清 HBV DNA 下降对数值;ALT 复常率;药物相关的不良事件。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料(HBV DNA 取对数)以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,两两比较采用四格表法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与基线特征 本研究共纳入患者 106 例,其中男 71 例,女 35 例,年龄 18~65(34 ± 8)岁,两组患者代表性良好,年龄分布、性别比例、ALT 水平、HBV DNA 水平及 HBeAg 滴度等方面在基线水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 病毒学应答 治疗 24 周时,HBV-DNA < 500 copies/mL 在联合用药组为 75.0% (39/52),单用药组为 77.8% (42/54),差异无统计学意义($P > 0.05$);联合用药组 HBV DNA 下降对数平均值高于单用药组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。治疗 48 周时,HBV-DNA 转阴率在联合用药组为 88.5% (46/52),单用药组为 79.6% (43/54),差异无统计学意义($P > 0.05$);联合用药组 HBV DNA 下降对数平均值高于单用药组,差异有统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 血清学应答 治疗 24 周时,HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清学转换率在联合用药组分别为 26.9% (14/52)、25.0% (13/52),而单用药组分别为 18.5% (10/54)、16.7% (9/54),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。HBeAg 滴度较基线下降 200 COI 的比率在联合用药组和单用药组分别为 50.0% (26/52)、37.0% (20/54),差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。治疗 48 周时,HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清学转换率在联合用药组分别为 38.5% (20/52)、36.5% (19/52),与单用药组的 20.4% (11/54)、18.5% (10/54) 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 HBeAg 滴度较基线下降 200 COI 的比率两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),联合用药组 53.8% (28/52)、单用药组 33.3% (18/54)。见图 2。联合用药组治疗 48 周时有 1 例出现 HBsAg 转阴,因例数过少,未计入统计。

表 1 HBeAg 阳性 CHB 患者治疗前基线特征

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄(岁)	ALT (U/L)	HBV DNA (lg copies/mL)	HBeAg (COI)
LDT + 胸腺素-α1 组	52	39/13	32 ± 9	198 ± 37	6.84 ± 0.76	604 ± 299
LDT 组	54	32/22	35 ± 10	182 ± 19	6.87 ± 1.02	552 ± 263

表 2 两组治疗 CHB 患者 24 周其他指标应答比较

组别	<i>n</i>	HBV DNA 转阴率(%)	HBV DNA 下降对数值	ALT 复常率(%)
LDT + 胸腺素-α1 组	52	75.0(39/52)	5.72 ± 1.90	78.9(41/52)
LDT 组	54	77.8(42/54)	5.14 ± 2.72	77.8(42/54)

表 3 两组治疗 CHB 患者 48 周其他指标应答比较

组别	<i>n</i>	HBV DNA 转阴率(%)	HBV DNA 下降对数值	ALT 复常率(%)
LDT + 胸腺素-α1 组	52	88.5(46/52)	6.90 ± 0.73	80.8(42/52)
LDT 组	54	79.6(43/54)	6.78 ± 0.95	77.8(42/54)

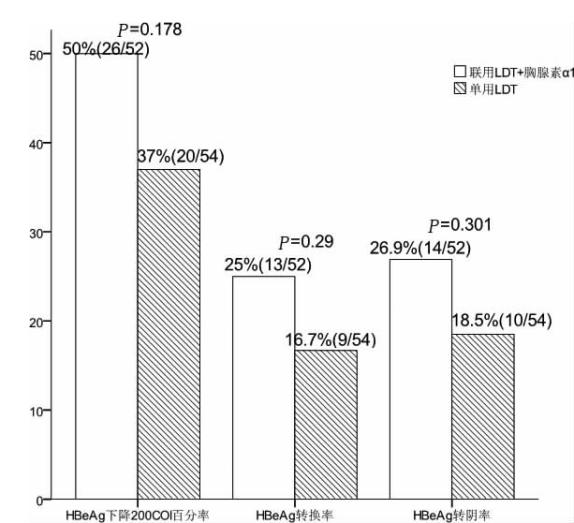


图 1 两组治疗 CHB 患者 24 周 HBeAg 应答比较

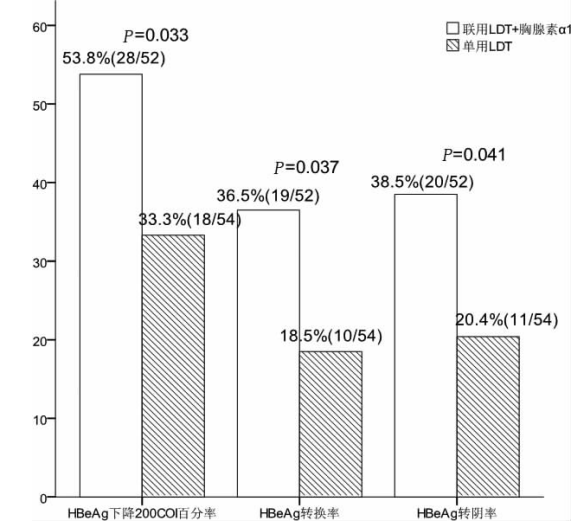


图 2 两组治疗 CHB 患者 48 周 HBeAg 应答比较

2.4 生物化学应答 治疗 24 周和 48 周时,联合用药组 ALT 复常率均高于单用药组,但差异无统计学

意义($P>0.05$)。

2.5 耐药及安全性评价 联合用药组在治疗 48 周时出现 2 例耐药(耐药率 3.8%),单用药组在治疗 48 周时出现 3 例耐药(耐药率 5.6%),两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 48 周内,单用药组有 4 例出现一过性的 ALT 升高,而联合用药组有 2 例出现一过性 ALT 升高,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此 6 例均无其他伴随的不良反应,随着疗程的进展,肝功能都恢复正常。治疗 48 周时,联合用药组出现 2 例 ALT 升高,单用药组出现 3 例 ALT 升高,均加用甘草类保肝降酶药后恢复正常。联合用药组和单用药组均有 2 例出现无症状的血清肌酸肌酶升高,未经特殊处理恢复正常,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

HBV 感染呈世界性流行,但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人曾感染过 HBV,其中约 4 亿人为 HBV 慢性感染者^[5-7],每年约新增 5 千万病例^[8],其中 5%~10% 感染者为成人,高达 90% 的婴幼儿感染成为慢性病例,每年约有 75 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[9-10]。2006 年全国乙型肝炎流行病学调查结果表明,我国 1~59 岁人群 HBsAg 携带率为 7.18%,5 岁以下儿童的 HBsAg 携带率仅为 0.96%^[11-12]。据此推算,我国现在的慢性 HBV 感染者约 9300 万人,其中 CHB 患者约 2000 万例^[13]。CHB 的治疗方法主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化和对症治疗,其中抗病

毒治疗是关键。国内外公认有效的抗病毒治疗药物主要包括干扰素类、核苷(酸)类似物和免疫调节剂(胸腺素 $\alpha 1$ 等)。对于 HBeAg 阳性 CHB 患者治疗满意的终点是:HBeAg 血清转换合并血清 ALT 正常和血清 HBV DNA 达到检测不出。停药的原则是:HBeAg 阳性患者每间隔 6 个月 2 次监测发现 HBeAg 血清学转换同时 HBV DNA 达到检测不出。HBV DNA 持续抑制及 HBeAg 的血清学高转换率是治疗的目标。

LDT 为 L-核苷类似物,在全球进行的Ⅲ期临床试验(GLOBE 研究^[1])中的研究数据表明,LDT 治疗 HBeAg 阳性 CHB,治疗基线 ALT 水平 ≥ 2 ULN 且 HBV DNA 水平 $\leq 10^7$ copies/mL 的患者,治疗 52 周时 HBV DNA 转阴率为 60%,ALT 复常率为 77.2%,HBeAg 血清转换率为 22.5%。胸腺素- $\alpha 1$ 可以通过刺激外周血液淋巴细胞丝裂原来促进机体内 T 细胞增强、活化、细胞因子的分泌^[14],提高 B 细胞抗体分泌能力,促进内源性干扰素 α 、干扰素 γ 的释放,增加 NK 细胞介导的细胞毒作用,提高机体整体免疫力,增强抗感染能力。一项随机对照研究分别用干扰素单药和干扰素联合胸腺素- $\alpha 1$ 治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者 24 周,治疗结束 1 年后两组患者 HBeAg 的转阴率分别为 28% 和 45.8%^[15]。胸腺素- $\alpha 1$ 单药治疗 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者 24 周,6 个月后出现完全应答(ALT 复常和 HBV DNA 低于检测下限)的几率为 42.3%^[16]。对近 10 年来国内外 7 项相关研究进行荟萃分析表明,干扰素联合胸腺素的治疗效果显著优于干扰素单药,治疗结束后 HBV DNA 的转阴率、ALT 的复常率、HBeAg 转阴率、HBsAg 转阴率分别为 54.9% 和 36.3% ($P < 0.01$)、74.5% 和 60.9% ($P < 0.01$)、56.9% 和 36.7% ($P < 0.01$)、9.8% 和 3.7% ($P < 0.05$)^[17]。对于不能耐受或不愿接受干扰素或核苷(酸)类似物治疗的 CHB 患者,可用胸腺素- $\alpha 1$ 1.6 mg,皮下注射,每周 2 次,疗程 6 个月^[18-19]。

本研究结果显示,治疗 24 周后联合用药组 HBeAg 转阴率、HBeAg 血清学转换率、HBeAg 滴度较基线下降 200 COI 的比率均高于单用药组,但因治疗时间短,尚未体现出统计学差异($P > 0.05$)。随着治疗时间的延长,治疗 48 周时,HBeAg 滴度较基线下降 200 COI 的比率显著高于单用药组($P < 0.05$),联合用药组 HBeAg 转阴率、HBeAg 血清学转换率明显高于单用药组(P 均 < 0.05)。可能的机制为在治疗前 24 周联合使用胸腺素 $\alpha 1$ 和 LDT 的抗

病毒作用和免疫调节作用激发了机体的免疫功能,促进 HBeAg 转阴及 HBeAb 的形成,随着治疗时间的延长,治疗 48 周时疗效明显。HBeAg 阳性的 CHB 患者体内,HBeAg 血清学转换过程是免疫清除病毒的过程和疾病缓解的过程,也是核苷类似物抗病毒治疗停药的一个重要标准之一,对于降低肝硬化和肝细胞癌的发生也起着至关重要的作用。本研究中所有的 CHB 患者治疗后 HBV-DNA 载量水平均明显下降,HBV-DNA 转阴率高,两组比较差异无统计学意义。长期使用核苷类似物治疗可产生耐药性变异,随着治疗时间的延长,两组耐药患者均有所增加,耐药率与其他文献报道相当。在治疗 48 周时出现的 ALT 升高为发生 HBV 耐药所致,两组的耐药变异率差异均无统计学意义,说明联用胸腺素 $\alpha 1$ 不会增加耐药的发生。在治疗 48 周内,两组病例均有少数患者出现一过性的 ALT 升高,未经特殊治疗均恢复正常,考虑可能与抗病毒治疗后免疫功能增强有关,具体机制有待进一步研究。治疗过程中未出现严重的不良反应,显示两药联合应用的安全性良好。

综上所述,LDT 联合胸腺素- $\alpha 1$ 治疗 HBeAg 阳性的 CHB 可以提高 HBeAg 血清学转阴率和转换率,且不增加不良反应,疗效显著、安全性高,是较好的联合抗 HBV 临床治疗方案。远期疗效及停药后是否有长期抑制 HBV 作用尚有待继续研究^[20-21]。

【参考文献】

- [1] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 486-495.
- [2] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2011, 31(5): 676-684.
- [3] Lv GC, Ma WJ, Ying LJ, et al. Efficacy of telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high baseline ALT levels[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(32): 4095-4099.
- [4] 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(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] Ocamo P, Opio CK, Lee WM. Hepatitis B virus infection: current status[J]. Am J Med, 2005, 118(12): 1413.
- [6] Lai CL, Ratzliff V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B[J]. Lancet, 2003, 362(9041): 2089-2094.
- [7] Farrell GC, Teoh NC. Management of chronic hepatitis B virus infection: a new era of disease control[J]. Intern Med J, 2006, 36(2): 100-113.
- [8] Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(12): 1356-1361.

(下转第 352 页)

明显加速退变。

综上所述,两种术式在治疗腰椎间盘突出症都取得较好的临床效果。弹性固定脊柱保留一定的前后屈伸活动,在减低邻近节段退变的发生有优势,值得推广。由于腰椎后路动态固定系统,脊柱的运动是由弹性棒来完成,钉棒松动、疲劳、断裂成为可能是远期面临的问题,尚需进一步临床研究证实。

【参考文献】

[1] 徐海栋,付强.后路 Isobar 非融合内固定系统治疗腰椎退行性疾病疗效分析[J].中国矫形外科杂志,2013,21(11):1149-1152.

[2] 江丽强,岳亚玲,李建伟,等.椎弓根钉棒弹性固定和坚强固定对腰椎管狭窄症疗效的对比观察[J].颈腰痛杂志,2014,35(3):232-233.

[3] 夏子寰,伍骥,郑超,等.精准减压和非融合技术与传统融合手术治疗老年节段性腰椎管狭窄的短期临床效果比较[J].中国矫形外科杂志,2013,21(11):1073-1080.

[4] 王会,牛国旗.腰椎棘突间非融合技术的发展现状[J].医学综述,2013,19(19):3547-3550.

[5] 李永超,彭宝淦.非融合技术在腰椎退行性疾病中的临床应用

[J].脊柱外科杂志,2014,12(1):51-54.

[6] 刘伟,王杰,蔡凯文. Cosmic 动态非融合系统治疗腰椎退变性疾病的短期疗效分析[J].中国骨与关节损伤志,2013,28(7):620-622.

[7] 王孟,李坤,王飞,等.非融合技术与腰椎融合术治疗腰椎退变性疾病的早期疗效观察[J].临床骨科杂志,2012,15(1):10-12.

[8] 隋吉生,张绍东,吴小涛,等.微创经椎间孔腰椎间融合术的有限元分析[J].东南国防医药,2014,16(2):141-152.

[9] 曾昭池,郭中凯,朱志勇,等.融合与非融合术固定治疗腰椎单节段退变性疾病的临床观察[J].中国矫形外科杂志,2013,21(1):34-36.

[10] Aota Y, Kumano K, Hirabayashi S. Post fusion instability at the adjacent segments after rigid pedicle screw fixation for degeneration lumbar spinal disorder[J]. J Spinal Disord, 1995, 6(13):464-473.

[11] 陈肇辉,付强,王聪,等.腰椎后路单节段融合与非融合固定的对比分析[J].中国矫形外科杂志,2010,18(8):628-630.

[12] 曹正霖,周守国,黄耀渠,等.弹性棒动态内固定治疗腰椎退行性疾病的初期效果[J].广东医学,2014,35(1):82-84.

(收稿日期:2015-02-27;修回日期:2015-05-03)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 345 页)

[9] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11):1118-1129.

[10] Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20):6262-6278.

[11] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47):6550-6557.

[12] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. J Infect Dis, 2009, 200(1):39-47.

[13] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl), 2009, 122(1):3-4.

[14] Jiang YF, Ma ZH, Zhao PW, et al. Effect of thymosin- α (1) on T-helper 1 cell and T-helper 2 cell cytokine synthesis in patients with hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. J Int Med Res, 2010, 38(6):2053-2062.

[15] Lim SG, Wai CT, Lee YM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of thymosin-alpha1 and lymphoblastoid interferon for HBeAg-

positive chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2006, 11(2):245-253.

[16] You J, Zhuang L, Cheng HY, et al. A randomized, controlled, clinical study of thymosin alpha-1 versus interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg in China[J]. J Chin Med Assoc, 2005, 68(2):65-72.

[17] 毛海鹰,石统东.干扰素联合胸腺肽 α 1治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析[J].中华肝病杂志,2011,19(1):29-33.

[18] Chan HL, Tang JL, Tam W, et al. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(12):1899-1905.

[19] Piratvisuth T. Reviews for APASL guidelines: immunomodulator therapy of chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2):140-146.

[20] 曹辉,殷萍萍,王坚,等.抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物使用情况分析[J].医学研究生学报,2013,26(9):963-965.

[21] 陈勇,胡毓安.乙型肝炎病毒表面大蛋白的研究进展[J].东南国防医药,2013,15(4):381-383.

(收稿日期:2015-02-04;修回日期:2015-03-26)

(本文编辑:齐名; 英文编辑:王建东)