

胸腺肽 α_1 治疗乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的疗效观察

马 刚

西安市唐都医院 传染科, 西安 710038

摘 要: **目的** 探讨胸腺肽 α_1 对乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 2 月—2013 年 10 月在西安市唐都医院治疗的乙型肝炎肝硬化并发 SBP 患者 96 例, 随机分为治疗组 (48 例) 和对照组 (48 例)。对照组给予抗感染治疗, 口服头孢曲松钠片, 0.25 g/次, 4 次/d; 另给予清蛋白、血浆等对症支持治疗, 除此之外不使用其他免疫调节药物和抗病毒药物。治疗组在对照组基础上 sc 注射用胸腺肽 α_1 1.6 mg/次, 隔天 1 次。两组均连续治疗 3 周。**结果** 治疗后, 两组血白细胞、血中性粒细胞比例、腹水白细胞均较治疗前明显下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这 3 项观察指标均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、总蛋白 (TP) 均较治疗前明显下降, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些观察指标均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后体温恢复时间、腹水消失时间、腹水常规正常时间、腹水培养阴性时间、腹部压痛消失时间均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 87.5%、66.7%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD^3+ 、 CD^4+ 、 CD^4+/CD^8+ 和 NK 细胞比例均较治疗前明显升高, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些观察指标均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 胸腺肽 α_1 对乙型肝炎肝硬化并发 SBP 有较好的临床疗效, 可以调节患者的机体免疫功能, 促进肝功能恢复, 具有良好的临床推广价值。

关键词: 胸腺肽 α_1 ; 头孢曲松钠; 乙型肝炎; 肝硬化; 自发性细菌性腹膜炎

中图分类号: R979.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)07-0791-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.022

Observation of curative effect of thymosin α_1 in treatment of hepatitis B cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis

MA Gang

Department of Infection, Xi'an Tangdu Hospital, Xi'an 710038, China

Abstract: **Objective** To explore the curative effect of thymosin α_1 in treatment of hepatitis B cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). **Methods** Patients (96 cases) with hepatitis B cirrhosis complicated with SBP for the treatment in Xi'an Tangdu Hospital from February 2011 to October 2013 were randomly divided into treatment (48 cases) and control (48 cases) groups. The patients in the control group were given anti-infection treatment, and *po* administered with Ceftriaxone Sodium Tablets, 0.25 g/time, four times one day. They were given other support treatment such as plasma and albumin, and other immune mediation and antiviral drugs were not used. The patients in the treatment group were sc administered with thymosin α_1 for injection on the basis of the control group, 1.6 mg/time, once every other day. The patients in two groups were treated for three weeks. **Results** After treatment, blood leukocytes, proportion of neutrophils, and ascites cells in two groups were significantly decreased, with statistically significant difference before and after treatment in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the three indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, TBIL, and TP in two groups significantly decreased, with statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, those indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, time of body temperature recovery, ascites disappearing time, ascites conventional normal time, ascites culture negative time, and abdominal tenderness disappearing time

收稿日期: 2014-04-03

作者简介: 马 刚, 男, 擅长于病毒性肝炎、肝硬化、流行性出血热及发热待查等疾病的诊断和治疗。

were significantly lower than those in the control group, with statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.05$). The efficacies on the patients in the treatment and control groups were 87.5% and 66.7%, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , and NK cells in the treatment group significantly decreased, with statistically significant difference before and after treatment in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymosin α_1 has a good clinical efficacy in the treatment of hepatitis B cirrhosis complicated with SBP, and can adjust the immune function and promote liver function recovery, which is worthy of clinical application. **Key words:** thymosin α_1 ; ceftriaxone sodium; hepatitis B; liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis

目前,全世界的乙型肝炎患者总数已达 3.5 亿,占世界人口的 5%,其中 25%最终发展为肝硬化^[1]。肝硬化腹水患者往往存在不同程度的 T 淋巴细胞数量及功能障碍,因此容易并发自发性细菌性腹膜炎(SBP),使得腹水难以消退。核苷类药物拉米夫定、阿德福韦酯等的出现明显提高了乙型肝炎患者的生存率,但是长期治疗使得病毒耐药率提高^[2],药物疗效降低。胸腺肽 α_1 作为一种免疫调节剂已被广泛用于乙型肝炎的治疗,近年发现其对于控制 SBP 也有一定作用。西安市唐都医院采用胸腺肽 α_1 治疗乙型肝炎肝硬化并发 SBP,取得较好的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2011 年 2 月—2013 年 10 月在西安市唐都医院传染科治疗的乙型肝炎肝硬化患者 96 例,其中,男 70 例,女 26 例,年龄 35~75 岁,平均年龄(51.3 ± 14.2)岁,病程 2~22 年,平均(8.6 ± 5.9)年,入院时诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南》的乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[3],且均在医院确诊发生 SBP。所有患者均签署知情同意书。

诊断标准^[4]: (1) 发热、腹胀、腹痛、腹部张力较高,并伴有压痛、反跳痛; (2) 腹水显著增多,利尿剂效果差; (3) 腹水多形性白细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)计数 $> 2.5 \times 10^8/L$ 。排除结核性腹膜炎;继发性腹膜炎;排除肿瘤性腹水。

1.2 药物

注射用胸腺肽 α_1 由成都地奥九泓制药厂生产,1.6 mg/瓶,产品批号 0806210;头孢曲松钠片由上海新亚药业有限公司生产,规格 1 g/片,产品批号 0904227。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分成治疗组和对照组,每组 48 例,其中,治疗组男 34 例,女 14 例,年龄 36~73 岁,平均年龄(51.6 ± 13.1)岁,病程 3~19 年,平均(8.5 ± 5.7)年;对照组男 36 例,女 12 例,年龄 35~75 岁,平均年龄(50.2 ± 13.7)岁,病程 3~20

年,平均(8.9 ± 6.1)年。两组患者的一般资料、病程、病情差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予抗感染治疗,口服头孢曲松钠片,0.25 g/次,4 次/d;另给予清蛋白、血浆等对症支持治疗,除此之外不使用其他免疫调节药物和抗病毒药物。治疗组在对照组基础上 sc 注射用胸腺肽 α_1 1.6 mg/次,隔天 1 次。两组均连续治疗 3 周。

1.4 观察指标

治疗期间,观察两组患者症状和体征,比较两组血常规(血白细胞、中性粒细胞比例)、腹水检查(腹水白细胞、腹水培养结果)、肝功能指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、总蛋白(TP)、体征变化时间(体温复常、腹水消失、腹水常规正常、腹水培养阴性、腹部压痛消失)、T 淋巴细胞亚群(CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+}/CD^{8+})和 NK 细胞变化。

1.5 疗效评价^[5]

显效:症状、体征消失,血白细胞、腹水指标恢复;有效:症状、体征减轻,血白细胞、腹水指标好转;无效:各观察无明显变化或病情恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无胃肠道反应、乏力、过敏、头晕、血象异常等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血常规和腹水指标比较

治疗后,两组血白细胞、血中性粒细胞比例、腹水白细胞均较治疗前明显下降,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这 3 项观察指标均明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后腹水培养阳

性患者均为0, 见表1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗后, 两组 ALT、AST、TBIL、TP 均较治疗前明显下降, 治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组体征变化时间比较

治疗组治疗后体温复常时间、腹水消失时间、腹水常规正常时间、腹水培养阴性时间、腹部压痛消失时间均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效19例, 有效23例, 总有效率为87.5%, 治疗组显效10例, 有效16例, 总有效率为66.7%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表4。

2.5 两组 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比较

治疗组患者经治疗后, CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 和 NK 细胞比例均较治疗前明显升高, 治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组这些观察指标均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表5。

表1 两组血常规和腹水指标比较

Table 1 Comparison on indexes of routine blood and ascites between two groups

组别	n/例	血白细胞/($10^9 \cdot L^{-1}$)		血中性粒细胞比例/%		腹水白细胞/($10^9 \cdot L^{-1}$)		腹水培养阳性/例	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	48	11.03±2.76	5.31±1.34 ^{*▲}	82±17	61±16 ^{*▲}	326±93	98±46 ^{*▲}	10	0 [*]
对照	48	10.96±2.68	6.83±2.35 [*]	83±16	75±18 [*]	319±91	158±57 [*]	9	0 [*]

与同组治疗前比较: $^*P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P<0.05$

$^*P<0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P<0.05$ vs control group after treatment

表2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

Table 2 Comparison on indexes of liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)
治疗	治疗前	95±36	134±32	363±129	98.6±12.2
	治疗后	56±24 ^{*▲}	91±26 ^{*▲}	221±116 ^{*▲}	75.4±18.5 ^{*▲}
对照	治疗前	97±39	129±29	359±140	100.3±11.5
	治疗后	86±34 [*]	112±30 [*]	323±132 [*]	89.4±16.4 [*]

与同组治疗前比较: $^*P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P<0.05$

$^*P<0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组体征变化时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

Table 3 Comparison on time of symptoms change between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

组别	体温复常时间/d	腹水消失时间/d	腹水常规正常时间/d	腹水培养阴性时间/d	胸部压痛消失时间/d
治疗	4.13±0.23 [*]	6.08±0.69 [*]	7.94±0.36 [*]	5.01±0.12 [*]	7.22±1.38 [*]
对照	6.36±0.39	9.86±0.81	12.15±0.27	7.33±0.20	9.76±2.19

与对照组比较: $^*P<0.05$

$^*P<0.05$ vs control group

表4 两组临床疗效比较

Table 4 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	19	23	6	87.5 [*]
治疗	48	10	22	16	66.7

与对照组比较: $^*P<0.05$

$^*P<0.05$ vs control group

表 5 两组 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)Table 5 Comparison on T lymphocyte subsets and NK cells between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

组别	观察时间	CD ³⁺ 细胞/%	CD ⁴⁺ 细胞/%	CD ⁸⁺ 细胞/%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ 细胞/%	NK 细胞/%
治疗	治疗前	55.19±8.86	35.02±6.48	24.79±9.14	1.41±0.71	16.52±7.39
	治疗后	62.94±8.35* [▲]	39.83±5.69* [▲]	22.38±7.25	1.78±0.78* [▲]	22.75±11.36* [▲]
对照	治疗前	55.21±8.24	35.13±5.47	25.02±5.36	1.40±1.02	16.48±7.13
	治疗后	56.99±8.16	35.27±5.31	24.41±5.17	1.44±1.03	16.11±7.46

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 不良反应

治疗过程中, 治疗组发生胃肠道反应 10 例, 乏力 5 例, 肝功能异常 1 例, 发热 2 例。对照组发生胃肠道反应 12 例, 乏力 6 例, 肝功能异常 2 例, 发热 3 例。两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义。

3 讨论

由于病程延长和临床症状不典型, 乙型肝炎患者发展为肝硬化腹水的比例始终居高不下。失代偿性肝硬化腹水患者常合并 SBP, 其原因主要有: (1) 肝硬化患者肝功能严重减退, 长期营养不良, 机体的抵抗能力下降; (2) 门-腔静脉短路使得肠道瘀血水肿, 肠黏膜通透性增加, 屏障功能减弱, 菌群失调, 肠道内的细菌和毒素易位^[6]; (3) 单核巨噬细胞系统功能减退, T 淋巴细胞数量不足及功能障碍, CD⁴⁺、CD⁸⁺ T 淋巴细胞减少。同时, 细菌耐药性日益加重, 限制了抗生素的选择范围, 如并发感染将难以控制, 严重威胁患者的生命安全。

目前免疫调节剂主要用于恶性肿瘤及慢性病毒性肝炎的治疗, 近年来, 其在微生物感染性疾病方面的潜在价值开始受到重视。临床常见的免疫调节剂有胸腺肽 α_1 、甘草酸、多抗甲素等, 对于肝硬化腹水并发 SBP 患者, 胸腺肽 α_1 尤为适用。胸腺肽 α_1 的主要生理效应是促进 T 细胞成熟和影响免疫调节细胞的功能, 既能提高患者的机体免疫力, 又可以减少有害炎症介质的生成, 有助于清除炎症诱因和控制感染。

治疗组在抗生素治疗基础上加用胸腺肽 α_1 后, 总有效率达 87.5%, 显著高于对照组。治疗组血和腹水白细胞数均显著低于对照组, 表明胸腺肽 α_1 可以改善腹水感染的严重程度, 使抗生素治疗的总有效率提高; 另一方面, 治疗组治疗后 4 项肝功能指标

均显著低于治疗前和对照组治疗后, 表明胸腺肽 α_1 能减轻肝细胞的进一步破坏, 有利于肝功能的恢复; 同时, 治疗组的腹水指标改善时间明显短于对照组, CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ T 细胞和 NK 细胞较治疗前和对照组治疗后有明显增长, 与国内相关研究结果一致^[7-8]。治疗过程中, 两组患者胃肠道反应、乏力等不良反应的发生率差异无统计学意义。综上所述, 胸腺肽 α_1 能调节乙型肝炎肝硬化并发 SBP 患者的机体免疫功能, 促进肝功能恢复, 疗效优于单独进行常规综合治疗, 具有良好的临床推广价值。

参考文献

- [1] 张国顺, 尚 华, 张文绥, 等. 小剂量干扰素联合胸腺肽 α_1 序贯治疗耐核昔类药物的失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(7): 1399-1401.
- [2] 马 明, 李东亮, 杨才生, 等. 阿德福韦酯优化治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 237-239.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华传染病杂志, 2005, 23: 421-431.
- [4] 李 锦, 闫 娜, 王 旭. 自发性腹膜炎的诊断与治疗进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(15): 2296-2299.
- [5] 马丽娜, 陈新月, 陈 杰, 等. 胸腺肽 α_1 辅助治疗肝硬化自发性腹膜炎 [J]. 中国肝脏病杂志, 2007, 15(3): 225.
- [6] 王 莹, 那琳琳, 张 莉. 胸腺肽 α_1 辅助治疗肝硬化自发性腹膜炎患者的临床观察 [J]. 哈尔滨医药, 2012, 32(2): 94.
- [7] 沈华江, 郭亚光, 胡方晴. 胸腺肽 α_1 佐治老年肝硬化并发自发性腹膜炎的临床疗效及对免疫功能的影响 [J]. 海峡药学, 2009, 21(3): 104-106.
- [8] 李学文, 戴 兵, 付玉芝, 等. 胸腺肽 α_1 治疗晚期肝硬化合并腹膜炎疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2011, 23(1): 60-61.