

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.035

胸腺法新联合恩替卡韦治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效 及对患者血清 HA、IV-C、LN 和免疫功能的影响*

石磊 朱瑞雪 安小翠 叶峰[△] 贾海娟

(西安交通大学第一附属医院 感染科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨胸腺法新联合恩替卡韦(ETV)治疗慢性病毒性乙型肝炎(CVHB)的临床效果及对患者血清透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、层黏蛋白(LN)水平和免疫功能的影响。**方法:**选取我院 2013 年 6 月~2016 年 7 月收治的 102 例 CVHB 患者,采取随机数字表法均分为两组。对照组(51 例)予以恩替卡韦抗病毒治疗,观察组(51 例)在此基础上加用胸腺法新治疗。比较两组的临床疗效,治疗前后血清 HA、IV-C、LN 水平及外周血 T 细胞亚群水平的变化和不良反应的发生情况。**结果:**治疗 48 周后,观察组总有效率为 84.3%,较对照组明显升高(66.7%, $P<0.05$)。与治疗前相比,两组治疗 48 周后血清 HA、IV-C、LN 水平均显著降低($P<0.01$),外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前均显著提高($P<0.01$),且观察组血清 HA、IV-C、LN 水平显著低于对照组($P<0.01$)。外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较对照组显著升高($P<0.01$)。治疗过程中,对照组和观察组不良反应率分别为 7.8%和 11.8%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与单用 ETV 治疗相比,胸腺法新联合 ETV 治疗 CVHB 更能有效消除/缓解患者的症状体征,提高其免疫功能和疗效,且安全性高,可能与其降低血清 HA、IV-C、LN 水平有关。

关键词:慢性病毒性乙型肝炎;胸腺法新;恩替卡韦;肝纤维化;免疫功能

中图分类号:R512.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)22-4362-05

Clinical Efficacy of Thymalfasin Combined with Entecavir in the treatment of Chronic Viral Hepatitis B and Its Influence on the Serum HA, IV-C, LN Levels and Immune Function*

SHI Lei, ZHU Rui-xue, AN Xiao-cui, YE Feng[△], JIA Hai-juan

(Department of Infectious Diseases the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy of thymalfasin combined with entecavir in the treatment of chronic viral hepatitis B and its influence on the serum HA, IV-C, LN levels and immune function. **Methods:** 102 cases of patients with CVHB admitted in our hospital from June 2013 to July 2017 were selected and evenly divided into two groups on the basis of random number table. The control group (51 patients) was treated with entecavir, while the observation group (51 patients) was combined with thymalfasin and entecavir. The clinical efficacy, changes of serum HA, IV-C, LN and peripheral blood T-cell subsets levels before and after treatment, as well as the occurrence of adverse reactions were recorded and compared between the two groups. **Results:** After 48 weeks of treatment, the overall effective rate of observation group reached 84.3%, which was much higher than that of the control group ($P<0.05$). Compared with those before treatment, the serum HA, IV-C, LN levels of both groups after 48 weeks of treatment decreased remarkably ($P<0.01$), the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood were significantly higher than those before treatment ($P<0.01$), and the levels of serum HA, IV-C and LN in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood were significantly higher than those before treatment ($P<0.01$). During the treatment, the adverse reaction rates of the control group and the observation group were 7.8% and 11.8%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with ETV alone, thymus combined with ETV treatment of CVHB can effectively eliminate/alleviate the symptoms and signs of patients, improve their immune function and efficacy, and high safety, which may reduce serum HA, IV-C, LN levels. related.

Key words: Chronic viral hepatitis B; Thymalfasin; Entecavir; Hepatic fibrosis; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4362-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81370069);西安交通大学第一附属医院院基金项目(XJTU1AF-CRF-2015-015)

作者简介:石磊(1977-),女,博士,主治医师,主要从事病毒性肝炎的诊断与治疗研究,

电话:13096937891, E-mail: wk9988wkk@163.com

△ 通讯作者:叶峰(1973-),男,博士,主任医师,主要从事病毒性肝炎的诊断与治疗研究

(收稿日期:2019-06-10 接受日期:2019-06-30)

前言

慢性病毒性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CVHB)属我国常见传染病,是由乙型肝炎病毒感染所致^[1]。常见临床表现为肝区疼痛、恶心、乏力、腹胀等,主要通过性接触、血液制品与血、母婴、破损的皮肤黏膜等途径传播^[2]。CVHB早期若未及时予以积极、有效治疗,则可逐渐进展至肝功能衰竭、肝硬化,更甚者并发肝细胞癌等,严重威胁患者生命与健康^[3]。抗病毒治疗是现代医学针对 CVHB 最为重要的治疗手段^[4]。恩替卡韦(entecavir, ETV)属核苷类药物,具有高效抗病毒特性,是当前治疗 CVHB 的首选药物^[5]。研究^[6]显示乙型肝炎病毒感染肝细胞后易引起宿主免疫功能紊乱,继而导致病情持续进展。胸腺法新为免疫调节药,现已广泛应用于肿瘤、脓毒血症、病毒性肝炎等疾病的免疫调理^[7]。

肝纤维化是 CVHB 的关键病理生理过程,此阶段经积极治疗后是可逆的^[8]。血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)、层黏蛋白(laminin, LN)浓度是反映肝脏细胞外基质代谢的辅助指标,且与肝纤维化病变程度呈正相关,可作为评估肝纤维化程度的无创性指标^[9]。本研究以我院 2013 年 6 月~2016 年 7 月收治的 CVHB 患者为研究对象,探讨了胸腺法新联合 ETV 治疗 CVHB 的临床效果及对患者血清 HA、IV-C、LN 水平和免疫功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2013 年 6 月~2016 年 7 月收治的 102 例 CVHB 患者,入选标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》(以下简称《指南》)中制定的 CVHB 诊断标准经临床表现、实验室检查、影像学诊断、病理学诊断等辅助检查确诊^[10];②既往有乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性或乙型肝炎病史 ≥ 6 个月,现乙型肝炎病毒(HBV)DNA 和/或 HBsAg 仍为阳性;③年龄 18~65 岁,身体质量指数(BMI) < 30 kg/m²,HBV-DNA ≥ 105 拷贝/mL;④自愿受试,签署知情同意书;⑤近 1 年未有核苷类药物等相关抗病毒治疗史;⑥ CVHB 病程 ≤ 10 年;⑦依从性高,能严格遵医嘱用药,接受长期治疗与定期随访;⑧ $2\times$ 参考值上限(ULN) $<$ 谷丙转氨酶(ALT) $< 10\times$ ULN;⑨肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级;⑩临床资料完整。排除标准:①合并感染、肝癌、消化道出血或肝性脑病等严重并发症者;②伴有恶性肿瘤、精神疾病或严重胃肠道、血液、心肺肾、代谢系统等原发病者;③酒精性肝病、自身免疫性肝炎、毒物或药物性肝炎、非 HBV 感染而引发的急性慢性肝炎等;④对本研究涉及药物过敏或过敏体质者;⑤患有肝硬化、慢性重型肝炎者;⑥哺乳或妊娠期妇女;⑦因未遵医嘱服药而致疗效无法判定者;⑧合并甲、丙、丁等类型肝炎者。

采取随机数字表法将所有患者均分为两组。观察组 51 例,包括男 28 例,女 23 例;年龄(38.5 \pm 6.7)岁;BMI(23.5 \pm 2.1) kg/m²;CVHB 病程(5.3 \pm 2.2)年;ALT(179.6 \pm 31.8)U/L;Child-Pugh 分级:A 级 31 例,B 级 20 例;临床分级^[11]:轻度 33 例,中度 18 例;HBV DNA(7.2 \pm 0.9)log₁₀ copies/mL。对照组 51 例,包括男 26 例,女 25 例;年龄(39.1 \pm 6.5)岁;BMI(23.7 \pm 2.0)

kg/m²;CVHB 病程(5.2 \pm 2.4)年;ALT(182.4 \pm 30.5)U/L;Child-Pugh 分级:A 级 34 例,B 级 17 例;临床分级:轻度 32 例,中度 19 例;HBV DNA(7.4 \pm 0.8)log₁₀ copies/mL。两组基线资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均给予相同的基础治疗,包括:①饮食指导:忌盲目进补、吃甜食、烟酒等,少吃油炸、辛辣食品,宜食富含优质蛋白质的食物,注意硒及高维生素、高纤维食物的补充等;②保持良好身心状态,生活规律,保证充足的休息;③适当与适量的运动锻炼。对照组:在此基础上,加用恩替卡韦(四川海思科制药,国药准字 H20130031)抗病毒治疗;具体是 0.5 mg/d,顿服,于每天晨起空腹服用。观察组:在对照组基础上,联合胸腺法新(上海第一生化药业,国药准字 H20113520)治疗;具体为 1.6 mg/次,2 次/周(给药间隔 3~4d),皮下注射。两组均连续治疗 48 周。治疗前对每位患者均进行相同的健康教育,详细告知随意停药可能存在的风险,以提高其治疗依从性。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准 ①显效:肝脾回缩或大小恢复正常,肝功能恢复正常,无自觉症状,叩击及按压无痛感,乙型肝炎表面抗体(HBsAb)、HBV-DNA、乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)均转阴;②有效:肝脾肿大得到控制且无恶化趋势,肝功能指标改善幅度 $> 50\%$ 或基本恢复正常,自觉症状有所缓解,叩击及按压无痛感,HBsAb、HBV-DNA、HBeAg 至少有 1 项转阴;③无效:未及以上标准者^[10]。注:总有效率 = $\frac{\text{显效} + \text{有效}}{\text{总例数}} \times 100\%$ 。

1.3.2 血清指标测定 ①于治疗前和治疗 48 周后清晨各抽取每位患者 6 mL/次空腹肘静脉血,分两份(3 mL/份),再分别置入 2 个无菌抗凝试管中,一份离心取上清液并放入 -80℃冰箱中保存用于检测肝纤维化指标水平,另一份直接在室温下存放用于测定 T 细胞亚群水平;②仪器选用全自动生化分析仪(德国 Erba,型号 XL-600),运用放射免疫法检测肝纤维化指标 HA、IV-C、LN 水平;③试剂盒均由北京源德生物提供,且严格参照各配套说明书对上述指标进行检测。

1.3.3 外周血 T 细胞亚群水平检测 ①仪器采取流式细胞仪(美国 Beckman 公司,型号 XL-MCL)及其配套试剂盒,检测 CD3⁺、CD4⁺百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值;②按照各自配套说明书制定的操作步骤完成上述指标测定;③由仪器配套软件(CELLQuest)自动生成检测结果。

1.3.4 不良反应的发生情况 详细记录治疗期间对每位患者因服药所致的失眠、肝区不适、疲劳、红肿、注射部位疼痛等不良反应/事件。

1.4 统计学分析

采取统计软件 SPSS19.0 处理数据,计数资料以(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗 48 周后,观察组总有效率达 84.3%(43/51),较对照组明显升高[66.7%(34/51), $P<0.05$],见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison of the clinical effect between two groups

Groups	N	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate (%)
Observation group	51	26	17	8	84.3
Control group	51	15	19	17	66.7
<i>P</i>					0.038

2.2 两组治疗前后肝纤维化指标变化的比较

与治疗前相比,两组治疗 48 周后血清 HA、IV-C、LN 水平

均显著降低($P<0.01$),且观察组以上指标显著低于对照组($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血清肝纤维化指标水平的比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Table 2 Comparison of the serum hepatic fibrosis index levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Groups	N	HA			IV-C			LN		
		Before treatment	After treatment	<i>P</i>	Before treatment	After treatment	<i>P</i>	Before treatment	After treatment	<i>P</i>
Observation group	51	267.4± 58.3	148.0± 32.7	0.000	158.5± 41.7	95.1± 22.6	0.000	167.4± 31.8	109.5± 19.6	0.000
Control group	51	271.5± 56.1	169.6± 35.3	0.000	161.9± 43.2	123.5± 28.1	0.000	172.3± 29.5	127.8± 20.4	0.000
<i>P</i>		0.718	0.002		0.687	0.000		0.422	0.000	

2.3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较

两组治疗 48 周后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较

治疗前均显著提高($P<0.01$),且观察组以上指标较对照组显著升高($P<0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the peripheral blood T lymphocyte subsets levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	CD3 ⁺ (%)			CD4 ⁺ (%)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		Before treatment	After treatment	<i>P</i>	Before treatment	After treatment	<i>P</i>	Before treatment	After treatment	<i>P</i>
Observation group	51	47.82± 5.91	63.68± 5.53	0.000	25.71± 6.34	41.36± 5.61	0.000	0.96± 0.37	1.68± 0.42	0.000
Control group	51	46.43± 6.17	56.14± 6.42	0.000	24.85± 6.58	33.98± 6.80	0.000	1.01± 0.34	1.35± 0.49	0.000
<i>P</i>		0.248	0.000		0.503	0.000		0.479	0.000	

2.4 两组不良反应发生情况的比较

用药期间, 观察组出现 2 例 ALT 升高, 1 例失眠, 1 例恶心, 1 例注射部位疼痛, 1 例腹部不适, 不良反应率为 11.8% (6/51); 对照组有 1 例 ALT 升高, 1 例眩晕, 1 例恶心, 1 例腹部不适, 不良反应率为 7.8%(4/51); 两组不良反应的发生率对比差异无统计学意义($P=0.505$), 且均未见急性肝衰竭、肾功能损害等严重不良反应 / 事件。

3 讨论

现代医学认为 CVHB 的发病原因可能与家族性传播、缺乏预防意识、免疫功能低下时感染 HBV、婴幼儿期感染病毒、漏诊或既往有其他肝病(如酒精性肝纤维化、脂肪肝等)再感染 HBV 等因素密切相关。一项 Meta 分析^[12]显示抗 HBV 治疗是临床对于 CVHB 最为有效的治疗方案, 且经长疗程抗病毒治疗后可对 HBV-DNA 复制产生持续性抑制效果, 进而延缓病

情进展, 降低肝硬化、失代偿性肝病等发病风险。ETV 是目前临床抗病毒治疗的一线药物, 其作用机制可能为通过在体内经激酶催化完成磷酸化, 形成具有活性的三磷酸盐, 此活性产物能通过竞争性抑制 HBV 多聚酶的启动, 继而阻断 HBV-DNA 正链及前基因组 mRNA 逆转录负链合成的途径, 干扰 HBV 复制, 发挥抗病毒作用^[13,14]。同时, ETV 用于抗病毒治疗的优势在于 ETV 可对 HBV 复制的三个关键步骤(包括启动、逆转录、合成)全面产生抑制, 进而其抗病毒效果显著且不易出现耐药性。Kose 等^[15]报道显示 CVHB 患者长期服用 ETV 在提高病毒学应答率与改善肝脏组织学等方面优势显著。此外, 一项多中心前瞻性研究^[16]指出慢性乙型肝炎采取 ETV 治疗短期效果较佳, 但停药后病毒学复发高, 因此慢性乙型肝炎临床治疗终点应以 HBsAg 转阴为准。Buti 等^[17]研究对来自西班牙 23 个中心的临床数据进行回顾性分析, 结果亦显示慢性乙型肝炎及其合并症采用 ETV 治疗效果突出、安全可靠、患者耐受性高, 但在

HBsAg 未清除时停止 ETV 治疗,易致病毒学复发,临床应予以重视。

胸腺法新又称胸腺肽 $\alpha 1$,为高纯度多肽,具有双向免疫调节作用,能特异性的改善体液与细胞免疫功能。一项临床试验^[18]显示 CVHB 是引发全球肝细胞癌(HCC)的主要原因,尤其是在亚洲,且胸腺法新正逐渐应用于 HCC 患者肝动脉化疗栓塞术(TACE)后的免疫辅助治疗。Camerini 等^[19]研究表明胸腺肽 $\alpha 1$ 作为生物反应调节剂,能调控和启动机体免疫系统,可用于曲霉病、脓毒症及各类病毒性肝炎等多种感染性疾病的免疫治疗,且其药效与剂量呈正比,安全性高、几乎无毒性。此外,文献^[20]报道胸腺肽 $\alpha 1$ 能通过提高 CVHB 患者机体 T 细胞反应,有效抑制病毒复制。因此,成功刺激宿主免疫应答可能是治疗 CVHB 一种很有前景的手段。有研究将胸腺肽 $\alpha 1$ +ETV 的联合用药方案逐步应用于慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化等疾病的临床治疗,并取得了一定治疗效果^[21,22]。

本研究中,与采取 ETV 单药抗病毒治疗(66.7%)相比,在此基础上加用胸腺法新治疗的总有效率明显上升,达 84.3%,这与国内一项 Meta 分析^[23]的结果一致,提示 CVHB 采用 ETV 联合胸腺法新治疗更能有效缓解患者症状体征、抑制 HBV-DNA 复制,提高病毒学/血清学应答率,整体疗效更为确切。在 HBV 感染初期,机体非特异性免疫发挥了重要的免疫防御作用,但随着 HBV 的持续感染会逐渐损伤机体固有免疫应答,此病理损伤过程主要表现为机体因受 HBV 长期、持续性感染而极易诱导 HBV 特异性 T 细胞凋亡,出现寡克隆,使得 T 细胞增殖能力和分泌细胞因子功能显著下降,直至功能耗竭,不利于 HBV 清除^[24]。本研究结果显示与采取 ETV 单药抗病毒治疗相比,在此基础上加用胸腺法新治疗的患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著更高,说明联合治疗能更有效增强患者机体免疫功能,其原因可能与胸腺法新能通过作用于胸腺内 T 细胞,加速其增殖、分化、成熟,进而调节机体 T 淋巴细胞亚群水平,促使机体免疫机制的有效重建,最终发挥免疫调节作用有关,这可能也是本研究胸腺法新 +ETV 联合治疗方案增效的关键机制之一。此外,本研究显示胸腺法新 +ETV 联合治疗期间不良反应率为 11.8%,较单药治疗无明显升高,且副作用均较轻微,与相关报道^[25,26]结果相似。可见, CVHB 患者对胸腺法新 +ETV 联合治疗的耐受性较好。

肝纤维化是各类慢性肝病病情演变必经的共同病理阶段。CVHB 肝纤维化的发病机制可能为肝细胞被 HBV 侵袭性感染后,引发肝脏部位出现弥漫性损伤,同时因受肝细胞坏死和肝脏慢性炎症的影响,导致机体多种细胞因子过度合成与分泌,此时产生的细胞因子又反作用于肝内微循环,致使肝间质细胞过度分泌蛋白多糖、非胶原糖蛋白(如层粘连蛋白、纤粘连蛋白等)、胶原等细胞外基质(ECM),且上述 ECM 异常沉积,继而进一步加重炎症活动,最终导致肝纤维化发生。但此病理过程积极、规范治疗是可逆的。文献^[27]显示当肝纤维化时因肝血窦内皮细胞(SEC)损伤与血窦毛细血管化,使得肝脏对 HA 的降解与摄取减少,同时肝星状细胞(HSC)会大量分泌 HA,导致血 HA 含量大幅增加,因此血 HA 可作为反映肝纤维化的敏感指标。IV-C 是基底膜网状结构的主要结构成分,当肝脏处于纤维化病理状态下,肝内 IV-C 会大量合成并沉积,这也是造成肝窦

毛细血管化的重要原因。LN 为大分子糖蛋白,亦属基底膜主要成分之一,与 IV-C 共同分布于肝内,其血浓度高低可评估肝纤维化活性状态。本研究显示 ETV 加用胸腺法新治疗 48 周后,患者血清 HA、IV-C、LN 水平较单用 ETV 治疗显著降低,与有关报道^[28]结果一致,说明加用胸腺法新治疗 CVHB 更有助于提高抗肝纤维化效果,逆转肝纤维化、保护肝脏,起到延缓病情进展的作用。体外实验^[29]已证实胸腺素 $\alpha 1$ 具有抑制由细菌感染所致的炎症反应、提高抗病毒免疫应答等多重药效。一项系统评价^[30]亦显示胸腺素 $\alpha 1$ 可能通过影响肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-10 表达,调节机体炎症反应。因此,加用胸腺法新发挥增效抗肝纤维化的作用,除了与胸腺法新能有效调节 CVHB 患者外周血 T 细胞亚群有关外,还与其能明显抑制机体炎症反应密切相关。

综上所述,与单用 ETV 治疗相比,胸腺法新联合 ETV 治疗 CVHB 更能有效消除/缓解患者的症状体征,提高其免疫功能和疗效,且安全性高,可能与其降低血清 HA、IV-C、LN 水平有关。对于胸腺法新 +ETV 联合方案的具体作用机制及有效性、安全性,仍需更多临床研究进一步论证与分析。

参考文献(References)

- [1] Liu J, Ji Y, Hong A, et al. Liver Shear-Wave Velocity and Serum Fibrosis Markers to Diagnose Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis B[J]. Korean J Radiol, 2016, 17(3): 396-404
- [2] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, et al. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter study [J]. Hepatol Res, 2015, 45(6): 629-637
- [3] Lin D, Yang H, Nguyen N, et al. Reduction of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with anti-viral therapy, including low risk patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(8): 846-855
- [4] Bersoffmatcha S J, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(11): 792-798
- [5] Yu H M, Kwon S Y, Kim J, et al. Virologic Response and Safety of Tenofovir Versus Entecavir in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B patients[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(3): 146-151
- [6] Park J J, Wong D K, Wahed A S, et al. Hepatitis B Virus--Specific and Global T-Cell Dysfunction in Chronic Hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2016, 150(3): 684-695.e5
- [7] King R S, Tuthill C. Evaluation of thymosin $\alpha 1$ in nonclinical models of the immune-suppressing indications melanoma and sepsis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(Suppl 1): S41-S49
- [8] Orasan O H, Iancu M, Sava M, et al. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(12): 1243-1251
- [9] Su Y, Gu H, Dong W, et al. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(18): e6617
- [10] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Med. The guideline of

- prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888-905
- [11] Zheng X Y, ed. Guiding principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine (Trial) [M]. Beijing: China Medical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 143-151
- [12] Lok A S F, McMahon B J, Brown R S, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 284-306
- [13] Manini MA, Whitehouse G, Bruce M, et al. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: A 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal [J]. *Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2018, 50 (9): 944-953
- [14] Singh US, Mulamootil VA, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene carbocyclic adenosine and its phosphoramidate prodrug: A novel anti-HBV agent, active against drug-resistant HBV mutants [J]. *Medicinal research reviews*, 2018, 38(3): 977-1002
- [15] Kose S, Tatar B, Gül S, et al. The effect of long-term entecavir therapy on liver histopathology in patients with chronic viral hepatitis B[J]. *Acta Clin Belg*, 2016, 71(4): 244-249
- [16] Seto W K, Hui A J, Wong V W, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study [J]. *Gut*, 2015, 64 (4): 667-672
- [17] Buti M, Morillas R M, Pérez J, et al. Entecavir has high efficacy and safety in white patients with chronic hepatitis B and comorbidities[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(1): 46-54
- [18] Qiu S J, Zhou Z G, Feng S, et al. A multicenter, randomized, observation-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of thymalfasin adjuvant therapy in patients with HBV-related HCC after curative resection-first announcement of the protocol [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(Suppl 1): S133-S137
- [19] Camerini R, Garaci E. Historical review of thymosin α 1 in infectious diseases[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(Suppl 1): S117-S127
- [20] Wu X, Jia J, Hong Y. Thymosin alpha-1 treatment in chronic hepatitis B[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(Suppl 1): S129-S132
- [21] Liu W, Jiang H. Curative effect analysis of entecavir combined with thymosin α 1 for failure interferon therapy of 64 cases of chronic hepatitis B[J]. *China Med Pharm*, 2016, 6(12): 33-36
- [22] Wang X R, Chen L Y, Bi M R, et al. The Effect of Combination of Thymosin α 1 and Entecavir on the HBeAg of Patients with HBV-liver Cirrhosis[J]. *Progr Modern Biomed*, 2016, 16(27): 5306- 5308
- [23] Qu Y C, Tian Z, Bao X L, et al. Entecavir versus entecavir-thymosin alpha-1 combination therapy for chronic hepatitis B: a Meta analysis [J]. *Modern J Integr Trad Chin West Med*, 2015, 24(9): 913-916
- [24] Balsitis S, Gali V, Mason PJ, et al. Safety and efficacy of anti-PD-L1 therapy in the woodchuck model of HBV infection [J]. *PloS one*, 2018, 13(2): e0190058
- [25] Huang L, Ning H M, Xu Y H, et al. Clinical effect of ente cavir combined with thymosin in treatment of HBeAg-positive hepatitis B patients[J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 32(11): 2070-2074
- [26] Huang P, Wang H, Huang J X, et al. Clinical efficacy of entecavir thymosin α 1 in HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. *J Qiqihar Univ Med*, 2016, 37(28): 3538-3540
- [27] Thomas R G, Moon M J, Kim J H, et al. Effectiveness of Losartan-Loaded Hyaluronic Acid (HA) Micelles for the Reduction of Advanced Hepatic Fibrosis in C3H/HeN Mice Model [J]. *PloS One*, 2015, 10(12): e0145512
- [28] Bai X S, Zhang F X, Lu F, et al. Efficacy of combined use of entecavir and thymosin α 1 in treating HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Jiangsu Med J*, 2014, 40(5): 576-578
- [29] Giacomini E, Severa M, Cruciani M, et al. Dual effect of Thymosin α 1 on human monocyte-derived dendritic cell in vitro stimulated with viral and bacterial toll-like receptor agonists [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(Suppl 1): S59-S70
- [30] Fang L, Wang H M, Wang T, et al. The efficacy of thymosin α 1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 488

(上接第 4338 页)

- [25] 马文伟. CT 引导下经皮肺穿刺活检诊断肺外周病灶的应用价值分析[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(1): 69-70
- [26] 白克林. CT 引导下经皮肺穿刺活检术 39 例临床体会[J]. *安徽卫生职业技术学院学报*, 2019, 18(1): 34-35
- [27] 邹靖锋, 刘冰, 刘媛, 等. CT 引导下经皮肺穿刺活检对肺部病变的诊断价值[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(11): 770-773
- [28] Deshmukh A, Kadavani N, Kakkar R, et al. Coronary artery air embolism complicating a CT-guided percutaneous lung biopsy [J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2019, 29(1): 81-84
- [29] 周玲萍, 郑爽, 付秦磊, 等. 急性纤维索性机化性肺炎一例[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(2): 126-128
- [30] 张宏英, 张楠, 刘加夫, 等. 急性纤维索性机化性肺炎 1 例报道并文献复习[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(4): 371-375