

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.009

# 胸腺法新联合长效干扰素治疗 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的临床疗效\*

张君<sup>1</sup>, 王晶<sup>1</sup>, 刘红<sup>2</sup>, 王晓玲<sup>2</sup>

1. 河北省沧州市第三医院肝病六科, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州市中心医院肝病科, 河北沧州 061000

**摘要:**目的 探讨胸腺法新联合长效干扰素治疗核苷(酸)类似物(NAs)应答不佳的乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床疗效。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 6 月河北省沧州市第三医院收治的 124 例经 NAs 治疗 24 周应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组, 各 62 例。观察组给予注射用胸腺法新联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗, 对照组单用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗, 2 组均连续治疗 48 周。比较 2 组临床疗效、不良反应发生情况及治疗前后乙型肝炎表面抗原(HBsAg)转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率、HBV DNA 转阴率及外周血 T 细胞亚群、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)]。结果 观察组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组 HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率和 HBV DNA 转阴率高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞比例及 CD4<sup>+</sup>T 细胞/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组血清 ALT、AST 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组疲乏感、流感样症状、消化道症状等各项不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 注射用胸腺法新联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者能有效改善细胞免疫功能及肝功能, 提高临床疗效。

**关键词:**注射用胸腺法新; 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b; 核苷(酸)类似物; 应答不佳; 乙型肝炎 e 抗原; 慢性乙型肝炎

中图法分类号: R452; R453.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)09-1202-07

## The clinical efficacy of thymalfasin combined with long-acting interferon in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with poor response to NAs\*

ZHANG Jun<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>1</sup>, LIU Hong<sup>2</sup>, WANG Xiaoling<sup>2</sup>

1. The Six Department of Hepatology, the Third Hospital of Cangzhou City, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Department of Hepatology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of thymalfasin combined with long-acting interferon in the treatment of hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B (CHB) patients with poor response to nucleoside (acid) analogues (NAs). **Methods** From January 2022 to June 2024, 124 patients with HBeAg-positive CHB who did not respond to NAs treatment for 24 weeks in the Third Hospital of Cangzhou City were selected as the research subjects. They were randomly divided into the observation group and the control group, with 62 cases in each group. The observation group was treated with thymalfasin for injection combined with pegylated interferon  $\alpha$ -2b, while the control group was treated with pegylated interferon  $\alpha$ -2b alone. Both groups were treated continuously for 48 weeks. The clinical efficacy, occurrence of adverse reactions and HBsAg seroconversion rate, HBeAg seroconversion rate, HBeAg conversion rate, HBV DNA seroconversion rate and peripheral blood T lymphocyte subsets and liver function indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The HBeAg seroconversion rate, HBeAg conversion rate, and HBV DNA seroconversion rate of the observation group were

\* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20231128)。

作者简介: 张君, 女, 主治医师, 主要从事肝炎防治方向的研究。

引用格式: 张君, 王晶, 刘红, 等. 胸腺法新联合长效干扰素治疗 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的临床疗效[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(9): 1202-1208.

higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the proportions of  $CD3^+$  and  $CD4^+$  T cells and the ratio of  $CD4^+$  T cells/ $CD8^+$  T cells in both groups were higher than those before treatment, and those in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The proportions of  $CD8^+$  T cells in both groups were lower than those before treatment, and that in the observation group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The levels of serum ALT and AST in both groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There were no statistically significant differences in the incidence of fatigue, flu-like symptoms, digestive tract symptoms, etc., among the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Thymalfasin for injection combined with pegylated interferon  $\alpha$ -2b in the treatment of HBeAg-positive CHB patients with poor response to NAs can effectively improve cellular immune function and liver function, and improve clinical efficacy.

**Key words:** thymalfasin for injection; pegylated interferon  $\alpha$ -2b; nucleoside (acid) analogues; poor response; hepatitis B e antigen; chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎 (CHB) 是感染乙型肝炎病毒 (HBV) 后引发的肝脏炎症性疾病,也是目前我国发病率较高的传染性疾病<sup>[1]</sup>。乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 是人体感染 HBV 后由 Dane 颗粒的部分外壳抗原裂解生成的一种可溶性蛋白质,其阳性表达是 HBV 感染的重要标志,表明 HBV 处于复制活跃期,具有较强的传染性<sup>[2]</sup>。核苷(酸)类似物 (NAs) 是指南推荐用于治疗 HBeAg 阳性 CHB 的一线药物,可通过降低 HBV DNA 多聚酶与反转录酶活性,终止 HBV DNA 链延长,进而发挥抗病毒作用<sup>[3]</sup>。尽管 NAs 在 CHB 的治疗上能有效抑制病毒复制,但部分患者经 NAs 治疗后可出现应答不佳,表现为经 24 周治疗后 HBV DNA 水平虽有下降,但仍能被检测到<sup>[4]</sup>。尽管此类患者体内病毒数量较少,但肝纤维化仍在进展,肝硬化及肝细胞癌发生风险仍较高。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 也是目前治疗 HBeAg 阳性 CHB 的一线药物,其不仅能有效抑制 HBV 复制,还能增强免疫细胞活性,提高机体对 HBV 的清除能力<sup>[5]</sup>。因此,对于经 NAs 治疗 24 周应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者,可改用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗,以提高抗病毒治疗效果。然而,在经 NAs 治疗应答不佳的难治性 CHB 患者中,单用长效干扰素的 HBeAg 血清学转换率仍不理想,多徘徊在 30%~40%<sup>[6]</sup>。其原因可能与长期病毒感染导致患者 T 细胞功能耗竭或处于免疫耐受状态有关,进而大幅削弱干扰素的免疫激活效应。因此,在抗病毒治疗的基础上,如何有效恢复和重建患者的免疫功能,成为提高疗效的关键<sup>[7]</sup>。注射用胸腺法新作为一种免疫调节剂,具有促进 T 细胞成熟,提高自然杀伤 (NK) 细胞活性,增强机体免疫应答等作用<sup>[8]</sup>。理论上,胸腺法新能够改善“土壤”(即机体的免疫环境),为长效干扰素这颗“种子”发挥作用创造有利条件。二者联用有望通过“免疫重建”与“免疫激活”的协同机制,更有效地打破免疫耐受,实现对病毒的深度清除。然而,针对 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者,胸腺法新与长效干扰素联合的治疗效

果及安全性尚未得到充分验证,缺乏相关临床证据。本研究选取河北省沧州市第三医院 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者为研究对象,采用注射用胸腺法新联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗,并与单用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 的疗效进行对比,观察联合方案对患者病毒学指标、细胞免疫功能及肝功能的影响,旨在为该类患者的临床治疗提供新依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 6 月河北省沧州市第三医院收治的 124 例经 NAs 治疗 24 周应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,各 62 例。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》<sup>[9]</sup>中 HBeAg 阳性 CHB 的诊断标准[血清乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、HBeAg、HBV DNA 均呈阳性,伴丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平反复或持续异常,或肝组织学检查结果显示有明显炎症,或有明显纤维化];(2)服用拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等 NAs 抗病毒药物治疗 24 周后应答不佳<sup>[9-11]</sup>[NAs 抗病毒治疗 24 周时 HBV DNA 下降  $> 2 \lg$  IU/mL,但仍能检测到 HBV DNA(下限为 10 IU/mL)];(3)年龄为 18~65 岁;(4)治疗依从性良好;(5)具有正常沟通能力。排除标准:(1)合并甲型病毒性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝损伤等其他肝病;(2)存在巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等其他病毒感染;(3)病情进展至肝硬化或肝癌;(4)伴有严重黄疸、腹水或肝性脑病等恶病质;(5)存在脑卒中、主动脉夹层等严重心脑血管疾病;(6)有严重心、肺、肾等重要脏器功能障碍;(7)合并甲状腺功能亢进症、库欣综合征等严重内分泌系统疾病;(8)患有多发性骨髓瘤、急性白血病等严重造血系统疾病;(9)合并系统性红斑狼疮、干燥综合征等严重免疫系统疾病;(10)合并恶性肿瘤;(11)有精神疾病或认知障碍;(12)对注射用胸腺法新、聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 过敏,或既往有过敏史;(13)处于哺乳期、妊娠期或备孕期。脱落标准:(1)治疗依从性

差,未按医嘱进行治疗;(2)研究期间失访(连续 2 次门诊复诊未到,且电话无法联系);(3)患者自行要求退出研究。2 组性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程、CHB 家族史比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),

具有可比性。见表 1。本研究经河北省沧州市第三医院医学伦理委员会审核批准(20220113),且所有患者均知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组一般资料比较 [ $n$ (%)或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	病程(年)	有 CHB 家族史
		男	女				
观察组	62	35(56.45)	27(43.55)	38.42±8.67	22.85±2.64	12.89±3.21	25(40.32)
对照组	62	38(61.29)	24(38.71)	39.17±8.53	23.01±2.57	13.22±2.76	21(33.87)
$\chi^2/t$		0.300		-0.486	-0.342	-0.614	0.553
P		0.584		0.628	0.733	0.540	0.457

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 注射液[生产厂家:厦门特宝生物工程股份有限公司;批准文号:国药准字 S20160001;规格:180  $\mu$ g(66 万 U)/0.5 mL/支]皮下注射,180  $\mu$ g/次,1 次/周。观察组在此基础上,同时给予胸腺法新(生产厂家:瑞阳制药股份有限公司;批准文号:国药准字 H20213434;规格:1.6 mg)皮下注射,1.6 mg/次,2 次/周(2 次相隔 3~4 d)。若注射用胸腺法新与聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 注射液在同 1 天使用,注射用胸腺法新于早上给药,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 注射液于晚上给药。2 组治疗周期均为 48 周。

**1.2.2 标本采集与处理** 所有患者于治疗前(第 0 周)及治疗后第 48 周分别采集空腹外周静脉血 9 mL,其中 6 mL 置于促凝管中,室温静置 30 min 后,以 3 000 r/min(离心半径为 13.5 cm)离心 15 min,分离血清置于-70  $^{\circ}$ C 冰箱冻存,用于检测 HBV DNA、HBV 血清标志物(HBsAg、HBeAg)及肝功能指标[ALT、天冬氨酸氨基转移酶(AST)];剩余 3 mL 注入 EDTA 抗凝管,颠倒混匀后立即送检,用于流式细胞术检测 T 细胞亚群。

**1.2.3 HBV DNA 检测** 以美国 ABI 公司生产的 7700 型实时荧光定量聚合酶链反应仪检测血清 HBV DNA 水平,试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司,操作按说明书进行。本检测方法最低检测限为 10 IU/mL,检测结果 <10 IU/mL 判定为 HBV DNA 阴性, $\geq 10$  IU/mL 判定为 HBV DNA 阳性。计算 HBV DNA 转阴率,公式为:HBV DNA 转阴率=治疗后 HBV DNA 转阴例数/完成治疗总例数 $\times 100\%$ 。

**1.2.4 HBV 血清标志物(HBsAg、HBeAg)水平检测** 使用瑞士罗氏公司生产的 cobas e 601 电化学发光免疫分析仪检测血清 HBsAg、HBeAg 水平,试剂盒为配套试剂盒,操作按说明书进行。HBsAg 最低检测限为 0.05 IU/mL,检测结果 <0.05 IU/mL 判定为 HBsAg 阴性;HBeAg 最低检测限为 1.0 COI(临界值指数),检测结果 <1.0 COI 判定为 HBeAg 阴性。分别计算 HBsAg 转阴率、HBeAg 转阴率及

HBeAg 转换率,公式依次为:HBsAg 转阴率=治疗后 HBsAg 转阴例数/完成治疗总例数 $\times 100\%$ ;HBeAg 转阴率=治疗后 HBeAg 转阴例数/完成治疗总例数 $\times 100\%$ ;HBeAg 转换率=治疗后 HBeAg 由阳转阴且 HBeAg 由阴转阳的例数/完成治疗总例数 $\times 100\%$ ,即 HBeAg 血清学转换需同时满足 HBeAg 转阴、HBeAg 转阳 2 项标准。

**1.2.5 细胞免疫功能指标检测** 采用德国赛多利斯公司生产的 iQue3 型流式细胞仪检测患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例,同时计算 CD4<sup>+</sup>T 细胞/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值。

**1.2.6 肝功能指标检测** 选用日本 OLYMPUS 公司生产的 AU640 型生化分析仪检测患者血清 ALT、AST 水平。

**1.2.7 不良反应发生情况统计** 统计患者治疗期间疲乏感、流感样症状、消化道症状、情绪异常等不良反应发生情况。

**1.2.8 疗效判定** 患者治疗后进行疗效判定。完全应答:HBV DNA 转阴,HBeAg 血清学转换,ALT 水平在正常范围内;部分应答:HBV DNA 转阴,但无 HBeAg 血清学转换,ALT 水平在正常范围内;无应答:未达上述标准。总有效率=(完全应答例数+部分应答例数)/总例数 $\times 100\%$ [7]。

**1.2.9 依从性保障措施** (1)患者在入组时接受治疗依从性教育;(2)建立患者个体化随访档案,记录基线资料、用药时间、复诊情况及不良反应;(3)患者治疗期间每 4 周门诊复诊 1 次,当面核对用药日记卡(患者自行记录用药时间),若患者未按时复诊,则采取电话随访,记录不良反应与用药情况,评估依从性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS28.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内治疗前后比较采用配对  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 2 组临床疗效比较** 本研究共纳入 124 例患者,其中观察组失访 1 例,对照组失访 2 例。完成 48 周

治疗后, 观察组有 61 例患者, 对照组有 60 例患者。观察组总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	完全应答	部分应答	无应答	总有效
观察组	61	28(45.90)	22(36.07)	11(18.03)	50(81.97)
对照组	60	16(26.67)	23(38.33)	21(35.00)	39(65.00)
$\chi^2$					4.477
<i>P</i>					0.034

2.2 2 组 HBsAg 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率和 HBV DNA 转阴率比较 观察组 HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率和 HBV DNA 转阴率高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。2 组 HBsAg 转阴率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.3 2 组治疗前后细胞免疫功能指标比较 治疗后 2 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞比例及 CD4<sup>+</sup>T 细胞/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 2 组 HBsAg 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率和 HBV DNA 转阴率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	HBsAg 转阴	HBeAg 转阴	HBeAg 转换	HBV DNA 转阴
观察组	61	2(3.28)	37(60.66)	28(45.90)	50(81.97)
对照组	60	0(0.00)	25(41.67)	17(28.33)	39(65.00)
$\chi^2$		0.508	4.365	3.997	4.477
<i>P</i>		0.476	0.037	0.046	0.034

表 4 2 组治疗前后细胞免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> T 细胞比例(%)		CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例(%)		CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例(%)		CD4 <sup>+</sup> T 细胞/CD8 <sup>+</sup> T 细胞比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61	42.45 ± 4.03	67.24 ± 5.72 <sup>#</sup>	24.95 ± 3.27	38.74 ± 4.05 <sup>#</sup>	36.43 ± 3.02	24.26 ± 3.18 <sup>#</sup>	0.68 ± 0.19	1.59 ± 0.25 <sup>#</sup>
对照组	60	43.12 ± 3.89	58.46 ± 5.51 <sup>#</sup>	25.71 ± 3.44	32.51 ± 3.84 <sup>#</sup>	36.15 ± 2.78	30.52 ± 2.75 <sup>#</sup>	0.70 ± 0.21	1.07 ± 0.23 <sup>#</sup>
<i>t</i>		-0.930	8.597	-1.246	8.680	0.530	-11.574	-0.549	11.902
<i>P</i>		0.354	<0.001	0.215	<0.001	0.597	<0.001	0.584	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后肝功能指标比较 治疗后 2 组血清 ALT、AST 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.5 2 组不良反应发生情况比较 2 组疲乏感、流感样症状、消化道症状等各项不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 5 2 组治疗前后肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, U/L$ )

组别	<i>n</i>	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61	168.32 ± 52.36	40.31 ± 5.23 <sup>#</sup>	91.17 ± 16.24	30.22 ± 4.13 <sup>#</sup>
对照组	60	165.97 ± 48.05	47.45 ± 6.14 <sup>#</sup>	89.65 ± 15.82	36.74 ± 4.56 <sup>#</sup>
<i>t</i>		0.257	-6.890	0.521	-8.246
<i>P</i>		0.798	<0.001	0.603	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 2 组不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	疲乏感	流感样症状	消化道症状	情绪异常	白细胞减少	中性粒细胞减少	甲状腺功能异常
观察组	61	21(34.43)	15(24.59)	20(32.79)	2(3.28)	11(18.03)	8(13.11)	3(4.92)
对照组	60	18(30.00)	11(18.33)	16(26.67)	3(5.00)	13(21.67)	10(16.67)	5(8.33)
$\chi^2$		0.271	0.702	0.542	<0.001	0.251	0.301	0.152
<i>P</i>		0.602	0.402	0.462	0.985	0.616	0.583	0.696

### 3 讨 论

CHB 是由 HBV 感染后引发的肝脏慢性炎症性疾病<sup>[12]</sup>。HBV 复制的原始模板为超螺旋共价闭环

状 DNA(cccDNA), 通过监测其水平能有效评价抗病毒治疗效果, 但该方法需肝穿刺活检方能实现, 因此目前临床上主要通过检测与肝组织 cccDNA 有关的血清

学指标评价抗 HBV 治疗效果<sup>[13-16]</sup>。目前认为 HBsAg 清除是 CHB 理想的治疗终点,对于达不到理想治疗终点的 HBeAg 阳性患者,HBeAg 转阴或血清学转换同时伴有病毒学应答目前被认为是 CHB 满意的治疗终点。NAs 是既往最常使用的 CHB 抗病毒治疗药物,其通过靶向作用于 HBV 反转录酶,从而选择性抑制 HBV 复制,降低血液 HBV DNA 水平<sup>[17]</sup>。但经过长期临床实践发现,NAs 仅能起到抑制 HBV 复制的作用,无法完全治愈 CHB,且有不少患者经规范化治疗后出现应答不佳<sup>[18]</sup>。研究表明,CHB 患者即使 HBV 载量很低,持续的 HBV DNA 低水平状态仍可能会导致病情进展,增加肝硬化和肝癌的发病风险<sup>[19]</sup>。对于 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者临床上可通过给予干扰素治疗以提高抗病毒治疗效果。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 是聚乙二醇和干扰素  $\alpha$ -2b 结合后形成的一种长效干扰素,与普通干扰素相比,其生物活性更强,药物浓度高,半衰期长,能有效减少干扰素用药频率。该药物具有抗病毒和调节免疫双重作用,其可通过与细胞表面受体结合,刺激肝细胞生成多种抗病毒蛋白,从而抑制 HBV DNA 复制,发挥抗病毒治疗效果<sup>[20]</sup>。此外,其还可提高 T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞活性,增强机体免疫应答反应,提高抗病毒能力。尽管如此,单用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的疗效仍旧有限,通常情况下,经治疗后 HBeAg 血清转换率仅为 30%。本研究中,对照组在采用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗后 HBV DNA 转阴率为 65.00%,HBeAg 转换率为 28.33%,HBeAg 转阴率为 41.67%,总有效率为 65.00%,可见疗效仍有待提高。

CHB 所致的肝脏慢性炎症及损伤是 HBV 感染与宿主免疫应答共同作用所引发,机体被 HBV 感染后可产生针对 HBV 的特异性免疫应答,从而增强机体抵御 HBV 感染的能力<sup>[21]</sup>。但 HBeAg 阳性患者体内存在 HBV 活跃复制,持续的 HBV 感染可使机体固有免疫应答受到损伤,表现为 HBV 特异性 T 细胞凋亡,T 细胞增殖能力下降,由其分泌的细胞因子功能随之降低,从而使得 HBV 更不易于被清除。因此,除了常规给予抗病毒治疗外,免疫治疗在 CHB 的治疗中同样发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。注射用胸腺法新是一种免疫调节药物,其主要成分为人工合成胸腺素  $\alpha_1$ ,具有促进 T 细胞成熟,刺激干扰素  $\gamma$  等淋巴因子分泌,增强 NK 细胞活性,调节免疫耐受,促进抗体生成等多种药理作用。目前胸腺法新/胸腺素  $\alpha_1$  已被较多地应用于 CHB 及其相关疾病的治疗中。陈安等<sup>[23]</sup>研究表明,在阿德福韦治疗基础上联合胸腺法新能有效改善 CHB 患者的肝功能,促进 HBeAg 转阴,提高临床疗效。一项系统性回顾和荟萃分析表明,将胸腺素  $\alpha_1$  与恩替卡韦联合应用于 HBV 相关肝硬化的治疗中能显著提高 HBV 完全缓解率,且治疗 24 周 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转换率均显著高于单用

恩替卡韦治疗的患者<sup>[24]</sup>。CHEN 等<sup>[25]</sup>研究表明,在常规治疗基础上联合胸腺素  $\alpha_1$  治疗能显著提高 HBV 相关急性慢性肝衰竭患者 90 d 无肝移植生存率(75.0% vs. 53.4%),降低其新发感染、肝性脑病发生率及严重感染病死率(32.1% vs. 58.6%, 8.9% vs. 24.1%, 24.1% vs. 8.9%)。LINYE 等<sup>[26]</sup>研究表明,胸腺素  $\alpha_1$  的使用有效改善了孤立性 HBV 相关肝细胞癌的免疫应答,延长了患者的生存期。由此可见,胸腺法新/胸腺素  $\alpha_1$  的使用能有效提高 CHB 及其相关疾病的治疗效果,改善患者预后。

本研究通过观察不同治疗方法对 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者的 T 细胞亚群的影响得出,注射用胸腺法新联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 或单用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗均能有效提高患者的外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 细胞比例及 CD4<sup>+</sup> T 细胞/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值,降低外周血 CD8<sup>+</sup> T 细胞比例,但观察组以上指标均优于对照组。该结果表明,对于 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者给予注射用胸腺法新联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗能更有效地改善患者外周血 T 细胞亚群,增强细胞免疫功能。这一机制与王菊芳<sup>[27]</sup>在 CHB 患者中观察到的胸腺法新改善免疫功能的结果一致,进一步支持该免疫调节剂在慢性病毒感染中的免疫重建作用。其中,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 的免疫增强作用依赖于患者本身存在足够有活化潜力的 T 细胞,而胸腺法新可促进初始 T 细胞成熟,为聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 提供可激活的 T 细胞储备,因此二者联合使用能协同纠正 CHB 患者的 T 细胞亚群紊乱,从而起到免疫恢复及重建作用<sup>[28-29]</sup>。本研究中,观察组在联合采用注射用胸腺法新和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗后,HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率、HBV DNA 转阴率及总有效率均较单用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 的对照组显著提高。既往有报道显示,胸腺法新联合重组人干扰素  $\alpha$ -2b 治疗 CHB 有效提高了患者的 HBeAg 血清学转换率及 HBV DNA 病毒学转换率,与常规治疗相比,抗病毒治疗效果更明显<sup>[30]</sup>。该结果与本研究结果具有较高的一致性,提示在 NAs 应答不佳人群中,联合长效干扰素与胸腺法新可能具有更强的病毒抑制作用。该联合方案的核心可能是通过互补且叠加的免疫调节机制,并强化直接的抗病毒效应与机体免疫清除病毒能力,改善了 CHB 常见的免疫耐受状态,最终提高抗病毒治疗效果。其中,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 可直接抑制 HBV 信使 RNA(mRNA)翻译和 DNA 复制,快速降低血清 HBV DNA 水平,控制病毒载量,减少病毒对免疫系统的持续刺激所导致的免疫细胞过度耗竭。当病毒载量降低后,胸腺法新激活的细胞毒性使 T 细胞与 NK 细胞能高效识别并杀伤残留的 HBV 感染肝细胞,从而更有效地促进 HBV 的清除,提高临床疗效。但值得注意的是,本研究中 2 组 HBsAg 转阴率均极低,其中观察组为 3.28%,对照组为 0,二者差异无统

计学意义( $P>0.05$ )。该结果提示,尽管联合方案能改善部分病毒学指标,但在实现 HBsAg 清除这一关键目标上并未取得突破。可能原因包括:(1)HBsAg 水平受整合病毒 DNA 及 cccDNA 转录活性影响,现有方案对 cccDNA 的直接清除作用有限;(2)胸腺法新虽可改善细胞免疫功能,但在打破长期 HBV 诱导的免疫耐受、彻底清除 HBsAg 方面的作用仍有限;(3)本研究 48 周疗程可能不足以观察到 HBsAg 清除的显著变化,部分患者可能需要更长治疗周期或联合其他作用机制药物治疗。

HBeAg 阳性 CHB 患者常伴有 ALT、AST 等肝功能指标异常。ALT、AST 广泛分布于肝细胞内,其中 ALT 主要分布于肝细胞细胞质内,AST 主要分布于肝细胞线粒体内,少量分布于肝细胞细胞质内。当肝细胞受到轻度损伤时,可仅出现血清 ALT 水平明显升高,而血清 AST 水平维持在正常范围内,若血清 AST 水平异常升高则提示肝细胞线粒体受到损伤,病情相对较重。HBeAg 阳性 CHB 患者由于肝组织内存在大量 HBV 复制,病毒载量较高,可加重肝脏炎症及损伤,导致肝功能异常<sup>[31]</sup>。本研究通过对 2 组治疗前后的肝功能指标进行检测发现,2 组治疗后血清 ALT、AST 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组。该结果表明,在聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗基础上联合注射用胸腺法新治疗能更有效地改善经 NAs 治疗 24 周应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者的肝功能。其原因可能与注射用胸腺法新能有效改善机体免疫功能,从而有利于增强机体对于 HBV 的清除能力有关。安全性方面,2 组治疗过程中均出现了疲乏感、流感样症状、消化道症状、情绪异常、白细胞减少、中性粒细胞减少及甲状腺功能异常,但均在患者可耐受范围内,未影响治疗的顺利进行,安全性较高。本研究的创新之处在于,本研究聚焦的是 NAs 应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者,这部分患者治疗起来更为困难。针对此,本研究尝试采用胸腺法新联合长效干扰素进行治疗,为这部分患者联合免疫治疗方案的选择提供了证据支持。且本研究对治疗前后 T 细胞亚群进行监测也解释了胸腺法新联合长效干扰素治疗 CHB 的可能机制。但本研究也存在一定的局限性:(1)样本量较少且为单中心研究,可能存在选择偏倚,结果外推至其他人时需谨慎;(2)随访时间仅 48 周,并未开展长期随访,无法评估其长期疗效及停药后病情反复情况;(3)未监测 HBV RNA、cccDNA 等更敏感的病毒学指标,难以深入探讨联合治疗对病毒复制模板及转录活性的影响;(4)缺乏对免疫细胞功能更全面的评估,如细胞因子谱、HBV 特异性 T 细胞应答等,限制了对作用机制的进一步揭示。未来研究可考虑采用多中心、大样本、随机对照设计,延长随访时间,并结合 HBV RNA、cccDNA 及深度免疫表型分析,以更全面评估联合治疗的疗效及作用机制。

综上所述,与单用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 相比,在

聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗基础上联合注射用胸腺法新治疗经 NAs 治疗 24 周应答不佳的 HBeAg 阳性 CHB 患者能更有效地抑制病毒复制,调节 T 细胞亚群,降低 ALT、AST 水平,改善肝功能及细胞免疫功能,疗效好,且安全性可控。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 张君:研究方案的概念设计与技术路线制订,撰写论文;王晶:参与实验方法优化、验证实验数据的准确性与可重复性;刘红:审核论文整体逻辑;王晓玲:整理文献综述与参考文献格式规范。

## 参考文献

- [1] SINN D H, KANG D, PARK Y, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B: an emulated target trial using longitudinal nationwide population cohort data [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1):366.
- [2] 彭真, 宁会彬, 李宽, 等. HBeAg 阳性慢性 HBV 感染分期和治疗新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(5):615-617.
- [3] METE B, KAYA S Y, KAYA A, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative non-cirrhotic chronic hepatitis B patients: real-life data of 20 years[J]. Turk J Gastroenterol, 2023, 34(11):1163-1170.
- [4] 陈彤彤, 范蕊芳, 杨雅萱, 等. 核苷类药物初治应答不佳的慢性乙型肝炎患者换用替诺福韦的疗效和安全性研究[J]. 肝脏, 2022, 27(12):1300-1304.
- [5] GHERLAN G S, LAZAR S D, CULINESCU A, et al. Results of response-guided therapy with pegylated interferon alpha 2a in chronic hepatitis B and D[J]. Trop Med Infect Dis, 2024, 9(4):73.
- [6] 向海鸿, 吴志国, 宋淑芬, 等. 46 例核苷(酸)类似物应答不佳的慢性乙肝患者序贯干扰素  $\alpha$ -2b 治疗的临床观察[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(3):11-15.
- [7] 李秋霞, 贾超, 白艳, 等. 富马酸替诺福韦二吡啶酯片联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎的效果[J]. 河南医学研究, 2023, 32(13):2422-2426.
- [8] 胡月. 华蟾素联合胸腺法新对接受化疗的晚期胃癌患者免疫功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(4):447-448.
- [9] 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(2022 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12):1309-1331.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on

- the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [11] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会, Chinese Medical Association. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1693-1701.
- [12] HSU Y C, NGUYEN M H. Curing chronic hepatitis B virus infection[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(4): 392-393.
- [13] KIM H S, KIM J S, KIM J M, et al. Differential HBV replicative markers and covalently closed circular DNA transcription in immune-active chronic hepatitis B with and without HBeAg [J]. *Liver Int*, 2024, 44(10): 2753-2762.
- [14] 刘俊叶, 周华, 伍晓莉, 等. HBV 血清学标志物研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(12): 1432-1435.
- [15] 邓芮, 符筱, 孙剑. 乙型肝炎表面抗原清除在临床治疗与药物研发中的作用[J]. *肝脏*, 2020, 25(9): 905-907.
- [16] 张心怡, 张国梁, 张广林. 血清 HBsAg 和 HBeAg 定量检测评估恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化合并原发性肝癌患者病毒应答的临床价值[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(17): 2241-2247.
- [17] LENS S, PÉREZ DEL PULGAR S, FORNS X. The relevance of finding biomarkers to identify the best candidates for nucleos(t)ide analogue discontinuation in HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2024, 80(6): e275-e276.
- [18] PAPATHERODORIDIS G, LAMPERTICO P. HCC risk in patients who are HBeAg-positive and have chronic hepatitis B under long-term nucleos(t)ide analogue therapy: new insights from Asia [J]. *Hepatology*, 2024, 80(2): 260-262.
- [19] SUN Y M, WU X N, ZHOU J L, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11): 2582-2591.
- [20] 朱圣涛, 谢琴秀. 联合聚乙二醇干扰素- $\alpha$  治疗核苷(酸)类似物经治的血清 HBsAg 低水平的慢性乙型肝炎患者疗效研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(12): 1061-1064.
- [21] ADUGNA A. Antigen recognition and immune response to acute and chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 2159-2166.
- [22] 陈观梅, 左璇, 廖宝林. 慢性乙型肝炎新型免疫治疗研究进展 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024, 18(1): 7-10.
- [23] 陈安, 谭凯, 贺小军. 胸腺法新联合阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肝功能及 HBeAg 转阴率的影响 [J]. *贵州医药*, 2020, 44(7): 1050-1051.
- [24] PENG D, XING H Y, LI C, et al. The clinical efficacy and adverse effects of entecavir plus Thymosin alpha-1 combination therapy versus entecavir monotherapy in HBV-related cirrhosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 348.
- [25] CHEN J F, CHEN S R, LEI Z Y, et al. Safety and efficacy of thymosin  $\alpha$ 1 in the treatment of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology Int*, 2022, 16(4): 775-788.
- [26] LINYE H, ZIJING X, WEI P, et al. Thymosin alpha-1 therapy improves postoperative survival after curative resection for solitary hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(20): e25749.
- [27] 王菊芳. 胸腺法新联合恩替卡韦对慢性病毒性乙肝患者免疫功能及血清透明质酸 IV 型胶原层黏蛋白水平的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(18): 3164-3166.
- [28] 秦蕾, 李广鹏, 申培君, 等. 聚乙二醇干扰素- $\alpha$ -2b 对 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者 HBV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞杀伤功能的影响 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(4): 628-636.
- [29] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 国家传染病医学中心. 胸腺法新在感染和重症相关领域临床应用专家共识 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2024, 17(4): 252-262.
- [30] 王治. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 联合胸腺法新治疗慢性乙型肝炎分析 [J]. *中国医药导刊*, 2013, 15(6): 995-995.
- [31] 张晓晶, 华乐, 金巧菲, 等. 慢性 HBV 感染者 HBV RNA 与乙肝病毒学标志物及肝功能指标的相关性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(11): 1616-1620.

(收稿日期: 2025-09-26 修回日期: 2026-01-18)

(编辑: 熊欣然 廖薇薇)