

苦参碱联合胸腺肽对慢性乙型肝炎患者血清 Foxo3a、INF- α 、HBV-DNA 水平及 T 细胞亚群的影响

唐海峰¹, 朱素楠²

(开封市传染病医院一病区¹、检验科², 河南 开封 475001)

【摘要】 目的 研究苦参碱联合胸腺肽对慢性乙型肝炎(CHB)患者血清叉头盒 O 类转录因子-3a (Foxo3a)、干扰素- α (INF- α)、乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA)水平及 T 细胞亚群的影响。方法 将 2013 年 4 月至 2016 年 4 月于我院接受治疗的 94 例 CHB 患者,采用随机数表法分为对照组和观察组,每组 47 例,对照组给予常规治疗+苦参碱注射液治疗,观察组给予常规治疗+苦参碱+胸腺肽注射液治疗,治疗 1 个月,比较两组患者治疗前后的血清 Foxo3a、INF- α 、HBV-DNA 水平及 T 细胞亚群的变化。结果 治疗后,两组患者的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、胆红素(TBil)、凝血酶原时间(PT)水平均明显下降,白蛋白明显上升,且观察组治疗后的上述指标改善优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 HBV-DNA 阴转率为 51.06%,乙肝病毒 e 抗体(HBeAb)阳转率为 51.06%,乙肝 e 抗原(HBeAg)阴转率为 46.81%,而对照组则分别为 23.40%、23.40%、27.66%,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);Foxo3a mRNA 表达水平、INF- α 、甲胎蛋白(AFP)含量均明显下降($P < 0.05$),且观察组下降幅度明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者的 T 细胞亚群指标治疗前后无明显变化($P > 0.05$),而观察组患者治疗后的 CD3⁺、CD4⁺明显上升,CD8⁺明显下降,CD4⁺/CD8⁺比值明显上升,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的尿黄、纳减、腹胀、乏力、肝区隐痛症状均明显改善,且观察组改善率高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者均未出现明显不良反应。结论 苦参碱联合胸腺肽治疗 CHB 患者可显著降低 Foxo3a、INF- α 、HBV-DNA 水平,改善肝功能,改善临床症状,提高免疫力。

【关键词】 慢性乙型肝炎;苦参碱;胸腺肽;Foxo3a;INF- α ;T 细胞亚群

【中图分类号】 R512.6² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)07-1055-04

Effect of matrine combined with thymosin on the levels of serum Foxo3a, INF- α and HBV-DNA and T cell subsets in patients with chronic hepatitis B. TANG Hai-feng¹, ZHU Su-nan². Ward I¹, Department of Clinical Laboratory², Infectious Diseases Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475001, Henan, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effect of matrine combined with thymosin on the levels of serum forkhead box O transcription factor-3a (Foxo3a), interferon- α (INF- α) and hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) and T cell subsets in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Ninety-four patients with CHB who were treated in our hospital between April 2013 and April 2016 were randomly divided into the control group and the observation group according to the random number table, with 47 cases in each group. The control group was treated with routine therapy and matrine injection, and the observation group was additionally treated with thymosin injection. After 1 month of treatment, the changes of serum Foxo3a, INF- α and HBV-DNA levels and T cell subsets before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin (TBil) and prothrombin time (PT) in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), while albumin levels were significantly increased ($P < 0.05$). The observation group after treatment improved significantly better than the control group ($P < 0.05$). The negative conversion rate of HBV-DNA, positive conversion rate of hepatitis B e an-

通讯作者:唐海峰。E-mail:13837826966@139.com

- [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(4): 508-513.
- [4] Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(6): 1480-1488.
- [5] 陈雪英, 杨雅, 游志刚, 等. 维生素 K₂对老年去卵巢大鼠血管钙化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(3): 197-202.
- [6] Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, et al. Effect of vitamin K₂ supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(2): 186-195.
- [7] 刘倩, 黄向阳, 谭鹤长. 维生素 K₂与维持性血液透析患者血管钙化相关性研究[J]. 海南医学, 2016, 27(10): 1572-1574.
- [8] Willems BA, Vermeer C, Reutelingsperger CP, et al. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification [J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(8): 1620-1635.
- [9] Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM, et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists [J]. Blood Rev, 2012, 26(4): 155-166.

(收稿日期:2016-10-02)

tibody (HBeAb) and negative conversion rate of hepatitis B e antigen (HBeAg) in the observation group were 51.06%, 51.06% and 46.81%, as compared with 23.40%, 23.40% and 27.66% in the control group ($P < 0.05$). Levels of Foxo3a mRNA, INF- α and alpha fetoprotein (AFP) in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decreased amplitude in the observation group was significantly greater than that in the control group ($P < 0.05$). In the control group, there was no significant change of T cell subsets before and after treatment ($P > 0.05$), while in the observation group, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased and CD8⁺ was significantly decreased after treatment, which showed significant differences with those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, yellow urine, sodium reduction, abdominal distension, fatigue and liver dull pain were significantly relieved, and the relief rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There were no adverse reactions in the two groups. **Conclusion** The application of matrine combined with thymosin in the treatment of patients with CHB can significantly reduce the levels of Foxo3a, INF- α and serum HBV-DNA, improve liver function, relieve clinical symptoms and improve immunity.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Matrine; Thymosin; Foxo3a; INF- α ; T cell subsets

乙型肝炎病毒(HBV)是引起乙型肝炎病变的罪魁祸首,肝功能损伤可引起体内多种脏器功能紊乱,据报道,乙肝具有世界流行趋势,而我国慢性HBV感染者已达9 300万人^[1]。目前有关乙肝的治疗主要集中在抗病毒、护肝降酶、提升免疫力方面,尚无特效治愈药物^[2]。苦参碱具有抗HBV病毒、对抗肝功能损伤和抗纤维化作用^[3]。刘晓琼等^[4]应用4种类型苦参碱治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者,发现其抗HBV效果显著。毛莉萍等^[5]应用苦参碱治疗CHB肝纤维化患者,发现苦参碱可通过上调NKG2D表达而发挥抗肿瘤作用。胸腺肽是一类生物反应调节剂,调节免疫、抗病毒作用显著,许多研究表明,胸腺肽 α_1 在治疗重症肝炎过程中,可促进干扰素- α 、干扰素- γ 、白介素-2等抗炎因子表达,抑制炎症反应,缓解肝功能损伤^[6]。本文旨在研究苦参碱联合胸腺肽对CHB患者血清叉头盒O类转录因子-3a (Foxo3a)、干扰素- α (INF- α)、乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA)水平及T细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2013年4月至2016年4月于我院接受治疗且符合以下纳入和排除标准的94例CHB患者,采用随机数表法分为对照组和观察组,每组47例。对照组患者中男性27例,女性20例;年龄(39.45 \pm 8.51)岁,病程(6.51 \pm 4.51)年;临床分型轻度20例,中度15例,重度12例。观察组患者中男性26例,女性21例;年龄(38.81 \pm 7.91)岁,病程(6.12 \pm 5.51)年;临床分型轻度21例,中度16例,重度10例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 根据中华医学会肝病学会《慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)》^[7]以及《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[8]进行诊断。

1.3 纳入与排除标准 ①纳入标准:所有患者经诊断确定为CHB患者;HBsAg和HBeAg阳性,HBV-DNA大于 $10^6 \sim 10^7$ copies/mL者;未服用抗病毒类药物及免疫调节类药物时间大于半年者;签署知情同意书,自愿参与本治疗方案者。②排除标准:合并深度肝昏迷者;HBeAg阴性者;合并其病毒性肝炎患者;合并恶性肿瘤者;有严重心、肾、脑或免疫系统类疾病

者;对本研究用药过敏者;妊娠及哺乳期妇女。

1.4 治疗方法 所有患者均接受阿拓莫兰(重庆友友制药有限责任公司,国药准字H20051599)、甘草酸二铵(重庆华森制药有限公司,国药准字H20051643)保肝抗炎治疗,安络化纤丸(森隆药业有限公司,国药准字Z20010098)健脾养肝治疗,恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237)抗乙肝病毒治疗,维生素、能量合剂等常规乙肝治疗。对照组患者在此基础上给予苦参碱葡萄糖注射液(美愈宁,北京华新制药有限公司,250 mL:苦参碱0.15 g与葡萄糖25 g)治疗,剂量150 mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上增加胸腺肽注射液(三九集团昆明白马制药有限公司,国药准字H20044088,5 mL:50 mg)治疗,剂量80 mg/次,溶于生理盐水中静脉滴注,1次/d。两组均治疗1个月。

1.5 观察指标 ①肝功能指标:于治疗前后每两周检测所有患者血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、胆红素(TBil)、凝血酶原时间(PT)和白蛋白水平变化;②HBV标记物:乙肝病毒e抗体(HBeAb)与HBeAg采用酶联免疫吸附法检测,HBV-DNA采用荧光定量PCR法检测,治疗前后每个月检测一次;③Foxo3a、INF- α 和甲胎蛋白(AFP)检测:Foxo3a mRNA相对表达量采用荧光定量PCR法检测;INF- α 与AFP均采用酶联免疫吸附法检测;④T细胞亚群检测:采用流式细胞仪检测患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺,CD系统单克隆抗体购自赛默飞公司;⑤临床症状改善:观察并记录两组患者治疗前后尿黄、钠减、腹胀、乏力、肝区隐痛状况改善情况;⑥观察两组不良反应情况。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的肝功能指标比较 治疗后,两组患者的ALT、AST、TBil、PT均显著下降,白蛋白水平显著上升,且观察组下降或上升幅度明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表 1 两组患者治疗前后的肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	PT (s)	白蛋白(g/L)
对照组	47	治疗前	302.4 \pm 64.6	294.4 \pm 74.6	87.6 \pm 75.4	19.8 \pm 2.6	26.5 \pm 3.6
		治疗后	69.5 \pm 12.4	58.2 \pm 7.2	53.8 \pm 9.5	16.1 \pm 1.2	34.5 \pm 1.2
		<i>t</i> 值	24.27	21.61	3.04	8.86	14.45
		<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	47	治疗前	294.9 \pm 55.8	287.9 \pm 76.8	84.6 \pm 88.3	19.5 \pm 2.6	26.4 \pm 3.1
		治疗后	51.2 \pm 9.2 ^a	42.2 \pm 6.2 ^a	33.5 \pm 9.2 ^a	14.1 \pm 0.9 ^a	40.5 \pm 1.3 ^a
		<i>t</i> 值	29.54	21.86	3.94	13.46	28.76
		<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组治疗后比较,*t*值分别为 8.12、11.54、10.52、9.14、23.25,^a*P*<0.05。

2.2 两组患者治疗前后的 HBV 标记物比较 治疗后,观察组患者的 HBV-DNA 阴转率为 51.06%,HBeAb 阳转率为 51.06%,HBeAg 阴转率为 46.81%,而对照组则分别为 23.40%、23.40%、27.66%,两组之间比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 HBV 标记物比较[例(%)]

组别	时间	HBV-DNA 阴转率	HBeAb 阳转率	HBeAg 阴转率
对照组(<i>n</i> =47)	治疗前	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	治疗后	11 (23.40)	11 (23.40)	13 (27.66)
	χ^2 值	12.46	12.46	19.54
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01
观察组(<i>n</i> =47)	治疗前	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	治疗后	24 (51.06) ^a	24 (51.06) ^a	22 (46.81) ^a
	χ^2 值	32.23	32.23	28.72
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

注:与治疗后对照组比较, χ^2 值分别为 8.02、8.02、6.63,^a*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前后的 Foxo3a、INF- α 、AFP 水平比较 治疗后,Foxo3a mRNA 表达水平、INF- α 、AFP 含量均显著下降,且观察组下降幅度显著高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组治疗前后的 Foxo3a、INF- α 、AFP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Foxo3a mRNA 表达	INF- α (IU/mL)	AFP (ng/mL)
对照组(<i>n</i> =47)	治疗前	0.56 \pm 0.08	36.51 \pm 6.57	254.5 \pm 154.3
	治疗后	0.34 \pm 0.06	22.51 \pm 5.14	93.5 \pm 104.5
	<i>t</i> 值	15.08	11.51	4.89
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01
观察组(<i>n</i> =47)	治疗前	0.55 \pm 0.09	37.15 \pm 5.27	241.8 \pm 153.4
	治疗后	0.21 \pm 0.05 ^a	13.51 \pm 6.24 ^a	45.6 \pm 94.6 ^a
	<i>t</i> 值	22.64	19.84	7.46
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组治疗后比较,*t*值分别为 11.41、7.63、2.33,^a*P*<0.05。

2.4 两组患者治疗前后的 T 细胞亚群比较 治疗后,对照组患者的 T 细胞亚群指标差异无统计学意义(*P*>0.05),而观察组患者的 CD3⁺、CD4⁺显著上升,CD8⁺显著下降,CD4⁺/CD8⁺比值显著上升,两组比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后的临床症状比较 伴有尿黄、钠减、腹胀、乏力、肝区隐痛症状的患者经过治疗后,症状得到显著改善,且观察组改善率高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后的 T 细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (个/ μL)	CD4 ⁺ (个/ μL)	CD8 ⁺ (个/ μL)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组(<i>n</i> =47)	治疗前	67.5 \pm 2.41	42.81 \pm 2.32	33.52 \pm 1.25	1.26 \pm 0.29
	治疗后	68.5 \pm 2.62	42.92 \pm 2.64	32.04 \pm 1.28	1.27 \pm 0.31
	<i>t</i> 值	0.57	0.06	1.72	0.05
	<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
观察组(<i>n</i> =47)	治疗前	67.2 \pm 2.13	42.51 \pm 2.43	33.51 \pm 2.04	1.27 \pm 0.28
	治疗后	74.6 \pm 2.84 ^a	45.59 \pm 2.01 ^a	29.21 \pm 1.05 ^a	1.54 \pm 0.09 ^a
	<i>t</i> 值	14.29	6.70	12.85	6.29
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组治疗后比较,*t*值分别为 10.82、5.51、11.72、5.73,^a*P*<0.05。

表 5 两组患者治疗前后的临床症状比较[例(%)]

组别	时间	尿黄	钠减	腹胀	乏力	肝区隐痛
对照组(<i>n</i> =47)	治疗前	38 (80.85)	44 (93.62)	27 (57.45)	44 (93.62)	36 (76.60)
	治疗后	7 (14.89)	8 (17.02)	8 (17.02)	8 (17.02)	11 (23.40)
	χ^2 值	40.97	55.78	16.43	55.78	40.83
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组(<i>n</i> =47)	治疗前	37 (78.72)	45 (95.74)	28 (59.57)	44 (93.62)	36 (76.60)
	治疗后	1 (2.13) ^a	2 (4.26) ^a	2 (4.26) ^a	2 (4.26) ^a	4 (8.51) ^a
	χ^2 值	57.25	78.68	33.10	75.10	44.56
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组治疗后比较, χ^2 值分别为 4.86、4.21、4.67、4.06、4.12,^a*P*<0.05。

2.6 两组患者的不良反应比较 两组患者治疗过程中未出现发烧、脱发、心肾损伤、骨髓抑制等不良反应。

3 讨论

HBV 病毒的不断复制增殖是慢性 CHB 患者不能痊愈的主要原因,虽然目前干扰素、核苷类药物等有明显的抗病毒疗效,但不能彻底根除 HBV^[9]。且干扰素类药物副作用较大,费用昂贵,故临床急需寻找安全有效的治疗药物^[10]。苦参碱具有抗 HBV、抗肝纤维化、免疫调节、抗炎等作用,可逆转或阻止肝纤维化的进一步发展^[11]。毛莉萍等^[5]临床结果证明苦参碱能够改善 CHB 肝纤维化状态,提高患者免疫力。刘晓琼等^[4]临床试验证实苦参碱可降低 CHB 患者高 HBV-DNA 含量。胸腺肽调节机体免疫、抗病毒作用显著,文献报道,胸腺肽在治疗重症肝炎过程中,可抑制损伤肝细胞的炎症反应,提高患者存活率^[6]。本研

究应用苦参碱联合胸腺肽,从抗病毒与提升患者免疫方面治疗 CHB 患者,发现效果显著。

本研究中,治疗后观察组肝功能五项指标改善优于对照组,HBV-DNA 阴转率、HBeAb 阳转率和 HBeAg 阴转率显著高于对照组,说明苦参碱联合胸腺肽改善肝功能和抗病毒效果显著。苦参碱的主要有效成分—氧化苦参碱,占 98%以上,是《慢性乙型肝炎防治指南》唯一推荐的抗病毒中药,具有降胆红素退黄疸、降转氨酶、抗病毒、提升白细胞等作用^[8]。胸腺肽提高机体免疫效果显著,两药联合使用可明显促进体内肝功能五项指标的恢复。抗病毒方面,苦参碱主要从降解病毒产物、干扰病毒增殖两方面进行,降解病毒与其促进细胞内干扰素类细胞因子表达有关,而干扰 HBV 增殖与其嘌呤类化学结构有关^[4-5];胸腺肽可增强患者自然杀伤细胞活性,促进白介素-2 等细胞因子表达,促进 HBV 病毒凋亡^[6],故两药联用抗病毒效果比单用苦参碱效果显著。Foxo3a 的表达与乙肝患者肝细胞和组织损伤有关,文献报道,Foxo3a 可能通过增强 HBV 增强子 I 区活性促进乙肝病毒复制增殖^[12]。INF 的大量分泌,可与机体内毒素反应,诱导体内炎症反应,导致肝脏局部微循环障碍^[13]。AFP 反映患者肝脏损伤情况,其表达量与肝功能损伤程度呈正比,是 CHB 临床预后检测指标^[14]。经过治疗后,该三项指标均显著下降,说明患者体内 HBV 得到抑制,炎症反应得到减轻,肝功能损伤得到缓解。胸腺肽属于免疫增强剂之一,能够有效刺激体内 T 细胞免疫应答^[15]。本研究患者应用胸腺肽治疗后,T 细胞亚群指标得到显著改善,与对照组比较差异无统计学意义,说明两药联合治疗乙肝患者,疗效较好。文献报道,肝细胞受损,不一定与 HBV 的大量复制有关,而可能与机体内毒素血症及免疫力亢进相关,过激的免疫反应及血症均可引起肝细胞缺氧缺血凋亡,故应用免疫调节类药物进行早期干预尤为必要。因为它不仅可降低炎症反应,减轻肝细胞损伤,还可稳定溶酶体膜,抵抗内毒素血症,抑制肝细胞凋亡^[16-17]。Giuliani 等^[18]应用胸腺肽 α_1 治疗肝癌患者,发现可显著增加 CD8⁺细胞数量,提高患者生存率,与本研究结果一致。本研究所用患者经过治疗后,患者尿黄、钠减、腹胀、乏力、肝区隐痛症状显著改善,且患者均未出现不良反应,说明本方案治疗效果显著,安全可靠。

综上所述,苦参碱联合胸腺肽治疗 CHB 患者,抗

病毒效果显著,可有效降低转氨酶表达,降低炎症反应,消退黄疸,改善肝功能,改善临床症状,提高免疫力,临床上安全有效,具有重要推广意义。

参考文献

- [1] 曾祥源,孙克伟. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗期间进展为原发性肝癌 35 例临床分析[J]. 医学临床研究, 2016, 33(1): 180-181.
- [2] 苏立稳,刘宇,杨萱. 中西药联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 30 例[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(5): 63-64.
- [3] 蒋永光,李认书,金桂花. 中药提取物治疗慢性乙型肝炎的研究[J]. 四川中医, 2001, 19(3): 24-26.
- [4] 刘晓琼,沈宏辉,陈佳欣,等. 苦参碱类生物碱联合胸腺肽抗 HBV 作用研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1275-1281.
- [5] 毛莉萍,王越,章幼奕,等. 苦参碱治疗对乙型肝炎患者自然杀伤细胞表型变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 178-181.
- [6] 马宏,黄祎诺,魏书堂,等. 胸腺肽 α_1 在慢性乙型肝炎治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(10): 1895-1899.
- [7] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[S]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 384-384.
- [8] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [9] 刘宏,郭顺林,毛小荣,等. 64 层螺旋 CT 对肝纤维化、肝硬化肝脾体积变化的研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2012, 10(5): 41-44.
- [10] 张卫平,周文亮,陈小妮. 重组人干扰素治疗乙型肝炎的神经精神系统不良反应的护理干预与观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(6): 241-242.
- [11] 张静,宗红梅,李青春,等. 氧化苦参碱治疗中度慢性乙型肝炎 42 例[J]. 陕西中医, 2014, 35(5): 515-516.
- [12] 杨爱芳,张博佳,韦松华. 慢性乙型肝炎患者 Foxo3a 表达水平对外周血 CD8⁺T 细胞凋亡的影响[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2015, 42(2): 86-90.
- [13] 王亚莉,赖翼,刘阳,等. 干扰素- $\alpha/\beta/\gamma$ 单核苷酸多态性与中国汉族人群慢性 HBV 感染的相关性[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(10): 1312-1315.
- [14] 李俊,帅存勇,陈立宇. 原发性肝癌骨转移患者临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(7): 92-95.
- [15] 王永虎. 胸腺肽 α_1 辅助治疗慢性乙肝的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国保健营养, 2016, 26(9): 240-241.
- [16] 杨德君. 胸腺肽联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(13): 133-134.
- [17] 雷平. HBV 血清标志物与 HBV-LP 及 HBV-DNA 联合检测的临床意义初探[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2013, 3(1): 31-33.
- [18] Giuliani C, Napolitano G, Mastino A, et al. Thymosin- α_1 regulates MHC class I expression in FRTL-5 cells at transcriptional level [J]. Eur J Immunol, 2000, 30(3): 778-786.

(收稿日期:2016-08-31)