doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.019

恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗 HBeAg 阳性乙肝的临床研究 *

熊 伟[1] 张 莉[2] 董 科[1] 古 春[1] 俞小炯[1△]

（1 四川省人民医院肝胆外科 四川 成都 610072；2 四川省人民医院老年消化科 四川 成都 610072）

摘要 目的：探讨恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗乙型肝炎 E 抗原（HBeAg）阳性乙肝的临床疗效、安全性及对相关标志物的影响。**方法：**选取 2015 年 10 月至 2017 年 10 月我院收治的 97 例 HBeAg 阳性乙肝患者，采用随机数字表法将其分为对照组 48 例和观察组 49 例。对照组患者采用单纯皮下注射聚乙二醇干扰素 α-2b 注射剂治疗，观察组采用恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗。比较两组患者治疗后的临床疗效、谷草转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）、乙肝病毒的脱氧核糖核酸（HBV-DNA）含量以及 ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、HBV-DNA 转阴率及不良反应发生率。**结果：**观察组总治疗有效率为 91.84%，明显高于对照组的 77.55%（*P<0.05*）；治疗后，观察组的 ALT、AST、HBV-DNA 含量明显低于对照组（*P<0.05*），观察组的 ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率、HBV-DNA 转阴率明显高于对照组（*P<0.05*）；观察组治疗期间不良反应发生率为 30.61%，与对照组的 29.17%比较差异无统计学意义（*P>0.05*）。**结论：**恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗 HBeAg 阳性乙肝较单用干扰素的抗病毒治疗疗效更高，可降低传染性，用药安全性较好。

关键词：恩替卡韦；聚乙二醇干扰素 α-2b；HBeAg 阳性；乙肝；血清学转换；转阴率；安全性

中图分类号：R512.62 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)06-1091-04

Clinical Study of Entecavir Combined with Peginterferon α -2b in the Treatment of HBeAg Positive Hepatitis B*

XIONG Wei[1], ZHANG Li[2], DONG Ke[1], GU Chun[1], YU Xiao-jiong[1△]

(1 Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610072, China;

2 Department of Elderly Gastroenterology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610072, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the the clinical efficacy, safety and effects of entecavir combined with peginterferon α-2b in the treatment of hepatitis B E antigen (HBeAg) positive hepatitis B. **Methods:** 97 cases of HBeAg positive hepatitis B patients enrolled in our hospital from October 2015 to October 2017 were divided into control group (n=48) and observation group (n=49) by random number table methods. The control group was treated with subcutaneous injection of peginterferon α-2b, while the observation group was treated with entecavir combined with peginterferon alpha-2b. The clinical efficacy, the content of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and hepatitis B virus DNA (HBV-DNA), the conversion rate of HBeAg serological, the seroconversion rate of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA), and the incidence of adverse reactions of the patients in the two groups after treatment was compared. **Results:** The total effective rate of observation group was 91.84%, which was significantly higher than that of control group (x^2=8.50, *P<0.05*). After treatment, the contents of ALT, AST and HBV-DNA in observation group was significantly lower than those in control group (*P<0.05*), the repetition rate of ALT, the conversion rate of HBeAg serological,the seroconversion rate of HBV-DNA rate was significantly higher than those of the control group (*P<0.05*). After treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 30.61%, compared with 29.17% in the control group, the difference was not statistically significant (*P>0.05*). **Conclusion:** The efficacy of entecavir combined with peginterferon α-2b in the treatment of HBeAg positive hepatitis B is better than that of interferon alone, it can reduce the contagiousness and has a good safty.

Key words: Entecavir; Peginterferon α -2b; HBeAg-positive; Hepatitis B; Serological conversion; Seroconversion rate; Safety

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

Article ID: 1673-6273(2019)06-1091-04

前言

慢性乙型肝炎（简称乙肝）为病毒性肝炎，由感染乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus，HBV）引起，本病的主要传染源为乙型肝炎患者和 HBV 携带者，传播途径主要为血液传播[1-3]。乙型肝炎 E 抗原(hepatitis Be antigen, HBeAg)是主要的血清学抗原标志物之一，HBeAg 的变化可以说明患者传染性的强弱，是乙肝病毒复制的重要指标[4-5]。数据统计，原发性肝癌患者中约 30%

* 基金项目：四川省卫生厅科研基金项目（30520010065）

作者简介：熊伟（1976-），男，硕士，副主任医师，从事肝胆外科方面的研究，E-mail: xiwoqu@163.com

△通讯作者：俞小炯（1963-），男，本科，主任医师，从事肝胆外科方面的研究，E-mail: lejrue@163.com

（收稿日期：2018-08-10 接受日期：2018-08-31）

有慢性肝炎史，提示 HBV 与肝癌高发相关[4]。目前治疗乙肝最有效的方法就是抗病毒治疗 [6]，抗病毒药物通常选用干扰素 α-2b，它相对于常规干扰素有很大的改进，能阻止病毒在宿主肝细胞内复制，具有免疫调节作用[7,8]，但 α-2b 在单用时的不良反应仍然明显，患者常出现寒战、抑郁、关节痛、腹泻及虚弱等症状 [9]。随着医学理念的发展，药物治疗进入了综合治疗阶段。恩替卡韦适用于活动性乙肝的治疗，取得了不错的效果。使用恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗 HBeAg 阳性乙肝，在治疗机制上符合综合治疗预期[10,11]。本次临床研究采用恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗治疗 HBeAg 阳性乙肝，旨在探讨其疗效与安全性，探寻该方案与传统治疗方法的优劣关系，为该领域的研究发展提供有价值的参考和资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月至 2017 年 10 月于我院收治的 97 例 HBeAg 阳性乙肝患者，疾病诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南（2015 年版）》[12]，经乙肝五项检查确诊为 HBeAg 阳性乙肝。纳入标准：①年龄 18~50 岁，性别不限；②研究开始前 2 个月未服用抗病毒药物；③遵守医学实验伦理学原则，经与患者和家属沟通，其自愿签订知情同意书。排除标准：①妊娠或哺乳期妇女；②合并有器官衰竭、严重原发性疾病、精神异常等并发症；③对治疗所用药物具有过敏体质患者。按照随机数字表法将将 97 例患者分为观察组和对照组，观察组 49 例，对照组 48 例。两组的性别、年龄、病程等一般资料比较，差异均无统计意义（*P*>0.05），详见表 1。

表 1 研究对象一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data of study subjects

Groups	n	M/F	Age(years old)	Course of disease(years)
Observation group	49	24/25	32.34± 2.18	2.44± 0.75
Control group	48	23/25	32.09± 2.25	2.60± 0.64
t/χ^2		0.425	0.745	0.135
P		0.732	0.458	0.895

1.2 治疗方法

研究前，两组患者均于早晚饭后口服甘草酸苷片进行常规保肝治疗。对照组：患者皮下注射聚乙二醇干扰素 α-2b 注射剂（规格：180 μg(66 万 U)/0.5 mL/ 支；厦门特宝生物工程股份有限公司；国药准字 S20160001），1 次 80 μg，1 周 1 次；连续治疗 48 周，12 周为 1 个疗程。

观察组：聚乙二醇干扰素 α-2b 注射剂用法同对照组，在对照组的基础上同时口服恩替卡韦分散片（规格：0.5 mg*7s；正大天晴药业集团股份有限公司； 国药准字 H20100019），1 次 0.5 mg，1 日 1 次（午餐后 1h）；连续服用 48 周，12 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价标准 治疗 4 个疗程后，评价患者的疗效：①显效：患者疾病症状及体征完全消失，肝功能指标丙氨酸转氨酶（ALT）恢复正常水平，乙肝病毒学标志物 HBeAg 血清学转换，乙肝病毒脱氧核糖核酸（HBV-DNA）转阴；②有效：患者疾病症状及体征明显改善，HBeAg 血清学转换或 HBV-DNA 转阴实现其中一项；③无效：患者疾病症状及体征无变化或加重，各项指标未改变或加重。总治疗有效率 =（显效 + 有效）/ 总例数× 100%[6]。

1.3.2 各项指标范围 HBeAg 半定量参考 <0.5PEI/mL，HBeAg>0.5PEI/mL 为阳性；ALT 正常值范围为 0~40 U/L；HBV-DNA 正常值范围为 0~1× 10^3 IU/mL；AST 正常值范围为 25~35U/L。

1.3.3 各项指标检测方法 统计两组治疗 2 个疗程、4 个疗程时的 ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 血清转换率。治疗前后采集循环静脉血 6 mL，分成 3 等份，分别用于检测 ALT、HBV-DNA 和 AST，以离心半径为 12 cm，3000 r/min 离心 10 min 分离血清，如需保存，置于 -20℃ 冰箱待测。ALT、AST 含量采用郑州泽铭科技有限公司的谷丙转氨酶测试仪以及武汉默沙克生物科技有限公司的 ELISA 试剂盒检测；HBV-DNA 含量采用赛默飞世尔科技（中国）有限公司的 ProFlex PCR 仪与深圳意达凯生物科技有限公司的 HBV-DNA 试剂盒检测，所有操作均严格按照说明书进行。

1.3.4 不良反应 对所有患者进行安全性评估，参照 WHO 药物不良反应评价方法[13]，在治疗期间对可能出现的注射局部反应、头晕、关节疼痛、抑郁等药物不良反应进行记录，若出现严重不良反应，应立即停止用药并密切监护。

1.4 统计学方法

所有统计学资料都采用 SPSS21.0 专业统计学软件进行数据分析，计量资料以均数± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，并采用 t 检验，计数资料以率(%)表示，用 χ^2 检验，以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗疗效比较

治疗 4 个疗程后，观察组总治疗有效率为 91.84%，明显高于对照组的 77.55%，差异有统计学意义（χ^2=8.450, *P*=0.004），详见表 2。

2.2 两组患者治疗前后 ALT、AST 与 HBV-DNA 含量比较

两组患者治疗前血清中 ALT、AST 与 HBV-DNA 含量均明显高于正常参考范围，对比差异无统计学意义（*P*>0.05）。观察组治疗后 ALT、AST 与 HBV-DNA 含量均恢复正常值范围，与治疗前比较差异有统计学意义（*P*<0.05）；对照组治疗后 ALT、AST 与 HBV-DNA 含量均明显低于治疗前（*P*<0.05），但

ALT 与 AST 含量仍高于正常值范围，观察组 ALT、AST 与 HBV-DNA 含量明显低于对照组（*P<0.05*）。详见表 3。

表 2 两组患者的治疗疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of therapeutic effects between the two groups of patients [n (%)]

Groups	Cure	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group (n=49)	36(73.47)	9(18.37)	4(8.16)	45(91.84)
Control group (n=48)	28(58.33)	9(19.22)	11(22.45)	37(77.55)

表 3 两组患者治疗前后 ALT、AST 与 HBV-DNA 含量比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of ALT, AST and HBV-DNA content before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		HBV-DNA(IU/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	48	111.27± 13.64	52.25± 3.08*	137.88± 17.43	60.35± 2.33*	1648.12± 73.37	826.27± 43.64*
Observation group	49	114.52± 12.90	27.94± 2.11*	135.71± 15.35	29.08± 3.54*	1612.72± 81.45	325.52± 32.90*
t		0.908	8.999	1.741	9.239	1.219	13.084
P		0.366	0.000	0.085	0.000	0.226	0.000

Note: Compared with before treatment, *$P<0.05$.

2.3 两组患者治疗后各项抗病毒指标变化比较

两组 ALT 复常率在治疗 2 个疗程后比较，差异无统计学意义（*P>0.05*），观察组治疗 4 个疗程后 ALT 复常率明显高于对照组（*P<0.05*）；两组 HBeAg 血清转换率在治疗 2 个疗程后比较，差异无统计学意义（*P>0.05*），观察组治疗 4 个疗程后 HBeAg 血清转换率明显高于对照组（*P<0.05*）；两组 HBV-DNA 转阴率在各疗程比较中，观察组均显著高于对照组（*P<0.05*）。详见表 4。

表 4 两组患者治疗后各项抗病毒指标变化比较[n(%)]

Table 4 Comparison of changes in antiviral indicators after treatment in two groups of patients [n (%)]

Groups	n	The repetition rate of ALT		The conversion rate of HBeAg		The seroconversion rate of HBV-DNA	
		2 courses of treatment	4 courses of treatment	2 courses of treatment	4 courses of treatment	2 courses of treatment	4 courses of treatment
Control group	48	14(29.17)	30(62.50)	12(25.00)	34(70.83)	4(8.33)	29(60.42)
Observation group	49	15(30.61)	43(87.75)	18(36.73)	45(91.84)	7(14.29)	41(83.67)
x^2	-	0.781	3.864	1.741	4.933	2.103	8.213
P	-	0.672	0.003	0.085	0.002	0.005	0.000

2.4 两组患者治疗期间不良反应比较

观察组治疗期间出现 15 例轻度不良反应，其中 4 例头晕，5 例注射局部反应，5 例关节疼痛，1 例抑郁，不良反应发生率为 30.61%；对照组治疗期间出现 14 例轻度不良反应，其中 2 例失眠，4 例头晕，5 例注射局部反应，3 例关节疼痛，不良反应发生率为 29.17%，观察组与对照组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（x^2=0.014, *P*=0.883）。两组均未出现严重不良反应。

3 讨论

乙肝初期患者多提倡 7 分调养 3 分治疗的治疗理念，重点需患者提高自身免疫能力，养成健康生活习惯，如此乙肝自然可以治愈[14]，但部分患者的 HBeAg 阳性乙肝已发展为慢性乙肝且具有较强的传染性，轻者使患者产生恶心、乏力等症状，影响正常生活，严重者可发展为肝硬化或癌变，对患者身心健康产生极大影响[15,16]。此类患者使用抗病毒药物治疗乙肝刻不容缓。抗病毒治疗应遵循联合治疗原则，找到具有更好疗效与更高安全性的治疗方法，这是抗病毒治疗的关键[17]。干扰素是一类糖蛋白，它的抗病毒机制不是直接杀灭病毒或抑制病毒，而是通过与干扰素受体蛋白结合，从而抑制病毒复制和诱导免疫细胞的活力[18]。聚乙二醇干扰素 α-2b 是一种长效干扰素，它在人体内作用时间更长，被肾功能代谢率更低[19]，降低了干扰素的不良反应程度，节约了患者经济成本。恩替卡韦为环戊酰鸟苷类似物，可以终止 DNA 链延长，达到抑制病毒复制的功效，具有疗效强、起效快、耐药性低等优点[20,21]，正适用于病毒复制活跃的活动性乙肝。

本次研究从治疗疗效来看，观察组的 91.84%明显高于对照组的 77.55%，表明聚乙二醇干扰素 α-2b 联合恩替卡韦较单用干扰素治疗更加有效。ALT 与 AST 主要存在于肝细胞，正常时只有微量释放到血液中，在肝病症状的活动期，ALT 与 AST 被大量释放到血液中，因此它可作为乙肝检测的重要指标[22,23]。在排除了其他因素影响 ALT 与 AST 含量的可能下，研究中观察组患者的 ALT 含量在经过治疗后恢复了正常水平且明显低

于治疗前，而对照组 ALT 和 AST 含量在治疗后含量依然较高。观察组的 ALT 复常率明显高于对照组，说明聚乙二醇干扰素 α-2b 联合恩替卡韦较单用干扰素治疗更加有效。从治疗后 HBV-DNA 的转阴率来看，HBV-DNA 为 DNA 病毒，它与肝脏受损没有直接关系[24,25]，但结合 ALT 来定量分析则可以即可作为乙肝感染的高灵敏性指标。一般认为在 HBV-DNA 数目超过 103 视为阳性，病毒复制活跃，具有较强的传染性[26]。研究中观察组患者的 HBV-DNA 含量在经过治疗后恢复了正常水平且明显低于治疗前，而对照组 HBV-DNA 含量在治疗后虽明显降低但仍表现为较高的含量。观察组的 HBV-DNA 转阴率明显高于对照组，说明聚乙二醇干扰素 α-2b 联合恩替卡韦较单用干扰素治疗在降低乙肝传染性上更加有效。从治疗后 HBeAg 的血清转换率来看，HBeAg 是乙肝病毒核心颗粒中的一种可溶性蛋白质，是核心抗原裂解后的产物[27]，为病毒复制的标志[28]，HBeAg 长期阳性不仅预示着乙肝具有较强的传染性，还因其往往处于 ALT 与 AST 上升前的潜伏期而一定程度反映了肝脏的损伤状况[29,30]。研究中观察组患者的 HBeAg 的血清转换率在治疗的不同阶段均高于对照组，结合 ALT 与 AST 含量比较，说明聚乙二醇干扰素 α-2b 联合恩替卡韦较单用干扰素治疗在疗效上更为显著。从不良反应发生率来看，观察组的不良反应发生率为 30.61%与对照组的 29.17%比较，差异无统计学意义，二者均无严重不良反应，且不良反应均产生于研究开始阶段，后随着研究的进展而消失，这表明聚乙二醇干扰素 α-2b 联合恩替卡韦较单用干扰素治疗在安全性上没有差异，都具有较高的安全性。

综上所述，恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗 HBeAg 阳性乙肝治疗疗效更高，可降低传染性，且用药安全性较好，但仍因乙肝病毒的复杂性以及耐药性而形成一定的局限性，后续的研究方向应着重于提高患者自身免疫力来预防和找到更加有效的抗病毒药物。

参 考 文 献(References)

[1] 王洪旗,肖璐,孙曦,等.恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效[J].现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5887-5891

[2] 任成俭, 熊燕飞. 聚乙二醇干扰素 α-2a 联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].医学理论与实践, 2016, 3(2): 154-155

[3] Yurdaydin C, Bozkaya H, Cetinkaya H, et al. Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment of HBeAg(-)chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2005, 12(3): 262-268

[4] Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, et al. Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2011, 54(3): 454-455

[5] Janssen H L, Van Z M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial[J]. Lancet, 2015, 365(9454): 123-129

[6] 郭健文,陈焰,李智勇,等.恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].白求恩医学杂志, 2017, 15(3): 295-297

[7] 阚延婷,甘建和,孙蔚,等.聚乙二醇干扰素治疗对慢性乙型肝炎患者 Th17/Treg 的影响[J].现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2490-2492, 2480

[8] Juliana BC, Tania DD, Vincent L, et al. Pegylated Interferon α-2a Triggers NK-Cell Functionality and Specific T-Cell Responses in Patients with Chronic HBV Infection without HBsAg Seroconversion [J]. Plos One, 2016, 11(6): 15-18

[9] Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon α-2a (40kDa):an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2003, 10(4): 298-305

[10] 惠威,李卓,郭新会.聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J].中华全科医师杂志, 2016, 15(5): 361-365

[11] 莫亚艳. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(16): 147-148

[12] Al AH, Peedikayil MC, Al QM, et al. HBsAg clearance in chronic hepatitis B patients with add-on pegylated interferon alfa-2a to ongoing tenofovir treatment: A randomized controlled study[J]. Saudi J Gastroenterol, 2017, 23(3): 190-198

[13] 朱丽,王丽,曾义岚,等.聚乙二醇干扰素 α-2a 联合恩替卡韦治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J].实用药物与临床, 2016, 19(1): 110-113

[14] 焦向鲲,高玉金,王春颖,等.恩替卡韦联合长效干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J].中国药房, 2017(32): 4552-4555

[15] Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [J]. Gastroenterol, 2006, 130 (3): 678-679

[16] Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2007, 47(6): 760-767

[17] Kang HM, Jeong SH, Kim JW, et al. Recent etiology and clinical features of acute viral hepatitis in a single center of Korea [J]. Korean J Hepatol, 2007, 13(4): 495-502

[18] Chen X, Fu C, Liu J, et al. Recent epidemiological and clinical features of acute hepatitis B in a single center of China [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16652

[19] Yoo SH, Kim IH, Jang JW, et al. Clinical features and risk factors for severe complications among patients with acute hepatitis A virus infection in the Jeonbuk Province of Korea [J]. Korean J Gastroenterol, 2014, 63(1): 25-31

[20] Zuccaro O, RomanòL, Mele A, et al. Clinical, epidemiological and virological features of acute hepatitis B in Italy[J]. Infection, 2015, 43 (4): 431-441

[21] Ko YL, Sun CS, Chung KM, et al. Manifestations of Perihepatic Lymph Nodes in Acute Flare of Chronic HepatitisB: Association with HBeAg Status and with HBeAg Seroconversion [J]. Plos One, 2015, 10(2): e0117590

[22] Wei L, Wedemeyer H, Liaw YF, et al. No association between IFNL3 (IL28B) genotype and response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0199198

[23] van Campenhout MJ, Brouwer WP, van Oord GW, et al. Hepatitis B core-related antigen levels are associated with response to entecavir and peginterferon add-on therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(6): 571.e5-9

(下转第 1005 页)

[7] Zhao H, Chen S, Gao K, et al. Resveratrol protects against spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. Neuroscience, 2017, 348: 241-251

[8] Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt Pathway[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012, 4(9): a011189

[9] Jung SY, Kim DY, Yune TY, et al. Treadmill exercise reduces spinal cord injury-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in rats[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2014, 7(3): 587-593

[10] Zhang P, Zhang L, Zhu L, et al. The change tendency of PI3K/Akt pathway after spinal cord injury[J]. American Journal of Translational Research, 2015, 7(11): 2223

[11] 刘杨, 苗宇船. 大鼠脊髓损伤早期 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路的活性改变及其与后肢运动功能恢复的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(6): 804-808

[12] Lee Y, Lee S, Lee SR, et al. Beneficial Effects of Melatonin Combined with Exercise on Endogenous Neural Stem/Progenitor Cells Proliferation after Spinal Cord Injury[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(2): 2207-2222

[13] 舒海华, 李桥波, 叶芳, 等. 环氧化酶 -2 抑制剂帕瑞昔布对急性芬太尼诱导的大鼠痛觉过敏的抑制作用[J].实用医学杂志, 2015(5): 711-714

[14] Schuld C, Franz S, Brü ggemann K, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury: impact of the revised worksheet (revision 02/13) on classification performance [J]. Journal of the American Paraplegia Society, 2016, 39(5): 504-512

[15] Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, et al. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele [J]. Pediatric Pathology, 2016, 16(5): 701-712

[16] Mcdonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury[J]. Lancet, 2002, 359 (9304): 417-425

[17] 刘杨, 高玉亭, 苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路活性及后肢运动功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017(14): 152-157

[18] Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan J C. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury [J]. Journal of Neurotrauma, 2000, 17(10): 915

[19] Wang S, Liu Y, Wu C, et al. The Expression of IGFBP6 after Spinal Cord Injury: Implications for Neuronal Apoptosis [J]. Neurochemical Research, 2016, 42(2): 1-13

[20] 王晓英, 张均田. 突触可塑性与相关蛋白研究进展[J].中国药理学通报, 2001, 17(4): 369-372

[21] Porseva VV, Korzina MB, Smirnova VP, et al. Developmental Changes in NF-200 Neurons in Sensory Ganglia at Different Segmental Levels on Chemical Deafferentation [J]. Neuroscience & Behavioral Physiology, 2013, 43(5): 602-606

[22] Kong X, Li X ,Cai Z , et al. Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells [J]. Cellular & Molecular Neurobiology, 2008, 28(4): 569-579

[23] Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, et al. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(9): 16848-16884

[24] Guo Y, Wang F, Li H, et al. Metformin Protects Against Spinal Cord Injury by Regulating Autophagy via the mTOR Signaling Pathway[J]. Neurochemical Research, 2018, 43(5): 1111-1117

[25] Zhao BB, Long QH, Wang CY, et al. Protective Effects of Liu Wei Di Huang Wan on the Liver, Orbitofrontal Cortex Nissl Bodies, and Neurites in MSG+PH-Induced Liver Regeneration Rat Model [J]. 2018[Epub ahead of print]

[26] Li J, Wen P Y, Li WW, et al. Upregulation effects of Tanshinone IIA on the expressions of NeuN, Nissl body, and IκB and downregulation effects on the expressions of GFAP and NF-κB in the brain tissues of rat models of Alzheimer's disease[J]. Neuroreport, 2015, 26(13): 758-766

[27] Caprini M, Gomis A, Cabedo H, et al. GAP43 stimulates inositol trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity [J]. Embo Journal, 2014, 22(12): 3004-3014

[28] Biffo S, Verhaagen J, Schrama LH, et al. B-50/GAP43 Expression Correlates with Process Outgrowth in the Embryonic Mouse Nervous System[J]. European Journal of Neuroscience, 2010, 2(6): 487-499

[29] Chi P, Greengard P, Ryan TA. Synapsin dispersion and reclustering during synaptic activity[J]. Nature Neuroscience, 2001, 4(12): 1187-1193

[30] Barbieri R, Contestabile A, Ciardo MG, et al. Synapsin I and Synapsin II regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice [J]. Oncotarget, 2018, 9(27): 18760-18774

[31] Tu Y, Nayak SK, Woodson J, et al. Phosphorylation-regulated inhibition of the Gz GTPase-activating protein activity of RGS proteins by synapsin I [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278 (52): 52273-52281

(上接第 1094 页)

[24] Wang CT, Zhang YF, Sun BH, et al. Models for predicting hepatitis B e antigen seroconversion in response to interferon-α in chronic hepatitis B patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(18): 5668-5676

[25] Zhuang H. Updates of EASL clinical practice guidelines:management of chronic hepatitis B virus infection[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2012, 20(6): 427-429

[26] Qi X. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2015, 352 (26): 2682-2695

[27] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a[J]. Gastroenterology, 2009, 136(7): 2169-2179

[28] Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir [J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 629-636

[29] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot (s)ide analog treatment in chronic hepatitis B:results from a nine-year longitudinal study [J]. J Gastroenterol, 2013, 48(8): 930-941