

替比夫定治疗慢乙肝患者外周血 调节性T细胞动态变化及其意义

潘修成

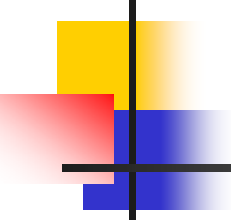
徐州医学院附属医院

2008. 9. 13 杭州



前言

- **HBV**特异性免疫功能低下是乙型肝炎慢性化发生的主要机制，但其确切原因不明。
- **CD4+CD25+**调节性T细胞（**regulatory T cells, Tregs**）是一群专职的主动抑制针对自身抗原或外来抗原的免疫反应T淋巴细胞。
- 慢性乙型肝炎患者外周血或肝脏内Tregs数量增多，去除**Tregs**后，则能使**HBV**特异性T淋巴细胞免疫功能得到显著改善。
- **Tregs**可以部分解释慢乙肝状态下HBV特异性T细胞功能低下的原因。

- 
-
- 与其他核苷类抗HBV药物相比，替比夫定具有强效抑制**HBV**复制及**HbeAg**血清转换率高等双重特点。
 - 替比夫定治疗获得高**HbeAg**血清转换率的免疫学机制至今尚未明了。
 - **Tregs**在替比夫定抗HBV治疗过程中动态变化及其临床意义需进一步明确。



病例选择

36例慢乙肝患者均为2007、6~2007、10月门诊和住院病人，诊断符合2005年“慢性乙型肝炎防治指南”诊断标准。治疗前至少6个月未接受抗病毒或免疫调节治疗。一般临床资料如下：

- 男29例，女7例
- 年龄18—57岁
- HBeAg均为阳性
- 治疗前谷丙转氨酶（ALT）136-1109 U/L，
- 治疗前血清HBV DNA水平 1.1×10^5 - 5.7×10^8 copies/ml



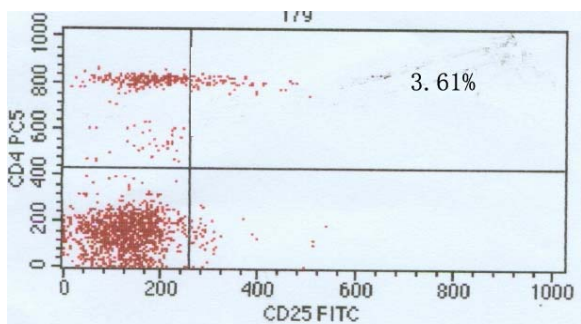
研究方法

- 替比夫定 600mg/日，1次/日。
- 治疗前及治疗后3、6、9月时：
 - 1、流式细胞仪测定外周血中CD4⁺CD25^{high}Tregs比率
以健康成人外周血中CD4⁺CD25^{high}Tregs水平作为正常对照。
 - 2、荧光定量PCR检测血清HBV DNA水平
最低检测限为 1×10^3 copies/ml
 - 3、ELISA测定血清 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc。
 - 4、全自动生化分析仪测定血清ALT水平

结果与讨论

- 慢性乙型肝炎患者外周血CD4⁺CD25^{high}Tregs比率增高

对照组



CHB

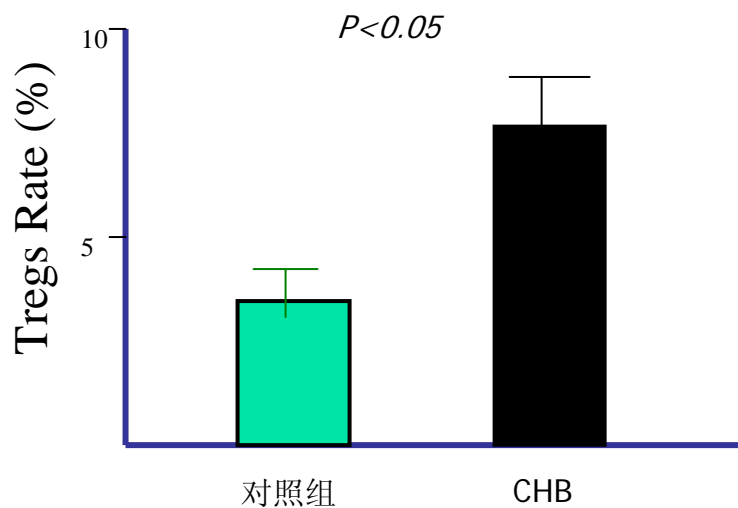
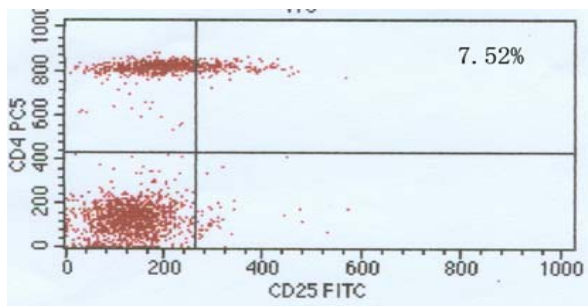


图1 健康人及慢乙肝患者外周血Tregs占CD4⁺T细胞比例

替比夫定治疗后HBV DNA水平迅速下降 并处于最低检测线水平之下

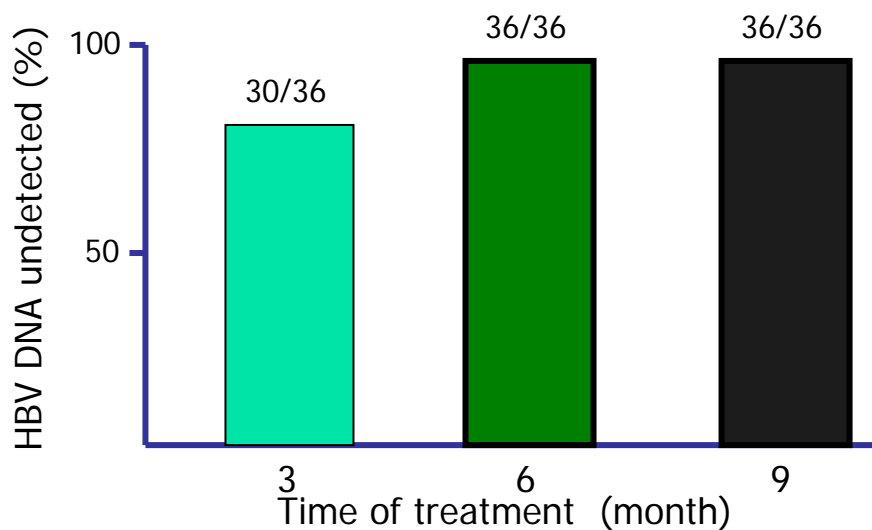


图3 替比夫定治疗后HBV DNA处于最低检测线水平以下患者比例

最低检测线 \leq 1000copies/ml

替比夫定治疗后多数患者 ALT水平逐步下降并恢复正常水平

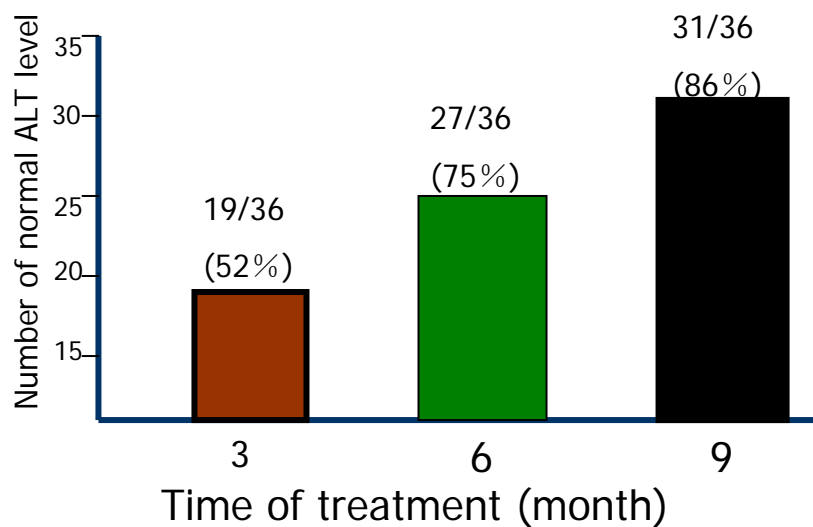


图4 替比夫定治疗后ALT水平恢复正常患者比例

替比夫定治疗后HBV抗原抗体系统改变

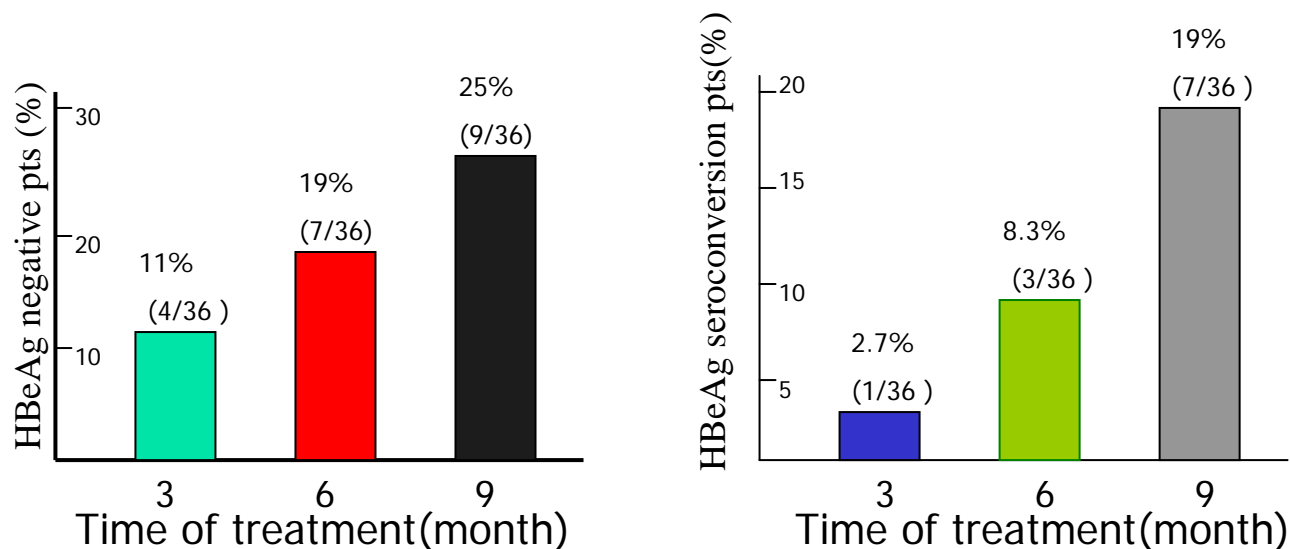


图5 替比夫定治疗后HBeAg-Ab系统变化

在治疗期间未发现HBsAg转阴

治疗后CHB患者外周血Tregs水平下降

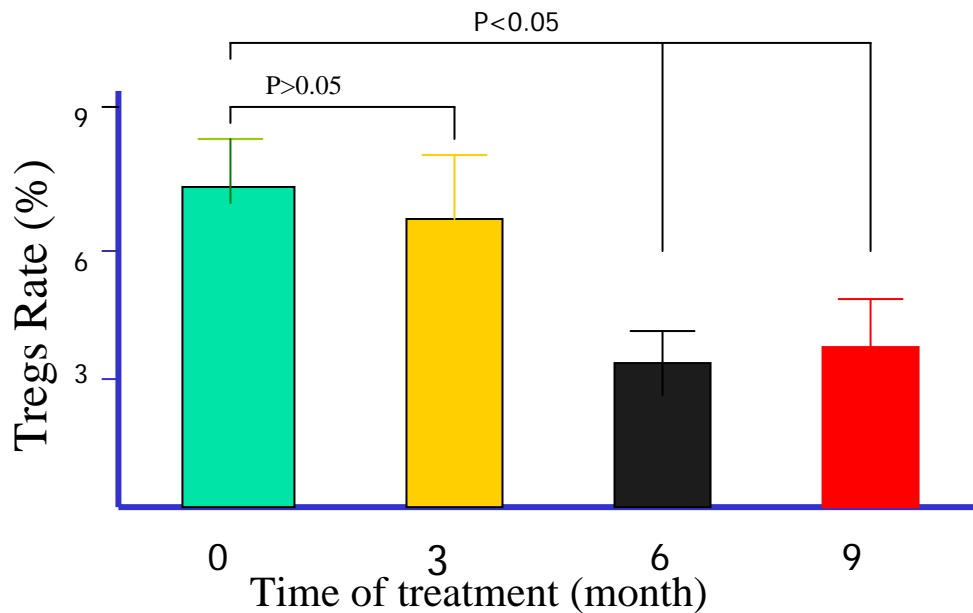


图6 替比夫定治疗后CHB患者外周血Tregs水平

替比夫定治疗早期（3月）

Tregs与ALT、HBV DNA水平关系

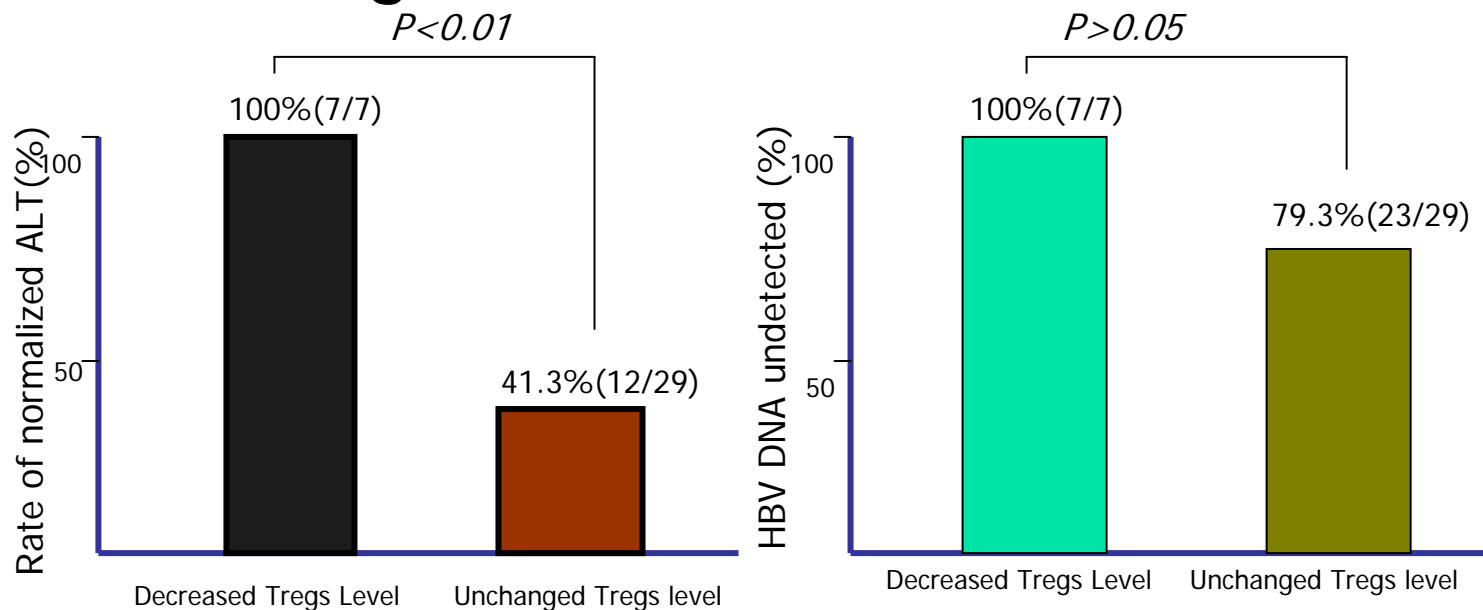


图7 替比夫定治疗过程中Tregs与ALT之间关系

图8 替比夫定治疗过程中Tregs与HBVDNA之间关系



替比夫定治疗过程中Tregs比率变化 与HbeAg状态之间关系

- (1) 治疗3月后Treg比率恢复正常的7例患者，在治疗9月时5例发生了 HBeAg血清血转换。
- (2) 7例发生抗-Hbe血清学转换者在治疗3、6月时Tregs比率均已降至正常人水平。



结论

- 替比夫定不仅快速抑制HBV复制水平、逐步减轻肝脏炎症，而且降低外周血Tregs比率。
- 治疗三月后Tregs比率显著下降者肝脏炎症程度易于缓解。
- 治疗三月后Tregs比率迅速恢复正常者易于发生HBeAg血清学转换。
- Tregs可能是预测替比夫定抗病毒治疗实现HbeAg血清学转换的有效指标



谢谢!