

# 拉米夫定联合干扰素治疗慢性乙型肝炎的 抗病毒疗效与 Th 细胞因子变化的关系

余振东<sup>1</sup>, 吴波<sup>2</sup>, 彭雁忠<sup>3</sup>, 桂耀庭<sup>1</sup>

(北京大学深圳医院 1. 男性实验室; 2. 皮肤科; 3. 感染科, 518036)

**[摘要]** **目的** 探讨拉米夫定联合干扰素(IFN- $\alpha$ )治疗慢性乙型肝炎(乙肝)抗病毒疗效与 Th 细胞因子的变化关系。**方法** 以慢性乙肝患者 39 例作为治疗组, 采用拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗, 拉米夫定 100 mg·d<sup>-1</sup>, po; IFN- $\alpha$  5 MU, 隔日肌内注射。联合治疗 1 a 后检测患者外周血 HBV-DNA 及 Th 细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10; 以 20 例健康献血员作为正常对照组。并根据 HBV-DNA 复制指标及 HBeAg/HBeAb 转换情况将治疗组分为有效组与无效组。**结果** 治疗组治疗后血清 IL-2、IFN- $\gamma$  均值明显升高( $P < 0.05$ ), HBV-DNA 含量均值明显下降( $P < 0.05$ ); 治疗有效组与无效组比较, 血清 IL-2、IFN- $\gamma$  均值明显升高( $P < 0.05$ ), IL-4、HBV-DNA 含量均值明显下降( $P < 0.05$ )。**结论** 拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗慢性乙肝可显著抑制 HBV-DNA 复制; 联合治疗后有效组免疫状态可由以 Th2 型为主向以 Th1 型为主转换。

**[关键词]** 拉米夫定; 干扰素; 肝炎, 乙型, 慢性

**[中图分类号]** R978.7; R512.62

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2005)12-1118-03

## Relationship between the Antiviral Effect and Changes in Helper T(Th) Cytokine Levels in the Treatment of Chronic Hepatitis B Using Lamivudine Combined with Alpha Interferon

YU Zhen-dong<sup>1</sup>, WU Bo<sup>2</sup>, PENG Yan-zhong<sup>3</sup>, GUI Yao-ting<sup>1</sup> (1. Laboratory of Andriatries; 2. Department of Dermatology; 3. Department of Infectious Diseases, Shenzhen Hospital, Beijing University, Shenzhen 518036, China)

**ABSTRACT Objective** To probe into the relationship between the antiviral effect and changes in levels of Th cytokines in the treatment of chronic hepatitis B using lamivudine combined with alpha interferon. **Methods** 39 patients with chronic hepatitis B and 20 healthy blood donors served as the subjects of the study. The patients were given each 100 mg of lamivudine PO, q. d. and 5 MU of IFN- $\alpha$  IM, q. o. d. . The course of the combined treatment lasted 1 year. The healthy blood donors, acting as normal controls, were subjected to no drug treatment. Serum levels of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 as well as HBV-DNA both of the patients and blood donors were determined with ELISA and PCR before and 1 year after the treatment of the patients, respectively. The patients were then subdivided into the effective group and the ineffective group according to HBV-DNA replication index and the situation of the conversion of HBeAg into HbeAb. **Results** After the combined treatment of the patients, serum levels of IL-2 and IFN- $\gamma$  were significantly higher ( $P < 0.05$ ) while HBV-DNA level was significantly lower ( $P < 0.05$ ) than those before the treatment. Furthermore, serum levels of IL-2 and IFN- $\gamma$  were significantly higher ( $P < 0.05$ ), while those of IL-4 and HBV-DNA were significantly lower ( $P < 0.05$ ) in patients of the effective group as compared with those of the ineffective group. **Conclusion** Lamivudine combined with alpha interferon was shown to have a striking inhibitory effect on the replication of HBV-DNA in the treatment of patients with chronic hepatitis B. In patients of the effective group after the treatment, the immune state of the body was converted from a chiefly Th2 type into a chiefly Th1 type.

**KEY WORDS** Lamivudine; Interferon; Hepatitis B, chronic

乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)在体内持续复制是引起肝炎慢性化的主要因素。拉米夫定(lamivudine)是一种能强烈抑制乙肝病毒复制的双脱氧核苷类药物,是目前广泛应用的抗 HBV 药物,长期应用具有易发生变异、停药后易发生反跳等缺点。干扰素(interferon, IFN- $\alpha$ )本身具有抗病毒作用,但单独治疗所需的剂量大、时间长,而长期使用具有较大的不良

反应。因此联合治疗是慢性乙肝治疗的方向,理论上联合治疗可同时抑制病毒复制和进行免疫调节。

Th1/Th2 的平衡在 HBV 感染人体后病情发展方向中起决定作用, Th1 细胞主要产生白细胞介素-2(IL-2)、IFN- $\gamma$  等细胞因子, 而 Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子, 故用 IFN- $\gamma$ /IL-4 反映 Th1/Th2 的状态。2002 年 10 月~2004 年 11 月, 笔者采用拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗慢性乙肝, 并分析治疗后抗病毒疗效与 Th 细胞因子的变化关系, 以探讨联合治疗慢性乙肝的疗效及机制。

**[收稿日期]** 2005-04-06 **[修回日期]** 2005-08-01

**[作者简介]** 余振东(1966-),男,湖北黄梅人,副主任医师,在读博士,主要从事临床免疫学研究。电话:0755-83923333-8712。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 按照 1995 年 5 月第 5 届联合国传染病与寄生虫病学学术会议制定的病毒性肝炎防治方案(试行)标准,确定为慢性乙型肝炎,并在本院接受拉米夫定和 IFN- $\alpha$  长期治疗的患者作为治疗组,共 39 例,男 29 例,女 10 例,年龄 17~48 岁,平均 31.5 岁,治疗前 HBV-DNA 均为阳性,排除其他肝炎病毒重叠感染。以 20 例健康献血员作为正常对照组。

**1.2 治疗方法** 治疗组给予拉米夫定[商品名:贺普丁,葛兰素威康公司生产,批准文号:沪卫药准字(1995)第 001039] 100 mg·d<sup>-1</sup>,po;IFN- $\alpha$ (商品名:赛若金,深圳科兴公司生产,批准文号:S10960059)每次 5 MU,隔日肌肉注射。在治疗前及联合治疗 1 a 后检测患者外周血 HBV-DNA 及 Th 细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10,根据治疗后 HBV-DNA 复制指标阴转及 HBeAg/HBeAb 转换情况分为有效组与无效组。对慢性乙肝患者接受治疗前后检测的血清 Th 细胞因子进行比较分析。

**1.3 观察指标检测方法** HBV-DNA 采用荧光探针 PCR(FQ-PCR)法检测,试剂由深圳匹基生物技术开发有限公司提供。Th 细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 检测均采用单克隆双抗体夹心 ELISA 法测定。试剂盒为美国 Genzyme 公司产品。HBeAg、HbeAb 的检测试剂为上海科华公司产品。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析。

### 2 结果

**2.1 两组血清 Th 细胞因子的检测结果** 结果见表 1。可见治疗组治疗前、后血清 IL-2、IFN- $\gamma$ 、HBV-DNA 差异有显著性。治疗组患者经联合治疗后 Th 平衡由 Th2 优势应答倾向于 Th1 优势应答。

**2.2 治疗有效组与无效组血清 Th 细胞因子的检测结果** 结果见表 2。可见联合治疗后有效组血清 IL-2、IFN- $\gamma$  显著高于无效组,而其 IL-4、HBV-DNA 含量则显著低于无效组。有效组与无效组比较,Th 平衡由 Th2 优势应答倾向于 Th1 优势应答。

### 3 讨论

HBV 抗原特异性的 Th1/Th2 细胞失衡可能是感染慢性化发生和持续的原因。病毒和机体免疫状态是 HBV 感染人体后病情发展方向的决定因素。正常情况下,Th1/Th2 处于动态平衡中,Th1/Th2 的不平衡激活可造成疾病的不同病理状态,Th1/Th2 比例是否失衡是制约机体能否有效清除病毒和病毒感染细胞的主要因素之一<sup>[1,2]</sup>。如果 Th1 细胞亚群占优势,将促进细胞免疫反应,增强 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 细胞的活性,从而清除细胞内病毒,并促进 HBeAg/HBeAb 转换。如果 Th2 细胞占优势,将促进体液免疫反应,并抑制细胞免疫反应,CTL 细胞活性减弱,机体清除 HBV 抗原能力低下。

拉米夫定通过抑制 HBV-DNA 多聚酶的活性而发挥生物学效应,可迅速抑制 HBV-DNA 复制,降低 HBV-DNA 水平,而且能重建 HBV 特异性细胞免疫<sup>[3]</sup>,何登明等<sup>[4]</sup>发现拉米夫定治疗慢性乙肝可恢复 Th 的平衡,但拉米夫定单独应用具有 HBeAg/HBeAb 转换率低、长期应用易发生变异、停药后易发生反跳等缺点。IFN- $\alpha$  除了具有抗乙肝病毒作用外,作为一种细胞因子还具有重要的免疫调节作用,其对慢性乙肝患者体内细胞因子变化与病毒消长关系目前仍不清楚<sup>[5]</sup>。乙肝病变活动是宿主免疫对病毒复制及其抗原的应答状态,HBV 复制启动病变活动,病毒在体内持续复制是引起肝炎慢性化的主要因素,理论上联合治疗可同时抑制病毒复制和进行免疫调节,因此联合治疗是慢性乙肝治疗的方向。

表 1 两组血清 Th 细胞因子及 HBV-DNA 的检测结果

ng·L<sup>-1</sup>, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Th1		Th2		IFN- $\gamma$ /IL-4	HBV-DNA/拷贝
		IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10		
治疗组	39						
治疗前		32.73 ± 28.04	14.48 ± 23.55	50.92 ± 26.23	129.42 ± 65.02	0.28	1.52 × 10 <sup>8</sup> ± 7.49 × 10 <sup>7</sup>
治疗后		58.61 ± 30.17 <sup>*1*2</sup>	60.05 ± 41.11 <sup>*1*2</sup>	51.78 ± 46.27 <sup>*1</sup>	101.81 ± 95.84 <sup>*1</sup>	1.15	3.96 × 10 <sup>5</sup> ± 6.73 × 10 <sup>4</sup> <sup>*2</sup>
对照组	20	6.22 ± 4.52	7.91 ± 3.78	7.06 ± 5.24	17.25 ± 8.55	1.12	-

注:与对照组比较,<sup>\*1</sup>P<0.01;与本组治疗前比较,<sup>\*2</sup>P<0.05

表 2 治疗有效组、无效组血清 Th 细胞因子及 HBV-DNA 的检测结果

ng·L<sup>-1</sup>, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Th1		Th2		IFN- $\gamma$ /IL-4	HBV-DNA/拷贝
		IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10		
无效组	29	35.23 ± 29.08	30.12 ± 25.49	85.33 ± 27.01	177.42 ± 68.96	0.35	9.84 × 10 <sup>7</sup> ± 5.32 × 10 <sup>7</sup>
有效组	10	72.34 ± 27.43 <sup>*1</sup>	78.85 ± 29.48 <sup>*1</sup>	38.46 ± 28.22 <sup>*1</sup>	155.78 ± 72.53	2.05	3.76 × 10 <sup>2</sup> ± 2.34 × 10 <sup>2</sup> <sup>*2</sup>

注:与无效组比较,<sup>\*1</sup>P<0.05,<sup>\*2</sup>P<0.01

本研究发现健康对照组血清 Th 细胞因子水平均较低,而慢性乙肝患者 Th 平衡倾向于 Th2 优势应答。表明慢性乙肝患者 HBV 感染状态的持续与之相关。本组患者在拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗后 Th1 细胞因子均显著上升,而 Th2 细胞因子则无显著变化,而且联合治疗后患者血清 HBV-DNA 含量显著下降。表明拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗既可抑制 HBV-DNA 复制又调节 Th 细胞平衡。其机制可能拉米夫定或(和)IFN- $\alpha$  可以促进 Th1 细胞发育,进而促进 IL-2、IFN- $\gamma$  等 Th1 型细胞因子的分泌,提高细胞免疫反应,增强 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞的活性,从而清除细胞内病毒,降低血清 HBV-DNA 的含量。

为了对拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗慢性乙肝患者的疗效及机制进一步分析,笔者根据治疗后 HBV-DNA 复制指标阴转及 HBeAg/HBeAb 转换情况将联合治疗者分为有效组与无效组。发现有效组、无效组血清 Th 细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、HBV-DNA 含量差异有显著性,有效组 Th 平衡比无效组更倾向于 Th1 优势应答。进一步提示拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗慢性乙肝患者是通过调节 Th 细胞的平衡,提高 Th1 细胞免疫反应,从而抑制 HBV-DNA 复制。

慢性乙肝联合治疗的长期疗效需进一步观察,对拉米夫定联合 IFN- $\alpha$  治疗慢性乙肝的详细机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Jiang R, Feng X, Guo Y, et al. T helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(3):422-424.

[2] Priimiagi L S, Tefanova V T, Tallo T G, et al. Immune-regulating Th1- and Th2-cytokines in chronic infections caused by hepatitis B and C viruses[J]. *Vopr Virusol*, 2003, 48(4):37-40.

[3] Boni C, Penna A, Ogg G S, et al. Lamivudine treatment can overcome toxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy[J]. *Hepatology*, 2001, 33(4):963-971.

[4] 何登明,毛青,王宇明,等.拉米夫定疗程中慢性乙型肝炎患者血清 IL-12 水平和 Th 平衡变化及其意义[J]. *第三军医大学学报*, 2004, 26(19):1765-1767.

[5] 邓洪,赵志新,徐启恒,等.拉米夫定与  $\alpha$  干扰素联合治疗慢性乙型肝炎[J]. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11(5):305-307.

## 克肝脂胶囊治疗脂肪肝 24 例

周毅<sup>1</sup>, 黄鹤<sup>1</sup>, 赵易平<sup>2</sup>, 叶松<sup>1</sup>

(1. 湖北省中医院消化内科, 武汉 430061; 2. 湖北中医学院 2003 级研究生班, 武汉 430061)

[摘要] 目的 观察和评价克肝脂胶囊对脂肪肝患者的治疗效果和安全性。方法 将合格受试者 48 例随机分为治疗组与对照组各 24 例, 分别给予克肝脂胶囊 5 颗或东保肝泰片 3 片, 用法均为 tid, po, 疗程为 3 个月。疗程结束后随访 3 个月。每例患者的体重、腰臀比、血脂、肝功能和肝脏 B 超于治疗前后及随访时各检查 1 次, 大便常规、尿常规、血常规、肾功能及心电图于治疗前后各检查 1 次。结果 两组体重、腰臀比、肝功能、血脂、脂肪肝 B 超分度治疗后及随访时与治疗前比较均有明显改善 ( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后血清三酰甘油(TG)值下降程度及脂肪肝 B 超分度明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。3 个月后随访时, 治疗组 TG 值下降程度仍明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 克肝脂胶囊能显著改善脂肪肝患者的体重及腰臀比, 降低血脂, 改善肝功能, 且无明显不良反应, 是一种治疗脂肪肝的高效、安全的中药制剂。

[关键词] 克肝脂胶囊; 脂肪肝

[中图分类号] R957.5; R575.5 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2005)12-1120-04

### Treatment of 24 Cases of Fatty Liver with *Keganzhi* Capsules

ZHOU Yi<sup>1</sup>, HUANG He<sup>1</sup>, ZHAO Yi-ping<sup>2</sup>, YE Song<sup>1</sup>(1. Department of Medical Diseases of the Digestive System, Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. 2003 Grade Postgraduate, Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

**ABSTRACT Objective** To survey and assess the therapeutic effectiveness and safety rate of *keganzhi* capsules (KGZC) in the treatment of fatty liver. **Methods** 48 qualified patients with fatty liver were randomly divided into 2 equal groups, the trial group and control group. Patients of the trial group and control group were given each 5 KGZCs and 3 tablets of *Dongbaogantai* (DBGT) PO, t. i. d., respectively. The course of treatment in both groups lasted 3 months. A 3-month follow-up study was carried out after the termination of the treatment. Before and after the treatment as well as during the follow-up study, each patient of the 2 groups was submitted to determination of the body weight, waist-hip ratio, blood lipids (TC, TG), liver