

· 短篇论著 ·

清热退黄液对慢性肝炎患者外周血淋巴细胞免疫功能的调节作用

张巍 郑浩杰 张照琪 戴二黑

慢性肝炎多因肝炎病毒感染所致,在其发展过程中,细胞免疫功能下降是其主要致病机制之一^[1];发现具有免疫调节作用的制剂或干预方式是有效控制病情进一步发展,促进临床指征好转的有效途径。本研究观察清热退黄液是否可以缓解慢性肝炎患者细胞免疫功能的低下,以期改善慢性肝炎临床治疗的效果。

一、材料与方法

1. 清热退黄液组方:主要成分为茵陈蒿、虎杖、栀子、白茅根、半夏、柴胡等,均购自河北省乐仁堂药业集团,按照药典的炮制方法煎制,高压灭菌后灌装。

2. 研究对象的筛选:经本院临床伦理协会批准,共征集 2011 年 1 月~5 月确诊为慢性乙型肝炎的患者共 145 例,随机分为试验组(75 例)和对照组(70 例),诊断参照 2010 年中华医学会肝病学分会、感染病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》标准,患者自愿入组;病理诊断参照 2000 年西安全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的标准^[2]。同时并发心脏、肾脏疾病,或中断治疗的患者。基线标准为患者 HBV DNA < 10⁵ 拷贝/ml,ALT > 2 倍正常参考值上限(upper limit of normal,ULN)且 ≤ 10 × ULN;血清总胆红素(total bilirubin, TBil) > 2 × ULN;肝组织活检病理报告炎症分级 ≥ G₂。

3. 治疗方案:两组患者均给予抗病毒药物拉米夫定 0.1 g/次,口服,1 次/d;保肝药物多烯磷脂酰胆碱注射液,

10 ml/d,静脉滴注,1 次/d。试验组在此基础上给予清热退黄液 10 ml/次,3 次/d,口服。每周复查 1 次血细胞免疫标志(CD3、CD4 和 CD8 水平)、采用酶联免疫吸附法和自动化分析仪检测肝功能指标(ALT、AST、TBil 和 ALB)。流式细胞仪法检测 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞水平。

4. 统计学处理:采用 SPSS 16.0 软件进行分析。计量资料用方差分析或配对 *t* 检验。均采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 患者一般情况:两组患者的年龄、性别、身高和体重等一般临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

2. 两组患者临床症状的改善与不良反应情况:试验组患者用药前存在不同程度的乏力、纳差、厌油和肝区不适等症状,治疗 3 周后有 74.6% (56/75) 患者上述症状好转;对照组仅有 46.7% (32/70) 患者症状好转,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。试验组患者服用清热退黄液的过程中未发现明显的不良反应。

3. 血淋巴细胞表面免疫标志检测:分别比较不同时间点的血细胞表面 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平,发现试验组与对照组相比均具有显著性改变。检测结果显示,与治疗前比较 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均有不同程度的升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组患者外周血细胞淋巴表面标识物的动态变化(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3%	CD4%	CD8%
试验组	75			
治疗前		35.70 ± 1.00	22.40 ± 1.22	17.35 ± 1.08
治疗 1 周		44.05 ± 1.40	24.10 ± 1.26	19.30 ± 1.45
治疗 2 周		46.80 ± 1.01	27.13 ± 1.30	20.09 ± 1.04
治疗 3 周		55.20 ± 2.02	30.05 ± 1.05	24.37 ± 1.17
治疗 4 周		58.10 ± 2.00 ^a	33.14 ± 1.12 ^a	27.05 ± 1.53 ^a
对照组	70			
治疗前		35.60 ± 1.43	21.38 ± 1.39	20.14 ± 1.51
治疗 1 周		40.10 ± 1.72	23.96 ± 1.04	21.07 ± 1.33
治疗 2 周		42.41 ± 1.78	24.54 ± 1.46	21.62 ± 1.35
治疗 3 周		47.03 ± 1.62	26.02 ± 1.71	22.15 ± 1.38
治疗 4 周		48.10 ± 1.36 ^b	27.15 ± 1.01	23.01 ± 1.31

注:^a 试验组患者治疗 4 周后 CD3%、CD4% 和 CD8% 分别于治疗前比较, $t = 2.540$ 、 2.502 和 2.331 , P 均 < 0.05 ; ^b 对照组患者治疗 4 周后 CD3% 与治疗前比较, $t = 2.302$, $P < 0.05$

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.023

基金项目:石家庄市科学技术研究计划项目(No. 2008055)

作者单位:050000 石家庄市,石家庄市第五医院

通讯作者:张照琪,Email:zzq010010@163.com

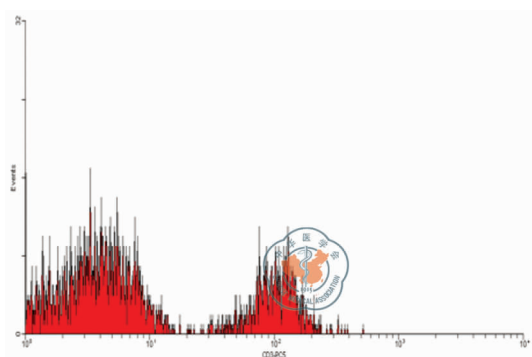


图 1 对照组 CD3 检测结果

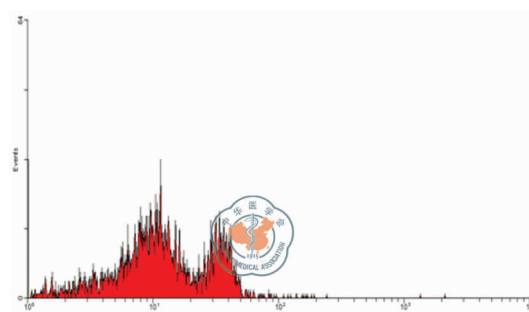


图 2 对照组 CD4 检测结果

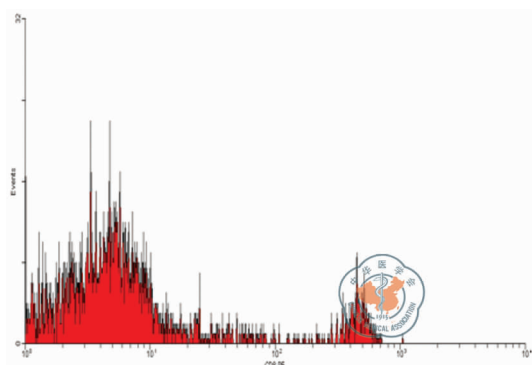


图 3 对照组 CD8 检测结果

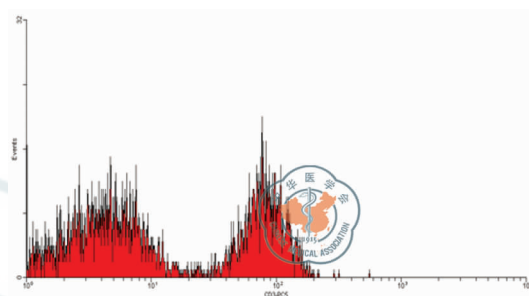


图 4 试验组治疗第 4 周 CD3 检测结果

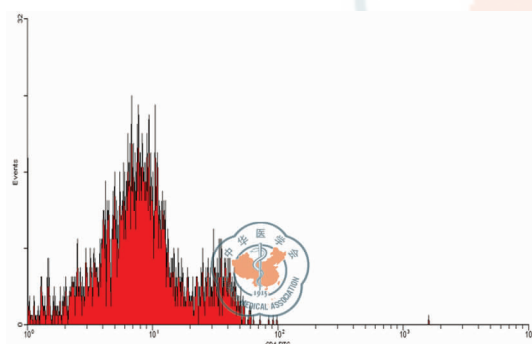


图 5 试验组治疗第 4 周 CD4 检测结果

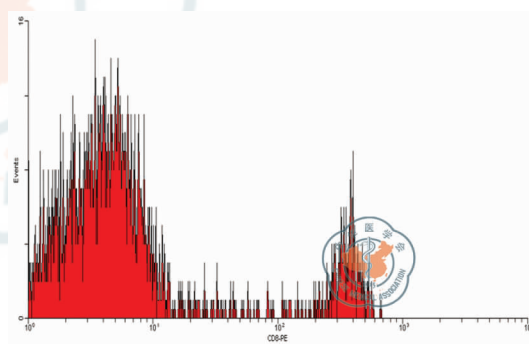


图 6 试验组治疗第 4 周 CD8 检测结果

4. 肝功能指标的检测: 试验组患者不同时间点肝功能 ALT、AST、TBil 指标逐步下降, ALB 水平升高, 肝脏功能与治疗前相比均有不同程度改善, 其中治疗 3 周和 4 周后与治疗前相比差异具有统计学意义, 见表 2。

讨论 肝脏是人体重要的代谢器官, 至少有 600 多种酶在体内发挥不可替代的多样性调节功能^[3]。慢性肝炎患者在多种因素作用下, 其病态免疫应答被激活, 一是造成肝炎病毒难以彻底清除, 导致 HBV 感染, 易转为慢性, 继而发展成肝硬化; 二是在慢性病毒性肝炎→肝硬化→肝细胞癌的发病模式中, 由于抗病毒治疗的不规律, 导致持续的病毒复制使慢性肝炎发展成肝硬化^[4]。

清热退黄液在传统方剂茵陈蒿汤的基础上进行了加减, 有研究表明其中主要成分——茵陈蒿和栀子组合有利于缓解实验性肝损伤引起的 ALT 升高^[4,5], 乙醇对该组合成分进行提纯后, 治疗效果优于单纯成分作用, 因此, 推断在体内代

谢过程中, 各成分之间重新组合, 形成具有高活性的降酶物质^[4]。

本研究中, 清热退黄液可以显著的改善肝硬化患者的血细胞免疫标志, 治疗 3 周时试验组患者 CD3%、CD4% 和 CD8% 分别为 55.2%、30.05% 和 24.37%, 淋巴细胞水平的显著升高提示清热退黄液增强辅助性 T 细胞、效应性细胞功能, 通过细胞杀伤性作用, 清除肝硬化过程中的细胞介质, 恢复免疫细胞的识别机制, 改善免疫功能、促进免疫清除。治疗 2 周时试验组患者 ALT 和 AST 水平分别为 50.5 U/L 和 62.3 U/L, 呈显著下降趋势, 各指标与对照组比较差异具有统计学意义, 提示清热退黄液在一定程度上能够缓解肝细胞膜变性, 阻止细胞凋亡进展。本研究证实清热退黄液能够调节慢性肝炎表现的细胞免疫功能低下, 多方面改善肝脏功能, 为辅助临床治疗提供了一定参考。

表 2 两组患者肝功能主要指标的动态变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
试验组	75			
治疗前		320.00 \pm 8.47	453.00 \pm 2.75	78.40 \pm 5.53
治疗 1 周		174.60 \pm 6.32	183.60 \pm 6.45	45.10 \pm 1.47
治疗 2 周		50.50 \pm 2.04	62.30 \pm 3.58	37.20 \pm 1.82
治疗 3 周		44.20 \pm 1.21	53.10 \pm 1.46	30.14 \pm 1.19
治疗 4 周		40.50 \pm 1.25 ^a	47.63 \pm 1.61 ^a	24.06 \pm 1.04 ^a
对照组	70			
治疗前		316.32 \pm 1.47	405.62 \pm 8.24	80.4 \pm 3.02
治疗 1 周		231.03 \pm 7.82	348.17 \pm 9.10	69.3 \pm 2.05
治疗 2 周		117.20 \pm 8.36	243.34 \pm 1.02	58.10 \pm 3.06
治疗 3 周		75.16 \pm 5.03	160.04 \pm 7.05	39.54 \pm 1.52
治疗 4 周		64.42 \pm 3.08 ^a	87.30 \pm 5.32 ^a	30.16 \pm 1.07 ^a

注:^a 试验组患者治疗 4 周后 CD3%、CD4% 和 CD8% 分别于治疗前比较, P 均 < 0.05 ; ^b 对照组患者治疗 4 周后 CD3%、CD4% 和 CD8% 分别于治疗前比较, P 均 < 0.05

参 考 文 献

- 1 杨凡, 李汛, 王立坤. HBeAg 阴性与阳性慢性乙型肝炎患者临床和病毒学特点分析. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 15-17.
- 2 Zhao S, Zhao Y, Li S, et al. An antiproliferative ribonuclease from fruiting bodies of the wild mushroom *Russula delica*. Microbiol Biotechnol, 2010, 20(4): 693-699.
- 3 Nair PK, Rod S, Ram R, et al. Immune stimulating properties of a novel polysaccharide from the medicinal plant *Tinospora cordifolia*. Int Immunopharmacol, 2004, 4(10): 1645-1659.
- 4 Nie P, Kirsí M, Mus M, et al. Suspected myotoxicity of edible wild mushrooms. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(2): 221-228.
- 5 李玉中, 胡宏, 王敏, 等. 肝病患者血中 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞数量的变化. 大连医科大学学报, 2001, 23(1): 56-58.
- 6 Kita H, Ima M, Ger ME, et al. Cellular immune response in primary biliary cirrhosis. Hepatol Res, 2004, (1): 12-17.

(收稿日期: 2012-09-22)

(本文编辑: 孙荣华)

张巍, 郑浩杰, 张照琪, 等. 清热退黄液对慢性肝炎患者外周血淋巴细胞免疫功能的调节作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 104-106.