

· 临床论著 ·

慢性乙型肝炎患者阿德福韦酯治疗前后血清 Th1 和 Th2 细胞因子水平变化及其与 HBeAg 的关系

马萍 王磊 王怡 刘志荣 刘金霞 张迈仑

【摘要】 目的 观察 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者阿德福韦酯治疗前后不同时相点血清 IFN- γ 和 IL-4 水平及其与 HBeAg 的关系,探讨阿德福韦酯治疗对机体免疫状态的影响。**方法** 采集 30 例阿德福韦酯治疗前、治疗 16 周、52 周和 132 周患者血清,其中完全应答组 14 例,部分应答组 16 例及健康对照组 10 例,ELISA 检测 IFN- γ 和 IL-4 水平,乙型肝炎病毒血清标志物定量检测采用美国 Abbott 公司微粒子酶免疫法,HBeAg ≤ 1.0 S/CO 为阴性,抗-HBe ≤ 1.0 S/CO 为阳性。**结果** 完全应答组各时相点 IFN- γ 水平显著高于部分应答组($P < 0.05$)及正常对照组($P < 0.05$),部分应答组与健康对照组相比无显著差异($P > 0.05$);完全应答组 IL-4 水平在治疗后逐渐下降,部分应答组变化不大;各组在治疗前 HBeAg 水平与 IFN- γ 及 IL-4 水平均无明显相关性;完全应答组在治疗后各时相点 HBeAg 水平下降,且与 IFN- γ 升高程度呈负相关、与 IL-4 水平下降程度呈正相关,与部分应答组相比有显著差异($P < 0.05$)。**结论** 阿德福韦酯治疗后慢性乙型肝炎患者细胞免疫应答有一定程度的恢复,其恢复程度与 HBeAg 水平下降幅度呈正相关。

【关键词】 慢性乙型肝炎;乙型肝炎病毒核心抗原;阿德福韦酯; γ 干扰素;白细胞介素-4

The effect of adefovir dipivoxil therapy on T helper cells associated cytokines in patients with HBeAg MA Ping, WANG Lei, WANG Yi, LIU Zhi-rong, LIU Jin-xia, ZHANG Mai-lun. Tianjin Infectious Disease Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: MA Ping, Email: maping7012@tom.com

【Abstract】 Objective To explore the influence of adefovir dipivoxil therapy on the cellular immunity by observing the levels of IFN- γ , IL-4 and their relationships with HBeAg in different time of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B before and after treatment. **Methods** Serial sera of 30 patients before and after adefovir dipivoxil therapy have been collected in this study. There were 14 complete responding cases (group A), 16 non-complete responding cases (group B). Serial sera of 10 healthy people have been chosen as control group (group C). An ELISA method was

作者单位:300192 天津市,天津市传染病医院

通讯作者:马萍 Email: maping7012@tom.com

employed to detect the levels of IFN- γ and IL-4, and microparticle enzyme immunoassay method was employed to detect serum HBV marker. **Results** The average level of IFN- γ of group A in different time is significantly higher than that of group C ($P < 0.05$) and group B ($P < 0.05$). The level of IL-4 of group A decreased after treatment while the group B didn't. HBeAg level of group A dropped after treatment, and had significant negative correlation with IFN- γ level but had no obvious correlation with IL-4 level. **Conclusions** The cellular immune response of patients with hepatitis B was resumed to some extent after adefovir dipivoxil therapy. The resumption level was positively related with the decreasing range of the HBeAg.

【Key words】 Chronic hepatitis B; HBeAg; Adefovir; IFN- γ ; IL-4

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒(HBV)感染所引起的免疫介导性疾病,目前认为HBV并不直接损伤肝细胞,HBV感染后所引发的宿主免疫系统对病毒的清除是导致疾病进展的关键因素。因此慢性乙型肝炎的结局取决于宿主免疫应答的强弱。慢性乙型肝炎需要抗病毒治疗的观点已经深入人心,抗病毒治疗是为了使宿主免疫系统能够更好的控制病毒复制乃至清除病毒从而延缓疾病进展。本研究通过观察HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者阿德福韦酯治疗前后不同时相点血清IFN- γ 、IL-4的水平,以探讨阿德福韦酯治疗对机体免疫状态的影响及其与HBeAg的关系。

资料和方法

一、研究对象

选择2002年12月至2005年6月HBeAg阳性的肝功能处于代偿期的慢性乙型肝炎患者30例,男26例,女4例,年龄18~46岁,临床诊断符合2000年西安全国病毒性肝炎会议制定的诊断标准^[1],同时排除HAV、HCV、HDV、HEV的合并感染及肝硬化。所有患者均完成了阿德福韦酯132周的治疗。综合疗效评价参照《2004年拉米夫定临床应用专家共识》^[2]。

二、方法

阿德福韦酯,10 mg/片,由葛兰素史克公司提供。采集阿德福韦酯治疗前、治疗16周、52周和132周患者血清,其中完全应答组14例,非完全应答组16例,并采集10例健康对照组血清, -70℃冻存。采用双抗体夹心ELISA法检测上清液中IFN- γ 和IL-4水平,ELISA试剂盒购于美国Genzyme公司,操作按说明书进行。乙型肝炎病毒血清标志物定量检测采用美国Abbott公司微粒子酶免疫法,HBeAg ≤ 1.0 S/CO为阴性,抗-HBe ≤ 1.0 S/CO为阳性。

三、统计学处理

采用SPSS 11.0统计软件进行统计分析,组内比较采用单向方差分析,组间比较采用 t 检验(双侧检验)。

结 果

一、治疗前各组血清 IFN- γ 和 IL-4 水平(表1)

二、阿德福韦酯治疗后各组血清 IFN- γ 和 IL-4 水平(表2)

三、阿德福韦酯治疗后血清 HBeAg 水平(表3)

表1 各组治疗前和健康对照血清 IFN- γ 和 IL-4 (pg/ml) 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	IFN- γ	IL-4
完全应答组	37.40 \pm 6.37 **	54.00 \pm 13.02 *
部分应答组	20.61 \pm 4.68	50.98 \pm 10.32 *
健康对照组	16.68 \pm 4.98	8.38 \pm 2.24

注:与健康对照组比较, * $P < 0.05$; 与部分应答组比较, * $P < 0.05$

表2 各组治疗前后血清 IFN- γ 和 IL-4 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

分组	治疗前		治疗 16 周		治疗 52 周		治疗 132 周	
	IFN- γ	IL-4	IFN- γ	IL-4	IFN- γ	IL-4	IFN- γ	IL-4
完全应答组	37.40 \pm 6.37 *	54.00 \pm 13.02	68.65 \pm 16.21 **	32.01 \pm 10.51 #	23.61 \pm 4.92	11.43 \pm 3.08 #	21.11 \pm 4.23	10.59 \pm 3.28 #
部分应答组	20.61 \pm 4.68	50.98 \pm 10.32	30.80 \pm 3.15	49.82 \pm 10.79	23.06 \pm 2.29	50.86 \pm 10.92	23.70 \pm 3.18	53.48 \pm 11.10

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$; 与部分应答组比较 * $P < 0.05$

表3 各组 HBeAg (S/CO) 指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

分组	治疗前	16 周	52 周	132 周
完全应答组	760.29 \pm 377.52	305.12 \pm 148.56 **	28.69 \pm 57.14 **	0.89 \pm 0.6 *
部分应答组	750.52 \pm 434.41	442.42 \pm 548.84	470.05 \pm 620.75	401.16 \pm 628.61

注:与治疗前相比 * $P < 0.05$; 与部分应答组相比 * $P < 0.05$

讨 论

T 细胞亚群可以反映机体基本细胞免疫状态,其平衡直接影响 HBV 感染的转归。如果 Th1 细胞亚群占优势,将促进细胞免疫反应,增强 CD8⁺ T 细胞的活性,从而清除细胞内病毒,同时加重肝细胞损伤;而 Th2 型细胞因子则起相反作用,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,肝细胞损伤减轻^[3]。Th1/Th2 失衡被认为是 HBV 慢性感染发生和持续的原因^[4]。

本研究中,完全应答组治疗 16 周后血清 IFN- γ 水平较治疗前显著升高,但在 52 周及 132 周时下降至低于治疗前水平;部分应答组治疗 16 周时较治疗前升高 ($P < 0.05$),在 52 周及 132 周变化不大。完全应答组血清 IL-4 水平治疗 16 周时较治疗前明显下降,治疗 52 周及 132 周时 IL-4 水平进一步下降,部分应答组血清 IL-4 水平治疗前后无显著差异。提示阿德福韦酯治疗可以促进机体生成更多的 Th1 型细胞因子,促进机体抗 HBV 免疫的增强或恢复,故可以认为阿德福韦酯抗病毒治疗可以克服慢性 HBV 感染状态时 CTL 的低应答状态,这种免疫增强作用

是随着 CD4⁺T 细胞活性的重建和由于治疗引起的病毒负载下降而出现的。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 342-329.
- 2 拉米夫定临床应用专家组. 2004 年拉米夫定临床应用专家共识. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 425-428.
- 3 于乐成, 顾长海. Th1 型和 Th2 型细胞因子与肝损伤、肝功能衰竭. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 84-86.
- 4 Milich DR, Schodel F, Hughes JL, et al. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. J Virol, 1997, 71: 2192-2201.

(收稿日期: 2007-09-05)

(本文编辑: 王丹静)

马萍, 王磊, 王怡, 等. 慢性乙型肝炎患者阿德福韦酯治疗前后血清 Th1 和 Th2 细胞因子水平变化及其与 HBeAg 的关系 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(1): 55-58.