

· 论著 ·

恩替卡韦分散片治疗对高病毒载量慢性乙肝患者的T细胞亚群及血清脂联素、IFN- γ 、IL-2水平的影响

张金艳* 马洪德 杨汝磊

平顶山市第一人民医院感染性疾病科 (河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 探讨恩替卡韦分散片(ETV)治疗对高病毒载量慢性乙肝患者的T细胞亚群及血清脂联素(ADP)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)水平的影响。方法 从本院于2018年6月至2020年6月收治慢性乙肝患者中筛选经荧光定量PCR法测定HBV-DNA $>2 \times 10^5$ IU/mL为高病毒载量86例进行研究,按随机数字表法分对照组和观察组,予以对照组常规减黄、保肝及营养支持等对症治疗,观察组在对症治疗基础上予以ETV治疗,均持续治疗6个月,比较两组T细胞亚群、病毒载量指标及Th1/Th2型与相关炎症因子水平。结果 经治疗,两组CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 水平均见提升,CD8 $^+$ 水平有一定下降,观察组CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 水平较对照组更高,CD8 $^+$ 水平则更低($P<0.05$);两组HBsAg、HBeAg及HBV-DNA载量水平均见相应降低,观察组低于对照组($P<0.05$);两组ADP水平呈上升趋势,IFN- γ 及IL-2水平均呈下降趋势,观察组ADP水平高于对照组,IFN- γ 及IL-2水平均更低($P<0.05$)。结论 高病毒载量慢性乙肝患者应用恩替卡韦分散片治疗,有助于T细胞亚群改善,且较大程度降低了病毒载量水平,并增强了机体免疫功能。

【关键词】乙肝;恩替卡韦分散片;T细胞亚群;血清脂联素;干扰素- γ ;白细胞介素-2

【中图分类号】R575.1; R975+.5

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.023

Effect of Entecavir Dispersible Tablets Therapy on T Cell Subsets and Levels of Serum Adiponectin, IFN- γ , and IL-2 in Patients with Chronic Hepatitis B with High Viral Load

ZHANG Jin-yan*, MA Hong-de, YANG Ru-lei.

Department of Infectious Diseases, Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the effect of entecavir dispersible tablets (ETV) therapy on T cell subsets and levels of serum adiponectin (ADP), interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-2 (IL-2) in patients with chronic hepatitis B with high viral load. *Methods* 86 cases with high viral load determined by fluorescence quantitative PCR method of HBV-DNA $>2 \times 10^5$ IU/mL were screened for the study from the patients with chronic hepatitis B who were treated in the hospital between June 2018 and June 2020, and the enrolled subjects were divided into the control group and the observation group according to the random number table method. The control group was given symptomatic treatments such as routine biliary drainage, liver protection and nutritional support, whereas the observation group was treated with ETV on the basis of symptomatic treatments, and both continued treatment for 6 months. The T cell subsets, viral load indicators and Th1/Th2 type and related inflammatory factors were compared between the two groups. *Results* After treatment, the levels of CD3 $^+$ and CD4 $^+$ in the two groups were increased while the level of CD8 $^+$ was decreased to a certain extent, and the levels of CD3 $^+$ and CD4 $^+$ in the observation group were higher than those in the control group while the level of CD8 $^+$ was lower ($P<0.05$). The load levels of HBsAg, HBeAg, and HBV-DNA were correspondingly decreased in the two groups, and the load levels of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). The ADP level of the two groups showed an upward trend while the IFN- γ and IL-2 levels showed downward trends, and the ADP level of the observation group was higher while the levels of IFN- γ and IL-2 were lower compared to the control group ($P<0.05$). *Conclusion* Entecavir dispersible tablets for patients with chronic hepatitis B with high viral load can help improve the T cell subsets, reduce the viral load level to a large extent, and enhance the immune function of body.

Keywords: Hepatitis B; Entecavir Dispersible Tablets; T Cell Subsets; Serum Adiponectin; Interferon- γ ; Interleukin-2

慢性乙型肝炎作为一类常见肝脏病症,全球范围内具有庞大感染人群,逾20亿人,且近3.5亿人为慢性乙型肝炎携带者,现已成为困扰全世界的社会公共卫生难题^[1]。而我国为慢性乙型肝炎高发地区,一般人群乙肝病毒(HBV)携带率达9.09%^[2]。通常来说,HBV并不直接对肝细胞造成损伤,往往是通过机体免疫应答,尤其是T细胞免疫作用,致使机体肝细胞呈纤维化病理改变,由此,病情进展至肝硬化、肝癌及相关合并症,最终导致患者死亡。而高病毒载量慢性乙型肝炎患者病情更为危重,尤需采取特异性治疗方案纠正机体紊乱免疫应答。此前,由于以往疾病

治疗特异性药物缺乏,多行护肝、营养支持及减黄等对症治疗,疗效一般。而随着研究不断深入,诸如拉米夫定、恩替卡韦等抗病毒药物相继上市,现在慢性乙型肝炎防控及治疗领域逐步得到应用^[3]。基于我国国情,抗病毒药物应用以恩替卡韦为临床常见。而恩替卡韦对患者T淋巴亚群及相关亚型水平影响还有待进一步研究证实。故本研究以此为着力点开展研究,作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从本院于2018年6月至2020年6月收治慢性

【第一作者】张金艳,女,主治医师,主要研究方向:慢性肝病及肝硬化的治疗。E-mail: zhangjinyan1103@163.com

【通讯作者】张金艳

乙肝患者中筛选经荧光定量PCR法测定HBV-DNA $>2 \times 10^5$ IU/mL为高病毒载量86例进行研究,各43例。其中,对照组:男24例、女19例;年龄28~62岁,平均年龄(44.16 $\pm$ 6.23)岁;病程1~12年,平均病程(6.83 $\pm$ 2.15)年。观察组:男25例、女18例;年龄30~64岁,平均年龄(44.31 $\pm$ 6.17)岁;病程2~11年,平均病程(6.76 $\pm$ 2.09)年。以上两组关于性别、年龄及病程等资料经统计学分析,具有可比性($P>0.05$)。

纳入标准:符合2019版《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]中诊断标准,且经本院行乙肝两对半等检查确诊;高病毒载量:HBV-DNA $>2 \times 10^5$ IU/mL;非其他原因致使谷丙转氨酶(ALT)持续异常(以正常值上限2倍及以上为参考但不局限);年龄20~70岁;研究获经医院伦理委员会批准,并征得患者及家属同意。排除标准:伴有甲型、丙型等肝炎病毒重叠感染;诸如酒精性肝病、肝硬化等疾病;不符合ETV等抗病毒药物治疗适应证;妊娠期女性。

1.2 治疗方法 对照组患者接受对症治疗,诸如减黄、保肝及营养支持等,具体药物有甘草酸二铵注射液、天门冬氨酸钾镁、氨基酸及维生素C等。观察组则在以上治疗基础上予以0.5mg恩替卡韦分散片(国药准字:H20100018,正大天晴药业集团股份有限公司)于空腹下口服,每天均1次,两组均持续治疗6个月。

1.3 观察指标 观察两组T细胞亚群、病毒载量指标及Th1/Th2型与相关炎性因子水平。其中,(1)T细胞亚群水平:

涵盖成熟T淋巴细胞(CD3⁺)、辅助T淋巴细胞(CD4⁺)及毒性T淋巴细胞(CD8⁺),检测均运用美国BD公司FACS Calibur型流式细胞仪;(2)病毒载量指标水平:包括乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝e抗原(HBeAg)及乙肝病毒脱氧核苷酸(HBV-DNA),均采用荧光定量PCR法测取;(3)Th1/Th2型与相关炎性因子水平:囊括血清脂联素(ADP)、干扰素- γ (IFN- γ)及白细胞介素(IL-2),应用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件行处理分析,以($\bar{x} \pm s$)表示T细胞亚群、病毒载量指标及Th1/Th2型与相关炎性因子水平,行t检验,若 $P<0.05$,差异判定有统计学意义。

2 结果

2.1 两组T细胞亚群水平比较 经治疗,两组CD3⁺、CD4⁺水平均见提升,CD8⁺水平有一定下降,观察组CD3⁺、CD4⁺水平较对照组更高,CD8⁺水平则更低($P<0.05$),见表1。

2.2 两组病毒载量指标比较 经治疗,两组HBsAg、HBeAg及HBV-DNA载量水平均见相应降低,观察组低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组Th1/Th2型与相关炎性因子水平比较 经治疗,两组ADP水平呈上升趋势,IFN- γ 及IL-2水平均呈下降趋势,观察组ADP水平高于对照组,IFN- γ 及IL-2水平均更低($P<0.05$),见表3。

表1 两组T细胞亚群水平比较(%)

组别	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	64.39 $\pm$ 10.23	69.21 $\pm$ 8.64 ^a	28.45 $\pm$ 5.23	36.21 $\pm$ 4.96 ^a	38.16 $\pm$ 3.97	27.39 $\pm$ 4.35 ^a
观察组(n=43)	63.18 $\pm$ 9.78	78.15 $\pm$ 7.53 ^a	27.93 $\pm$ 5.09	42.27 $\pm$ 4.51 ^a	37.86 $\pm$ 4.03	20.24 $\pm$ 5.07 ^a
t	0.561	5.115	0.467	5.928	0.348	7.018
P	0.577	0.000	0.642	0.000	0.729	0.000

注:^a表示与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。下同。

表2 两组病毒载量指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HBsAg(ng/mL)		HBeAg(S/CO)		HBV-DNA($\times 10^5$ IU/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	4.23 $\pm$ 0.88	3.53 $\pm$ 0.84 ^a	883.15 $\pm$ 120.34	782.93 $\pm$ 87.26 ^a	5.36 $\pm$ 1.25	4.64 $\pm$ 1.03 ^a
观察组(n=43)	4.24 $\pm$ 0.91	2.96 $\pm$ 0.75 ^a	902.12 $\pm$ 117.36	664.83 $\pm$ 73.15 ^a	5.34 $\pm$ 1.19	0.03 $\pm$ 0.02 ^a
t	0.052	3.319	0.740	6.801	0.076	29.344
P	0.959	0.001	0.461	0.000	0.940	0.000

表3 两组Th1/Th2型与相关炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ADP(g/mL)		IFN- γ (ng/mL)		IL-2(g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	6.14 $\pm$ 1.33 ^a	9.74 $\pm$ 1.75 ^a	2.26 $\pm$ 0.32	1.89 $\pm$ 0.25 ^a	64.35 $\pm$ 12.46	52.14 $\pm$ 10.13 ^a
观察组(n=43)	6.02 $\pm$ 1.26 ^a	12.02 $\pm$ 2.01 ^a	2.24 $\pm$ 0.35	1.64 $\pm$ 0.18 ^a	62.78 $\pm$ 11.83	39.26 $\pm$ 7.61 ^a
t	0.430	5.610	0.277	5.322	0.599	6.666
P	0.669	0.000	0.783	0.000	0.551	0.000

3 讨论

慢性乙型肝炎是形成肝硬化的主要原因,发生率6%~20%。究其起病机制,现阶段重要治疗靶点为免疫应答及炎症反应调节,有利于延缓肝硬化进程^[5]。而发展至今,以恩替卡韦等抗病毒药物治疗手段已成为慢性乙型肝炎治疗的关键。而据张小玉等^[6]的研究指出,恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎有益于T淋巴细胞亚群改善,该药物通过HBV多聚酶竞争性结合,HBV多聚酶启动抑制作用产生,由此mRNA及HBV-DNA生成减少,从而达到HBV病毒复制进程阻碍效果,有利于病毒清除。但恩替卡韦治疗对于机体诸如T淋巴细胞亚群所发挥免疫功能的影响所涉研究较少。而在目前抗病毒治疗的必然发展趋势下,明确恩替卡韦药物对患者机体免疫功能作用,可为抗病毒治疗适应症拓宽提供可靠依据。

而由贾继东等^[7]的研究通过2019版《慢性乙型肝炎防治指南》亮点发掘,相比于2015版,2019年慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案已适有一定程度拓宽,指南指出HBV-DNA呈阳性,ALT除其他原因外持续异常便可开展抗病毒治疗,已不再局限于HBV-DNA升高、ALT呈最高限2倍及以上指征。对此,本文围绕这一主题纳入高病毒载量慢性乙型肝炎患者进行临床随机对照研究,旨在探讨恩替卡韦对患者T淋巴亚群及相关亚型水平影响。而陈竹等^[8]的研究指出,高病毒载量人群T淋巴亚群失衡更为显著,由此机体免疫功能减退更为严重。由此,利用恩替卡韦是否可纠正患者细胞免疫功能需进一步研究。而本研究结果显示,经治疗,两组CD3⁺、CD4⁺水平均呈上升,CD8⁺则呈下降,观察组变化幅度较对照组更高。而机体遭受HBV感染后,可骤然降低机体CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺水平,经采取不同治疗策略后,两组CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺水平上升,可见对症治疗及抗病毒治疗均可改善T淋巴亚群指标水平,而与对症治疗比较,应用恩替卡韦治疗患者指标呈正向变化明显,提示恩替卡韦对患者T淋巴亚群改善效果更好。而本文对诸多HBsAg、HBeAg及HBV-DNA等载量指标亦进行了监测,通过比对治疗后阴转结果,HBsAg阴转临界值2.8ng/mL, HBeAg为250S/CO, HBV-DNA为500IU/mL,可见于治疗6个月后部分患者已好转,不过根据抗病毒治疗原则,还需持续观察,并进行3年巩固治疗,并隔半年按时前来医院复诊。这与洪俐^[9]的研究存在较大相关性。此外,本研究还指出,病情严重患者HBV-DNA变化并不显著,需结合诸如ALT、谷草转氨酶(AST)等血清指标进行综合判定疗效。对此,考虑到本文收治的高病毒载量慢性乙型肝炎患者普遍病情严重,除对血清指标检测外,还对HBsAg、HBeAg水平

进行量化分析,可使研究结论更为可靠。此外,据刘欣等^[10]的观点,CD4⁺中Th1、Th2两个亚型可介导体液免疫,因细胞因子水平改变,可使机体免疫损伤增加,从而加剧CD4⁺T淋巴细胞异常,进而使肝脏上皮细胞或肝小叶组织出现代偿性增生,若Th1、Th2两个亚型出现异常,可使HBV感染呈慢性化。另由邵锦欢等^[11]的观点,以三聚体、六聚体等形式存在的ADP可与相应受体结合发挥胰岛素抵抗、免疫调节功能,故与乙肝纤维化、肝硬化关系密切相关,提示上述指标亦可一定程度反映机体免疫功能。故本研究亦对上述指标实时监测,结果显示,观察组经治疗ADP有所上升, Th1、Th2亚型中IFN- γ 及IL-2呈下降表现。这亦侧面证实了应用恩替卡韦可提升高病毒载量慢性乙肝患者免疫功能。这与沈轶骊等^[12]的研究呈一定相关性。

综上所述,高病毒载量慢性乙肝患者应用恩替卡韦分散片治疗,有助于T细胞亚群改善,且较大程度降低了病毒载量水平,并增强了机体免疫功能,具有较高应用价值。

参考文献

- [1] 孟海华,何秀英.血清HBsAg水平对恩替卡韦治疗HBeAg阳性的慢性乙肝患者病毒学应答的影响[J].山东医药,2015(13):27-28,60.
- [2] 张丽芬.激素、环磷酰胺联合恩替卡韦治疗乙肝相关性肾损害1例[J].罕少疾病杂志,2013,20(4):57-58.
- [3] 周洁,杨梅,赵琦,等.526例慢性乙肝患者不同病期HBV-DNA载量与外周血TBI、TBA、ALB、ALP变化分析[J].贵州医药,2019,43(9):1377-1378.
- [4] 中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [5] 黄红刚.大黄蛰虫丸联合抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者血清病毒复制指标及免疫、炎症指标的影响[J].海南医学院学报,2017,23(8):1048-1051.
- [6] 张小玉,张红梅,杨永峰,等.恩替卡韦抗病毒治疗后老年慢性乙肝患者外周血T淋巴细胞亚群的变化[J].中华全科医学,2015,13(1):33-35,137.
- [7] 贾继东,侯金林,魏来,等.《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》新亮点[J].中华肝脏病杂志,2020,28(1):21-23.
- [8] 陈竹,王丽,曾义岚,等.慢性乙肝患者的免疫状态与病毒载量及抗病毒疗效的关系研究[J].成都医学院学报,2015,10(4):400-403.
- [9] 洪俐.恩替卡韦治疗慢性重症乙型肝炎50例的随机对照研究[J].中国基层医药,2016(4):538-540,541.
- [10] 刘欣,母齐鸣,王刚.慢性乙肝患者外周血PBMC凋亡相关因子和Th1/Th2型细胞因子的水平变化及意义[J].临床和实验医学杂志,2019,18(13):1394-1397.
- [11] 邵锦欢,肖翔,詹剑锋,等.乙肝病毒不同基因亚型感染患者血清脂联素及相关因素的研究[J].检验医学与临床,2016,13(14):2014-2016,2017.
- [12] 沈轶骊,喻霞云,丰斌,等.血清Th1/Th2型细胞因子在乙肝感染不同时期的表达及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(3):325-328,333.

(收稿日期:2021-05-19)