

## 替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响

杨武军<sup>1</sup>, 季秀丽<sup>1</sup>, 杨璞叶<sup>2</sup>

1. 西安市北方医院药剂科, 陕西 西安 710043

2. 西安市北方医院感染科, 陕西 西安 710043

**摘要:** **目的** 探讨替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响。**方法** 选取西安市北方医院 2014 年 1 月—2015 年 5 月收治的慢性乙肝患者 126 例, 根据随机数字表法分为治疗组与对照组各 63 例, 对照组口服恩替卡韦治疗, 治疗组口服替比夫定治疗, 治疗观察周期为 3 个月。**结果** 治疗后治疗组的 HBV DNA 转阴率和 HBeAg 阴转率分别为 95.2% 和 71.4%, 对照组为 81.0% 和 44.4%, 组间对比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组与对照组的 ALT 值分别为  $(46.09 \pm 15.98)$  U/L 和  $(76.13 \pm 19.55)$  U/L, 都明显低于治疗前的  $(153.20 \pm 33.01)$  U/L 和  $(151.30 \pm 26.02)$  U/L ( $P < 0.05$ ), 且治疗组降低程度更多, 与对照组比较差异明显 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后的血清 IL-2 值明显上升 ( $P < 0.05$ ), 而 IL-4 值明显降低 ( $P < 0.05$ ), 同时治疗后治疗组的血清 IL-2 与 IL-4 值与对照组相比差异也有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组与对照组的血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 值分别为  $(2.22 \pm 1.02)$  % 和  $(3.45 \pm 0.98)$  %, 都明显低于治疗前的  $(4.87 \pm 1.22)$  % 和  $(4.89 \pm 1.02)$  % ( $P < 0.05$ ), 同时组间对比差异明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 替比夫定片治疗慢性乙肝患者能有效提高机体细胞免疫功能, 降低血清炎症因子的表达, 有利于抑制乙肝病毒的复制与肝功能的恢复, 有很好的应用价值。

**关键词:** 替比夫定片; 慢性乙肝; 细胞免疫; 恩替卡韦

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2016) 03 - 0413 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.016

## Effects of Telbivudine Tablets on cell immune function of chronic hepatitis B patients

YANG Wu-jun<sup>1</sup>, JI Xiu-li<sup>1</sup>, YANG Pu-ye<sup>2</sup>

1. Pharmacy Department, The North Hospital of Xi'an City, Xi'an 710043, China

2. Infectious Department, The North Hospital of Xi'an City, Xi'an 710043, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Telbivudine Tablets in cells immune function of chronic hepatitis B patients. **Methods** Totally 126 cases of chronic hepatitis B from January 2014 to May 2015 in the Northern Hospital of Xi'an City were selected and randomly divided into treatment and control groups with 63 cases in each group. The patients in control group were treated with Entecavir, the patients in treatment group were treated with Telbivudine. The treatment continued for 3 months. **Results** After treatment, the HBV DNA negative rate and the HBeAg negative conversion rate of the treatment group were 95.2% and 71.4%, while those in the control group were 81.0% and 44.4%, and the differences between the groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The ALT values of treatment group and control group after treatment were  $(46.09 \pm 15.98)$  U/L and  $(76.13 \pm 19.55)$  U/L that were significantly lower than  $(153.20 \pm 33.01)$  U/L and  $(151.30 \pm 26.02)$  U/L ( $P < 0.05$ ) before treatment, while the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum IL-2 values increased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ), while IL-4 values were significantly lower after treatment ( $P < 0.05$ ), while the serum IL-2 and IL-4 values in the treatment group after treatment compared with the control group were significant differences ( $P < 0.05$ ). The blood CD4<sup>+</sup> and CD25<sup>+</sup> values in the treatment group and control group after treatment were  $(2.22 \pm 1.02)$  % and  $(3.45 \pm 0.98)$  % that were significantly lower than those before treatment of  $(4.87 \pm 1.22)$  % and  $(4.89 \pm 1.02)$  % ( $P < 0.05$ ), while differences between the two groups were significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Telbivudine Tablets in the treatment of chronic hepatitis B patients can improve immune function, reduce the expression of inflammatory factors will help restore suppression of HBV replication and liver function that has very good values.

**Key words:** Telbivudine Tablets; chronic hepatitis; cellular immunity; Entecavir

收稿日期: 2015-08-12

作者简介: 杨武军 (1970—), 男, 陕西人, 本科, 副主任药师, 研究方向: 药事管理与临床药学。Tel: 13892822569 E-mail: yangwujun\_2569@163.com

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起的一种传染性疾病, 慢性乙肝可逐渐发展为肝硬化、肝衰竭、原发性肝细胞癌等, 严重的时候可导致死亡<sup>[1]</sup>。研究显示乙型肝炎病毒感染呈世界性流行, 我国属乙型肝炎病毒感染高流行区<sup>[2-3]</sup>。慢性乙肝的病程比较长, 且早期无明显临床症状而易被忽略, 从而导致严重的预后<sup>[4-5]</sup>。其中在抗原的刺激下, 初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞被诱导分化为效应或调节 T 细胞, 抑制相关免疫效应器的功能, 并促进体液免疫反应。相关研究表明 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞是一类高表达 CD25 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 具有免疫抑制功能<sup>[6]</sup>。在慢性乙肝的治疗中, 拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定、阿德福韦酯的应用比较多, 具有服用方便、不良反应少等优点, 但也存在一定的耐药性<sup>[7]</sup>。其中替比夫定具有很强的病毒抑制作用<sup>[8-9]</sup>。本文具体探讨了替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究病例选自西安市北方医院2014年1月至2015年5月收治的126例慢性乙肝患者, 纳入标准:

所有患者均符合2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[10]</sup>诊断标准; 年龄18~65岁(含18岁和65岁), 性别不限; 酒精性、自身免疫性及其他类型病毒性肝病; 研究期间不接受其他抗乙肝病毒的治疗; 文化程度在小学及以上, 既往无精神病史; 知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。排除标准: 存在其他任何严重的或活动性身心疾病; 妊娠及哺乳期; 有对核苷或核苷(酸)类似物高度敏感的病史。根据随机数字表法, 将两组患者分为治疗组与对照组, 每组63例, 两组的性别、年龄、病程、受教育年限、体质指数、丙氨酸氨基转移酶(ALT)值等资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 1.2 治疗方法

对照组: 口服恩替卡韦(葛兰素史克公司生产, 规格0.5 mg, 批号092244), 0.5 mg/d, 在餐前或餐后至少2 h服用。

治疗组: 口服替比夫定(北京诺华公司生产, 规格600 mg, 批号110331), 600 mg/d, 在餐前或餐后至少2 h服用。

两组的治疗观察周期为3个月。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年	受教育年限/年	体质指数	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	63	31/32	46.09±4.98	3.15±0.44	14.98±6.22	22.39±4.09	151.30±26.02
治疗	63	33/30	45.98±4.19	3.17±0.56	15.09±5.23	22.45±3.13	153.20±33.01

### 1.3 观察指标

肝炎病毒状况: 治疗后观察与记录两组患者的HBV DNA转阴率和HBeAg阴转率。

炎症因子的检测: 所有患者在治疗前后空腹采集静脉血3 mL, 3 000 r/min离心10~15 min, 收集血清, 于-80 °C下保存待测, 采用酶联免疫吸附法检测IL-2和IL-4水平, 严格按照试剂说明书进行。

肝功能检测: 所有患者在治疗前后取上述血清指标, 选择全自动生化分析仪及配套试剂进行ALT的检测, 操作步骤及结果判断均严格按说明书进行。

免疫指标的测定: 取同样时间点的静脉血, 常规进行EDTA抗凝, 加入淋巴细胞分离液, 离心后取收集的抗凝外周血与Hank's液1:1充分混匀, 再离心分离单个核细胞层, 采用流式细胞分析仪检测CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>比率, 用Cell Quest软件分析结果。

### 1.4 统计方法

采用SPSS15.0软件对比分析本文数据, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 组间比较采用t检验或方差分析, 计数资料采用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 疗效对比

治疗后治疗组的HBV DNA转阴率和HBeAg阴转率分别为95.2%和71.4%, 对照组为81.0%和44.4%, 组间对比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect of two groups

组别	n/例	HBV DNA 转阴率/%	HBeAg 阴转率/%
对照	63	81.0	44.4
治疗	63	95.2*	71.4*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 2.2 肝功能变化对比

经过检测, 治疗组与对照组治疗后的 ALT 值分别为 (46.09±15.98) U/L 和 (76.13±19.55) U/L, 都明显低于治疗前的 (153.20±33.01) U/L 和 (151.30±26.02) U/L ( $P<0.05$ ), 且治疗后组间对比差异也有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

## 2.3 炎症因子变化对比

经过检测, 两组治疗后的血清 IL-2 值明显上升 ( $P<0.05$ ), 而 IL-4 值明显降低 ( $P<0.05$ ), 同时治疗后治疗组的血清 IL-2 与 IL-4 值与对照组对比差异也有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

## 2.4 免疫因子变化对比

经过检测, 治疗后治疗组与对照组的血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>值分别为 (2.22±1.02) %和 (3.45±0.98) %, 都明显低于治疗前的 (4.87±1.22) %和 (4.89±1.02) % ( $P<0.05$ ), 且治疗后组间对比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 5。

表 3 两组治疗前后 ALT 变化对比 ( $\bar{x} \pm s, n=63$ )

Table 3 Changes of ALT before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n=63$ )

组别	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后
对照	151.30±26.02	76.13±19.55*
治疗	153.20±33.01	46.09±15.98**

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$ ; 下表同

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; # $P<0.05$  vs control group after treatment; same as below

表 4 两组治疗前后血清炎症因子变化对比 ( $\bar{x} \pm s, n=63$ )

Table 4 Changes of serum inflammatory factors before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n=63$ )

组别	IL-2/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )		IL-4/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	6.21±1.89	10.45±1.81*	54.01±2.78	38.10±2.34*
治疗	6.23±1.44	14.78±2.14**	52.98±3.09	26.87±4.87**

表 5 两组治疗前后免疫因子变化对比 ( $\bar{x} \pm s, n=63$ )

Table 5 Changes of immune factors in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n=63$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> /%	
	治疗前	治疗后
对照	4.89±1.02	3.45±0.98*
治疗	4.87±1.22	2.22±1.02**

## 3 讨论

据统计目前约有 1.2 亿人是乙型肝炎病毒患者, 慢性乙肝患者约有 3 000 万, 1/4 左右的患者最终发生肝硬化和肝癌<sup>[11]</sup>。研究表明慢性乙型肝炎患者需要积极的抗病毒治疗<sup>[12]</sup>。

有效的抗病毒治疗不仅能抑制肝内和肝外的病毒复制, 还能调节机体抗病毒免疫, 从而阻止慢性肝病的发展<sup>[13]</sup>。核苷(酸)类似物在人体内成为三磷酸核苷类似物后, 才可以抑制 HBV DNA 多聚酶和逆转录酶的活性, 使病毒的复制受到抑制而发挥抗病毒作用。替比夫定是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗 HBV DNA 多聚酶药物。具有很强的抗 HBV 作用, 服药后 1 h 血药浓度即达峰值, 服药 10 d 后峰值达到稳态<sup>[14]</sup>。本研究显示治疗后治疗组的 HBV DNA 转阴率和 HBeAg 阴转率分别为 95.2%和 71.4%, 对照组为 81.0%和 44.4%, 组间对比差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗组与对照组治疗后的 ALT 值分别为 (46.09±15.98) U/L 和 (76.13±19.55) U/L, 都明显低于治疗前的 (153.20±33.01) U/L 和 (151.30±26.02) U/L ( $P<0.05$ ), 同时组间对比差异也有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 说明替比夫定的应用能促进病情的改善, 有利于肝功能的恢复。

研究表明全身炎症反应及免疫功能紊乱是慢性乙肝患者的共同特征, 其中细胞免疫主要由 T 淋巴细胞介导, 可分为 Th1、Th2 等亚型, 两者比例失衡是乙肝病毒感染慢性化的重要原因<sup>[15]</sup>。而 IL-2 和 IL-4 是辅助性 T 淋巴细胞分泌的主要细胞因子, 对机体免疫功能具有重要调节作用<sup>[16]</sup>。本研究显示两组治疗后的血清 IL-2 值明显上升 ( $P<0.05$ ), 而 IL-4 值明显降低 ( $P<0.05$ ), 同时治疗后治疗组的血清 IL-2 与 IL-4 值与对照组对比差异也有统计学意义 ( $P<0.05$ )。表明替比夫定的应用能有效降低患者炎症因子的表达, 从而有利于抑制乙肝病毒的复制。

慢性乙型肝炎是一种严重威胁人类健康的传染性疾病, HBV 的复制是慢性乙型肝炎病情反复、难以治愈的重要因素<sup>[17]</sup>。目前认为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞在细胞免疫耐受中发挥重要作用, 特别是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞与 HBV 感染慢性化机制有关, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的减少对 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抑制作用减弱, 可增强对乙肝病毒的清除<sup>[18-20]</sup>。本研究显示治疗组与对照组治疗后的血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>值为 (2.22±1.02) %和 (3.45±0.98) %, 说明替比夫定的应用能有效降低患者炎症因子的表达, 从而有利于抑制乙肝病毒的复制。

都明显低于治疗前的 ( $4.87 \pm 1.22$ ) % 和 ( $4.89 \pm 1.02$ ) % ( $P < 0.05$ ), 同时组间对比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 表明替比夫定的应用能促进  $CD4^+CD25^+$  调节性 T 细胞的减少, 从而有效发挥抗病毒作用。

总之, 替比夫定片治疗慢性乙肝患者能有效提高机体细胞免疫功能, 降低血清炎症因子的表达, 有利于抑制乙肝病毒的复制与肝功能的恢复, 有很好的应用价值。

#### 参考文献

- [1] Ülger Y, Bayram S, Sandıkcı MÜ, *et al.* Relationship between programmed cell death-1 polymorphisms and clearance of hepatitis B virus [J]. *Int J Immunogenet*, 2015, 42(3): 133-139.
- [2] 王东琳, 王全楚, 许丽芝. 慢性乙型肝炎治疗性疫苗的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(10): 892-894.
- [3] 宫 钰, 沈黎蔚, 王介非, 等. 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭患者免疫功能抑制与疾病严重程度的研究 [J]. 中华消化杂志, 2011, 31(1): 11-12.
- [4] Martin P, Lau D T, Nguyen M H, *et al.* A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 65(15): 963-965.
- [5] 顾华爱, 汪月祥, 李丽敏. 慢性乙型病毒性肝炎患者血清细胞因子与超敏 C 反应蛋白水平分析 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(7): 2431-2432.
- [6] 李太平. 慢性乙型肝炎应用核苷类似物治疗后 HBV 基因分型及耐药位点检测结果分析 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(9): 83-85.
- [7] Elefsiniotis I S, Tsoumakas K, Kapritsou M, *et al.* Liver function tests in viremic and nonviremic chronic hepatitis B virus-infected pregnant women: importance of alanine aminotransferase/sodium ratio [J]. *Gastroenterol Nurs*, 2013, 36(6): 422-428.
- [8] 姚立鹏, 胡爱荣, 蒋素文, 等. 核苷 (酸) 类似物治疗慢性重型乙型肝炎近期预后多因素分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(1): 58-62.
- [9] 赵宝生, 董金玲, 谢 放, 等. 硫普罗宁联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 62-65.
- [10] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-15.
- [11] 陈如大, 李鹏翀, 黄 英, 等. 拉米夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较 [J]. 中国现代医生, 2015, 10(8): 103-105.
- [12] Sajadi S M, Mirzaei V, Hassanshahi G, *et al.* Decreased expressions of Toll-like receptor 9 and its signaling molecules in chronic hepatitis B virus-infected patients [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(11): 1674-1679.
- [13] 王 甜, 秦 波. 恩替卡韦单药与拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效的 Meta 分析 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2015, 3(13): 312-317.
- [14] 李晓鹤, 何 清, 曾丽娇, 等. HBeAg 阳性慢性乙肝患者干扰素疗效欠佳序贯核苷类似物治疗的疗效观察 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 29(1): 5-7.
- [15] Karabay O, Ogutlu A, Guclu E. Cost of Treatment in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients with 10-Years Projection Analysis [J]. *Eurasian J Med*, 2015, 47(2): 99-103.
- [16] 范晓棠, 余 翔, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 等. 替比夫定和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的效果比较 [J]. 中国医药, 2015, 10(5): 655-657.
- [17] 李 伟, 张大志. 替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者对肾脏功能影响的比较 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(6): 407-411.
- [18] Papachrysos N, Hytiroglou P, Papalavrentios L, *et al.* Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(3): 374-378.
- [19] 马 萍, 宋诗铎, 王 磊. 阿德福韦治疗对慢性乙型肝炎患者 Th 细胞相关细胞因子水平及 HBV DNA 的影响 [J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(1): 15.
- [20] Jones S W, Roberts R A, Robbins G R, *et al.* Nanoparticle clearance is governed by Th1/Th2 immunity and strain background [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 3061-3062.