

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.037

慢性乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞因子水平变化及恩替卡韦干预研究*

葛婷婷^{1,2} 刘希双² 刘福国² 孙学国² 沈剑华²

(1 青岛大学医学院 山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属医院消化内科 山东 青岛 266000)

摘要 目的: 研究慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染患者肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞因子水平的变化情况, 并分析恩替卡韦干预对慢性 HBV 感染患者相关指标的影响。方法: 选择 2016 年 4 月至 2018 年 1 月我院收治的 120 例慢性 HBV 感染者为研究对象, 其中慢性乙肝轻度 50 例、中度 24 例、重度 21 例、肝硬化者 25 例, 并选择同期于我院进行体检的 50 例健康者为健康对照组, 分析不同病情慢性 HBV 感染患者血清中的肝纤维化指标[透明质酸(HA)、IV 型胶原(IVC)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原肽(PC III)]、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]及 Th1/Th2 细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)]的变化, 慢性 HBV 感染患者按照随机数字表法分为观察组和对照组, 对照组给予还原型谷胱甘肽和复方甘草酸苷等常规护肝治疗, 观察组在对照组基础上另口服恩替卡韦分散片治疗, 对比两组治疗前后各指标水平。结果: 慢性 HBV 感染患者的肝纤维化指标、肝功能指标及 Th1/Th2 细胞因子 IL-4、IL-6 等指标水平均显著高于健康对照组, 且随着病情的加重呈逐渐上升趋势; 而 IFN- γ 和 IL-2 水平均低于健康对照组, 随着病情的加重而逐渐降低($P < 0.05$)。治疗后两组血清肝纤维化指标(HA、IVC、LN、PC III)、肝功能指标(ALT、AST)以及 IL-4、IL-6 水平均显著低于治疗前, 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组血清 IFN- γ 、IL-2 水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组($P < 0.05$)。结论: 慢性 HBV 感染患者存在肝纤维化水平上升、肝功能受损及 Th1/Th2 细胞失衡, 恩替卡韦联合常规护肝治疗可有效纠正患者的 Th1/Th2 细胞失衡, 减轻患者的肝纤维化, 改善其肝功能。

关键词: 慢性乙型肝炎病毒感染; 肝纤维化; 肝功能; Th1/Th2 细胞因子; 恩替卡韦

中图分类号: R512.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)10-1972-06

Changes of Hepatic Fibrosis, Liver Function and Th1/Th2 Cytokine Levels in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection and the Intervention Effect of Entecavir*

GE Ting-ting^{1,2}, LIU Xi-shuang², LIU Fu-guo², SUN Xue-guo², SHEN Jian-hua²

(1 Qingdao University Medical College, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of hepatic fibrosis, liver function and Th1/Th2 cytokine levels in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection, and to analyze the effect of entecavir intervention on related indexes of patients with chronic HBV. **Methods:** 120 case of patients with chronic HBV infective who were admitted to our hospital from April 2016 to January 2018 were selected as the objects, among them 50 mild cases, 24 moderate cases, 21 severe cases and 25 cirrhosis cases. And then 50 cases of healthy persons who were admitted to hospital for physical examination at the same time were selected as the healthy control group. The liver fibrosis indexes [hyaluronidase (HA), collagen type IV (IVC), laminin (LN) and procollagen peptide type III(PC III)], liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transferase (AST)] and Th1/Th2 cytokines [interferon- γ (IFN- γ), interleukin-2 (IL-2), IL-4 and IL-6] in the serum were analyzed among patients with different conditions of chronic HBV infection. Then the patients were divided into observation group and control group according to random number table method. The control group was treated with routine liver protection therapy such as reduced glutathione and compound glycyrrhizin, and the observation group was treated with entecavir dispersible tablets on the basis of the control group. The changes of all indexes between two groups before and after treatment were compared. **Results:** The indexes of hepatic fibrosis indexes, liver function indexes, Th1/Th2 cytokines IL-4 and IL-6 in patients with HBV infective were significantly higher than those in the healthy control group, and gradually increased with the severity, while the levels of IFN- γ and IL-2 were lower than those of the healthy control group, and gradually decreased with the aggravation of the disease ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum hepatic fibrosis indexes (HA, IVC, LN and PC III), the liver function indexes (ALT and AST),

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WSA13054)

作者简介: 葛婷婷(1992-), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 消化系统疾病, E-mail: getingting178@163.com

(收稿日期: 2020-10-07 接受日期: 2020-10-31)

IL-4 and IL-6 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were all lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ and IL-2 in the two groups were higher than before treatment, and those in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The patients with chronic HBV infection have elevated levels of liver fibrosis, impaired liver function and imbalance of Th1/Th2 cells. Entecavir combined with conventional liver protection treatment could effectively correct imbalance of Th1/Th2 cells of the patients, they can alleviate liver fibrosis and improve liver function.

Key words: Chronic hepatitis B virus infection; Liver fibrosis; Liver function; Th1/Th2 cytokines; Entecavir

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1972-06

前言

乙型病毒性肝炎(简称乙肝),是指机体在感染乙肝病毒(Hepatitis B Virus, HBV)情况下而引起的以肝脏发生炎症病变为主要病理变化的一类传染性疾病,也是目前危害全世界人群健康的公共卫生难题之一。若肝脏 HBV 未清除,发生反复感染超过半年可发展为慢性乙肝。据统计,我国 HBV 感染人数已达 9300 万,慢性乙肝患者超 2000 万人,每年因乙肝死亡者约 30 万人,其感染及死亡总数为全球总数的 1/3^[1],且近年来慢性乙肝发病率仍居高不下,已成为危害我国居民生命健康、阻碍社会和谐快速发展的重大疾病。目前临床中采用的 HBV 抗病毒药物仍无法彻底根除病毒,加之患者往往未接受及时有效的治疗,致使肝脏损害持续反复,导致肝纤维化、肝硬化的发生,更为严重者将进展为肝细胞癌^[2]。有研究证实肝脏的纤维化过程是可逆的^[3],及时控制慢性 HBV 感染患者的肝脏纤维化发展将有效控制患者的病情与转归。Th1/Th2 细胞免疫失衡被证实慢性 HBV 感染患者肝纤维化等进程中发挥重要作用^[4],而肝功能指标为反映肝病炎症损伤程度、肝脏代谢及储备功能状态的重要指标,亦与血清纤维化指标具有一定相关性。恩替卡韦是一类常见的核苷类药物,能有效抑制 HBV 的复制、延缓病情的进展^[5],在慢性 HBV 感染的治疗中应用广泛,但其对抑制慢性 HBV 感染病情发展的作用机制尚未完全阐明。因此,本研究通过分析慢性 HBV 感染患者肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞

因子的变化及恩替卡韦的治疗效果,以期了解慢性 HBV 感染的发生发展机制及为慢性 HBV 感染的临床治疗提供一定的依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 4 月~2018 年 1 月我院收治的 120 例慢性 HBV 感染患者为研究对象,纳入标准:(1)符合 2015 年中华医学会肝病学分会颁布的《慢乙肝防治指南》^[6]中关于慢性 HBV 感染的诊断标准;(2)年龄在 18~70 岁之间;(3)临床资料完整;(4)对研究方案知情且配合者,同时签署同意书。排除标准:(1)合并其他病因所致的肝炎患者;(2)其他疾病所致肝损害者;(3)对所用药过敏者;(4)精神心理疾病患者;(5)免疫系统疾病患者;(6)具有严重心、肺、肾、内分泌、血液等系统疾病患者;(7)近期进行过抗病毒及免疫调节剂治疗的患者;(8)哺乳及妊娠期患者;(9)恶性肿瘤患者。其中慢性乙肝轻度患者 50 例、中度 24 例、重度 21 例、肝硬化者 25 例,选择同期入院体检的 50 例健康者为健康对照组。进一步按照随机数字表法,将 120 例慢性 HBV 感染患者分为观察组和对照组,均为 60 例。两组在年龄、性别、病程及病情严重程度等基本资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经本院伦理委员会审核批准。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	Gender (Male/Female)	Age(years old)	Disease course (years)	HBV condition			
				Light	Moderate	Severe	Cirrhosis
Observation group(n=60)	37/23	59.41± 6.93	13.91± 3.74	26	13	10	11
Control group(n=60)	32/28	60.87± 6.15	14.18± 3.81	24	11	11	14
t/ χ^2	0.853	-1.136	-0.310		0.654		
P	0.356	0.258	0.757		0.884		

1.2 治疗方法

所有慢性 HBV 感染患者入院后均嘱卧床休息、清淡饮食等,对照组患者接受还原型谷胱甘肽和复方甘草酸苷等常规护肝治疗,还原型谷胱甘肽 0.6~1.2 g 溶于 250~500 mL 5%的葡萄糖注射液或生理盐水中,静脉滴注,1 次/日;复方甘草酸苷注射液 40~100 mL 溶于 250 mL 5%或 10%葡萄糖注射液中,

静脉滴注,1 次/日。观察组在对照组治疗基础上另给予恩替卡韦分散片(生产商:中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字:H20052237,规格:0.5 mg)口服治疗,1 次/日,0.5 mg/次。两组疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

采集健康体检者体检时及慢性 HBV 感染患者治疗前后的

晨起空腹静脉血各 5 mL,3500 r/min 离心 15 min,取上清液,冻存于 -20℃ 冰箱中。检测各研究对象血清中的肝纤维化、肝功能指标及 Th1/Th2 的细胞因子水平。(1)肝纤维化指标包括血清透明质酸(Hyaluronidase,HA)、IV 型胶原(Type IV collagen,IV C)、层粘连蛋白(Laminin,LN)和 III 型前胶原肽(pre collagen peptide III,PC III)等,均采用放射免疫法进行检测,所用试剂盒由深圳品美公司提供,严格按照说明书操作要求执行;(2)肝功能指标包括丙氨酸转氨酶(Alanine transaminase,ALT)和天冬氨酸转移酶(Aspartate transferase,AST),所用检测仪器为全自动生化分析仪,试剂盒由罗氏公司提供;(3)Th1/Th2 细胞因子包括干扰素- γ (Interferon- γ ,IFN- γ)、白介素-2(Interleukin-2,IL-2)、白介素-4(Interleukin-4,IL-4)和白介素-6(Interleukin-6,IL-6),均采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)进行检测,所用试剂盒购自 Abcam 公司。

1.4 统计学方法

SPSS22.0 软件用于本研究数据的整理与分析。计量资料选择均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较行独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析+LSD-t 检验;计数资料以率(%)表示,施以 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。当 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性 HBV 感染患者治疗前和健康者体检时肝纤维化和肝功能水平比较

慢性 HBV 感染患者的肝纤维化和肝功能指标水平均显著高于健康对照组,且随着病情的加重呈逐渐上升趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组肝纤维化和肝功能水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of liver fibrosis and liver function in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HA(μ g/mL)	IVC(μ g/L)	LN(μ g/ml)	PC III(μ g/ml)	ALT(U/L)	AST(U/L)
Healthy control group	50	68.11 $\pm$ 19.71	56.11 $\pm$ 10.85	72.41 $\pm$ 12.88	82.51 $\pm$ 12.52	31.08 $\pm$ 17.29	36.52 $\pm$ 12.54
Mild group	50	105.62 $\pm$ 29.01 ^a	91.85 $\pm$ 13.20 ^a	102.51 $\pm$ 13.05 ^a	102.42 $\pm$ 12.93 ^a	62.52 $\pm$ 20.85 ^a	56.27 $\pm$ 13.14 ^a
Moderate group	24	152.41 $\pm$ 42.10 ^{ab}	113.67 $\pm$ 13.52 ^{ab}	140.09 $\pm$ 13.54 ^{ab}	143.81 $\pm$ 13.09 ^{ab}	101.55 $\pm$ 21.37 ^{ab}	72.61 $\pm$ 12.95 ^{ab}
Severe group	21	204.05 $\pm$ 52.47 ^{abc}	164.58 $\pm$ 14.52 ^{abc}	166.22 $\pm$ 14.93 ^{abc}	179.92 $\pm$ 14.57 ^{abc}	151.20 $\pm$ 21.88 ^{abc}	90.21 $\pm$ 13.20 ^{abc}
Cirrhosis group	25	344.22 $\pm$	209.63 $\pm$	209.99 $\pm$	213.52 $\pm$	199.42 $\pm$	126.28 $\pm$
		53.48 ^{abcd}	15.85 ^{abcd}	15.16 ^{abcd}	15.72 ^{abcd}	22.07 ^{abcd}	13.14 ^{abcd}
F		219.614	1109.129	517.042	524.891	360.922	226.927
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with healthy control group, ^a $P<0.05$; compared with mild group, ^b $P<0.05$; compared with moderate group, ^c $P<0.05$; compared with severe group, ^d $P<0.05$.

2.2 慢性 HBV 感染患者治疗前和健康者体检时 Th1/Th2 细胞因子水平比较

慢性 HBV 感染患者的 Th1/Th2 细胞因子 IL-4、IL-6 等指

标水平均显著高于健康对照组,且随着病情的加重呈逐渐上升趋势;而 IFN- γ 和 IL-2 低于健康对照组,随着病情的加重而逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组 Th1/Th2 细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

Table 3 Comparison of Th1 / Th2 cytokine levels in each group($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Groups	n	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-6
Healthy control group	50	220.11 $\pm$ 19.33	26.41 $\pm$ 3.99	23.52 $\pm$ 7.05	24.16 $\pm$ 3.05
Mild group	50	186.52 $\pm$ 18.61 ^a	25.12 $\pm$ 3.29 ^a	35.11 $\pm$ 9.57 ^a	25.77 $\pm$ 2.96 ^a
Moderate group	24	153.20 $\pm$ 16.52 ^{ab}	24.06 $\pm$ 3.04 ^{ab}	52.07 $\pm$ 11.09 ^{ab}	27.14 $\pm$ 3.10 ^{ab}
Severe group	21	121.08 $\pm$ 15.29 ^{abc}	23.11 $\pm$ 3.16 ^{abc}	69.87 $\pm$ 14.11 ^{abc}	29.05 $\pm$ 3.37 ^{abc}
Cirrhosis group	25	100.82 $\pm$ 14.95 ^{abcd}	22.40 $\pm$ 3.05 ^{abcd}	91.94 $\pm$ 14.54 ^{abcd}	32.01 $\pm$ 3.59 ^{abcd}
		269.846	7.423	128.734	29.863
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with healthy control group, ^a $P<0.05$; compared with mild group, ^b $P<0.05$; compared with moderate group, ^c $P<0.05$; compared with severe group, ^d $P<0.05$.

2.3 治疗前后的肝纤维化指标比较

治疗前,两组 HA、IVC、LN 和 PC III 水平相比,均无统计学差异 ($P>0.05$),治疗后两组肝纤维化指标均显著低于治疗

前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗前后的肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of liver fibrosis indexes before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HA($\mu\text{g/mL}$)		IVC($\mu\text{g/L}$)		LN($\mu\text{g/mL}$)		PC III($\mu\text{g/mL}$)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	60	192.64 $\pm$ 46.52	91.20 $\pm$ 21.51 ^a	131.81 $\pm$ 13.20	76.51 $\pm$ 12.04 ^a	142.17 $\pm$ 12.95	95.98 $\pm$ 13.55 ^a	145.46 $\pm$ 13.11	115.82 $\pm$ 13.45 ^a
		187.85 $\pm$ 46.67	73.20 $\pm$ 15.10 ^a	135.15 $\pm$ 12.92	62.05 $\pm$ 11.20 ^a	144.96 $\pm$ 13.27	76.52 $\pm$ 12.81 ^a	149.35 $\pm$ 14.20	93.16 $\pm$ 12.71 ^a
t		0.564	2.303	-1.401	6.811	1.166	8.084	-1.559	9.485
P		0.574	0.023	0.164	0.000	0.246	0.000	0.122	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P < 0.05$.

2.4 治疗前后肝功能指标比较

治疗前,两组肝功能指标 ALT 和 AST 水平相比,均无统计学差异 ($P > 0.05$),治疗后两组肝功能指标均显著低于治疗

前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表5。

表 5 治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$, U/L)Table 5 Comparison of liver function indexes before and after treatment($\bar{x} \pm s$, U/L)

Groups	n	ALT		AST	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	60	112.62 $\pm$ 19.93	63.50 $\pm$ 17.98 ^a	79.01 $\pm$ 13.77	45.08 $\pm$ 12.92 ^a
Observation group	60	116.11 $\pm$ 20.07	38.96 $\pm$ 10.10 ^a	81.12 $\pm$ 14.25	38.29 $\pm$ 9.19 ^a
t		-0.956	-6.700	-0.825	-2.849
P		0.341	0.000	0.411	0.005

Note: compared with before treatment, ^a $P < 0.05$.

2.5 治疗前后 Th1/Th2 细胞因子水平比较

治疗前,两组 HBV 患者的 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-6 水平相比,均无统计学差异 ($P > 0.05$),治疗后两组 IFN- γ 和 IL-2 水

平均高于治疗前,且观察组高于对照组;而 IL-4 和 IL-6 水平均显著低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 治疗前后 Th1/Th2 细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)Table 6 Comparison of Th1 / Th2 cytokine levels before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups	n	IFN- γ		IL-2		IL-4		IL-6	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	60	149.19 $\pm$ 16.21	183.66 $\pm$ 17.90 ^a	24.12 $\pm$ 3.11	25.25 $\pm$ 3.08 ^a	55.60 $\pm$ 13.56	24.29 $\pm$ 13.19 ^a	27.48 $\pm$ 3.54	25.29 $\pm$ 3.70 ^a
		151.91 $\pm$ 17.93	204.95 $\pm$ 19.44 ^a	23.86 $\pm$ 3.52	26.52 $\pm$ 3.41 ^a	57.25 $\pm$ 13.94	18.78 $\pm$ 12.92 ^a	28.36 $\pm$ 3.41	24.01 $\pm$ 3.03 ^a
t		0.872	6.241	-0.429	2.141	0.657	-5.248	1.387	-2.073
P		0.385	0.000	0.669	0.034	0.512	0.000	0.168	0.040

Note: compared with before treatment, ^a $P < 0.05$.

3 讨论

我国为乙肝危害大国,其感染与死亡人数居世界首位,乙肝及相关疾病不仅给个人及社会造成了巨大的经济压力,而且会对患者的生命健康及生活质量带来严重影响^[7]。近年来我国慢性乙肝的发生率呈逐年上升趋势,由此引起的公共卫生问题

凸显。若慢性乙肝患者发生肝细胞炎症坏死者未进行及时有效的治疗,将最终发展为肝硬化,对患者的肝功能造成不可逆损伤。肝纤维化为慢性乙肝发展为肝硬化的必经阶段,对该时期进行早期诊断及防治,将有助于控制慢性 HBV 感染患者病情的发展,从而降低患者的死亡率^[8-10]。有研究显示,肝纤维化与慢性 HBV 感染的发生发展存在一定相关性^[11],但在相同的慢

性 HBV 患者中对肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞因子的水平变化的综合性研究较少,本研究通过观察不同病情 HBV 患者以上三种指标水平的变化,旨在探讨这三类指标和 HBV 发展程度的关系。

HA、IVC、LN 和 PCIII 均为判断肝纤维化程度和活动度的可靠指标,在临床中肝纤维化的早期诊断和发展趋势的预测方面应用广泛;肝功能指标 AST、ALT 是临床中应用最广的以反映肝细胞损伤程度的生化指标^[12-14]。Th1/Th2 细胞因子紊乱为 HBV 病情进展的重要参与因素,可反映慢性 HBV 感染患者的免疫状态^[15]。Th1 淋巴细胞以分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子为主,发挥促进细胞免疫的作用;Th2 类淋巴细胞以分泌 IL-4、IL-5、IL-6 等细胞因子为主,发挥激活 B 细胞、抑制 Th1 类免疫反应的作用^[16,17]。正常情况下,Th1/Th2 细胞功能处于动态平衡状态,共同维持机体正常的细胞免疫和体液免疫功能^[18,19]。本次研究结果显示,慢性 HBV 感染患者血清中的肝纤维化、肝功能及 IL-4、IL-6 等指标水平均高于健康对照组,且随着 HBV 病情的加重呈逐渐上升趋势;而 IFN- γ 和 IL-2 低于健康对照组,随着病情的加重而逐渐降低($P<0.05$)。说明慢性 HBV 感染患者处于免疫调节紊乱状态,病情越重,其免疫功能越低,肝脏纤维化及肝脏损害越严重。郑智鑫等^[20]研究证实,慢性乙肝患者的肝纤维化指标与肝功能损害程度呈正相关。贾春辉等^[21]研究也发现,慢性 HBV 感染者的 Th1、Th2、Th1/Th2 和 IL-1 β 、IL-2、IL-6 水平变化与慢性 HBV 感染者的肝损伤程度密切相关。提示这三类指标可用于判断慢性 HBV 感染患者的病情程度,指导肝纤维化及肝硬化的早期诊断和干预效果评价。推测其原因为:HBV 感染可导致患者肝脏产生炎症损伤,长期的炎症刺激可损伤肝细胞的形态和功能,从而使肝脏的功能下降;HBV 在体内的持续复制,可诱发机体免疫系统的清除功能,并激活免疫病理反应,而导致免疫细胞因子的平衡失调;长期的 HBV 感染还可诱导肝星状细胞的活化和增殖,从而使肝细胞间基质增加和(或)降解,并过度沉积于肝细胞间,诱导肝纤维化的形成和发展^[22]。

目前临床中对慢性乙肝患者的治疗主要采用护肝及对症治疗方案为主,并不能完全阻断病毒的复制和炎症病变的发展,故其疗效受到极大的限制。恩替卡韦是临床上常用的乙肝抗病毒药物,为一类强效选择性鸟嘌呤核苷类似物,具有显著的抗 HBV 活性及较强的耐受性^[23]。其作用靶点为反转录酶,可通过抑制多聚酶的启动、HBV mRNA 逆转录负链的形成及其正链的合成,从而达到抗病毒复制的作用^[24]。另有学者指出,恩替卡韦还可发挥显著抗肝纤维化的作用,从而抑制 HBV 患者病情的进展^[25]。本次研究结果发现,治疗后两组 HBV 患者的肝纤维化指标(HA、IVC、LN 和 PCIII)、肝功能指标(ALT 和 AST)和细胞因子 IL-4、IL-6 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组;而 IFN- γ 和 IL-2 水平高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$)。说明恩替卡韦对减轻慢性 HBV 感染患者的肝纤维化和炎症损害、调节患者免疫平衡、改善肝脏功能具有一定疗效。其研究证实,恩替卡韦可有效降低慢性 HBV 感染患者的炎症因子(TGF- β 1、hs-CRP 和 TNF- α)水平,改善肝纤维化状态和肝功能指标。分析其原因,主要为:(1)恩替卡韦可抑制 HBV 病毒复制,减轻患者炎症损伤;(2)可抑制肝脏局部炎症

细胞,进而抑制肝星状细胞活性,减少细胞外基质合成,从而达到抗肝纤维化的作用^[26,27];(3)恩替卡韦可通过降低机体中 HBV 病毒的含载量,减少其对免疫系统的刺激,并通过下调抑制性共刺激分子 B7-H1 的表达,减弱负性免疫调节作用,进一步间接增强了机体的病毒清除能力,由此良性循环,纠正 HBV 感染患者的免疫失衡^[28-30]。

综上所述,慢性 HBV 感染患者存在肝纤维化水平上升、肝功能受损及 Th1/Th2 细胞失衡,恩替卡韦联合常规护肝治疗可有效纠正患者的 Th1/Th2 细胞失衡,减轻患者的肝纤维化,改善其肝功能。

参考文献(References)

- [1] 张微,张静,钟思程,等.北京市无偿献血人群乙肝病毒血清流行病学调查分析[J].北京医学,2018,40(3):263-264
- [2] Ho CH, Chang TT, Chien RN. Telbivudine on IgG-associated hypergammaglobulinemia and TGF- β 1 hyperactivity in hepatitis B virus-related liver cirrhosis[J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0225482
- [3] 赵卫华,王燕红,丛敏,等. TGF- β 1/Smads 信号通路在肝脏纤维化中的作用研究进展[J]. 肝脏, 2016, 21(10): 877-879
- [4] Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1572-1580
- [5] Yap DYH, Tang C, Fung JYY, et al. Long-term data on entecavir treatment for treatment-naïve or lamivudine-resistant chronic hepatitis B? infection in kidney transplant recipients [J]. Transpl Infect Dis, 2019, 21(5): e13143
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905
- [7] 马起山,梁森,肖和卫,等.中国 12 个地区乙型肝炎相关疾病住院患者经济负担调查[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(7): 868-876
- [8] Chang ML, Yang SS. Metabolic Signature of Hepatic Fibrosis: From Individual Pathways to Systems Biology[J]. Cells, 2019, 8(11): 1423
- [9] Wyles DL. Antiretroviral Effects on HBV/HIV Co-infection and the Natural History of Liver Disease [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(3): 473-486
- [10] Zhang W, Gong H, Su Z, et al. Risk factors associated with hepatic osteopathy in HBV related cirrhosis measured by liver stiffness: An Observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(31): e1662
- [11] Yuan L, Jiang J, Liu X, et al. HBV infection-induced liver cirrhosis development in dual-humanised mice with human bone mesenchymal stem cell transplantation[J]. Gut, 2019, 68(11): 2044-2056
- [12] Mallet V, Parlati L, Vallet-Pichard A, et al. L'index FIB-4 pour faire le diagnostic de fibrose hépatique avancée au cours de la stéatose hépatique [J]. Presse Med, 2019, 48(12): 1484-1488
- [13] Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 362-373
- [14] Zhang LX, Lv Y, Xu AM, et al. The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 841
- [15] 梅昭荷,聂红明,汪蓉,等.从 Th1/Th2、Treg/Th17 之间的平衡研究

- 轻、中度慢性乙型肝炎患者 CD4⁺T 淋巴细胞的免疫失衡状态[J]. 肝脏, 2017, 22(6): 513-516, 522
- [16] Steinmann S, Schoedsack M, Heinrich F, et al. Hepatic ILC2 activity is regulated by liver inflammation-induced cytokines and effector CD4⁺T cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 107
- [17] Liu C, Zhang YS, Chen F, et al. Immunopathology in schistosomiasis is regulated by TLR2,4- and IFN- γ -activated MSC through modulating Th1/Th2 responses[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 217
- [18] Beňová K, Hancková M, Kočí K, et al. T cells and their function in the immune response to viruses[J]. *Acta Virol*, 2020, 64(2): 131-143
- [19] Gu Y, Chen L, Lian Y, et al. Serum HBV pregenomic RNA is correlated with Th1/Th2 immunity in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(3): 317-328
- [20] 郑智鑫, 陈创坤, 许诚贵. 慢性病毒性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标检测的临床意义[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(21): 3222-3223
- [21] 贾春辉, 刘伯强, 李旭丽, 等. Th1/Th2 细胞因子水平对慢性 HBV 感染者的临床价值及恩替卡韦的干预研究 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(8): 973-974
- [22] Tseng TC, Liu CJ, Hsu CY, et al. High Level of Hepatitis B Core-Related Antigen Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection of Intermediate Viral Load[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(6): 1518-1529.e3
- [23] Liu WP, Xiao XB, Xue M, et al. Prophylactic Use of Entecavir for Lymphoma Patients With Past Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Trial [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(2): 103-108
- [24] 马红录, 马建平, 柳玉强, 等. 恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎患者 TNF- α 及 CEA 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(30): 5914-5916, 5871
- [25] Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, et al. Entecavir treatment of hepatitis B virus-infected patients with severe renal impairment and those on hemodialysis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(11): 1294-1304
- [26] Hagiwara S, Nishida N, Ida H, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide versus maintaining entecavir for chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(10): 1804-1810
- [27] Badary TM, ElBadawy O, Agban MN, et al. Evaluation of Serum IFN- γ and IL-5 Levels in Response to Entecavir Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection [J]. *Egypt J Immunol*, 2018, 25(1): 93-103
- [28] Lin TC, Liu WC, Hsu YH, et al. Insulin Resistance Associated Disorders Pivoting Long-Term Hepatitis B Surface Antigen Decline During Entecavir Therapy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1892
- [29] 陈向峰. 恩替卡韦对乙肝合并肺结核患者的治疗观察 [J]. *河北医药*, 2013, 35(12): 1846-1847
- [30] Ma TL, Hu TH, Hung CH, et al. Incidence and predictors of retreatment in chronic hepatitis B patients after discontinuation of entecavir or tenofovir treatment[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0222221

(上接第 1958 页)

- [18] Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 138
- [19] Baumgartner I, Norgren L, Fowkes FGR, et al. Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(14): 1563-1572
- [20] Kersting J, Kamper L, Das M, et al. Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) - Current Data and Perspectives. Leitliniengerechte Therapie der PAVK - Aktuelle Studienlage und Ausblick[J]. *Rofo*, 2019, 191(4): 311-322
- [21] Kim DH, Ko YG, Ahn CM, et al. Immediate and late outcomes of endovascular therapy for lower extremity arteries in Buerger disease[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(6): 1769-1777
- [22] Minar E, Schillinger M. TASC II-Kommentar aus Sicht des Angiologen[J]. *Zeitschrift Für Gefäßmedizin*, 2007, 4(2): 14-17
- [23] Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation [J]. *Heart*, 2017, 103(15): 1148-1155
- [24] Murphy TP, Cooper CJ, Matsumoto AH, et al. Renal Artery Stent Outcomes: Effect of Baseline Blood Pressure, Stenosis Severity, and Translesion Pressure Gradient [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(22): 2487-2494
- [25] Hu J, Liu S, Wu X, et al. Orthogonal Demodulation Pound-Drever-Hall Technique for Ultra-Low Detection Limit Pressure Sensing[J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(14): 3223
- [26] Tanaka K, Ebihara Y, Kurashima Y, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with oblique jejunogastrostomy [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(6): 995-1002
- [27] Kawase Y, Kawasaki M, Kikuchi J, et al. Residual pressure gradient across the implanted stent: An important factor of post-PCI physiological results[J]. *J Cardiol*, 2018, 71(5): 458-463
- [28] Leipsic J, Weir-McCall J, Blanke P. FFRCT for Complex Coronary Artery Disease Treatment Planning: New Opportunities [J]. *Interv Cardiol*, 2018, 13(3): 126-128
- [29] Jiang J, Li L, Liu Y, et al. Endovascular treatment of spontaneous renal artery dissection[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(6): 1889-1895
- [30] Acik V, Daglioglu E, Akmangit I, et al. Endovascular Treatment of Superior Cerebellar Artery Aneurysms [J]. *Turk Neurosurg*, 2019, 29(4): 564-569