

派能达胶囊对慢乙肝肝硬化患者 HBeAg 阴转率及 IL-2 水平的影响*

叶 蕾, 高瑞兰[△], 余亚平

(浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: **目的** 通过观察派能达胶囊对慢乙肝肝硬化患者 HBeAg 阴转率及 IL-2 水平的影响探讨其是否可增强抗病毒治疗疗效,为临床慢乙肝肝硬化的治疗提供帮助。**方法** 对照组用抗病毒药(拉米夫定 100mg/d+阿德福韦酯 10mg/d),治疗组加用派能达胶囊(2粒/次,2次/d);派能达胶囊治疗 6 个月,治疗结束后所有患者继续服用抗病毒药物并随访 9 个月。乙肝三系每 3 月检测 1 次;治疗前及治疗结束时检测 IL-2 水平。**结果** 经派能达胶囊治疗的患者治疗结束后的第 6 个月及第 9 个月,HBeAg 阴转率高于对照组($P<0.05$);治疗后治疗组 IL-2 水平高于对照组($P<0.05$);治疗后治疗组 IL-2 水平较治疗前显著升高($P<0.05$)。**结论** 派能达胶囊可与西药联合应用于慢乙肝肝硬化患者,提高 HBeAg 阴转率,提高抗病毒疗效,为今后治疗慢乙肝及乙肝肝硬化提供安全有效的新方案。

关键词: 派能达;慢性乙型肝炎;肝硬化;HBeAg;IL-2

中图分类号: R256.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)04-0064-03

我国是 HBV 感染的高流行区,慢性乙型肝炎(以下简称慢乙肝)患者约有 1200 万,是一种长期的慢性疾病,其中每年发生肝硬化和肝细胞癌者分别占 2%和 1%^[1],已成为全球性健康问题^[2]。

目前,国内外公认的治疗慢性乙肝最有效的方法是抗病毒疗法,拉米夫定(LAM)和阿德福韦酯(ADV)的初治联合治疗是目前较为常用的一种优化治疗方案。但数据表明^[3-4],现有核苷(酸)类药物长期治疗可实现的最高 HBeAg 血清转换率仅有 50%左右。慢乙肝的难治性与其发病机制密切相关,其中机体的免疫应答是决定慢性乙肝临床转归和疗效的重要因素^[5]。因此,目前在优化治疗方案基础上,免疫调节剂胸腺肽、治疗性乙肝疫苗、重组细胞因子等也越来越多地被用于抗病毒治疗中,但多价格昂贵,难以普及。

人参具有大补元气,复脉固脱,益气养血之功效,其产品之一为派能达胶囊(人参二萜皂苷提取物)。对派能达胶囊的研究证实^[6-10],治疗 ITP 及血细胞减少等血液病动物模型的疗效显著,具有促进造血和调节免疫的双重功效。但派能达胶囊治疗

慢乙肝肝硬化的临床研究国内外尚无报道,故本研究通过观察派能达胶囊对慢乙肝肝硬化患者 HBeAg 阴转率及 IL-2 水平的影响,探讨其是否可增强抗病毒治疗疗效,为临床慢乙肝肝硬化的治疗提供帮助。

1 临床资料

1.1 一般资料

从浙江省中医院感染科门诊及住院的病例中入选慢乙肝肝硬化患者 60 例。其中,男 53 例,女 7 例;平均年龄(32.96±11.62)岁。正常对照组为浙江省中医院下沙院区体检中心参加体检者共 30 例,其中,男 26 例,女 4 例;平均年龄(30.20±10.74)岁。

1.2 诊断标准

符合 2005《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎及肝硬化的诊断标准^[2]。

1.3 排除标准

①合并脂肪肝、药物性肝病、酒精性肝病(和)或自身免疫性肝炎者;②合并有 HAV,HCV,HDV,HEV 等其他病毒重叠感染者;③过敏体质,或已知对本药组分有过敏者;④孕妇或哺乳期妇女;⑤怀

* 基金项目: 2012 年浙江省中医药科学研究基金项目(2012ZA041)

收稿日期: 2015-05-12

作者简介: 叶蕾(1968-),女,浙江湖州人,副主任医师,研究方向:中西医结合肝病研究。

[△]通信作者:高瑞兰,E-mail:gaoruilan@126.com

疑有酒精和药物滥用病史者。

2 研究方法

60 例患者随机分为 2 组,每组 30 例。对照组中慢乙肝轻度 8 例,中度 9 例,重度 5 例,活动性肝硬化 8 例;治疗组慢乙肝轻度 10 例,中度 7 例,重度 6 例,活动性肝硬化 7 例。对照组用抗病毒药(拉米夫定 100mg/d+阿德福韦酯 10mg/d),治疗组加用派能达胶囊(2 粒/次,2 次/d);派能达胶囊治疗 6 个月,治疗结束后所有患者继续服用抗病毒药物并随访 9 个月。详细询问病史,观察并记录各种症状和体征。乙肝三系每 3 月检测 1 次;治疗前及治疗结束时检测 IL-2 水平。

2.1 IL-2 的测定

采用双抗体夹心 ELISA 法,以 pg/mL 表示。严格按照试剂盒操作说明书进行操作(试剂盒由美国 ADL 公司生产,购自上海朗顿生物科技有限公司),由本院下沙院区检验科测定。

2.2 乙肝三系的测定

本院下沙院区雅培 I2 000 仪器测定。

3 结果

3.1 治疗前后 HBeAg 阴转率的比较

在派能达胶囊治疗结束后的第 6 个月及第 9 个月,治疗组的 HBeAg 阴转率高于对照组 ($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 治疗前后 HBeAg 阴转率的比较

| 组别 | 治疗前 阳性数 | 疗程结束 时阴转率 | 结束后 第 3 月 | 结束后 第 6 月 | 结束后 第 9 月 |
|-----|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 治疗组 | 25/30 | 3/25 | 8/25 | 10/25* | 11/25* |
| 对照组 | 23/30 | 1/23 | 3/23 | 3/23 | 4/23 |

注:与对照组比 * $P<0.05$

3.2 治疗前后 IL-2 水平的比较

治疗组、对照组患者与正常人 IL-2 水平有显著性差异 ($P<0.05$);治疗后治疗组 IL-2 水平高于对照组 ($P<0.05$);治疗后治疗组 IL-2 水平较治疗前显著升高 ($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 治疗前后 IL-2 水平的比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 2.31±1.09 [#] | 3.36±1.51 ^{*#} |
| 对照组 | 2.69±1.32 [#] | 2.99±1.36 |
| 正常人 | 4.23±2.52 | / |

注:与正常人比 [#] $P<0.05$;治疗组治疗后与治疗前比 ^{*} $P<0.05$;治疗后治疗组与对照组比 ^{*} $P<0.05$

4 统计学处理

统计分析采用 SPSS19.0 统计软件进行;数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, $P>0.05$ 表示差异无统计学意义。

5 讨论

机体感染 HBV 后引起细胞免疫和体液免疫应答,并激发自身免疫反应及免疫调节功能紊乱,导致机体特异性免疫功能损伤,致使 HBV 感染慢性化甚至进展为肝硬化、肝癌。目前研究证实^[11-12],辅助性 T 细胞亚型比例 (Th1/Th2) 失衡是 HBV 相关的免疫失调的主要机制之一。

IL-2 主要由 Th1 细胞产生,它是重要的免疫调节因子,也是 IL-2-IFN- γ -NK 免疫调节网络中的主要因子,也可刺激巨噬细胞合成 mIL-2R,可诱导巨噬细胞分泌 TNF、IL-1、NO,增强其细胞毒作用,能激活巨噬细胞、诱导 T 淋巴细胞增殖、分化。本研究中,与正常人比较,治疗组及对照组患者的 IL-2 水平均降低 ($P<0.05$),提示慢乙肝肝硬化患者体内 IL-2 分泌低下,细胞免疫功能亦低下,从而不利于 HBV 病毒清除,导致感染慢性化、迁延及进展。既往研究也证实,IL-2 有明显抑制 HBV 复制作用,而慢乙肝病人血清 IL-2 表达下降,不能彻底清除病毒^[13-16]。

本研究中,治疗后治疗组 IL-2 水平高于对照组 ($P<0.05$);治疗后治疗组 IL-2 水平较治疗前显著升高 ($P<0.05$)。该结果提示派能达胶囊可调节慢乙肝肝硬化患者的免疫状态,可能通过上调 IL-2 水平增强细胞免疫,促进 HBV 病毒清除,也表现在治疗组较对照组更高的 HBeAg 阴转率。

派能达胶囊前期第一代产品为升血灵胶囊(人参总皂苷),临床应用 15 年疗效良好而无明显副作用。单用治疗免疫性血小板减少症 (ITP)、再障和白细胞减少症疗效显著。根据本研究,我们推测派能达胶囊也可与西药联合应用于慢乙肝肝硬化患者,提高 HBeAg 阴转率,提高抗病毒疗效,为今后治疗慢乙肝及乙肝肝硬化提供安全有效的方案。

参考文献:

- [1] 徐克成,危北海,姚希贤,等.慢性乙型肝炎当代中西医结合治疗[J].中国中西医结合脾胃病杂志,2000,8(1):3-6.
- [2] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].肝脏,2005,10(4):348-357.

- [3] 任应秋. 中医各家学说[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1980:30.
- [4] 苏和平. 中医对乙型病毒性肝炎病因病机特性的初探[J]. 陕西中医, 2001, 22(1):27-28.
- [5] 王福生, 张政. 宿主免疫状态决定慢性乙肝的转归和临床疗效[C]//第 6 届全国免疫学术大会论文集, 2008:38-40.
- [6] 马逢顺, 高瑞兰, 林筱洁, 等. 升血灵胶囊(人参总皂苷)治疗免疫性血小板减少症的临床研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(2):137-140.
- [7] 叶宝东, 孙成龙, 林胜云, 等. 升血灵联合环孢霉素 A 治疗重型再生障碍性贫血临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(2):133-136.
- [8] 魏守超, 杜爱萍. 升血灵冲剂治疗肿瘤患者化疗所致骨髓抑制 40 例[J]. 中国民间疗法, 2003, 11(5):57-58.
- [9] 周郁鸿, 郭宇, 胡致平, 等. 升血灵胶囊联合 ALG/ATG 和 CSA 治疗重型再生障碍性贫血疗效的临床观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(2):175-177.
- [10] SHAO Keding, ZHOU Yuhong, SHEN Yiping, et al. Treatment of 37 patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura by Shengxueling (SXL)[J]. Chin J Integr Med, 2001, 13(1):33-36.
- [11] 何生松, 李淑莉, 熊莉娟, 等. IFN- α 治疗慢性乙肝抗病毒疗效与细胞因子变化关系分析 [J]. 中国病毒学, 2000, 15(4):342-345.
- [12] 茅益民, 曾民德. 抗乙型病毒性肝炎新药-阿德福韦酯 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(1):61-63.
- [13] 辛永宁, 宣世英, 孙樱. 慢性乙型肝炎 Th1/Th2 细胞的免疫功能研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(3):182-184.
- [14] Ariyasu T, Tanaka T, Fujioka N, et al. Effects of interferon- α sub-types on the TH1 /TH2 balance in peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatitis virus infection-associated liver disorders [J]. In Vitro Cell Dev-Biol-Anim, 2005, 41(1-2):50-56.
- [15] 郭秀荣, 宋立新, 周智宏, 等. 乙肝疫苗与白介素-2 联合免疫对 HBsAb 产生的影响 [J]. 预防医学情报杂志, 2014, 30(12):995-997.
- [16] 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]. Chinese General Practice, 2011, 14(7C):2431-2432.

(编辑:徐建平)

The Effect of Painengda on the Negative Rate of HBeAg and IL-2 Level of Patients with Chronic Hepatitis B and Liver Fibrosis

YE Lei, GAO Ruilan[△], YU Yaping

(Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect of Painengda on the negative rate of HBeAg and IL-2 level of patients with Chronic Hepatitis B and Liver fibrosis, investigate whether it can improve the curative effect of anti hepatitis B virus, and supply help in treatment of patients with Chronic Hepatitis B and Liver fibrosis. **Methods** The selected 60 patients were randomly assigned to two groups (30 patients in each group), the control group were treated by nucleoside analogues (Lamivudine 100mg and Adefovir 10mg once a day) while the treated group were treated by nucleoside analogues (the same as the control group) and Painengda, which dose was 2 pills twice a day. After 6 months, the treatment of Painengda was stopped, the treatment of nucleoside analogues going on in both of the groups and followed up for 9 months. In the study, every 3 months the detection of hepatitis B three was done; IL-2 levels were detected before and after treatment. **Results** In the sixth and ninth month after the treatment of Painengda, the negative rate of HBeAg in the treated group was higher than that in the control group ($P < 0.05$); The IL-2 level was higher in the treated group than that in the control group, too ($P < 0.05$); In the treated group itself, IL-2 level was enhanced after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Painengda combined with western medicine can improve the negative rate of HBeAg and improve the curative effect of anti hepatitis B virus, which helps more in treatment of patients with Chronic Hepatitis B and Liver fibrosis.

KEY WORDS: Painengda; Hepatitis B, chronic; liver fibrosis; HBeAg; IL-2