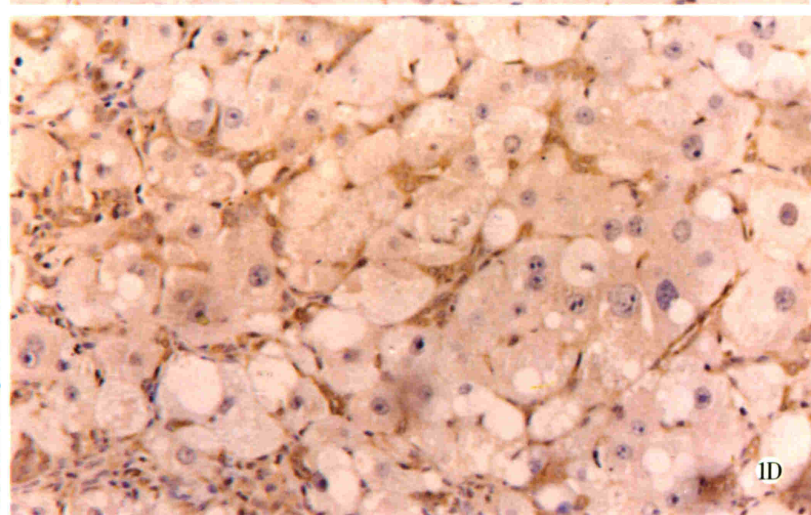
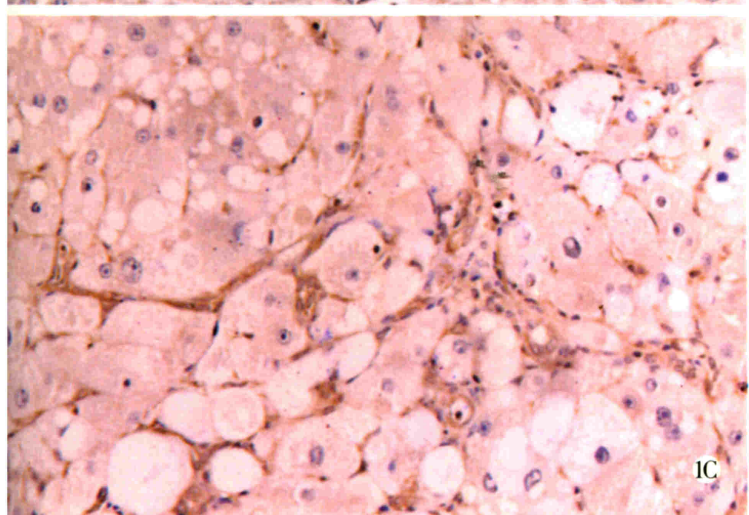
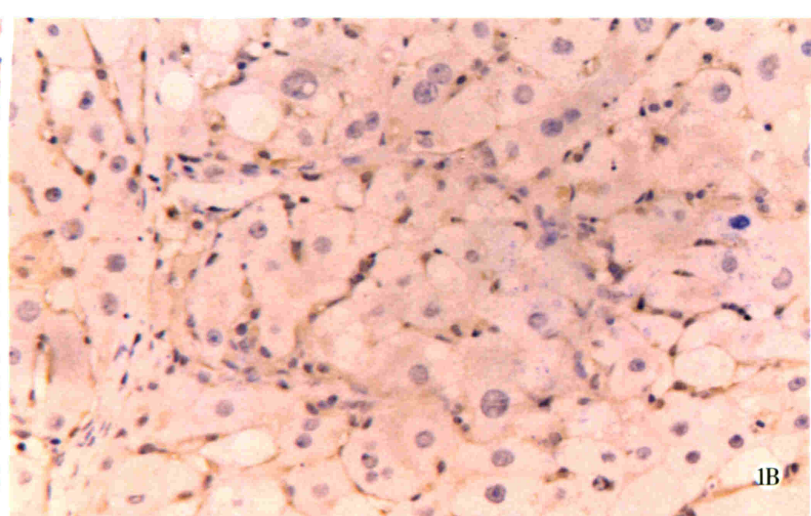
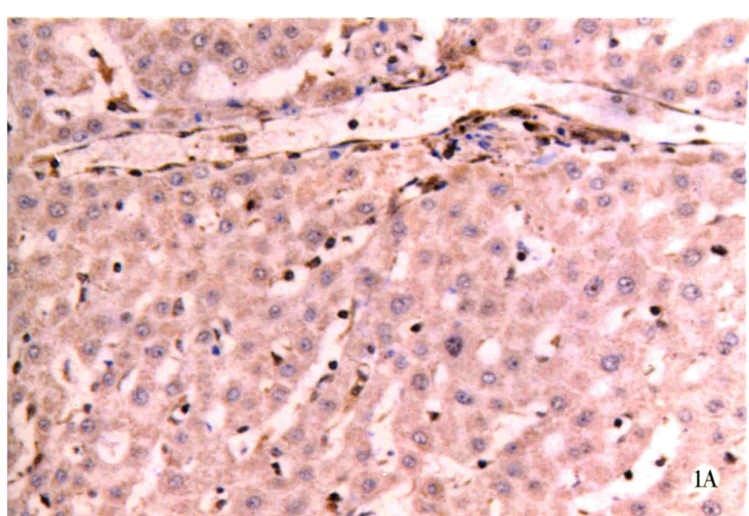


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®,
Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®
Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子
1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告:
世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评

689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海

病毒性肝炎

693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡

697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和

701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安

705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰

肝 癌

708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静

712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超

716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维

基 础 研 究

719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉

723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新

726 肝硬化不同病期 ET-1, NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍

730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖

737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真

741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德

745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明

749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿

753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强

临 床 研 究

756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇

焦 点 论 坛

760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和

762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴

766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和

768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和

772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为

775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和

776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和

780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云

783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰

785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林

787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪

789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬

791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤

795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和

文 献 综 述

799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆

803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和

806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴

810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排 版 李少华
校 对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响

段国荣, 聂青和, 周永兴, 王全楚, 田长印, 刘拉羊, 薛红安

段国荣, 西安市中心医院感染科 陕西省西安市 710003
聂青和, 周永兴, 王全楚, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038
田长印, 刘拉羊, 薛红安, 西安交通大学第二医院感染病科 陕西省西安市 710004
段国荣, 女, 1963-11-13 生, 河南省内黄县人, 汉族, 医学硕士, 发表论文 18 篇。
项目负责人: 段国荣, 710003, 陕西省西安市北大街后宰门 185 号, 西安市中心医院感染科。 xin8853@163.com
电话: 029-7268341-7017
收稿日期: 2002-07-10 接受日期: 2002-07-22

Effect of thymosin- $\alpha 1$ on immune function with chronic hepatitis B

Guo-Rong Duan, Qing-He Nie, Yong-Xing Zhou, Quan-Chu Wang, Chang-Yin Tian, La-Yang Liu, Hong-An Xue

Guo-Rong Duan, Department of Infectious Diseases, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China
Qing-He Nie, Yong-Xing Zhou, Quan-Chu Wang, Chinese PLA Center of Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China
Chang-Yin Tian, La-Yang Liu, Hong-An Xue, Department of Infectious Diseases, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Guo-Rong Duan, Department of Infectious Diseases, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. xin8853@163.com
Received: 2002-07-10 Accepted: 2002-07-22

Abstract

AIM: To realize effect of thymosin- $\alpha 1$ ($T\alpha 1$) on immune function with chronic hepatitis B (CHB) and to evaluate the efficacy of $T\alpha 1$ in the treatment of CHB.

METHODS: Sixty patients with CHB were randomly chosen. Twenty-five cases were received $T\alpha 1$ (1.6 mg, sc, twice a week, 3-6mo) and thirty-five were received $T\alpha 1$ combined with Lamivudine (0.1 g, po, once a day, 3-6 mo). Hepatic function, virological analyses (HBeAg, HBsAg, HBV-DNA) and immunological analyses (peripheral blood T lymphocytes subset, IFN- α and IL-4 levels) from patients in pretreatment and posttreatment were observed.

RESULTS: At the end of treatment, ALT and T-Bil were decreased in the group of $T\alpha 1$ combined with Lamivudine ($P < 0.01$), HBeAg/HBsAg remained negative ($n = 9$) and HBV-DNA levels were also low ($n = 14$) in the group of $T\alpha 1$ combined with Lamivudine ($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively) as compared with healthy individuals. CD_4^+ T Cell (from 31.3 ± 2.4 to 36.1 ± 2.5), the level of IFN- γ (from 71.3 ± 21.0 to 83.7 ± 21.4) and Th1/Th2 (from 0.79 ± 0.2 to 0.98 ± 0.3) increased in the group of $T\alpha 1$ ($P < 0.01$, $P < 0.05$ and $P < 0.05$, respectively).

CONCLUSION: $T\alpha 1$ is efficient to treat patients with CHB because it can elevate the level of cellular immunity, which

is beneficial to viral clearance.

Duan GR, Nie QH, Zhou YX, Wang QC, Tian CY, Liu LY, Xue HA. Effect of thymosin- $\alpha 1$ on immune function with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(6):701-704

摘要

目的: 了解胸腺肽 $\alpha 1$ ($T\alpha 1$) 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响, 评价 $T\alpha 1$ 对慢性乙型病毒性肝炎的疗效。

方法: 选择 60 例慢性乙型肝炎患者, 其中 $T\alpha 1$ 组 25 例, 给予 $T\alpha 1$ (1.6mg, sc, 2 次 /wk, 3-6 mo) 治疗, 联合组 35 例, 给予 $T\alpha 1$ 联合贺普丁 (0.1 g, po, 1 次 /d, 3-6 mo) 治疗, 另选 60 例作为对照组, 仅给予保肝治疗。应用双抗体酶联分析法检测治疗前后血清中 IFN- γ 和 IL-4 的浓度, 以 IFN- γ 代表 Th1, IL-4 代表 Th2, 从而计算 Th1/Th2 比值; 采用流式细胞仪观察外周血 CD_4^+ T, CD_8^+ T 细胞亚群。

结果: 联合组与对照组比, 治疗后肝功能改善显著 ($P < 0.01$); 联合组乙型肝炎病毒标志物 HBsAg 或 HBeAg 阴转 (9 例) 及 HBV-DNA 定量指标降低 (14 例), 与对照组比, 均具有统计学差异 ($P < 0.01$; $P < 0.05$)。但 $T\alpha 1$ 组分别与对照组、联合组比, 无统计学差异 ($P > 0.05$)。 $T\alpha 1$ 组治疗后 CD_4^+ T 细胞增高 (由 31.3 ± 2.4 增高到 36.1 ± 2.5) 具有统计学意义 ($P < 0.01$), CD_8^+ T 细胞稍高且 CD_4^+/CD_8^+ 无明显变化, 相差无统计学意义 ($P > 0.05$); IFN- γ 浓度 (由 71.3 ± 21.0 增高到 83.7 ± 21.4) 及 Th1/Th2 比值升高 (由 0.79 ± 0.2 增高到 0.98 ± 0.3) 均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 但 IL-4 表达水平变化无统计学意义。

结论: $T\alpha 1$ 能提高机体的细胞免疫功能, 有利于病毒清除和疾病的恢复。

段国荣, 聂青和, 周永兴, 王全楚, 田长印, 刘拉羊, 薛红安. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(6):701-704
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/701.asp>

0 引言

我国是病毒性肝炎的高发区, 乙型肝炎居首位, 目前尚缺乏特效治疗。目前抗病毒药物效果不尽人意。因此, 寻找更有效的治疗措施, 一直为临床医师及科研人员所关注^[1-17]。化学合成的胸腺肽 $\alpha 1$ (thymosin- $\alpha 1$, 日达仙, $T\alpha 1$) 对病毒性肝炎的治疗虽已有报道, 但多在于观察肝功能、病毒复制指标等。而对于细胞免疫指

标的检测报道较少,尤其是Th1/Th2及外周血T淋巴细胞亚群的变化.为此,我们旨在观察患者外周血Th1/Th2及T淋巴细胞亚群的变化,同时对患者肝功能生化指标及病毒复制指标进行观察分析,从而评价T α 1对CHB的疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 慢性乙型肝炎(CHB)患者60例来自第四军医大学唐都医院,西安交通大学第二医院及西安市中心医院.其中T α 1组25例,联合组35例,另选60例作为对照组.男21例,女14例.年龄21-60(平均40)岁.诊断符合1995年(北京)第五次全国传染病与寄生虫病学术会议修订的标准. IFN- γ 和IL-4双单克隆抗体ELISA检测试剂盒,均购自深圳晶美生物工程有限公司,批号991225. HBV-DNA PCR检测试剂盒购自广州市中山医科大学达安基因股份有限公司,批号S19990003. CD₄-FITC和CD₈-PE产地法国马赛(immunotech france). Epics-Profile 二型流式细胞仪,美国Coulter公司生产.

1.2 方法 T α 1(日达仙,美国赛生公司)1.6 mg,皮下注射,2次/wk,其中35例患者加用抗病毒药物(贺普丁)0.1 g,口服,1次/d,同时配合多种维生素,肌苷等常规保肝治疗.疗程3-6 mo. 随机选择60例CHB患者作为对照,仅给予保肝等对症处理.患者于治疗前后抽血检测肝功能.血清病毒学指标:HBsAg,抗-HBs, HBeAg,抗-HBe,抗-HBc, PCR-HBV-DNA. 细胞免疫指标:CD₄⁺T, CD₈⁺T, CD₄⁺/CD₈⁺及细胞因子IFN- γ , IL-4浓度. 药物毒副作用观察. 外周血T细胞亚群检测步骤:先加20 μ L双标抗体于小试管底,再加抗凝血100 μ L,混匀,放置室温(18-25 $^{\circ}$ C)孵育30min;加RBC溶解液1 mL,待RBC溶解后上流式细胞仪检测;波长488 nm时FITC(异硫氰酸荧光素)呈蓝-绿荧光,PE(藻红蛋白)呈红色荧光,计数3 000个细胞,记录分析直方图,数据经ELITE软件处理.血清IFN- γ 检测步骤:从已平衡至室温的密封袋中取出所需板条,分别将标本及不同浓度标准品(100 μ L/孔)加入相应孔中,然后再加入生物素化抗体工作液(50 μ L/孔)和酶结合物(20-25 $^{\circ}$ C)共同孵育120 min.洗板3次.先后加入底物A, B各100 μ L/孔,避光置室温10-30 min.加入终止液50 μ L/孔,混匀后即刻在ELISA读数仪上测量A₄₅₀值,绘制标准曲线,并测定各血清标本中IFN- γ 的浓度(ng/L).血清IL-4检测步骤同上.

统计学处理 结果数据采用 $\bar{x} \pm s$,方差分析, χ^2 检验.

2 结果

联合组与对照组比, T-Bil和ALT相差有统计学意义($P < 0.01$,表1);T α 1组与对照组比及T α 1组与联合组比,均无统计学差异($P > 0.05$).在T α 1组未见药

物副反应;在联合组治疗过程中2例发生轻度恶心,1例出现白细胞轻微下降,治疗结束后自行恢复.

2.1 治疗后肝功能及病毒学标志 检测病毒学标志,在T α 1组和联合组HBeAg或HBsAg阴转共13例(13/60),HBV-DNA定量指标下降20例(20/60).13例HBeAg或HBsAg阴转同时伴随HBV-DNA定量指标降低.在肝功能复常方面:联合组与对照组比,有统计学差异($\chi^2 = 8.681$, $P = 0.0032$);在阴转方面:联合组与对照组比,相差有统计学意义($\chi^2 = 7.518$, $P = 0.0061$);在HBV-DNA定量指标下降方面:联合组与对照组比,相差有统计学意义($\chi^2 = 4.448$, $P = 0.035$,表2,3)T α 1组与对照组比及T α 1组与联合组比,均无统计学差异($P > 0.05$).

表1 T α 1治疗CHB前后肝功能差值($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	T-Bil (μ mol/L)	ALT (μ kat/L)	AST (μ kat/L)	ALP (μ kat/L)	γ -GT (μ kat/L)
对照组	60	10 \pm 6	86 \pm 22	28 \pm 7	31 \pm 10	22 \pm 8
T α 1组	25	13 \pm 8	96 \pm 22	31 \pm 10	35 \pm 12	23 \pm 8
联合组	35	16 \pm 9 ^b	108 \pm 29 ^b	30 \pm 6	37 \pm 18	26 \pm 11

^b $P < 0.01$, vs 对照组比.

表2 T α 1治疗CHB肝功能及病毒学指标变化(*n*)

分组	<i>n</i>	肝功能复常	HBV M 阴转	HBV-DNA 下降
对照组	60	36	4	12
T α 1组	25	19	4	6
联合组	35	31 ^b	9 ^b	14 ^a

^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$, vs 对照组比.

表3 T α 1治疗前CHB HBV-DNA定量拷贝分布情况(*n*)

分组	<i>n</i>	$<10^4$	10^4	10^5	10^6	10^7	$>10^7$
对照组	60	0	7	13	24	12	4
T α 1组	25	0	0	6	7	9	3
联合组	35	0	1	13	11	7	3

2.2 细胞免疫变化 T α 1组治疗前后CD₄⁺T细胞增高具有统计学意义($t = 6.93$, $P = 0.000$),CD₈⁺T细胞略高且CD₄⁺/CD₈⁺相差无统计学意义($t = 1.50$, $P = 0.141$; $t = 1.41$, $P = 0.1638$);治疗前后IFN- γ 表达水平及Th1/Th2比值变化有统计学差异($t = 2.07$, $P = 0.0441$; $t = 2.63$, $P = 0.0117$),IL-4表达水平变化无统计学意义($t = 0.41$, $P = 0.6856$,表4,图1).

表4 T α 1组治疗CHB后细胞免疫指标变化

治疗	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	IFN- γ (ng/L)	IL-4(ng/L)	Th1/Th2
前	31.3 \pm 2.4	37.3 \pm 4.3	0.96 \pm 0.1	71.3 \pm 21.0	89.8 \pm 40.1	0.79 \pm 0.2
后	36.1 \pm 2.5 ^b	39.1 \pm 4.2	1.00 \pm 0.1	83.7 \pm 21.4 ^a	85.3 \pm 38.0	0.98 \pm 0.3 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs 治疗前.

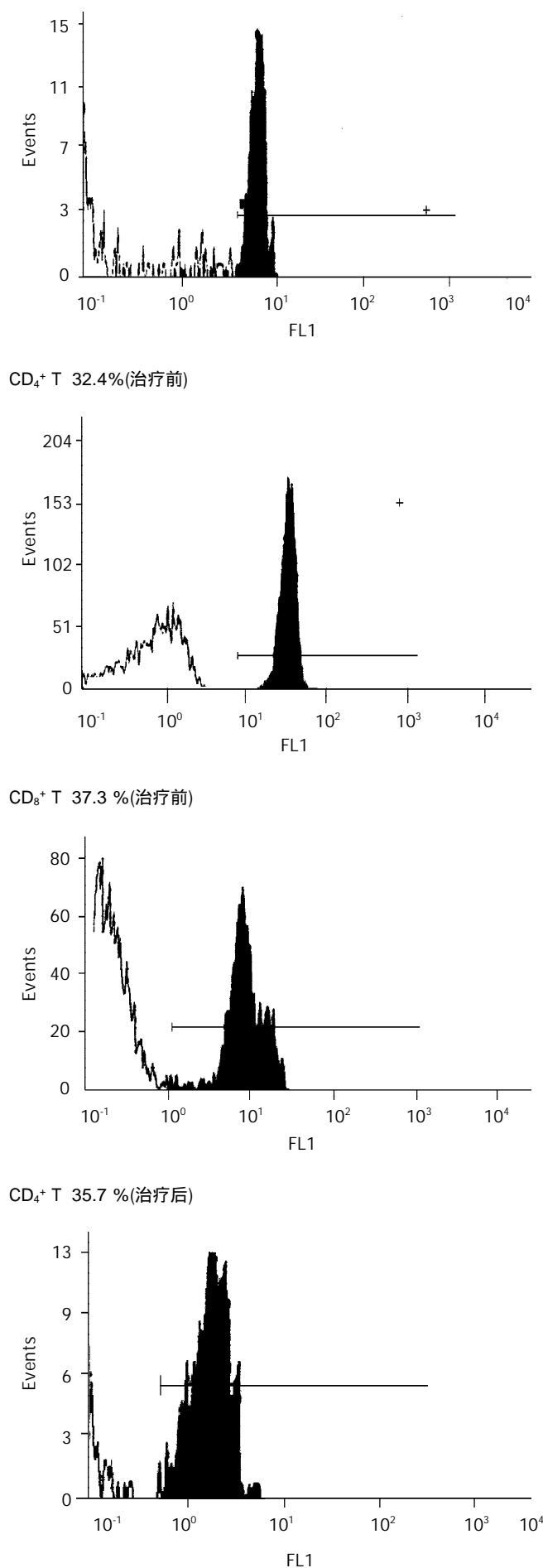


图1 $T\alpha 1$ 治疗 CHB 前后血淋巴细胞流式细胞仪检测.

3 讨论

病毒性肝炎是我国常见病多发病, 目前尚缺乏特效治疗, 其主要原因是发病机制较为复杂, 尚未完全阐明^[18-41]. 多数资料表明, CHB 患者细胞免疫功能低下^[42,43]. $T\alpha 1$ 能促进 T 细胞成熟和影响免疫调节细胞的功能, 还能增强 IFN- γ 及 IL-2 等细胞因子的生成, 促进免疫缺陷的重建. 这也是 $T\alpha 1$ 用于 CHB 治疗的理论依据. 本研究显示, 联合组与对照组比, 治疗前后肝功能显著改善, $T\alpha 1$ 组分别与对照组、联合组比, 肝功能改善无统计学意义; 联合组与对照组相比, 治疗前后病毒学标志, 包括 HBeAg 或 HBsAg 阴转, HBV-DNA 定量指标降低均具有统计学差异, 但 $T\alpha 1$ 组分别与对照组、联合组比差异无统计学意义. 可见, 无论在肝功能改善方面, 还是在病毒学标志方面, $T\alpha 1$ 联合抗病毒药物(贺普丁)均显示良好的治疗效果. 本研究还显示, 在 $T\alpha 1$ 组, 治疗前后 CD_4^+ 相差具有统计学意义, 治疗后 CD_8^+ 稍高, CD_4^+/CD_8^+ 无明显变化, 相差无统计学意义. 这表明 $T\alpha 1$ 能提高机体的细胞免疫功能, CD_4^+ 增高可促使机体分泌 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子, 有利于病毒清除. 治疗后 IFN- γ 水平较治疗前高, 这可能与 $T\alpha 1$ 能增强 IFN- γ 的生成有关, 但仍低于正常血清 IFN- γ 水平(结合血清细胞因子检测结果). 可能原因是: (1) 患者血清中可能存在诱导 IFN 的抑制因子; (2) 产生 IFN 的活性细胞功能降低; (3) 药物剂量不足或疗程不够长. 因此, 加用 IFN- γ 治疗或 $T\alpha 1$ 疗程延长, 可能效果更好.

早在 1986 年 Mosmann et al 就发现小鼠的 CD_4^+ 细胞株接受抗原刺激可分化成 Th1 和 Th2 两个亚群. 前者分泌 IL-2, IFN- γ , TNF- β 等可促进细胞免疫. 后者分泌 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 等可促进体液免疫. 以后研究又进一步证实人类也存在这两种亚型. 日前, 越来越多的证据表明, Th1/Th2 平衡的变化会影响感染的结局^[44-48]. 我们曾报道 35 例 CHC 患者 Th2 类细胞因子占优势, 还报道 30 例 CHB 患者 Th2 类细胞因子较 Th1 类细胞因子水平高, 分别与正常对照组比, 均有统计学差异. 本研究中, 以 IFN- γ 代表 Th1, IL-4 代表 Th2, 从而计算 Th1/Th2 比值. 在 $T\alpha 1$ 组, 治疗前后 Th1/Th2 比值变化有统计学差异, 可能是由于 IFN- γ 浓度变化幅度大于 IL-4 所致. Th1/Th2 比值增高可促进机体细胞免疫应答, 有利于病毒清除和疾病的恢复.

总之, 如何有效提高机体的细胞免疫功能, 如何终止病毒复制, 从而维持患者的肝功能稳定, 是目前急需解决的问题. 免疫调节剂($T\alpha 1$)有利于肝炎病毒的清除和疾病的恢复. 加大药物剂量或延长疗程可能效果更好. 联合抗病毒药物(贺普丁)治疗可能更具优势, 既可利用 $T\alpha 1$ 提高细胞免疫功能的特点, 又可利用贺普丁持续抑制病毒复制的特点, 从而达到提高疗效的目的. 致谢: 感谢第四军医大学唐都医院中心实验室张盈华主任的大力支持.

4 参考文献

- 1 Zhao LS, Qin S, Zhou TY, Tang H, Liu L, Lei BJ. DNA based vaccination induces humoral and cellular immune responses against hepatitis B virus surface antigen in mice without activation of c-myc. *World J Gastroenterol* 2000;6:239-243
- 2 Wen SJ, Xiang KJ, Huang ZH, Zhou R, Qi XZ. Construction of HBV specific ribozyme and its recombinant with HDV and their cleavage activity in vitro. *World J Gastroenterol* 2000;6:377-380
- 3 Huang ZH, Zhuang H, Lu S, Guo RH, Xu GM, Cai J, Zhu WF. Humoral and cellular immunogenicity of DNA vaccine based on hepatitis B core gene in rhesus monkeys. *World J Gastroenterol* 2001;7:102-106
- 4 Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000;192:921-930
- 5 Fang JN, Jin CJ, Cui LH, Quan ZY, Choi BY, Ki MR, Park HB. A comparative study on serologic profiles of virus hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2001;7:107-110
- 6 Cheng ML, Wu YY, Huang KF, Luo TY, Ding YS, Lu YY, Liu RC, Wu J. Clinical study on the treatment of liver fibrosis due to hepatitis B by IFN α -1 and traditional medicine preparation. *World J Gastroenterol* 1999;5:267-269
- 7 Liu HB, Meng ZD, Ma JC, Han CQ, Zhang YL, Xing ZC, Zhang YW, Liu YZ, Cao HL. A 12 year cohort study on the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in rural newborns. *World J Gastroenterol* 2000;6:381-383
- 8 Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol* 2000;74:4165-4173
- 9 Li H, Li RC, Liao SS, Yang JY, Zeng XJ, Wang SS. Persistence of hepatitis B vaccine immune protection and response to hepatitis B booster immunization. *World J Gastroenterol* 1998;4:493-496
- 10 Zhuang L, You J, Tang BZ, Ding SY, Yan KH, Peng D, Zhang YM, Zhang L. Preliminary results of Thymosin- α versus interferon- α treatment in patients with HBeAg negative and serum HBV DNA positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2001;7:407-410
- 11 He XS, Huang JF, Chen GH, Fu Q, Zhu XF, Lu MQ, Wang GD, Guan XD. Ortho topic liver transplantation for fulminant hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2000;6:398-399
- 12 Zeng XJ, Yang GH, Liao SS, Chen AP, Tan J, Huang ZI, Li H. Survey of coverage, strategy and cost of hepatitis B vaccination in rural and urban areas of China. *World J Gastroenterol* 1999;5:320-323
- 13 McClary H, Koch R, Chisari FV, Guidotti LG. Inhibition of hepatitis B virus replication during schistosoma mansoni infection in transgenic mice. *J Exp Med* 2000;192:289-294
- 14 Heise T, Guidotti LG, Cavanaugh VJ, Chisari FV. Hepatitis B virus RNA-binding proteins associated with cytokine-induced clearance of viral RNA from the liver of transgenic mice. *J Virol* 1999;73:474-481
- 15 Heise T, Guidotti LG, Chisari FV. Characterization of nuclear RNases that cleave hepatitis B virus RNA near the La protein binding site. *J Virol* 2001;75:6874-6883
- 16 Yan JC, Ma JY, Pan BR, Ma LS. Studies on virus hepatitis B in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:611-616
- 17 Liu QM, Fu JR, Zhang HQ, Wang FX, Gong ZI, Zhang RY, Zhang SL. Clinical studies of Chinese drug ganshuning on chronic hepatitis and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1096-1098
- 18 Wang FS, Xing LH, Liu MX, Zhu CL, Liu HG, Wang HF, Lei ZY. Dysfunction of peripheral blood dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2001;7:537-541
- 19 Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J, Wang SS, Li YP, Zhang KL. Long term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine among Chinese children: a 12-year follow up study. *World J Gastroenterol* 1999;5:165-166
- 20 Hu YP, Hu WJ, Zheng WC, Li JX, Dai DS, Wang XM, Zhang SZ, Yu HY, Sun W, Hao GR. Establishment of transgenic mouse harboring hepatitis B virus (adr subtype) genomes. *World J Gastroenterol* 2001;7:111-114
- 21 Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999;284:825-829
- 22 Tang RX, Gao FG, Zeng LY, Wang YW, Wang YL. Detection of HBV DNA and its existence status in liver tissues and peripheral blood lymphocytes from chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 1999;5:359-361
- 23 Wang JY, Wang XL, Liu P. Detection of serum TNF- α , IFN- γ , IL-6 and IL-8 in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 1999;5:38-40
- 24 Pasquetto V, Wieland S, Chisari FV. Intracellular hepatitis B virus nucleocapsids survive cytotoxic T-lymphocyte-induced apoptosis. *J Virol* 2000;74:9792-9796
- 25 Guidotti LG, Borrow P, Brown A, McClary H, Koch R, Chisari FV. Noncytotoxic clearance of lymphocytic choriomeningitis virus from the hepatocyte. *J Exp Med* 1999;189:1555-1564
- 26 Fang DX, Li FQ, Tan WG, Chen HB, Jin HY, Li SQ, Lin HJ, Zhou ZX. Transient expression and antigenic characterization of HBsAg of HBV nt551 A to G mutant. *World J Gastroenterol* 1999;5:73-74
- 27 Wang Y, Liu H, Zhou Q, Li X. Analysis of point mutation in site 1896 of HBV precore and its detection in the tissues and serum of HCC patients. *World J Gastroenterol* 2000;6:395-397
- 28 Hu YP, Yao YC, Li JX, Wang XM, Li H, Wang ZH, Lei ZH. The cloning of 3'-truncated preS/S₁ gene from HBV genomic DNA and its expression in transgenic mice. *World J Gastroenterol* 2000;6:734-737
- 29 Chen K, Han BG, Ma XK, Zhang HQ, Meng L, Wang GH, Xia F, Song XG, Ling SG. Establishment and preliminary use of hepatitis B virus preS₁/2 antigen assay. *World J Gastroenterol* 1999;5:550-552
- 30 Hong Y, Cheng J, Dong J, Li K, Wang L, Wang G, Liu Y. Experimental study on the immune responses in H-2b mice immunized by recombinant HBsAg vaccine and DNA vaccines of HBV envelope genes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:137-140
- 31 Han P, Liu Y, Cheng J, Wang G, Lu YY, Li K, Li L. The expression of oncogene c-myc upregulated by c-terminally truncated middle surface protein of hepatitis B virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:141-144
- 32 Lu YY, Li K, Cheng J, Wang L, Liu Y, Duan HJ, Zhang LX. Cloning and expression of hepatitis B virus X gene in yeast. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:15-18
- 33 Wu W, Zhang S, Wu YL, Ye J, Xi RP. Relationship between insulin-like growth factor I and liver function and number connection test. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1391-1394
- 34 Li D, Zhang LJ, Chen ZX, Huang YH, Wang XZ. Effects of TNF α , IL-6 and IL-10 on the development of experimental rat liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1242-1245
- 35 He Y, Zhou J, Dou KF. Construction of hepatocyte growth factor expression vector and detection of expression in human hepatocytes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1143-1146
- 36 Qin JM, Zhang YD. Expression of eNOS and iNOS in rats of acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1003-1007
- 37 Han JQ, Hu C, Liu SX, Xiu HM, Xu Z, Hu DR. The mechanism of the Chinese herbal compound in protecting hepatocyte in vitro. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:902-906
- 38 Jiang YG, Wang YM, Li QF. Expression and significance of HLA-DR antigen and heat shock protein 70 in chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:907-910
- 39 Yan JC, Chen WB, Ma Y, Tian RX, Ding TL, Xu CJ. Relationship between transforming growth factor beta-1 and vascular diseases in hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:751-754
- 40 Zhang XL, Yao XX, Li YJ, Wang LF. Effect of high-dose vitamin C on hepatic function and cell immunity in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:649-652
- 41 Bai Y, Cao ZC, Zhuang JJ, Gou LY, Liu JD, Song YG. Protective effect of phlebotomy in experimental liver damage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:149-152
- 42 Shi H, Wang FS. Host factors in chronicity of hepatitis B virus infection and their significances in clinic. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:66-69
- 43 Lau GK. Hepatitis B infection in China. *Clin Liver Dis* 2001;5:361-379
- 44 Li J, Tang B. Effect on replication of hepatitis B virus by Chinese traditional medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:945-946
- 45 Farrell G. Hepatitis B antigen seroconversion: effects of lamivudine alone or in combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000;61:374-379
- 46 Liu J, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B: a systematic review. *Liver* 2001;21:280-286
- 47 Wang JP, Li XH, Zhu Y, Wang AL, Lian JQ, Jia ZS, Xie YM. Detection of serum sIL-2R, IL-6, IL-8, TNF- α and lymphocytes subsets, mIL-2R in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:763-766
- 48 Li CP, Wang KX, Wang J, Pan BR. mIL-2R, T cell subsets & hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2002;8:298-300



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

