

中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制研究进展

高月求, 张鑫, 李曼, 周振华

高月求, 张鑫, 李曼, 周振华, 上海中医药大学附属曙光医院细胞免疫实验室 上海市 201203

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治慢性肝病研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503545; 上海市科委扬帆计划基金资助项目, No. 15YF1412300; 上海中医药大学预算内基金资助项目, No. 2014YSN39。

作者贡献分布: 本综述由张鑫完成撰写; 高月求设计并审核; 李曼与周振华提供材料并审核。

通讯作者: 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院细胞免疫实验室。gaoyueqiu@hotmail.com
电话: 021-20256490

收稿日期: 2016-03-22
修回日期: 2016-04-07
接受日期: 2016-04-11
在线出版日期: 2016-07-08

Immunological mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chronic hepatitis B

Yue-Qiu Gao, Xin Zhang, Man Li, Zhen-Hua Zhou

Yue-Qiu Gao, Xin Zhang, Man Li, Zhen-Hua Zhou, Laboratory of Cellular Immunity, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503545; Sail Plan Funded Projects of Science and Technology Commission, No. 15YF1412300; Budget Fund of Shanghai University of TCM, No. 2014YSN39.

Correspondence to: Yue-Qiu Gao, Professor, Chief Physician, Laboratory of Cellular Immunity, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. gaoyueqiu@hotmail.com

Received: 2016-03-22
Revised: 2016-04-07
Accepted: 2016-04-11
Published online: 2016-07-08

Abstract

The low immune function and immune dysregulation/disorder are important mechanisms responsible for the occurrence and development of hepatitis B virus infection. Therefore, it is important to improve the immune function while administering antiviral treatment. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of chronic hepatitis B has shown promising curative effects, but the mechanism is not clear. This article will review the immunological mechanism of TCM in the treatment of chronic hepatitis B with regard to promoting the maturation and function recovery of dendritic cells and regulating the function of natural killer cells, natural killer T cells, Kupffer cells and T cells.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Traditional Chinese medicine; Treatment; Immunological mechanism

Gao YQ, Zhang X, Li M, Zhou ZH. Immunological mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(19): 2943-2949 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2943.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2943>

摘要

免疫功能低下、免疫调节功能失调/紊乱是

背景资料

中医药在我国慢性乙型肝炎的防治中发挥着不可替代的作用, 而其优势在于调控机体免疫功能, 且其免疫调节是多层次、多靶点、多途径的。但大多数临床确有疗效的中药制剂作用环节不明确。为进一步提高中医药的疗效, 迫切需要了解中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制。

同行评议者

卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研究前沿

慢性乙型肝炎的发病机制主要与天然性免疫[树突状细胞(dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)/自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT)、巨噬细胞]和获得性免疫(T细胞)相关, 目前研究表明中医药对免疫功能的调节作用主要集中在以上几点, 但其具体的机制有待于进一步研究。

乙型肝炎病毒感染发生、发展的主要发病机制, 因此调节机体免疫功能对慢性乙型肝炎的抗病毒治疗尤为重要。近年中药单体、单味药及中药复方治疗慢性乙型肝炎已取得了较好的疗效, 但其具体的机制尚不明确。本文从促进树突状细胞成熟和功能恢复、调节NK/NKT功能、调节肝脏巨噬细胞功能、通过双向调节免疫功能调节T细胞功能等四个方面阐述中医药治疗慢性乙型肝炎的作用机制。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 中医药; 治疗; 免疫机制

核心提示: 中医药可以通过促进树突状细胞成熟和功能恢复和调节自然杀伤细胞/自然杀伤T细胞、肝脏巨噬细胞、T细胞功能等四个方面阐述中医药治疗慢性乙型肝炎的作用机制。

高月求, 张鑫, 李曼, 周振华. 中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2943-2949 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2943.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2943>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的发病机制尚未完全阐明, 目前认为宿主免疫功能的低下/紊乱是导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)不能有效的清除、肝脏慢性炎症的重要原因^[1]。大多数观点认为: HBV感染后, 树突状细胞(dendritic cells, DCs)的表型不成熟和功能缺失、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)增多、肝脏微环境[自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT)、库普弗细胞(Kupfer cells, KC)]等因素导致HBV特异性T细胞耗竭(CTL)和应答低下/无效, 导致宿主对HBV的免疫耐受^[2-5]; 辅助性T细胞1(Th1细胞)/Th2细胞比例以及分泌的细胞因子比例失衡导致宿主免疫系统不能产生足量的CTL和Th1型细胞因子杀伤破坏病毒感染的靶细胞和抑制病毒的复制及表达, 使病毒不能及时清除^[6]; 此外大量非特异性淋巴细胞的肝内浸润致肝内炎症、肝细胞坏死, 甚至肝纤维化, 最终导致HBV的慢性持续性感染^[7]。免疫治疗通过调节免疫功能, 打破机体

的免疫耐受状态, 或增强机体免疫功能以清除HBV, 因此调节机体免疫功能对提高CHB抗病毒治疗疗效价值尤为重要。

中医药在我国乙型肝炎的防治中发挥着不可替代的作用, 其辨证论治的个体化治疗与CHB个体化的免疫发病机制非常契合, 大量研究^[8,9]证实中医药在抗肝脏炎症、抗肝纤维化等方面有明显优势。中医药调控免疫是治疗CHB的优势环节, 对CHB的免疫调节是多层次、多靶点、多途径的。遗憾的是, 大多数临床确有疗效的中药制剂作用环节均不明确, 严重影响了其推广应用和国际化。因此如何发挥中医药辨证论治和整体调节的作用优势, 从免疫调控方面研究有效中医药的作用环节和机制是提高中医药治疗CHB疗效的可能突破口。本文就中医药治疗CHB免疫学机制的研究结果作一总结。

1 促进DCs成熟和功能恢复

DCs是机体的重要抗原递呈细胞, 是唯一能在体内和体外直接激活静止性T细胞的抗原递呈细胞; 是调控辅助性T细胞(Th细胞)的Th0细胞分化成Th1或Th2细胞的重要因素。成熟的DCs表面高度表达CD80、CD86、CD40、CD11c、HLA-DR等协同刺激分子和黏附分子, 从而促进Th细胞和CTL细胞增生, 启动细胞免疫。众多研究表明CHB患者DCs表面的CD80、CD86、CD40、CD11c、HLA-DR分子明显降低, 导致协同刺激信号表达低下, 诱导针对HBV的CTL的能力下降, 提示慢性HBV感染的免疫耐受与DC的功能缺陷有关^[10]。高月求等^[11]观察脾虚型CHB患者分别给予干扰素(interferon, IFN)和IFN联合健脾方(薏苡仁30 g, 潞党参、炒白术、川石解、寸麦冬各15 g, 云茯苓、鸡内金、淮山药各10 g, 炙甘草9 g)治疗6 mo后DCs的成熟度和功能, 发现健脾方能提高脾虚型CHB患者外周血中DCs表面的正性共刺激分子(CD80、CD86、CD40、CD11c等)表达水平、促进DC成熟, 提高DCs分泌白介素(interleukin, IL)-12、IFN- γ 的能力、改善DCs功能; 周振华等^[12]观察谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)轻度升高乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性CHB患者分别给予恩替卡韦和恩替卡韦联合补肾健脾方颗粒(生黄芪、女贞子、仙灵脾、猫爪草、

胡黄连、醋青皮)治疗12 mo后mDC功能的变化, 该方可通过降低mDC表面的负性共刺激分子受体[程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)], 提高HBeAg的阴转率; 陈英杰等^[13]观察慢性HBV携带者给予补肾健脾解毒法的中药复方(淫羊藿30 g, 菟丝子、猪苓各10 g, 杜仲、怀牛膝、黄芪、白术、茯苓、珍珠草、枳壳、郁金、枸杞子各15 g)治疗12 mo后DC的功能, 发现该方能上调慢性HBV携带者DC成熟表面标志物(HLA-DR、CD86、CD80和CD1 α)的表达水平和同种混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction, MLR)上清液中IL-12、IFN- γ 的表达, 表明该方能促进慢性HBV携带者的DCs成熟, 增强DCs诱导MLR能力, 提高IL-12、IFN- γ 的表达, 增强DCs的抗原递呈能力, 增强诱导病毒特异性细胞CTL能力, 从而产生有效的免疫应答以抑制/清除HBV; 张维等^[14]研究结果显示氧化苦参碱能促进小鼠mDC表面CD40表达, 其与T细胞表面CD40L结合, 促进T细胞增殖和IFN- γ 的分泌; 单铁英等^[15]体外研究发现枸杞多糖能促进人mDC表面MHC-II、CD86和CD83的表达和T细胞的增殖能力, 证实枸杞多糖在体外可以促进人mDC的成熟和其诱导的免疫应答启动; 刘立民等^[16]通过体外研究发现黄芪多糖能显著促进pDC分泌IFN- α 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和IL-6, 促进pDC分化和成熟。

2 调节NK和NKT功能

NK在天然和获得性免疫中发挥重要作用, 不仅可释放细胞毒性颗粒(颗粒酶、穿孔素、颗粒溶素)直接杀伤病毒感染的肝细胞, 而且可分泌大量的炎症细胞因子和免疫调节效应细胞因子而活化和募集其他细胞共同参与抗病毒反应, 从而发挥抗病毒作用; 此外肝内NK细胞黏附于HBV病毒感染的肝细胞上加剧肝脏的损伤。因此NK在HBV感染中不仅是抗病毒的重要机制, 而且是肝脏受损的主要原因, 而慢性HBV感染者外周血中NK活性降低^[17]。高月求等^[18]观察肝肾阴虚兼湿热未尽型CHB患者分别给予补肾方(女贞子、旱莲草、仙茅、仙灵脾、猫爪草、紫草、丹皮各15 g, 猫人参30 g)和IFN α -2b治疗6 mo后NK功能的变化, 结果表明补肾方可降低NK表达的穿孔数和颗

粒溶素的表达量, 从而减少其对肝细胞的细胞毒作用, 以保护肝脏。刘亚梅^[19]研究发现叶下珠联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药性的CHB患者, 能明显促进NK的增殖和提高NK的活性而提高抗病毒效应。

NKT细胞是连接先天性免疫应答和获得性免疫应答的桥梁之一, 肝脏内富含NKT细胞。肝脏内NKT细胞活化后则可以迅速分泌大量IFN- γ 和IL-4发挥免疫清除和免疫调节作用。与正常者比较, CHB患者外周血NKT细胞比例明显减少, 其比例与ALT水平呈负相关, 其抑制性受体NKG2A表达增高并且分泌的IFN- γ 明显减少, 因此, NKT细胞的数量和功能与HBV感染的结果密切相关^[20,21]。汤伯宗等^[22]观察肝肾阴虚兼湿热的CHB患者分别给予抑毒方(女贞子、旱莲草、仙茅、淫羊藿、猫爪草、紫草、丹皮各15 g, 猫人参10 g)联合恩替卡韦和恩替卡韦治疗6 mo后NKT细胞数量和功能的变化, 发现抑毒方可增加NKT细胞的数量, 促进IFN- γ 分泌, 减少IL-4分泌, 改善患者的肝功能。

3 调节巨噬细胞的功能

KC, 肝脏巨噬细胞, 又称库普弗细胞、枯否细胞, 是单核巨噬细胞家族的重要一员, 主要位于肝脏血窦腔内, 具有变形运动和活跃的吞噬功能, 能处理和传递抗原, 诱导T细胞增殖, 调节机体免疫应答。KC在控制HBV复制和抗病毒方面具有重要的作用, 而慢性HBV感染可以导致肝脏KC数量及其在肝脏实质细胞中的比例增加, 但其吞噬功能和合成炎症介质TNF- α 等功能下降, 导致HBV在肝脏内的大量复制^[23,24]。陶连方等^[25]研究表明补肾益气化痰方能明显提高衰老大鼠CD4⁺、CD8⁺、IL-2和IL-4含量, 显著提高巨噬细胞吞噬功能, 调节细胞因子水平和体液免疫功能以抗衰老。槐定碱能有效的抑制HepG2.2.15细胞分泌的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBeAg和Pre-S1, 表明其可能通过抑制了小鼠腹腔巨噬细胞经LPS刺激产生的TNF- α 发挥抗病毒作用^[26,27]。周娅等^[28]研究表明槐定碱可增强正常小鼠巨噬细胞功能, 并促进脾脏免疫细胞增殖, 而对活化巨噬细胞的功能则表现抑制倾向。卢伟玲等^[29]通过叶下珠复方(叶下珠、三七、黄芪等5味药构成)干预CCl₄、D-半乳糖胺盐酸

应用要点

本文旨通过总结中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制, 探讨中医药的作用靶点。中医药通过调节DCs、NK/NKT、巨噬细胞和T细胞的功能, 提高患者的天然性免疫和获得性免疫以治疗慢性乙型肝炎。

■名词解释

NKT: 是一群细胞表面既有T细胞受体TCR, 又有NK细胞受体的特殊T细胞亚群能表达T细胞的TCR与NK细胞的NKR-PII两种受体, 特别是NKT细胞多数表达Va14TCR, 识别CD1抗原, 而NKR-PI识别各种糖链。经典NKT细胞一般为CD4⁺和DN NKT细胞, 其中NK1.1是NKT细胞最主要的表面标记。

盐急性肝损伤模型和卡介苗、脂多糖引起的免疫性肝损伤模型, 研究发现叶下珠复方能调动小鼠肝脏巨噬细胞的吞噬功能, 增强单核巨噬细胞的吞噬功能, 对小鼠的免疫系统具有调节作用。

4 双向调节免疫功能调节T淋巴细胞免疫功能

4.1 调节Th1/Th2细胞平衡 Th细胞是一类重要的免疫调节细胞, 前体Th0细胞可分化为Th1、Th2两个亚型。Th1细胞及其分泌的细胞因子(IFN- γ 、IL-12、TNF- α , 又称Th1型细胞因子)能诱导细胞免疫, 促进慢性HBV感染者体内HBV的清除, 若反应过度会造成肝组织的损伤; Th2细胞及其分泌的细胞因子(IL-4、IL-10, 又称Th2型细胞因子)与免疫耐受状态相关。正常人Th1和Th2细胞有一定的比例, 两者协调, 使人体免疫保持平衡; 而HBV感染者Th1型细胞因子分泌明显下降, Th2型细胞因子明显增加, Th1/Th2平衡失调^[30]。很多具有补益作用的中药, 如: 黄芪、党参、白术、茯苓、生地、当归、女贞子、旱莲草、枸杞、杜仲、苦参、益母草等经试验证明具备双向免疫调节功能, 通过增强T细胞、B细胞、巨噬细胞功能, 清除免疫复合物等, 达到提高机体免疫力。高月求等^[31]观察HBeAg阳性ALT异常CHB患者给予补肾方(巴戟天、肉苁蓉、枸杞子、生地、苦参各15 g、青皮9 g、田三七3 g)治疗6 mo后Th1/Th2比例和CTL细胞功能, 发现补肾方可明显增强Th1型细胞因子(IFN- γ)的表达, 降低Th2型细胞因子(IL-10)的表达, 改善Th1/Th2细胞失衡状态, 促进CTL的表达, 从而抑制HBV的复制; 乙肝泰胶囊(白花蛇舌草、平地木、黄芪、柴胡、虎杖、半枝莲、连翘、蒲公英、白芍、丹参等组成, 治疗1年)、剔毒护肝方(生黄芪、叶下株、莪术等组成, 治疗3 mo)、茵芍散(茵陈、丹参、白花蛇舌草各15 g、赤芍、白芍、白术、厚朴、黄芩、栀子各10 g, 治疗1 mo)、补肾清透方(印度叶下株、槲寄生、柴胡、白芍、枳实、桃仁、甘草, 治疗6 mo)、补肾健脾方(仙灵脾30 g、菟丝子、猪苓各10 g、杜仲、怀牛膝、枸杞子、黄芪、白术、茯苓、枳壳、印度叶下株、郁金各15 g、丹参20 g、三七5 g, 治疗6 mo)均能明显提高CHB患者和HBV携带者的Th1型细胞因子(IL-2、IFN- γ 、TNF- α)分泌, 减少Th2型细胞因

子(IL-4、IL-10)分泌, 改善患者Th1/Th2失衡状态, 提高细胞免疫反应, 抑制体液免疫反应, 有利于病毒清除^[32-36]。苦参素不仅能促进HBsAg转基因小鼠Th1型细胞因子分泌、减少Th2型细胞因子分泌, 而且能提高CHB患者IFN- γ 、降低IL-4水平^[37,38]。黄芪亦可改变CHB患者Th1/Th2功能失调的状态, 增强T细胞介导的特异性免疫活性, 增强机体免疫功能^[39]。

4.2 调节CD4⁺/CD8⁺ T比值和改善T细胞功能 CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞是机体重要的免疫细胞, 其介导的细胞免疫在HBV清除中起着至关重要的作用。CD4⁺ T细胞在CHB的细胞免疫调节中发挥核心作用; 针对HBV的特异性CTL在病毒清除中发挥主要作用。大量研究显示慢性HBV感染者的CD3⁺和CD4⁺ T淋巴细胞绝对数显著降低, CTL数量减少并且其应答低下或缺如, CD4⁺/CD8⁺ T比例降低。刘美娟等^[40]观察CHB患者分别给予益肝冲剂(冬虫夏草、参三七、丹参、柴胡等组成)和乙肝宁冲剂治疗3 mo后CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞比例的变化, 研究结果表明益肝冲剂能通过促进CD3⁺和CD4⁺升高、CD8⁺降低, 提高CD4⁺/CD8⁺比值, 促进肝功能恢复、抑制HBV的复制。柴苓方(柴胡、白芍各12 g、人参、陈皮、砂仁各9 g、茯苓、白术各15 g、薏苡仁30 g、木香、甘草各6 g、大枣5枚的加减, 治疗3 mo)、疏肝健脾方(柴胡、八月札、茯苓、苦参各12 g、枳壳、炒白术、陈皮各9 g、炙黄芪15 g, 治疗6 mo)、滋肾清肝饮(枸杞子、女贞子、旱莲草、沙苑子各15 g、柴胡9 g、茵陈蒿24 g、败酱草20 g、薏苡仁、车前草、白花蛇舌草、板蓝根各30 g, 治疗3 mo)、解毒化瘀疏肝方(白花蛇舌草、土茯苓、叶下株各20 g、水牛角、赤芍、茯苓、炙黄芪、白术、茵陈蒿各15 g、丹参、石菖蒲、枳壳、八月札各12 g、柴胡、炙大黄、甘草各6 g, 治疗6 mo)均能提高肝肾阴虚型CHB患者外周血中CD3⁺、CD4⁺ T细胞的比例, 降低CD8⁺ T细胞, 提高CD4⁺ T/CD8⁺ T比值, 促进肝功能恢复, 增强机体抑制HBV病毒复制能力^[41-44]。顾锡炳等^[45]观察CHB患者分别给予苦参素葡萄糖注射液联合水飞蓟宾葡甲胺和水飞蓟宾葡甲胺治疗3 mo后T细胞亚群、CTL以及HBV DNA和HBeAg阴转率的变化, 研究结果显示苦参素能提高CHB患者CD3⁺、CD4⁺ T、CTL细胞水平, 显著提高CHB患者的抗病毒应答率。

多项研究表明中医药能通过改善T细胞的功能保护CHB患者的肝功能和抑制HBV复制. 周振华等^[12]发现补肾健脾方颗粒不仅能降低mDC表面的PD-L1, 而且能降低CD4⁺ T细胞表面的负性共刺激分子(PD-1)的表达, 改善T细胞的功能, 提高HBeAg的阴转率. 李曼等^[46]观察肝肾阴虚兼湿热的CHB患者分别给予补肾方(女贞子、旱莲草、仙灵脾、猫人参、猫爪草)和IFN α -2b治疗6 mo后外周血T细胞的免疫效应分子穿孔素、颗粒酶B、颗粒溶素、TNF- α 、IFN- γ 的表达情况, 发现该方能明显减少CD4⁺ T细胞表达的颗粒溶素和IFN- γ 以及CD8⁺ T细胞表达的颗粒酶B、IFN- γ 和TNF- α , 改善T细胞的免疫无能状态, 从而减少对肝细胞的细胞毒性以保护受损的肝脏, 并且抑制HBV复制. 朱银芳等^[47]研究发现CHB患者分别给予苦参素联合水飞蓟宾葡甲胺和水飞蓟宾葡甲胺治疗3 mo后, 苦参素可能通过下调CHB患者外周血HBV特异性CTL表面PD-1表达, 提高HBV特异性CTL水平发挥抗HBV的作用.

4.3 提高Treg细胞水平 Treg细胞是调节外周免疫反应的T细胞亚群, 是机体维持免疫自稳的重要调节机制之一. Treg细胞的组成性表达转录因子*Foxp3*基因的遗传缺陷能引起明显的免疫失调, 导致自身免疫性疾病和变态反应. CHB患者外周血和肝脏浸润的淋巴细胞中Tregs细胞数量显著增加, 并伴随*Foxp3*基因高水平的表达, 且不同感染状态的CHB患者均有不同程度升高^[48]. Li等^[49]观察HBV携带者和ALT轻度增高CHB患者经补肾方治疗6 mo后CD4⁺CD25⁺ Tregs细胞的影响, 结果表明补肾方可明显降低部分免疫耐受期CHB患者外周血CD4⁺CD25⁺ Tregs/CD4⁺ T细胞的比例和*Foxp3*的基因表达水平, 促进CD4⁺ T细胞分泌IFN- γ , 以改善患者的临床症状和抑制HBV复制.

5 结论

中医药对肝病的治疗是通过多靶位、多系统的发挥作用, 包括辅助抗病毒、改善患者临床症状、恢复肝功能, 调节免疫功能, 阻断和逆转肝纤维化等, 因此中医药治疗肝病可收到“一举多得”的效用^[50]. 中医学强调整体观和辨证论治的个体治疗方法与医学免疫学强调内外平衡、整体协调、个体化等观点异曲同

工. 中医药是我国的特色所在, 以调整人体免疫功能见长, 其辨证论治的个体化治疗与CHB患者个体化的免疫发病机制非常契合, 因此中医药的免疫调节作用在CHB治疗上的作用备受关注^[51]. 无论是单味中药、中药复方还是中成药或中药联合抗病毒药物是CHB综合治疗的重要部分, 在改善患者临床症状、增强机体免疫等方面发挥重要的作用.

中药单体、单味中药和中药复方中哪种成分起主要作用或者其作用靶点和信号通路的研究既是热点, 也是难点^[52]. (1)中医的辨证论治和中药的配伍具有灵活性, 缺乏规范中医药治疗CHB的辨证分型标准和疗效判定标准; (2)中医药尤其是中药复方的成分复杂, 其多靶点、多环节的特点导致中药的作用机制的研究具有一定的困难; (3)目前主要是采用体外的细胞模型筛选中医药有效成分和探讨其作用机制, 观察中医药对每一种免疫细胞的免疫调节作用, 没有一个高效的动物模型从整体的角度观察病毒与免疫细胞间的相互作用, 以及阐明中医药对机体免疫系统的调控作用和机制; (4)“治未病”是中医药重要的防治思想, 根据疾病发展特点和个体的体质进行预见性治疗. 在我国, 中医药治疗乙型肝炎相关的疾病积累了丰富的经验, 对CHB尤其是肝纤维化、肝硬化的治疗取得了较好的结果, 大量资料表明, 重型肝炎在西医的治疗基础上联合中医药治疗具有一定的优势, 除抗HBV治疗外, 抗感染和抗氧化逆转肝纤维化、调节免疫和改善肝功能是治疗重点. 我们在临床研究发现中医药具有抗病毒的作用, 因此寻找有效筛选中医药有效成分的方法、建立高效的动物模型研究中医药对免疫功能调控的机制是研究的重点, 从而完善中医理论并开发出疗效高、性能稳定的有效新药, 以期研发出具有相关调控作用的中医药与抑制病毒复制的西药联合应用, 将病因治疗和病机治疗有机结合, 从根本上提高疗效, 推动中药研究的进一步发展.

同行评价

本文结合我国防治慢性乙型肝炎的临床研究实践, 阐述了中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制, 提出了一些新的观点和方法, 值得临床进一步研究证实.

6 参考文献

- 1 Duan XZ, Wang M, Li HW, Zhuang H, Xu D, Wang FS. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol* 2004; 24: 637-646 [PMID: 15622448 DOI: 10.1007/s10875-004-6249-y]
- 2 Peng G, Li S, Wu W, Sun Z, Chen Y, Chen Z.

- Circulating CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection. *Immunology* 2008; 123: 57-65 [PMID: 17764450 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02691.x]
- 3 van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, de Jong EC, Niesters HG, Kusters JG, Kwekkeboom J, Janssen HL. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 738-746 [PMID: 15349914 DOI: 10.1002/hep.20366]
- 4 Ratnam D, Visvanathan K. New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response. *Hepatol Int* 2008; 2: 12-18 [PMID: 19669294 DOI: 10.1007/s12072-008-9067-0]
- 5 Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, Niesters HG, Zondervan PE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 159-167 [PMID: 12753333 DOI: 10.1046/j.1365]
- 6 游晶, 庄林, 马永良, 唐宝璋. 慢性乙型肝炎的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 791-799
- 7 Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-229 [PMID: 15738952 DOI: 10.1038/nri1573]
- 8 高月求. 中医药调控免疫是治疗慢性乙型肝炎优势环节. *中西医结合肝病杂志* 2010; 20: 129-130
- 9 高月求. 慢性乙型肝炎的中医药防治策略. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 35-37
- 10 郑亚江, 高月求, 王灵台. 树突细胞与乙型肝炎病毒感染. *临床肝胆病杂志* 2006; 22: 301-303
- 11 高月求, 郑亚江, 王灵台. 健脾方对脾虚型慢性乙型肝炎患者树突细胞功能的影响. *中国中西医结合杂志* 2007; 27: 300-302
- 12 周振华, 孙学华, 李曼, 朱晓骏, 金树根, 张鑫, 高亚婷, 高月求. 补肾健脾方对ALT轻度升高的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者程序性死亡受体1/程序性死亡配体1表达的影响. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 58-62
- 13 陈英杰, 贺劲松, 周大桥, 童光东, 郑颖俊, 邱梅, 邢宇锋, 魏春山. 补肾健脾解毒法中药复方对慢性HBV携带者树突状细胞的影响. *中西医结合肝病杂志* 2014; 24: 332-335
- 14 张维, 周伯平, 陈心春, 袁静, 李美忠. 氧化苦参碱对小鼠树突状细胞成熟和功能的影响. *中西医结合肝病杂志* 2007; 17: 290-292
- 15 单铁英, 刘晓霞, 苏安英, 唐军民. 枸杞多糖对人树突状细胞成熟的影响. *四川中医* 2009; 27: 44-45
- 16 刘立民, 张彦明, 陆沐华, 孙雨梅, 何广胜. 黄芪多糖对浆细胞样树突状细胞功能及成熟的影响. *中国免疫学杂志* 2010; 26: 712-715
- 17 欧强, 陈良, 孙洪清, 唐徐英. 慢性HBV感染者外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞活性变化. *临床肝胆病杂志* 2006; 22: 277-278
- 18 高月求, 姚嫣, 李曼. 补肾方对慢性乙型肝炎自然杀伤细胞免疫效应分子的影响. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 710-713
- 19 刘亚梅. 叶下珠复方联合拉米夫定对拉米夫定耐药性肝炎抗病毒免疫机制的研究. *浙江中医杂志* 2009; 44: 873-875
- 20 Taniguchi M, Seino K, Nakayama T. The NKT cell system: bridging innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2003; 4: 1164-1165 [PMID: 14639465 DOI: 10.1038/ni1203-1164]
- 21 吴韶飞, 李曼, 孙学华, 周振华, 朱晓骏, 张鑫, 高月求. NK细胞和NKT细胞在慢性乙型肝炎中的表型和功能特征. *细胞与分子免疫学杂志* 2015; 31: 821-825
- 22 汤伯宗, 李曼, 高月求. 抑毒方治疗肝肾阴虚兼湿热型慢性乙型肝炎的疗效及对T细胞亚群的影响. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 823-827
- 23 Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195 [PMID: 12391236 DOI: 10.4049/]
- 24 阮萍, 肖健, 杨春, 苏建家, 欧超, 曹骥, 骆成漂, 唐艳萍, 秦虹, 孙雯, 李媛. 树突慢性感染乙型肝炎过程中枯否细胞变化的意义. *中国病理生理杂志* 2014; 30: 1076-1081
- 25 陶连方, 向勇, 刘雨银, 张运康, 陈俊, 谢辉, 何小波. 补肾益气化痰方对衰老大鼠免疫功能的影响. *中医药信息* 2011; 28: 59-62
- 26 黄秀梅, 李波, 沈连忠, 王建勇. 四种苦豆子生物碱对巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 α 的影响. *中药药理与临床* 2001; 17: 12-14
- 27 聂红明, 陈建杰, 高月求, 金树根, 王灵台. 槐定碱体外抗乙型肝炎的实验研究. *北京中医* 2007; 26: 678-680
- 28 周娅, 王宁萍, 赵建宁, 张艳丽, 王大军, 佟书娟, 黎雪如. 槐定碱对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响. *辽宁中医杂志* 2000; 27: 84-86
- 29 卢伟玲, 徐培平, 何家靖. 叶下珠复方治疗肝炎的免疫作用研究. *中华中医药学刊* 2008; 26: 838-840
- 30 Wu JF, Wu TC, Chen CH, Ni YH, Chen HL, Hsu HY, Chang MH. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2010; 138: 165-172.e1-3 [PMID: 19782084 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.018]
- 31 高月求, 孙学华, 章晓鹰, 王灵台. 补肾方对慢性乙型肝炎T细胞亚群及其功能的影响. *中国中西医结合杂志* 2005; 25: 408-411
- 32 张杨华, 郑定容, 周伟. 乙肝泰胶囊对慢性乙肝患者IL-2、IL-4的影响. *现代医院* 2009; 9: 21-22
- 33 陆定波, 罗欣拉, 朱清静. 别毒护肝方对慢乙肝中度患者Th1、Th2类细胞因子水平的影响. *湖北中医杂志* 2009; 31: 17-18
- 34 陈锦芳, 谢蓉, 马卫闽, 林玉梅, 周小玲, 郑旭. 茵芍散对慢性乙肝湿热蕴脾证患者免疫功能的影响. *中国医药学报* 2004; 19: 352-354
- 35 刘心亮, 熊益群, 周大桥, 童光东, 贺劲松, 张晓晖, 徐绍钢, 穆桂萍, 刘文赫. 补肾清透方对慢性乙肝HBeAg阳性患者血清IL-2、IL-4、IL-10、TNF- α 及IFN- γ 的影响. *国际检验医学杂志* 2014; 35: 565-566, 571
- 36 郑颖俊, 贺劲松, 陈亮, 李淑惠, 周大桥, 童光东, 邢宇锋, 陈英杰, 高辉, 邱梅. 补肾健脾方对慢性乙肝病毒携带者病毒复制及Th1/Th2型细胞因子的影响. *南京中医药大学学报* 2012; 28: 211-215
- 37 董宇红, 席宏丽, 田枫, 康爱君, 张乃临, 于敏, 于岩岩, 王勤环. 苦参素对HBsAg转基因小鼠血清Th1和Th2细胞因子水平的影响. *中华实验和临床病毒学杂志* 2004; 18: 78-81
- 38 郑贤干, 罗利飞. 苦参素对慢性乙型肝炎患者外周

- 血Th₁/Th₂平衡的调控作用. 医药导报 2009; 28: 70-71
- 39 吴晓蔓, 袁文声. 黄芪对慢性乙型肝炎患者外周血Th1/Th2功能平衡的影响. 热带医学杂志 2007; 7: 1088-1090
 - 40 刘美娟, 周胜生, 顾惠芳, 严桐. 益肝冲剂对慢性乙型肝炎疗效及免疫功能的影响. 长春中医药大学学报 2009; 25: 37-38
 - 41 姜桂宁, 王岩红. 柴苓方治疗慢性乙型肝炎41例. 山东中医杂志 2009; 28: 94-96
 - 42 娄万爽. 疏肝健脾方对慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者外周血的影响. 福建中医药 2012; 43: 16-17
 - 43 孙建光, 徐玮. 滋肾清肝饮治疗肝肾阴虚证慢性乙型肝炎疗效观察. 中医药信息 2012; 29: 26-28
 - 44 林建军, 赵冬久, 童美琴, 何燕武, 虞凤芹. 解毒化瘀疏肝方对慢性乙型病毒性肝炎外周血T淋巴细胞亚群的影响. 中华中医药学刊 2015; 33: 1747-1749
 - 45 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 朱银芳, 丁虹, 张波, 徐月琴. 苦参素治疗慢性乙型肝炎患者T细胞亚群和细胞毒性T淋巴细胞的变化. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 128-129
 - 46 李曼, 姚嫣, 高月求. 补肾方对慢性乙型肝炎T淋巴细胞免疫效应分子表达的影响. 中西医结合肝病杂志 2009; 19: 266-268
 - 47 朱银芳, 顾锡炳, 杨小娟, 华忠, 陆忠华, 张波, 吴航源, 蒋亦明, 陈浩坤, 裴豪, 徐月琴. 苦参素对慢性乙型肝炎患者外周血CTL表面PD-1表达的影响. 中华实验和临床病毒学杂志 2012; 26: 446-449
 - 48 Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778 [PMID: 15791617 DOI: 10.1002/hep.20649]
 - 49 Li M, Sun XH, Zhou ZH, Yu Z, Jin SG, Zhu XJ, Gao YQ. Beneficial therapeutic effect of Chinese herbal Bushen formula on CHB patients with mildly elevated alanine aminotransferase by down-regulating CD4+CD25+T cells. *J Ethnopharmacol* 2013; 146: 614-622 [PMID: 23395622 DOI: 10.1016/j.jep.2013.01.038]
 - 50 王融冰. 肝病的中医药治疗. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 2-5
 - 51 高月求. 中医药调控免疫是治疗慢性乙型肝炎优势环节. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 129-130
 - 52 周庆. 慢性肝病的中医药治疗优势与前景探讨. 广州中医药大学学报 2011; 28: 656-658

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, 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

