肝炎病毒学研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001311

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者外周血免疫球蛋白和补体的变化

林孟新，郭如意，苏智军

（福建医科大学附属泉州市第一医院感染科，泉州 362000）

【摘 要】**目的**：了解恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者免疫球蛋白及补体的变化。**方法**：采用流式细胞仪检测 95 例慢性乙型肝炎患者在使用恩替卡韦治疗前及 80 例健康对照组外周血免疫球蛋白的变化，采用 Beckman-Coulter Immage 800 免疫化学系统及其配套试剂测定血清补体 C3 和 C4，用雅培化学发光法检测 HBsAg 含量。**结果**：在治疗 6 个月结束时，95 例患者肝功能明显好转，HBsAg 滴度下降前后对比有统计学意义（$P<0.05$），26 例（27.3%）HBsAg 下降>500 IU/mL；恩替卡韦治疗前后 IgG、IgM、IgA 水平对比有统计学意义（$P<0.05$）；C3 和 C4 水平在治疗前分别为（0.602 ± 0.112）g/L 和（0.113 ± 0.075）g/L，治疗后分别为（1.201 ± 0.156）g/L 和（0.196 ± 0.033）g/L（$P<0.05$）。**结论**：慢性乙型肝炎患者存在不同程度的细胞免疫功能低下，恩替卡韦治疗后能得到一定程度的纠正。

【关键词】慢性乙型病毒性肝炎；恩替卡韦；免疫球蛋白；补体

【中图分类号】R575.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-12-29

Change in peripheral blood immunoglobubin and complement after administering entecavir in patients with chronic hepatitis B

Lin Mengxin, Guo Ruyi, Su Zhijun

(*Department of Infectious, Affiliated Quanzhou First Hospital, Fujian Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the changes of immunoglobubin and complement in peripheral blood after administering entecavir in patients with chronic hepatitis B. ***Methods***: The changes of immunoglobulins in peripheral blood of ninety-five patients with chronic hepatitis B before and after treatment with entecavir were detected by flow cytometry. Serum complement C3 and C4 were measured by Beckman-Coulter Immage 800 immunochemical system and its kit. HBsAg was detected by Abbott chemiluminescence method. At the same time, 80 cases of healthy controls were enrolled. ***Results***: After six months of entecavir treatment, the liver function of ninety-five patients had significantly improved and the level of HBsAg titer reduced significantly ($P<0.05$). Among them, level of HBsAg titer of twenty-six cases (27.3%) decreased >500 IU/mL. The levels of IgG, IgM and IgA were significantly increased after treatment with entecavir, and the loads of serum complement C3 and C4 before and after the therapy of entecavir was (0.602 ± 0.112) g/L and (0.113 ± 0.075) g/L, (1.201 ± 0.156) g/L and (0.196 ± 0.033) g/L, respectively ($P<0.05$). ***Conclusion***: The degrees of cellular immune function can be low in the patients with chronic hepatitis B, but it will be correlated with the efficacy of entecavir.

【Key words】chronic hepatitis B; entecavir; immunoglobubin; complement

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）可引起人肝脏急慢性感染、肝硬化和原发性肝细胞癌。细胞免疫与体液免疫共同参与机体的抗 HBV 感染，协助病毒清除。体液免疫中的免疫球蛋白及补体意义重大，特异性抗体的产生是清除病毒的重要原因[1]。本文通过比较慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）患者在恩替卡韦（entecavir，ETV）治疗前后免疫球蛋白和血清补体水平的变化，旨在了解 ETV 治疗对 CHB 患者免疫功能的影响。

作者介绍：林孟新，Email：305222711@qq.com，研究方向：肝病诊断及治疗研究。

通信作者：郭如意，Email：guo364@sina.com。

基金项目：泉州市第一医院青年科研课题资助项目（编号：2014-QN-45）。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170622.1114.006.html（2017-06-22）

1 材料与方法

1.1 材料

选取 2013 至 2014 年我科就诊的 HBeAg 阳性 CHB 患者 95 例，男性 53 例，女性 42 例，年龄 18~68 岁，平均年龄为（36.45 ± 4.89）岁。诊断符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》标准[2]，并符合下列入选条件：HBV DNA>1 × 10^4 拷贝/mL；入院前未服用过核苷类药物或其他抗乙型肝炎病毒治疗；ALT>2 倍正常值上限。选择 80 例健康人为对照，其中男性 45 例，女性 35 例，平均年龄为（32.23 ± 5.25）岁。所有患者及健康对照均排除 HAV、HCV、HEV、HIV 感染，排除药物性、酒精性、自身免疫性及遗传代谢性肝病。

1.2 方法

给予恩替卡韦（上海百时美施贵宝公司）0.5 mg 口服，每日 1 次，观察 24 周。采用 Synchron CX9 ALX 全自动生化分析仪检测肝功能（美国 Beckman-Coulter 公司及其配套试剂）；采用化学免疫发光法检测 HBV 血清标志（美国雅培公司 i2000 及其配套试剂）；采用荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA（上海科华生物公司）；利用全自动生化分析仪，采用免疫比浊法对其血清 IgG、IgA、IgM 值进行测定。采用免疫比浊法测定血清 C3 和 C4（Beckman-Coulter 公司生产的 Immage 800），采用化学发光法使用 ARCHITECT i2000SR 全自动免疫分析仪和 Abbott Architect HBsAg 试剂盒检测 HbsAg。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。治疗前后外周血生化、HBsAg、免疫球蛋白和补体行配对 t 检验判断组间差异，慢性乙型肝炎患者治疗前后与健康对照组、免疫球蛋白和补体行成组 t 检验判断组间差异。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 疗效情况

随访 95 例患者治疗 24 周，观察指标及检测结果均按照慢性乙肝治疗指南，24 周时检测患者肝功能指标，丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）及总胆红素（total bilirubin，TBIL）水平基本正常，较治疗前明显好转，HBsAg 下降>500 IU/mL，与治疗前相比有统计学意义（P<0.05），见表 1。

表 1 95 例慢性乙型肝炎患者治疗前后血生化和 HBsAg 水平变化

Tab.1 Changes of the blood biochemical and HBsAg levels in 95 cases of CHB before and after treatment

	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)	HBsAg(IU/mL)
治疗前	556.3 ± 203.2	33.6 ± 19.6	2 000.0 ± 635.0
治疗后	55.9 ± 11.8	12.5 ± 13.2	459.0 ± 214.0
t 值	2.183	2.213	2.136
P 值	0.015	0.011	0.020

2.2 治疗前后外周血免疫球蛋白和补体的变化

患者治疗 24 周后检测外周血清免疫球蛋白水平，IgG、IgA、IgM 均较治疗前升高，前后对比有统计学意义（P<0.05）；补体 C3 和 C4 在治疗后也明显升高，但治疗 24 周后免疫球蛋白与补体均低于健康对照组，两者差异有统计学意义（表2）。

3 讨 论

乙型肝炎患者的肝脏损伤与宿主免疫应答水平和病毒变异有关，尤其与细胞免疫和补体密切相关。慢性 HBV 感染者体内免疫状态与病情密切相关，尤其在宿主清除病毒时所致的肝功能损害，因而细胞免疫的检测有助于判断肝炎病情。本文研究发现慢性乙型肝炎患者血清补体 C3、C4 水平均下降，这与 Walport 的研究[3]一致。肝脏是合成补体成分的主要器官，约 90%的血浆补体由肝细胞合成。理论上讲，肝脏损伤可导致血清补体 C3 和 C4 水平下降。国外研究结果提示，急性肝炎患者补体 C3 和 C4 水平接近健康人群，中度和重型肝炎患者则显著低于健康人群，提示血清 C3 和 C4 可能对慢性乙型肝炎肝组织病理状态有预测作用[4]。另有结果提示补体 C3 和 C4 随着肝脏组织炎症活动度和纤维化程度的升高而逐步降低，提示 C3 和 C4 水平随肝脏损伤的加重而下降[5]。本研究发现 CHB 患者 C3 和 C4 水平明显低于健康对照组，与国外报告一致[6]，表明 HBV 感染可能抑制 C3 和 C4 的合成和分泌。补体系统是固有免疫系统的一部分，参与机体的免疫调节，防御外来病原体的入侵。

表 2 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 在慢性乙型肝炎治疗前后的含量比较

Tab.2 IgG, IgA, IgM, C3, C4 content comparison before and after the treatment of CHB

	例数	IgM(mg/L)	IgG(mg/L)	IgA(mg/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
治疗前	95	3.43 ± 0.33	20.46 ± 4.21	3.18 ± 1.23	0.54 ± 0.25	0.11 ± 0.03
治疗后	95	4.85 ± 0.83[a]	24.03 ± 4.51[a]	4.06 ± 1.20[a]	0.63 ± 0.09[a]	0.18 ± 0.04[a]
t 值		2.033	2.131	2.121	2.015	2.218
P 值		0.035	0.021	0.265	0.036	0.011

注：a、b，与健康对照相比，P<0.05

恩替卡韦是新一代核苷酸类似物，通过人体内磷酸化成为具有活性的三磷酸盐，与多聚体的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争，从而作用于 HBV 复制的启动、逆转录和合成三个步骤，发挥强大的抗病毒效应[7]。恩替卡韦的短期临床效应明显，主要体现在 ALT 复常、HBV DNA 阴转、HBeAg 转阴方面。恩替卡韦可以有效抑制患者体内的 HBV DNA 活性，使之不能顺利完成病毒复制，从而起到抑制病毒复制的功效[8]。本文评估了恩替卡韦在高效抗病毒的同时对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响。

免疫球蛋白水平在不同受体对象中存在一定差异。当机体患有某种疾病时，可有一种或几种免疫球蛋白明显升高或减低。因此，检测机体血清中免疫球蛋白的含量及其动态改变对于疾病的病情发展、疾病诊断和指导治疗有重要的临床意义[9]。若能通过指标的变化尽早发现肝病及其病情变化，及早采取相应措施干预和治疗，则能大大降低肝病的恶化率和病死率。研究表明，免疫球蛋白具有重要的免疫调节作用，是机体抗感染免疫中的重要防御机制[10]。由于免疫球蛋白的量会随着肝细胞坏死、细胞功能下降、蛋白合成和分解代谢障碍而相应升高，因此我们可以通过免疫球蛋白的检测来明确肝病的分期，从而指导肝病诊断。本研究显示 IgM、IgG 水平在治疗前后差异有统计学意义，而 IgA 值与对照组比较，差异无统计学意义。有学者认为，IgM 为接触外源性抗原后首先产生的抗体，所以当出现肝炎时，IgM 升高特别明显，而其他免疫球蛋白如IgA 变化尚不明显[11]。随着肝细胞继续破坏和肝脏功能继续下降，当发展为慢性肝炎时，机体的免疫调节细胞会因为炎症和病毒致病菌抗原的协同刺激而大大活化。另外，由于肝细胞功能的缺陷及其免疫监护作用的降低，淋巴细胞反而活跃致使抗体增多，加之肝细胞坏死产物的强烈非特异性佐剂作用，共同导致免疫球蛋白量特别是 IgM、IgG 水平增高，这与本文的研究是一致的[12]。

本研究通过对 IgG、IgM、IgA 及补体 C3、C4 含量的检测，为了解肝脏疾病的进展程度提供了一定的理论依据。HBsAg 虽然与免疫球蛋白及补体不存在相关性，但依然在肝病患者的病情监测、疾病诊断及指导治疗中有重要的临床价值。

参 考 文 献

[1] Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, et al. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome[J]. Liver International, 2013, 33(s1): 125-132.

[2] 中华医学会肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 81-89.

[3] Walport MJ. Complement. First of two parts[J]. The New England Journal of Medicine, 2001, 344: 1058-1066.

[4] Hunnangkul S, Nitsch D, Rhodes B, et al. Familial clustering of non-nuclear autoantibodies and C3 and C4 complement components in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58: 1116-1124.

[5] Wu YL, Hauptmann G, Viguier M, et al. Molecular basis of complete complement C4 deficiency in two North-African families with systemic lupus erythematosus[J]. Genes and Immunity, 2009, 10: 433-445.

[6] Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, et al. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma[J]. Journal of Human Genetics, 2008, 53: 728-738.

[7] Coionno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside hare patients with hepatitis B[J]. Hepatology, 2006, 44: 1656-1665.

[8] Karino Y, Toyota J, Kumada H, et al. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2010, 4(1): 414-422.

[9] Tan AT, Koh S, Gob W, et al. A longitudinal analysis of innate and adaptive immune profile during hepatic flares in chronjc hepatitis B[J]. J Hepatol, 2010, 52: 330-339.

[10] Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(20): 2463-2467.

[11] Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(10): 729-740.

[12] Engström G, Hedblad B, Janzon L, et al. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007, 14(3): 392-397.

（责任编辑：张辉洁）