

中药单体成分对慢性乙型肝炎免疫调节机制的研究策略及进展

王丽佳¹, 杨志云^{2*}, 王宪波²

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心, 北京 100015)

[摘要] 对慢性乙型肝炎具有免疫调节作用的中药单体研究近况进行综述。应用计算机检索 CNKI 和 PubMed 数据库中 2000-01/2012-9 关于中药单体对慢性乙型肝炎免疫调节作用研究的文章, 以“慢性乙型肝炎; 中药单体; 免疫调节机制”为检索词检索到 126 篇文章, 进行归纳综述。应用体内体外实验已筛选出如白背叶根、黄芪甲苷、高三尖杉酯碱等多种中药单体成分, 其作用机制与抑制乙型肝炎病毒 (HBV) DNA 复制、调节 T 细胞亚群、促进树突状细胞 (DC) 成熟、调节 Toll-like 受体表达、调节肝细胞凋亡信号等密切相关。中药单体在慢性乙型肝炎免疫调节中发挥着重要作用。但目前研究还存在如: 药源和制剂质控问题、缺乏大规模循证医学研究、以及缺乏较长期疗效研究等问题, 解决这些问题仍任重而道远。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 中药单体; 免疫调节机制。

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0358-06

[doi] 10.11653/zgsyfyjxzz2013070358

Strategy and Progress on Monomer Components of Chinese Materia Medica for Immunoregulation of Chronic Hepatitis B

WANG Li-jia¹, YANG Zhi-yun^{2*}, WANG Xian-bo²

(1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

[收稿日期] 20121022(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30873423); 北京市中医药科技基金(JJ2010-15); 北京市中医管理局青年科学研究资助项目(QN2010-7)

[第一作者] 王丽佳, 硕士, 从事中药对慢性乙型肝炎免疫调节临床与基础研究

[通讯作者] * 杨志云, 主任医师, 教授, Tel: 010-84322483, E-mail: yangzhiyun6@yahoo.com.cn

- [5] 王海燕, 郑发雷, 刘玉春, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163.
- [7] Jadad A R, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1.
- [8] 李孝忠. 解毒泄浊剂保留灌肠治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2005, 17(5): 487.
- [9] 杨霓芝, 王立新, 毛炜, 等. 中医药综合疗法治疗慢性肾功能衰竭 160 例临床研究[J]. 中医杂志, 2004, 45(2): 118.
- [10] 郭兆安, 武文斌, 姜锡斌, 等. 清氮灌肠液治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(1): 10.
- [11] 申平, 董宵汉, 张红敏. 祛毒透析胶囊延缓慢性肾功能衰竭 60 例[J]. 中医研究, 2005, 18(7): 23.
- [12] 左振素, 刘云, 颜丙芳. 肾复宁结肠滴注治疗慢性肾功能衰竭临床研究[J]. 河北中医, 2000, 22(1): 5.
- [13] 傅贵平, 古容芳, 郭一民, 等. 益肾活血升清泄浊法治疗慢性肾功能衰竭临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(5): 42.
- [14] 古青. 中药口服并灌肠治疗慢性肾功能衰竭临床观察[J]. 中国中医急症, 2007, 16(11): 1342.
- [15] 陆亚丽, 刘莉. 中药保留灌肠治疗慢性肾衰竭的护理[J]. 护理研究, 2009, 23(5): 1367.

[责任编辑 邹晓翠]

[Abstract] Objective: To review the research on monomer components of Chinese materia medica for immunoregulation of chronic hepatitis B. **Method:** The articles related to monomer components of Chinese materia medica for immunoregulation of chronic hepatitis B in CNKI database and PubMed Database from January 2000 to September 2012 were retrieved with the key words of 'Chronic hepatitis B, monomer components of Chinese materia medica, immunoregulation'. A total of 126 literatures were obtained from computer screen, and 45 documents of them were involved for summarization. **Result:** A lot of monomer components of Chinese materia medica has been screened, for example, root of whitebackleaf mallotus, astragaloside IV, homobarringtonie. The mechanisms is closely related with inhibiting HBVDNA replication, regulating the balance of Th1/Th2 cell factors, promoting the maturation of dendritic cell, regulating the express of Toll-like receptor, regulating the singal of hepatocyte apoptosis. **Conclusion:** The monomer components of Chinese materia medica play an key role in immunoregulation of chronic hepatitis B. But there are some problem need to be solved, for example, the control of herb resource and preparation, the lack of study on evidence based medicine in large sample and long term effect research. It is heavy responsibility to deal with these problems.

[Key words] chronic hepatitis B; monomer components of Chinese materia medica; immunoregulation

慢性乙型肝炎的发病机制十分复杂,宿主免疫调节的紊乱是导致病毒不能有效清除、引起肝脏慢性炎症的重要原因。目前认为慢性乙型肝炎的治疗疗效不佳的主要原因是机体对乙型肝炎病毒(HBV)的免疫耐受造成的。当前认为HBV免疫耐受的形成功能可能与病毒和宿主两方面因素有关,病毒因素包括HBV的基因型、病毒变异、病毒载量水平、HBeAg抗原水平;宿主因素包括宿主感染时的年龄、种族、HLA(human leucocyte antigen)基因多态性、CTL耗竭、Th细胞应答缺陷、Th1/Th2细胞因子失衡、树突状细胞(DC)抗原递呈功能低下、Treg数量功能异常、自然杀伤(NK)细胞数量、细胞免疫无应答等多方面均存在异常^[1-2]。目前大多数观点认为:HBV感染后,病毒特异性CD8⁺T淋巴细胞功能损伤,树突状细胞功能缺陷,调节性T细胞增多,免疫抑制性途径异常活跃,同时肝组织中大量非特异性淋巴细胞浸润,导致肝脏组织炎症和肝细胞坏死,甚至发生肝纤维化等病理变化^[2-3]。

机体对HBV的免疫应答失衡是慢性乙型肝炎的重要发生机制之一,表现为Th1型免疫低下而Th2型免疫亢进。Th1型免疫低下使免疫系统不能产生足量的TCL及Th1型细胞因子杀伤、破坏病毒感染的靶细胞和抑制病毒基因的复制及表达,使机体不能及时清除病毒;Th2型细胞因子则进一步抑制Th1型免疫应答;病毒抗原的持续刺激又诱导特异性T细胞凋亡或无功能,形成宿主对病毒抗原的免疫耐受;最终导致HBV的慢性持续感染^[4]。目前多数观点认为CD4⁺CD25⁺Treg可抑制HBV抗原特异性T细胞反应,与CHB的慢性化有关^[5]。DC

是唯一能激活初始T淋巴细胞的抗原提呈细胞,在抗病毒的细胞免疫治疗中起重要作用。慢性乙肝患者存在DC的表型不成熟和功能缺失,导致IL-12产生和刺激T细胞增殖能力降低,人体免疫功能降低,不能有效清除病毒,HBV感染持续发展^[6]。慢性乙肝患者的NK与NKT细胞的数值下降,NKT细胞一方面通过自身分泌的细胞因子直接发挥抗病毒作用,另一方面通过活化其他免疫细胞进一步发挥抗病毒作用^[7]。

1 中医对慢乙肝的认识

中医学认为“慢性肝炎”应归属于“黄疸”、“胁痛”、“郁证”、“臌胀”、“积聚”、“虚劳”等范畴。1995年1月在《中医内科疾病名称标准化方案》工作会议上提出将病毒性肝炎的中医病名定为“肝瘟”,认为“肝瘟”是指湿热疫毒侵袭肝脏所致的一种传染性疾病。湿热疫毒内侵,邪伏血分,以致正气亏损、气血失调是慢性乙型肝炎的基本病机。

综合许多学者的观点,目前对慢性乙型肝炎的病因病机的认识有以下几种学说:(1)毒邪学说(病毒感染):湿热毒邪内侵是发生慢性肝炎的根本原因。(2)正虚学说(免疫失控,并累及多脏器):正虚有三:①脾虚;②肾虚;③肝阴虚。(3)瘀血学说(微循环障碍):湿热壅遏,脉络阻滞;肝失疏泄,血行不畅;脾不统摄,血失常道;肾气亏损,不能温煦推动血脉。(4)多因学说(病毒、免疫、脏器功能失调):认为慢性肝病的病因可概括为毒侵、正虚、气郁、血阻。这四者相互联系、相互影响,共同决定本病的发生、发展和转归。正气不扶则毒邪难祛,毒邪不去则正气难扶,郁不解则血难通,血不行则气必滞^[8-10]。

2 中药单体对慢乙肝的免疫调节机制

2.1 中药单体抑制乙型肝炎病毒复制作用 鉴于乙肝病情的迁延源于 HBV 在人体内的持续复制,以及 HBV 在进行自身复制的过程中,不断地发生着基因变异,因此当前人们将慢性乙肝的治疗目标确定为“持久抑制 HBV 复制、延缓乙肝病情发展”。

2.1.1 抑制 HBV-DNA 复制,抑制乙肝病毒表面抗原(HBsAg),乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)分泌 白背叶根:张晓刚等^[11],研究结果示白背叶根在低于 $48.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对 Hep G2.2.15 细胞分泌的 HBV-DNA 仅有微弱抑制作用,而对分泌的 HBsAg, HBeAg 均有明显抑制作用,并随时间和浓度增强。属有效低毒药物。夏星等^[12],研究提示,接种 Hep G2.2.15 细胞 24 h 后,加入不同浓度的白背叶提取物 WF 培养 8 d,结果示在最大无毒浓度下,白背叶提取物(WF)对 Hep G2.2.15 细胞 HBsAg 和 HBeAg 的分泌有明显抑制作用,WF 抑制 HBsAg, HBeAg 的半数有效量 IC_{50} 分别为 $8.61, 20.87 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。证明 WF 可明显抑制 Hep G2.2.15 细胞 HBsAg 和 HBeAg 的分泌,具有显著的抗乙肝病毒作用。

蛞蝓多糖:刘群红等^[13]接种 Hep G2.2.15 细胞,在无毒的药物浓度($< 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)下,将不同浓度的蛞蝓多糖加入 Hep G2.2.15 细胞培养 9 d 收集培养液,测定结果表明蛞蝓多糖在所稀释的各浓度下,对 HBsAg, HBeAg 均有抑制作用,且随着蛞蝓多糖浓度的增加,其抑制作用增强,最大抑制率分别为 $56.2\%, 58.1\%$, HBsAg, HBeAg 的治疗指数分别大于 $19.98\%, 22.78\%$,蛞蝓多糖可抑制 HBV-DNA 的复制($P < 0.05$),研究表明,蛞蝓多糖在体外具有显著抑制 HBV 的作用。

蜗牛多糖:湛孝东等^[14]将不同浓度的蜗牛多糖加入 Hep G2.2.15 细胞培养 9 d 收集培养液,结果示 $\text{TC}_0 = 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,SP 对 HBsAg 和 HBeAg 的抑制率随蜗牛多糖浓度增大而增强,其最大抑制率分别为 $42.8\%, 52.1\%$ 。本研究说明蜗牛多糖(SP)在体外具有显著的抗乙型肝炎病毒作用,且毒性较小。

黄芪提取物:黄芪甲苷是从黄芪等中草药中提取分离的单体化合物,也是黄芪制剂质量优劣衡量指标。张娟等^[15]研究显示不同浓度(TC_{50} 为 $97.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的黄芪甲苷对 HBsAg 和 HBeAg 分泌均有一定抑制作用且随剂量的增加、治疗时间的延长抑制作用也随之增加。

土贝母皂苷:周艳萌等^[16]结果显示不同浓度的土贝母皂苷对 HBsAg 和 HBeAg 的分泌均有一定的

抑制作用,药物作用到 48 h 时对 HBsAg 和 HBeAg 的抑制作用最强,且对 HBeAg 的抑制作用强于拉米夫定;在 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下无明显细胞毒性作用。且进一步研究土贝母皂苷对鸭乙型肝炎病毒的影响^[17],用 DHBV-DNA 阳性雏鸭做动物模型,结果示土贝母皂苷大剂量($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)组丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST)在用药期间有所降低,说明土贝母皂苷在一定浓度下可能具有保肝作用。观察肝脏 HE 染色病理切片,各浓度组均未引起肝细胞明显的病理损害。斑点杂交试验发现土贝母皂苷大剂量组及拉米夫定组对血清中的 DHBV-DNA 都有明显的抑制作用,与本组用药前比较均有明显差异,但停药 3 d 后各组 DHBV-DNA 未见转阴者,病毒复制均有反弹现象,说明两种药物在实验给药时间内不能彻底清除病毒;而土贝母皂苷中、小剂量($0.1, 0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)在实验给药时间内对 DHBV-DNA 无抑制作用。鸭肝脏 HE 染色病理检查:与正常鸭肝病理切片比较,各组均有不同程度的肝细胞空泡变性、肿胀,部分可见汇管及小叶间隔炎症细胞浸润,未见各实验组肝细胞坏死与增生现象。试验研究说明土贝母皂苷可降低鸭血清中 DHBV-DNA 水平。

高三尖杉酯碱:高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)是从三尖杉树皮和枝叶中分离出的一种苯乙基四氢异喹啉类生物碱,研究表明它通过抑制蛋白质合成的起步阶段,使核蛋白体分解,从而发挥对蛋白质生物合成的抑制作用,同时它还可以通过直接干扰 DNA 的合成代谢和抑制 DNA 聚合酶 α 的活性从而抑制 DNA 的合成。饶敏等^[18]对高三尖杉酯碱(HHT)、干扰素 α_{1b} 、羟基喜树碱(HCPT)和诺氟沙星这 4 种药物对乙肝病毒的体外抑制作用进行了比较研究。结果显示在体外高三尖杉酯碱和干扰素 α_{1b} 对乙肝病毒均有明显的抑制作用,羟基喜树碱对乙肝病毒仅有一定的抑制作用,诺氟沙星则在各浓度均未见对乙肝病毒有抑制作用。本实验证实了高三尖杉酯碱在体外对乙肝病毒有明显的抑制作用,为临床抗乙肝药物的研究提供了一定的理论依据。

2.1.2 抑制 cccDNA 复制 共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)在 HBV 的复制及感染过程中起着非常重要的作用。分子生物学研究表明,HBV-DNA 的复制机制复杂且独特,因此检测 cccDNA 的表达,不仅可作为评价药物疗效的重要指标,对病情的诊断及用药指导也有重要的

意义。

黄权芳等^[19]研究六月青皂苷(terpenoids of Liuyueqing, TLYQ)体外抗乙型肝炎病毒(HBV)cccDNA复制的作用,设正常对照和阿昔洛韦(ACV)阳性对照,接种Hep G2.2.15细胞24 h,分TLYQ低、中、高剂量(终浓度分别为21.25,42.5,85 mg·L⁻¹)加入Hep G2.2.15细胞培养72,144 h收集培养液,在细胞培养72 h时,TLYQ高剂量组HBVcccDNA拷贝数即明显下降($P < 0.05$),在144 h高、中剂量组下降显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),低剂量组下降不明显,说明TLYQ作用呈明显的量效和时效反应关系,本研究表明TLYQ在体外有明显的抑制乙肝病毒的作用。

2.2 中药单体调节T细胞亚群 慢性乙型肝炎(CHB)的免疫学机制以细胞免疫为主,是CD4⁺Th细胞和CD8⁺细胞毒T细胞介导的。针对HBV的CD4⁺或CD8⁺T细胞反应是决定HBV感染患者预后的关键因素。对删除CD4⁺或CD8⁺T细胞的HBV感染的黑猩猩模型研究发现,通过细胞溶解或非溶解机制是CD8⁺T细胞清除机体感染HBV的主要方式。而CD4⁺T细胞通过分泌Th1细胞因子而抑制HBV复制^[20]。

2.2.1 调节Th1/Th2类细胞因子比例平衡 Th1和Th2细胞通过其分泌的细胞因子的作用而参与机体的特异性免疫反应。Th1细胞分泌IL-12,IFN- γ ,TNF- α 等,诱导细胞免疫反应,可促进慢性肝炎病毒感染患者体内病毒的清除,但反应过度将会引起组织损伤,亦称为促炎性T细胞;而Th2细胞分泌IL-4,IL-10等,常与免疫耐受相关。大量研究表明,在CHB患者,其DC功能受到抑制,导致IL-12和IFN- γ 明显下降,Th2型细胞因子占主导,有助于病毒形成持续感染^[21]。

苦参素:苦参素能够调节或增强CHB患者的细胞免疫功能,董宇红等^[22]研究表明,苦参素作用后,在HBsAg转基因小鼠体内成功地诱导出Th1型细胞因子的分泌。其进一步研究苦参素对HBsAg转基因小鼠外周血Th1/Th2细胞因子水平的影响。结果提示在苦参素作用后,苦参素组处理前后IFN- γ 分别为(3.108 \pm 3.172),(11.059 \pm 6.971)ng·L⁻¹,IL-4分别为(29.045 \pm 13.235),(13.024 \pm 9.002)ng·L⁻¹($P < 0.001$)。提示HBsAg转基因小鼠体内的Th1型细胞因子明显升高,Th2型细胞因子明显降低。郑贤干等^[23]用苦参素治疗40例轻中度慢性乙型肝炎患者6个月,结果示治疗有效组IFN- γ 水

平明显高于治疗无效组,而IL-4,HBV-DNA含量则明显低于治疗无效组。提示慢性乙型肝炎患者存在Th1/Th2平衡失调,而苦参素能调节Th1/Th2细胞因子比例平衡,使免疫反应由Th1型向Th2型逆转。

2.2.2 提高CD8⁺CTL水平 由机体产生的针对病毒抗原的特异性CD8⁺T细胞在病毒清除中发挥主要作用,其功能状况与病毒感染的转归及抗病毒疗效密切相关。

顾锡炳等^[24]用苦参素治疗34名CHB患者3个月,研究结果示治疗组HBV特异性CTL、非特异性CTL,CD4⁺,Th1高于治疗前,也高于对照组治疗后;HBV DNA阴转和HBeAg阴转高于对照组;肝功能恢复情况,两组无差别。显示用苦参素提高了CHB患者的特异性、非特异性细胞免疫功能。顾锡炳等^[25]在苦参素治疗3个月,CHB患者CD3⁺(72.47% \pm 5.14%)较治疗前(68.85% \pm 7.31%)升高,CD4⁺(37.81% \pm 5.04%)较治疗前(33.61% \pm 7.33%)升高,CTL细胞(21.46%+4.53%)较治疗前(18.11% \pm 5.21%)升高,也均较对照组治疗3个月后升高。提示苦参素能提高CHB患者CD3⁺,CD4⁺,CTL细胞水平,并显著提高CHB患者的抗病毒应答率。

2.3 促进树突状细胞(DC)成熟 树突状细胞(DC)是机体功能最强的专职性抗原递呈细胞(APC)。近年研究发现DC是调控Th₀细胞分化成Th1或Th2细胞的重要因素,诸多文献表明:CHB患者外周血DC表面分子HLA-DR,CD86等表达低下,刺激自体及同种异体T细胞增殖能力下降,MLR中INF- γ 产生水平下降,不能产生有效的Th1免疫应答,难以彻底清除乙肝病毒。DC还具有激活CD4⁺Th细胞和CD8⁺CTL的能力,在免疫应答的诱导和调控中发挥着重要作用。目前普遍认为,DC功能缺陷是造成CHB患者体内缺乏有效的CTL应答的主要原因^[26]。

氧化苦参碱:张维等^[27]研究氧化苦参碱对小鼠树突状细胞成熟、表型及功能的影响。结果示处理组较对照组DC表面分子CD40的表达明显升高,刺激T细胞能力增强,分泌细胞因子IFN- γ 明显升高,对LPS诱导的DC成熟,与DC+LPS组对照显著升高。提示氧化苦参碱对DC的成熟和功能有一定的促进作用。

枸杞多糖:单铁英等^[28]研究枸杞多糖(LBPs)对人树突状细胞(DC)表面标志及功能成熟的影响。研究表明用LBPs刺激的人DC表达MHC-II,

CD83, CD86 增高, 同时混合淋巴细胞反应也证实, 经 LBP 培养后 DC 激活同种异型的 T 细胞能力也增强, 这些都说明 LBP 诱导 DC 成熟, 同时刺激初始型 T 细胞能力增强。提示枸杞多糖可以促进体外培养的人 DC 的成熟, 促进 DC 诱导的免疫应答启动。董永杰等^[23]从 DC 形态、表面抗原、抗原提呈功能方面比较了的枸杞子多糖、猪苓多糖、茯苓多糖、灵芝多糖、黄芪多糖和当归多糖 6 种中药多糖对人树突状细胞成熟的影响。研究说明 6 种中药多糖能诱导 DC 分化、成熟, 同时刺激 T 细胞增殖。其中枸杞多糖诱导 DC 成熟及其促进 T 细胞增殖的能力显著。

黄芪多糖: 骆殊、邵佳^[29]观察黄芪多糖对树突状细胞形态、数量及免疫学活性的影响。结果示在体外诱导培养 DC 时用黄芪多糖进行干预还可以促进 DC 的成熟及对 T 细胞的增殖反应。刘立民等^[30]通过体外实验研究黄芪多糖 (APS) 对浆细胞样树突状细胞 (pDC) 功能及成熟的影响, 研究示黄芪多糖能够增强 pDC 的功能并促进其向 DC 的分化和成熟, 提示黄芪多糖有望作为增强 pDC 疫苗的免疫佐剂, 为 pDC 疫苗的免疫治疗提供理论依据和新思路。

2.4 调节 Toll-like 受体表达 TLRs (Toll-like receptors) 是一大类模式识别受体, 为 I 型跨膜糖蛋白, 识别特异性高度保守分子, 分布于细胞膜表面和内噬体膜上, 是宿主细胞识别病原的特殊分子。

已知人的 TLR 受体有 11 种, 其中 TLR 2, 4, 5 表达在细胞表面, TLR 3, 7, 8 表达在内涵体和溶酶体膜。TLR 7 是分布于内噬体膜上的一种受体, 主要识别内噬体中单链核酸。高小琪等^[31]研究氧化苦参碱对免疫细胞 TLR 7 mRNA 表达的影响。检测氧化苦参碱对 RAW264.7 细胞 TLR 7 mRNA 及其下游因子 TNF- α mRNA 表达的影响; 及其对小鼠脾脏淋巴细胞 TLR 7 mRNA 及其下游因子 MyD88, TRAF-6 mRNA 表达的影响。结果示氧化苦参碱对 RAW264.7 细胞的半数抑制率为 $5.9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。氧化苦参碱下调 RAW264.7 细胞 TLR 7, TNF- α mRNA 表达; 下调小鼠脾脏淋巴细胞 TLR 7, MyD88, TRAF-6 mRNA 表达。说明氧化苦参碱可下调免疫细胞 TLR 7 mRNA 的表达。

2.5 调节肝细胞凋亡信号 FasL 与 Fas 是介导细胞凋亡的一对跨膜蛋白, FasL 是死亡因子, Fas 则是它的受体, Fas 与 FasL 结合可引起表达 Fas 靶细胞发生凋亡。FasL 和 Fas 参与其信号途径调控的许多细胞因子共同组成 Fas 系统, 当乙型肝炎病毒在

肝细胞表面表达时, 一方面刺激肝细胞大量表达 Fas, 另一方面激活细胞毒性 T 淋巴细胞大量表达 FasL, 二者结合导致细胞凋亡。细胞毒性 T 细胞 (CTLs) 介导的细胞免疫在乙型肝炎的发病中起着重要作用, 其主要机制是通过 FasL 介导 Fas 阳性的肝细胞凋亡, 因此 Fas/FasL 介导的细胞凋亡与乙型肝炎的发生发展有着密切关系。

黄以群等^[32]用氧化苦参碱治疗 125 名 CHB 患者, 治疗后实验组血清中 Fas, FasL, TNF- α , IL-6 水平明显下降, 差异有统计学意义, 但血清 ALT, TBiL 差异无统计学意义, 表明氧化苦参碱可以改善肝功能、减轻肝脏炎症、凋亡及坏死, 提示苦参素对肝坏死的保护作用机制可能与抑制 FasL, Fas, TNF- α , IL-6 的产生有关。

3 小结

中药单体在抑制乙型肝炎病毒复制、调节 Th1/Th2 类细胞因子比例平衡、促进树突状细胞 (DC) 成熟、调节 Toll-like 受体表达、调节肝细胞凋亡信号等方面发挥着重要的免疫调节作用。目前利用动物及细胞模型已经筛选出大量有效治疗 CHB 的中药复方、单味药、单体等, 但基础研究较多, 临床研究较少, 如何发挥中药单体取材方便, 特异性强, 对机体不良反应小的优势, 仍需依据循证医学的原则, 采用多中心随机对照方法观察中药单体疗效, 使得研究结论更加客观、真实和科学。

目前, 利用细胞模型筛选出的治疗 CHB 有效的中药单体, 仅研究了短期疗效, 应进一步观察研究其长期疗效, 为后期临床研究做准备。中药治疗慢乙肝有一定优势, 中西医结合治疗慢乙肝也是大势所趋, 除探索上述研究方法问题外, 药源和制剂质控问题也十分关键, 至今尚未完全解决, 这些都是任重而道远的问题。

[参考文献]

- [1] 曹敏玲. 乙型肝炎病毒基因水平研究进展及治疗动态[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 220.
- [2] Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. Nat Rev Immunol, 2005 (5): 215.
- [3] Tan A T, Koh S, Vera G, et al. Understanding the immunopathogenesis of chronic hepatitis B virus: an asian prospective [J]. J Gastroen Hepato, 2008 (6): 833.
- [4] 喻森山. 关于把病毒性肝炎的中医病名定为肝瘟的初步意见[J]. 北京中医, 1995(6): 12.

- [5] 福军亮,徐东平,赵平,等. 急慢性乙型肝炎患者外周血调节性 T 细胞鉴定与临床意义分析[J]. 中华医学杂志,2006,86(22):1522.
- [6] 刘庆峰,张政,姚金霞,等. CpG ODN2216 刺激慢性乙型肝炎患者浆样树突状细胞表型和功能的变化[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(10):725.
- [7] 王敏,王福生. NK 细胞和 NKT 细胞在病毒性肝炎中的作用[J]. 免疫学杂志,2003,19(S1):38.
- [8] 华海清. 慢性乙型肝炎病因病机探讨[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版,2001,17(4):210.
- [9] 陈增潭. 慢性乙型肝炎的中医治疗[J]. 中西医结合肝病杂志,2003,13(4):193.
- [10] 贺松其. 慢性乙型肝炎辨证探析[J]. 山东中医杂志,2003,22(3):131.
- [11] 张晓刚,吕志平,谭秦湘,等. 白背叶根抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J]. 时珍国医国药,2006,17(8):1437.
- [12] 夏星,郑作文,谭为,等. 白背叶提取物 WF 对 2215 细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg 的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(3):631.
- [13] 刘群红,蔡霞,李朝品. 蛭螭多糖体外抗乙型肝炎病毒作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(5):58.
- [14] 湛孝东,王克霞,李朝品. 蝮牛多糖体外抗乙型肝炎病毒作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(3):66.
- [15] 张娟,陈建宗,张金平,等. 黄芪甲苷体外抗乙型肝炎病毒的作用[J]. 第四军医大学学报,2007,28(24):2291.
- [16] 周艳萌,吴中明,等. 土贝母皂苷对 HBV 转染的 HepG2 2.2.15 细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg 的抑制作用[J]. 遵义医学院学报,2005,28(2):112.
- [17] 周艳萌,吴中明,王欢,等. 土贝母皂苷体内抗乙型肝炎病毒的实验研究[J]. 遵义医学院学报,2007,30(3):232.
- [18] 饶敏,张淑玲,董继华,等. 高三尖杉酯碱等四种药物的体外抑制乙肝病毒的实验研究[J]. 中国病毒学,2006,21(3):284.
- [19] 黄权芳,林兴,黄仁彬,等. 六月青皂苷体外对乙型肝炎病毒共价闭环状脱氧核糖核酸抑制作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):149.
- [20] Thimme R,Wieland S,Steiger C,et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection[J]. J Virol,2003,77(1):68.
- [21] Wu J F, Wu T, Chen C, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion[J]. Gastroenterology, 2010,138(1):165.
- [22] 董宇红,席宏丽,田枫,等. 苦参素对 HBsAg 转基因小鼠血清 Th1 和 Th2 细胞因子水平的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2004,18(3):277.
- [23] 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[J]. 医药导报,2009,28(1):70.
- [24] 顾锡炳,杨小娟,王栋,等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫影响的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(4):288.
- [25] 顾锡炳,杨小娟,王栋,等. 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[J]. 实用肝脏病杂志,2010,13(2):128.
- [26] Goncalves L,Albarran B. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation[J]. Virology,2004,326:20.
- [27] 张维,周伯平,陈心春,等. 氧化苦参碱对小鼠树突状细胞成熟和功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(5):290.
- [28] 单铁英,刘晓霞,苏安英,等. 枸杞多糖对人树突状细胞成熟的影响[J]. 四川中医,2009,27(3):44.
- [29] 骆殊,邵佳. 黄芪多糖对树突状细胞免疫活性的影响[J]. 中医药临床杂志,2009,21(1):66.
- [30] 刘立民,张彦明,陆沐华,等. 黄芪多糖对浆细胞样树突状细胞功能及成熟的影响[J]. 中国免疫学杂志,2010,26(8):712.
- [31] 高小琪,彭丽娜,李力,等. 氧化苦参碱下调免疫细胞 TLR7 mRNA 的表达[J]. 生物技术通报,2011,46(11):150,159.
- [32] 黄以群,林珍辉,纪树梅,等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清 Fas、FasL、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 的影响[J]. 中华传染病杂志,2005,23(2):130.

[责任编辑 邹晓翠]