

肝苏颗粒对慢性乙型肝炎患者 IL-21 的影响

莫菁莲^{1*}, 王政²

(1. 海南省人民医院药学部, 海口 570311; 2. 海南医学院生物技术专业实验室, 海口 571101)

[摘要] **目的:**探讨肝苏颗粒对慢性乙型肝炎(CHB)患者白介素 21(IL-21)的影响。**方法:**86 例 CHB 患者随机分为观察组和对照组各 43 例。对照组采用派罗欣, 180 μg /次, 1 次/周, sc。观察组在此基础上加用肝苏颗粒, 9 g/次, 3 次/d, 口服。疗程 24 周。检测血清 IL-21 水平、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)定量及肝功能。**结果:**治疗后两组 HBV-DNA 水平均较治疗前明显降低, 观察组低于对照组($P < 0.05$); 两组 IL-21 均较治疗前明显升高, 观察组上升水平高于对照组($P < 0.01$); 观察组治疗后门冬氨酸氨基转移酶(AST), 丙氨酸转氨酶(ALT), 谷酰转氨酶(GGT)及总胆红素(TBil)低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 白蛋白(ALb)高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**肝苏颗粒能升高 CHB 患者 IL-21 水平, 具有抗乙肝病毒和保护肝功能的作用。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝苏颗粒; α -干扰素; 白介素-21

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0284-03

[doi] 10.11653/syfy2013080284

Effect of Gansu Granule on Patients with Chronic Hepatitis B

MO Qing-lian^{1*}, WANG Zhen²

(1. Pharmaceutical Department, the People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China;
2. Biotechnology Laboratory, Hainan Medical College, Haikou 571101, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Gansu granule on patients with chronic hepatitis B (CHB). **Method:** Eighty-six subjects were randomly divided into observation group and control group ($n = 43$ each). Pegasys were given to the control group, 180 μg each time, 1 time each week. Based on the pegasys treatment, Gansu granule was added to the observation group, 9 g, tid, all for 24 weeks. Interlukin-21 (IL-21) level, hepatitis B virus-DNA (HBV-DNA) and lung function were quantified and measured. **Result:** The level of HBV-DNA in both groups after the treatment were lower than those before, the observation group were more lower than that in the control group ($P < 0.05$). IL-21 level in both groups after the treatment were higher than before, the level in observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamete transpeptidase (GGT) and total bilirubin (Tbil) in the observation group after the treatment were lower than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and albumin (Alb) of the observation group after the treatment were higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gansu granule can elevate IL-21 level for the patients with CHB. Gansu granule has anti-HBV function and could protect liver function.

[Key words] chronic hepatitis B; Gansu granule; pegasys; IL-21

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发病率高, 危害大, 目前尚缺乏特效药物和方法治疗, 药物主要包括两大类, 一类是靶向 DNA 聚合酶的核苷

类似物, 另一类是以干扰素为代表的免疫调节剂, 但其治疗价格昂贵, 不良反应大。中医药治疗 CHB 是我国的特色和优势, 与西医优势互补、扬长避短, 是目前治疗慢性乙型肝炎的重要措施^[1]。肝苏颗粒具有降酶、保肝、退黄、健脾功能, 治疗 CHB 有确切的疗效^[2]。近来研究表明白介素 21(IL-21)是控制体内慢病毒感染的因子^[3-4]。笔者观察了在派

[收稿日期] 20121126(618)

[通讯作者] * 莫菁莲, 主管药师, 从事临床药学服务, Tel: 13078987882, E-mail: 1184055192@qq.com

罗欣(α -干扰素)治疗的基础上加用肝苏颗粒对 IL-21 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2010 年 7 月至 2012 年 7 月的慢型乙型肝炎患者 86 例,按随机数字表分为观察组和对照组各 43 例。观察组男 25 例,女 18 例,年龄(35.4 ± 9.5)岁,病程(6.5 ± 4.5)年;对照组男 23 例,女 20 例,年龄(35.9 ± 10.5)岁,病程(6.2 ± 4.2)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]:既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性 > 6 个月,现 HBsAg 和(或)HBV-DNA 仍为阳性者,可诊断为慢性乙肝病毒(HBV)感染。

1.3 入选标准 ①符合 CHB 诊断标准;②年龄 18~70 岁;③受试者知情并同意加研究。

1.4 排除标准 ①合并有严重心脑血管、肺、肾、内分泌、造血系统原发病的患者,恶性肿瘤、精神疾病患者,合并肝硬化者;②合并其他病毒性肝炎重叠感染者;③近 6 个月接受抗病毒或免疫抑制治疗;④妊娠或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 两组均以派罗欣(上海罗氏制药有限公司,批号 101132)180 μg /次,1 次/周,sc。观察组加用肝苏颗粒(四川古蔺肝苏药业有限公司,批号 440514),9 g/次,3 次/d,口服。疗程均为 24 周。

1.6 观察指标

1.6.1 血清白介素 21(IL-21)水平 采用酶联免疫吸附(ELISA)法,试剂盒由美国 Biologend lab 提供。采清晨空腹静脉血 3 mL,离心后取上清,置 PC 管中 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。治疗前、后进行检测。

1.6.2 肝功能 包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、胆红素(TBil)及白蛋白(Alb)。治疗前、后进行检测。

1.6.3 HBV-DNA 定量 采用实时荧光定量 PCR 法检测,试剂盒由广州中山大学达安基因有限公司试剂提供,批号 A1102。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HBV-DNA 和 IL-21 水平比较 治疗后两组 HBV-DNA 水平均较治疗前明显降低,观察组低于对照组,差异显著($P < 0.05$);两组 IL-21 均较治疗前明显升高,观察组上升水平高于对照组,差异显著($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 HBV-DNA 和 IL-21 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	时间	HBV-DNA / \log_{10} copies \cdot mL $^{-1}$	IL-21 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	治疗前	6.57 \pm 1.57	57.62 \pm 15.53
	治疗后	3.64 \pm 1.35 ¹⁾	124.58 \pm 17.42 ²⁾
对照	治疗前	6.61 \pm 1.59	60.74 \pm 13.38
	治疗后	4.20 \pm 1.46	101.17 \pm 15.94

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

2.2 两组肝功能指标比较 两组治疗后 AST, ALT, GGT 及 TBil 均明显下降,观察组上述指标均明显低于对照组,差异显著($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后两组 Alb 均明显上升,观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清肝功能指标比较($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	时间	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	GGT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	TBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Alb/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	治疗前	174.2 \pm 26.5	164.2 \pm 37.6	132.5 \pm 53.7	45.8 \pm 19.7	31.4 \pm 5.7
	治疗后	55.3 \pm 11.6 ²⁾	51.6 \pm 11.5 ²⁾	60.4 \pm 30.2 ¹⁾	16.4 \pm 9.3 ¹⁾	36.4 \pm 7.2 ¹⁾
对照	治疗前	170.4 \pm 88.7	159.8 \pm 41.2	130.6 \pm 55.8	46.1 \pm 20.8	31.7 \pm 6.0
	治疗后	62.7 \pm 13.4	60.7 \pm 12.4	74.6 \pm 34.7	21.3 \pm 10.4	33.1 \pm 6.4

3 讨论

HBV 慢性感染发病机制十分复杂,近年研究表明,宿主免疫调控的紊乱是导致 HBV 感染慢性化及不同程度肝损伤的重要原因,但是详尽的机制仍未阐明。IL-21 是近年来发现的一种具有多种生物学功能的重要免疫调节因子,IL-21 主要由活化的 CD4⁺T 细胞和自然杀伤细胞(NK)细胞产生,参与

机体的天然免疫和获得性免疫^[6]。杀伤性 T 细胞(CTL)的耗竭被认为是机体不能有效清除 HBV、人类免疫缺陷病毒(HIV)等病毒的重要机制。Fröhlich^[7]等的研究证实,IL-21 是一种新的能抑制 CTL 细胞衰竭和控制病毒慢性感染的细胞因子。研究显示^[8]ALT $\leq 40\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 HCV 感染组和 ALT $> 40\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 感染组的 IL-21 水平均低于对照组,表明

HCV 的感染会导致 IL-21 表达水平降低,反过来也说明 IL-21 的产生有助于控制 HCV 病毒发展,降低肝细胞损伤。IL-21 一方面可以促进滤泡性辅助性 T 细胞、Th-17 等淋巴细胞增殖,增强 CD8⁺T 和 NK 细胞的细胞毒性,诱导 B 分化为浆细胞;另一方面又可抑制树突状细胞的效应,促进 B 细胞和 NK 细胞凋亡,以及负性调节性 T 细胞的免疫抑制作用,以上功能表明 IL-21 有利于机体促进免疫应答对 HBV 的清除^[9-10],这为临床提供了新的靶标。

肝苏颗粒主要是由古蔺赶黄草(扯根菜)的全草入药,其性温、味甘、无毒,具有清热、利尿消肿、解毒、活血、平肝、健脾、祛黄疸等功效。研究表明其主要成分没食子酸和槲皮素为已知具有抗 HBV 和保护肝作用的活性成分,多个系统评价显示以赶黄草为主要成分的制剂对患者 ALT、病毒学指标、病毒学应答、肝纤维化的改善可能有效^[2,11]。本组资料结果显示,在 α -干扰素治疗的基础加服肝苏颗粒治疗,能明显降低血清 HBV-DNA 水平,改善患者的肝功能,提示了肝苏颗粒具有抗 HBV 和保护肝功能的作用,这与既往研究结果是一致的。国内外的研究显示免疫调节剂干扰素可能具有上调 CHB 患者 IL-21 水平的作用,HBsAg 阴性组的 IL-21 水平显著高于阳性组^[12-13]。本组中 α -干扰素治疗后血清 IL-21 水平明显较治疗前上升,而观察组则上升更为显著,提示了肝苏颗粒也具有一定的免疫调节作用,这可能也是其抗病毒的作用机制。

[参考文献]

[1] 谭勇,杨静,赵宁,等.利用文本挖掘技术探索中西药治疗慢性乙型肝炎的用药规律[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):232.
[2] 于磊,唐尧,张蕊,等.肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J].中国药业,2012,21(10):20.

[3] Elsaesser H, Sauer K, Brooks D G. IL-21 is required to control chronic viral infection [J]. Science, 2009, 324 (5934):1569.
[4] Yi J S, Du M, Zajac A J. A vital role for interleukin-21 in the control of a chronic viral infection [J]. Science, 2009, 324 (5934):1572.
[5] 中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].肝脏,2011,16(1):2.
[6] Parrish-Novak, S R Dillon, A Nelson, et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function [J]. Nature, 2000, 408:57.
[7] Fröhlich A, Kisielow J, Schmitz I, et al. IL-21R on T cells is critical for sustained functionality and control of chronic viral infection [J]. Science, 2009, 324 (5934):1576.
[8] 邹敏.白介素-21与肝炎病毒感染的关系以及肝损伤相关小分子抑制剂的筛选研究[D].广州:南方医科大学,2010.
[9] 胡春蓉,石统东.IL-21与慢性乙型病毒性肝炎的关系研究[J].免疫学杂志,2011,27(10):913.
[10] 马伟平,何大馨,钟丹丹,等.IL-21在慢性乙型肝炎中免疫调节作用的研究[J].青岛大学医学院学报,2010,46(6):479.
[11] 唐奇远,何清,白冰,等.肝苏治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J].中国循证医学杂志,2010,10(8):978.
[12] Ma S W, Huang X, Li Y Y, et al. High serum IL-21 levels after 12 weeks of antiviral therapy predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2012, 56(4):775.
[13] 邹敏,李珉珉,李晓娟,等.不同治疗方案对慢性乙型肝炎患者血清白介素 21 水平的影响[J].南方医科大学学报,2012,32(9):1284.

[责任编辑 何伟]