

面受体数目,使得肝细胞表面受体的分解与代谢加快,属于临床较为常用的降血脂药物,且药物半衰期较长,药物之间相互作用较少,不会与其他药物联合降低患者药效^[10]。氯吡格雷和瑞舒伐他汀联合治疗,使患者的血管内皮功能得到明显调节,及时抑制了血小板的聚集,结合治疗能够最大限度发挥药物的作用。

综上所述,采用氯吡格雷和瑞舒伐他汀联合治疗脑梗死,可明显改善患者神经功能,有效提升患者的生存质量,改善血脂水平,且血流动力学出现好转,值得应用。

参考文献

[1] 杜伟,庞长河,薛亚轲,等.美国神经重症监护学会《大面积脑梗死治疗指南(2015)》解读[J].中华神经医学杂志,2016,15(1):2-5.
 [2] 杨成,钱捷,唐迅,等.阿司匹林单独或与氯吡格雷联合用药治疗缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作疗效和不良反应的 Meta 分析[J].中华流行病学杂志,2015,36(12):1430-1435.
 [3] 王根强,龙登毅,贝宁,等.瑞舒伐他汀钙胶囊联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷片治疗老年急性脑梗死的临床研究

[J].中国临床药理学杂志,2018,34(15):1755-1757.
 [4] 岳月红,赵永波,岳圆圆,等.瑞舒伐他汀与氯吡格雷联合口服治疗急性脑梗死 58 例临床观察[J].山东医药,2018,58(27):60-63.
 [5] 赵晓玲.瑞舒伐他汀联合氯吡格雷对脑梗死急性期患者血小板活化及聚集状态的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(8):28-31.
 [6] 左朋,李方凤.阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑梗死的临床效果研究[J].实用临床医药杂志,2015,19(11):119-120.
 [7] 刘俊伟,李红梅,邓爱民,等.2 型糖尿病合并脑梗死患者发生氯吡格雷抵抗的危险因素研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(5):521-523.
 [8] 虞莉娜,刘进香,席刚明,等.氯吡格雷联合前列地尔治疗大脑中动脉狭窄致脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(12):1063-1065.
 [9] 顾如能,张先雷,杨超,等.急性轻度脑梗死治疗中氢氯吡格雷联合阿司匹林的应用分析[J].中国急救医学,2017,37(增 1):19.
 [10] 杜岩,曲华.负荷量氯吡格雷联合阿司匹林治疗再发性脑梗死的临床研究[J].中国医科大学学报,2017,46(9):836-838.

(收稿日期:2019-03-25 修回日期:2019-05-12)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.21.045

乙型肝炎病毒感染患者病毒载量对外周血 T 淋巴细胞、细胞因子及肝功能的影响

马海霞

义马煤业集团股份有限公司总医院检验科,河南义马 472300

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染患者病毒载量对外周血 T 淋巴细胞、细胞因子及肝功能的影响。方法 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月该院收治的 HBV 感染患者 470 例,按照血清 HBV-DNA 水平将其分为 4 组,分别为阴性组(无反应性)、高水平组($>10^7$ IU)、中水平组($>10^5 \sim 10^7$ IU)、低水平组($10^3 \sim 10^5$ IU)。所有患者均进行外周血 T 淋巴细胞、细胞因子、肝功能检测。比较 4 组患者 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)水平,以及 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平,分析肝功能与各细胞因子的相关性。**结果** 高水平组患者的 GGT、AST、ALT 水平高于阴性组、中水平组、低水平组($P < 0.05$),且阴性组患者的 GGT、AST、ALT 水平最低;高水平组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平高于阴性组、中水平组、低水平组($P < 0.05$),且阴性组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平最低;4 组患者 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);AST 水平与 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平呈显著相关性($P < 0.05$)。**结论** HBV 感染会导致乙型肝炎患者的肝功能受到损伤,但是对患者的外周血 T 淋巴细胞不会产生明显的影响,同时,通过对患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平进行检测,可以反映患者的免疫功能与肝功能损伤程度。

关键词:乙型肝炎病毒; 病毒载量; T 淋巴细胞; 细胞因子; 肝功能

中图分类号:R512.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)21-3211-03

乙型肝炎病毒(HBV)是一种嗜肝双链病毒(DNA),患者在感染 HBV 后会逐渐从携带到慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌,对患者的生活质量造成严重的影响^[1]。有相关研究显示,HBV 本身并不会对患者的肝功能造成损伤,但是在 HBV 感染期间,机体免疫

功能会对 HBV 产生免疫应答反应,特别是外周血 T 淋巴细胞所介导的细胞因子与细胞免疫在肝功能损伤期间发挥着关键作用^[2]。本院在 HBV 感染患者病毒载量对外周血 T 淋巴细胞、细胞因子及肝功能影响的研究中,发现 HBV 感染会导致乙型肝炎患者的肝

功能受到损伤,不会对患者的外周血 T 淋巴细胞产生影响,另外,对患者的细胞因子水平进行检测,可反映患者的免疫功能、肝功能损伤情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月本院收治的 HBV 感染患者 470 例,按照血清 HBV-DNA 水平将其分为 4 组,分别为阴性组(无反应性)、高水平组($>10^7$ IU)、中水平组($>10^5 \sim 10^7$ IU)、低水平组($10^3 \sim 10^5$ IU)。纳入标准:(1)均符合 HBV 感染相关标准;(2)无其他严重疾病;(3)均知晓、同意此次研究。排除标准:(1)临床各项资料不完整的患者;(2)不同意本次研究的患者。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 HBV-DNA 检测 所有患者均在入院后的第 2 天清晨采集空腹外周静脉血 5 mL,离心分取血清,然后应用实时荧光定量检测仪(4 通道,SLAN-96P,PCR 仪)对 HBV-DNA 进行检测,此操作严格按照说明书进行,试剂盒由中山大学达安基因公司生产^[3]。

1.2.2 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平检测 应用酶偶联法对 GGT、AST、ALT 进行检测,使用全自动生化分析仪与配套的试剂盒进行检测,仪器与试剂盒均由美国贝克曼公司提供^[4]。

1.2.3 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平检测 应用流式细胞仪对 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平进行检测,流式细胞仪与相关抗体由美国 BD 公司提供^[5]。

1.2.4 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)水平检测 应用酶联免疫吸附法对 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平进行检测,此操作严格按照说明书进行,试剂盒由美国 RD 公司提供^[6]。

1.3 观察指标 (1)比较各组患者 GGT、AST、ALT 水平。(2)比较各组患者 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平。(3)比较各组患者 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平。(4)分析肝功能与细胞因子相关性。

1.4 统计学处理 数据应用 SPSS18.0 进行分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;相关变量单因素相关分析采用 Pearson 相关分析或偏相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较 阴性组 98 例,其中男 59 例、女 39 例,年龄 18~68 岁、平均(60.5 \pm 2.2)岁;高水平组 120 例,其中男 73 例、女 47 例,年龄 17~69 岁、平均(61.1 \pm 2.0)岁;中水平组 118 例,其中男 67 例、女 51 例,年龄 17~68 岁、平均(61.4 \pm 1.8)岁;低水平组 134 例,其中男 80 例、女 54 例,年龄 18~70 岁、平均(61.2 \pm 1.9)岁;各组一般资料比较差异无统

计学意义($P > 0.05$),有可比性。

2.2 各组患者 GGT、AST、ALT 水平对比 高水平组患者的 GGT、AST、ALT 水平高于阴性组、中水平组、低水平组($P < 0.05$),且阴性组患者的 GGT、AST、ALT 水平最低,见表 1。

表 1 各组患者 GGT、AST、ALT 水平对比($\bar{x} \pm s$, U/L)

项目	n	GGT	AST	ALT
阴性组	98	45.8 \pm 14.4	19.7 \pm 1.6	31.5 \pm 3.3
高水平组	120	224.8 \pm 62.7	196.3 \pm 52.2	231.5 \pm 69.3
中水平组	118	154.2 \pm 41.8	86.8 \pm 21.8	96.6 \pm 31.4
低水平组	134	87.6 \pm 22.5	48.8 \pm 13.4	62.4 \pm 19.2
F		15.244	15.569	17.789
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 各组患者 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平对比 高水平组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平高于阴性组、中水平组、低水平组($P < 0.05$),且阴性组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平最低,见表 2。

表 2 各组患者 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平对比($\bar{x} \pm s$, ng/L)

项目	n	TNF- α	IL-6	IL-2
阴性组	98	11.3 \pm 0.3	10.6 \pm 2.8	8.6 \pm 1.4
高水平组	120	30.2 \pm 7.0	28.8 \pm 5.1	19.4 \pm 3.1
中水平组	118	22.2 \pm 6.3	21.6 \pm 4.2	14.7 \pm 2.5
低水平组	134	17.6 \pm 5.4	15.5 \pm 3.7	11.3 \pm 2.0
F		13.965	14.637	12.354
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 各组患者 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平对比 各组患者 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 各组患者 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平对比($\bar{x} \pm s$, %)

项目	n	CD8 ⁺ T 淋巴细胞	CD4 ⁺ T 淋巴细胞
阴性组	98	29.7 \pm 5.2	38.8 \pm 7.5
高水平组	120	27.8 \pm 5.0	34.5 \pm 5.5
中水平组	118	27.4 \pm 4.5	35.2 \pm 6.3
低水平组	134	28.5 \pm 5.2	36.8 \pm 6.9
F		1.496	1.673
P		>0.05	>0.05

表 4 肝功能与细胞因子相关性分析

指标	TNF- α		IL-6		IL-2	
	r	P	r	P	r	P
GGT	0.745	0.183	0.776	0.025	0.746	0.068
AST	0.854	0.031	0.844	0.042	0.808	0.034
ALT	0.813	0.064	0.866	0.081	0.769	0.068

2.5 肝功能与细胞因子相关性分析 AST 水平与 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平呈显著相关性 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

国内外相关研究发现, HBV 水平不同的患者采用相同的治疗方法均可以改善预后, 降低致死率^[7]。

当患者的肝细胞发生损害后, 细胞内的酶就会流入到血液中, 导致血清中的酶水平明显升高, 因此, 通过对患者血清内的酶水平进行检测可以对肝功能损伤程度进行判断。GGT、AST、ALT 是肝功能检测中常用的指标, 通过实时荧光定量法对患者的 GGT、AST、ALT 水平进行检测, 可以发现患者的 HBV 水平越高, GGT、AST、ALT 水平越高^[8]。本研究显示, 高水平组患者的 GGT、AST、ALT 水平高于阴性组、中水平组、低水平组 ($P < 0.05$), 且阴性组患者的 GGT、AST、ALT 水平最低。这就说明, 对 HBV 感染患者进行 GGT、AST、ALT 水平检测, 可以对肝功能进行有效的判断, 且随着病毒载量的增加患者的 GGT、AST、ALT 水平越高。

当机体感染 HBV 后, 疾病的发生、发展、转归均与病毒载量有一定的联系, 同时还会受到机体免疫功能的影响, 其中以 T 淋巴细胞为主发生免疫应答反应^[9]。机体正常情况下, CD4⁺ T 淋巴细胞与 CD8⁺ T 淋巴细胞比例是保持稳定、平衡的, 这有助于使机体免疫功能保持稳定, 而发生病毒感染后就会导致毒性 T 细胞分化、增殖^[10]。本研究显示, 各组患者 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这就说明, T 淋巴细胞水平发生变化与 HBV 复制、转录的关系并不大。T 淋巴细胞水平发生变化不会对患者的机体免疫功能与肝功能造成损伤。

随着临床上对细胞因子的研究越来越深入, 发现它们在机体免疫应答期间发挥着非常重要的作用。TNF- α 主要由单核-巨噬细胞分泌而来, 它与机体炎症反应存在紧密的联系, 它的生物活性较多, 可以对肝星状细胞进行刺激、使其增殖, 促进胶原合成, 诱导其他因子释放炎症因子等^[11]。另外, TNF- α 可以诱导 IL-6 大量释放, 对中性粒细胞进行刺激, 使其发生分化与聚集, 导致肝纤维化、肾小管坏死、血小板活化、凝血功能障碍的发生。IL-6 主要由单核-巨噬细胞、淋巴细胞、纤维细胞、淋巴细胞分泌而来, 属于前炎症因子, 当机体发生感染后, 会有抗体产生。另外, IL-6 可以促使 IL-2 受体进行表达, 增强 IL-2 的作用。IL-2 由活化的 T 细胞分泌而来, 它的作用为诱导细胞毒作用, 刺激 T 细胞分化、生长、增殖^[12]。研究显示, 高水平组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平高于阴性组、中水平组、低水平组 ($P < 0.05$), 且阴性组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平最低, 这就说明, 对 HBV 感染

患者进行 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平检测, 发现随着病毒载量的增加患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平越高, 且各因子水平会对肝损伤状况产生影响。

综上所述, HBV 感染会导致乙型肝炎患者的肝功能受到损伤, 但是对患者的外周血 T 淋巴细胞不会产生明显的影响, 同时, 通过对患者的 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平进行检测, 可以反映患者的免疫功能与肝功能损伤程度。

参考文献

- [1] 鲁晓娟, 寇应琳, 陈妍, 等. HBV 感染患者病毒载量对外周血 T 淋巴细胞、细胞因子及肝功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 77(1): 63-66.
- [2] 梁超, 段卫星, 李卫强. INF α -2b 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者病毒载量、外周血中 Th1/Th2 型细胞因子与肝功能的改善效果[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21): 96-99.
- [3] 黄燕, 罗二平, 黄小平, 等. 人感染 H7N9 禽流感患者外周血 T 淋巴细胞亚群和细胞因子的变化及其临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(2): 79-82.
- [4] 王新伟, 杨道坤, 梁海军. 白细胞介素-35 对慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞的影响及其临床意义[J]. 免疫学杂志, 2017, 56(10): 885-890.
- [5] LI M H, ZHANG D, ZHANG L, et al. Ratios of T-helper 2 cells to T-helper 1 cells and cytokine levels in patients with hepatitis B[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(15): 1810-1815.
- [6] 冯卫国, 王猛. 龙胆泻肝胶囊联合氩氛激光治疗带状疱疹临床疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群、PGE2 和细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2763-2766.
- [7] 刘光伟, 赵文霞, 李明明, 等. 健脾清化方药物血清对慢加急性肝衰竭患者体外 T 淋巴细胞及其细胞因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 82-84.
- [8] 华忠, 顾锡炳, 戴亚萍, 等. 慢性丙型肝炎患者病毒载量与滤泡辅助性 T 淋巴细胞表面 CD226 表达的关系[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(11): 675-679.
- [9] 阮晟鸣. HBV 感染高病毒载量孕妇孕期及产后肝炎活动情况[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(6): 458-461.
- [10] 廖金瑶, 肖艺, 黄晶, 等. 替比夫定与恩替卡韦对乙型肝炎病毒感染患者的治疗疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 55(7): 983-986.
- [11] 闫志强, 郑华, 付文贵, 等. 女黄颗粒对免疫抑制小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群及脾脏细胞因子 mRNA 表达的影响[J]. 南方农业学报, 2018, 49(10): 176-182.
- [12] KAH J, KOH S, VOLZ T, et al. Lymphocytes transiently expressing virus-specific T cell receptors reduce hepatitis B virus infection[J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 3177-3188.