

# 阿片类物质依赖者戒断期间机体免疫功能的变化以及济泰片干预的影响

李潇潇 范华莹 孙莉 梁军成 邓艳萍

100191 北京大学第三医院药剂科(李潇潇); 100044 北京大学人民医院科研处(范华莹); 100191 北京大学中国药物依赖性研究所(孙莉、梁军成、邓艳萍)

通信作者: 邓艳萍, Email: deng311@pku.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.024

**【摘要】** 目的 探讨阿片类物质依赖者戒断期间免疫功能的变化和济泰片的影响。方法 采用随机、双盲、安慰剂平行对照试验,受试者分别给予济泰片、济泰片联合丁丙诺啡、安慰剂治疗,戒断前、戒断后第14天检测血清中免疫球蛋白(IgM、IgA、IgG)、T细胞亚群( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 比例)以及细胞因子(IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IFN- $\gamma$ /IL-4比例)水平。结果 戒断前,阿片类物质依赖者IgM水平为( $1.67 \pm 0.87$ ) g/L, IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4占 $CD_3^+CD_8^-$ 细胞比例分别为( $14.44 \pm 13.50$ )%、( $20.23 \pm 15.10$ )%、( $1.97 \pm 1.59$ )%,高于健康对照,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $CD_3^+$ T细胞水平为( $47.01 \pm 13.62$ )%,低于健康对照,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余免疫学指标与健康对照相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。安慰剂戒断第14天,IL-4水平降至正常水平,IFN- $\gamma$ /IL-4比例升高3.43倍( $P < 0.05$ ),IgA、IgG、 $CD_4^+$ T细胞水平及 $CD_4^+/CD_8^+$ 比例在正常范围内波动;其余免疫学指标与戒断前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与安慰剂相比,济泰片可减小戒断期间IgG、IgM水平的波动,并使戒断第14天时IgM水平恢复正常;济泰片联合丁丙诺啡可使IL-4水平异常升高0.54倍,IFN- $\gamma$ /IL-4比例降低至正常( $P > 0.05$ )。药物干预不影响戒断期间其余免疫指标的变化。结论 戒断时免疫功能有一定程度的损害,济泰片治疗有助于损伤的修复。

**【关键词】** 阿片类依赖; 免疫球蛋白; T细胞亚群; 济泰片

**基金项目:** 国家科技支撑计划(2008BAI49B01)

## Changes and the impact on immune function of opioid-dependent subjects by Jitai tablets during the withdrawal stage

Li Xiaoxiao, Fan Huaying, Sun Li, Liang Juncheng, Deng Yanping  
Pharmacy Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Li XX); Department of Science and Research, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Fan HY); National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing 100191, China (Sun L, Liang JC, Deng YP)  
Corresponding author: Deng Yanping, Email: deng311@pku.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To detect the changes in the immune function of opioid-dependent subjects during the withdrawal stage through the administration of Jitai tablet. **Methods** Subjects were treated as Jitai tablet alone, Jitai tablet plus buprenorphine and placebo, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Before and after the 14<sup>th</sup> day of withdrawal, levels of immunoglobulin (IgM, IgA, IgG), T cell subsets ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_4^+/CD_8^+$ ) and cytokines (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4, IFN- $\gamma$ /IL-4) were detected. **Results** Compared with healthy people, immunity function before withdrawal among the opioid abusers showed higher levels of IgM, IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and lower level of  $CD_3^+$  T, as ( $1.67 \pm 0.87$ ) g/L, ( $14.44 \pm 13.50$ )%, ( $20.23 \pm 15.10$ )%, ( $1.97 \pm 1.59$ )%, ( $47.01 \pm 13.62$ )%, respectively, with difference statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no big difference of other immunity indicators between the two groups ( $P > 0.05$ ). At the 14<sup>th</sup> day of withdrawal in placebo group, levels of IL-4 returned to normal while IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio increased by 3.43 times ( $P < 0.05$ ). Levels of IgA, IgG,  $CD_4^+$  and  $CD_4^+/CD_8^+$  ratio fluctuated within normal range. There were no significant changes in other immunity indicators ( $P > 0.05$ ). Compared with placebo group, fluctuation of IgG and IgM decreased in Jitai group during withdrawal period, together with a normal level of IgM at the 14<sup>th</sup> day. Level of IL-4 abnormally rose up by 0.54 times in Jitai tablet plus buprenorphine group, while IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio been switched back at the 14<sup>th</sup> day of withdrawal. Other immune indicators were not affected by medical interventions. **Conclusion** We noticed that certain

impairment of the immune function might be restored by Jitai tablet during the withdrawal period.

**【Key words】** Opioid dependence; Immunoglobulin; T cell subsets; Jitai tablets

**Fund program:** National Science and Technology Support Project of China (2008BAI49B01)

长期滥用阿片类药物损害多种器官和系统,其中以对免疫功能的损伤最为常见。临床观察发现阿片类药物依赖者各种感染性疾病的发生率、肿瘤的发生和转移率明显高于普通人群<sup>[1]</sup>,提示该群体的免疫功能受损。然而美沙酮等阿片类受体激动剂类戒毒药物对机体免疫功能的损伤并无修复作用,长期使用还可能加重免疫抑制<sup>[2]</sup>。戒毒中药具有低毒安全、无成瘾性、作用全面等特点,与西药相比,更能整体调节与成瘾相关的神经-内分泌-免疫网络,促进机体免疫功能的恢复。济泰片中的人参、当归、黄芪、红花、附子等成分均具有一定的免疫促进作用<sup>[3-6]</sup>。此外,动物实验证实济泰片能显著增强吗啡损伤小鼠单核-巨噬细胞的吞噬功能,增加血清血清素的生成,显著抑制免疫器官的萎缩<sup>[7]</sup>。本研究通过观察阿片类药物依赖者脱毒前后血清中免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、T细胞亚群(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)以及细胞因子(IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ )水平的变化,探讨戒断期间阿片类药物依赖者免疫功能的变化及济泰片干预的影响。

## 对象与方法

1. 研究对象:选择上海市公安局强制戒毒所收治的阿片类药物依赖者,符合DSM-IV阿片类药物依赖和阿片类药物戒断诊断标准,尿液吗啡定性检测阳性,末次使用毒品时间距入院为8~36 h,符合中医毒瘀互阻、脾肾不足、寒热错杂证辨证诊断标准,无重要器质性病变。本研究经北京大学医学部伦理委员会审核批准,受试者入组前均签署知情同意书。

2. 治疗方法:采用随机数字表(信封法随机分组,分配隐藏)将受试者随机分为3组,予双盲、双模拟、安慰剂平行对照试验。试验药:济泰片,每粒0.4 g,批号:0904010,由上海中药制药技术有限公司提供;联合用药:丁丙诺啡含片,每片0.5 mg,批号:090201,来源于天津药物研究院药业有限公司。模拟片与药片的外观、包装及厂家一致。治疗方案见表1。选取同一地区年龄、性别相似的健康受试者30例作为正常对照组。

### 3. 生物样本的检测:

(1) 血样采集:于戒断前和戒断后第14天采集阿片类药物依赖者血样,检测血清中免疫球蛋白

表1 阿片类药物依赖者急性脱毒期间戒断方案

组别	济泰片	丁丙诺啡	济泰片模拟片	丁丙诺啡模拟片
安慰剂(自然戒断)组	-	-	方案1	方案2
济泰片治疗组	方案1	-	-	方案2
济泰片联合丁丙诺啡治疗组	方案1	方案2	-	-

注:方案1:第1~5天,1.6 g/次,一天3次,口服;方案2:第1天,0.5~1.0 mg/次,一天3次;第2天,1 mg/次,一天3次;第3天,0.5 mg/次,一天3次;第4天,0.5 mg/次,一天2次;第5天,0.5 mg/次,每晚1次;舌下含化

(IgA、IgG、IgM)、T细胞亚群(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)以及细胞因子(IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ )水平。同时采集正常对照组血样。

(2) 免疫指标检测:采集外周静脉血3 ml,1 000×g 5 min,吸取上清液,免疫比浊法测IgG、IgA、IgM,具体操作步骤按试剂盒的说明进行。采用流式细胞术法检测外周血T细胞亚群和细胞内细胞因子的水平<sup>[8-9]</sup>。

4. 统计学分析:统计学分析用SAS 9.13软件完成。符合正态分布和方差齐性的计量资料,组内比较采用配对 $t$ 检验,两组间比较采用 $t$ 检验,三组间比较采用方差分析或协方差分析;不符合正态分布和方差齐性的计量资料,组内和组间比较则采用非参数检验(秩和检验)。相关性分析采用直线相关或秩相关。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 1. 免疫球蛋白和T细胞亚群检测:

(1) 受试者一般情况:共入组阿片类药物依赖者112例,脱落3例,因入组时间>36 h、检测指标有缺失等原因剔除8例,确定纳入病例101例。正常对照组30例,其中男性21例,女性9例,年龄(42.47±7.00)岁。101例受试者的人口学资料与阿片类药物滥用情况见表2,组间比较差异无统计学意义;各组分别与正常对照组进行比较,性别和年龄差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

(2) 戒断期间免疫球蛋白水平变化及药物干预影响:戒断前,101例阿片类药物依赖者的IgM水平为(1.67±0.87) g/L,高于正常对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=7.28, P=0.007 0$ );IgA、IgG水平在两组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。与戒断前相比,戒断后第14天安慰剂组受试者的IgA、IgG水平降低(IgA:  $S=142, P=0.008 9$ ; IgG:  $t=7.20$ ,

表2 阿片类药物依赖者人口学特征与阿片类药物滥用情况( $\bar{x} \pm s$ )

项目	Placebo (n=33)	JT(n=33)	JT+BUP(n=35)	P值	$\chi^2/F$ 值
性别(男/女)	24/9	27/6	32/3	0.13 <sup>a</sup>	4.06
年龄(岁)	35.45±7.78 (27~52)	38.30±9.65(25~53)	38.34±9.06 (23~59)	0.33 <sup>b</sup>	2.23
烫吸/注射	11/22	16/17	13/22	0.42 <sup>a</sup>	1.72
使用毒品时间(m)	85.42±54.27(1.00~216.00)	97.88±52.21(12.00~221.00)	95.57±50.99(15.00~219.00)	0.59 <sup>c</sup>	0.53
近1周平均日用量(g)	1.04±0.66(0.10~3.00)	0.94±0.47(0.10~2.00)	0.96±0.59(0.20~2.50)	0.89 <sup>b</sup>	0.22

注: Placebo为安慰剂组; JT为济泰片组; JT+BUP为济泰片联合丁丙诺啡治疗组; <sup>a</sup> $\chi^2$ 检验; <sup>b</sup>非参数检验; <sup>c</sup>方差分析

表3 阿片类药物依赖者戒断前后的IgA、IgG及IgM水平(g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

免疫球蛋白	正常对照组 (n=30)	戒断前			戒断后第14天		
		Placebo (n=33)	JT (n=33)	JT+BUP (n=35)	Placebo (n=33)	JT (n=33)	JT+BUP (n=35)
IgA	2.08±0.68	2.37±0.86	2.43±1.23	2.65±0.96	2.19±0.83	2.31±1.05	2.37±0.82
IgG	13.45±2.77	14.52±3.74	14.07±4.11	13.73±3.82	12.10±2.86	12.58±3.67	12.11±2.92
IgM	1.19±0.58	1.81±0.73	1.58±0.93	1.63±0.93	1.77±0.75	1.33±0.55	1.54±0.89

注: Placebo为安慰剂治疗组; JT为济泰片治疗组; JT+BUP为济泰片联合丁丙诺啡治疗组

$P < 0.0001$ ), 与正常对照组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); IgM水平的波动较小 ( $P > 0.05$ ), 戒断第14天时仍高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $t = -3.40, P = 0.0012$ )。

与安慰剂相比, 济泰片可使戒断期间IgG水平的降幅减小, 差异有统计学意义 ( $F = 4.67, P = 0.0331$ ); IgM水平的降幅增加, 差异有统计学意义 ( $F = 5.05, 0.0269$ ); 戒断第14天时IgM恢复至正常水平 ( $P > 0.05$ )。济泰片联合丁丙诺啡则无类似优势(与安慰剂组相比, 戒断前后IgG、IgM水平变化的差异均无统计学意义,  $P > 0.05$ )。与安慰剂相比, 药物干预(济泰片或济泰片联合丁丙诺啡)不影响戒断期间IgA的变化(均  $P > 0.05$ )。

(3)戒断期间外周血T细胞亚群变化及药物干预影响: 戒断前, 101例阿片类药物依赖者CD<sub>3</sub><sup>+</sup>T细胞水平为(47.01±13.62)%, 低于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.89, P < 0.0001$ ); 阿片类药物依赖者的CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T细胞水平及CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例, 与正常对照组比较的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 见表4。安慰剂组CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T细胞水平在戒断前后的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 与戒断前相比, 戒断后第14天CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞水平与CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/

CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例降低(CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞百分数:  $t = 4.91, P < 0.0001$ ; CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例:  $S = -147, P = 0.0065$ ), 但与正常对照组相比, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

与安慰剂相比, 济泰片或济泰片联合丁丙诺啡干预在戒断前后T细胞亚群的变化方面, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

2. 细胞内细胞因子检测:

(1)受试者一般情况: 正常对照组20例, 男女性别比为13/7, 年龄(43.25±5.80)岁。在101例阿片类药物依赖受试者中有65人同时采集血样进行细胞因子检测, 其中安慰剂组22例, 济泰片组21例, 济泰片联合丁丙诺啡组22例, 一般情况组间比较的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组分别与正常对照组比较, 性别、年龄的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

(2)戒断期间细胞因子水平的变化及药物治疗的影响: 戒断前, 65例阿片类药物依赖受试者IL-2、IFN- $\gamma$ 及IL-4占CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>-</sup>细胞比例分别为(14.44±13.50)%、(20.23±15.10)%、(1.97±1.59)%, 高于正常对照组, 差异有统计学意义(IL-2:  $\chi^2 = 10.72, P = 0.0011$ ; IFN- $\gamma$ :  $\chi^2 = 12.55, P = 0.0004$ ; IL-4:  $\chi^2 =$

表4 阿片类药物依赖者戒断前后T细胞水平(%)与CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例( $\bar{x} \pm s$ )

T淋巴细胞	正常对照组 (n=30)	戒断前			戒断后第14天		
		Placebo (n=33)	JT (n=33)	JT+BUP (n=35)	Placebo (n=33)	JT (n=33)	JT+BUP (n=35)
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>	61.34±9.37	45.51±15.69	48.65±10.66	46.87±14.23	49.45±12.55	45.48±13.76	46.79±15.76
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	50.35±11.24	46.98±8.13	52.37±7.73	48.53±10.47	49.35±9.35	52.55±8.52	49.96±10.49
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	39.15±9.81	40.42±7.34	39.73±7.73	39.58±7.48	39.49±7.33	39.37±8.22	39.90±8.32
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	1.43±0.66	1.23±0.41	1.40±0.47	1.31±0.49	1.33±0.49	1.43±0.51	1.36±0.57

注: Placebo为安慰剂治疗组; JT为济泰片治疗组; JT+BUP为济泰片联合丁丙诺啡治疗组



15.46,  $P < 0.0001$ ); IFN- $\gamma$ /IL-4 比例为 15.83  $\pm$  20.70, 与正常对照组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与戒断前相比,戒断后第 14 天安慰剂(自然戒断)组仅 IL-4 水平恢复至正常水平[戒断前:( $2.36 \pm 1.93$ )%,戒断后:( $0.86 \pm 0.64$ )%],戒断前后差异有统计学意义( $t = 3.82, P = 0.0010$ ),戒断后与正常对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); IFN- $\gamma$ /IL-4 比例与戒断前相比升高约 3.43 倍 ( $S = -115.50, P < 0.0001$ ),高于正常对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.08, P = 0.0045$ )。

济泰片组 IL-4 占 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比例自戒断前的 ( $2.20 \pm 1.49$ )% 下降至戒断后的 ( $1.88 \pm 1.63$ )%, 戒断前后相比差异有统计学意义 ( $t = 3.82, P = 0.0010$ ), 并且降幅小于安慰剂组, 两组间的差异有统计学意义 ( $F = 4.50, P = 0.0382$ ), 戒断后 IL-4 水平高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.13, P = 0.0235$ )。戒断后 IFN- $\gamma$ /IL-4 比例与戒断前相比升高 1.63 倍, 戒断前后的差异有统计学意义 ( $S = -115.50, P < 0.0001$ ); 但是升幅小于安慰剂组, 两组间的差异有统计学意义 ( $F = 6.57, P = 0.0131$ )。济泰片联合丁丙诺啡则使戒断期间 IL-4 占 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比例自 ( $1.37 \pm 1.13$ )% 升高至 ( $2.11 \pm 2.06$ )%, 涨幅约为 0.54 倍, IFN- $\gamma$ /IL-4 比例略有降低, 但戒断后水平与正常对照组之间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 该变化有别于安慰剂组 (IL-4:  $F = 8.03, P = 0.0063$ ; IFN- $\gamma$ /IL-4 比例:  $F = 11.00, P = 0.0016$ )。戒断前后 IL-2、IFN- $\gamma$  变化趋势方面, 药物干预组(济泰片或济泰片联合丁丙诺啡)与安慰剂组之间的差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

3. 相关性分析: 戒断前, 阿片类物质依赖者 IgM 水平与性别、年龄均存在相关性(性别:  $r = 0.21, P = 0.04$ ; 年龄:  $r = -0.32, P = 0.001$ ), CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞水平、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比例与年龄存在相关性(CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞水平:  $r = 0.28, P = 0.006$ ; CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比例:  $r = 0.20, P = 0.04$ ); 免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)与 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞的水平与吸毒方式存在相关性(IgA:  $r = 0.20, P < 0.05$ ; IgG:  $r = 0.21, P = 0.04$ ; IgM:  $r = 0.31, P = 0.002$ ; CD<sub>4</sub>:  $r = -0.23, P = 0.02$ ), CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 细胞水平与毒品近一周平均日用量呈负相关( $r = -0.25, P = 0.01$ )。

## 讨 论

阿片依赖人群存在严重的体液免疫功能降低或缺陷。早在 1992 年, Rouveix 等<sup>[10]</sup>就发现阿片类物质可使机体 B 细胞活性降低。海洛因依赖者血清

IgG、IgM 水平的增高可能导致免疫损害<sup>[11]</sup>。本研究结果显示阿片类物质依赖者 IgM 水平高于正常对照组, 而 IgA、IgG 水平与正常对照组相比差异无统计学意义。造成这种现象的原因比较复杂, 可能与滥用物质本身、合并的病毒感染、慢性肝病或撤药所引起的应激反应等因素有关。目前关于海洛因依赖者的抗体水平研究报道的结论不一, 这可能与观察对象的吸毒方式有关<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, IgA、IgG、IgM 与吸毒方式存在相关性, 提示不同的吸毒方式可能影响免疫球蛋白水平。

以 T 细胞为代表的细胞免疫体系对免疫应答的启动、淋巴细胞的活化起重要作用, 是反映阿片类物质对机体免疫系统影响的重要指标。既往研究报道阿片类物质依赖者外周血 T 细胞数量减少、增殖能力降低<sup>[13]</sup>。本研究发现戒断期间阿片类物质依赖者 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>T 细胞水平低于正常对照组, 且直至第 14 天仍未恢复, 证实了阿片类物质对免疫功能的抑制作用<sup>[14]</sup>。吸毒方式对 T 细胞亚群的水平也有一定的影响, 静脉注射者 T 细胞数量和亚群比例较低<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞与吸毒方式存在一定的相关性, 与既往报道相符。

根据 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞分泌的细胞因子谱不同, 可将其分为 Th1 和 Th2 细胞。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ , 参与细胞免疫; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 等, 辅助体液免疫应答, Th1/Th2 的平衡在免疫反应中起重要作用。阿片类物质依赖者存在 Th1/Th2 功能紊乱, 主要表现为 Th1 细胞功能降低, Th2 细胞功能亢进<sup>[16-17]</sup>, 并且阿片类物质对 Th1 细胞的抑制程度与使用毒品剂量呈正相关<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示, 阿片类物质依赖者的 IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$  水平均高于正常对照组, 戒断期间 IL-2、IFN- $\gamma$  水平升高, IL-4 水平显著下降, 导致 IFN- $\gamma$ /IL-4 比例明显升高, 提示 Th1 细胞介导的细胞免疫功能亢进, Th2 细胞介导的体液免疫功能受抑, 从而加重 Th1/Th2 平衡的偏移, 可能与急性戒断所致的应激反应有关。

阿片类物质可损伤机体免疫功能, 即使戒断期间给予药物治疗, 这种损害在戒断后相当长的时间内仍难以恢复<sup>[20]</sup>。本研究结果显示, 戒断后第 14 天阿片类物质依赖者各项免疫功能指标仍未完全恢复。

既往动物研究已从有效成分、组方角度, 证实济泰片对免疫功能恢复的作用<sup>[3-7]</sup>, 临床研究亦证实济泰片较安慰剂组可促进纹状体中多巴胺转运体水平

的有效恢复<sup>[21]</sup>,血清皮质醇激素更快恢复至正常水平<sup>[22]</sup>,从而进行成瘾相关的神经-内分泌-免疫网络调节,整体上促进机体恢复免疫功能。且与美沙酮相比,一年内预防复吸作用相似<sup>[23]</sup>。本研究证实,戒断期间给予济泰片可使异常升高的IgM更快地恢复至正常对照水平,并改善IL-4的明显下降和IFN- $\gamma$ /IL-4比例的明显升高,从而降低Th1/Th2比值偏移。

中药戒毒历史悠久,其与西药联合用于戒毒治疗已被证实可更好地控制症状、降低复吸率、减少西药使用剂量等<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,济泰片联合丁丙诺啡治疗可提高IL-2、IFN- $\gamma$ 和IL-4水平,降低Th1/Th2比值,同样有利于Th1/Th2平衡的恢复,且各指标的改善程度较济泰片单药治疗更大。该免疫学变化或可从一定程度上解释中西医结合治疗的优势。

综上所述,阿片类药物依赖者急性戒断后,体液免疫功能和细胞免疫功能均有一定程度的损害,且戒断第14天各项异常指标仍未恢复正常。戒毒期间给予济泰片或济泰片与丁丙诺啡联合治疗,对个别免疫指标有一定的修复作用,值得进一步深入研究。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Friedman H, Eisenstein TK. Neurological basis of drug dependence and its effects on the immune system [J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 147 (1/2): 106-108. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.10.022.
- [2] Chan YY, Yang SN, Lin JC, et al. Inflammatory response in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 226 (1): 230-234. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.053.
- [3] Zheng X, Liang Y, Kang A, et al. Peripheral immunomodulation with ginsenoside Rg1 ameliorates neuroinflammation-induced behavioral deficits in rats [J]. *Neuroscience*, 2014, 256: 210-222. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.023.
- [4] Huang LF, Yao YM, Li JF, et al. The effect of Astragaloside IV on immune function of regulatory T cell mediated by high mobility group box 1 protein in vitro [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83 (8): 1514-1522. DOI: 10.1016/j.fitote.2012.08.019.
- [5] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, et al. Astragalus polysaccharides regulate T cell-mediated immunity via CD11c (high) CD45RB (low) DCs in vitro [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136 (3): 457-464. DOI: 10.1016/j.jep.2010.06.041.
- [6] Yang TH, Jia M, Zhou SY, et al. Antivirus and immune enhancement activities of sulfated polysaccharide from *Angelica sinensis* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 50 (3): 768-772. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2011.11.027.
- [7] 王宇华,陶奕敏,陈洁,等. 济泰片对吗啡损伤小鼠免疫功能的影响[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2011, 20 (1): 22-25. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2011.01.001.  
Wang YH, Tao YM, Chen J, et al. Effects of Jitai tablets on immune function in morphine dependent mice [J]. *Chin J Drug Depend*, 2011, 20 (1): 22-25. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2011.01.001.
- [8] Choi HS, Ha SY, Kim HM, et al. The prognostic effects of tumor infiltrating regulatory T cells and myeloid derived suppressor cells assessed by multicolor flow cytometry in gastric cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (7): 7940-7951. DOI: 10.18632/oncotarget.6958.
- [9] 周茂华,王丁,张建军,等. 四色流式细胞术测定淋巴细胞内细胞因子的方法学探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2003, 18 (4): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2003.04.001.  
Zhou MH, Wang D, Zhang JJ, et al. Determination of intracellular cytokines in human lymphocytes by four-color flow cytometry [J]. *J Mod Lab Med*, 2003, 18 (4): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2003.04.001.
- [10] Rouveix B. Opiates and immune function. Consequences on infectious diseases with special reference to AIDS [J]. *Therapie*, 1992, 47 (6): 503-512.
- [11] Cloak CC, Chang LD, O'Neil SP, et al. Neurometabolite abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected macaques with chronic morphine administration [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2011, 6 (3): 371-380. DOI: 10.1007/s11481-010-9246-3.
- [12] Simonovska N, Zafirova-Ivanovska B, Babulovska A, et al. Influence of duration of heroin dependence on humoral immunologic indicators [J]. *J Addict Med*, 2016, 10 (6): 448-452. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000259.
- [13] Singhal P, Kapasi A, Reddy K, et al. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway//Friedman H, Klein TW, Madden JJ. *Neuroimmune Circuits, Drugs of Abuse, and Infectious Diseases* [M]. US: Springer, 2001: 127-135. DOI: 10.1007/0-306-47611-8\_15.
- [14] 韦丽华,方芳,薛云松,等. 海洛因依赖者几项细胞免疫指标的探讨[J]. *上海免疫学杂志*, 2001, 21 (5): 305-306. DOI: 10.3969/j.issn.1001-2478.2001.05.017.  
Wei LH, Fang F, Xue YS, et al. Study on several cellular immune indexes in heroin addicts [J]. *Shanghai J Immunol*, 2001, 21 (5): 305-306. DOI: 10.3969/j.issn.1001-2478.2001.05.017.
- [15] Olin M, Choi K, Molitor TW. Morphine alters *M. bovis* infected microglia's ability to activate  $\gamma\delta$  T lymphocytes [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2011, 6 (4): 578-584. DOI: 10.1007/s11481-011-9308-1.
- [16] 和虹,杨丽萍,杨国军,等. 海洛因依赖者Th1/Th2类细胞因子的变化[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2005, 11 (3): 131-133. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2005.03.003.  
He H, Yang LP, Yang GJ, et al. The changes of Th1/Th2 type cytokines in heroin addicts [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat*, 2005, 11 (3): 131-133. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2005.03.

003.

[17] Rivera-Amill V, Kumar R, Noel RJ Jr, et al. Short communication: Lack of immune response in rapid progressor morphine-dependent and SIV/SHIV-infected rhesus macaques is correlated with downregulation of TH1 cytokines[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2010, 26 (8) : 919-922. DOI: 10.1089/aid.2010.0012.

[18] Nielsen DA, Hamon S, Yuferov V, et al. Ethnic diversity of DNA methylation in the OPRM1 promoter region in lymphocytes of heroin addicts[J]. Hum Genet, 2010, 27(6) : 639-649. DOI: 10.1007/s00439-010-0807-6.

[19] Börner C, Warnick B, Smida M, et al. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling [J]. J Immunol, 2009, 183 (2) : 882-889. DOI: 10.4049/jimmunol.0802763.

[20] 罗建强, 卢光祥, 闻心培, 等. 海洛因依赖者脱毒前后 IL-1 和 TNF 含量变化的研究[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2004, 10 (6) : 327-329. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2004.06.007.

Luo JQ, Lu GX, Wen XP, et al. A study on the changes of cytokines (IL-1 and TNF) in serum of heroin abusers[J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2004, 10 (6) : 327-329. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2004.06.007.

[21] Liu Y, Han M, Liu XD, et al. Dopamine transporter availability in heroin-dependent subjects and controls: longitudinal changes during abstinence and the effects of Jitai tablets treatment [J]. Psychopharmacology (Berl), 2013, 230 (2) : 235-244. DOI: 10.1007/s00213-013-3148-z.

[22] Fan HY, Sun L, Li XX, et al. Effects of Jitai tablet, a traditional Chinese medicine, on plasma adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in heroin addicts during abstinence [J]. J Altern Complement Med, 2014, 20 (7) : 527-334. DOI: 10.1089/acm.2012.0804.

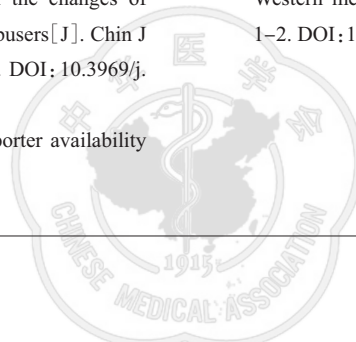
[23] Hao SQ, Zhao M, Zhang RW, et al. The effectiveness comparison of Jitai tablets versus methadone in community-based drug treatment: a 1-year follow-up study [J]. Addict Behav, 2013, 38 (10) : 2596-2600. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.05.013.

[24] 崔跃, 杨晓琳, 崔锴哲, 等. 中西医结合脱毒治疗的分析研究 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9 (15) : 1-2. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.15.001.

Cui Y, Yang XL, Cui HZ, et al. Analysis and research of detoxification treatment by integrated traditional Chinese and Western medicines [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2015, 9 (15) : 1-2. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.15.001.

(收稿日期: 2016-08-10)

(本文编辑: 万玉立)



读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBeAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	HBsAg	乙型肝炎表面抗原
$P_n$	第n百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
$C_t$ 值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
A 值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	COPD	慢性阻塞性肺疾病
HCV	丙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HEV	戊型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织