

慢性乙型肝炎患者血清IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 水平与肝组织病理的相关性

张佳光, 王永华, 黄利青, 石次国 (三峡大学第三临床医学院葛洲坝集团中心医院 感染性疾病科, 湖北 宜昌 443002)

摘要: 目的 探究慢性乙型肝炎患者血清IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ 活性与肝组织病理的相关性。方法 选取2010年1月至2015年12月于葛洲坝中心医院住院的90例慢性乙型肝炎(CHB)患者为研究对象, 测定所有患者血清IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 水平并同步进行肝组织活检, 分析上述各指标与肝组织病理的相关性。结果 90例CHB患者中, 肝组织炎症活动度G1~G4期分别有24例、23例、21例、23例, 不同肝组织炎症活动度患者血清IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 水平的差异有统计学意义(F 值分别为42.6、58.2、52.3、36.2, P 值分别为0.006、0.005、0.007、0.008), 与肝组织炎症活动度呈负相关(r 值分别为-0.596、-0.609、-0.632、-0.621, P 值分别为0.007、0.006、0.005、0.006)。90例CHB患者中肝纤维化分期S₁~S₄分别有25例、25例、20例、20例, 不同肝纤维化分期患者血清IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 水平的差异有统计学意义(F 值分别为53.2、58.7、56.2、35.5, P 值分别为0.006、0.005、0.007、0.008), 与肝纤维化程度均呈负相关(r 值分别为-0.625、-0.608、-0.643、-0.632, P 值分别为0.007、0.006、0.008、0.007)。结论 CHB患者血清IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 水平与肝组织炎症活动度和肝纤维化程度均呈负相关。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 细胞因子; 肝脏活组织检查

Relationship between serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and IFN- γ and hepatic tissue pathology in patients with chronic hepatitis B

ZHANG Jia-guang, WANG Yong-hua, HUANG Li-qing, SHI Ci-guo (Department of Infectious Diseases, Gezhouba Central Hospital, the Third Clinic Medical College of Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and IFN- γ and hepatic tissue pathology in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 90 cases with chronic hepatitis B (CHB) in Gezhouba Central Hospital from January 2010 to December 2015 were selected. All patients were underwent liver biopsy and the serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and IFN- γ were detected. The relationship between the above indexes and hepatic tissue pathology were analyzed. **Results** The number of patients with CHB in G1~G4 stage were 24, 23, 21 and 23, respectively. The serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and IFN- γ in patients with different hepatic inflammatory activity were statistically different ($F = 42.6, 58.2, 52.3, 36.2$; $P = 0.006, 0.005, 0.007, 0.008$), and were negatively related with hepatic inflammatory activity ($r = -0.596, -0.609, -0.632, -0.621$; $P = 0.007, 0.006, 0.005, 0.006$). The number of patients with CHB in S₁~S₄ stage were 25 cases, 25 cases, 20 cases and 20 cases, respectively. The serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and IFN- γ in patients with different liver fibrosis stage were statistically different ($F = 53.2, 58.7, 56.2, 35.5$; $P = 0.006, 0.005, 0.007, 0.008$), and were negatively related with liver fibrosis stage ($r = -0.625, -0.608, -0.643, -0.632$; $P = 0.007, 0.006, 0.008, 0.007$). **Conclusion** The serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and IFN- γ in patients with CHB were negatively related with hepatic inflammatory activity and liver fibrosis stage.

Key words: Hepatitis B, chronic; Cytokine; Liver biopsy

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.02.014

基金项目: 葛洲坝集团项目(2008KJ-21)

通讯作者: 张佳光 Email: zhangjiaguang1119@163.com

细胞因子既是炎症介质, 又是免疫调节因子, 在肝脏炎症和肝纤维化形成和降解过程中发挥重要作用。本文就与肝脏炎症、肝纤维化关系密切及有望应用于临床治疗的细胞因子作一临床研究, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2010年1月至2015年12月于葛洲坝中心医院感染科住院的90例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 均符合2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准^[3]。其中男性71例, 平均年龄(42 ± 14)岁; 女性19例, 平均年龄(41 ± 16)岁。排除合并其他疾病的患者, 所有患者在入组前未使用可能干扰检测结果的治疗措施。

1.2 检测指标及方法 所有患者入院后在未进行任何治疗前进行肝组织活检, 同时一次性采集空腹静脉血5 ml用以检测IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 水平。IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 试剂盒由北京北方生物技术有限公司提供, 用放射免疫分析法测定, 设备采用FJ-2008型自动 γ -放免计数器。所有肝组织经HE染色, 光学显微镜下观察肝纤维化程度。

1.3 统计学方法 所有数据均采用SPSS 13.0统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析和直线相关分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHB患者血清各指标的检测结果及与肝组织炎症活动度的相关性分析 不同肝脏炎症活动度的CHB患者血清IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 的差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表1。直线相关分析显示IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 与肝组织炎症活动度呈负相关(r 值分别为: -0.596、-0.609、-0.632、-0.621; t 值分别为: 8.58、8.06、9.21、8.62; P 值分别为: 0.007、0.006、0.005、0.006)。

2.2 CHB患者血清各指标的检测结果及与肝纤维化程度的相关性分析 不同肝纤维化程度CHB患者血清IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 水平差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表2。直线相关分析显示IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 与肝纤维化程度呈负相关(r 值分别为-0.625、-0.608、-0.643、-0.632; t 值分别为7.81、7.56、7.84、7.89; P 值分别为: 0.007、0.006、0.008、0.007)。

3 讨论

肝脏炎症和肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的病理过程, 国内外许多学者已对其发生发展过程进行了大量研究, 并有详尽阐述^[1,2]。肝脏炎症和肝纤维化是由多因素所致。随着分子生物学的发展, 研究人员开始从分子水平研究生物机能和疾病的病理变化过程, 细胞因子(cytokine)是机体免疫细胞和非免疫细胞合成和分泌的小分子多肽类因子,

表1 不同肝脏炎症活动度 CHB 患者血清 IL-2、IL-4、IL-10 及 IFN- γ 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

肝脏炎症活动度	例数	IL-2 (ng/ml)	IL-4 (ng/ml)	IL-10 (ng/ml)	IFN- γ (10^{-12} mol/L)
G1	24	5.0 ± 1.5	0.87 ± 0.24	0.75 ± 0.21	12.5 ± 3.56
G2	23	3.39 ± 1.24	0.62 ± 0.25	0.56 ± 0.12	10.24 ± 3.12
G3	21	2.83 ± 1.22	0.43 ± 0.21	0.46 ± 0.13	8.64 ± 2.43
G4	23	2.14 ± 1.28	0.35 ± 0.23	0.28 ± 0.15	6.25 ± 1.46
F值	-	42.6	58.2	52.3	36.2
P值	-	0.006	0.005	0.007	0.008

注: “-”为无相关数据

表2 不同肝纤维化程度 CHB 患者血清 IL-2、IL-4、IL-10 及 IFN- γ 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

肝纤维化程度	例数	IL-2 (ng/ml)	IL-4 (ng/ml)	IL-10 (ng/ml)	IFN- γ (10^{-12} mol/L)
S ₁	25	3.26 ± 1.22	0.58 ± 0.24	0.58 ± 0.13	10.32 ± 3.45
S ₂	25	3.18 ± 1.16	0.52 ± 0.27	0.53 ± 0.12	9.82 ± 3.24
S ₃	20	3.04 ± 1.09	0.48 ± 0.22	0.46 ± 0.11	8.9 ± 3.08
S ₄	20	2.80 ± 0.92	0.41 ± 0.19	0.39 ± 0.12	7.8 ± 2.14
F值	-	53.2	58.7	56.2	35.5
P值	-	0.006	0.005	0.007	0.008

注: “-”为无相关数据

既是炎症介质, 又是免疫调节因子, 调节多种细胞生理功能, 同时还参与调节许多病理过程^[4]。目前, 白细胞介素已至少有30多个成员, 其在人体生理和生理中的作用亦有许多阐述^[5]。许多细胞因子在肝脏炎症、肝胶原纤维形成和降解过程中发挥着不同作用^[6]。

白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 是由活化的辅助性T细胞分泌的一种细胞增殖因子, 具有促T细胞增殖和维持T细胞体外长期生长的作用, 是调节免疫功能的主要细胞因子^[7]。IL-4是II型辅助T细胞(Th2细胞)分泌的细胞因子, 其生物学作用包括刺激活化B细胞和T细胞增殖、刺激CD4⁺ T细胞分化成II型辅助T细胞, 同时也在体液免疫和适应性免疫调节中起关键作用。IL-4可诱导B细胞抗体类别转向IgE, 上调第二型主要组织相容性复合体的产生^[8-12]。IL-10又称细胞素合成抑制因子, 主要由Th2细胞产生, 但Th0细胞、Th细胞、CD8⁺ T细胞、活化的B细胞、单核-巨噬细胞、库普弗细胞、肝细胞以及角化细胞等也可产生, IL-10是具有多向性生物学活性的强免疫抑制因子, 能改变机体的免疫应答和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)类抗原的表达, 并介导Th1和Th2两类细胞间的相互调节^[13-17]。IFN- γ 是1965年Wheelock等首先在植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)刺激的白细胞培养上清中发现的具有IFN样抗病毒物质, 1973年Younger和Salvin发现来自淋巴细胞培养上清中存在一种IFN, 但其抗原性不同于以往发现的IFN, 于1980年统一命名为IFN- γ 。IFN- γ 主要由活化的T细胞产生, 是一种很强的抗肝纤维化因子, 可显著抑制所有细胞外间质成分的合成^[18-20]。

本研究结果表明慢性肝病患者血清中IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 活性显著降低, 且与肝脏炎症及肝组织纤维化程度呈负相关, 对IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 的研究有利于进一步了解肝脏炎症及肝纤维化的形成机制, 最终在护肝和抗肝纤维化治疗的思路和方法中产生新的突破。

张佳光, 王永华, 黄利青, 等. 慢性乙型肝炎患者血清IL-2、IL-4、IL-10及IFN- γ 水平与肝组织病理的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(2): 67-69.

参考文献

- [1] 王宝恩. 肝脏病学进展[M]. 上海: 上海科技文献出版社, 1991: 171-187.
- [2] 樊晓明, 俞富军. 肝纤维化研究前沿[M]. 上海: 上海复旦大学出版社, 2015: 2-5.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [4] 李芙蓉, 余祖江. 重症肝炎患者细胞因子动态变化的研究进展[J]. 河南医学研究, 2014, 23(1): 136-138.
- [5] 袁仙丽, 李明才, 李燕, 等. 白细胞介素-38及其相关细胞因子在炎症中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(8): 1232-1237.
- [6] 盛婷, 傅念, 阳学风, 等. 肝纤维化发病机制中细胞和分子机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(12): 2358-2362.
- [7] Johnson BJ, Estrada I, Shen Z. Differential gene expression in response to adjunctive recombinant human interleukin-2 immunotherapy in multidrug resistant tuberculosis patients[J]. Infect Immun, 1998, 66(6): 2426-2433.
- [8] Wen FQ, Liu X, Manda W, et al. TH2 Cytokine-enhanced and TGF-beta-enhanced vascular endothelial growth factor production by cultured human airway smooth muscle cells is attenuated by IFN-gamma and corticosteroids[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(6): 1307-1318.
- [9] 陶迪, 司振阳, 隆红艳, 等. 黄龙止咳口服液对咳嗽变异性哮喘模型大鼠白细胞介素4和 γ 干扰素的影响[J]. 中国医药导报, 2015(2): 8-11.
- [10] 杨光勇, 郭海涛, 何光志. 白细胞介素-4及其受体的研究现状[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014(9): 843-845.
- [11] 邢应如, 陈蓓, 张荣波. 白细胞介素4的研究进展[J]. 医学综述, 2015(19): 3457-3461.
- [12] 李曼, 孙学华, 周振华, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血T细胞 γ 干扰素和白细胞介素4的水平变化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(2): 240-244.
- [13] 朱平, 杜小萍, 鞠吉雨. IL-10与疾病关系的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2014, 35(1): 14-17.
- [14] 姚坤. IL-10的研究进展[J]. 国外医学: 免疫学分册, 1996(1): 15-19.
- [15] 周琳, 周光炎, 路丽明. IL-10的双向免疫调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 28(10): 1100-1102.
- [16] 王佳丽, 刘丽华. IL-10对肿瘤免疫双向调节的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 130-134.
- [17] Willems F, Marchant A, Delville JP, et al. Interleukin-10 inhibits B7 intercellular and adhesion molecule-1 expression on human monocytes[J]. Eur J Immunol, 1994, 24(4): 1007-1009.
- [18] 高晓方. 干扰素 γ 对大鼠肺纤维化的治疗作用及机制的初步研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2004.
- [19] 刘娟, 曹雪涛. 2014年国内外免疫学研究重要进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(1): 1-8.
- [20] 赵磊, 刘殿武, 王俊英, 等. 乙型病毒性肝炎患者血清IFN- γ 、IL-10、TGF- β 1检测的临床意义[J]. 河北医药, 2012, 34(15): 2245-2247.

收稿日期: 2016-08-22