

• 论 著 •

HBV 感染者 IL-4 水平变化及与临床的相关性*

李彩东, 杨勇卫[△], 陈锡莲, 田鹏飞, 段正军, 刘学梅

(甘肃省兰州市第二人民医院肝病研究所 730046)

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染者外周血白细胞介素 4(IL-4)水平变化及与临床的相关性。方法 收集 60 例 HBV 携带者(ASC 组)、60 例慢性乙型肝炎患者(CHB 组)、60 例乙型肝炎肝硬化患者(LC 组)、60 例原发性肝癌患者(HCC 组)和 50 例健康对照组(健康对照组)空腹血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测血清 IL-4 水平;采用荧光定量聚合酶链反应(PCR 法)检测血清 HBV DNA 载量;应用全自动生化分析仪检测血清肝功能水平。结果 与健康对照组[(1.64±0.17)ng/mL]比较,HBV 感染者 CHB 组、LC 组和 HCC 组外周血 IL-4 水平均显著升高[(4.18±0.48)、(4.71±0.42)、(3.62±0.31)ng/mL, $P < 0.05$],其中 LC 组最高,ASC 组最低;与 ASC 组相比,CHB 组、LC 组和 HCC 组外周血 IL-4 水平均显著升高($P < 0.05$);与 HCC 组相比,LC 组外周血 IL-4 水平均显著升高($P < 0.05$);LC 组患者 IL-4 水平与总胆红素(TBIL)水平呈正相关($r = 0.529$, $P < 0.01$);HCC 组患者 IL-4 水平与丙氨酸氨基转移酶(ALT)和 TBIL 水平均呈正相关($r = 0.263, 0.323$, $P < 0.05$)。结论 IL-4 在 HBV 发生、发展过程中可能起重要作用,检测其外周血水平可作为评估慢性乙型肝炎病情严重程度的重要指标。

关键词:病毒性乙型肝炎; 白介素-4; HBV DNA; 临床相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)02-0177-03

Changes and clinical correlation of serum IL-4 level for patients with chronic hepatitis B*

LI Caidong, YANG Yongwei[△], CHEN Xilian, TIAN Pengfei, DUAN Zhengjun, LIU Xuemei

(Liver Diseases Research Institute, Lanzhou Municipal Second People's Hospital, Lanzhou 730046, Gansu, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical correlation of IL-4 in patients with HBV infection. **Methods** Sixty cases with chronic asymptomatic HBV carriers, 60 cases with chronic hepatitis B, 60 cases with liver cirrhosis, 60 cases with hepatocellular carcinoma and 50 healthy controls were collected for serum. ELISA was used for detection of cytokine IL-4 levels; The amount of HBV DNA was measured by fluorescence quantitative PCR; Liver function was tested by automatic biochemical analyzer. **Results** Compared with the healthy controls[(1.64±0.17)ng/mL], IL-4 levels of patients with CHB, LC and HCC were significantly increased[(4.18±0.48), (4.71±0.42), (3.62±0.31)ng/mL, $P < 0.05$]. LC group have the highest IL-4 levels, while ASC was the lowest. Compared with the ASC group, IL-4 levels of patients with CHB, LC and HCC were significantly increased($P < 0.05$). Compared with the HCC group, IL-4 levels of patients with LC were significantly increased($P < 0.05$). IL-4 level was positively correlated with TBIL levels in LC patients($r = 0.529$, $P < 0.01$), while the IL-4 level was positively correlated with ALT and TBIL level in HCC patients($r = 0.263, 0.323$, $P < 0.05$). **Conclusion** IL-4 may play an important role in chronic HBV infection, the levels of IL-4 can be used as an important indicator to assess the severity of chronic hepatitis B.

Key words: HBV infection; interleukin-4; HBV DNA; clinical correlation

乙型肝炎病毒(HBV)感染后会导致机体产生炎症反应,其中细胞因子起到重要作用,白细胞介素 4(IL-4)是 1 种由 Th2 细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和自然杀伤细胞产生,并由 Th2 细胞介导的细胞因子^[1]。IL-4 在调节 T 淋巴细胞亚群的动态平衡中起着关键的作用,而 T 淋巴细胞亚群失衡可影响人类对治疗性疫苗的应答及人类自身免疫性疾病的易感性^[2-4]。本研究拟探讨 HBV 感染者外周血 IL-4 水平变化及与多临床指标的相关性,以期为临床慢性乙型肝炎诊断及治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 2 月至 2013 年 12 月本院诊治的慢性 HBV 感染者 240 例,其中 HBV 携带者(ASC 组)60 例,男性

32 例,女性 28 例;年龄 21~50 岁,平均(37.28±12.08)岁。慢性乙型肝炎患者(CHB 组)60 例,男性 43 例,女性 17 例;年龄 19~57 岁,平均(41.45±13.17)岁。乙型肝炎肝硬化患者(LC 组)60 例,男性 43 例,女性 17 例;年龄 39~66 岁,平均(50.23±11.95)岁。原发性肝癌患者(HCC 组)60 例,男性 48 例,女性 12 例;年龄 42~71 岁,平均(53.72±9.84)岁。所有患者诊断符合 2010 年 12 月中华医学会肝病学会和感染病学联合会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的标准,排除各型肝炎病毒感染和其他疾病^[5]。另选健康体检者(健康对照组)50 例,男性 25 例,女性 25 例;年龄 23~58 岁,平均(32.15±8.46)岁。

1.2 方法 采用美国 ABI 7300 荧光定量聚合酶链反应(PCR)分析仪检测血清 HBV DNA 载量(试剂购自湖南圣湘

* 基金项目:甘肃省兰州市科技计划资助项目(2015-2-7)。

作者简介:李彩东,女,主任药师,主要从事慢性乙型肝炎发病机制及治疗学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yangyongwei1234@

生物科技有限公司);采用上海科华 S-360 酶标仪分析血清 IL-4 水平(试剂购自美国 RD 公司);使用贝克曼 AU680 全自动生化分析仪分析血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和清蛋白(ALB)水平(试剂购自北京九强生物技术有限公司),全部试验过程使用同批号试剂和质控品,所有试剂批检合格且在有效期内使用。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较均值采用配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBV 感染者与健康对照组基本资料比较 与健康对照组相比,CHB 组、LC 组和 HCC 组 IL-4 水平显著升高,差异有统计学意义($t=4.465, 5.535, 4.483, P < 0.05$);与 ASC 组相比,CHB 组、LC 组和 HCC 组 IL-4 水平显著升高,差异有统计学意义($t=3.323, 5.160, 3.880, P < 0.05$);LC 组 IL-4 水平最高,与 HCC 组相比,差异有统计学意义($t=2.015, P < 0.05$)。与健康对照组相比,HBV 感染者各组肝功能状况有不同程度的改变,患者组年龄、性别亦存在差异。见表 1。

表 1 HBV 感染者及健康对照组基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	ASC 组	CHB 组	LC 组	HCC 组	健康对照组
<i>n</i>	60	60	60	60	50
男/女(<i>n/n</i>)	32/28	43/17	43/17	48/12	25/25
年龄(岁)	37.28 ± 12.08	41.45 ± 13.17 ^a	50.23 ± 11.95 ^{ab}	53.72 ± 9.84 ^{ab}	32.15 ± 8.46
ALT(U/L)	33.05 ± 6.66	263.42 ± 387.65 ^{ab}	101.60 ± 148.28 ^{ab}	120.03 ± 162.38 ^{ab}	19.90 ± 3.95
AST(U/L)	36.03 ± 18.14	210.62 ± 309.11 ^{ab}	116.87 ± 149.59 ^{ab}	145.98 ± 140.39 ^{ab}	15.38 ± 2.68
TBIL(μmol/L)	33.44 ± 10.66	67.95 ± 12.15 ^{ab}	53.28 ± 10.91 ^{ab}	36.75 ± 5.47 ^{ab}	13.67 ± 2.36
ALB(g/L)	41.87 ± 6.31	37.36 ± 7.59	74.26 ± 14.59 ^{ab}	32.53 ± 8.35 ^{ab}	44.39 ± 3.56
HBV DNA(Ig U/mL)	5.15 ± 2.05	5.34 ± 1.91	5.80 ± 1.41	5.07 ± 1.50	—
IL-4(ng/mL)	2.27 ± 0.22	4.18 ± 0.48 ^{ab}	4.71 ± 0.42 ^{ab}	3.62 ± 0.31 ^{abc}	1.64 ± 0.17

注:与健康对照组相比,^a $P < 0.01$;与 ASC 组相比,^b $P < 0.01$;与 LC 组相比,^c $P < 0.05$ 。—表示无数据。

2.2 HBV 感染者 IL-4 水平的临床相关性 LC 组 IL-4 水平与 TBIL 水平呈正相关($r=0.529, P < 0.01$);HCC 患者 IL-4 水平与 ALT 水平呈正相关($r=0.263, P < 0.05$),与 TBIL 水平呈正相关($r=0.323, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 HBV 感染者 IL-4 水平与各项指标水平的相关性

分组		ASC 组	CHB 组	LC 组	HCC 组
HBV DNA	<i>r</i>	-0.012	0.025	0.061	0.168
	<i>P</i>	0.943	0.848	0.643	0.199
ALT	<i>r</i>	0.001	0.117	-0.070	0.263
	<i>P</i>	0.992	0.374	0.597	0.049
AST	<i>r</i>	0.015	0.044	0.185	0.182
	<i>P</i>	0.909	0.739	0.157	0.163
TBIL	<i>r</i>	-0.002	-0.063	0.529	0.323
	<i>P</i>	0.989	0.630	0.000	0.012
ALB	<i>r</i>	-0.038	0.194	-0.132	-0.144
	<i>P</i>	0.770	0.138	0.314	0.271

3 讨 论

Th 细胞分为 Th0、Th1 和 Th2 三类;Th1 类细胞因子(TNF-α、IL-2、IL-12、IFN-γ 等)促进细胞免疫,有利于病毒的清除;而 Th2 类细胞因子(IL-10、IL-6、IL-4 等)则对 Th1 细胞有抑制作用,其抑制细胞免疫,增强机体体液免疫,从而导致组织损伤及疾病慢性化^[6]。研究发现,HBV 感染者 IL-4 水平明显高于健康对照组,且 IL-4 水平与 HBV 基因分型有一定的相关性^[7-10];亦有研究表明,IL-4 可抑制 IFN-γ 和炎性介质的产

生,从而防止炎性反应对肝脏的损伤,且 IL-4 基因突变时,可能改变其表达及下游信号,从而增加免疫相关性肝脏疾病的个人易感性^[11-12]。

本研究发现 HBV 感染者 IL-4 水平明显高于健康对照组,且 CHB、LC 和 HCC 组 IL-4 水平显著高于 ASC 组,HCC 组 IL-4 水平最高,提示 IL-4 直接或间接参与了 HBV 感染机体的过程,且与肝脏组织损伤及肝炎的慢性化过程息息相关,亦有可能在肝脏的硬化过程中起重要作用。同时,本研究探讨了 HBV 感染者 IL-4 水平与 HBV DNA 载量、ALT、AST、TBIL 及 ALB 水平的相关性,发现 LC 组 IL-4 水平与 TBIL 水平呈正相关,HCC 组 IL-4 水平与 ALT 水平呈正相关,与 TBIL 水平呈正相关;更进一步说明了 IL-4 参与了慢性 HBV 感染的发生、发展过程,并与肝脏损伤及乙型肝炎相关疾病的严重程度相关。

综上所述,IL-4 在慢性 HBV 发生、发展过程中可能起重要作用,检测其外周血水平可作为评估慢性 HBV 病情严重程度的重要指标。

参考文献

[1] Wang C, Tang J, Song W, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination [J]. Hepatology, 2004, 39 (4):978-988.

[2] DeJaco C, Duftner C, Grubeck-Loebenstien B, et al. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases [J]. Immunology, 2006, 117(3):289-300.

[3] Huang CF, Lin SS, Ho YC, et al. The immune response induced by hepatitis B virus principal (下转第 181 页)

液体中的指示剂颜色发生改变。培养基中含有青霉素和醋酸铊能够抑制样本中其他支原体和细菌^[14-15]。本研究结果显示,快速培养法检出肺炎支原体感染的敏感度为 37.70%,特异性为 89.85%,漏诊率为 62.30%,误诊率为 10.15%,诊断结果与间接免疫荧光法结果的一致性 kappa 为 0.285。肺炎支原体快速培养法具有操作简便、快速、特异性高等优点,但其敏感度较低,单独使用效果不佳,可作为辅助检测或与其他方法联合使用。

综上所述,快速检测方法对呼吸道流感病毒、肺炎支原体检出的敏感度较低,临床上只能作为间接免疫荧光法检测的 1 种辅助手段。

参考文献

- [1] Mina MJ, Burke RM, Klugman KP. Estimating the prevalence of coinfection with influenza virus and the atypical bacteria *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(9): 1585-1589.
- [2] 刘小花, 陈华根. 老年呼吸道疾病患者呼吸道非典型病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(2): 209-210.
- [3] 刘凤霞. 快速检测在成人呼吸道病毒及非典型病原体检测中的应用效果[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(22): 113-115.
- [4] Del PP, Abarca K, Concha I, et al. Concordance of nasal swabs and nasopharyngeal swabs in the detection of respiratory viruses by direct immunofluorescence[J]. *Revista Chilena De Infectologia Organismo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectologia*, 2014, 31(2): 160-164.
- [5] 邓小凤. 快速培养法和 PCR 法在儿童支原体肺炎中诊断中的应用研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(23): 5387-5388.
- [6] Allen EK, Koepfel AF, Hendley JO, et al. Characterization of the nasopharyngeal microbiota in health and during rhinovirus challenge[J]. *Microbiome*, 2014, 2(1): 22.
- [7] 李新, 岳兴华. 肺炎支原体的快速液体培养与血清法的联合应用探讨[J]. *吉林医学*, 2015, 31(18): 4036-4037.
- [8] 许莉莉, 程邦宁, 刘慧娟, 等. 9 693 例呼吸道感染患儿非典型病原体感染病原学检测结果分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(2): 178-180.
- [9] 童春堂, 车晓宇, 李雪辉, 等. 呼吸道感染 488 例非典型病原体及病毒 IgM 抗体检测分析[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(2): 87-90.
- [10] Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, et al. Diagnostic sensitivity of a rapid antigen test for the detection of *Mycoplasma pneumoniae*; comparison with real-time PCR[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(6): 473-475.
- [11] 童春堂. 成人呼吸道病毒及非典型病原体快速检测的临床研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [12] 章建伟, 王卓英, 钟永兴. 3 788 例 0~5 岁婴幼儿急性呼吸道感染肺炎支原体感染分析[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(2): 175-177.
- [13] Jin C, Wu N, Peng X, et al. Comparison of a new gold immunochromatographic assay for the rapid diagnosis of the novel influenza A(H7N9) virus with cell culture and a real-time reverse-transcription PCR assay[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 30(1): 425-451.
- [14] 苑鑫, 金欣, 牛文凯, 等. 肺炎支原体肺炎快速评分法对社区获得性肺炎病原学的辅助诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(7): 497-500.
- [15] 陈倩, 王会中, 郭燕菊, 等. 肺炎支原体实验室检测方法研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(16): 3181-3183.

(收稿日期: 2016-09-02 修回日期: 2016-10-21)

(上接第 178 页)

- antigens[J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(2): 97-106.
- [4] 周琴, 郜玉峰, 赵小苗, 等. IL-4 基因多态性与 HBV 遗传易感性的研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(10): 968-971.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010)年版[J]. *中华内科杂志*, 2011, 27(1): 7-9.
- [6] 刘宁, 徐杰, 刘金花, 等. 慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、乙型肝炎患者 Th1/Th2 型细胞因子水平变化研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(2): 158-161.
- [7] 姚思敏, 袁静, 张帆, 等. 乙型肝炎病毒基因分型与临床及 TH1/TH2 细胞因子相关性[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2010, 24(6): 439-441.
- [8] 罗琼, 李景平. IL-12 的表达与细胞因子 IFN- γ 、IL-4 在 HBV 宫内感染的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2013, 44(8): 645-648.
- [9] 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.
- [10] 施文娟, 成军. HBV 相关慢加急性肝功能衰竭患者血清 IL-4 和 IL-10 的表达及临床意义[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2013, 7(2): 251-254.
- [11] Saxena R, Chawla YK, Verma I, et al. Effect of IL-12B, IL-2, TGF- β 1, and IL-4 polymorphism and expression on hepatitis B progression[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(2): 117-128.
- [12] Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(6 Pt 1): 1063-1070.

(收稿日期: 2016-09-03 修回日期: 2016-10-22)