

• 论 著 •

血清 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 HBV 复制及肝功能的相关性研究*

彭思璐, 刘冰, 刘仁伟, 寇丹, 林剑

四川绵阳四〇四医院感染科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎(简称乙肝)疾病进程中血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、趋化因子-13(CXCL-13)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平与乙型肝炎病毒(HBV)复制及肝功能损伤的关系。方法 将该院 2018 年 8 月至 2020 年 8 月 97 例确诊的慢性乙肝患者纳入研究,根据患者疾病进展情况分为慢性乙肝组(41 例)、肝硬化组(35 例)、肝癌组(21 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 HBV-DNA 载量,采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 及肝功能主要指标[包括血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)]。结果 各组 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF、ALT、AST 水平,HBV-DNA 载量比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),TBIL、ALP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平:由高至低依次为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组($P < 0.05$);HBV-DNA 载量:肝癌组、肝硬化组均低于慢性乙肝组($P < 0.05$);ALT、AST 水平:由高至低依次为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组($P < 0.05$)。血清 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 AST 呈正相关(r 分别为 0.429、0.387、0.354, $P < 0.05$),IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 ALT 呈正相关(r 分别为 0.411、0.356、0.377, $P < 0.05$)。IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 TBIL、ALP 水平、HBV-DNA 载量无相关性($P > 0.05$)。结论 慢性乙肝患者血清 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平可在一定程度上反映肝功能损伤程度,但对判断 HBV 复制水平无辅助价值。

关键词:慢性乙型肝炎; 白细胞介素-1 β ; 趋化因子-13; 血管内皮细胞生长因子; 乙型肝炎病毒 DNA; 肝功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.010

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1583-04

文献标志码:A

Correlation of serum IL-1 β , CXCL-13 and VEGF levels with HBV replication and liver function*

PENG Silu, LIU Bing, LIU Renwei, KOU Dan, LIN Jian

Department of Infection, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum interleukin-1 β (IL-1 β), chemokine-13 (CXCL-13) and vascular endothelial cell growth factor (VEGF) levels in the course of chronic hepatitis B and hepatitis virus (HBV) replication and liver function damage. **Methods** A total of 97 patients with chronic hepatitis B diagnosed in this hospital from August 2018 to August 2020 were enrolled in the study, and they were divided into chronic hepatitis B group (41 cases), liver cirrhosis group (35 cases) and liver cancer group (21 cases). Serum HBV-DNA load was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Serum IL-1 β , CXCL-13, VEGF and main indicators of liver function including serum total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There were significant differences in the levels of IL-1 β , CXCL-13, VEGF, ALT, AST and HBV-DNA load among the groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the levels of TBIL and ALP ($P > 0.05$). Comparison of IL-1 β , CXCL-13, and VEGF levels: from high to low were liver cancer group, liver cirrhosis group, and chronic hepatitis B group ($P < 0.05$); comparison of HBV-DNA load: liver cancer group, liver cirrhosis group were lower than the chronic hepatitis B group ($P < 0.05$); comparison of ALT and AST levels: from high to low were liver cancer group, liver cirrhosis group, and chronic hepatitis B group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-1 β , CXCL-13 and VEGF were positively correlated with AST ($r = 0.429, 0.387, 0.354, P < 0.05$), and IL-1 β , CXCL-13 and VEGF were positively correlated with ALT ($r = 0.411, 0.356, 0.377, P < 0.05$). The levels of IL-1 β , CXCL-13 and VEGF were not correlated with

* 基金项目:四川省医学会科研基金项目(Q18008);绵阳市卫生和计划生育委员会科研基金项目(201808)。

作者简介:彭思璐,女,副主任医师,主要从事感染性疾病的基础和临床研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220531.1453.002.html\(2022-06-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220531.1453.002.html(2022-06-01))

the levels of TBIL, ALP and HBV-DNA load ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum levels of IL-1 β , CXCL-13 and VEGF in patients with chronic hepatitis B can reflect the degree of liver function damage to a certain extent, but have no auxiliary value in judging the level of HBV replication.

Key words: chronic hepatitis B; interleukin-1 β ; chemokine-13; vascular endothelial growth factor; HBV-DNA; liver function

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一。流行病学调查显示,我国每年肝癌的发病人数约为 36.6 万,死于肝癌的患者多达 32.1 万^[1],死亡例数仅次于肺癌,位居恶性肿瘤死亡病例数的第二位,成为严重威胁我国居民健康和生命的重大疾病之一。各分型的肝癌中,以原发性肝癌的发病率最高,约占肝癌的 90%以上^[2]。研究显示,原发性肝癌的发生与慢性肝炎密切相关,其中慢性乙型肝炎(简称乙肝)与丙型肝炎(简称丙肝)是肝癌最主要的诱因^[3]。我国是慢性乙肝发病率最高的国家,乙型肝炎病毒(HBV)感染-慢性乙肝-肝纤维化-肝硬化-肝细胞癌是慢性乙肝患者的疾病进展过程。乙肝相关肝癌患者预后极差,5 年生存率低于 20%^[4],所以探讨慢性乙肝病程进展中有价值的标志物对肝功能损伤和肝癌的早期诊断和预防具有重要意义。本研究对不同疾病进程(包括慢性乙肝、肝硬化、肝癌)的患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、趋化因子-13(CXCL-13)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平进行了分析,旨在探讨上述指标对判断 HBV 复制水平及肝功能损伤程度的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2018 年 8 月至 2020 年 8 月共 97 例确诊为慢性乙肝的患者纳入研究。研究经本院医学伦理委员会批准。根据患者疾病进展情况将其分为慢性乙肝组(41 例)、肝硬化组(35 例)、肝癌组(21 例),各组年龄、性别构成比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),病程比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。纳入研究者对本研究知情同意并签署知情同意书。

表 1 各组一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)
慢性乙肝组	41	23/18	45.29 \pm 9.34	5.27 \pm 0.82
肝硬化组	35	18/17	46.08 \pm 10.06	8.35 \pm 1.18
肝癌组	21	17/14	46.75 \pm 11.27	11.46 \pm 2.66
F/ χ^2		0.173	0.194	122.976
P		0.917	0.824	<0.001

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]中 HBV 感染诊断标准;(2)年龄 \geq 18 岁。排除标准:(1)心、肺、肾功能异常者;(2)近两周接受过抗菌药物或免疫调节剂治疗者;(3)合并其他肝炎病毒感染者;(4)妊娠及哺乳期

女性。

1.3 方法

1.3.1 分组标准 慢性乙肝组:HBV 阳性,肝功能指标有 1 或 2 项异常,有乏力、腹胀、食欲减退等肝炎症状,且未进展至肝硬化或肝癌者;肝硬化:HBV 阳性,发生肝硬化者;肝癌:HBV 阳性,经临床病理检查确诊为原发性肝细胞癌者。

1.3.2 检测指标 HBV-DNA 载量采用实时荧光定量 PCR(qPCR)进行检测,仪器为 7300 型荧光定量分析仪(Applied Biosystem 公司),检测试剂为中山大学达安基因有限公司的 HBV-DNA 试剂盒。肝功能主要指标包括血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP),检测设备为 AU2700 全自动生化分析仪(日本奥林巴斯株式会社)及配套试剂。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;性别构成等计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 HBV-DNA 载量及肝功能主要指标的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平及 HBV-DNA 载量比较 各组 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平,HBV-DNA 载量差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组间 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平两两比较:由高至低依次为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组($P < 0.05$);各组间 HBV-DNA 载量两两比较:肝癌组、肝硬化组均低于慢性乙肝组($P < 0.05$),肝硬化组、肝癌组 HBV-DNA 载量差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 各组肝功能主要指标比较 各组 ALT、AST 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);TBIL、ALP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组间 ALT、AST 水平两两比较:由高至低依次为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 HBV-DNA 载量及肝功能主要指标的关系 血清 IL-1 β 、CXCL-13、

VEGF 水平与 AST 水平均呈正相关 (r 分别为 0.429、0.387、0.354, $P < 0.05$), IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 ALT 水平均呈正相关 (r 分别为

0.411、0.356、0.377, $P < 0.05$); IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 TBIL、ALP 水平、HBV-DNA 载量均无相关性 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 各组 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平及 HBV-DNA 载量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (pg/mL)	CXCL-13(pg/mL)	VEGF(ng/L)	HBV-DNA(lg copy/mL)
慢性乙肝组	41	20.82 \pm 4.43	49.35 \pm 7.29	169.26 \pm 25.19	5.87 \pm 0.61
肝硬化组	35	36.79 \pm 7.65 ^a	58.49 \pm 8.61 ^a	209.34 \pm 28.57 ^a	3.88 \pm 0.37 ^a
肝癌组	21	55.38 \pm 9.16 ^{ab}	69.22 \pm 10.48 ^{ab}	399.17 \pm 44.37 ^{ab}	3.76 \pm 0.31 ^a
<i>F</i>		166.427	33.423	395.024	218.737
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与慢性乙肝组比较,^a $P < 0.05$;与肝硬化组比较,^b $P < 0.05$;lg copy/mL 表示经对数处理的每毫升拷贝数。

表 3 各组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TBIL(μ mol/mL)	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)
慢性乙肝组	41	45.37 \pm 3.92	172.39 \pm 14.96	128.73 \pm 11.09	101.85 \pm 16.25
肝硬化组	35	47.18 \pm 5.17	412.27 \pm 55.81 ^a	573.81 \pm 48.37 ^a	105.48 \pm 19.37
肝癌组	21	46.36 \pm 5.93	534.86 \pm 59.76 ^{ab}	693.57 \pm 62.15 ^{ab}	104.60 \pm 16.49
<i>F</i>		1.758	564.275	1,692.526	0.376
<i>P</i>		0.178	<0.001	<0.001	0.688

注:与慢性乙肝组比较,^a $P < 0.05$;与肝硬化组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 血清 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平与 HBV-DNA 载量及肝功能主要指标的相关性

检测指标	IL-1 β		CXCL-13		VEGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TBIL	0.112	0.153	0.185	0.205	0.099	0.094
AST	0.429	<0.001	0.387	<0.001	0.354	<0.001
ALT	0.411	<0.001	0.356	<0.001	0.377	0.001
ALP	0.174	0.106	0.210	0.077	0.152	0.152
HBV-DNA	0.098	0.143	0.115	0.102	0.157	0.083

3 讨 论

ALT、AST 是反映肝损伤程度的重要指标之一,但脂肪肝、药物等也可能造成肝损伤,同样会引起 ALT、AST 水平升高,所以要判断 HBV 对慢性乙型肝炎患者造成的肝损伤及严重程度仅通过 ALT、AST 水平的检测是远远不够的。研究显示,肝癌与肝脏慢性炎症所致的肝细胞增生和损伤密切相关,其分子机制包括抑癌基因失活、癌基因激活及癌细胞相关信号通路的过度活化^[6-7]。我国是 HBV 感染率较高的国家,大部分肝癌与 HBV 感染导致的慢性乙型肝炎有关。既往研究认为,乙肝 E 抗原(HBeAg)阳性是评价慢性乙型肝炎患者病毒复制是否活跃的主要指标,但近年来的研究却发现,部分 HBeAg 转阴的患者 HBV 的复制并未停止^[8-10]。同时有研究证明,乙肝造成的肝细胞损伤与 HBV 复制无直接关系^[11-12]。本研究显示,肝硬化组与肝癌组患者 HBV-DNA 载量明显低于慢性乙肝

组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明慢性乙型肝炎造成的肝损伤不是由 HBV 病毒直接造成的,肝细胞损伤与 HBV 复制无直接关系。同时本研究显示,随着肝脏损伤的加重,HBV-DNA 载量逐渐降低。分析肝损伤的原因可能与 HBV 感染激发的肝细胞免疫应答反应有关。

IL-1 是一种复杂的多功能炎症细胞因子,IL-1 β 是其中重要的家族成员之一,主要作用是促进炎症反应和 T、B 淋巴细胞的活化、增殖、分化。近年来国内外文献报道,IL-1 β 在多种炎症疾病及多器官恶性肿瘤中呈高表达^[13-14]。本研究显示,各组 IL-1 β 水平:由高至低依次为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析显示,IL-1 β 与 AST、ALT 均呈正相关 ($P < 0.05$),提示血清 IL-1 β 超过某一水平可能预示着肝癌的发生,但仍需进一步研究证实。

趋化因子是指一类可吸引白细胞迁移募集到炎症部位的分泌蛋白,根据其结构可分为 CXC、CC、C、CX3C 4 个家族。有研究发现,趋化因子及其受体在慢性肝炎的初始阶段即参与其中,在疾病进展后期亦可促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[15]。趋化因子-5 (CXCL-5) 是调节免疫和炎症反应的重要因子, PARK 等^[16] 研究发现,晚期胃癌患者中 CXCL-5 表达明显高于慢性胃炎患者与健康体检者,但目前 CXCL-5 在慢性乙肝患者中的表达情况鲜有报道。CXCL-13 主要分布于肝脏和淋巴结组织中,是 CXCR-5 的唯一配

体,血清 CXCL-13 水平升高可能提示患某种自身免疫性疾病。RIOJA 等^[17]研究发现,乙肝疫苗注射后无特异性抗体产生与 CXCL-13 的基因多态性相关。本研究显示,各组 CXCL-13 水平:由高至低依为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组($P < 0.05$)。相关性分析显示, CXCL-13 与 AST、ALT 均呈正相关($P < 0.05$),提示血清 CXCL-13 超过某一水平可能预示着肝癌的发生,但仍需进一步研究证实。

VEGF 是一种可促进血管内皮细胞生长的特异性蛋白,主要作用是调节和刺激内皮细胞的增殖、迁移,使血管的通透性增加并对血管再生的多个环节产生影响。研究发现,VEGF 在肝实质与非实质细胞分裂再生过程中起着重要作用^[18-19],所以理论上讲,HBV 感染后慢性乙肝病程中血清 VEGF 水平应随着病情进展而升高,但 VEGF 水平是否可用于判断慢性乙肝患者肝功能损伤程度尚不清楚。本研究显示,各组 VEGF 水平由高至低依次为肝癌组、肝硬化组、慢性乙肝组($P < 0.05$)。相关性分析显示,VEGF 表达与 AST、ALT 均呈正相关($P < 0.05$)。随着慢性乙肝病程的迁延,肝血管炎症日益严重,对肝细胞的破坏加重,肝脏阻塞病变愈加明显,致肝细胞进一步缺氧缺血,诱导 VEGF 合成增加并导致新生血管生成。同时随着 VEGF 水平升高,内皮细胞的增殖、迁移能力及血管通透性增加,肝脏组织局部有效血容量下降,缺氧缺血现象进一步加重,形成恶性循环,导致病情加重和肝癌的发生。

综上所述,慢性乙肝患者血清 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 水平随着病情进展而升高,与肝细胞损伤程度相关,提示 IL-1 β 、CXCL-13、VEGF 参与了慢性乙肝病程的进展,可作为慢性乙肝病情严重程度判断指标之一,但对判断 HBV 复制水平无指导意义。

参考文献

- [1] 李延领,周英发.慢性乙型病毒性肝炎患者血清 CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 表达及意义[J].中华实验和临床病毒学杂志,2019,33(4):372-375.
- [2] FISICARO P, BARILI V, MONTANINI B, et al. Targeting mitochondrial dysfunction can restore antiviral activity of exhausted HBV-specific CD8⁺ T cells in chronic hepatitis B[J]. Nat Med, 2017, 23(3): 327-336.
- [3] 朱爱萍,潘军,曹冕,等.恩替卡韦对急性重型乙肝模型小鼠肝脏趋化因子 IP-10 mRNA 和血清 TGF- β 1 的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(4):344-348.
- [4] NICKOVIC V, KATANIC R, KATANIC N, et al. Chronic hepatitis B[J]. Acta Medica Okayama, 2017, 56(4): 50-60.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [6] 何亚,李卓成.外周血 T、B 淋巴细胞亚群及 Th1 类细胞因子在乙肝肝硬化患者中的变化[J].海南医学,2017,28(17):2822-2825.
- [7] 李腊梅,杨雪梅,伍洋平,等.肝细胞 LO2 中细胞因子诱导的含 CISH 基因的表达及其炎症因子调控的研究[J].成都医学院学报,2017,12(1):44-48.
- [8] MEDHAT A, ARZUMANYAN A, FEITELSON M A. Hepatitis B x antigen (HBx) is an important therapeutic target in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2021, 12(24): 2421-2433.
- [9] LOGLIO A, VIGANO M, LAMPERTICO P. Novel therapies that may cure chronic hepatitis B virus[J]. Clin Liver Dis, 2021, 25(4): 875-899.
- [10] NELSON E, AIREWEL E, MITCHELL L, et al. Chronic hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis C virus[J]. Clin Liver Dis, 2021, 25(4): 817-829.
- [11] 王鹏,郑吉顺,梁利民. CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 在慢性乙型病毒性肝炎患者中表达的临床意义[J].河北医药,2018,40(13):2018-2020.
- [12] 郑吉顺,陈萌萌,周翔天,等.白细胞介素-17 在慢性乙型病毒性肝炎及肝硬化患者中的表达及意义比较[J].中国临床药理学杂志,2016,32(6):495-498.
- [13] 张元礼.抗结核药物易导致乙肝伴肺结核患者肝功能损伤[J].基因组学与应用生物学,2018,37(4):1780-1785.
- [14] 沈国辉,王月姣,宋海燕,等.慢性乙型病毒性肝炎患者虚实证型中 IL-1 β 水平的比较研究[J].上海中医药杂志,2018,52(9):19-22.
- [15] 邱惠萍,卢伟力,陈晓春,等.抗结核药物对肺结核合并乙肝患者肝功能及 HBV-DNA 水平影响[J].中国地方病防治杂志,2016,31(8):877-878.
- [16] PARK J Y, PARK K H, BANG S, et al. CXCL5 overexpression is associated with late stage gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(11): 835-840.
- [17] RIOJA I, HUGHES F J, SHARP C H, et al. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor alpha, tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(8): 2257-2267.
- [18] 袁媛,陈骥,王亚莉. HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的的关系[J].山东医药,2017,57(1):81-83.
- [19] 王万敏,韩一平.预防性抗病毒治疗对乙肝表面抗原阳性肺癌患者肝功能损伤及乙型肝炎病毒再激活的影响研究[J].中国全科医学,2019,22(6):683-686.