

· 临床论著 ·

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

施文娟 成军

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭(HBV-ACLF)患者体内抗炎细胞因子白细胞介素(IL)-4和IL-10的表达及其临床意义。**方法** 收集兰州市第二人民医院2010年10月至2012年3月收治的HBV-ACLF患者共33例(HBV-ACLF组),同时选取同期住院的慢性乙型肝炎(CHB)患者42例(CHB组)和20例健康体检者(健康对照组)入组。采用ELISA法检测3组人群血清中IL-4和IL-10水平,同时检测各项临床指标。**结果** HBV-ACLF组患者IL-4和IL-10水平均低于健康对照组,IL-10水平低于CHB组($P < 0.05$),治疗4周后复查IL-4和IL-10水平显著上升,较治疗前差异具有统计学意义($P < 0.05$);CHB组患者IL-4和IL-10水平低于健康对照组,治疗前后IL-4和IL-10水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HBV-ACLF患者IL-4和IL-10表达水平显著低下,监测其动态变化对预测HBV-ACLF患者的疾病进展和预后有重要的临床意义。

【关键词】 乙型肝炎病毒;慢加急性肝功能衰竭;白细胞介素4;白细胞介素10

Expression and significance of interleukin-4 and interleukin-10 in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure SHI Wen-juan, CHENG Jun. The Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, China

Corresponding author: CHENG Jun, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of interleukin (IL)-4 and IL-10 levels in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** Total of 33 patients with HBV-ACLF (HBV-ACLF group) and 42 patients with chronic hepatitis B (CHB) (CHB group), who were hospitalized in the Second People's Hospital of Lanzhou from October 2010 to March 2012 were enrolled. While 20 healthy people (HC group) were taken as controls in the study. ELISA was applied to detect the levels of IL-4 and IL-10 in the 3 groups. Meanwhile, clinical parameters were investigated, respectively. **Results** The levels of IL-4 and IL-10 in HBV-ACLF group were significantly lower than those in CHB group and HC group ($P < 0.05$), and the level of IL-10 in HBV-ACLF group was significantly lower than that in CHB group ($P < 0.05$). In HBV-ACLF group, the levels of IL-4 and IL-10 increased before and after treatment for 4 weeks ($P < 0.05$). The levels of IL-4 and IL-10 in CHB group were significantly lower than those in HC group ($P < 0.05$). There were no significant change of IL-4 and IL-10 levels before and after treatment for 4 weeks in CHB group ($P > 0.05$). **Conclusions** The serum levels of IL-4 and IL-10 were significantly lower in HBV-ACLF patients. Monitoring of the dynamic change of IL-4 and IL-10 have a good clinical significance in disease progression and prognosis of HBV-ACLF patients.

【Key words】 Hepatitis B virus; Acute-on-chronic liver failure; Chronic hepatitis B; Interleukin-4; Interleukin-10

慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是我国最常见的肝功能衰竭类型,

其绝大部分病因为HBV感染^[1],临床上呈现以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组症候群。大量研究表明,HBV-ACLF患者体内各种细胞因子表达紊乱^[2-4],此过程中有两类细胞因子发挥作用,一类为促炎和促纤维化的细胞因子,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.018

作者单位: 730046 兰州市,兰州市第二人民医院传染科(施文娟);首都医科大学附属北京地坛医院(成军)

通讯作者: 成军, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

如白细胞介素(interleukin, IL)-16、IL-19、IFN- γ 和TNF- α 等,另一类则为抑制炎症和纤维化的细胞因子,如IL-10、IL-4和IL-13等^[5-7],其中以IL-10的作用最为显著。促炎细胞因子的表达及其在急慢性肝病中的临床意义已经被国内外学者关注,而抗炎细胞因子在HBV-ACLF患者血清内的表达研究尚少。本研究对HBV相关ACLF(HBV-ACLF)和慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的抗炎细胞因子——IL-4和IL-10进行研究,探讨其在HBV-ACLF与CHB患者中的表达及临床意义,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选择兰州市第二人民医院2010年10月至2012年3月乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭(HBV-ACLF)患者共33例,其中男性28例,女性5例,年龄18~55岁,平均年龄为(35.1 \pm 12.3)岁;同时选取同期住院的慢性乙型肝炎(CHB)患者42例,其中男性36例,女性6例,年龄18~58岁,平均年龄(35.7 \pm 10.1)岁;健康对照组为本院健康体检者20例,其中男性16例,女性4例,年龄29~48岁,平均年龄为(32.6 \pm 4.8)岁。HBV相关肝病诊断标准参照我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》和2006年《肝衰竭诊疗指南》^[8-9]。

病例入组标准:年龄16~70岁;HBV DNA阳性;无核苷类似物和(或)干扰素抗病毒治疗史;排除标准:合并其他嗜肝病毒感染;合并自身免疫性、酒精性、药物性、脂肪性等其他因素引起的肝损害;合并严重细菌、真菌感染;妊娠或哺乳期妇女;肿瘤患者;合并其他严重的全身性疾病和精神病患者;既往或近期使用免疫抑制剂治疗。

肝功能衰竭的临床分期:(1)早期:①极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;②黄疸进行性加深(血清总胆红素 \geq 171 μ mol/L或每日上升 \geq 17.1 μ mol/L);③有出血倾向,30% $<$ 凝血酶原活动度(PTA) \leq 40%;④未出现肝性脑病或明显腹水;(2)中期:在肝功能衰竭早期表现基础上,病情进一步发展,出现以下两条之一者:①出现Ⅱ度以下肝性脑病和或明显腹水;②出血倾向明显(出血点或瘀斑),且20% $<$ PTA \leq 30%;(3)晚期:在肝功能衰竭中期的临床表现基础上,病情进一步加重,出现以下3项之一者:①有难治性并发症,例如肝肾综合征、上消化道大

出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等;②出现Ⅲ度以上肝性脑病;③有严重出血倾向(注射部位瘀斑等),PTA \leq 20%。

二、细胞因子检测方法

取入组受试者清晨空腹静脉血5 ml,分离血清,−80°冰箱保存。IL-4和IL-10均采用双抗体夹心ELISA法检测,试剂为上海活乐试剂有限公司产品,具体操作严格按照说明书进行。

三、疗效判断标准

所有入组受试者入院后均接受包括核苷(酸)类似物抗病毒治疗和人工肝治疗在内的综合治疗并进行为期4周的临床随访。临床疗效以出院或接受肝移植术前,或在院死亡为截止点,判断标准为:

①临床基本治愈,即症状、体征基本消失或明显好转,肝功能正常或轻微异常(ALT波动在正常值上限1倍左右或TBil \leq 34.2 μ mol/L);②临床好转,即症状体征有好转,肝功能明显好转(ALT及TBil较基线水平下降50%以上),且无显著波动;③其余判定为无效。

四、统计学处理

应用SPSS 12.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若数据符合正态分布及方差齐性,两组间均数比较用 t 检验,若非正态分布,则采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的临床转归

HBV-ACLF组患者最终23例完成随访,根据临床疗效分为治愈好转组和无效死亡组。治愈好转组中早期患者4例,中期患者8例,晚期患者1例;无效死亡组中早期患者0例,中期患者4例,晚期患者6例。CHB组患者42例均临床治愈或好转出院。

二、HBV-ACLF组、CHB组患者与健康对照组IL-4和IL-10水平

3组受试者IL-4和IL-10水平经单因素方差分析,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1;3组受试者组间进行LSD- t 检验分析,结果显示HBV-ACLF组IL-4和IL-10水平显著低于对照组,HBV-ACLF患者IL-10水平低于CHB患者(P 均 < 0.05),差异具有统计学意义,见表2。

三、HBV-ACLF组和CHB组患者治疗前后IL-4和IL-10的水平

HBV-ACLF组患者入院治疗4周后IL-4和IL-10

表1 三组受试者IL-4和IL-10水平比较的单因素方差分析 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4	IL-10
HBV-ACLF组	5.64 ± 7.01	2.92 ± 5.89
CHB组	12.64 ± 14.48	9.27 ± 10.26
对照组	40.58 ± 19.26	23.05 ± 7.43
<i>F</i>	20.35	15.08
<i>P</i>	0.000	0.000

表2 三组受试者IL-4和IL-10水平的LSD-*t*检验分析

组别	CHB组		对照组	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-4				
HBV-ACLF组	-1.926	0.061	-7.024	0.000
CHB组	—	—	-4.316	0.000
IL-10				
HBV-ACLF组	-2.302	0.027	-7.153	0.000
CHB组	—	—	-3.337	0.002

表3 HBV-ACLF组和CHB组患者治疗前后IL-4和IL-10的变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4	IL-10
HBV-ACLF组		
治疗前	5.64 ± 7.01	2.92 ± 5.89
治疗后	20.15 ± 24.1	13.28 ± 17.42
<i>t</i>	2.632	2.664
<i>P</i>	0.018	0.017
CHB组		
治疗前	12.64 ± 14.48	9.27 ± 10.26
治疗后	18.84 ± 18.55	13.65 ± 14.19
<i>t</i>	1.776	1.362
<i>P</i>	0.090	0.187

表4 HBV-ACLF不同转归患者IL-4和IL-10的变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

HBV-ACLF患者转归	例数	IL-4	IL-10
治愈好转组	13	3.76 ± 1.83	3.46 ± 2.51
无效死亡组	10	2.53 ± 1.62	2.19 ± 2.82
<i>t</i>		1.69	1.36
<i>P</i>		0.11	0.18

水平较治疗前升高, 差异具有统计学意义 (*P*分别为0.018和0.017), 而CHB组患者入院治疗4周后IL-4、IL-10水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 (*P*分别为0.090和0.187), 见表3。

四、HBV-ACLF组不同转归患者的IL-4和IL-10水平

HBV-ACLF患者中治愈好转组与无效死亡组IL-4和IL-10水平比较, 差异无统计学意义 (*P*分别

为0.11和0.18), 见表4。

讨 论

HBV-ACLF发生机制尚不明确, 目前有学者提出“三重打击”学说, 即免疫损伤、缺血缺氧性损伤及内毒素血症。细胞因子贯穿于“三重打击”中^[10], 促炎细胞因子在HBV-ACLF中的作用已获得肯定。

本研究采用ELISA法检测HBV-ACLF、CHB与

健康人群血清中抗炎细胞因子IL-4和IL-10的水平。结果显示, CHB组和HBV-ACLF组患者血清中的IL-4和IL-10水平显著低于对照组, HBV-ACLF组IL-10水平显著低于CHB组, 提示随着肝功能损害程度的加剧, 肝细胞分泌抗炎细胞因子亦逐步减少, IL-4和IL-10水平与肝功能的损害程度呈负相关。其机制可能是IL-4和IL-10在细胞免疫中均为负调节因子。IL-4可抑制单核巨噬细胞分泌IL-1和TNF- α , 而且促进IL-1受体拮抗剂的表达; IL-10主要阻断和限制各种刺激引起的炎症反应, 二者水平低下, 可能为ACLF患者强烈持续的Th1细胞功能亢进, 抑制Th2细胞, 使抗炎因子产生减少, 从而使肝组织炎症坏死持续加重。

于晓辉等^[11]研究发现慢性乙型肝炎患者IL-10水平显著低于健康人群; 朱纯超等^[12]在对慢性肝病和重症肝炎患者的研究中发现IL-10的血清浓度水平较低。刘骏等^[13]研究发现IL-4水平在CHB、HBV-ACLF和乙型肝炎肝硬化患者中逐步升高。

另外, 本研究发现HBV-ACLF组患者治疗4周后复查IL-4和IL-10水平均较治疗前水平上升, 差异具有统计学意义, 由此证实IL-4和IL-10水平的提升可抑制促炎因子的合成与释放, 减轻肝细胞损伤, 促进肝脏组织修复, 病情逐步好转。另外, 本组资料显示, 治愈好转组IL-4和IL-10水平高于无效死亡组, 但差异无统计学意义, 可能由于样本量过少, 抽样误差过大造成, 需扩大样本量来进一步研究二者的变化对预测HBV-ACLF患者的转归是否具有临床意义。

参 考 文 献

- 1 段钟平, 陈煜. 肝衰竭诊疗: 进展与展望. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(10): 721
- 2 Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. Crit Care, 2006, 10(6): R169.
- 3 Luedde T, Liedtke C, Manns MP, et al. Losing balance: cytokine signaling and cell death in the context of hepatocyte injury and hepatic failure. Eur Cytokine Netw, 2002, 13(4): 377-383.
- 4 Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. Liver Transpl, 2004, 10(9): 1109-1119.
- 5 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, et al. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. Hepatology, 2010, 51(1): 81-91.
- 6 Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. Am J Gastroenterol, 2002, 97(8): 2086-2092.
- 7 Elsammak MY, Al-Sharkaweey RM, Ragab MS, et al. IL-4 and reactive oxygen species are elevated in Egyptian patients affected with schistosomal liver disease. Parasite Immunology, 2008, 30(11-12): 603-609.
- 8 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). 中国脏病杂志: 电子版, 2011, 3(1): 40-56.
- 9 中华医学会感染病学分会分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- 10 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击. 传染病信息, 2009, 22(5): 276-279.
- 11 于晓辉, 李淑兰, 段惠春, 等. 慢性乙型肝炎患者血清MIF、IL-17及IL-10的检测及其临床意义. 中国病毒病杂志, 2011, 1(4): 297-299.
- 12 朱纯超, 邱伟华, 杨卫平. 人工肝治疗前后细胞因子的变化及其意义. 外科理论与实践, 2008, 13(4): 380-382.
- 13 刘骏, 盛吉芳. 慢性乙型肝炎患者血清Th1/Th2型细胞因子水平研究. 国际流行病学传染病学杂志, 2006, 32(1): 15-18.

(收稿日期: 2012-10-10)

(本文编辑: 孙荣华)

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/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 251-254.