

# 可溶性Fas水平在慢性乙型肝炎患者抗病毒应答不佳优化治疗中的变化

全敏<sup>1</sup> 闫改琴<sup>2</sup> 邢卉春<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探索慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗过程中可溶性Fas水平动态变化与乙型肝炎病毒(HBV)感染控制后肝脏炎症恢复的相关性。**方法** 收集2011年4月到2014年6月首都医科大学附属北京地坛医院肝病门诊核苷(酸)类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者共29例(CHB组);另选同期20例HBV携带者为HBV携带组,20例健康志愿者为对照组,通过高通量测序比较3组研究对象血清sFas表达水平。按照基线HBV DNA、HBV表面抗原(HBsAg)及HBV e抗原(HBeAg)水平,采用非参数检验分组比较CHB患者血清sFas在优化抗病毒治疗的12周、24周、36周和52周表达差异。**结果** CHB患者sFas水平[5.44 (3.49, 7.54) ng/ml]高于HBV携带者[3.07 (1.82, 5.02) ng/ml ( $Z = 3.070$ ,  $P = 0.043$ )]和健康对照组[3.03 (2.12, 3.91)] ( $Z = 3.306$ ,  $P = 0.019$ ),差异有统计学意义。HBV DNA  $\leq 10^6$  IU/ml组患者抗病毒治疗过程中血清sFas水平高于HBV DNA  $> 10^6$  IU/ml组患者[12周: 6.67 (4.81, 9.11) ng/ml vs. 4.78 (3.00, 6.07) ng/ml:  $Z = 2.188$ ,  $P = 0.0375$ ; 36周: 6.92 (3.56, 8.53) ng/ml vs. 3.68 (2.41, 5.04) ng/ml:  $Z = 2.515$ ,  $P = 0.0182$ ],差异有统计学意义。HBsAg  $\leq 4 \log_{10}$  IU/ml组患者抗病毒治疗过程中血清sFas水平高于HBsAg  $> 4 \log_{10}$  IU/ml组患者[基线: 7.70 (4.75, 9.95) ng/ml vs. 4.78 (2.82, 6.33) ng/ml:  $Z = 2.922$ ,  $P = 0.0069$ ]; 12周: 7.70 (5.84, 10.11) ng/ml vs. 4.78 (3.16, 6.14) ng/ml:  $Z = 3.705$ ,  $P = 0.001$ ; 24周: 6.98 (3.47, 10.37) ng/ml vs. 4.58 (3.38, 6.14) ng/ml:  $Z = 2.182$ ,  $P = 0.038$ ; 36周: 6.92 (3.72, 8.73) ng/ml vs. 3.68 (3.06, 6.29) ng/ml:  $Z = 2.120$ ,  $P = 0.0434$ ; 52周: 7.50 (3.81, 9.31) ng/ml vs. 4.02 (2.36, 7.53) ng/ml:  $Z = 2.267$ ,  $P = 0.0316$ ],差异有统计学意义。HBeAg  $\leq 100$  S/CO组患者抗病毒治疗过程中血清sFas水平高于HBeAg  $> 100$  S/CO组患者[基线: 7.50 (5.82, 10.26) ng/ml vs. 4.99 (2.66, 6.20) ng/ml:  $Z = 3.121$ ,  $P = 0.0043$ ; 12周: 8.33 (6.95, 10.55) ng/ml vs. 4.78 (3.16, 6.33) ng/ml:  $Z = 3.976$ ,  $P = 0.0005$ ; 24周: 7.62 (5.39, 10.77) ng/ml vs. 4.58 (3.23, 6.61) ng/ml:  $Z = 2.379$ ,  $P = 0.0247$ ; 36周: 7.45 (5.33, 9.50) ng/ml vs. 3.68 (3.03, 5.21) ng/ml:  $Z = 2.966$ ,  $P = 0.0062$ ; 52周: 7.50 (4.39, 9.72) ng/ml vs. 4.02 (2.01, 7.7) ng/ml:  $Z = 2.418$ ,  $P = 0.0226$ ],差异有统计学意义。基线丙氨酸氨基转移酶(ALT)  $> 40$  U/L患者sFas水平与ALT水平呈正相关( $r = 0.234$ ,  $P = 0.036$ )。**结论** CHB患者sFas水平高于HBV携带者及健康人群, sFas水平随着抗HBV治疗后炎症恢复而相应下降。

**【关键词】** 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒治疗; 可溶性Fas

**Changes of soluble-Fas level in the optimal treatment of patients with chronic hepatitis B with poor antiviral response** Quan Min<sup>1</sup>, Yan Gaiqing<sup>2</sup>, Xing Huichun<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Hepatology Division 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Emergency Treatment, The First

Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Xing Huichun, Email: hchxing@sohu.com

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.01.004

基金项目: 首都卫生发展科研专项(重点攻关)(No. CFH2020-1-2171); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目(No. XXT26); 国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”重点专项(2021年度)(No. 2021YFC2301801)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科<sup>1</sup>; 450000 郑州市, 郑州大学第一附属医院急诊科<sup>2</sup>

通信作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between dynamic changes of serum soluble-Fas (sFas) level in patients with chronic hepatitis B (CHB) during antiviral therapy and recovery of liver inflammation after control of hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** Total of 29 CHB patients with poor response to nucleoside (acid) analogues (CHB group) were collected from April 2011 to June 2014 in Department of Hepatology, Beijing Ditan Hospital. Meanwhile, 20 cases of HBV carriers were selected as HBV carrier group and 20 healthy volunteers were selected as control group, and the differences of serum sFas expression among the three groups were compared by high-throughput sequencing. According to different levels of HBV DNA, HBV surface antigen (HBsAg) and HBV e antigen (HBeAg) at baseline of patients with CHB were divided into groups to compare the serum expression differences of sFas at 12, 24, 36 and 52 weeks after anti-HBV therapy. **Results** sFas levels of patients in CHB group [5.44 (3.49, 7.54) ng/ml] were higher than those of HBV carrier group [3.07 (1.82, 5.02) ng/ml] ( $Z = 3.070, P = 0.043$ ) and control group [3.03 (2.12, 3.91) ng/ml] ( $Z = 3.306, P = 0.019$ ), with significant differences. The serum sFas level of patients with HBV DNA  $\leq 10^6$  IU/ml was significantly higher than that of patients with HBV DNA  $> 10^6$  IU/ml during antiviral treatment [12 weeks: 6.67 (4.81, 9.11) ng/ml vs. 4.78 (3.00, 6.07) ng/ml:  $Z = 2.188, P = 0.0375$ ; 36 weeks: 6.92 (3.56, 8.53) ng/ml vs. 3.68 (2.41, 5.04) ng/ml:  $Z = 2.515, P = 0.0182$ ], with significant differences. The serum sFas level of patients with HBsAg  $\leq 4 \log_{10}$  IU/ml was significantly higher than that of patients with HBsAg  $> \log_{10}$  IU/ml [baseline: 7.70 (4.75, 9.95) ng/ml vs. 4.78 (2.82, 6.33) ng/ml:  $Z = 2.922, P = 0.0069$ ; 12 weeks: 7.70 (5.84, 10.11) ng/ml vs. 4.78 (3.16, 6.14) ng/ml:  $Z = 3.705, P = 0.001$ ; 24 weeks: 6.98 (3.47, 10.37) ng/ml vs. 4.58 (3.38, 6.14) ng/ml:  $Z = 2.182, P = 0.038$ ; 36 weeks: 6.92 (3.72, 8.73) ng/ml vs. 3.68 (3.06, 6.29) ng/ml:  $Z = 2.120, P = 0.0434$ ; 52 weeks: 7.50 (3.81, 9.31) ng/ml vs. 4.02 (2.36, 7.53) ng/ml:  $Z = 2.267, P = 0.0316$ ], with significant differences. The serum sFas level of patients with HBeAg  $\leq 100$  S/CO was significantly higher than that of patients with HBeAg  $> 100$  S/CO [baseline: 7.50 (5.82, 10.26) ng/ml vs. 4.99 (2.66, 6.20) ng/ml:  $Z = 3.121, P = 0.0043$ ; 12 weeks: 8.33 (6.95, 10.55) ng/ml vs. 4.78 (3.16, 6.33) ng/ml:  $Z = 3.976, P = 0.0005$ ; 24 weeks: 7.62 (5.39, 10.77) ng/ml vs. 4.58 (3.23, 6.61) ng/ml:  $Z = 2.379, P = 0.0247$ ; 36 weeks: 7.45 (5.33, 9.50) ng/ml vs. 3.68 (3.03, 5.21) ng/ml, with significant differences:  $Z = 2.966, P = 0.0062$ ; 52 weeks: 7.50 (4.39, 9.72) ng/ml vs. 4.02 (2.01, 7.7) ng/ml:  $Z = 2.418, P = 0.0226$ ], with significant differences. For patients with ALT  $> 40$  U/L at baseline, sFas was positively correlated with alanine aminotransferase (ALT) ( $r = 0.234, P = 0.036$ ). **Conclusions** sFas level of patients with CHB is higher than that of HBV carriers and healthy population. sFas levels decreased accordingly with the recovery of inflammation after anti-HBV treatment.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Anti-viral therapy; Soluble-Fas

乙型肝炎病毒 (hepatitis B viral, HBV) 感染的成功清除依赖于个体的免疫状态, 目前机体清除HBV的免疫因素并未完全明确。Fas (TNF受体超族, 成员6) 和Fas配体 (Fas ligand, FasL) 是介导细胞凋亡的一对重要的细胞膜表面死亡分子及受体。细胞毒性T细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 介导的细胞免疫在乙型病毒性肝炎发病机制中起着重要作用<sup>[1-2]</sup>, 其主要机制是通过FasL介导Fas阳性的肝细胞凋亡。Fas和FasL可通过分泌或脱落至细胞外成为可溶性Fas (soluble Fas, sFas) 和可溶性FasL (soluble Fas ligand, sFasL), 亦在诱导肝细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[2-5]</sup>。有研究表明, 各种类型慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者血清sFas水平均有不同程度升高, 并与CHB严重程度相关<sup>[6]</sup>, 本研究为探索抗病毒治疗应答不佳CHB患者优化治疗过程中sFas水

平变化, 考虑此部分人群抗病毒疗效不佳可能与自身免疫状态有关, 故通过观察该人群在治疗过程中sFas水平的动态变化, 以发现sFas与CHB抗病毒治疗炎症恢复的相关性, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为前瞻性研究, 收集2011年4月到2014年6月首都医科大学附属北京地坛医院肝病门诊核苷(酸)类似物治疗应答不佳的CHB患者, 即接受核苷(酸)类单药抗病毒治疗6~12个月患者血清HBV DNA水平仍 $\geq 10^4$  IU/ml且未发现耐药变异者, 符合本研究入排标准的CHB患者共29例, 均签署知情同意书, 经本院伦理委员会审批通过 (审

批号: 2011-003)。

入选标准: ①年龄18~65岁, 男女不限; ②筛选时HBV表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性, HBV DNA载量  $\geq 1 \times 10^4$  IU/ml; ③入组前经过连续6个月~1年的一种核苷(酸)类似物抗病毒治疗并且入组前仍在继续治疗的患者; 有证据表明, 患者在开始应用核苷(酸)类似物治疗前, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)  $\geq 2$ 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN), 并能排除药物、饮酒等非HBV感染原因所致的ALT水平升高。

排除标准: 入组患者均需排除以下任何一种情况: ①合并其他病毒感染者; ②筛选前6个月内应用免疫调节剂者; ③既往接受过两种或以上核苷(酸)类似物治疗者或在应用核苷或核苷酸类似物治疗过程中出现过病毒性突破或基因型耐药者; ④合并HBV以外原因导致的肝脏疾病或合并肝癌。

另选同期20例HBV携带者为HBV携带组, 20例健康志愿者(无肝病史且转氨酶水平正常)为健康对照组。

## 二、观察指标

按照实验设计采取相应的抗病毒治疗方案, 包括恩替卡韦(Entecavir, ETV)(1 mg、1次/d, 6例)、ETV + 阿德福韦酯(adefovir, ADV)(ETV 0.5 mg + ADV 10 mg、1次/d, 13例; ETV 1 mg + ADV 10 mg、1次/d, 10例); 于抗病毒治疗基线、12周、24周、36周和52周对入组患者进行随访, 收集患者一般资料、肝功能、HBV DNA载量、HBsAg、HBV表面抗体(hepatitis B virus surface antibody, HBsAb)、HBV e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)和HBV e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)的动态变化, 同时应用高通量测序检测血清sFas水平。

## 三、统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件分析, 符合正态分布的资料(CHB组患者HBV DNA; HBV携带组患者AST、TBil、DBil; 对照组年龄、ALT和AST水平)采用  $\bar{x} \pm s$  表示; 基线时HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)均为非正态分布资料, 采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示。CHB组内病毒学指标, ALT、AST和sFas水平在基

线与52周治疗前后比较采用配对 $t$ 检验; sFas水平多组间比较采用非参数检验, 多组比较后的两两比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验; sFas与ALT水平相关性分析采用Spearman相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、CHB组、HBV携带组和对照组研究对象基线特征及sFas水平

基线时, CHB组、HBV携带组和对照组研究对象年龄、性别、白蛋白和总胆红素差异无统计学意义。CHB组患者ALT水平高于HBV携带组( $Z = -2.461$ 、 $P = 0.042$ )和对照组( $Z = 3.930$ 、 $P < 0.001$ ), HBV携带组患者ALT水平高于对照组( $Z = -6.457$ 、 $P < 0.001$ )。CHB组患者AST水平高于HBV携带组( $Z = -2.679$ 、 $P = 0.022$ )和健康对照组( $Z = 3.647$ 、 $P = 0.001$ ), HBV携带组患者AST水平高于对照组( $Z = -6.367$ 、 $P < 0.001$ )。HBV携带组患者直接胆红素水平低于对照组( $Z = -2.405$ 、 $P = 0.048$ )。CHB组患者血清sFas水平显著高于HBV携带组( $Z = 3.070$ 、 $P = 0.043$ )和对照组( $Z = 3.306$ 、 $P = 0.019$ ), 差异有统计学意义, 见表1。

### 二、抗病毒治疗过程中CHB患者血清sFas水平、病毒学指标及肝功能变化

抗病毒治疗12周、24周、36周、52周时分别检测CHB患者血清sFas、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT和AST水平; CHB患者HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST水平随着抗病毒治疗均显著下降, 与52周比较, 基线HBV DNA( $t = 15.10$ 、 $P < 0.001$ )、HBsAg( $t = 8.365$ 、 $P < 0.001$ )、HBeAg( $t = 4.869$ 、 $P < 0.001$ )、ALT( $t = 3.529$ 、 $P = 0.002$ )和AST( $t = 3.472$ 、 $P = 0.002$ ), 均显著下降, 差异均有统计学意义。基线sFas水平( $t = 0.863$ 、 $P = 0.316$ )与52周比较呈下降趋势, 但差异无统计学意义( $t = 0.8625$ 、 $P = 0.395$ ), 见图1。

Spearman相关性分析显示, 抗病毒治疗52周, 基线ALT  $> 40$  U/L的CHB患者血清sFas水平与ALT水平呈正相关( $r = 0.234$ 、 $P = 0.036$ ), 见图2。

### 三、不同分组sFas水平变化

#### 1. 根据基线时HBV DNA水平分组: 将抗病毒治

疗的CHB患者分为两组，即HBV DNA  $\leq 10^6$  IU/ml 组（L-DNA组）和HBV DNA  $> 10^6$  IU/ml（H-DNA组）；L-DNA组患者抗病毒治疗过程中血清sFas水平显著高于H-DNA组患者（12周：Z = 2.188、P =

0.0375，36周：Z = 2.515、P = 0.0182），差异均有统计学意义。见表2和图3A。

2. 根据基线HBsAg水平分组：将抗病毒治疗的CHB患者分为两组，即HBsAg  $\leq 10^4$  log<sub>10</sub>IU/ml组

表 1 CHB 组、HBV 携带组和对照组的基线资料

临床资料	CHB组（29例）	HBV携带组（20例）	对照组（20例）	统计量	P值
性别（例，男/女）	11/18	9/11	7/13	$\chi^2 = 1.153$	0.071
年龄（岁）	31（20，59）	30.5（19，62）	27.6 ± 2.5	Z = 5.852	0.054
ALT（U/L）	47.4（13.9，152.5）	38.8（27.1，66.4）	11.5 ± 3.9	Z = 41.772	< 0.001
AST（U/L）	31.5（14.7，91.2）	22.1 ± 5.0	14.7 ± 2.8	Z = 40.540	< 0.001
TBil（ $\mu$ mol/L）	12.0（5.3，33.6）	10.7（27.9，7.4）	11.3（5.4，42.8）	Z = 2.287	0.319
DBil（ $\mu$ mol/L）	3.9（1.6，10.6）	3.5 ± 1.3	4.9（2.5，17.4）	Z = 6.109	0.047
ALB（g/L）	47.3（42.5，52.3）	48.9（44.9，57.3）	47.5（43.3，66.8）	Z = 4.343	0.114
HBV DNA（log <sub>10</sub> IU/ml）	6.0 ± 1.3	8.1（2.0，8.4）	—	—	—
sFas（ng/ml）	5.44（3.49，7.54）	3.07（1.82，5.02）	3.03（2.12，3.91）	Z = 14.49	< 0.001

注：ALB：白蛋白，ALT：丙氨酸氨基转移酶，AST：天门冬氨酸氨基转移酶，CHB：慢性乙型肝炎，DBil：间接胆红素，TBil：总胆红素，HBV DNA：乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸，sFas：可溶性 Fas；“—”：无相关数据。

组间两两比较：ALT：CHB 组 vs. HBV 携带组：Z = -2.461、P = 0.042，CHB 组 vs. 对照组：Z = 3.930、P < 0.001，HBV 携带组 vs. 对照组：Z = -6.457、P < 0.001；AST：CHB 组 vs. HBV 携带组：Z = -2.679、P = 0.022，CHB 组 vs. 对照组：Z = 3.647、P = 0.001，HBV 携带组 vs. 对照组：Z = -6.367、P < 0.001；DBil：CHB 组 vs. HBV 携带组：Z = -1.693、P = 0.271，CHB 组 vs. 对照组：Z = 0.898、P = 1.000，HBV 携带组 vs. 对照组：Z = -2.405、P = 0.048；sFas：CHB 组 vs. HBV 携带组：Z = 3.070、P = 0.043，CHB 组 vs. 对照组：Z = 3.306、P = 0.019，HBV 携带组 vs. 对照组：Z = -1.676、P = 0.281

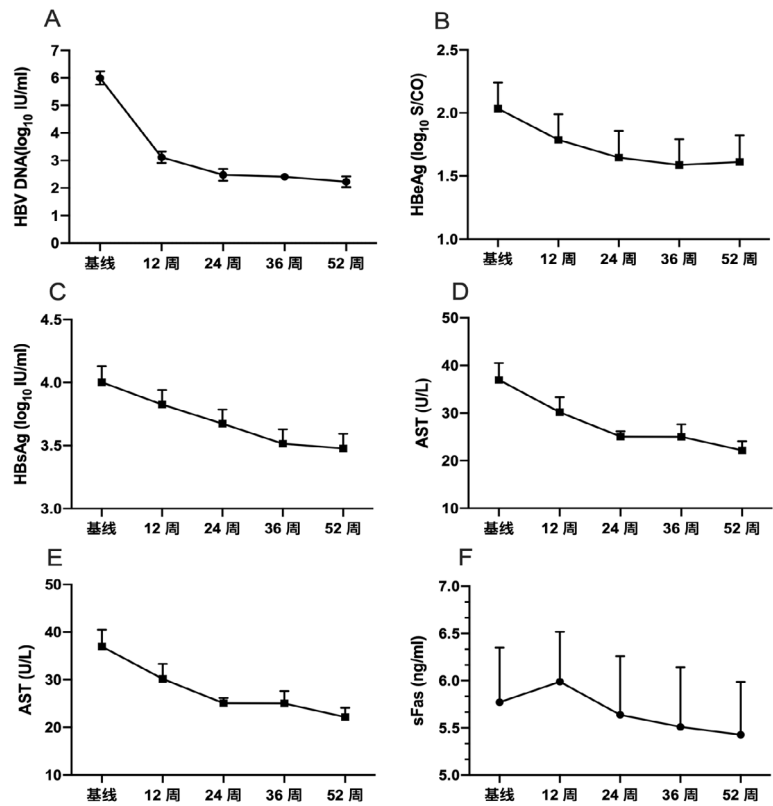


图1 CHB患者抗病毒治疗52周血清sFas、病毒学及肝功能指标变化趋势图

(L-sAg组)和HBsAg  $> 10^4 \log_{10}$ IU/ml组(H-sAg组); L-sAg组患者血清sFas整体水平高于H-sAg组患者,其中L-sAg组患者抗病毒治疗基线( $Z = 2.922$ 、 $P = 0.0069$ )、随访12周( $Z = 3.705$ 、 $P = 0.001$ )、24周( $Z = 2.182$ 、 $P = 0.038$ ),36周( $Z = 2.120$ 、 $P = 0.0434$ )和52周( $Z = 2.267$ 、 $P = 0.0316$ )均高于H-sAg组,差异均有统计学意义。见表3和图3B。

3. 根据基线HBeAg水平分组:将抗病毒治疗的CHB患者分为两组,即HBeAg  $\leq 100$  S/CO组(L-eAg组)和H-eAg  $> 100$  S/CO组(H-eAg组); H-eAg组患者血清sFas水平在抗病毒治疗基线( $Z = 3.121$ 、 $P = 0.0043$ )、12周( $Z = 3.976$ 、 $P = 0.0005$ )、24周( $Z = 2.379$ 、 $P = 0.0247$ )、36周( $Z = 2.966$ 、 $P = 0.0062$ )和52周( $Z = 2.418$ 、 $P =$

0.0226)均低于L-eAg组,差异均有统计学意义。见表4和图3C。

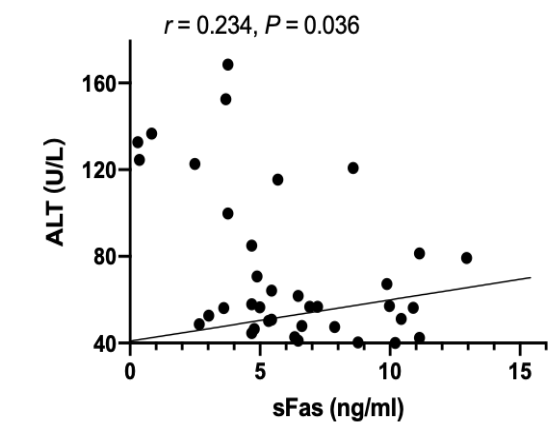


图2 基线ALT  $> 40$  U/L的CHB患者抗病毒治疗过程中sFas水平与ALT的相关性

表2 CHB患者不同HBV DNA分组血清sFas水平变化[M(P25, P75)]

时间	H-DNA (13例)	L-DNA (16例)	Z值	P值
基线	4.68 (2.82, 5.94)	6.47 (4.75, 9.42)	1.778	0.0867
12周	4.78 (3.00, 6.07)	6.76 (4.81, 9.11)	2.188	0.0375
24周	3.68 (3.23, 5.44)	6.83 (4.37, 9.18)	1.810	0.0815
36周	3.68 (2.41, 5.04)	6.92 (3.56, 8.53)	2.515	0.0182
52周	4.02 (2.94, 6.57)	6.99 (3.81, 8.53)	1.690	0.1025

注: H-DNA: HBV DNA  $> 6 \log_{10}$ IU/ml, L-DNA: HBV DNA  $\leq 6 \log_{10}$ IU/ml

表3 CHB患者不同HBsAg分组sFas水平变化[M(P25, P75)]

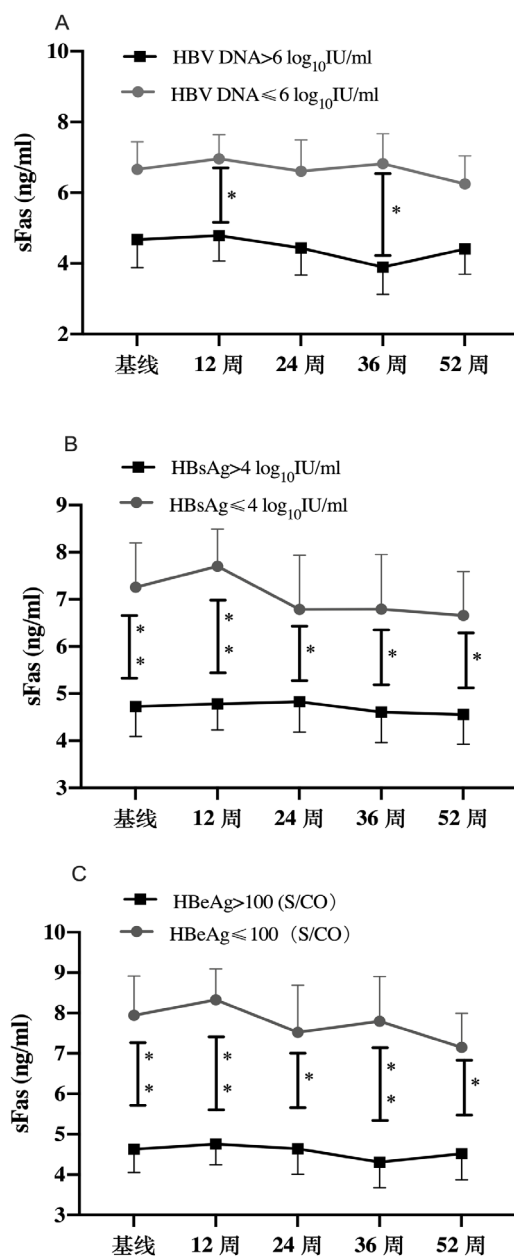
时间	H-sAg (17例)	L-sAg (12例)	Z值	P值
基线	4.99 (2.82, 6.33)	7.17 (4.75, 9.95)	2.922	0.0069
12周	4.78 (3.16, 6.14)	7.70 (5.84, 10.11)	3.705	0.0010
24周	4.58 (3.38, 6.14)	6.98 (3.47, 10.37)	2.182	0.0380
36周	3.68 (3.06, 6.29)	6.92 (3.72, 8.73)	2.120	0.0434
52周	4.02 (2.36, 7.53)	7.50 (3.81, 9.31)	2.267	0.0316

注: H-sAg: HBsAg  $> 4 \log_{10}$ IU/ml, L-sAg: HBsAg  $\leq 4 \log_{10}$ IU/ml

表4 CHB患者不同HBeAg分组sFas水平变化

时间	H-eAg (19例)	L-eAg (10例)	Z值	P值
基线	4.99 (2.66, 6.20)	7.50 (5.82, 10.26)	3.121	0.0043
12周	4.78 (3.16, 6.33)	8.33 (6.95, 10.55)	3.976	0.0005
24周	4.58 (3.23, 6.61)	7.62 (5.39, 10.77)	2.379	0.0247
36周	3.68 (3.03, 5.21)	7.45 (5.33, 9.50)	2.966	0.0062
52周	4.02 (2.01, 7.7)	7.50 (4.39, 9.72)	2.418	0.0226

注: H-eAg: HBeAg  $> 100$  S/CO, L-eAg: HBeAg  $\leq 100$  S/CO



注: A: L-DNA组患者优化治疗过程中血清sFas水平高于H-DNA组患者。B: L-sAg组患者血清sFas整体水平高于H-sAg组患者。C: H-eAg组患者血清sFas水平在优化治疗过程中低于L-eAg组。(\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$ )

图3 不同分组CHB患者sFas水平变化

## 讨论

肝炎病毒感染使得机体免疫系统活化<sup>[7]</sup>, 产生并释放多种细胞因子<sup>[8-10]</sup>, 诱导肝细胞合成大量TNF- $\alpha$ , 肝细胞表面Fas表达也显著增加<sup>[11-14]</sup>。有研究表明, 各种类型CHB患者血清sFas水平均有不同程度升高, 肝脏组织炎症越重, sFas水平越高, 可反映肝炎病情越重<sup>[15-20]</sup>。肝脏炎症反应在清除HBV的同时易对肝组织造成损伤。抗病毒治疗可以通过

药物抑制病毒复制, 缓和肝脏过度免疫造成肝功能损伤。sFas可封闭CTL上的sFasL, 使CTL通过FasL介导Fas阳性的肝细胞发生凋亡的作用减弱, 以此来调节免疫避免过度杀伤肝细胞<sup>[21]</sup>。本研究发现CHB患者血清sFas水平高于HBV携带者和健康对照组, 与既往研究报道一致<sup>[22]</sup>, 明确了sFas与肝脏炎症相关。

既往研究表明, 抗病毒治疗应答不佳可能与肝脏免疫系统相关。而sFas及sFasL的检测可用于监测肝炎活动进展<sup>[9]</sup>, 慢性HBV感染者血清中sFasL、

sFas和IFN- $\gamma$ 水平显著高于急性HBV感染者<sup>[23]</sup>。且隐匿性HBV感染者sFas水平与HBV载量呈正相关<sup>[24]</sup>。HBV相关性肝硬化、肝细胞癌患者血清sFas和TGF- $\beta$ 1水平明显升高, 且与肝纤维化指标有一定相关性<sup>[25]</sup>。本研究发现抗病毒治疗应答不佳且存在肝脏炎症(ALT > 40 U/L)的CHB患者在优化治疗过程中, sFas水平与ALT水平呈正相关, 提示只有在肝脏炎症明显活动时sFas才能更好地反映肝脏炎症。同时发现在优化抗病毒治疗过程中, sFas水平与HBV DNA、HBsAg和HBeAg等指标呈一致性变化趋势, 随着病毒量减低, sFas水平也逐渐下降。结合现有文献报道, 分析sFas水平与肝脏炎症相关性更强, 随着抗病毒治疗后炎症逐渐消失, sFas水平相应降低。

本研究发现, 基线HBV DNA  $\leq 10^6$  IU/ml、HBsAg  $\leq 10^4$  IU/ml、HBeAg  $\leq 100$  S/CO的CHB患者sFas水平在治疗不同时期分别高于HBV DNA >  $10^6$  IU/ml、HBsAg >  $10^4$  IU/ml、HBeAg > 100 S/CO患者, 可能机制为处于免疫激活期的CHB患者, 因免疫系统活动加强, Fas表达强度越高, 细胞凋亡越多。免疫清除的病毒越多, 产生的sFas越多, 以此来调节免疫, 避免肝细胞过度凋亡。本研究不足之处为优化抗病毒治疗方案后, 纳入的应答不佳的CHB患者于治疗第52周时, 93%均获得有效应答。不能根据优化治疗后应答结果分组来分析sFas与病毒指标的相关性。

综上, sFas水平在乙型肝炎活动时升高, 抗病毒治疗后会随着炎症控制而呈下降趋势, sFas血清水平与肝脏炎症有关。

### 参 考 文 献

- [1] Liu W, Guo TF, Jing ZT, et al. Repression of death receptor-mediated apoptosis of hepatocytes by hepatitis B virus e antigen[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(11):2181-2195.
- [2] 李程, 王永康, 王昌源, 等. 乙型肝炎病毒X抗原表达与肝细胞凋亡的相关性[J]. *中华肝病杂志*, 2013, 21(4):252-256.
- [3] Jing ZT, Liu W, Wu SX, et al. Hepatitis B virus surface antigen enhances the sensitivity of hepatocytes to fas-mediated apoptosis via suppression of AKT phosphorylation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(8):2303-2314.
- [4] Wang Q, Na B, Ou JH, et al. Hepatitis B virus alters the antioxidant system in transgenic mice and sensitizes hepatocytes to Fas signaling[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e36818.
- [5] Chen Z, Zhu Y, Ren Y, et al. Hepatitis C virus protects human B lymphocytes from Fas-mediated apoptosis via E2-CD81 engagement[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18933.
- [6] 张启华, 许正锯, 程莉. 病毒性乙型肝炎患者血清sFas, TNF- $\alpha$ , IL-6和IL-8的检测及临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2001, 17(5):445-446.
- [7] 刘龙, 刘遥, 高方媛, 等. 慢性肝病合并自身免疫性血液系统疾病的临床特征及应用糖皮质激素治疗效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(8):1878-1882.
- [8] 魏来, 杨瑞峰. 乙型肝炎病毒e抗原定量检测的发展和意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(11):806-808.
- [9] Shata M, Abdel-Hameed EA, Rouster SD, et al. HBV and HIV/HBV infected patients have distinct immune exhaustion and apoptotic serum biomarker profiles[J]. *Pathog Immun*, 2019, 4(1):39-65.
- [10] 张海萍, 闫惠平, 陈德喜, 等. 病原感染在自身免疫性肝病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4):754-758.
- [11] Raghuraman S, Abraham P, Daniel HD, et al. Characterization of soluble FAS, FAS ligand and tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic HCV infection[J]. *J Clin Virol*, 2005, 34(1):63-70.
- [12] Zamani AG, Barlas IO, Durakbasi-Dursun G, et al. Evaluation of death pathway genes FAS and FASL polymorphisms in chronic HBV infection[J]. *Int J Immunogenet*, 2013, 40(6):482-487.
- [13] Bortolami M, Kotsafti A, Cardin R, et al. Fas/FasL system, IL-1beta expression and apoptosis in chronic HBV and HCV liver disease[J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(7):515-522.
- [14] Karev VE. Fas, FasL, and bcl-2 expression on hepatic intralobar lymphocytes in different variants of the natural course of chronic HBV and HCV infection and in its outcomes[J]. *Arkh Patol*, 2014, 76(1):16-21.
- [15] 宋修光, 杨公炜, 杜文军, 等. 乙型病毒性肝炎患者血清sFas水平检测及其临床意义[J]. *山东医药*, 2005, 45(29):46-47.
- [16] 宋修光, 马立宪. 乙型肝炎患者肝细胞Fas和血清可溶性sFas与肝脏损伤的关系[J]. *临床检验杂志*, 2007, 25(1):32-33.
- [17] Lapiński TW, Kowalczyk O, Flisiak R, et al. Levels of HBV-DNA, sFas and sFasL among healthy HBsAg carriers in period of three years[J]. *Adv Med Sci*, 2006, 51:46-50.
- [18] Song le H, Binh VQ, Duy DN, et al. Variations in the serum concentrations of soluble Fas and soluble Fas ligand in Vietnamese patients infected with hepatitis B virus[J]. *J Med Virol*, 2004, 73(2):244-249.
- [19] Jun EJ, Han JY, Sun HS. Clinical significances of serum soluble fas and soluble fas ligand in chronic hepatitis B[J]. *Korean J Hepatol*, 2006, 12(4):507-514.
- [20] Rivero M, Crespo J, Fábrega E, et al. Apoptosis mediated by the Fas system in the fulminant hepatitis by hepatitis B virus[J]. *J Viral Hepat*, 2002, 9(2):107-113.
- [21] Hasunuma T, Kayagaki N, Asahara H, et al. Accumulation of soluble Fas in inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(1):80-86.
- [22] Lapinski TW, Kowalczyk O, Prokopowicz D, et al. Serum concentration of sFas and sFasL in healthy HBsAg carriers, chronic viral hepatitis B and C patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(24):3650-3653.
- [23] El-Mesery M, El-Mowafy M, Youssef LF, et al. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 represents a novel biomarker for differentiation between acute and chronic egyptian hepatitis B virus-

- infected patients[J]. J Interferon Cytokine Res,2021,41(2):52-59.
- [24] Silva JL, De Deus DM, Moreira RC, et al. The relationship between hepatitis B virus (HBV) load and levels of transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) and soluble Fas (sFas) in human immunodeficiency virus patients with occult HBV infection[J]. Arch Virol,2015,160(7):1801-1804.
- [25] 林向阳, 吴娅娅, 陶志华, 等. 肝硬化, 肝癌患者血清sFas和TGF- $\beta$ \_1水平的探讨[J]. 中国实验诊断学,2005,9(1):102-104.
- [26] Liu W, Lin YT, Yan XL, et al. Hepatitis B virus core protein inhibits Fas-mediated apoptosis of hepatoma cells via regulation of mFas/FasL and sFas expression[J]. FASEB J,2015,29(3):1113-1123.

(收稿日期: 2022-05-27)

(本文编辑: 孙荣华)

全敏, 闫改琴, 邢卉春. 可溶性 Fas 水平在慢性乙型肝炎患者抗病毒应答不佳优化治疗中的变化 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2023,17(1):16-23.