

· 短篇论著 ·

## HBV 感染相关肝脏疾病患者血清 HBV DNA 及细胞因子 IL-6 和 IL-8 水平分析

唐星火 卢东红

近年来,发现细胞因子如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平的变化与免疫异常有关,在炎症反应和抗肿瘤免疫中起着十分重要的作用。本文检测 29 例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、31 例肝硬化(liver cirrhosis, LC)及 33 例原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)患者的 IL-6、IL-8 水平;并检测上述 93 例患者血清中的乙型肝炎病毒(HBV)DNA 载量,以探讨 HBV 感染相关慢性肝病患者的免疫状态及其与 HBV DNA 载量的相关性。

### 一、资料与方法

1. 病例选择:CHB 29 例,男 20 例,女 9 例;LC 31 例,男 19 例,女 12 例;PHC 33 例,男 24 例,女 9 例。93 例患者年龄 18~77 岁,平均 40.5 岁,均为我院 2006 年住院病人,诊断均符合 2000 年 10 月全国病毒性肝炎与肝病学术会议联合修订的《病毒性肝炎防治方案》对乙型肝炎及肝硬化的诊断标准<sup>[1]</sup>,排除重叠感染。PHC 患者的诊断均符合中国抗癌协会肝癌专业委员会 2004 年 9 月在广州修订《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》<sup>[2]</sup>。另设对照组 30 例,男 18 例、女 12 例,年龄 22~41 岁,平均 35.5 岁。均为我院预防保健科体检合格的健康人,心、肝、肺、肾等重要脏器无疾患,经临床检查除外炎症、免疫性疾病和肿瘤,HBV 标志检测阴性,肝、肾功能试验正常。

2. 血清标本采集:清晨空腹从肘静脉采血 5 ml,4℃ 离心 10 min,3000 r/min,分离血清分装,-70℃ 保存待测,IL-6 及 IL-8 的测定采用双抗体夹心的酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由晶美生物科技公司提供,操作严格按使用说明进行。

3. HBV DNA 定量:采用 FQ-PCR 法,依据 HBV DNA 标准样品(单位:拷贝/ml)建立的标准曲线,由仪器软件自动分析计算出待测标本的 HBV DNA 起始拷贝/ml。HBV DNA >10<sup>3</sup> 拷贝/ml 为阳性,HBV DNA <10<sup>3</sup> 拷贝/ml(荧光 PCR 检测下限)定为阴性。

4. 统计学处理:用 SPSS 10.0 统计软件进行分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  示,相关分析、差异显著性检验采用方差分析和 *t* 检验。

### 二、结果

1. 各组血清中 IL-6、IL-8 的检测结果:CHB、LC 及 PHC 患者的 IL-6、IL-8 水平明显高于对照组,比较均有显著性差异( $P < 0.01$ ),而乙型肝炎相关疾病患者 3

基金项目:广西卫生厅项目(Z2003126)

作者单位:530007 南宁,广西医科大学第一附属医院(西院)消化内科

通信作者:唐星火 Email:xhtiz@gxmu.net.cn

组间比较则无显著性差异( $P=0.065$ )(表 1)。

2. IL-6、IL-8 水平的比较:HBV DNA(+)组和 HBV DNA(-)组的 IL-6、IL-8 的含量均显著高于对照组( $P<0.01$ ),而且 HBV DNA(+)显著高于 HBV DNA(-)组,( $P<0.01$ ),两组的 IL-8 含量均明显高于 IL-6( $P<0.007$ ),结果见表 2。

表 1 乙型肝炎相关疾病患者血清 IL-6、IL-8 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

分组	IL-6	IL-8
对照组	7.80 $\pm$ 2.90	33.60 $\pm$ 11.90
CHB	49.25 $\pm$ 31.65 *	76.37 $\pm$ 42.54 *
LC	48.73 $\pm$ 23.35 *	74.83 $\pm$ 40.28 *
PHC	51.38 $\pm$ 37.51 *	78.65 $\pm$ 42.26 *

注: \* 与正常对照组比较  $P<0.01$

表 2 血清 HBV DNA 与 IL-6、IL-8 水平分析 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

HBV DNA	IL-6	IL-8
正常对照	7.80 $\pm$ 2.90	33.60 $\pm$ 11.9
HBV DNA(+)	58.73 $\pm$ 13.46 *	83.47 $\pm$ 10.34 *
HBV DNA(-)	34.81 $\pm$ 12.63 *	65.75 $\pm$ 15.14 *

注: \* 与正常对照组比较  $P<0.01$

3. HBV DNA 的载量与 IL-6、IL-8 的含量进行相关分析:结果提示,HBV DNA 的载量与 IL-6、IL-8 的含量均呈现为正相关关系,IL-6( $r=0.73$ )、IL-8( $r=0.59$ ),  $P<0.01$ 。

**讨论** 机体感染 HBV 后免疫调节能力紊乱,致使机体细胞因子网络失调,产生并释放各种细胞因子,促使肝细胞合成大量肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>[3,4]</sup>,进而诱导机体产生和释放 IL-6、IL-8<sup>[5,8]</sup>,IL-6 来源于单核巨噬细胞、活化的 T 细胞、B 细胞、成纤维细胞及上皮细胞等,能诱导肝细胞及肝癌细胞产生急性期反应蛋白。IL-8 来源于单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、血管内皮细胞,其作用于嗜中性粒细胞趋化、脱落、释放溶酶、加强炎症防护、促进 T 细胞趋化游走、加强免疫反应等。本研究发现慢性乙型肝炎、乙型肝炎后肝硬化及原发性肝癌患者的 IL-6、IL-8 明显高于对照组。IL-6 和 IL-8 两种细胞因子作为肝细胞损伤的介质,共同参与乙型肝炎的免疫病理损伤,有研究表明<sup>[7]</sup>它们在清除病毒及免疫复合物过程中释放溶酶体酶等炎性介质,并与抗原及病毒感染后改变了的肝细胞膜成分发生反应,造成肝细胞坏死、ALT 水平升高。肝脏受到病毒损害时肝脏内 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的过度分泌与表达提示了免疫的积极参与和炎症活动,从而导致肝内内皮细胞、纤维母细胞增殖,肝脏内微循环障碍,成纤维细胞活动导致 IL-6 水平升高,而多种炎症细胞的参与则表现有 IL-8 含量增高,同时在其它化学因子的共同参与下激活肝脏星形细胞,致使细胞外间质合成分泌增加,从而导致肝纤维化乃至肝硬化<sup>[8]</sup>。IL-6、IL-8 在 PHC 患者血清中水平增高应与 HBV 感染、肝细胞损害及

肝内纤维化等有关,另外与肝癌细胞的浸润性生长或转移有关,肝癌细胞的浸润性生长或转移可使内皮细胞遭到破坏,肝内的炎症反应强烈,直接刺激机体免疫活性细胞分泌大量 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 等细胞因子。

本文结果表明,HBV DNA 阳性组的 IL-6、IL-8 的含量高于 HBV DNA 阴性组,与梅小平等<sup>[9]</sup>的报道是一致的,IL-6、IL-8 水平与 HBV DNA 载量关系密切,HBV 复制时体内病毒量增加,致使机体免疫系统紊乱加重而刺激机体产生更多 TNF- $\alpha$ ,从而产生和释放 IL-6、IL-8,使肝组织中出现大量细胞因子,促进炎症反应,导致肝细胞炎症、坏死和肝纤维化形成。根据有关报道<sup>[10,11]</sup>表明,通过抗病毒治疗后,抑制乙型肝炎病毒的复制从而降低 HBV DNA 水平,进而降低 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平,对肝细胞功能恢复有一定的促进作用,临床上测定乙型肝炎相关疾病患者血清 IL-6 和 IL-8 含量对判断其感染 HBV 的程度、治疗效果都有十分重要的意义。乙型肝炎相关疾病患者存在着免疫调节的紊乱,IL-6、IL-8 在其中起着重要的作用,IL-6、IL-8 与 HBV DNA 载量存在正相关关系,当血清 IL-6、IL-8 含量增高时,HBV 处于高水平或复制状态,检测乙型肝炎相关疾病患者血清中 IL-6、IL-8 的含量,对于了解 CHB、LC 及 PHC 患者的疗效判断和预后观察具有很好的参考价值。

#### 参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病寄生虫病学分会.病毒性肝炎防治方案.中华肝病杂志,2000,8:324-329.
- 2 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准.中华肝病杂志,2004,9:67-68.
- 3 Sheron N, Williams R. IL-8 as a circulating cytokine: induction by recombinant tumor necrosis factor - alpha. Clin Exp Immunol,1992,89:100-103.
- 4 Chu YK, Wu JS, Ma QJ, et al. Plasma TNF levels during the formation of liver cirrhosis and portal hypertension in rat. Huaren Xiaohua Zazhi,1998,6:755-756.
- 5 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.中华肝病杂志,2002,10:54-58.
- 6 Lan JY, Sheron N, Nouri-Aria KT, et al. Increased tumor necrosis factor alpha receptor number in chronic hepatitis B virus infection. Hepatology,1991, 14:44-50.
- 7 金珍婧,李东复,太京华,等.性肝病患者血清细胞因子变化与临床意义.中国免疫学杂志,2000,16:390-391.
- 8 高玉洁,杨志才,南春红,等. HBV DNA 与 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  在慢性乙型肝炎中表达的影响.放射免疫学杂志,2004,17:16-18.
- 9 梅小平,敬雪明,李健,等.乙型肝炎患者血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平与肝损程度、HBV DNA 含量的相关性分析.中国现代医学杂志,2006,16:395-397.
- 10 温先勇,向成玉,苑冀容,等.型肝炎患者血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 变化的研究.中国现代医学杂志,2004,14:54-56.
- 11 孙永年,黄长形. TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、SIL-2R 与乙型肝炎病毒复制的关系.中国现代医学杂志,2003,13:60-62.

(收稿日期:2007-04-10)

(本文编辑:成军)