

· 基础论著 ·

慢性丙型肝炎患者血清白细胞介素-8 表达水平及抗病毒治疗后变化

张立新 安勇 徐皖苏 于进红 张孝国 张琴冈

【摘要】 目的 探讨慢性丙型肝炎患者血清趋化因子白细胞介素-8(IL-8)的表达水平及抗病毒治疗后的动态变化。**方法** 对74例慢性丙型肝炎患者及30例健康对照的血清标本,应用双抗体夹心ABC-ELISA法进行IL-8检测,并观察了36例聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗12周后血清IL-8水平的变化。**结果** 慢性丙型肝炎患者血清IL-8水平较健康对照组明显升高,分别为 (42.95 ± 50.00) pg/ml 及 (11.06 ± 1.39) pg/ml($t = 3.4831, P = 0.0007$)。抗病毒12周治疗后,26例HCV RNA低于检测下限者的血清IL-8水平较治疗前明显下降,由 (41.29 ± 28.65) pg/ml 降至 (23.15 ± 10.58) pg/ml($t = 3.76, P = 0.001$);10例HCV RNA仍阳性者血清IL-8水平无明显下降,治疗前后水平分别为 (43.79 ± 18.60) pg/ml 及 (42.38 ± 18.00) pg/ml($t = 1.04, P = 0.32$)。**结论** 慢性丙型肝炎患者血清IL-8表达水平显著升高,提示IL-8参与了慢性丙型肝炎的致病过程,干扰素治疗抑制病毒复制,显著降低了血清IL-8的表达水平。

【关键词】 慢性丙型肝炎;白细胞介素-8;抗病毒治疗

Expression levels of serum interleukin-8 in patients with chronic hepatitis C and the changes after antiviral treatments ZHANG Li-xin, AN Yong, XU Wan-su, YU Jin-hong, ZHANG Xiao-guo, ZHANG Qin-gang. Jinan Infectious Diseases Hospital, Jinan 250021, China

Corresponding author: ZHANG Li-xin, Email: lixinzhang68@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of serum interleukin-8 (IL-8) in patients with chronic hepatitis C and the changes after antiviral treatments. **Methods** The serum levels of IL-8 in 74 patients with chronic hepatitis C and 30 controls were tested by sandwich ABC-ELISA assay. Thirty six patients were treated with PEG-interferon and ribavirin. The titers of IL-8 in patients were compared before and after antiviral treatments for 12 weeks. **Results** The average level of serum IL-8 in chronic hepatitis C patients were statistically higher than that in healthy controls (42.95 ± 50.00 pg/ml versus 11.06 ± 1.39 pg/ml), ($t = 3.4831, P = 0.0007$).

After treatments, 26 patients whose HCV RNA had turned negative in response to anti-viral treatments also demonstrated a significant decrease in their average IL-8 titer (from 41.29 ± 28.65 pg/ml to 23.15 ± 10.58 pg/ml), ($t = 3.76$, $P = 0.001$), while the change of IL-8 levels in other 10 patients whose serum HCV RNA remained positive was not statistically significant (from 43.79 ± 18.60 pg/ml to 42.38 ± 18.00 pg/ml), ($t = 1.04$, $P = 0.32$). **Conclusions** Expression levels of serum IL-8 in patients increased compared with healthy controls, which indicated a role of IL-8 in the pathology of chronic hepatitis C. Antiviral therapy could decrease the serum IL-8 levels in responsive patients. The causal relationships between persistently elevated serum IL-8 and failure of antiviral therapy will be discussed.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Interleukin-8; Antivirus treatment

丙型肝炎是威胁人类健康的重要传染病,我国丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染率约3%,HCV感染易慢性化且易发展为肝硬化和肝细胞癌。聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林是目前慢性丙型肝炎最有效的治疗,但也只能使约50%慢性丙型肝炎患者实现持续病毒学应答,仍有相当部分患者对干扰素治疗无应答或停药后复发。影响HCV感染的转归及抗病毒治疗的因素很多,其中细胞因子和趋化因子与HCV慢性感染以及IFN- α 疗效有一定关系。IL-8是最早发现的一种中性粒细胞趋化因子,国内外已有关于趋化因子与自身免疫性疾病、肾脏炎性疾病、呼吸系统炎性疾病的关系等报道,但与HCV相互作用的研究,国内尚少见报道。为了解趋化因子在慢性丙型肝炎致病过程中的作用,本研究应用ELISA方法检测了慢性丙型肝炎患者血清IL-8水平,与健康对照组进行比较,并检测了聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗后血清IL-8水平,从而观察血清IL-8水平与HCV感染的关系及抗病毒治疗后的变化。

材料与方法

一、研究对象

2006年1月至2008年10月于济南市传染病医院门诊及住院的慢性丙型肝炎患者74例,所有患者均符合《丙型肝炎防治指南》^[1]及《病毒性肝炎防治方案》^[2]诊断标准,抗-HCV及HCV RNA均为阳性,并排除了HAV、HBV、HEV、HIV感染及酒精性肝炎和药物性肝炎。

二、抗-HCV检测

应用ELISA法,试剂购于河南华美生物工程公司。]

三、HCV RNA定量检测

应用RT-PCR法,PCR仪型号为美国ABI7300,试剂购于深圳匹基公司。

四、IL-8检测

应用双抗体夹心ABC-ELISA法,试剂购于上海西唐生物科技有限公司。操作按说明书进行。

五、抗病毒治疗方案

应用聚乙二醇化干扰素 α -2a (180 μg) 或 α -2b (1.0 ~ 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 联合利巴韦林 (1.3 ~ 1.5 mg/kg) 进行治疗。

六、统计学方法

均数用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 均数间比较应用 t 检验。

结 果

一、74 例慢性丙型肝炎患者及 30 例健康对照组血清 IL-8 水平

慢性丙型肝炎患者血清 IL-8 水平较健康对照明显升高, 分别为 (42.95 ± 50.00) pg/ml 及 (11.06 ± 1.39) pg/ml ($t = 3.4831$, $P = 0.0007$), 两组比较有统计学意义。

二、慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗前后血清 IL-8 水平

抗病毒治疗 12 周后, 26 例患者 HCV RNA 低于检测下限, 仍有 10 例 HCV RNA 无显著性变化。HCV RNA 低于检测下限者治疗后血清 IL-8 水平明显下降, HCV RNA 仍阳性者的血清 IL-8 水平无明显变化, 见表 1。另外 38 例患者治疗后 HCV RNA 下降, 但仍呈阳性。

表 1 慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗前后血清 IL-8 水平

组别	例数	IL-8 [($\bar{x} \pm s$, pg/ml)]		t	P
		治疗前	治疗后		
HCV RNA 低于检测下限组	26	41.29 \pm 28.65	23.15 \pm 10.58	3.76 ^a	0.001 ^a
HCV RNA 阳性组	10	43.79 \pm 18.60	42.38 \pm 18.00	1.04 ^b	0.32 ^b

注: ^a HCV RNA 低于检测下限组治疗前后比较; ^b HCV RNA 阳性组治疗前后比较

讨 论

趋化因子是一组具有趋化作用的细胞因子, 能吸引免疫细胞到免疫应答局部, 参与免疫调节和免疫病理反应。IL-8 是趋化因子 CXC 亚家族一员, 由单核/巨噬细胞、成纤维细胞、肝细胞等多种细胞分泌产生, 对中性粒细胞、T 淋巴细胞等起趋化和激活作用, 是许多抗病毒、抗炎等免疫反应的重要调节因子。本研究结果表明, 慢性丙型肝炎患者血清 IL-8 水平较正常人明显升高, 与国内外的一些相关研究结果一致。Mahmood 等^[3]对慢性丙型肝炎患者的肝活检标本进行检测发现, IL-8 表达水平升高, 并随肝纤维化的发展和肝脏炎症活动而增高。王健等^[4]研究了慢性丙型肝炎患者外周血单个核细胞内 IL-8 mRNA 表达水平, 发现其表达水平升高, 并且表达水平与体内 HCV RNA 复制水平有关。这提示趋化因子 IL-8 与 HCV 持续感染密切相关, IL-8 可能参与了丙型肝炎的炎症活动及纤维化的发展。

本研究通过动态观察发现, 干扰素治疗后随着病毒低于检测下限, 血清 IL-8 水平明显下降, 而抗病毒治疗无应答者 IL-8 水平无明显下降, 进一步提示 HCV

复制可诱导 IL-8 产生,IL-8 参与了丙型肝炎的致病过程,并且与干扰素的抗病毒疗效有关。胡芸文等^[5]也发现干扰素控制 HCV 感染后,IL-8 表达水平下降。慢性丙型肝炎患者体内 HCV 复制活跃,可能受病毒蛋白或免疫反应所致的一系列细胞因子产生增加的影响,血清 IL-8 水平升高,从而有助于 HCV 的持续感染,加重了肝脏损害,影响了干扰素的抗病毒治疗效果。Girard 等^[6]研究发现 HCV 非结构蛋白 NS5A 在 Huh7 细胞中表达,能上调 IL-8 的表达,且其表达增加可抑制 IFN 的活性、影响抗病毒治疗效果。这可能解释了慢性丙型肝炎患者血清 IL-8 水平升高及 IL-8 影响干扰素疗效的原因。

因此,血清 IL-8 水平与丙型肝炎患者 HCV 持续感染相关,并且可以反映肝脏疾病的程度,对判断疾病预后及干扰素抗病毒疗效有一定意义,抗 IL-8 抗体有望对慢性丙型肝炎治疗起到一定作用。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会、传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2004,12:194-198.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- 3 Mahmood S, Sho M, Yasuhara Y, et al. Clinical significance of intrahepatic interleukin-8 in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res,2002,24:413-419.
- 4 王健,赵金红,江水清,等. 丙型肝炎病毒慢性感染与 IL-8、IP-10、Mig 表达相关性研究. 第三军医大学学报,2006,28:1420-1423.
- 5 胡芸文,王健,张继明,等. 慢性丙型肝炎患者外周血单个核细胞中趋化因子水平与干扰素治疗的关系. 中华微生物学和免疫学杂志,2005,25:457-462.
- 6 Girard S, Shalhoub P, Lescure P, et al. An altered cellular response to interferon and up-regulation of interleukin-8 induced by the hepatitis C viral protein NS5A uncovered by microarray analysis. Virology,2002,295:272-283.

(收稿日期:2009-09-07)

(本文编辑:孙荣华)

张立新,安勇,徐皖苏,等. 慢性丙型肝炎患者血清白细胞介素-8 表达水平及抗病毒治疗后变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):146-149.