

• 临床检验研究论著 •

白细胞介素 17 在慢性丙型肝炎患者免疫损伤中的作用*

黄建宏, 凌文辉, 林 心, 禰彩云, 郑通明

(珠海市人民医院/暨南大学附属珠海医院检验科, 广东珠海 519000)

摘要:目的 探讨白细胞介素 17(IL-17)在慢性丙型肝炎患者免疫损伤中的作用。方法 选择 22 例慢性丙型肝炎患者作为 HCV 组, 20 例健康志愿者作为对照组。分别采用实时聚合酶链反应(RT-PCR)、酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 HCV-RNA 及 IL-17, 其余检测指标包括血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PT)、肌酐。结果 HCV 组患者血清 IL-17 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。HCV 组患者血清 ALT、AST 及 HCV-RNA 与血清 IL-17 水平显著相关($P < 0.05$)。结论 IL-17 可能参与了慢性丙型肝炎的免疫学发病机制。

关键词: 肝炎病毒属; 肝炎, 丙型; 白细胞介素 17; 肝功能试验

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2819-02

Effects of interleukin-17 on immunologic injury of patients with chronic hepatitis C

Huang Jianhong, Ling Wenhui, Lin Xing, Xuan Caiyun, Zhen Tongming

(Department of Clinical Laboratory, Zhuhai People's Hospital/Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of interleukin-17 on immunologic injury of patients with chronic hepatitis C. **Methods** Twenty-two patients with chronic hepatitis C were selected to serve as HCV group and 20 healthy volunteers as control group. Real time polymerase chain reaction(RT-PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) were utilized to detect serum HCV-RNA and IL-17, respectively. The rest detection indexes include alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), total bilirubin(TBIL), prothrombin time(PT) and creatinine. **Results** Serum IL-17 level of patients in HCV group was significant higher than that in control group($P < 0.05$). Serum ALT, AST and HCV-RNA of patients in HCV group showed a marked correlation with serum IL-17 ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-17 may involved in immunological pathogenesis of chronic hepatitis C.

Key words: hepatitis C; interleukin-17; liver function tests

研究显示, CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞 17(helper T lymphocyte 17, CD4⁺ Th17)及调节性 T 淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)可能在慢性丙型肝炎患者的免疫损伤过程中扮演着举足轻重的作用^[1]。本研究拟通过分析慢性丙型肝炎患者(不合并肝硬化)外周血白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)RNA 载量、肝脏损伤标志物的相关性,并将其与健康志愿者比较,探讨 IL-17 在慢性丙型肝炎发病机制的可能作用,以期慢性丙型肝炎的防治提供一种新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 7 月至 2012 年 4 月于本院门诊或住院部就诊的 22 例确诊为慢性丙型肝炎的患者,将其作为 HCV 组,年龄 19~65 岁,中位 48 岁,平均(46.1±12.3)岁;患者入组以知情同意为原则,诊断标准符合 2004 年 3 月中华医学会感染病学分会和肝病学会共同制订的《丙型肝炎防治指南》^[2];病情程度判定参考 2000 年 9 月全国第 10 次传染病与寄生虫病会议修订的《病毒性肝炎防治方案》。病例排除标准:(1)年龄小于 18 岁,或超过 65 岁;(2)合并甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染;(3)合并肿瘤、自

身免疫性疾病;(4)合并酒精性肝病、药物性肝病、肝硬化等其他临床诊断的肝损害性疾病;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)正在接受干扰素、胸腺肽、激素等免疫治疗的患者。另选择 20 例健康志愿者作为对照。

1.2 主要仪器和试剂 主要仪器:雅培 CD3700 血细胞全自动分析仪(美国雅培公司)、日立 7600 全自动生化仪(日本 Hitachi 公司)、ACL 7000 型全自动凝血分析系统(美国 Beckman Coulter 公司)。检测试剂均为仪器的配套试剂。

1.3 检测指标 检测指标包括:血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、肌酐及 HCV-RNA 定量(检测下限 500 IU/mL)。

1.4 检测方法 HCV 组患者就诊时首先进行上述指标的基线检测;采用实时聚合酶链反应(real time polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 HCV-RNA,采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 IL-17 水平,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间 IL-17 水平的比较采用两独立样本的 t 检验,相关分析应用 Pearson 相关系数法,以 $\alpha = 0.05$ 为检

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2012614)。 作者简介:黄建宏(1971~),男,硕士,主要从事临床医学检验工作。

验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

HCV 组患者血清 IL-17 水平明显高于对照组,二者差异

有统计学意义 ($P < 0.05$)。HCV 组患者血清 ALT、AST、TBIL、PT、肌酐及 HCV-RNA 的检测结果显示表 1,其 ALT、AST 及 HCV-RNA 与外周血 IL-17 水平显著相关 ($P < 0.05$)。

表 1 HCV 组患者及对照组健康者血清临床指标的检测结果显示

组别	n	IL-17 (pg/mL)	ALT (IU/mL)	AST (IU/mL)	TBIL (IU/mL)	PT (s)	肌酐 (IU/mL)	HCV-RNA (ng/mL)
HCV 组	22	161.90±19.05	71.60±51.20	64.18±41.00	16.80±5.78	10.50±1.40	82.60±25.30	14.19±2.33
对照组	20	80.29±11.40	19.80±8.50	24.90±5.50	14.70±4.30	10.23±1.02	69.00±15.20	0.08±0.03
t		18.20	4.47	4.18	1.37	0.95	2.09	2.95
P		0.00	0.001	0.000	0.070	0.740	0.190	0.000

3 讨 论

HCV 是 1989 年发现的一种非甲非乙型病毒,黄病毒属的单正链 RNA 病毒,可通过输血、性传播等多种方式在人群中传播,HCV 感染者在疾病的发生、发展过程中可表现为代谢异常,部分患者甚至出现糖尿病症状,典型病例通常在经历肝硬化阶段后最终发展为肝细胞肝癌^[3-5]。目前丙型肝炎的发病机制尚未完全阐明,但人们普遍认为丙型肝炎的发病机制是多因素的,其中免疫应答具有重要作用,包括持续存在的 HCV 抗原通过 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 诱导天然免疫细胞激活,树突细胞抗原的提呈功能缺陷,肝脏免疫耐受环境和 Treg 细胞增多等^[6]。

最近文献显示,CD4⁺ Th17 及 Treg 细胞在研究肝炎的发病机制中备受关注^[7-8]。根据细胞的功能,将 CD4⁺ T 淋巴细胞分为 Th1、Th2 及 Treg 细胞 3 个亚群,Treg 细胞在维护机体免疫平衡中发挥了重要作用^[9]。Th17 细胞是由 CD4⁺ 初始分化,但不同于 Th1、Th2、Treg 细胞的细胞亚群,它们不表达 IL-4 或干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ),却大量分泌 IL-17^[10]。研究提示,IL-17 可作为机体固有免疫与适应性免疫反应的桥梁,促进 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活化增殖,在机体的炎症反应、自身免疫性损伤中具有重要的调节作用^[11]。更重要的是,Th17 细胞与 Th1 细胞、Treg 细胞的诱导分化过程之间存在调节关系^[12]。转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 是诱导 Treg 细胞产生,下调免疫应答的重要细胞因子^[13],而 TGF- β 同时又是抑制 Th1 细胞功能活性,促进 Th17 细胞分化的重要因素,上述机制提示,3 群细胞作用的时空性不同,T 淋巴细胞将随机体状态,局部微环境的改变以及机体免疫平衡的维护需要而出现不同的极化^[14]。因此,Th17 细胞是慢性炎症微环境中重要的效应细胞,在病原体诱导的慢性炎症过程中发挥重要作用。

本文对慢性丙型肝炎患者外周血 IL-17 的检测结果显示,HCV 组患者血清 IL-17 水平明显高于对照组,血清 ALT、AST 及 HCV-RNA 与外周血 IL-17 水平显著相关。本研究初步证实了 Th17 细胞参与了慢性丙型肝炎的病理过程,尤其与炎症程度密切相关,推测 HCV 可能是其上游的诱发和促进因素,其具体机制尚需深入研究。

素抵抗的慢性丙型肝炎患者外周血中的变化[J]. 肝脏,2012,17(5):319-321.

[2] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2004,12(4):194-198.

[3] 曹文俊,樊琦诗. 丙型病毒性肝炎相关肝细胞肝癌的研究[J]. 上海交通大学学报:医学版,2008,28(9):1183-1186.

[4] 李曼,冯德云. 丙型肝炎病毒感染与肝细胞癌相关关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2011,11(9):1797-1800.

[5] 殷欣,张博恒,陈晓泓,等. 乙型肝炎及丙型肝炎病毒对肝细胞癌临床病理特征及预后的影响[J]. 中国临床医学,2010,17(2):195-198.

[6] 郑昭敏,王延国,张海涛,等. IL-17 在慢性 HBV 感染及肝炎肝纤维化患者中表达升高[J]. 基础医学与临床,2011,31(5):551-555.

[7] 余雪平,苏智军,郭如意,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Treg/Th17 检测及其意义[J]. 福建医科大学学报,2012,16(2):123-126.

[8] 林振忠,余雪平,苏智军,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Treg/Th17 比率的检测及其与肝功能的相关性研究[J]. 实用临床免疫学,2012,28(11):1036-1040.

[9] 韩根成,沈倍奋. Th17 细胞分化、调节及效应研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2008,35(2):117-123.

[10] 王中华. Th17 细胞分化及与疾病关系的研究新进展[J]. 国际内科学杂志,2009,36(4):242-245.

[11] 陈士俊,杜文军,刑直直,等. Th 细胞相关因子在慢性 HBV 感染患者中的表达及 Th17 与肝炎肝纤维化关系的研究[J]. 山东医药,2008,48(20):21-23.

[12] Yasumi Y, Takikawa Y, Endo R, et al. Interleukin-17 as a new marker of severity of acute hepatic injury[J]. Hepatol Res, 2007, 37(4):248-254.

[13] 张伯彬,尹辉,古宏标. 转化生长因子- β 参与 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞诱导的发育研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2011,34(2):139-142.

[14] Ge J, Wang K, Meng QH, et al. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B[J]. J Clin Immunol, 2010,30(1):60-67.

(收稿日期:2013-05-17)

参考文献

[1] 于建武,孙丽杰,刘伟,等. Th17 细胞和自然杀伤性 T 细胞在胰岛