

• 临床检验研究论著 •

慢性乙肝与肝硬化患者血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 变化临床价值胥 松¹, 顾行军², 杨国旗², 王小霞¹, 范大春¹

(江苏省盐城市盐都区第二人民医院:1. 检验科;2. 传染科, 江苏盐城 224031)

摘要:目的 研究慢性乙型肝炎(CHB)和肝硬化(LC)患者血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、血清胆碱酯酶(ChE)和透明质酸(HA)变化及临床意义。方法 分别检测 92 例 CHB 患者(CHB 组)、63 例 LC 患者(LC 组)和 46 例健康人群(对照组)的血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度, 并且进行比较分析。结果 CHB 组与 LC 组各型患者血清中的 IL-2、IL-6 和 HA 浓度高于对照组, 而 IL-10 和 ChE 浓度低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。HBV DNA 拷贝数量为 6.0~6.9 log₁₀ copy/mL 的患者血清 IL-2、IL-6 和 HA 浓度高于拷贝数量为 3.0~4.9 log₁₀ copy/mL 的患者和 5.0~5.9 log₁₀ copy/mL 的患者, 而 IL-10 和 ChE 浓度低于 3.0~4.9 log₁₀ copy/mL 的患者和 5.0~5.9 log₁₀ copy/mL 的患者, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。Child-Pugh 分级为 C 级的 LC 患者血清 IL-2、IL-6 和 HA 浓度高于 A、B 级患者, 而 IL-10 和 ChE 浓度低于 A、B 级患者, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 同时检测 CHB 组和 LC 患者血清中 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度变化, 能够为 CHB 患者病情及预后评估提供一定的临床参考价值。

关键词:乙型肝炎; 肝硬化; 透明质酸**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.008**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)15-1986-03**Clinical value of serum IL-2, IL-6, IL-10, ChE and HA changes in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis**Xu Song¹, Gu Xingjun², Yang Guoqi², Wang Xiaoxia¹, Fan Dachun¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Infection, Yandu District

Second People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224031, China

Abstract: Objective To study the changes and clinical significance of serum interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), cholinesterase (ChE) and hyaluronic acid (HA) in the patients with chronic hepatitis B (CHB) and liver cirrhosis (LC). **Methods** The serum concentrations of IL-2, IL-6, IL-10, ChE and HA were detected in 92 cases of CHB (CHB group), 63 cases of LC (group LC) and 46 cases of healthy populations (control group). **Results** The serum concentrations of IL-2, IL-6 and HA in the CHB group and the LC group were higher than those in the control group, while the serum concentrations of IL-10 and ChE were lower than those in the control group, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). The serum concentrations of IL-2, IL-6 and HA in the patients with HBV DNA copy number of 6.0~6.9 log₁₀ copy/mL were higher than those with the copy number of 3.0~4.9 log₁₀ copy/mL and 5.0~5.9 log₁₀ copy/mL, while the serum concentrations of IL-10 and ChE were lower than those with HBV DNA copy number of 3.0~4.9 log₁₀ copy/mL and 5.0~5.9 log₁₀ copy/mL, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). The serum concentrations of IL-2, IL-6 and HA in the LC patients with the Child-Pugh grade C were higher than those with the Child-Pugh grade A and B, while serum concentrations of IL-10 and ChE were lower than those with the Child-Pugh grade A and B, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The simultaneous detection of serum IL-2, IL-6, IL-10, ChE and HA concentration changes can provide certain clinical reference value for the evaluation of severity and prognosis in the patients with CHB and LC.

Key words:hepatitis B; liver cirrhosis; hyaluronic acid

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的一种以肝脏炎症性病变为为主, 并可引起多器官损害的一种疾病^[1-2]。部分乙型肝炎患者往往应为未能得到治疗进展成为肝硬化(LC)^[3]。现有的研究表明, 乙型肝炎病程的发展过程, 也是肝组织炎症反复发作, 肝细胞变性、坏死, 肝脏纤维组织增生的过程, 在此过程中, 与细胞免疫相关的细胞因子的水平往往会出现一定程度的异常^[4], 而血清胆碱酯酶(ChE)目前研究被认为是与肝功能储备以及肝细胞损伤程度有关^[5-6]。而透明质酸(HA)被认为是肝组织纤维化的标志物。本次研究通过测定不同进展程度慢性乙型肝炎(CHB)患者血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、ChE 和 HA 浓度变化, 探讨上述指标对乙型肝炎临床诊断和病情发展评估的意义。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 收集从 2011 年 1 月至 2013 年 6 月在本院经

过诊断确诊的 CHB 患者 155 例(CHB 组), 其中男性患者 102 例, 女性患者 53 例。上述 CHB 患者中轻度 28 例, 中度 32 例, 重度 32 例; 肝炎后 LC 代偿期 36 例, 失代偿期 27 例, 作为 LC 组。同时上述两组患者根据 HBV DNA 水平进行分组, 分别以 HBV DNA 水平 3.0~4.9、4.0~5.9、6.0~6.9 log₁₀ copy/mL 作为分组的标准, 其中 3.0~4.9 log₁₀ copy/mL 有 51 例、4.0~5.9 log₁₀ copy/mL 有 60 例、6.0~6.9 log₁₀ copy/mL 有 44 例。肝硬化患者按照 Child-Pugh 分级分为 A 级、B 级和 C 级^[7], 各有病例 21 例、27 例和 15 例。另外取在本院体检中心体检的健康人群 46 例作为对照组, 其中男性 30 例, 女性 16 例。各组的年龄、性别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度检测 所有入选的研究对象均在清晨空腹抽取静脉血 10 mL, 置于抗凝管中, ChE 和 HA 采用试剂盒(威特曼生物科技有限公司)在贝克曼

CX-20 型全自动生化分析仪上进行检测,IL-2、IL-6 和 IL-10 使用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒由美国伯乐公司提供,使用 FAME-2420 全自动酶免分析系统(瑞士 HAMILTON 公司)检测血清 IL-2、IL-6、IL-10 的浓度。

1.3 HBV DNA 拷贝检测 使用 FQ-PCR 法检测 HBV-DNA 拷贝数量,使用 HBV 定量 PCR 检测试剂盒,使用 5700 荧光定量检测系统(美国应用生物系统公司)进行检测。检测结果进行对数转换,以 \log_{10} copy/mL 表示。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分

析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度比较 见表 1。

2.2 不同 HBV DNA 拷贝水平血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度比较 见表 2。

2.3 不同分级肝硬化患者血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度比较 见表 3。

表 1 各组血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

分组		n	IL-2(g/L)	IL-6(g/L)	IL-10(g/L)	ChE(U/L)	HA(μg/L)
CHB 组	轻度	28	51.25 ± 11.41	10.65 ± 4.89	209.1 ± 10.20	5 134.62 ± 1 123.41	109.78 ± 18.45
	中度	32	86.75 ± 13.29	20.65 ± 6.72	178.10 ± 29.79	4 367.41 ± 987.63	267.89 ± 48.53
	重度	32	127.75 ± 31.39	30.30 ± 5.12	147.05 ± 40.26	3 554.31 ± 781.31	532.14 ± 79.46
LC 组	代偿期	36	148.05 ± 21.26	43.35 ± 8.38	118.10 ± 13.85	2 687.43 ± 547.56	678.45 ± 114.34
	失代偿期	27	180.50 ± 17.04	55.75 ± 6.13	85.01 ± 13.71	2 034.28 ± 678.98	798.34 ± 141.23
对照组		46	22.50 ± 5.92	6.55 ± 1.48	246.90 ± 43.31	7 986.56 ± 1 764.3	48.76 ± 12.34
F			208.43	214.03	92.937	89.91	257.13
P			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 不同 HBV DNA 拷贝水平血清各指标浓度比较($\bar{x} \pm s$)

HBV DNA(\log_{10} copy/mL)	n	IL-2(g/L)	IL-6(g/L)	IL-10(g/L)	ChE(U/L)	HA(μg/L)
3.0~4.9	51	52.76 ± 13.46	15.30 ± 3.45	175.34 ± 35.21	4 846.32 ± 976.45	113.45 ± 19.57
5.0~5.9	60	102.34 ± 24.57	37.74 ± 6.87	112.57 ± 26.43	3 321.57 ± 679.23	257.97 ± 47.69
6.0~6.9	44	153.78 ± 38.65	42.32 ± 8.79	86.78 ± 14.32	2 213.45 ± 543.19	597.45 ± 58.79
F		137.97	236.45	137.19	145.07	1 338.01
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 不同分级肝硬化患者血清各指标浓度比较($\bar{x} \pm s$)

Child-Pugh 分级	n	IL-2(g/L)	IL-6(g/L)	IL-10(g/L)	ChE(U/L)	HA(μg/L)
A 级	21	138.31 ± 19.54	42.31 ± 6.54	121.34 ± 14.56	2 678.34 ± 449.23	635.79 ± 87.54
B 级	27	157.64 ± 22.13	49.87 ± 6.13	101.43 ± 12.57	2 346.13 ± 357.23	710.23 ± 101.23
C 级	15	182.57 ± 31.24	57.24 ± 7.27	84.34 ± 11.29	1 912.38 ± 334.58	798.34 ± 133.23
F		15.21	23.07	36.39	17.23	10.47
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

现有的研究已经发现,CHB 是机体受到 HBV 感染后引发的免疫介导性疾病,HBV 在感染肝细胞后,宿主的免疫系统为了清除病毒,引发了一系列的免疫反应,而这一系列的免疫反应导致了免疫调节的紊乱,进而对宿主的肝组织造成了损伤,导致肝脏功能受损,并且还引发了肝组织的纤维化,并且最终可能导致肝硬化的发生^[8]。

本研究的结果表明,肝功能受损程度加重,HBV DNA 拷贝量增多,肝硬化程度不断增高,血清 IL-2 和 IL-6 浓度明显增高,而 IL-10 的浓度明显下降($P < 0.05$),表明感细胞炎性反应的程度不断增加。导致这一现象的原因在于乙肝患者的 Th1/Th2 失衡^[9],Th1 细胞上调,而 Th2 细胞减少,这一失衡

导致了细胞免疫反应被激发,单核-巨噬细胞从肝细胞内清除病毒,而另一方面,这种失衡能促使 CD4⁺ Th1 细胞分泌 IL-2,促单核-巨噬细胞系统分泌 IL-6。IL-2 能够可提高人体对病毒感染的免疫应答,使细胞毒性 T 淋巴细胞、天然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞增殖,并使其杀伤活性增强,进而清除体内病毒感染细胞等^[10]。而 IL-6 能刺激细胞生长,促进细胞分化和加速肝细胞急性期蛋白合成的作用、促进细胞外基质增生、参与炎性反应^[11-12]。而 IL-10 主要由 Th2 细胞产生,其主要功能为促进体液免疫反应的同时抑制细胞免疫反应,因此,IL-10 水平下调也会导致细胞免疫应答增加^[13]。因此,血清中 IL-2、IL-6 和 IL-10 浓度的改变,不仅反映了乙肝患者体内的炎症程度,同时还反映了肝脏功能损伤的程度。

此外,研究还发现,肝功能受损程度加重,HBV DNA 拷贝

量越多,肝脏纤维化程度不断增高,血清 ChE 浓度不断降低,而 HA 的浓度不断升高($P < 0.05$)。血清 ChE 主要在肝脏合成,目前的研究发现,肝脏功能受损越严重,血清 ChE 的合成减少越明显,认为血清 ChE 能够作为肝脏合成和储备功能的一个重要特异性指标^[5,14]。HA 是一种大分子葡萄糖多糖,主要在结缔组织中分布,并且主要在肝脏的内皮细胞中清除^[15]。但是当 HBV 感染了肝细胞并且引发了免疫反应,并且对感染病毒的肝细胞产生损伤,结果一方面导致了肝细胞清除 HA 能力下降^[16],另外一方面肝脏间质成纤维细胞增生,HA 的合成明显增加^[17]。因此,血清 HA 浓度是反映肝脏损伤程度和判断肝纤维化程度较为敏感的指标。

研究结果表明,同时检测慢性乙型肝炎患者血清中的血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度变化,能够为乙型肝炎患者病情及预后评估提供一定的临床参考价值。

参考文献

- [1] Lee JM, Park JY, Kim do Y, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2010, 15(2): 235-241.
- [2] Cui W, Sun CM, Deng BC, et al. Association of polymorphisms in the interleukin-4 gene with response to hepatitis B vaccine and susceptibility to hepatitis B virus infection: a meta-analysis[J]. Gene, 2013, 525(1): 35-40.
- [3] Gu XB, Yang XJ, Hua Z, et al. Effect of oxymatrine on specific cytotoxic T lymphocyte surface programmed death receptor-1 expression in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(8): 1434-1438.
- [4] Krebs K, Bottinger N, Huang LR, et al. T cells expressing a chimeric antigen receptor that binds hepatitis B virus envelope proteins control virus replication in mice[J]. Gastroenterology, 2013, 145(2): 456-465.
- [5] Park SH, Kim CH, Kim DJ, et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(4): 361-365.
- [6] Lesmana CR, Gani RA, Hasan I, et al. Significant hepatic histopathology in chronic hepatitis B patients with serum ALT less than twice ULN and high HBV-DNA levels in Indonesia[J]. J Dig Dis, 2011, 12(6): 476-480.
- [7] Godoy BA, Alvarado-Mora MV, Gomes-Gouveia MS, et al. Origin of HBV and its arrival in the Americas—the importance of natural selection on time estimates[J]. Antivir Ther, 2013, 18(3): 505-512.
- [8] Liu Q, Zheng Y, Yu Y, et al. Identification of HLA-A * 0201-restricted CD8⁺ T-cell epitope C64-72 from hepatitis B virus core protein[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(2): 141-147.
- [9] Atan O, Aksu G, Ozgenc F, et al. Determination of intracellular Th1/Th2 type cytokines in lymphocytes of chronic hepatitis B patients treated with interferon-alpha[J]. Turk J Gastroenterol, 2010, 21(4): 401-410.
- [10] Liu M, Miao T, Zhu H, et al. IL-2-engineered nano-APC effectively activates viral antigen-mediated T cell responses from chronic hepatitis B virus-infected patients[J]. J Immunol, 2012, 188(3): 1534-1543.
- [11] Xiang WQ, Feng WF, Ke W, et al. Hepatitis B virus X protein stimulates IL-6 expression in hepatocytes via a MyD88-dependent pathway[J]. J Hepatol, 2011, 54(1): 26-33.
- [12] Kao JT, Lai HC, Tsai SM, et al. Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naive hepatitis B infection patients[J]. Liver Int, 2012, 32(6): 928-936.
- [13] Wu JF, Wu TC, Chen CH, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1): 165-172.
- [14] Koo JH, Lee MH, Kim SS, et al. Changes in serum histologic surrogate markers and procollagen III N-terminal peptide as independent predictors of HBeAg loss in patients with chronic hepatitis B during entecavir therapy[J]. Clin Biochem, 2012, 45(1/2): 31-36.
- [15] Li F, Zhu CL, Zhang H, et al. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(1): 9-14.
- [16] Nath NC, Rahman MA, Khan MR, et al. Serum hyaluronic acid as a predictor of fibrosis in chronic hepatitis B and C virus infection [J]. Mymensingh Med J, 2011, 20(4): 614-619.
- [17] Xia F, Lai EC, Lau WY, et al. High serum hyaluronic acid and HBV viral load are main prognostic factors of local recurrence after complete radiofrequency ablation of hepatitis B-related small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(4): 1284-1291.

(收稿日期:2014-02-23)

(上接第 1985 页)

- 科与产科杂志, 2008, 24(3): 402.
- [6] Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, et al. Prognostic value of serum CA 125 bi-exponential decrease during first line paclitaxel/platinum chemotherapy: a French multicentric study[J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(2): 194-198.
- [7] 高明, 张晔. P53 联合 CA125 半衰期检测在评价卵巢癌预后中的作用[J]. 浙江临床医学, 2010, 12(10): 1049.
- [8] Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.
- [9] Jacob F, Meier M, Caduf R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting[J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(3): 487-491.

- [10] Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, et al. H E4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(15/16): 1447-1453.
- [11] Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(1): 26-38.
- [12] Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(3): 365-374.

(收稿日期:2014-02-08)