

• 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性病变为主,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 log10 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 | | <i>n</i> | IL-2(g/L) | IL-6(g/L) | IL-10(g/L) | ChE(U/L) | HA(μ g/L) |
|----------|------|----------|--------------------|------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| CHB 组 | 轻度 | 28 | 51.25 \pm 11.41 | 10.65 \pm 4.89 | 209.1 \pm 10.20 | 5 134.62 \pm 1 123.41 | 109.78 \pm 18.45 |
| | 中度 | 32 | 86.75 \pm 13.29 | 20.65 \pm 6.72 | 178.10 \pm 29.79 | 4367.41 \pm 987.63 | 267.89 \pm 48.53 |
| | 重度 | 32 | 127.75 \pm 31.39 | 30.30 \pm 5.12 | 147.05 \pm 40.26 | 3554.31 \pm 781.31 | 532.14 \pm 79.46 |
| LC 组 | 代偿期 | 36 | 148.05 \pm 21.26 | 43.35 \pm 8.38 | 118.10 \pm 13.85 | 2687.43 \pm 547.56 | 678.45 \pm 114.34 |
| | 失代偿期 | 27 | 180.50 \pm 17.04 | 55.75 \pm 6.13 | 85.01 \pm 13.71 | 2034.28 \pm 678.98 | 798.34 \pm 141.23 |
| 对照组 | | 46 | 22.50 \pm 5.92 | 6.55 \pm 1.48 | 246.90 \pm 43.31 | 7986.56 \pm 1764.3 | 48.76 \pm 12.34 |
| <i>F</i> | | | 208.43 | 214.03 | 92.937 | 89.91 | 257.13 |
| <i>P</i> | | | <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(log10 copy/mL) | <i>n</i> | IL-2(g/L) | IL-6(g/L) | IL-10(g/L) | ChE(U/L) | HA(μ g/L) |
|------------------------|----------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 3.0~4.9 | 51 | 52.76 \pm 13.46 | 15.30 \pm 3.45 | 175.34 \pm 35.21 | 4 846.32 \pm 976.45 | 113.45 \pm 19.57 |
| 5.0~5.9 | 60 | 102.34 \pm 24.57 | 37.74 \pm 6.87 | 112.57 \pm 26.43 | 3 321.57 \pm 679.23 | 257.97 \pm 47.69 |
| 6.0~6.9 | 44 | 153.78 \pm 38.65 | 42.32 \pm 8.79 | 86.78 \pm 14.32 | 2 213.45 \pm 543.19 | 597.45 \pm 58.79 |
| <i>F</i> | | 137.97 | 236.45 | 137.19 | 145.07 | 1 338.01 |
| <i>P</i> | | <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 | <i>n</i> | IL-2(g/L) | IL-6(g/L) | IL-10(g/L) | ChE(U/L) | HA(μ g/L) |
|---------------|----------|--------------------|------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| A 级 | 21 | 138.31 \pm 19.54 | 42.31 \pm 6.54 | 121.34 \pm 14.56 | 2678.34 \pm 449.23 | 635.79 \pm 87.54 |
| B 级 | 27 | 157.64 \pm 22.13 | 49.87 \pm 6.13 | 101.43 \pm 12.57 | 2346.13 \pm 357.23 | 710.23 \pm 101.23 |
| C 级 | 15 | 182.57 \pm 31.24 | 57.24 \pm 7.27 | 84.34 \pm 11.29 | 1912.38 \pm 334.58 | 798.34 \pm 133.23 |
| <i>F</i> | | 15.21 | 23.07 | 36.39 | 17.23 | 10.47 |
| <i>P</i> | | <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($P < 0.05$),表明感细胞炎症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、参与炎症反应^[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-DNV levels in Indonesia[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(6): 476-480.

[7] Godoy BA, Alvarado-Mora MV, Gomes-Gouvea 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, 张峰. 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. HE4 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)