

• 临床研究 •

慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平变化及临床相关性*

田鹏飞,杨勇卫,陈锡莲,李彩东,段正军
(甘肃省兰州市第二人民医院肝病研究所 730046)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者外周血巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、白细胞介素(IL)-17 和 IL-10 水平变化及与临床的相关性。方法 收集 2012 年 2 月至 2013 年 12 月住院及门诊诊治的慢性乙型肝炎患者 60 例,以及同期进行健康体检的 50 例健康对照者空腹血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MIF、IL-17 和 IL-10 水平,采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测血清 HBV DNA 载量,应用全自动生化分析仪检测血清肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)],比较各组上述指标水平的差异。根据血清 HBV DNA 载量结果又分为高病毒载量组、中病毒载量组、低病毒载量组,比较各组 MIF、IL-17、IL-10 水平差异。探讨慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17、IL-10 水平与血清 HBV DNA、ALT 及 AST 水平的相关性。结果 与健康对照组比较,慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。慢性乙型肝炎组不同 HBV DNA 水平患者外周血各细胞因子水平存在一定的差异,其中高病毒载量组患者外周血细胞因子 MIF、IL-17 和 IL-10 水平高于其他两组,中病毒载量组的细胞因子水平最低;与中病毒载量组相比,高病毒载量组患者 MIF 和 IL-10 水平显著升高,差异有统计学意义($t=2.11、2.08, P<0.05$)。慢性乙型肝炎患者外周血 MIF 水平与 ALT 水平呈正相关($r=0.26, P=0.046$),其余均无相关性。结论 MIF、IL-17 和 IL-10 在慢性乙型肝炎发生、发展过程中可能起重要作用,检测其血清水平可作为评估慢性乙型肝炎病情严重程度的重要指标。

关键词:慢性乙型肝炎; 巨噬细胞移动抑制因子; 白细胞介素-17; 白细胞介素-10

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.038 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)15-2150-02

慢性乙型肝炎(CHB)的发病机制与治疗一直是医学工作者研究的难点和热点,研究显示乙型肝炎病毒(HBV)感染肝细胞后并不直接引起细胞破坏,而是通过诱导机体免疫反应导致肝脏炎症损伤,在机体的免疫反应中细胞因子起重要作用。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、白细胞介素(IL)-17 和 IL-10 是常见的几种免疫影响因子,将三者联合起来研究其在慢性乙型肝炎的发病机制和病情进展中所扮演角色的报道尚不多见。本研究通过探讨 60 例慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平的变化及与血清 HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平的相关性,为三者在慢性乙型肝炎发病过程中的作用提供实验和理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 2 月至 2013 年 12 月在本院住院及门诊诊治的慢性乙型肝炎患者 60 例,其中男 43 例,女 17 例;年龄 28~63 岁,平均(41.45±13.17)岁。肝炎诊断符合 2010 年 12 月中华医学会肝病学会和感染病学联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]的标准。选择同期在本院进行健康体检的健康者 50 例,其中男 25 例,女 25 例;年龄 23~58 岁,平均(32.15±8.46)岁,排除各型肝炎病毒感染及疾病。

1.2 方法 采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测所有研究对象的血清 HBV DNA 载量,判定 $10^2\sim10^4$ IU/mL 为低病毒载量组, $10^5\sim10^6$ IU/mL 为中病毒载量组, $\geq 10^7$ IU/mL 为高病毒载量组;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MIF、IL-17 和 IL-10 水平;应用全自动生化分析仪检测血清 ALT、AST 水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用配对样本 t 检验,采用 Pearson 做相关

性分析,相关系数用 r 表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性乙型肝炎患者和健康对照组血清 HBV DNA、AST、ALT 水平 与健康对照组相比,慢性乙型肝炎患者血清 ALT 和 AST 水平明显升高,差异有统计学意义($t=3.28、3.43, P<0.01$)。见表 1。

表 1 慢性乙型肝炎患者及健康对照组 HBV DNA、AST、ALT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT (U/L)	AST (U/L)	HBV DNA(lg IU/mL)
慢性乙型肝炎	60	263.42±47.65 ^a	210.62±69.11 ^a	5.34±1.91
健康对照组	50	19.90±3.95	15.38±2.68	—

注:与健康对照组相比,^a $P<0.01$ 。—表示无数据。

2.2 慢性乙型肝炎患者和健康对照组外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平 与健康对照组相比,慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平均显著升高,差异有统计学意义($t=3.544、2.074、7.889, P<0.01$)。见表 2。

表 2 慢性乙型肝炎患者和健康对照组外周血 MIF、IL-17、IL-10 检测结果($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	<i>n</i>	MIF	IL-17	IL-10
慢性乙型肝炎	60	10.49±4.11 ^a	20.73±6.64 ^a	184.68±58.97 ^a
健康对照组	50	1.91±1.43	4.35±2.22	12.93±4.63

注:与健康对照组相比,^a $P<0.01$ 。

2.3 慢性乙型肝炎组不同 HBV DNA 水平细胞因子检测结

* 基金项目:甘肃省兰州市科技发展指导性计划项目(2013-ZD-07)。

果 慢性乙型肝炎组不同 HBV DNA 水平患者外周血各细胞因子水平存在一定的差异,其中高病毒载量组外周血细胞因子 MIF、IL-17 和 IL-10 水平高于其他两组;中病毒载量组的细胞

因子水平最低;与中病毒载量组相比,高病毒载量组 MIF 和 IL-10 水平显著升高,差异有统计学意义($t=2.11,2.08;P<0.05$)。见表 3。

表 3 慢性乙型肝炎组不同 HBV DNA 水平细胞因子检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HBV DNA(Ig IU/mL)	MIF(ng/mL)	IL-17(ng/mL)	IL-10(ng/mL)
高病毒载量组	15	7.62±0.39	12.07±4.09 ^a	25.80±8.26	218.19±58.80 ^a
中病毒载量组	19	6.19±0.66	7.49±3.88	17.22±6.57	147.20±36.07
低病毒载量组	26	3.41±0.82	11.74±3.29	20.37±6.22	192.75±44.00

注:与中病毒载量组相比,^a $P<0.05$ 。

2.4 慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 及 IL-10 的临床相关性分析 慢性乙型肝炎患者外周血 MIF 水平与 ALT 水平呈正相关($r=0.26,P=0.046$),其余均无相关性。见表 4。

表 4 慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 及 IL-10 的临床相关性

组别	MIF		IL-17		IL-10	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HBV DNA	-0.11	0.423	0.02	0.903	0.04	0.739
ALT	0.26	0.046	0.12	0.365	0.08	0.521
AST	0.12	0.351	0.10	0.465	0.07	0.620

3 讨 论

MIF 是巨噬细胞和淋巴细胞的一个细胞因子,巨噬细胞的移动可以被其抑制。近年的研究认为,MIF 是一种重要的前炎性因子,在肝纤维化的过程中,MIF 可以诱导巨噬细胞分泌 IL-8。IL-8 可通过趋化炎症细胞,刺激释放大量的肌酸激酶而间接激活肝星状细胞,影响肝纤维化的病理过程^[2-4]。IL-17 在自身免疫性肝病、脂肪肝及肝脏肿瘤中发挥重要作用,参与了肝脏损伤及再生过程^[4-6]。IL-10 是一种强有力的免疫和炎症抑制因子,能下调 Th1 型细胞因子的表达,同时也是导致慢性乙型肝炎的重要因素^[7-8]。

本研究结果显示:(1)与健康人比较,慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平均显著升高,提示 3 种细胞因子均直接或间接参与慢性乙型肝炎的发病过程。(2)慢性乙型肝炎组不同 HBV DNA 水平患者外周血各细胞因子水平存在一定的差异,其中高病毒载量组外周血细胞因子 MIF、IL-17 和 IL-10 水平高于其他两组,中病毒载量组的细胞因子水平最低;与中病毒载量组相比,高病毒载量患者 MIF 和 IL-10 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示高病毒载量患者体内存在更严重的炎症反应,且中病毒载量患者可能存在更高的慢性化进展的风险,对此类患者应扩大样本量做进一步研究。(3)本研究分析慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 及 IL-10 水平与 HBV DNA 载量、ALT 和 AST 的相关性,发现 MIF 水平与 ALT 水平呈正相关,提示慢性乙型肝炎患者 MIF 水平的变化与肝脏组织损害程度相关,亦与肝病的严重程度有关。

综上所述,在慢性乙型肝炎的发生和发展过程中细胞因子 MIF、IL-17 和 IL-10 可能起重要作用,检测外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平可作为评估慢性乙型肝炎病情严重程度的重要指标,并有望成为慢性肝病治疗的新靶点。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南:2010 年版[J]. 中华内科杂志,2011,50(2):168-179.

[2] Sad LM, Younis SG, Nagi HM. Significance of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) and Anti P53 Antibodies in Prognosis of Hepatocellular Carcinoma [J]. J Mol Biomark Diagn,2014,5(5):1-6.

[3] Heinrichs D, Knaul M, Offermanns C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) exerts antifibrotic effects in experimental liver fibrosis via CD74 [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,18,108(42):17444 -17449.

[4] You J, Zhuang L, Chen HY, et al. Increased serum levels of MIF, TGF-β and IL-17 correlate with severity of liver disease and viral replication in chronic HBV infection [J]. Int J Infect Dis,2014,21(S1):319-320.

[5] 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.

[6] Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection [J]. Diagn Pathol,2013,8:40-42.

[7] Talaat RM, Dondeti MF, El-Shenawy SZ, et al. Association Between IL-10 Gene Promoter Polymorphism and Hepatitis B Viral Infection in an Egyptian Population[J]. Biochemical Genetics,2014,52(9/10):387-402.

[8] 李晨,邢少军,段学章,等. 乙型肝炎肝硬化患者外周血调节性 T 细胞频率及血清 IL-1β、IL-6 和 IL-10 水平的变化 [J]. 实用肝病杂志,2012,15(3):244-246.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-05-26)