

• 论 著 •

两类 HBV 感染终末患者 CRP、PCT、IL-6 水平及临床特征的比较^{*}

王 宇¹, 陈龙琴², 张自豪², 田丽媛^{2△}

(1. 解放军总医院普通外科, 北京 100853; 2. 解放军总医院海南分院检验中心, 海南三亚 572000)

摘要:目的 观察炎症反应指标 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)对 HBV 病毒感染不同终末期患者的可能影响。方法 收集 48 例 HBV 相关原发性肝细胞癌及 48 例肝硬化失代偿患者临床数据及外周血清, 检测 HBV 拷贝数、PCT、IL-6、CRP、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、凝血酶原时间(PT)等指标用于组间比较及相关性分析。结果 原发性肝细胞癌与肝硬化失代偿组间 HBV 拷贝数、PCT、CRP、淋巴细胞及单核细胞计数无明显差异, 而肝硬化失代偿期 IL-6 较肝细胞癌组水平高, 中性粒细胞绝对数较肝细胞癌组减少。结论 IL-6 水平升高可能与 HBV 感染终末结局有关, 动态监测 IL-6 有助于评估 HBV 感染终末的转归。

关键词: C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 降钙素原; HBV 感染; 疾病转归

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.003

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)18-2511-03

Comparison of CRP, PCT and IL-6 in patients with two types of ends of HBV infection^{*}

WANG Yu¹, CHEN Longqin², ZHANG Zihao², TIAN Liyuan^{2△}

(1. Department of General Surgery, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Clinical Lab, Hainan Branch, PLA General Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: **Objective** We investigate the possible effect of inflammatory indicator C reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6) and procalcitonin(PCT) on the outcome of HBV infection. **Methods** The clinical data and peripheral serum of 48 patients with HBV related hepatocellular carcinoma and 48 patients with decompensated cirrhosis were collected, HBV copy numbers, PCT, IL-6, CRP, ALT, AST, prothrombin time(PT) and other indicators were tested for comparison and correlative analysis. **Results** HBV copy numbers, PCT, CRP, lymphocytes and mononuclear cells showed no significant difference between primary hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis group; however, IL-6 level was significantly higher in decompensated liver cirrhosis than in hepatocellular carcinoma, as opposed to the absolute number of neutrophils. **Conclusion** IL-6 increase may be related to final outcome of HBV infection, dynamic monitoring IL-6 is helpful to evaluate the prognosis of HBV infection.

Key words: C reactive prote; interleukin-6; procalcitonin; HBV infection; prognosis

全球乙型肝炎病毒感染者 3~4 亿, 我国卫生部 2006 年对全国人群乙肝等有关疾病流行病学调查, 我国人群乙肝表面抗原携带率为 7.18%。机体感染 HBV 后, 外周血蛋白组学发生改变, 临床结局也呈多样性, 表现为慢性携带者、慢性肝炎、慢性重型肝炎、肝硬化甚至肝癌, 这种多样性与 HBV 复制及宿主免疫/炎性反应密切相关^[1]。因此, 炎性因子的表达监测对 HBV 感染转归的预测至关重要。C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及降钙素原(PCT)为临床常用的炎性反应指标, 本研究中作者分析了 HBV 相关原发性肝细胞癌、HBV 相关肝硬化失代偿两类 HBV 感染终末期的炎性因子及相关临床数据, 期望筛选出能预测 HBV 感染结局的临床指标, 为慢性 HBV 感染临床进展提供更多信息^[2-4]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2015 年 12 月解放军总医院 HBV 感染相关肝硬化失代偿期患者 48 例, HBV 感染相关原发性肝细胞癌患者 48 例, 共 96 例, 记录入组患者的各项临床资料。230 例患者中, 男 153 例, 女 77 例, 年龄 13~70 岁, 平均(32.15±10.24)岁。原发性肝细胞癌为肝组织病理学诊

断或通过两种影像学方法(超声、核磁共振成像或 CT)显示>2 cm 的血供增强肿块。肝硬化为经病理证实为肝硬化或临床、实验室及影像学证明其肝功能失代偿或门脉高压。临床血液标本当天进行检测, 不能当天检测的血清保存于-80℃。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏 Cobas 全自动电化学发光免疫分析系统检测 HBV 标志物及生化指标; 采用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA, 试剂由上海复兴生物高科技有限公司提供; PT 采用北京倍肯恒业科技发展有限责任公司凝血酶原时间测定试剂盒。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行统计处理, 分类资料采用 χ^2 检验及 Spearman 相关分析。各检验水平中 $\chi^2=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 原发性肝细胞癌组患者男 42 例, 女 6 例, HBeAg 阳性 5 例(10.4%); 肝硬化失代偿组患者男 30 例, 女 18 例, HBeAg 阳性 6 例(12.5%)。原发性肝细胞癌组中男性比例较肝硬化失代偿组高, 而 2 组患者中“小三阳”占大多数。其他临床指标见表 1, AFP 是原发性肝细胞癌特异性高的

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81201336); 海南省三亚市医疗卫生科技创新项目(2015YW21)。

作者简介: 王宇, 男, 医师, 主要从事肿瘤诊断与治疗研究。 △ 通讯作者, E-mail: tianliyuan_1981@163.com。

肿瘤标志物,表达水平远超过肝硬化失代偿组,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)2 组间无明显差异,而 PT 在原发性肝癌患者较肝硬化失代偿患者短。

表 1 2 组患者临床特征参数的比较

指标	原发性肝癌组 (n=48)	肝硬化失代偿组 (n=48)
性别(男/女) ^a	42/6	30/18
年龄(岁)	53.0±1.4	55.5±2.1
AFP>20 μg/L[n(%)] ^b	35(72.9)	5(10.4)
HBV 感染(年)	20(5~50)	20(6~50)
HBV>10 ³ copy(n)	24	26
ALT(U/L)	26.7(6.0~1 112.0)	25.65(7.5~195.0)
AST(U/L)	34.4(11.0~5 462.0)	35.5(16.6~200.0)
PT(s) ^c	15(11.6~31.1)	16.5(14.2~22.2)

注:正态性分布资料以均值表示,非正态性分布资料以中位数(极小值—极大值)表示。2 组间比较,Chi-square tests, Pearson $\chi^2=8$, df=1, ^a $P=0.005$; ^b表示以正常参考范围上限为界;2 组间比较, Mann-Whitney 非参数检验, $Z=-2.442$, ^c $P=0.015$ 。

2.2 2 组间 HBV 拷贝数及炎症因子 CRP、PCT、IL-6、白细胞分类的差异 作者比较了原发性肝细胞癌与肝硬化失代偿患者间各类炎症因子间的差异,原发性肝细胞癌组 CRP 与 PCT 的外周血表达水平分别为 0.8 mg/L(0.04~10.11 mg/L)、0.21 ng/mL(0.01~2.11 ng/mL),肝硬化失代偿患者外周血 CRP 与 PCT 水平分别为 0.99 mg/mL(0.01~6.43 mg/mL)、0.326 ng/mL(0.02~1.32 ng/mL),经统计学分析,CRP 及 PCT 在 2 组间差异无统计学意义($P=0.804, 0.529$),而原发性肝细胞癌组 IL-6 外周血水平[8.7 pg/mL(0.89~198.5 pg/mL)]较肝硬化失代偿组[22.02 pg/mL(2.85~136.7 pg/mL)]低,且差异有统计学意义(Mann-Whitney $U=119.0, Z=-2.312, P=0.021$)。另外,比较了 2 组间外周血的白细胞水平,肝硬化失代偿组白细胞水平为 $3.60 \times 10^9/L$ [(1.65~13.14) $\times 10^9/L$]低于原发性肝癌组为 $5.07 \times 10^9/L$ [(1.81~12.33) $\times 10^9/L$],差异有统计学意义(Mann-Whitney $U=327, Z=-2.307, P=0.003$)。作者进一步比较了白细胞中的主要三类细胞,中性粒细胞、淋巴细胞与单核细胞绝对值,淋巴细胞与单核细胞在 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$),而肝硬化失代偿组中性粒细胞显著低于原发性肝癌组(Mann-Whitney $U=366.5, Z=-2.295, P=0.022$)。

HBV DNA 是 HBV 感染最直接、特异性强和灵敏性高的指标,HBV DNA 拷贝数高,提示 HBV 复制和有传染性。但 HBV 高病毒量是否引起体内高炎症反应尚不清楚。根据以往报道,HBV $\geq 10^3$ copy 被认为病毒存在再活化,作者检测了每一研究对象外周血清中的 HBV 拷贝数,并以 10^3 copy 为界限,比较了原发性肝癌组与肝硬化失代偿组间低水平与高水平 HBV 拷贝数,2 组间差异无统计学意义(表 1)^[5]。作者也进一步比较了低水平与高水平 HBV 拷贝组间的 CRP、PCT 及 IL-6 的差异,经非参数分析,三类指标在 2 组间差异无统计学意义。

2.3 2 组间各类指标的相关性分析 作者对 CRP、PCT、IL-6 与 HBV 感染后临床肝脏相关指标 ALT、AST、PT、AFP 及外

周血白细胞分类计数间进行了相关性分析。通过 Spearman 相关性分析发现,AFP 与 IL-6 间呈相关性($r=-0.289, P=0.029$),而 PCT 与中性粒细胞绝对数相关($r=0.272, P=0.037$)。

3 讨 论

原发性肝癌是炎症细胞因子密切相关的肿瘤,HCC 的发展通常与 HBV 感染引发的慢性炎症反应密切相关^[6]。外周血 IL-6 被发现是原发性肝细胞癌的风险指示物,并提示原发性肝细胞在癌的预后不良^[7]。Soresi 等^[8]研究也显示,与健康对照组相比,肝细胞在肝癌和肝硬化患者血清中 IL-6 水平明显上升,且肝细胞在肝癌组又明显高于肝硬化组。但是作为 HBV 感染的另一终末类型的肝硬化失代偿期,其 IL-6 的表达报道较少,本研究发现肝硬化失代偿患者 IL-6 水平高于原发性肝癌($P<0.05$)。可能由于肝脏屏障破坏后,极易产生肠源性内毒素血症,诱发机体产生大量的细胞因子及炎症介质(如 IL-6),炎症因子间又形成放大的正反馈效应,从而导致肝脏功能恶化^[9]。另一方面,由于肝脏合成及代谢功能明显下降,对细胞因子清除减少^[10-11]。

CRP 为经典的急性时相反应蛋白,主要在肝细胞产生,它是敏感但非特异性的炎症反应系统性指标,在肝硬化失代偿期与肝癌外周血中的表达并无显著差异。血清 PCT 作为 1 个较新的诊断细菌性感染的指标,在肝硬化与肝癌组的表达水平也无明显差异。本研究中,肝硬化失代偿期患者外周血白细胞数及中性粒细胞百分比均低于原发性肝细胞癌,其主要是由于失代偿期脾脏大且伴有脾功能亢进,表现为白细胞、血小板和红细胞计数减少。但在相关性分析中发现,IL-6 与 AFP 呈负相关,在李清明等^[12]的研究中比较了 IL-6 与 AFP 对肝细胞癌诊断的价值,但并未有研究表明两者间存在相关关系,需要今后进一步研究。

总之,肝硬化失代偿期与肝癌均为 HBV 感染肝病终末阶段,IL-6 可能与 HBV 感染终末发展方向相关。

参考文献

[1] Tian L, Wang Y, Xu D, et al. The differential diagnostic model for serous peptidomics in HBV carriers established by MALDI-TOF-MS analysis[J]. Clin Biochem, 2014, 47 (1/2): 56-62.

[2] Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation[J]. J Exp Med, 1966, 123(2): 365-378.

[3] Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer[J]. Semin Immunol, 2014, 26(1): 54-74.

[4] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.

[5] Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B; adaptation is not needed for the majority of nave patients with a partial virological response[J]. Hepatology, 2011, (下转第 2516 页)

且调整了心肌梗死相关危险因素(如性别、年龄、高血压、糖尿病等因素)后,血浆 miR-21、TGF- β_1 水平分别与左心室舒张末内径呈正相关,提示血浆 miR-21、TGF- β_1 参与心肌梗死后患者心室重构,可作为心肌梗死后患者心室结构重构标志物,与现有 miR-21、TGF- β_1 可调控心室重构进展等研究结果具有一致性。以上结果还体现 miR-21 和 TGF- β_1 参与心肌梗死后心脏损伤和修复过程,TGF- β 信号通路是调控成纤维细胞的增殖与分化的主要信号通路,提示成纤维细胞的增殖与分化在心肌梗死后的心脏重构过程中扮演重要角色^[14]。

综上所述,笔者的试验结果证实,miR-21 和 TGF- β_1 mRNA 在不同时期心肌梗死后重构演变的表达及影响心功能异常变化,可作为监测心室重构进展的一种新的危险生物标志物,为有效预防心肌梗死后心室重构提供了新的思路和治疗新靶点^[15-16]。

参考文献

- [1] Vogel B, Keller A. Refining diagnostic microRNA signatures by whole-miRNome kinetic analysis in acute myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2013, 59(2): 410-418.
- [2] Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J]. Circulation, 2010, 121(8): 1030-1032.
- [3] 唐艳,王梦洪.微小 RNA-21 对乳鼠心肌细胞凋亡及磷脂酶-张力蛋白同源物/丝氨酸/苏氨酸激酶/叉头蛋白 3a 信号传导通路的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(2): 135-142.
- [4] 中华心血管病杂志编辑委员会. 推荐在我国采用心肌梗死全球统一定义[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(10): 867-869.
- [5] Mc Manus DD, Tanriverdi K, Lin H, et al. Plasma microRNAs are associated with atrial fibrillation and change after catheter ablation(the miRhythm study) [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(1): 3-10.
- [6] Liang J, Bai S, Su L, et al. A subset of circulating microRNAs is expressed differently in patients with myocardial infarction[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 243-247.
- [7] Toldo S, Das A, Mezzaroma E, et al. Induction of microRNA-21 with exogenous hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemic and inflammatory injury in mice[J]. Circ

Cardiovasc Genet, 2014, 7(3): 311-320.

- [8] Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 predict left ventricular remodeling after ST-Elevation myocardial infarction [J]. Cardiol, 2015, 132(4): 233-241.
- [9] Liang H, Zhang C, Ban T, et al. A novel reciprocal loop between microRNA-21 and TGF β R III is involved in cardiac fibrosis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(12): 2152-2160.
- [10] Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: microRNA-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(1): 21-29.
- [11] Yin C, Salloum FN, Kukreja RC. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70 [J]. Circ Res, 2009, 104(5): 572-575.
- [12] Cheng Y, Zhu P, Yang J, et al. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 [J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(3): 431-439.
- [13] Dong S, Ma W, Hao B, et al. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 565-574.
- [14] Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(4): 600-606.
- [15] Li S, Fan Q, He S, et al. MicroRNA-21 negatively regulates Treg cells through a TGF- β_1 /Smad-independent pathway in patients with coronary heart disease[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(3): 866-878.
- [16] Yang Q, Yang K, Li A. MicroRNA-21 protects against ischemia-reperfusion and hypoxia-reperfusion-induced cardiocyte apoptosis via the phosphatase and tensin homolog/akt-dependent mechanism[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2213-2220.

(收稿日期:2016-03-16 修回日期:2016-05-24)

(上接第 2512 页)

- 54(2): 443-451.
- [6] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [7] Porta C, De Amici M, Quaglini S, et al. Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma [J]. Ann Oncol, 2008, 19(2): 353-358.
- [8] Soresi M, Giannitrapani L, D'antona F, et al. Interleukin-6 and its soluble receptor in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(16): 2563-2568.
- [9] 杨朝晖,高峰,张培会. 重型肝炎内毒素与细胞因子及细胞免疫的相关性[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(5): 516-519.

- [10] Zou ZS, Li BS, Xu DP, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with Acute-on-Chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(2): 182-190.
- [11] Burra P, De Martin E, Senzolo M. Evaluation of graft and recipient risk factors in liver transplantation[J]. Digestive and Liver Disease Supplements, 2009, 3(4): 108-111.
- [12] 李清明,舒仁明,王家驹,等. 血清白介素-6 在诊断肝细胞肝癌中的临床价值研究[J]. 川北医学院学报, 2011, 26(3): 251-253.

(收稿日期:2016-04-06 修回日期:2016-06-13)