

• 论 著 •

慢性乙型肝炎患者血清 IL-33 及其可溶性受体 ST2 水平变化及其临床意义

王敬先, 黄玉英, 李燕萍, 刘雪瑶, 蒋春艳
(潍坊市人民医院产前诊断中心, 山东潍坊 261041)

摘要:目的 分析血清白细胞介素(IL)-33 及其可溶性受体 ST2(sST2)水平的变化对慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床意义。方法 2014 年 1 月至 2016 年 10 月该院收治的 CHB 患者 65 例纳入研究组,同期该院体检健康者 60 例作为对照组。采用 ELISA 方法测定 IL-33 及 sST2、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,并进行比较。结果 CHB 患者的 IL-33、sST2、ALT 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($t=6.542, 7.218, 6.324, P<0.05$)。ALT 水平异常的 CHB 患者的 IL-33 和 sST2 明显高于 ALT 正常的 CHB 患者,差异有统计学意义($t=16.328, 9.874, P<0.05$)。结论 检测 CHB 患者的 IL-33 和 sST2 可以了解患者免疫状态,为 CHB 的治疗提供一定的理论参考依据。

关键词:慢性乙型肝炎; 白细胞介素-33; 可溶性受体 ST2; 丙氨酸氨基转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2074-02

Value of serum IL-33 and its soluble receptor ST2 in patients with chronic hepatitis B

WANG Jingxian, HUANG Yuying, LI Yanping, LIU Xueyao, JIANG Chunyan

(Center of Prenatal Diagnosis, People's Hospital of Weifang City, Weifang, Shandong 261041, China)

Abstract: Objective To explore the clinical value of serum interleukin(IL)-33 and its soluble receptor ST2(sST2) level in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 65 cases with chronic hepatitis B were recruited into study group, meanwhile 60 healthy persons were enrolled in the control group from January 2014 to October 2016 in our hospital. IL-33, sST2 and alanine aminotransferase(ALT) were detected and compared in the two groups. **Results** The level of IL-33, sST2 and ALT were significant higher than those of the control group($t=6.542, 7.218, 6.324; P<0.05$). IL-33 and sST2 levels in chronic hepatitis B patients with abnormal ALT level were significant higher than those with normal ALT($t=16.328, 9.874, P<0.05$). **Conclusion** The detection of IL-33 and sST2 in patients with chronic hepatitis B could help to understand the immune status of patients, and provide a theoretical basis for the treatment of chronic hepatitis B.

Key words: chronic hepatitis B; interleukin IL-33; soluble receptor ST2; alanine aminotransferase

慢性乙型肝炎(CHB)是临床上的常见病和多发病,近年随着我国人民生活环境和饮食结构的改变,CHB 的发生率呈明显上升趋势,给患者的生活和工作带来了极大痛苦^[1-2]。CHB 是指乙型肝炎病毒检测为阳性,病程至少在半年以上,主要的临床表现包括乏力、畏食、恶心、腹胀,以及肝区疼痛,病情严重的患者会伴有慢性肝病面容、蜘蛛痣、肝掌及脾大等,根据临床表现分为轻度、中度及重度^[3]。轻度的 CHB 病情比较轻,可反复出现乏力、头晕、食欲减退及睡眠欠佳等,肝功能指标会有 1~2 项出现轻微异常。重度 CHB 患者的临床症状比较明显,清蛋白水平明显降低,丙种球蛋白明显升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续反复升高^[4-5]。中度 CHB 患者的症状及实验室相关指标介于轻度和重度之间。本院为了探讨 CHB 患者血清白细胞介素(IL)-33 及其可溶性受体 ST2(sST2)水平的变化及其临床意义,选取 CHB 患者及健康人作为研究对象,进行血清 IL-33 及其 sST2 水平的对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2016 年 10 月本院收治的 CHB 患者 65 例纳入研究组,所有患者均符合 CHB 的诊断标准,其中男 35 例,女 30 例,年龄 38~56 岁,平均(45.3±4.2)岁,排除合并有严重的心、肺、肾功能不全,糖尿病、高血压、肿瘤及免疫类疾病等患者,以免影响研究结果。同期来本院健康体检者 60 例作为对照组,排除 CHB 患者,其中男 32 例,女 28 例,年龄 39~56 岁,平均(45.6±4.23)岁。2 组研究对象的年

龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪(Olympus AU2700)购自日本 Olympus 公司,批号 20140901;台式低速离心机(LDZ5-2)购自北京离心机厂,批号 20151020;酶标仪(VERSA max)购自美国 Molecular Devices 公司,批号 20160403;Real time-PCR(7300)购自美国生物应用公司。采用人 IL-33 ELISA 检测试剂盒检测 IL-33,购自杭州市联科生物技术有限公司,批号 20140716。

1.3 检测方法 所有研究对象均抽取清晨空腹静脉血 3 mL,分离血清后在-20℃温度下保存,然后进行血清学检查。采用 ELISA 检测血清 IL-33 及 sST2、ALT 水平,标本的处理方法及试验步骤按照说明书进行,记录检测结果。

1.4 判断标准 诊断标准参照 2010 年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象 3 项指标水平比较 CHB 患者的 IL-33、sST2、ALT 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 CHB 不同 ALT 水平患者的 3 项指标水平比较 ALT

水平异常的 CHB 患者的 IL-33 和 sST2 明显高于 ALT 正常的 CHB 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组研究对象 3 项指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33(pg/mL)	sST2(μ g/mL)	ALT(U/L)
研究组	65	226.19 \pm 84.93	3.78 \pm 1.96	716.36 \pm 86.72
对照组	60	20.48 \pm 9.55	0.08 \pm 0.02	16.45 \pm 3.72
<i>t</i>		6.542	7.218	6.324
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 CHB 不同 ALT 水平患者的 3 项指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33(pg/mL)	sST2(μ g/mL)
ALT 异常组	35	386.54 \pm 10.23	4.21 \pm 1.88
ALT 正常组	30	178.62 \pm 8.62	2.96 \pm 1.45
<i>t</i>		16.328	9.874
<i>P</i>		<0.05	<0.05

3 讨 论

CHB 是临床上的常见病和多发病,其病理学特点主要是明显的汇管区及其周围炎症,受浸润的细胞主要为淋巴细胞,少数为浆细胞和巨噬细胞,受病毒浸润的炎症细胞聚集后会引引起汇管区扩大,破坏界板,引起界面炎症^[6-7]。CHB 患者肝脏内可见小叶内肝细胞变性和坏死,包括融合性坏死和桥形坏死,患者的病情越严重,变性和坏死情况越严重^[8-9]。CHB 在临床上的主要治疗目标是最大限度地抑制乙型肝炎病毒复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,缓解肝脏失代偿、肝硬化,以及减少相关并发症的发生,改善患者的生活质量,延长患者的存活时间^[10]。CHB 的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎抗氧化、抗纤维化及对症治疗等,其中最关键的是抗病毒治疗^[11]。CHB 患者的乙型肝炎病毒病毒复制不会直接导致肝脏损伤,机体清除病毒过程中产生的免疫反应是造成肝脏炎性反应和损伤的主要原因。血清 IL-33 属于 IL-1 家族,是一种多效应细胞因子,可以多方面地调节机体的免疫应答。sST2 是特异性可溶性受体,当 CHB 患者的机体受到病毒侵袭时,IL-33 会作为前炎症细胞因子释放到细胞外,与靶细胞表面的 ST2L 结合后激活下游的信号转到分子,进而影响 IL-4、IL-5、IL-13 及干扰素- γ 等多种细胞因子的分泌,会影响患者的免疫反应,因此患者的 IL-33 及其 sST2 水平对于 CHB 患者免疫状态的监测具有重要意义^[12-13]。

本院为了探讨 CHB 患者血清 IL-33 及其 sST2 水平特点,选取 CHB 患者和健康人作为研究对象,进行 IL-33 及其 sST2、ALT 等血清检测。研究数据显示,CHB 患者的 IL-33 水平、sST2、ALT 水平明显高于对照者,差异有统计学意义($P<0.05$);ALT 水平异常的 CHB 患者的 IL-33、sST2 明显高于 ALT 正常的 CHB 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHB 患者的 IL-33、sST2 及 ALT 等指标明显高于健康人,可能是 CHB 患者机体在清除乙型肝炎病毒时产生的免疫应答导致肝细胞受损,肝细胞受损后会促进血清 IL-33 的释放,造成患者血清 IL-33 明显升高,患者的血清 IL-33 升高后会导致 sST2 水平明显升高,同时 CHB 患者由于肝细胞受到损伤导致患者的 ALT 水平明显高于健康人。根据本研究数据显示,ALT 水平不同的情况下患者的血清 IL-33 及其 sST2 水平存在明显差异,表明 IL-33 及其 sST2 水平与患者的肝细胞损伤

有关,检测 CHB 患者的 IL-33 和 sST2 可以了解患者免疫状态,可为患者的临床治疗提供一定的参考依据^[14]。

参考文献

[1] 李华,郭群英,王军,等.慢性乙型肝炎患者血清中 IL-33、sST2 水平变化及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2014,35(12):1661.

[2] Roth A,Zimmermann M,Lubczyk A,et al. Up-regulation of interleukin 33 and soluble ST2 serum levels in liver failure[J]. J Surg Res,2010,163(2):e79-83.

[3] Chang JH,Block M,Guo T. The innate immune response to hepatitis B virus infection;implications for pathogenesis and therapy[J]. Antiviral Res,2012,96(3):405-413.

[4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华流行病学杂志,2011,32(4):405-415.

[5] Louten J,Rankin L,Li Y,et al. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation[J]. Int Immunol,2011,23(5):307-315.

[6] Miyagaki T,Sugaya M,Yokobayashi H,et al. High levels of soluble ST2 and low levels of IL-33 in sera of patients with HIV infection[J]. J Invest Dermatol,2011,131(3):794-796.

[7] Hazlett D,Mcclellan A,Barrett P,et al. IL-33 shifts macrophage polarization,promoting resistance against Pseudomonas aeruginosa keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2010,51(3):1524-1532.

[8] 陆盈.慢性乙型肝炎患者血清白细胞介素 33 与 HBV DNA 及 ALT 水平的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(11):1853-1856.

[9] 冯广帅,潘玲,冯全生.慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 载量与 ALT 水平的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2014,30(5):421-423.

[10] 杨智,陈洪涛,张毅,等.慢性乙型肝炎病毒感染者外周血单个核细胞中 T-bex,GATA3 和 Fox P3 mRNA 的表达及其意义[J].吉林大学学报(医学版),2013,39(5):953-959.

[11] Sakai N, Van Sweringen HL,Quillin R,et al. Interleukin-33 is hepatoprotective during liver ischemia/reperfusion in mice[J]. Hepatology,2012,56(4):1468-1478.

[12] Jiang YF,Li WY,Yu L,et al. Enhancing the antihepatitis B virus immune response by adefovir dipivoxil and entecavir therapies[J]. Cell Mol Immunol,2011,8(1):75-82.

[13] Chen J,Duan LH,Xiong AL,et al. Blockade of IL-33 ameliorates Con A-induced hepatic injury by reducing NKT cell activation and IFN- γ production in mice[J]. J Mol Med(Berl),2012,90(12):1505-1515.

[14] Volarevic V,Mitrovic M,Milovanovic M,et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis[J]. J Hepatol,2012,56(1):26-33.