

- Gastroenterol, 2014, 14(1): 67.
- [21] CADENAS C, VAN DE SANDT L, EDLUND K, et al. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer[J]. Cell Cycle, 2014, 13(20): 3282-3291.
- [22] WANG Y, CHENG Y, YU G, et al. Expression of PER, CRY, and TIM genes for the pathological features of colorectal cancer patients[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1997-2005.
- [23] YANG M Y, CHANG J G, LIN P M, et al. Downregulation of circadian clock genes in chronic myeloid leukemia: alternative methylation pattern of hPER3[J]. Cancer Sci, 2006, 97(12): 1298-1307.
- [24] SUN C M, HUANG S F, ZENG J M, et al. Per2 inhibits k562 leukemia cell growth in vitro and in vivo through cell cycle arrest and apoptosis induction[J]. Pathol Oncol Res, 2010, 16(3): 403-411.
- [25] MIKI T, ZHAO Z, LEE C C. Interactive organization of the circadian core regulators PER2, BMAL1, CLOCK and PML[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29174.
- [26] GERY S, GOMBART A F, YI W S, et al. Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia[J]. Blood, 2005, 106(8): 2827-2836.
- [27] LEWINTRE E J, MARTIN C R, BALLESTEROS C G, et al. Cryptochrome-1 expression; a new prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. Haematologica, 2009, 94(2): 280-284.
- [28] MENEGAUX F, TRUONG T, ANGER A, et al. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study) [J]. Int J Cancer, 2013, 132(4): 924-931.
- [29] HURLEY S, GOLDBERG D, NELSON D, et al. Light at night and breast cancer risk among California teachers [J]. Epidemiology, 2014, 25(5): 697-706.
- (收稿日期: 2017-07-24 修回日期: 2017-09-17)

• 综 述 •

白细胞介素-17 与乙型肝炎病毒感染的相关性^{*}

程婉秋 综述, 管世鹤 审校

(安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230032)

摘 要: 白细胞介素(IL)-17 在炎症的发展中具有重要作用, 其表达的增加会趋化炎性细胞浸润炎症发生部位, 上调凋亡分子表达, 延长病毒感染细胞时间, 使机体呈现持续感染状态, 促进肝脏损伤发展, 加重肝脏炎症反应。外周血血清中 IL-17 和单个核细胞 IL-17 mRNA 水平与慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌及乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭等疾病均密切相关。IL-17 为慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌的免疫治疗提供了新方向。

关键词: 白细胞介素-17; 病毒肝炎; 乙型

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 04. 025

文章编号: 1673-4130(2018)04-0471-03

中图法分类号: R575. 1

文献标识码: A

慢性乙型肝炎(CHB)是一种由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的, 且对人类健康造成严重威胁的世界性传染病。我国 HBV 感染者超过 1 亿, CHB 患者约有 3 000 万。HBV 是双链环状的 DNA 病毒^[1], 其感染后引起的 CHB、肝硬化、原发性肝癌等可造成每年近百万人死亡^[2]。学者认为, HBV 对肝细胞的损伤主要是由其刺激机体免疫系统产生的特异性和非特异性免疫反应所造成的^[3]。白细胞介素(IL)-17 主要是由 Th17 细胞分泌的一种炎性细胞因子, 可以促进机体炎症细胞因子如 IL-6、IL-8、IL-10、IL-22 等的表达, 也可以参与机体的免疫反应, 加速中性粒细胞和单核细胞的浸润与趋化, 并加重组织损伤^[4-5]。目前, IL-17 已成为感染性免疫疾病的研究热点。

1 IL-17 概况及生物学活性

1.1 IL-17 来源与分子结构 1993 年, 有研究发现了一种新的 T 细胞产物, 并将其命名为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 8(CTLA8)^[6]。后有研究发现, CTLA8 有类似细胞因子的作用, 并将其更名为 IL-17^[7]。IL-17 除了由 Th17 细胞分泌, 亦可以由机体的固有免疫细胞产生, 如 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞、淋巴组织诱导细胞、肥大细胞、中性粒细胞等^[8]。因此, IL-17 可以是联系固有免疫反应和适应性免疫反应的一个媒介^[9]。IL-17 家族有 6 个家族成员, 包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。IL-17 的结构主要由 150~180 个氨基酸组成, 在 C 末端上有约 70 个氨基酸。IL-17A 与 IL-17F 具有较高的同源性, 在

^{*} **基金项目:** 安徽省教育厅省级教学质量工程“临床检验诊断学”教学团队项目(2016jxtd059); 安徽省卫生和计划生育委员会全科医学临床科研课题(2016QK014); 安徽医科学第二附属医院“火花计划”科研项目(2015hhjh06)。

△ **通信作者,** E-mail: shihéguan@126. com。

本文引用格式: 程婉秋, 管世鹤. 白细胞介素-17 与乙型肝炎病毒感染的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 471-473.

信号转导时易形成异源二聚体结构^[10]。IL-17 受体 (IL-17R) 是 I 型单次跨膜蛋白结构, 主要由 866 个氨基酸残基构成, 其基因定位于染色体 22q11. 22-q11. 23。IL-17R 可表达于所有的肝脏细胞的表面, 包括肝细胞、星状细胞、Kupffer 细胞、窦状上皮细胞。IL-17R 家族共有 IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、IL-17RE 5 种受体^[11]。

1.2 IL-17 生物学功能 IL-17 的信号转导主要是通过 IL-17R 结合^[12], 通过 NF- κ B、CCAAT/增强子结合蛋白、P38、C-Jun 氨基端激酶、丝裂原活化蛋白激酶、胞外信号激酶等信号转导途径促进趋化因子 CX-CL1、IL-8、MCP-1 的表达^[13]。IL-17 可以刺激 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的产生, 并与之产生协同作用, 放大致炎效应。

2 IL-17 与 HBV 相关性疾病的关系

2.1 IL-17 与 CHB 的相关性 在我国, 肝硬化、原发性肝癌发生的首要病因是 HBV 感染。Th17 细胞所分泌的主要效应分子 IL-17 在体内具有促进炎症发展, 调节免疫反应的作用^[14], 在 CHB 的发生发展中扮演着重要的角色。ZHANG 等^[15]在 IL-17 与 CHB 相关性研究中发现, CHB 患者外周血单个核细胞中 IL-17 表达水平明显上调, 其表达与病情发展、血清 ALT 水平呈正相关。陈捷等^[16]认为 CHB 患者 IL-17 水平的升高与病毒复制呈正相关。郑吉顺等^[17]研究发现, 无论是在血清中还是在粪便中, 其 IL-17 水平均高于健康对照组, 且 IL-17A 的表达随着血清中总胆红素的升高而降低, IL-17C 的表达随着血清中总胆汁酸的升高而增加, 在粪便中, IL-17B、IL-17D、IL-17E 与 HBV-DNA 呈正相关。上述研究结果进一步说明 IL-17 与 CHB 密切相关, 在其发展中发挥了重要作用。

2.2 IL-17 与 CHB 肝硬化的相关性 乙型肝炎相关性肝硬化多由 CHB 发展而来。研究发现, 相对于健康人群而言, 肝硬化患者血清及外周血单个核细胞中 IL-17 及其 mRNA 水平有明显升高趋势, 且与肝纤维化指标及患者 Child-Pugh 评分呈正相关^[18]。DU 等^[19]发现 CHB 患者, 乙型肝炎肝硬化、原发性肝癌及肝衰竭患者外周血血清和外周血单核细胞 (PB-MCS) 中 IL-17 水平均高于健康对照者, 其中 IL-17 水平在乙型肝炎肝硬化患者外周血中最高。YE 等^[20]发现, IL-17 表达在 HBV 携带者和 CHB、代偿期肝硬化、非代偿期肝硬化患者肝组织中呈现逐渐增高趋势, 且 IL-17 集中表达与肝组织的汇管区和纤维化区, 以及纤维化程度呈正相关。因此, IL-17 可能在 CHB 肝纤维化的过程中发挥重要作用。

2.3 IL-17 与乙型肝炎相关性原发性肝癌的相关性 HBV 在人体内经过复杂的病理变化, 由慢性乙型肝炎、肝硬化最终发展成肝癌。IL-17 可以通过骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 调节肿瘤特异性细胞毒

T 淋巴细胞 (CTLs) 的抗肿瘤免疫应答, 促进肝细胞癌的发生发展^[21], 还可以通过维持肿瘤干细胞的生长促进肝细胞肝癌的发生发展^[22]。武林等^[23]研究发现, 有远处转移原发性肝癌患者、无远处转移肝癌患者, 以及乙型肝炎肝硬化患者血清 IL-17 水平均明显高于健康对照组, 且有远处转移原发性肝癌患者 IL-17 水平明显高于无远处转移肝癌患者和乙型肝炎肝硬化患者。IL-17 在早期肝癌和晚期肝癌患者血清中的表达差异, 说明 IL-17 对乙型肝炎相关性肝癌的发展有促进作用。

2.4 IL-17 与乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭 (ACLF) 的相关性 乙型肝炎相关性 ACLF 是多种因素引起 CHB 患者肝功能急速衰竭的一种疾病。赵霞等^[24]研究发现, 与 CHB 患者相比, IL-17 在 ACLF 患者血清中的水平明显升高, 但 IL-17 表达与 e 抗原的状态无关。综合分析 ACLF 患者外周血 IL-17 水平发现, 其与国际标准化比值和终末期肝病模型评分呈正相关, 与血中总胆红素水平、凝血酶原时间呈正相关, 与血清蛋白呈负相关, 但与 HBV-DNA 载量无关^[25]。

2.5 IL-17 与 CHB 宫内感染的相关性 母婴垂直传播是 HBV 感染发生的一个主要原因^[26]。通过检测孕妇外周血和胎盘组织中 IL-17 表达量发现, 发生 HBV 宫内感染和未发生宫内感染孕妇 IL-17 表达高于健康孕妇, 发生宫内感染孕妇外周血 IL-17 水平明显高于未感染组^[27], IL-17 与母婴宫内感染有一定的相关性。

3 IL-17 与 HBV 药物治疗的关系

目前, 核苷类似物和干扰素是 CHB 的主要治疗药物^[28]。干扰素治疗有效者, IL-17 表达减少, 其机制可能是干扰素进入机体后, 激发干扰素受体与干扰素的通路, 抑制 IL-17 mRNA 的合成, 使 IL-17 表达水平降低^[29]。因此, IL-17 可以预测采用干扰素治疗 CHB 的临床疗效。而采用恩替卡韦治疗 CHB 时, IL-17 水平在治疗初期呈现增高趋势, 随治疗时间的延长在中后期逐渐降低, 呈倒“V”型^[30], 这与肝脏炎症得到缓解有一定相关性。

4 小 结

IL-17 作为一种致炎因子, 在炎症的发展中起着重要的作用, 其表达的增加会趋化炎性细胞浸润炎症发生部位上调凋亡分子表达, 延长病毒感染细胞时间, 使机体呈现持续感染状态, 促进肝脏损伤发展, 加重肝脏炎症反应^[25]。CHB、肝硬化、原发性肝癌及 ACLF 患者肝组织及外周血血清中 IL-17 和单个核细胞 IL-17 mRNA 水平均较正常对照者明显升高。IL-17 的研究发现为 CHB、肝硬化、肝癌的免疫治疗提供了新方向。

参考文献

[1] 李保胜, 孙殿兴. 乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 在慢

- 性乙型肝炎治疗中的分子生物学研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(12): 1824-1831.
- [2] 崔中锋, 刘春礼, 张莹, 等. 白细胞介素-17 对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响及细胞凋亡机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(13): 1271-1273.
 - [3] SHI M, WEI J, DONG J, et al. Function of interleukin-17 and -35 in the blood of patients with hepatitis B-related liver cirrhosis[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 11(1): 121-126.
 - [4] 任劲松, 潘修成, 李丽, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞和 IL-17 检测及其临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(14): 4264-4267.
 - [5] 丁庆莉, 唐古生, 贺铮雯, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞比例和 IL-17 表达水平的临床意义[J]. 检验医学, 2014, 29(1): 15-20.
 - [6] SONG X, HE X, LI X. The roles and functional mechanisms of interleukin-17 family cytokines in mucosal immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(4): 418-431.
 - [7] YAO Z, FAN SLOW W C, SELDIN M F, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor[J]. *Immunity*, 1995, 3(6): 811-821.
 - [8] UHLIG H H, MCKENZIE B S, THOMPSON C, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology[J]. *Immunity*, 2006, 25(2): 309.
 - [9] CUA D J, TATO C M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-489.
 - [10] KIM B S, PARK Y J, CHUNG Y. Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation. [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11): 1537-1547.
 - [11] HAMMERICH L, HEYMANN F, TCCKE F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011(12): 345803.
 - [12] QIAN Y, LIU C J, ALTUNTAS C, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256.
 - [13] BERINGER A, NOACK M, MIOSEC P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(3): 230-241.
 - [14] HAN Q, LAN P, ZHANG J, et al. Reversal of hepatitis B virus-induced systemic immune tolerance by intrinsic innate immune stimulation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(S1): 132.
 - [15] ZHANG J Y. Interleukin-17-producing CD4+ T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 81-91.
 - [16] 陈捷, 王兰兰, 付阳, 等. IL-17、IL-23、TGF- β 和 IL-10 在乙型肝炎病毒感染中的表达分析[J]. 免疫学杂志, 2012, 27(3): 231-236.
 - [17] 郑吉顺, 陈萌萌, 周翔天, 等. 白细胞介素-17 在慢性乙型肝炎病毒性肝炎及肝硬化患者中的表达及意义比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 495-498.
 - [18] YU X, GUO R, MING D, et al. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor- β 1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 1065-1072.
 - [19] DU W J, ZHEN J H, ZENG Z Q, 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(1): 1-7.
 - [20] YE Y, XIE X, YU J, et al. Involvement of Th17 and Th1 effector responses in patients with Hepatitis B[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(4): 546-555.
 - [21] HE D, LI H, YUSUF N, et al. IL-17 Promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2281-2288.
 - [22] ZHAO Q, XIAO X, WU Y, et al. Interleukin-17-educated monocytes suppress cytotoxic T-cell function through B7-H1 in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(8): 2314-2322.
 - [23] 武林, 贾德兴, 袁杨, 等. HBV 感染的原发性肝癌患者外周血清 IL-12, IL-17 水平检测及临床意义[J]. 潍坊医学院学报, 2015, 37(6): 419-421.
 - [24] 赵霞, 盛慧萍, 杨岩, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 IL-17 细胞因子水平及其临床意义[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(1): 83-87.
 - [25] 阚延婷, 甘建和, 孙蔚, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者 Th17、Treg 变化及其与临床相关性[J]. 肝脏, 2016, 21(2): 89-91.
 - [26] 梁月兰, 符生苗. HBV 孕妇注射乙肝免疫球蛋白阻断 HBV 母婴垂直传播的免疫机制[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(6): 818-821.
 - [27] 栗军香, 沈香荣, 郑丽娟, 等. 白细胞介素-10、17、21 的表达与 HBV 宫内感染的相关性研究[J]. 中国临床医生, 2016, 44(10): 92-95.
 - [28] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 1-19.
 - [29] 李志强, 何玉霞, 耿建洪, 等. 聚乙二醇 a 干扰素对慢性乙型肝炎患者血清 IFN- γ 、IL-17、IL-10 的影响作用及机制[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 23(1): 116-120.
 - [30] ZHANG J Y, SONG C H, SHI F, et al. Decreased ratio of Treg cells to Th17 cells correlates with HBV DNA suppression in chronic hepatitis B patients undergoing entecavir treatment[J]. *Plos One*, 2010, 5(11): e13869.