

IL-6 在 HBV 感染中作用的研究进展*

潘正兰 综述, 管世鹤[△] 审校

(安徽医科大学第二附属医院检验科, 安徽合肥 230601)

摘要:乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个全球性健康问题,其感染过程中有多种细胞因子参与,如白细胞介素-6(IL-6)。大量研究表明,IL-6 与 HBV 复制及乙型肝炎进展密切相关。该文旨在介绍 IL-6 与乙型肝炎发生、发展、HBV 进入肝细胞及 HBV 在肝细胞中复制相关的最新研究,并评估其基因多态性对乙型肝炎进展的影响。

关键词:白细胞介素 6; 肝炎病毒,乙型; 肝炎,乙型; 基因; 多态现象,遗传; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.021 **中图法分类号:**R512.6+2;R373.2

文章编号:1673-4130(2019)10-1240-04

文献标识码:A

Research progress of the effect of IL-6 in HBV infection

PAN Zhenglan, GUAN Shihe[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: HBV infection is a global health problem, a variety of cytokines are involved in the infection progress, including IL-6. Many researches have indicated that IL-6 is closely correlated with HBV replication and progress of hepatitis B. The article aims to introduce the latest researches of IL-6 with the occurrence and development of hepatitis B, entrance of HBV to hepatic cell and the replication, and to evaluate the effect of IL-6 gene polymorphism on progress of hepatitis B.

Key words: interleukin 6; hepatitis B virus; hepatitis B; gene; polypeptide phenomenon, heredity; review

乙型肝炎病毒(HBV)是一种嗜肝性 DNA 病毒,可引起急性自限性肝炎、慢性肝炎、肝衰竭、肝硬化、肝细胞癌等多种并发症^[1],这些并发症产生的原因不是由病毒导致的直接细胞病变所致,而是由宿主对病毒的免疫反应引起,其影响着疾病的进展和转归^[2-3]。有研究证实,多种细胞因子参与了肝细胞的功能调节,并在 HBV 感染的免疫学机制中发挥着重要作用^[4]。在这些细胞因子中,白细胞介素-6(IL-6)与 HBV 感染的联系日益凸显^[5]。IL-6 是一种典型的细胞因子,由 184 个氨基酸组成,其基因位于 7p21 染色体上,作为一种多功能细胞因子,可由多种细胞产生并可调节多种生物学功能^[6]。目前,IL-6 在 HBV 感染相关疾病中的功能及机制已成为研究热点,现将其最新研究进展综述如下。

1 乙型肝炎患者血清中 IL-6 水平

1.1 乙型肝炎患者血清中 IL-6 表达水平上调 大量

实验研究表明,乙型肝炎患者血清 IL-6 水平明显高于健康者,晚期肝脏疾病[肝硬化(LC)、原发性肝癌(HCC)]患者血清 IL-6 水平又显著高于乙型肝炎患者^[7]。最近有研究表明,乙型肝炎患者在发生慢性乙型肝炎急性加重后,低 IL-6 水平的乙型肝炎患者 HBV e 抗原(HBeAg)发生血清学转换概率较高^[8]。HBeAg 血清学转换即血清 HBeAg 的丧失及抗 HBV e 抗体的产生,通常表明患者已从免疫活性期转变为疾病的无活性载体状态^[9]。因此,IL-6 被认为可作为 HBV 相关疾病进展的一个良好标志物。此外,有研究表明,IL-6、HBV 基因型、HBV DNA 水平、IL-10 和谷丙转氨酶水平的联合检测可用于评估慢性乙型肝炎急性加重患者的预后^[10]。

1.2 乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)上调 IL-6 的表达

据文献报道,IL-6 的合成在转录及转录后水平均受到调节,而乙型肝炎患者 IL-6 合成在转录水平受到调

* 基金项目:安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(1804h08020236),安徽省高校自然科学基金项目(KJ2018A0206)。

[△] 通信作者, E-mail: shiheguan@126.com。

本文引用格式:潘正兰,管世鹤. IL-6 在 HBV 感染中作用的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1240-1243.

节^[11]。IL-6 基因转录过程涉及多种转录因子的参与。人 IL-6(hIL-6)基因中 5'-侧翼区是功能性顺式调节元件,由核因子- κ B (NF- κ B)和 NF-IL-6 结合位点组成^[12]。很多细胞因子如 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)均可激活顺式调节元件,进而活化 IL-6 启动子^[13-14]。HBx 可通过增加 NF- κ B 和(或)NF-IL-6 与 DNA 结合上调 IL-6 的转录^[15]。LU 等^[16]发现,HBx 质粒转染可诱导 IL-6 表达上调。此外,QUÉTIER 等^[17]发现,HBx 转基因小鼠 IL-6 mRNA 水平和血清中 IL-6 水平明显升高。最近一项研究表明,肝细胞和肝细胞瘤细胞 IL-6 水平伴随 HBx 表达增加而增加,并进一步阐明 HBx 通过转接子髓分化因子 88(MyD88)依赖性方式诱导 IL-6 的产生。据此得出结论:在 HBV 感染的肝脏微环境中肝实质细胞高表达 IL-6^[18]。因此,HBx 蛋白被认为可上调 IL-6 的表达。

1.3 IL-6 对乙型肝炎进展的影响 已有学者发现,IL-6 与炎症相关的肿瘤密切相关。研究人员通过化学致癌物质——二乙基亚硝胺刺激小鼠的方法发现,Toll 样受体(TLR)-MyD88-NF- κ B-IL-6 信号途径在肝脏肿瘤中发挥着重要作用^[19]。相关研究表明,IL-6-胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)-八聚体结合转录因子 4(OCT4)/NANOG 信号途径与早期 HCC 患者的复发及预后不良具有密不可分的联系^[20]。转录因子——OCT4 和 NANOG 是多功能相关基因,HBV 诱导 HCC 患者血清中高水平的 IL-6 会引起胰岛素样生长因子 1(IGF1)和 IGF1R 自分泌增加,也会通过基因编码信号转导和转录因子-3(STAT3)信号途径引起 OCT4 和 NANOG 表达增加。另外,也有研究表明,IL-6 介导的微小 RNA(microRNA)-21 的表达会促进 HCC 的发生。因此,乙型肝炎患者血清 IL-6 水平升高需加强警惕。

2 IL-6 对乙型肝炎感染的影响

2.1 IL-6 介导 HBV 进入肝细胞 HBV 感染的主要靶细胞是肝细胞,尽管大量关于 HBV 感染的发病机制和治疗方法的研究早已开展,但病原体进入肝细胞具体机制仍不十分清楚。GALUN 等^[21]通过使用人-鼠嵌合体模型论证了 IL-6 促进 HBV 感染的进展,并推测 IL-6 可能是介导 HBV 进入肝细胞的一个潜在介质。NEURATH 等^[22]进一步研究表明,大多数(92.9%)的 IL-6 可吸附在前 S 蛋白(preS)(21-47)-纤维素衍生物上,并在 HBV 与肝细胞相互作用中发挥重要作用。目前认为,IL-6 与肝细胞间相互作用可能是通过 IL-6 与 HBV 外壳蛋白前 S1 蛋白(preS1)相互作用介导。然而近期研究却表明,IL-6 强烈抑制 HBV 进入肝细胞中,与之前的研究结论不一致。牛

磺胆酸盐协同转运多肽(NTCP)是一种多重跨膜转运蛋白,主要在肝脏中表达,可被 HBV 特异性受体识别,与外壳蛋白前 S1 区 N 端结合。已有研究表明,IL-6 下调 NTCP 表达,抑制 HBV 进入肝细胞中^[23]。因此,之前提出的 IL-6 与 HBV 相互作用机制与近期的研究结果不相符合,说明 IL-6 在 HBV 感染中的确切作用仍需进一步探究。

2.2 IL-6 介导的 HBV 复制 一些细胞因子已被证明可通过非致细胞病变途径有效抑制 HBV 复制,IL-6 通过适度减少病毒转录因子——IL-4 和转化生长因子(TGF)- β 1 阻断 HBV 复制,有趣的是对含病毒基因组核衣壳降低的效果类似于干扰素^[24]。因此,认为 IL-6 通过 2 种机制抑制 HBV 复制。KUO 等^[25]论证了 IL-6 抑制 HBV 复制。此外,IL-6 还可抑制 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)的积累。而 HBV 基因组核衣壳的形成是一个复杂的过程,IL-6 抗病毒的确切机制仍需进一步研究。HÖSEL 等^[26]研究结果与 KUO 等相似,前者发现实质肝细胞-库普弗细胞识别 HBV,使 IL-6 在转录水平控制 HBV 复制。而非实质肝细胞识别 HBV 后激活 NF- κ B,随后诱导 IL-6 释放,IL-6 通过与其受体(IL-6R、gp130)结合介导和控制 HBV 复制^[27]。此外,IL-6 还可激活丝裂原活化蛋白激酶外源性信号调节激酶 1/2 和 c-jun N 末端激酶,其反过来下调肝细胞核因子 1 α (HNF1 α)和 HNF 4 α 的表达^[28]。这 2 种因子可协同抑制 HBV 基因的表达和复制,表明了一种新的抑制 HBV 复制的机制。因此,HBV 感染患者治疗后 IL-6 水平降低也需警惕。

2.3 IL-6 基因多态性与乙型肝炎感染进展的关系 HBV 感染结果主要受病毒、免疫反应和基因多态性 3 种因素的影响^[29]。最近有研究表明,IL-6 基因多态性与慢性 HBV 感染进展具有密不可分的联系。现已有研究表明,IL-6 基因-174、-572 多态性与 HBV 感染的临床过程相关。CHO 等^[30]对 IL-6 基因-174 位点进行了研究,结果显示,IL-6 遗传变异与慢性 HBV 感染发展为 LC 和 HCC 似乎无显著关系。MIGITA 等^[31]在日本人群中进行了相关尝试,最终也没有得到相关证据。可能是因为慢性乙型肝炎患者和对照者在这个位置没有发现显著差异。关于-572 基因位点,一些研究表明,IL-6 基因-572 多态性与慢性乙型肝炎患者预后无显著差异,进一步的研究发现,男性受试者的 G 等位基因患 HCC 的概率高于 CC 基因型患者^[30]。而在女性中 HBV 相关的 HCC 与 IL-6 基因-572 的 G 等位基因无关。因此,HBV 相关的 HCC 风险仅与男性的 G 等位基因有关。此外,一项研究表明,IL-6 基因-572 位点与 HBV 自限性清除有关^[32]。

LU 等^[33]发现,对照组具有更高的 IL-6 等位基因 G 和 GG 基因型频率。总之,IL-6 基因-174 不参与慢性 HBV 感染发展为 LC 和 HCC 的过程。IL-6 基因-572 多态性位点中的 G 等位基因与 HBV 相关 HCC 的风险增加相关,且这一发现仅在男性患者中观察到。因此,IL-6 基因多态性与 HBV 感染进展尚需进一步研究。

3 小结与展望

乙型肝炎患者血清 IL-6 水平常明显升高,且持续暴露高水平的 IL-6 可导致肝损伤,最终导致 HCC。因此,消除 IL-6 信号传导可能是乙型肝炎相关 HCC 的创新治疗策略。hIL-6R 单克隆抗体——妥珠单抗^[34]已被用于幼年特发性关节炎、类风湿性关节炎和 Castleman 病的全身性治疗,对各种难治性自身免疫性炎症疾病也已显示妥珠单抗比常规疗法具有更大的临床益处。大血管性血管炎等疾病被认为是妥珠单抗标签外应用的候选疾病。目前,治疗乙型肝炎的药物有直接抗病毒药[核苷(酸)类似物]和免疫调节剂(IFN- α 或聚乙二醇 IFN- α)。而核苷(酸)类似物易受耐药性的影响,且具有较差的持续病毒学应答率。干扰素治疗常伴许多不良反应。因此,各种替代免疫治疗抑制 HBV 复制方法也进行了尝试。TNF- α 和 γ -干扰素(IFN- γ)是 2 种重要的细胞因子,用于免疫治疗^[35]。基于现有的研究,IL-6 也应考虑用于抑制 HBV 复制的治疗中。有研究表明,IL-6 可抑制 HBV 复制和 HBV 进入肝细胞中^[24]。IL-6 在感染、炎症期间具有再生和保护特性,这是激活免疫系统所必需的^[36]。而 IL-6 的自然清除可能会给乙型肝炎患者带来风险,因此,使用 IL-6 作为乙型肝炎的治疗策略并不简单,妥珠单抗可阻断 IL-6 经典和反式信号传导途径,还可阻断 IL-6 促炎和抗炎活动。在最近关于 IL-6 经典和反式信号传导途径的文献中,对抗体的研究表明,特异性阻断反式信号传导途径可能是一种更好的解决方法,这可能为新的特定药物研发提供理论基础。

参考文献

[1] MF AKBAR S, AL-MAHTAB M, I KHAN S. Nature of host immunity during hepatitis B virus infection and designing immune therapy[J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018, 8(1): 42-46.

[2] YUEN M F, CHEN D S, DUSHEIKO G M, et al. Hepatitis B virus infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18035.

[3] BALMASOVA I P, YUSHCHUK N D, MYNBAEY O A, et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B[J].

World J Gastroenterol, 2014, 20(39): 14156-14171.

[4] LI X, LIU X, TIAN L, et al. Cytokine-mediated immunopathogenesis of hepatitis B virus infections[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1): 41-54.

[5] LAN T, CHANG L, WU L, et al. IL-6 plays a crucial role in HBV infection[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2015, 3(4): 271-276.

[6] GARBUZOVA-DAVIS S, EHRHART J, SANBERG P R, et al. Potential role of humoral IL-6 cytokine in mediating pro-inflammatory endothelial cell response in amyotrophic Lateral sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): E423.

[7] HAYASHI T, YAMASHITA T, TERASHIMA T, et al. Serum cytokine profiles predict survival benefits in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 870.

[8] ZHANG F, WANG S P, SHI X H, et al. Relationship between the mode of HBV marker and immune status in neonates and non-/hyporesponse to hepatitis B vaccine[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2016, 37(8): 1074-1079.

[9] LU B, ZHANG B, WANG L, et al. Hepatitis B virus e antigen regulates monocyte function and promotes B lymphocyte activation[J]. *Viral Immunol*, 2017, 30(1): 35-44.

[10] LIU Y, CHENG L S, WU S D, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(11): 907-919.

[11] VERBOOGEN D R J, REVELO N H, TER BEEST M, et al. Interleukin-6 secretion is limited by self-signaling in endosomes[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(2): 144-157.

[12] HAN Y, SUN X, KUANG D, et al. Characterization of tree shrew (*Tupaia belangeri*) interleukin-6 and its expression pattern in response to exogenous challenge[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1679-1690.

[13] TANAKA T, NARAZAKI M, OGATA A, et al. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 88-96.

[14] HU Y, XUE J, YANG Y, et al. Lipocalin 2 upregulation protects hepatocytes from IL1-beta-induced stress [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(2): 753-762.

[15] LUO M X, WONG S H, CHAN M T, et al. Autophagy mediates HBx-induced nuclear factor-kappaB activation and release of IL-6, IL-8, and CXCL2 in hepatocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(10): 2382-2389.

[16] LU H, ZHOU J. HBV X gene transfection upregulates IL-1beta and IL-6 gene expression and induces rat glomerular mesangial cell proliferation [J]. *J Huazhong*

- Univ Sci Technolog Med Sci, 2008,28(3):247-250.
- [17] QUÉTIER I, BREZILLON N, DURIEZ M, et al. Hepatitis B virus HBx protein impairs liver regeneration through enhanced expression of IL-6 in transgenic mice [J]. J Hepatol, 2013, 59(2):285-291.
- [18] XIANG W Q, FENG W F, 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.
- [19] ASADIKARAM G, IGDER S, JAMALI Z, et al. Effects of different concentrations of opium on the secretion of interleukin-6, interferon-gamma and transforming growth factor beta cytokines from jurkat cells [J]. Addict Health, 2015, 7(1/2):47-53.
- [20] CHANG T S, WU Y C, CHI C C, et al. Activation of IL6/IGFIR confers poor prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma through induction of OCT4/NANOG expression [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(1):201-210.
- [21] GALUN E, NAHOR O, EID A, et al. Human interleukin-6 facilitates hepatitis B virus infection in vitro and in vivo [J]. Virology, 2000, 270(2):299-309.
- [22] NEURATH A R, STRICK N, LI Y Y. Cells transfected with human interleukin 6 cDNA acquire binding sites for the hepatitis B virus envelope protein [J]. J Exp Med, 1992, 176(6):1561-1569.
- [23] KLEIN M, THOMAS M, HOFMANN U, et al. A systematic comparison of the impact of inflammatory signaling on absorption, distribution, metabolism, and excretion gene expression and activity in primary human hepatocytes and HepaRG cells [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(2):273-283.
- [24] KUHN C, REZENDE R M, M'HAMDI H, et al. IL-6 inhibits upregulation of membrane-bound TGF-beta 1 on CD4⁺ T cells and blocking IL-6 enhances oral tolerance [J]. J Immunol, 2017, 198(3):1202-1209.
- [25] KUO T M, HU C P, CHEN Y L, et al. HBV replication is significantly reduced by IL-6 [J]. J Biomed Sci, 2009, 16:41.
- [26] HÖSEL M, QUASDORFF M, WIEGMANN K, et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection [J]. Hepatology, 2009, 50(6): 1773-1782.
- [27] HAM S, LIMA L G, CHAI E P Z, et al. Breast cancer-derived exosomes alter macrophage polarization via gp130/STAT3 signaling [J]. Front Immunol, 2018, 9:871.
- [28] VACHIRAYONSTI T, HO K W, YANG D, et al. Suppression of the pregnane X receptor during endoplasmic reticulum stress is achieved by down-regulating hepatocyte nuclear factor-4alpha and up-regulating liver-enriched inhibitory protein [J]. Toxicol Sci, 2015, 144(2): 382-392.
- [29] YANG H C, SHIH Y F, LIU C J. Viral factors affecting the clinical outcomes of chronic hepatitis B [J]. J Infect Dis, 2017, 216 Suppl 8:S757-764.
- [30] CHO H J, KIM S S, AHN S J, et al. Low serum interleukin-6 levels as a predictive marker of recurrence in patients with hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma who underwent curative treatment [J]. Cytokine, 2015, 73(2):245-252.
- [31] MIGITA K, MIYAZOE S, MAEDA Y, et al. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2005, 42(4):505-510.
- [32] TANG S, YUAN Y, HE Y, et al. Genetic polymorphism of interleukin-6 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a male Chinese Han population [J]. Hum Immunol, 2014, 75(4):297-301.
- [33] LU Y, PENG J, WANG C, et al. IL-6 promoter functional polymorphism -572C/G affects spontaneous clearance of hepatitis B virus infection [J]. Clin Lab, 2014, 60(11): 1903-1907.
- [34] WANG Q, TONG X, JI Y, et al. Meta-analysis of the correlation between IL-6 -174 G/C polymorphism and polycystic ovarian syndrome [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(7):1087-1092.
- [35] YAMAMURA T, ARAKI M. Use of tocilizumab, an antibody against interleukin-6 receptor, for the treatment of neuromyelitis optica [J]. Brain Nerve, 2014, 66(10):1159-1165.
- [36] WANG L, ZOU Z Q, LIU C X, et al. Immunotherapeutic interventions in chronic hepatitis B virus infection: a review [J]. J Immunol Methods, 2014, 407:1-8.

(收稿日期:2018-10-24 修回日期:2019-01-24)