

白介素-18 在慢性丙型肝炎患者中的表达及意义研究*

和文博,付 因,赵 蕊,陈茂伟[△](广西医科大学第一附属医院感染性疾病科,南宁 530021)

【摘要】 目的 了解慢性丙型肝炎(CHC)患者血清白介素-18(IL-18)与丙型肝炎病毒抗体(HCV-Ab)、病毒载量、丙氨酸氨基转移酶(ALT)的关系,探讨 IL-18 在 CHC 患者中的表达情况与临床意义。**方法** 收集 2012 年 12 月至 2013 年 4 月广西医科大学第一附属医院门诊及病区就诊的 47 例 CHC 患者为 CHC 患者组,检测 IL-18、病毒载量、HCV-Ab、ALT,分析丙型肝炎病毒阳性、阴性,HCV-Ab 阳性、阴性以及不同 ALT 浓度患者 IL-18 的表达情况。另纳入同期高校体检学生 20 例为健康对照组,分析 CHC 患者与健康体检者 IL-18 的表达情况。**结果** CHC 患者组与健康对照组相比,IL-18 浓度显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。IL-18 在 HCV-RNA 阳性与阴性、HCV-Ab 阳性与阴性间表达差异均无统计学意义($P > 0.05$);血清 ALT 水平与 IL-18 水平相关性分析,结果无明显相关性($r = 0.291, P > 0.05$)。**结论** IL-18 与 HCV 慢性感染有关,但与 HCV 复制及其所致的肝损伤无明显相关性。

【关键词】 慢性丙型肝炎; 发病机制; 白介素-18

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.009 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0742-02

Expression level and significance of interleukin-18 in patients with chronic hepatitis C* HE Wen-bo, FU Nan, ZHAO Rui, CHEN Mao-wei[△] (Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship of hepatitis C virus (HCV)-antibody (Ab), viral load, alanine aminotransferase (ALT) with interleukin-18 respectively, and to discuss the expression level and clinical significance of IL-18 in patient with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Blood serum and clinical datum of patients with CHC were collected, who receiving treatment in outpatient and inpatient department of this hospital from Dec. 2012 to Apr. 2013. Serum concentration of IL-18, viral load, HCV-Ab and ALT were detected. Expression level of IL-18 in patients of HCV-RNA(+) group, HCV-RNA(-) group, HCV-Ab(+) group and HCV-Ab(-) group and patients with different concentrations of ALT were compared. A total of 20 cases of healthy students in university were enrolled as control group. Then the expression levels of IL-18 in patients with CHC and healthy subjects were compared. **Results** The concentration of IL-18 in CHC group increased significantly compared with control group ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference of concentration of IL-18 between HCV-RNA(+) group and HCV-RNA(-) group, as well as between HCV-Ab(+) group and HCV-Ab(-) group ($P > 0.05$). There was no significant correlation between level of IL-18 and ALT ($r = 0.291, P > 0.05$). **Conclusion** IL-18 might be associated with chronic HCV infection, but could be not significantly correlated with HCV replication and hepatic lesion caused by the latter.

【Key words】 chronic hepatitis C; pathogenesis; interleukin-18

全球携带丙型肝炎病毒(HCV)者约有 1.7 亿人,慢性丙型肝炎(CHC)是肝硬化及肝细胞癌的常见病因^[1]。由于乙型肝炎疫苗在婴幼儿中广泛接种,近年来乙型肝炎病毒的流行急剧下降^[2]。这就使得 HCV 感染发展形成的慢性肝病显得突出,但 HCV 感染慢性化的机制目前尚未明确。白介素-18(IL-18)主要由巨噬细胞、树突细胞等抗原提呈细胞分泌,能够诱导 Th1 细胞分化成熟并促进 Th1 细胞主导的细胞免疫,与 Th1/Th2 细胞共同作用于病毒的清除、疾病的慢性化等过程。有研究表明 IL-18 在抗病毒方面具有潜在价值^[3]。本研究通过检测 CHC 患者 IL-18 的表达情况及其与病毒复制、肝功能损害的关系,以探讨 IL-18 在 CHC 病程中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 12 月至 2013 年 4 月本院门诊及住院 CHC 患者 47 例为研究对象,其中男 24 例,女 23 例,年龄 11 月至 50 岁,平均年龄(29.19 ± 11.74)岁,所有患者均符

合 2004 年中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫病学会联合发布的《丙型肝炎防治指南》中 CHC 诊断标准^[4]。选择同期高校体检学生 20 例为健康对照组,其中男 10 例,女 10 例,年龄 20~29 岁,平均年龄(26.55 ± 2.41)岁。以上纳入研究对象均排除甲、乙、丁、戊型肝炎及心脑血管疾病、肾病、糖尿病等重大疾病。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂与仪器 采用湖北武汉华美生物工程有限公司定量检测人血清 IL-18 的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(检测范围:7.8~500 pg/mL;产品编号:CSB-E07450h),严格按照说明书步骤操作;采用中山大学达安基因股份有限公司的 HCV 核酸检测试剂盒(聚合酶链反应-荧光探针法)检测 HCV-RNA,检测下限 1.0×10^3 copy/mL;全自动免疫分析仪(机器型号:ARCHITECT i2600sr,正常参考值:0.00~1.00 S/CO)检测 HCV 抗体(HCV-Ab);全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶

* 基金项目:广西医疗卫生适宜技术与开发课题资助项目(桂卫 S201304-01)。

作者简介:和文博,女,在读硕士研究生,主要从事病毒性肝炎研究工作。 [△] 通讯作者, E-mail: chenmaowei2008@163.com。

(ALT)(机器型号:HITACHI 7600-020,正常参考范围 9~60 U/L)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件对数据进行统计分析,服从偏态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,两组均数比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;采用 Spearman 相关分析, $r=1$ 表示两变量呈完全正相关, $r=-1$ 表示两变量呈完全负相关, r 接近 0 表示两变量顺序关联性很小。

2 结 果

2.1 IL-18 在 CHC 患者组与健康对照组中的表达情况 CHC 患者组血清 IL-18 的浓度为 118.52 pg/mL 高于对照组的 11.09 pg/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 CHC 患者 IL-18 表达情况与 HCV-RNA 的相关性 47 例 CHC 患者中 HCV-Ab 阳性 20 例,HCV-Ab 阴性 27 例。HCV-Ab 阳性患者 IL-18 水平为 123.61 pg/mL(P_{25} 、 P_{75} 为 60.31、160.45 pg/mL);HCV-Ab 阴性患者 IL-18 水平为 118.52 pg/mL(P_{25} 、 P_{75} 为 59.24、237.18 pg/mL)。两者间比较差异无统计学意义($Z=-0.320$, $P>0.05$)。HCV-RNA 阳性患者定量检测结果与 IL-18 水平进行相关性分析,结果显示两者间无显著相关性($r=0.085$),见图 1。

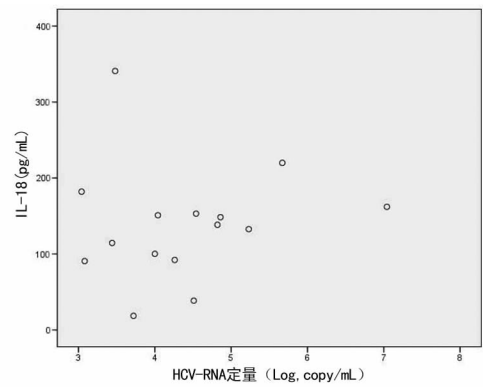


图 1 HCV-RNA 阳性患者定量检测结果与 IL-18 相关性分析

2.3 CHC 患者 IL-18 表达情况与 HCV-Ab 的相关性 47 例 CHC 患者中 HCV-RNA 阳性 15 例、HCV-RNA 阴性 32 例。HCV-RNA 阳性患者 IL-18 水平为 138.44 pg/mL(P_{25} 、 P_{75} 为 92.20、162.06 pg/mL);HCV-RNA 阴性患者 IL-18 水平为 111.02 pg/mL(P_{25} 、 P_{75} 为 56.11、211.07 pg/mL)。两者间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 CHC 患者 IL-18 表达情况与 ALT 的相关性 47 例 CHC 患者 ALT 与 IL-18 采用 Spearman 秩相关分析,结果显示两者无显著相关性($r=0.291$),见图 2。

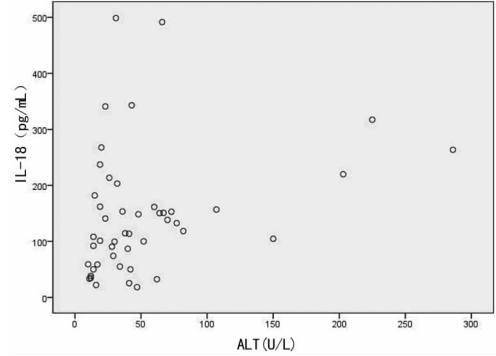


图 2 CHC 患者 IL-18 表达情况与 ALT 的相关性

3 讨 论

HCV 感染导致的慢性肝病是严重威胁人类健康的全球性问题。免疫机制被认为在 CHC 发病中占有重要位置,其中 HCV 可通过抑制宿主免疫细胞如细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)等导致 HCV 持续感染^[5]。CTL 是机体感染 HCV 后的主要效应细胞,需在 Th 细胞分泌的相关细胞因子调节下发挥作用。Gigi 等^[6]研究结果显示,在 CHC 患者血清中 Th1 分泌的干扰素- γ (IFN- γ)降低,Th2 分泌的 IL-10 呈现高表达。Th 细胞除自身分泌的细胞因子外还与抗原提呈细胞分泌的细胞因子共同作用于机体感染病毒后的免疫反应,在病毒清除及疾病发展中共同发挥作用。IL-18 是抗原提呈细胞分泌的细胞因子之一,可诱导 Th1 细胞的分化成熟并促进 Th1 细胞主导的细胞免疫。另外,IL-18 可以增强 CTL 细胞毒性活性,又作为 IFN- γ 的诱导因子,由此有学者提出 IL-18 可能与抗病毒有一定关系^[3]。

目前国内外对 IL-18 在 CHC 患者中的表达及意义少有研究,且结论也不统一。本研究结果显示,IL-18 在 CHC 患者血清中表达高于健康人($P<0.05$),表明血清 IL-18 表达水平的升高与 CHC 感染密切相关。IL-18 的升高可能通过促进 Th1 细胞主导的细胞免疫、诱导机体 IFN- γ 的产生,从而促进 HCV 的清除。本研究的结果与 Yue 等^[7]、张琳等^[8]学者的研究结果一致。但 Schvoerer 等^[9]研究结果表明,CHC 患者与健康组对照组 IL-18 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

国外研究结果显示,HCV-RNA 阳性患者 IL-18 的表达水平较 HCV-RNA 阴性患者显著升高,提出 IL-18 水平升高可对病毒在肝脏中的持续表达及复制产生抑制作用^[10]。本研究中为了解 HCV 病毒复制情况与 IL-18 的关系,比较了 HCV-RNA 阳性患者与阴性患者间 IL-18 的浓度差异,结果显示两组间无明显差异($P>0.05$),通过 HCV-RNA 定量检测结果与 IL-18 含量的相关性分析,结果显示两者间无显著相关性($r=0.085$, $P>0.05$),提示 IL-18 与病毒复制情况无明显关系。

IL-18 是机体促炎因子之一,国内外的研究结果提示 HCV 会刺激机体巨噬细胞分泌 IL-1 β 和 IL-18,从而导致肝脏炎症、肝功能损伤,而且 IL-18 升高水平与 ALT 升高呈正相关^[10-12]。本研究对 ALT 正常与异常组的 CHC 患者 IL-18 水平进行 Spearman 相关分析,结果显示 ALT 与 IL-18 无明显相关性($r=0.291$, $P>0.05$)。结论与之前研究报道有所不同,可能与本次研究纳入的 ALT 正常和轻度异常病例数占总病例数的比例偏高,导致数据偏倚有关。因此,关于 ALT 和 IL-18 的关系有待扩大 ALT 中重度异常病例比例,进一步分析研究。

综上所述,本研究中 CHC 患者血清 IL-18 呈现高表达,提示 IL-18 可能在丙型肝炎慢性感染过程中发挥一定作用。另外,IL-18 与 HCV 复制及其所致的肝损伤无明显关系。

参考文献

[1] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C[J]. Liver Int, 2009, 29(S1): 74-81.
[2] Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(S1): 7-10.
[3] Verardi PH, Legrand FA, Chan KS, et al. IL-18 Expression Results in a Recombinant Vaccinia Virus That Is Highly Attenuated and Immunogenic[J]. J Interferon Cytokine Res, 2013, 29(10): 1-10.
[4] 中华医学会肝病学会,中华医学学会传(下转第 746 页)

面板、医务人员工作服及工作人员拖鞋底来源标本 ABA 检出率分别为 25.0%、12.5%、12.0% 和 6.7%。因此,病房环境和仪器污染严重是造成感染暴发的因素之一。为此,本科 ICU 采取了以下措施:病房暂停收治新患者,将病情相对较轻的未感染患者暂时分流至其他病房;控制进入病房的工作人员数量,减少探视人员数量,规定每天只许一人探视;对病房环境实施全面清洁消毒,地面、门窗、把手、床头桌面、床单元等采用 1 000 mg/L 含氯制剂擦拭消毒,每日拖地、擦桌两次,早晚各一次,毛巾一床一用;频繁接触的表面,如仪器的按钮、操作面板,每班医护人员用 75%乙醇反复擦拭;医护人员佩戴一次性口罩、帽子后方可上岗,工作服每天更换,每天下班后用 1 000 mg/L 含氯制剂擦拭鞋底;采用多功能动态空气消毒机进行连续空气消毒。有研究表明,多功能动态空气消毒机能在人员活动情况下较好地解决空气消毒的问题,明显优于紫外线空气消毒,具有安全、有效、无毒、无害等优点,是进行 ICU 环境消毒的理想方法^[9-10]。

3.2.6 敏感抗菌药物的应用 根据致病菌药敏试验结果,对 4 例 ABA 下呼吸道感染患者选用敏感抗菌药物阿米卡星与妥布霉素联合治疗。护士在执行医嘱前掌握合理用药知识,明确给药次数和间隔时间,在用药过程中自觉按规定时间给药,同时积极观察患者病情、疗效及不良反应,并及时向医师提供停药或换药的依据,以最大限度地提高抗菌药物的使用效果,缩短用药时间。

3.3 应用效果 通过采取以上措施,有效地阻止了 ABA 在 ICU 的扩散,未再出现新发感染患者,感染疫情得到了有效控制,4 例患者均全部治愈。

综上所述,ABA 临床感染和耐药现状在 ICU 患者中日益严重,且治疗方法十分有限,应当引起医务人员的高度重视^[11]。通过规范医护人员操作行为,加强对病房环境、仪器设备、患者及探视者等的管理,提高医务人员手卫生依从性,能有效预防和控制医院感染。此外,医护人员还需积极配合感染控制科的专职人员,在 ICU 开展医院感染目标性监测,及时发现医院感染的危险因素,对感染患者做到早发现、早诊断、早隔离、早治疗、早报告,避免医院感染暴发事件的发生。

(上接第 743 页)

染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 194-198.

[5] Zhao BB, Zheng SJ, Gong LL, et al. T lymphocytes from chronic HCV-infected patients are primed for activation-induced apoptosis and express unique pro-apoptotic gene signature[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77008.

[6] Gigi E, Raptopoulou-Gigi M, Kalogeridis A, et al. Cytokine mRNA expression in hepatitis C virus infection; TH1 predominance in patients with chronic hepatitis C and TH1-TH2 cytokine profile in subjects with self-limited disease[J]. J Viral Hepat, 2008, 15(2): 145-154.

[7] Yue M, Wang JJ, Tang SD, et al. Association of interleukin-18 gene polymorphisms with the outcomes of hepatitis C virus infection in high-risk chinese Han population [J]. Immunol Lett, 2013, 154(1-2): 54-60.

[8] 张琳, 苗亮, 付海超, 等. 慢性丙型肝炎患者血清 IL-18 和 IL-1 β 水平的变化及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2009,

参考文献

[1] 王临英, 黄文祥. 泛耐药鲍曼不动杆菌的防治进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(20): 2808-2811.

[2] 黄宏耀, 宴文强, 谢明水. 随州市鲍氏不动杆菌医院感染的耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(4): 796-797.

[3] 过瑛瑛. 声门下方吸引结合口腔冲洗法对减少呼吸机相关性肺炎的作用[J]. 实用临床医学杂志, 2010, 14(16): 32-34.

[4] 安园园, 汪惠才, 马龙, 等. 重症监护病人口腔护理使用氯己定对呼吸机相关性肺炎发生率的影响[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(2): 263-265.

[5] 沈泳. 提高洗手依从性的 6 条金标准[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(12): 1407.

[6] 林金香, 陈妙霞, 周小香. 医护人员手卫生依从性与医院感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(2): 185-187.

[7] 李爱军. 综合护理措施在预防 ICU 呼吸机相关肺炎中的作用[J]. 国际护理学杂志, 2009, 28(8): 1106-1108.

[8] 张玉莲, 卢晓娥, 方阳菊, 等. 重症监护室气管切开后下呼吸道感染相关因素研究[J]. 中华现代护理杂志, 2009, 15(1): 8-11.

[9] 张亚英, 姜亦虹, 沈黎, 等. 重症监护病房 4 例泛耐药鲍氏不动杆菌肺部感染暴发[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(12): 1794-1796.

[10] 李典慧. 重症监护室病房多功能动态空气消毒机与紫外线灯消毒效果比较[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(30): 119-120.

[11] 张亚英, 姜亦虹, 沈黎, 等. 重症监护病房 4 例泛耐药鲍氏不动杆菌肺部感染暴发[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(12): 1794-1796.

(收稿日期: 2013-09-14 修回日期: 2013-10-29)

17(20): 2105-2111.

[9] Schvoerer E, Navas MC, Thumann C, et al. Production of interleukin-18 and interleukin-12 in patients suffering from chronic hepatitis C virus infection before antiviral therapy[J]. J Med Virol, 2003, 70(4): 588-593.

[10] Majda-Stanislawski E, Pietrzak A, Brzezinska-Blaszczyk E. Serum IL-18 concentration does not depend on the presence of HCV-RNA in serum or in PBMC[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(81): 212-215.

[11] Shrivastava S, Mukherjee A, Ray R, et al. Hepatitis C Virus Induces Interleukin-1 β (IL-1 β)/IL-18 in Circulatory and Resident Liver Macrophages[J]. J Virol, 2013, 87(22): 12284-12290.

[12] 彭颖琼, 鲁猛厚, 刘洪波. 慢性丙型肝炎患者血清中白介素-18 的表达及意义[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 16(9): 863-865.

(收稿日期: 2013-08-22 修回日期: 2013-10-26)