

急性甲型肝炎病毒感染儿童总 IgE 抗体及 Th17 相关细胞因子变化研究

张晓俞, 冯 涛, 席日升(河北省张家口市妇幼保健院儿内科 075000)

【摘要】 目的 探讨甲型肝炎病毒(HAV)感染对儿童过敏性疾病的影响及 HAV 感染过程中 Th17 所起作用。**方法** 收集 2014 年 6 月至 2015 年 6 月该院收治的 41 例急性 HAV 感染儿童及 41 例健康对照儿童详细临床资料进行回顾性分析,应用 ELISA 方法检测血清总 IgE 及 Th17 相关细胞因子水平。**结果** 急性 HAV 感染儿童血清中总 IgE 水平低于健康对照组($P<0.05$),且随肝脏损伤程度增加 IgE 水平进一步减少;急性 HAV 感染儿童 Th17 相关细胞因子水平高于健康对照组($P<0.05$);IgE 抗体和 IL-17 水平呈负相关($r=-0.533, P<0.05$)。**结论** 急性 HAV 感染儿童 Th17 相关细胞因子水平显著升高,可能通过减少 IgE 水平介导对抗过敏反应的发生。

【关键词】 甲型肝炎病毒性; 儿童; Th17 细胞; 过敏性疾病; 细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1226-02

The research of total IgE antibody and Th17 related cytokines change in children with acute hepatitis A virus infection
ZHANG Xiao-yu, FENG Tao, XI Ri-sheng (Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of HAV infection in allergic disease and Th17 cells effect in the process of HAV infection. **Methods** From June 2014 to June 2015, 41 cases of acute HAV infection children and 41 cases of healthy controls in Maternal and Child Health Hospital of Zhangjiakou were chose as research object, clinical data were retrospectively analyzed in detail, and serum total IgE and Th17 cells related cytokines level were detected by ELISA. **Results** Serum total IgE in children with acute HAV infection was lower than healthy controls ($P<0.05$), and IgE content further reduced with the degree increase of liver injury; Th17 related cytokines in children with acute HAV infection were higher than healthy controls ($P<0.05$); There was a negative correlation between IgE antibody and IL-17 levels ($r=-0.533, P<0.05$). **Conclusion** Th17 related cytokines in children with acute HAV infection are increased significantly, which may play a protective role against allergic diseases by reducing the IgE levels.

【Key words】 hepatitis A varus; chlild; Th17 cell; allergic disease; cytokines

甲型肝炎病毒(HAV)是导致儿童肝炎的最常见病毒^[1]。HAV 自然感染过程多呈急性反应,可导致广泛的临床表现与不同程度的肝脏损伤,其损伤程度与多种因素有关。其中, Th17 细胞通过产生以 IL-17 为主的多种细胞因子,参与调节 HAV,导致儿童病毒性肝炎引起的肝损伤^[2]。近年来发现大多数西方国家 HAV 感染率较低,但过敏性疾病发生率较高;而发展中国家 HAV 感染率高,但过敏性疾病较少,提示 HAV 感染可能降低过敏反应的发生^[3]。IgE 是介导过敏性疾病的重要成分,有研究显示,部分过敏反应性疾病患者血清中 IgE 水平与 Th17 细胞比例呈负相关^[4],HAV 感染与过敏性疾病间的关系可能与 IgE 和 Th17 细胞的相关性一致,但此关系需要进一步验证。本研究检测 HAV 感染儿童血液中总 IgE 及 Th17 相关细胞因子水平,以探讨 HAV 感染对过敏性疾病的影响及 HAV 感染过程中 Th17 细胞所起作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月于本院进行诊治的 41 例年龄小于 15 岁的急性 HAV 感染儿童作

为研究对象,同时选取 41 例年龄及性别组成与其相似的健康儿童作为健康对照。收集所有研究对象详细人口统计学资料和临床资料,进行回顾性分析。急性肝炎诊断标准遵循 2000 年中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫病学分会修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准^[5]。所有研究对象均未接种甲肝疫苗。排除正接受肝毒素药物治疗、合并慢性肝炎及自身免疫性肝炎的儿童,并排除合并其他急性肝炎病毒的儿童。本研究通过本院伦理委员会同意,所有患者均由其监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与分组 收集急性 HAV 感染儿童感染后第 3~4 周血液标本,由本院检验科检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和结合胆红素(CB)等实验室指标,并根据 CB 水平将急性 HAV 感染的患者分为 2 组:①轻度肝损伤组, $0.3 \text{ mg/dL} < \text{CB} < 2 \text{ mg/dL}$; ②中度肝损伤组, $\text{CB} \geq 2 \text{ mg/dL}$ ^[6]。

1.2.2 抗体及细胞因子检测 应用酶联免疫吸附试验

(ELISA)检测血清中总 IgE 及 Th17 相关细胞因子水平,试剂盒购于美国 R&D 公司。相关细胞因子包括:IL-1 β 、IL-6、IL-17、IL-21、TNF- α 和 TGF- β 。严格按照说明书进行操作,并计算相应水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件对所得数据进行统计学处理与分析。正态分布数据以 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,应用 t 检验进行比较。不同变量间相关性使用 Pearson 相关系数进行描述。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料 所有研究对象年龄、性别等基本临床资料,见表 1。根据 CB 水平将急性 HAV 感染儿童分为轻度肝损伤组(23 例)、中度肝损伤组(18 例)。与轻度肝损伤组相比,中度肝损伤组的急性 HAV 感染儿童 ALT 和 AST 水平显著升高。所有急性 HAV 感染儿童以往均无过敏性疾病病史。

表 1 研究对象一般临床资料检测结果

指标	健康对照组	轻度肝损伤组	中度肝损伤组
例数(<i>n</i>)	41	23	18
平均年龄(岁)	6.38 $\pm$ 2.74	7.53 $\pm$ 3.24	6.88 $\pm$ 3.05
性别(男/女)	25/16	14/9	11/7
ALT(U/L)	27.11 $\pm$ 11.39	558.92 $\pm$ 282.36*	1 429.10 $\pm$ 471.19*
AST(U/L)	14.58 $\pm$ 6.37	382.73 $\pm$ 197.35*	984.27 $\pm$ 318.25*
CB(mg/dL)	0.15 $\pm$ 0.09	1.13 $\pm$ 0.51*	4.92 $\pm$ 1.85*
抗-HAV IgM	阴性	阳性	阳性
抗-HAV IgG	阴性	阴性	阴性

注:与健康对照组相比,* $P<0.05$ 。

2.2 总 IgE 水平检测结果 HAV 感染儿童血清中总 IgE 水平检测结果显示,轻度肝损伤组和中度肝损伤组患者总 IgE 降低,分别为(2.35 $\pm$ 1.63)和(1.62 $\pm$ 1.31)pg/mL,均显著低于健康对照组(5.17 $\pm$ 2.04)pg/mL, t 分别为 1.938 和 2.174, P 分别为 0.029 和 0.017。中度肝损伤组总 IgE 低于轻度肝损伤组,但 2 组间差异无统计学意义($t=0.814$, $P=0.210$)。

2.3 Th17 相关细胞因子检测结果 检测结果显示,急性 HAV 感染儿童 IL-1 β 、IL-6、IL-17、IL-21、TNF- α 及 TNF- β 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);中度肝损伤组高于轻度肝损伤组,见表 2。

表 2 不同组别研究对象血清中 Th17 相关细胞因子水平检测结果(pg/mL)

指标	健康对照组	轻度肝损伤组	中度肝损伤组
IL-1 β	3.07 $\pm$ 0.69	5.52 $\pm$ 1.17*	8.98 $\pm$ 1.34*
IL-6	11.61 $\pm$ 1.52	17.85 $\pm$ 2.09*	31.77 $\pm$ 1.83*
IL-21	13.34 $\pm$ 2.16	20.03 $\pm$ 3.83*	32.75 $\pm$ 3.61*
IL-17	0.27 $\pm$ 0.61	0.40 $\pm$ 0.79*	2.85 $\pm$ 1.23*
TGF- β	91.31 $\pm$ 12.65	113.62 $\pm$ 15.28*	150.73 $\pm$ 17.05*
TNF- α	20.15 $\pm$ 2.54	29.06 $\pm$ 3.17*	40.61 $\pm$ 2.96*

注:与健康对照组相比,* $P<0.05$ 。

2.4 IgE 与 IL-17 相关性 进一步分析 IgE 和 Th17 特征性细胞因子 IL-17 的相关性,结果显示 IL-17 和 IgE 抗体水平间存在负相关, $r=-0.533$, $P=0.000$ 。

3 讨 论

已有流行病学调查结果提示 HAV 感染可能降低过敏反应的发生,但其具体机制尚未明确^[8]。Th17 细胞通过产生 IL-17、IL-21 及 TNF- α 等多种细胞因子,参与调节 HAV 引起的肝损伤及多种不同临床表现的发展^[7]。而 IgE 又是介导过敏性疾病的重要成分,因此,分析 HAV 感染儿童 Th17 细胞相关细胞因子和 IgE 水平变化,对了解 HAV 感染对过敏性疾病的影响及 HAV 感染过程中 Th17 细胞的具体作用有一定的临床意义。

Veiga 等^[8] 研究结果显示哮喘儿童 HAV 感染率为 17.5%,同时发现 87.4%的哮喘儿童 IgE >0.35 kU/L,但未对合并 HAV 感染哮喘儿童的 IgE 水平进行单独分析。本研究根据反映肝脏损伤程度的 CB 水平将急性 HAV 感染儿童分为轻度肝损伤组和中度肝损伤组,同时收集健康体检儿童作为对照,对比总 IgE 水平,以明确 HAV 感染儿童 IgE 的变化。结果显示,HAV 感染儿童与健康对照组相比 IgE 水平显著降低,且中度肝损伤组比轻度肝损伤组更低,回顾性分析所有急性 HAV 感染儿童的临床记录,未发现过敏史,提示 HAV 感染可能通过减少 IgE 水平介导对抗过敏反应的发生。

人类急性 HAV 感染时 Th17 相关细胞因子水平变化研究不多,Yang 等^[9] 构建肝炎病毒感染小鼠模型以分析 Th17 相关细胞因子的变化,结果显示小鼠模型血清中 IL-17 水平显著升高,且与肝脏损伤程度及病死率呈正相关。本研究检测结果与上述研究结果相似,急性 HAV 感染儿童多种 Th17 相关细胞因子均高于健康对照组,且中度肝损伤组水平高于轻度肝损伤组,与患者炎性状态一致。IL-1 β 、IL-6、IL-21 及 TGF- β 是介导 Th17 细胞分化及成熟的重要细胞因子^[10],以上细胞因子水平升高导致 Th17 细胞产生的细胞因子(IL-17、IL-21、IL-22 及 TNF- α 等)增加,可能通过增强患者的炎性反应而进一步导致肝脏损伤增加。

Hayashida 等^[11] 研究显示过敏性皮炎患者 IgE 与 Th17 细胞比例呈负相关,另有研究显示常染色体显性遗传的 IgE 综合征患者 Th17 细胞分化受损^[12],均提示 Th17 细胞可能参与抵抗过敏性疾病的发展。本研究分析 IgE 与 Th17 特征性细胞因子 IL-17 的相关性,以明确 IL-17 是否在 HAV 感染儿童的 IgE 产生及分泌过程中发挥重要作用,结果显示 IL-17 和 IgE 抗体水平间存在负相关,进一步提示在 HAV 感染诱导的临床反应中 IL-17 水平增加可能通过减少 IgE 水平而发挥预防过敏性疾病的作用。

本次研究标本量较少,后续还需要大规模的研究以确定在 HAV 感染不同临床阶段过敏性疾病发病率的差异及 Th17 细胞在 HAV 感染的过敏性疾病中的作用,以判定 Th17 相关细胞因子是否能作为监测 HAV 感染患者过敏性疾病发生、发展的潜在生物学指标。

参考文献

[1] Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, Roman S, et al. Prevalence of hepatitis A, B and C serological markers in children from western Mexico[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(2): 194-201. (下转第 1230 页)

参考文献

- [1] 陈晓梅,陈广福.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者血流动力学的影响及脑保护作用[J].临床麻醉学杂志,2015,31(1):15-17.
- [2] 崔丹,袁士博,都兴伟,等.右美托咪啶在颅内肿瘤手术中的临床应用观察[J].中国卫生标准管理,2015,8(13):200-201.
- [3] Zhao LH, Shi ZH, Yin NN, et al. Use of dexmedetomidine for prophylactic analgesia and sedation in delayed extubation patients after craniotomy: a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2013, 14(1): 251-257.
- [4] 刘欣,莫坚,刘新,等.右美托咪啶对颅脑手术全麻苏醒期应激反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(11):1070-1071.
- [5] 刘晓云,刘艳丽,刘晓,等.盐酸右美托咪啶对颅内手术患者肾上腺素、去甲肾上腺素和 S100 β 蛋白质浓度的影响[J].河北联合大学学报:医学版,2015,12(4):25-28.
- [6] 周南,周锦,刘晓江,等.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者麻醉诱导期血流动力学的影响[J].实用医学杂志,2011,27(14):2631-2633.
- [7] Svrakic M, Pollack A, Huncke TK, et al. Conscious sedation and local anesthesia for patients undergoing neurotologic and complex otologic procedures[J]. Otology & Neurotology, 2014, 35(10): 277-285.
- [8] 曾琼,梅凤美,金晶星,等.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者血清 S100 β 蛋白的影响[J].江苏医药,2014,40(23):2853-2855.
- [9] 刘文明,邵贵骞,于宏志,等.静脉输注右美托咪啶抑制舒芬太尼引起的呛咳反应[J].中国医师进修杂志,2012,35(9):7-9.
- [10] 刘东辉,欧阳文博,区惠根,等.右美托咪啶在全身麻醉术中唤醒试验的应用研究[J].北方药学,2015,12(6):13.
- [11] Goyal R. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid in a child with tetralogy of Fallot and cerebral infarct[J]. Medical Journal Armed Forces India, 2012, 68(1): 63-64.
- [12] McClain CD, Landrigan-Ossar M. Challenges in pediatric neuroanesthesia: awake craniotomy, intraoperative magnetic resonance imaging, and interventional neuroradiology[J]. Anesthesiology Clinics, 2014, 32(1): 83-100.
- [13] 岳伟,朱敏敏,金晶星,等.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者脑脊液中氨基酸的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,9(7):666-668.
- [14] Goyal R, Singh S, Bangi A, et al. Case series: dexmedetomidine and ketamine for anesthesia in patients with uncorrected congenital cyanotic heart disease presenting for non-cardiac surgery[J]. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2013, 29(4): 543-546.
- [15] 曹江北,时文珠,张昌盛,等.诱导前泵注右美托咪啶对颅内肿瘤切除术患者血氧饱和度的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(8):774-776.

(收稿日期:2015-11-10 修回日期:2016-01-07)

(上接第 1227 页)

- [2] 张野,黄长形,王九平,等. Th17 细胞在肝脏疾病中的作用[J].中华肝脏病杂志,2012,20(4):316-318.
- [3] Schieck M, Michel S, Suttner K, et al. Genetic variation in TH17 pathway genes, childhood asthma, and total serum IgE levels[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(3): 888-891.
- [4] Castro-Garcia FP, Corral-Jara KF, Escobedo-Meléndez G, et al. Conjugated bilirubin adjusts cytokine profiles in hepatitis A virus infection by modulating STATs function[J]. Immunol, 2014, 143: 578-587.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [6] Chatenoud L, Bach JF. Genetic control of hepatitis A severity and susceptibility to allergy[J]. J Clin Invest, 2011, 121(3): 848-850.
- [7] 薛芝敏,姚冬梅. Th17 细胞与肝脏疾病关系的研究进展[J].世界华人消化杂志,2013,21(13):1185-1190.
- [8] Veiga RV, Cunha SS, Dattoli VC, et al. Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children from a large Latin American city: a cross-section study[J]. BMC Pulm Med, 2011, 11(1): 56-57.
- [9] Yang W, Ding X, Deng J, et al. Interferon-gamma negatively regulates Th17-mediated immunopathology during mouse hepatitis virus infection[J]. J Mol Med Berl, 2011, 89(4): 399-409.
- [10] Ma Y, Yuan X, Deng L, et al. Imbalanced frequencies of Th17 and treg cells in acute coronary syndromes are mediated by IL-6-STAT3 signaling[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72804.
- [11] Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, et al. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2011, 61(3): 180-186.
- [12] Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome[J]. Nature, 2008, 452(7188): 773-776.

(收稿日期:2015-10-29 修回日期:2016-01-02)