

· 论 著 ·

# 外周血细胞因子应用于慢性乙型肝炎治疗中对疾病疗效判断的价值

胡云舒

(江苏省淮安市新安医院检验科 223200)

**摘要:**目的 探讨外周血细胞因子应用于慢性乙型肝炎治疗中对疾病疗效判断的价值。方法 选择 2014 年 2 月至 2015 年 2 月该院收治的 34 例慢性乙型肝炎患者作为研究组,另选择同期该院健康体检者 34 例作为健康对照组,所有研究对象均接受血液相关检查和细胞培养,研究组采用复方牛胎肝提取物片与恩替卡韦治疗,比较研究组患者治疗前、后外周血细胞因子水平变化情况。结果 研究组白细胞介素-4(IL-4)水平高于健康对照组, $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )水平低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组 IL-10 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组治疗后 IL-4 水平低于治疗前,IFN- $\gamma$  水平高于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );研究组治疗前、后 IL-10 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组 HBeAg 阳性者 IL-4 水平高于 HBeAg 阴性者,IFN- $\gamma$  水平低于 HBeAg 阴性者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );研究组 HBeAg 阳性者与 HBeAg 阴性者 IL-10 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组治疗后天门冬氨酸氨基转移酶、清蛋白、丙氨酸氨基转移酶及血清总胆红素水平均低于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 外周血细胞因子可有效明确辅助 T 细胞 1/辅助 T 细胞 2 免疫应答的平衡状况,对判断慢性乙型肝炎的治疗效果有重要价值。

**关键词:**外周血细胞因子; 慢性乙型肝炎; 疗效判断

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.023 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)16-2395-03

## The value of peripheral blood cytokines in the diagnosis of chronic hepatitis B

HU Yunshu

(Department of Clinical Laboratory, Xin'an Hospital of Huaian City, Huaian, Jiangsu 223200, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the value of peripheral blood cytokines in the diagnosis of chronic hepatitis B. **Methods** From February 2014 to February 2015, 34 patients with chronic hepatitis B were selected as the study group, and 34 healthy persons who came to the hospital for the same period were selected as healthy control group, all patients underwent blood related examination and cell culture, and the study group was treated with Compound Embryonic Bovine Liver Extract Tablets and entecavir Cave. The levels of cytokines in the patients before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The level of IL-4 in the study group was higher than that in the healthy control group, and the level of IFN- $\gamma$  was lower than that of the healthy control group ( $P<0.05$ ); there was no significant difference between the two groups in IL-10 levels ( $P>0.05$ ). In the study group, the level of IL-4 was lower than that before treatment, IFN- $\gamma$  levels were higher than before treatment ( $P<0.05$ ); there was no significant difference in the level of IL-10 before and after treatment in the study group ( $P>0.05$ ). In the study group, the positive rate of IL-4 in the HBeAg positive group was higher than that in the HBeAg negative group ( $P<0.05$ ), there was no significant difference in the level of IL-10 between the HBeAg positive group and the HBeAg negative group ( $P>0.05$ ). The levels of AST, ALT, Alb and TBil in the study group were better than those before treatment ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Peripheral blood cytokines can effectively define the balance of Th1/Th2 lymphocyte immune response in T cells, and play an important role in judging the therapeutic effect of chronic hepatitis B.

**Key words:** peripheral blood cytokines; chronic hepatitis B; efficacy evaluation

慢性乙型肝炎是一种发病率较高的内科疾病,乙型肝炎病毒是导致此类疾病产生的因素,乙型肝炎病毒能够通过血液、母婴及性接触传播。慢性乙型肝炎患者主要临床表现有恶心、腹胀、肝区疼痛及黄疸等<sup>[1]</sup>。患者在感染乙型肝炎病毒后会出现细胞免疫及体液免疫应答,细胞免疫应答中主要为 T 细胞,而体液免疫应答等其他类型主要与机体免疫状况具有明显相关性,疾病的慢性化和辅助 T 细胞 1(Th1)与辅助 T 细胞 2(Th2)的比例失衡有紧密关联<sup>[2-3]</sup>。本研究对慢性乙型肝炎患者与健康体检者外周血细胞因子状况进行分析,以监测慢性乙型肝炎患者外周血细胞因子水平对治疗此病的效果和价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 2 月至 2015 年 2 月本院健康体

检者 34 例作为健康对照组,男 20 例,女 14 例;年龄为 23~59 岁,平均(34.95±5.13)岁。另选择同期本院收治的 34 例慢性乙型肝炎患者作为研究组,男 19 例,女 15 例;年龄为 22~58 岁,平均(34.51±4.82)岁;其中 HBeAg 阳性 30 例,HBeAg 阴性 4 例。排除近期服用糖皮质激素类药物、存在其他类型肝炎病毒感染者,以及具有免疫缺陷型病毒感染者。两组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 药物治疗** 研究组患者接受恩替卡韦与复方牛胎肝提取物片联合治疗,其中恩替卡韦(湖南千金协力药业有限公司,国药准字 H20140093)0.5 毫克/次,1 次/天。复方牛胎肝提取物片(北京第一生物化学药业有限公司,国药准字 H11022251)40 毫克/次,3 次/天,治疗时间为 48 周。

**1.3 检测方法** 所有研究对象均接受外周血细胞因子检测,

首先抽取研究对象肝素抗凝静脉血 5 mL, 然后根据 Ficoll 密度梯度离心分离外周血单个核细胞, 通过盼蓝染色证实细胞活力在 95% 以上。获得外周血单个核细胞后放置于液氮中保存备用。使用含胎牛血清的培养液调整复苏细胞浓度, 浓度为每毫升  $1 \times 10^6$  个, 然后放置于 24 孔板内, 将获取的标本放置于二氧化碳培养箱内, 温度设定为 37 ℃, 在 72 h 后进行离心, 再获得上清液待检。采用双抗体夹心法对细胞因子进行检测, 根据相关试剂盒说明书分别对每份标本中的细胞因子数量进行精确计算。

**1.4 评价指标** (1) 比较研究组与健康对照组、研究组 HBeAg 阳性者与 HBeAg 阴性者白细胞介素-4(IL-4)、IL-10 及  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )水平;(2) 比较研究组治疗前、后天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、清蛋白 (ALB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及血清总胆红素 (TBiL) 水平;(3) 比较研究组治疗前、后 IL-4、IL-10 及 IFN- $\gamma$  水平。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 健康对照组与研究组外周血细胞因子水平比较** 见表 1。研究组 IL-4 水平高于健康对照组, IFN- $\gamma$  水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组 IL-10 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

| 表 1 两组外周血细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L) |          |              |                 |                |
|--------------------------------------------|----------|--------------|-----------------|----------------|
| 组别                                         | <i>n</i> | IL-4         | IL-10           | IFN- $\gamma$  |
| 健康对照组                                      | 34       | 7.83 ± 4.09  | 557.75 ± 250.38 | 120.04 ± 40.74 |
| 研究组                                        | 34       | 18.72 ± 7.11 | 574.72 ± 155.09 | 39.55 ± 19.29  |
| <i>t</i>                                   |          | 7.741        | 0.376           | 10.412         |
| <i>P</i>                                   |          | <0.05        | >0.05           | <0.05          |

**2.2 研究组治疗前、后外周血细胞因子水平比较** 见表 2。研究组治疗后 IL-4 水平低于治疗前, IFN- $\gamma$  水平高于治疗前, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 研究组治疗前、后 IL-10 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

| 表 2 研究组治疗前、后外周血细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L) |          |              |                 |                |
|--------------------------------------------------|----------|--------------|-----------------|----------------|
| 时间                                               | <i>n</i> | IL-4         | IL-10           | IFN- $\gamma$  |
| 治疗前                                              | 34       | 18.72 ± 7.11 | 574.72 ± 155.09 | 39.55 ± 19.29  |
| 治疗后                                              | 34       | 8.23 ± 4.22  | 563.58 ± 189.76 | 104.26 ± 35.44 |
| <i>t</i>                                         |          | 7.398        | 0.265           | 9.351          |
| <i>P</i>                                         |          | <0.05        | >0.05           | <0.05          |

**2.3 研究组 HBeAg 阳性者与 HBeAg 阴性者外周血细胞因子水平比较** 见表 3。研究组 HBeAg 阳性者 IL-4 水平高于 HBeAg 阴性者, IFN- $\gamma$  水平低于 HBeAg 阴性者, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 研究组 HBeAg 阳性者与 HBeAg 阴性者 IL-10 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**2.4 研究组治疗前、后肝功能指标比较** 见表 4。研究组治疗后 AST、ALT、ALB 和 TBiL 水平均低于治疗前, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

| 表 3 研究组 HBeAg 阳性者与 HBeAg 阴性者外周血细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L) |          |              |                 |               |
|------------------------------------------------------------------|----------|--------------|-----------------|---------------|
| HBeAg                                                            | <i>n</i> | IL-4         | IL-10           | IFN- $\gamma$ |
| 阳性                                                               | 30       | 22.08 ± 9.26 | 585.46 ± 163.77 | 29.02 ± 12.79 |
| 阴性                                                               | 4        | 11.05 ± 5.13 | 615.49 ± 144.78 | 46.13 ± 22.95 |
| <i>t</i>                                                         |          | 6.075        | 0.801           | 3.797         |
| <i>P</i>                                                         |          | <0.05        | >0.05           | <0.05         |

| 表 4 研究组治疗前、后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                |                |              |                    |
|----------------------------------------|----------|----------------|----------------|--------------|--------------------|
| 时间                                     | <i>n</i> | AST(U/L)       | ALT(U/L)       | ALB(g/L)     | TBiL( $\mu$ mol/L) |
| 治疗前                                    | 34       | 106.75 ± 15.78 | 128.67 ± 30.75 | 43.75 ± 3.16 | 36.86 ± 7.14       |
| 治疗后                                    | 34       | 50.23 ± 17.45  | 53.77 ± 16.24  | 31.08 ± 3.24 | 23.08 ± 4.85       |
| <i>t</i>                               |          | 14.008         | 12.559         | 16.324       | 9.309              |
| <i>P</i>                               |          | <0.05          | <0.05          | <0.05        | <0.05              |

## 3 讨 论

慢性乙型肝炎是危害人类健康的全球性疾病, 有相关调查结果表明, 全球感染乙型肝炎病毒的人数在 20 亿以上, 并且每年此类病毒感染患者的死亡人数高达 100 万<sup>[4]</sup>。慢性乙型肝炎患者病情易反复, 如果患者没有得到有效治疗会导致病情进一步发展, 部分患者的疾病会转变为肝硬化, 严重者会发展成为肝脏恶性肿瘤<sup>[5-6]</sup>。以目前的临床医疗技术尚无指向性治疗方式, 采用何种手段有效治疗仍然是如今研究的重点。有效抑制乙型肝炎患者机体内的乙型肝炎病毒是治疗此类疾病的关键, 通过抑制乙型肝炎病毒可明显缓解肝纤维化, 避免病情进一步进展<sup>[7]</sup>。目前治疗慢性乙型肝炎的药物主要有干扰素及核苷类药物等<sup>[8]</sup>。本研究对收治的慢性乙型肝炎患者给予恩替卡韦与复方牛胎肝提取物片联合治疗。虽然目前对于慢性乙型肝炎的治疗效果仍有待提高, 但药物联合治疗是今后治疗此类疾病的趋势<sup>[9]</sup>。

慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能无法有效对抗乙型肝炎病毒, 因此, 病毒会不断对肝细胞造成破坏, 同时患者机体抗原会发生分解现象, 形成多种抗原成分转给 T、B 细胞<sup>[10]</sup>。受损的肝细胞与患者免疫功能呈正相关关系, 肝细胞受损越严重, 患者免疫功能越差<sup>[11]</sup>。当 Th1/Th2 类细胞出现失衡且不断发展后会引发机体出现各种病理性变化。当抗原呈递细胞将特异性抗原转给 Th 细胞后会分化为 Th1/Th2 细胞亚群。Th1 中主要为 IL-2 和 IFN- $\gamma$ , 其会促进细胞毒性作用明显增加, 引发超敏反应导致媒介转导细胞免疫应答。Th2 的表达主要有 IL-4、IL-6、IL-10, 上述指标均会产生抗体形成体液免疫应答<sup>[12]</sup>。

本研究中研究组 IL-4 水平明显高于健康对照组, IFN- $\gamma$  水平明显低于健康对照组; 研究组 HBeAg 阳性者 IL-4 水平高于 HBeAg 阴性者, IFN- $\gamma$  水平低于 HBeAg 阴性者。由此说明慢性乙型肝炎患者免疫功能相比于健康人群明显降低, 并且 Th1/Th2 免疫应答细胞因子存在负反馈效果。本研究中研究组治疗后 AST、ALT、ALB 和 TBiL 水平相对于治疗前明显改善, 由此表明通过恩替卡韦与复方牛胎肝提取物片联合治疗具有明显疗效, 可有效促进患者病情恢复。主要原因为恩替卡韦作为一种新型鸟嘌呤核苷类似物, 可起到抑制乙型肝炎病毒的效果, 并且恩替卡韦在进入患者机体后会与磷酸结合为三磷酸

盐,最终阻碍乙型肝炎病毒复制,促进患者病情缓解<sup>[13]</sup>。复方牛胎肝提取物片是一种使用率较高的抗肝纤维化药物,其中分子多肽中的细胞因子可有效抑制细胞活化,从而抑制患者肝纤维化进一步发展<sup>[14]</sup>。本研究中研究组治疗后 IFN- $\gamma$  水平明显上升,IL-4 水平明显降低,由此表明通过药物联合治疗可有效调控、诱导 Th1/Th2 型免疫应答,进而起到促进 Th1/Th2 平衡的效果。由此可见,对抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者进行外周血细胞因子检验可根据其变化判断机体免疫功能的恢复状况。

综上所述,外周血细胞因子可有效明确 Th1/Th2 免疫应答的平衡状况,对判断慢性乙型肝炎的治疗效果有重要价值。

参考文献

[1] 张静,李青春.不同浓度白介素-18 联合树突状细胞对慢性乙型肝炎患者外周血细胞因子及细胞毒性 T 淋巴细胞的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(3):166-168.

[2] 官亮,龚辉,邱梦标.慢性乙型肝炎患者免疫细胞功能分析与恩替卡韦治疗效果研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(15):3373-3375.

[3] Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B[J]. Hepatology,2016,63(1):83-94.

[4] 陈轶,陈益耀,韩向阳,等.乙型肝炎病毒感染患者外周血 T 细胞亚群的表达特征与相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(5):979-981.

[5] Wong G, Chan H, Chan HY, et al. Serum interferon-inducible protein 10 levels predict hepatitis B s antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther,2016,43(1):145-153.

[6] 丁茸,马世武.白细胞介素 21 在慢性乙型肝炎病毒感染中作用的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(6):

469-473.

[7] Chen Z, Liu H, Lei S, et al. LY294002 prevents lipopolysaccharide-induced hepatitis in a murine model by suppressing I $\kappa$ B phosphorylation[J]. Mol Med Rep,2016,13(1):811-816.

[8] Dai SL, Zhuo M, Song LL, et al. Dendritic cell-based vaccination with lentiviral vectors encoding ubiquitinated hepatitis B core antigen enhances hepatitis B virus-specific immune responses in vivo[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai),2015,47(11):870-879.

[9] 徐伟静,甄真.宿主细胞因子的变化对慢性乙型肝炎抗病毒疗效的预测作用[J]. 中华传染病杂志,2016,34(6):375-378.

[10] 张巍,曹敏,张利伟,等.核苷酸类抗病毒药物治疗对乙型肝炎患者肝脏血流动力学参数及血清 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响[J]. 中国医学装备,2016,13(6):90-93.

[11] Sit D, Esen B, Atay AE, et al. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy[J]. World J Hepatol,2015,7(5):761-768.

[12] 李曼,孙学华,周振华,等.慢性乙型肝炎病毒感染者外周血 T 细胞  $\gamma$  干扰素和白细胞介素 4 的水平变化[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2016,32(2):240-244.

[13] 申红玉,杭双熊,钱梅云,等.抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者外周血中 Th17 细胞及其相关细胞因子的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(9):1425-1427.

[14] 施文娟,贾瑾堂,李彩东,等.Th17/Treg 细胞因子在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中的表达及意义[J]. 肝脏,2016,21(2):92-94.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-04-10)

(上接第 2394 页)

参考文献

[1] 唐诗添,刘刚,张定伟,等.带血管蒂头状骨瓣移位治疗终末期月骨缺血性坏死的远期疗效[J]. 中国修复重建外科杂志,2014,8(33):925-928.

[2] 王焱,李公,潘恒,等.带血管蒂桡骨瓣移位术治疗月骨缺血性坏死[J]. 中国当代医药,2013,29(11):167-168.

[3] Moran SL, Cooney WP, Berger RA, et al. The use of the 4+5 extensor compartmental vascularized bone graft for the treatment of Kienbock's disease[J]. J Hand Surg Am,2010,30(91):50-58.

[4] Arora R, Lutz M, Zimmermann R, et al. Free vascularised iliac bone graft for Kienbock's disease stage III[J]. Handchir Mlkrochir Plast Chir,2010,42(3):198-203.

[5] Richou J, Chuinard C, Moineau G, et al. Proximal row carpectomy:long-term results[J]. Chir Main,2010,29(1):10-15.

[6] 胡成栋,孟钊,邵新中.骨膜包绕松质骨粒及骨形态发生

蛋白纤维蛋白胶复合体重建月骨[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(34):6305-6307.

[7] Sherman GM, Spath C, Harley BJ, et al. Core decompression of the distal radius for the treatment of Kienbock's disease: a biomechanical study[J]. J Hand Surg Am,2008,33(9):1478-1481.

[8] Kalb K, Pillukat T, Schmitt R, et al. Kienbock's disease in paediatric and juvenile patients[J]. Handchir Mlkrochir Plast Chir,2010,42(3):187-197.

[9] Watanabe T, Takahara M, Tsuchida H, et al. Long-term follow-up of radial shortening osteotomy for Kienbock disease[J]. Bone Joint Surg Am,2008,90(8):1705-1711.

[10] Kremer T, Sauerbier M, Trankle M, et al. Functional results after proximal row carpectomy to salvage a wrist[J]. Scand J Plast Reconstr Hand Surg,2008,42(6):308-312.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-04-09)