

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.09.06

慢性乙型病毒性肝炎患者血清 IL-33 和 sST2 表达水平及临床诊治意义

郑绍同¹, 王书中¹, 杨士军¹, 潘峰², 付启云¹

(¹ 南京医科大学附属淮安第一医院 医学检验中心,江苏 淮安 223300;

²南京医科大学附属淮安第一医院 消化科,江苏 淮安 223300)

摘要:[目的]通过分析慢性乙肝患者血清中 IL-33 和 sST2 的表达情况及其与患者 AST 的相关性,探讨其在患者预后中的预测价值。[方法]选取 2015 年 10 月~2016 年 12 月我院收治的慢性 HBV 患者 100 例及同时期门诊健康体检者 30 例纳入研究对象,收集慢性乙肝患者的临床资料,检测血清 IL-33、sST2、AST 的浓度,分析 IL-33、sST2 与 AST 之间的关系。[结果]100 例慢性乙肝患者作为实验组分为 AST1~3 ULN、AST>3~5 ULN、AST>5~8 ULN、AST>8 ULN 4 组。对照组患者血清 IL-33 和 sST2 浓度分别为(15.32±5.61)pg/ml、(0.11±0.04)μg/ml,与 AST1~3 ULN 组血清 IL-33 浓度(12.63±7.38)pg/ml 及 sST2 浓度(0.09±0.03)μg/ml 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);但其均显著低于 AST>3~5 ULN 组 IL-33 浓度(31.27±18.33)pg/ml 及 sST2 浓度(0.34±0.11)μg/ml、AST>5~8 ULN 组 IL-33 浓度(66.81±28.62)pg/ml 及 sST2 浓度(0.98±0.33)μg/ml、AST>8 ULN 组 IL-33 浓度(155.79±51.27)pg/ml 及 sST2 浓度(3.88±1.69)μg/ml,差异均有统计学意义($P<0.01$);对照组患者血清 AST 浓度(17.16±4.89)U/L 均显著低于实验组各分组,差异均有统计学差异($P<0.01$)。慢性乙肝患者血清 IL-33、sST2 水平与 AST 水平呈正相关($r_{IL-33,AST}=0.572$, $r_{sST2,AST}=0.451$, $P<0.05$);所有研究对象血清 IL-33、sST2 水平与 AST 水平也呈正相关($r_{IL-33,AST}=0.469$, $r_{sST2,AST}=0.433$, $P<0.05$)。[结论]IL-33、sST2 某种条件下可反映肝脏的炎症程度,可作为慢性乙型病毒性肝炎肝脏损伤的标志之一,可以指导患者抗病毒治疗方法的选择并用以评价其治疗效果。

关键词:慢性乙型病毒性肝炎;IL-33;sST2;表达水平;临床意义

中图分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)09-666-05

Expression and clinical significance of serum IL-33 and sST2 in patients with chronic hepatitis B

ZHENG Shao-tong¹, WANG Shu-zhong¹, YANG Shi-jun¹, PAN Feng², FU Qi-yun¹

(¹Department of Clinical laboratory, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu Huaian 223300, China; ²Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Huaian 223300, China)

Corresponding author: FU Qi-yun, E-mail: fuqy1969@163.com

Abstract:[Objective] To investigate the predictive value in the prognosis of patients with chronic hepatitis B by analyzing the serum expressions of IL-33 and sST2 and its correlation with the AST levels. [Methods] 100 cases with chronic HBV and 30 healthy subjects at the same time from October 2015 to December 2016 year in our hospital outpatient service were enrolled in the study. The clinical data of patients with chronic hepatitis B were collected. To detect the relationship between the serum IL-33, sST2, AST, and to analyze the relationship between IL-33, sST2 and AST. [Results] 100 cases of chronic hepatitis B patients as the experimental group were divided into AST1~3 ULN, AST>3~5 ULN, AST>5~8 ULN, AST>8 ULN four groups. The serum IL-33 and sST2 concentrations of control group were(15.32±5.61)

收稿日期:2017-04-15

作者简介:郑绍同,男,本科,主任检验师。研究方向:临床免疫学

通讯作者:付启云, E-mail: fuqy1969@163.com

pg/ml and (0.11 ± 0.04) g/ml, and those were no statistically significant difference with AST1~3 ULN group serum IL-33 concentration (12.63 ± 7.38) pg/ml and the concentration of sST2 (0.09 ± 0.03) g/ml ($P > 0.05$). The serum IL-33 and sST2 concentrations of control group were significantly lower than those in the AST>3~5 ULN group [IL-33 (31.27 ± 18.33) pg/ml and sST2 (0.34 ± 0.11) g/ml] and AST>5~8 ULN group [IL-33 (66.81 ± 28.62) pg/ml and sST2 (0.98 ± 0.33) g/ml] and AST>8 ULN group [IL-33 (155.79 ± 51.27) pg/ml and sST2 (3.88 ± 1.69) g/ml], there were all statistically significant difference ($P < 0.01$). The serum concentration of AST in the control group (17.16 ± 4.89) U/L were significantly lower than that in the all experimental group, there were statistically significant difference ($P < 0.01$). There were positive relationship between serum IL-33, sST2 level and AST level in Chronic hepatitis B patients ($r_{\text{IL-33,AST}} = 0.572$, $r_{\text{sST2,AST}} = 0.451$, $P < 0.05$). The serum IL-33, sST2 level and AST level were positively correlated in all subjects ($r_{\text{IL-33,AST}} = 0.469$, $r_{\text{sST2,AST}} = 0.433$, $P < 0.05$). [Conclusion] The levels of IL-33 and sST2 can reflect the degree of liver inflammation under some conditions, which can be used as one of the signs of liver injury in chronic hepatitis B and the selection of antiviral treatment methods can be directed to evaluate the effectiveness of the treatment.

Key words: chronic hepatitis B; IL-33; sST2; expression level; significance

乙型病毒性肝炎(乙肝)是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)引起的以肝脏损害为主要表现的传染类疾病。据相关研究报道^[1-2],全球约20亿人曾感染HBV,其中2.4亿人为慢性HBV感染者,每年约有65万人死于HBV感染所致的肝衰竭和肝细胞癌。目前,HBV感染是一个尤为突出的全球性公共卫生问题,我国的人口HBV感染情况尤为严峻。2016年我国新发乙肝患者近95万人,发病率达到68/10万,死亡率达到0.03/10万,位居我国乙类传染病之首。世界卫生组织报道显示,中国累计约有9000万HBV感染者,占到全国人口的7%。全球肝硬化和肝细胞癌患者中,由HBV感染引起的比例分别为30%和45%,HBV感染者是肝功能迅速恶化和进展的高危人群^[3]。

HBV感染导致肝衰竭的机制仍不完全明确,现有研究^[4-5]表明具有机体免疫功能的某些促炎细胞因子在这一发病机制起着重要作用。白细胞介素-33(IL-33)是2005年新发现的白细胞介素-1(IL-1)细胞因子家族成员,其与受体ST2通过辅助蛋白相互作用,在Th1/Th2型免疫应答的炎性反应引起的肝衰竭发病机制中发挥着重要的作用^[6]。ST2基因编码跨膜型sST2和ST2,sST2可以与IL-33结合诱导其受体阻断IL-33/ST2信号通路,呈现出剂量-效应关系^[7]。研究显示^[8],慢性肝炎和急性肝损伤患者血清IL-33、sST2呈现高表达,而IL-33和sST2在慢性乙肝肝衰竭发病机制中起着何种作用仍不十分明确。谷草转氨酶(AST)是肝组织存在坏死和炎性反应敏感可靠的指标之一,本文旨在通过分析慢性乙肝患者血清中IL-33和sST2的表达情况及其与患者AST的相关性,探讨其在患者预后

质量的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年10月~2016年12月我院收治的慢性HBV患者100例及同时期门诊健康体检者30例纳入研究对象,前者为实验组,后者为对照组。实验组男性60例,女性40例,平均年龄 (36.6 ± 5.3) 岁;对照组男性19例,女性11例,平均年龄 (35.4 ± 6.2) 岁。根据AST水平将实验组分为4组:AST1~3 ULN组、AST>3~5 ULN组、AST>5~8 ULN组、AST>8 ULN组,慢性HBV患者诊断标准参照2015年版的《慢性乙型肝炎防治指南》^[9],所有受试者在纳入研究对象前3个月内未应用激素及免疫抑制剂,无自身免疫性疾病史,无近期感染史、过敏性疾病史,肝功能、肾功能及血常规等检查均无明显异常,排除合并其他病毒感染及合并其他系统严重疾病的患者。所有研究对象参加实验前均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 收集慢性HBV患者的临床资料,包括患者入院时患者年龄、性别,饮酒史、肝功能、乙型肝炎五项定量。

1.2.2 血清IL-33、sST2、AST检测 所有研究对象入院或体检前均空腹12 h,抽取外周静脉血6 ml,分离血清,4℃冰箱保存备用。IL-33、sST2采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒(购于美国R&D公司)检测血清中IL-33、sST2浓度,仪器为美国BIO-RAD公司全自动酶标仪。AST检测采用全自动生化分析仪(型号:日立7600,生产厂家:HITACHI,日本)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,定量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;定性资料采用 χ^2 检验;应用斯皮尔曼(Spearman)等级相关分析评价变量间的相关性, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

AST1~3 ULN 组男性 14 例,女性 11 例,平均

年龄(38.1 ± 5.3)岁;AST>3~5 ULN 组男性 15 例,女性 10 例,平均年龄(36.7 ± 4.3)岁;AST>5~8 ULN 组男性 16 例,女性 9 例,平均年龄(36.3 ± 5.1)岁;AST>8 ULN 组男性 15 例,女性 10 例,平均年龄(37.1 ± 5.3)岁。对照组男性 19 例,女性 11 例,平均年龄(35.4 ± 6.2)岁。各组患者血清 AST 水平差异具有统计学差异($P < 0.05$),而一般临床特征如年龄、性别等无显著差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者一般临床特征情况

组别	例数	年龄/岁	性别/例(%)		HBVDNA(log ₁₀ copies/ml) 中位数(范围)	HBsAg (阳性/阴性)	HBeAg (阳性/阴性)
			男	女			
实验组							
AST1~3 ULN	25	38.1±5.3	14(56)	11(44)	6.52(4.86~8.02)	25/0	13/12
AST>3~5 ULN	25	36.7±4.3	15(60)	10(40)	6.28(4.46~8.12)	25/0	14/11
AST>5~8 ULN	25	36.3±5.1	16(64)	9(36)	5.83(4.18~7.87)	25/0	15/10
AST>8 ULN	25	37.1±5.3	15(60)	10(40)	5.25(4.62~8.08)	25/0	14/11
对照组	30	35.4±6.2	19(63)	11(37)	NA	0/30	0/30

注:AST:谷草转氨酶;1 ULN=40 U/L;copies/ml:拷贝/ml;HBVDNA:乙型肝炎病毒 DNA;HBsAg:乙型肝炎病毒表面抗原;HBeAg:乙型肝炎病毒 E 抗原;NA:不适用。

2.2 各组患者血清 IL-33、sST2 和 AST 水平比较

对照组患者血清 IL-33 和 sST2 浓度分别为(15.32 ± 5.61) pg/ml、(0.11 ± 0.04) μ g/ml,与 AST1~3 ULN 组血清 IL-33 浓度(12.63 ± 7.38) pg/ml 及 sST2 浓度(0.09 ± 0.03) μ g/ml 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);对照组患者血清 IL-33 和 sST2 浓度均显著低于 AST>3~5 ULN 组、

AST>5~8 ULN 组、AST>8 ULN 组,差异均有统计学差异($P < 0.01$);对照组患者血清 AST 浓度(17.16 ± 4.89) U/L 均显著低于实验组各分组,差异均有统计学差异($P < 0.01$);实验组各分组的 IL-33、sST2 和 AST 水平两两比较,差异均有统计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者血清 IL-33、sST2 和 AST 水平比较

组别	例数	IL-33/(pg · ml ⁻¹)	sST2/(μ g · ml ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)
实验组				
AST1~3 ULN	25	12.63 ± 7.38	0.09 ± 0.03	$38.63 \pm 6.78^{1)}$
AST>3~5 ULN	25	$31.27 \pm 18.33^{1)}$	$0.34 \pm 0.11^{1)}$	$79.27 \pm 17.63^{1)}$
AST>5~8 ULN	25	$66.81 \pm 28.62^{1)}$	$0.98 \pm 0.33^{1)}$	$127.89 \pm 36.16^{1)}$
AST>8 ULN	25	$155.79 \pm 51.27^{1)}$	$3.88 \pm 1.69^{1)}$	$489.62 \pm 67.93^{1)}$
对照组	30	15.32 ± 5.61	0.11 ± 0.04	17.16 ± 4.89

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 慢性乙肝患者血清 IL-33、sST2 水平与 AST 的相关性分析

Spearman 分析结果显示,慢性乙肝患者血清 IL-33、sST2 水平与 AST 水平呈正相关($r_{IL-33, AST} =$

$0.572, r_{sST2, AST} = 0.451, P < 0.05$);所有研究对象血清 IL-33、sST2 水平与 AST 水平也呈正相关($r_{IL-33, AST} = 0.469, r_{sST2, AST} = 0.433, P < 0.05$)。

3 讨论

HBV 具有明显的异源性和高度变异性,病毒的持续感染可导致疾病逐步进展至肝纤维化、肝硬化、肝癌及肝外疾病^[10-11]。HBV 在人体复制过程并不会直接导致肝脏损伤,但病毒侵袭激起的免疫反应清除病毒过程是造成肝损伤的主要因素^[12-13]。研究表明^[14-15],慢性乙型病毒性肝炎发病机制中机体免疫系统发挥着重要作用,其中 Th1/Th2 类细胞因子失衡与慢性乙型病毒性肝炎的发生、转归、预后有着密切的联系。IL-33 作为 IL-1 家族中的新成员,其特异性受体为 ST2,主要包括两个亚型:跨膜形式(ST2 L)和可溶性形式(sST2)。ST2 作为一个功能组件,能够诱导 IL-33 发挥生物活性。当与 ST2 L 和 IL-1 RAcP 结合后,IL-33 能够通过 IL-33/ST2 信号传导通路而发挥其生物活性^[16-18]。IL-33 除了能诱导特定的信号转导和转录激活因子(STAT)蛋白,还可以增强 T 细胞不同亚群 Th1、Th2 细胞的分化及 T 细胞通过各自的主调节转录因子诱导能力,研究发现,sST2 的表达在小鼠炎症模型中晚于促炎细胞因子的产生,且 sST2 可减少炎症性介质的形成,肝衰竭患者血清高浓度的 IL-33 和 sST2 可能是免疫激活的标志,sST2 可作为慢性肝衰竭或疾病过程监测的指标^[19-21]。

本研究显示,慢性乙肝患者血清 IL-33 水平较对照组明显升高,提示 IL-33 在其发病机制中扮演了某一角色,IL-33 通过结合 IL-33 受体(ST2 和 IL-1 RAcP)激活 MYD88 和 TRAF-6 依赖的信号途径,进一步启动 NF- κ B 和 AP-1,导致细胞因子和趋化因子的产生。sST2 作为 IL-33 的拮抗诱饵受体,同时 sST2 能够竞争性结合 IL-33,从而抑制 IL-33/ST2 信号途径^[22-24]。本研究结果显示慢性乙肝患者外周血中 IL-33 和 sST2 水平显著高于对照组。机体在清除 HBV 时产生的免疫应答导致肝细胞损伤,坏死的肝细胞可释放 IL-33,继而诱导 Th2 类细胞因子的分泌,使感染趋向于慢性化^[25]。AST1~3 ULN 组患者的免疫系统受到抑制,血清 IL-33 和 sST2 水平与对照组相比相对偏低,但无显著统计学差异。AST $\geq$ 3 ULN 组患者免疫系统被激活,血清 IL-33 和 sST2 水平与对照组相比均明显升高,并且血清 AST 水平升高明显,随着 IL-33 和 sST2 水平的上升,其统计学差异越明显。相关分析结果显示,AST 与患者血清 IL-33、sST2 水平呈正相关,肝脏转氨酶 AST 为临床衡量肝脏功能的最常用指标之一,其表达水平与肝脏功能损害程度呈正比,提示 IL-33/ST2 通路可能参与了炎症反应,加速肝脏的病理损害进程。本研究发现,IL-33、sST2 水平在

AST $\geq$ 3 ULN 组均呈现高表达,同时有研究表明肝损伤患者 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平升高,进而刺激 sST2 水平高表达^[26]。

综上所述,慢性乙型病毒性肝炎不同阶段血清 IL-33、sST2 浓度不同,并且 AST 浓度随着血清 IL-33、sST2 水平的升高而升高,推测 IL-33、sST2 某种条件下可反映肝脏的炎症程度,可作为慢性乙型病毒性肝炎肝脏损伤的标志之一,可以指导患者抗病毒治疗方法的选择并用以评价其治疗效果。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [2] Roushan M R, Mohammadpour M, Baiany M, et al. Time to seroconversion of HBsAg to anti-HBs in individuals who lost HBsAg during follow-up[J]. Epidemiology & Infection, 2016, 144(12):2648-2653.
- [3] Carvalhana S C, Leitão J, Alves A C, et al. Hepatitis B and C prevalence in Portugal: disparity between the general population and high-risk groups[J]. Eur Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(6):640-640.
- [4] 乔兵,孙兴华,张鑫,等.CCR5 在慢性乙型肝炎中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2015,31(9):1269-1273.
- [5] 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.
- [6] Zhao P W, Shi X, Li C, et al. IL-33 Enhances Humoral Immunity Against Chronic HBV Infection Through Activating CD4(+)CXCR5(+)TFH Cells[J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(6):454-454.
- [7] Reichenbach D K, Schwarze V, Matta B M, et al. The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD[J]. Blood, 2015, 125(20):3183.
- [8] 王红霞,彭粉花.IL-33 和 ST2 在慢加急性乙型肝炎肝衰竭和慢性乙型肝炎患者中水平差异及应用研究[J].检验医学与临床,2016,13(23):3339-3341.
- [9] 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [10] 王晓琳,邹桂舟,叶珺,等.乙肝表面抗原在慢性乙型肝炎病毒感染临床不同阶段的变化[J].实用医学杂志,2014,30(17):2765-2767.
- [11] 宋为娟,谢而付,赵中建,等.慢性 HBV 患者 HBeAg 血清学转换过程中肝损伤指标比较[J].实用医学杂志,2016,32(9):1518-1520.
- [12] 乔艳,徐东平,李进.慢性乙型肝炎的免疫治疗研究进展[J].实用肝脏病杂志,2016,19(4):493-496.
- [13] 王燕,杨德平,汤明荣.肝脏相关疾病患者 ALT 和 HBV DNA 定量检测结果分析[J].中国医师杂志,2016,18(s1):128-130.

[14] 常凤霞,郝娟,朋毛措,等.慢性乙型肝炎患者 HBVDNA 与 Th1/Th2 相关性分析[J].海南医学院学报,2016,22(15):1649-1652.

[15] 张坤坤,袁吉钊.I 型固有淋巴细胞对慢性乙型肝炎的作用及机制[J].免疫学杂志,2016,31(2):145-151.

[16] Mertz K D, Mager L F, Wasmer M H, et al. The IL-33/ST2 pathway contributes to intestinal tumorigenesis in humans and mice[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(1):1-11.

[17] 李华,张素贞,贾倩,等.慢性乙型肝炎患者白细胞介素 33 水平变化研究[J].医学综述,2015,21(11):2081-2083.

[18] Gao X, Wang X, Yang Q, et al. Tumoral expression of IL-33 inhibits tumor growth and modifies the tumor microenvironment through CD8+ T and NK cells[J]. J Immunol, 2015, 194(1):438-445.

[19] 姜绍文,林兰意,项晓刚,等.IL-33 及其受体 ST2 在 D-GalN/LPS 诱导的急性肝功能衰竭小鼠中的表达及意义[J].肝脏,2016,21(4):267-272.

[20] Gao S, Huan S L, Han L Y, et al. Overexpression of serum sST2 is associated with poor prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 39(3):315-323.

[21] Tirado-Sánchez A, Bonifaz A, Ponce-Olivera R M. Elevated IL-33 and sST2 levels in sera of patients with pemphigus vulgaris. Correlation with clinical and immunological parameters during follow up[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(3):818-20.

[22] 斯琴,关英慧,唐颖,等.IL-33 和 sST2 在恶性胸腔积液和结核性胸腔积液患者胸腔积液和外周血中的表达水平及其临床意义[J].吉林大学学报:医学版,2017,43(1):91-95.

[23] 高巧艳,李明才,李燕,等.IL-33/ST2 信号通路在纤维化疾病中的作用[J].中国病理生理杂志,2013,29(9):1712-1717.

[24] Vocca L, Sano C D, Uasuf C G, et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases[J]. Immunobiology, 2015, 220(8):954-954.

[25] Blom L, Poulsen LK. IL-1 family members IL-18 and IL-33 upregulate the inflammatory potential of differentiated human Th1 and Th2 cultures[J]. J Immunol, 2012, 189(9):4331-4337.

[26] Rechardt M, Shiri R, Matikainen S, et al. Soluble IL-1 RII and IL-18 are associated with incipient upper extremity soft tissue disorders[J]. Cytokine, 2011, 54(2):149-153.

《中国中西医结合消化杂志》编辑部严正声明

近日,本刊编辑部频繁接到作者举报,有机构冒充本刊采编部的名义进行论文代写及快速发表业务。严重侵犯本刊的合法权益,损害本刊的名誉。本刊特严正声明如下:

1. 本刊严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定,从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点;从未委托任何人或组织进行组稿、征稿、代发论文及快速发表活动。
2. 中国标准连续出版物号 CN 42-1612/R,国际标准连续出版物号 ISSN 1671-038X 为本刊出版物和编辑部设在湖北武汉的特定登记号,凡在湖北武汉以外出现的 CN 42-1612/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法冒充的。
3. 本刊唯一联系地址:湖北省武汉市解放大道 1277 号 协和医院杂志社,邮编:430022;官方网站:www.whuhzss.com;联系电话:027-85726342-8011;E-mail: zxyjhxhzz@qq.com。
4. 敬请广大作者、读者务必认准本刊刊号和编辑部地址及电话,谨防上当受骗。