

IL-23 在慢性乙型肝炎免疫调节中的作用研究

裴金仙, 陈天狮, 任巧晶, 王晋江, 罗瑞丽

(山西省人民医院感染性疾病科, 山西 太原 030012)

摘要:目的 探讨 IL-23 在慢性乙型肝炎免疫调节中的作用。方法 选取我院收治的 32 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者为研究对象, 根据 ALT 水平分为 ALT \geq 120 IU/ml 患者 16 例, ALT<120 IU/ml 患者 16 例, 另外选择我院健康体检中心 20 例体检者作为健康对照组, 采用酶联免疫分析法(ELISA)检测血清 IL-23 水平, 采用流式细胞仪检测 Th17 细胞百分率。结果 与健康对照组相比, HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血清 IL-23 表达及外周血 Th17 细胞百分率均升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); ALT \geq 120 IU/ml 患者血清 IL-23 浓度(394.81 ± 101.84)pg/ml 高于 ALT<120IU/ml 的(283.69 ± 85.65)pg/ml, ALT \geq 120 IU/ml 患者 Th17 细胞百分率(3.25 ± 0.70)% 高于 ALT<120IU/ml 的(2.68 ± 0.61)%, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞百分率、血清 IL-23 浓度与 ALT 程度呈正相关(P 均 <0.05); Th17 细胞百分率与血清 IL-23 浓度呈正相关($P<0.05$)。结论 IL-23 可能通过影响 Th17 细胞的免疫调节参与慢性乙型肝炎患者炎症, 为临床提供了新的靶标。

关键词: IL-23; 乙型肝炎; Th17

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.08.037

文章编号: 1006-1959(2019)08-0129-02

The Role of IL-23 in the Immune Regulation of Chronic Hepatitis B

PEI Jin-xian, CHEN Tian-shi, REN Qiao-jing, WANG Jin-jiang, LUO Rui-li

(Department of Infectious Diseases, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

Abstract: Objective To investigate the role of IL-23 in the immunomodulation of chronic hepatitis B. Methods 32 patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B admitted to our hospital were enrolled. According to the ALT level, 16 patients with ALT \geq 120 IU/ml and 16 patients with ALT<120 IU/ml were selected. 20 patients in the center were used as healthy controls. Serum IL-23 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the percentage of Th17 cells was detected by flow cytometry. Results Compared with the healthy control group, the expression of serum IL-23 and the percentage of peripheral blood Th17 cells in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients were significantly increased ($P<0.05$). Serum IL in patients with ALT \geq 120 IU/ml -23 concentration (394.81 ± 101.84) pg/ml was higher than ALT<120 IU/ml (283.69 ± 85.65) pg/ml, ALT \geq 120IU/ml patients with Th17 cell percentage (3.25 ± 0.70)% higher than ALT<120 IU/ml (2.68 ± 0.61)%, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the percentage of Th17 cells and serum IL-23 in peripheral blood of patients with chronic hepatitis B were positively correlated with the degree of ALT ($P<0.05$); Th17 cells The percentage was positively correlated with serum IL-23 concentration ($P<0.05$). Conclusion IL-23 may participate in the inflammation of patients with chronic hepatitis B by affecting the immune regulation of Th17 cells, providing a new target for clinical.

Key words: Interleukin-23; Chronic hepatitis B; Th17

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高流行区, 持续 HBV 感染导致肝脏慢性损伤, 最终发展为肝硬化、肝癌。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 反复发作、肝硬化、肝癌仍是我国目前严重的公共卫生问题。研究 HBV 感染致肝损伤的机制对控制慢性乙型肝炎的发展具有重要的意义。T 细胞介导的细胞免疫及细胞因子的调控作用在 HBV 感染中发挥着重要的作用。近年来研究发现, IL-23 可作用于 Th17 细胞, 在细胞的增殖中发挥着重要作用, 其可促进组织慢性炎症的发生^[1]。本研究通过分析慢性乙型肝炎患者外周血 IL-23 水平对 Th17 细胞数量的影响, 探讨 IL-23 在慢性乙型肝炎免疫调节中的作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择山西省人民医院住院及门诊 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 32 例, 其中男性 18 例, 女性 14 例, 年龄 21~64 岁, 平均年龄 (34.09 ± 10.35) 岁。所有患者均符合 2010 年中华医学会肝病学会和感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎

防止指南》中的诊断标准, 排除合并其他病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝病、酒精性肝病、肝硬化等疾病。所有患者在半年内均未使用抗 HBV 药物治疗或免疫调节剂治疗。另外选择 20 例来自我院健康体检中心的健康体检者作为健康对照组, 男性 10 例, 女性 10 例, 年龄 25~62 岁, 平均年龄 (35.10 ± 9.34) 岁。健康对照组与 CHB 患者性别、年龄比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 研究可进行。

1.2 方法 采用酶联免疫分析法 (ELISA) 检测血清 IL-23 水平, 严格按照试剂说明书操作; 采用 Beckman Coulter 流式细胞仪检测 Th17 细胞 (CD3⁺CD8⁻IL-17A⁺T) 百分率; 全自动生化分析仪检测血清 ALT。PerCPM-Cy5.5 标记的抗人 CD3 单克隆抗体、FITC 标记的抗人 CD8 单克隆抗体、PE 标记的抗人 IL-17A 单克隆抗体, 所有抗体均购自 eBioscience 公司。

1.3 观察指标 分析 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者与健康对照组血清 IL-23 水平及 Th17 细胞百分率; 根据 ALT 水平将慢性乙型肝炎患者分为 ALT<120 IU/ml 组与 ALT \geq 120 IU/ml 组, 进一步分析两组患者血清 IL-23 水平及 Th17 细胞百分率, 并对两者相

作者简介: 裴金仙 (1984.8-), 女, 山西平遥人, 硕士, 主治医师, 主要从事病毒性肝炎发病的免疫机制研究

关性进行分析。

1.4 统计学分析 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,本研究资料符合正态分布,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 Th17、IL-23 的表达 与健康对照组相比,HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血清 IL-23 表达、外周血中 Th17 细胞百分率均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1;HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中 $ALT \geq 120$ IU/ml 血清 IL-23 浓度、外周血中 Th17 细胞百分率均高于 $ALT < 120$ IU/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 健康对照组与慢性乙型肝炎组 Th17、IL-23 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-23(pg/ml)	Th17(%)
健康对照组	20	168.17 \pm 32.42	2.09 \pm 0.71
慢性乙型肝炎患者	32	339.25 \pm 108.42	2.97 \pm 0.71

表 2 不同 ALT 水平慢性乙型肝炎患者 Th17、IL-23 表达比较($\bar{x} \pm s$)

项目	n	IL-23(pg/ml)	Th17(%)
ALT<120 IU/ml	16	283.69 \pm 85.65	2.68 \pm 0.61
ALT \geq 120 IU/ml	16	394.81 \pm 101.84	3.25 \pm 0.70

2.2 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞百分率与 IL-23 表达水平相关性分析 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞百分率、血清 IL-23 浓度与 ALT 程度呈正相关($r=0.56$, $P=0.001$; $r=0.59$, $P=0.001$);Th17 细胞百分率与血清 IL-23 浓度呈正相关($r=0.774$, $P=0.001$)。

3 讨论

我国是乙型病毒性患者较多,HBV 慢性持续感染已成为严重公共卫生问题。HBV 慢性感染与肝硬化、肝细胞癌的发生密切相关,但其发病的免疫机制目前尚不完全明确。研究表明,HBV 介导的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症产生的主要原因^[2],而机体细胞免疫功能异常使得 HBV 逃避免疫监视和攻击,从而使得机体不能有效清除体内 HBV。

Th17 细胞是由初始 CD4⁺T 细胞分化的区别于 Th1、Th2 细胞的新型细胞亚群,以产生大量 IL-17 为特征。Th17 细胞功能的发挥主要靠其分泌的细胞因子通过直接或间接的方式参与炎症反应。既往大量研究发现,Th17 细胞在 HBV 慢性感染诱导的免疫应答中发挥着重要作用,其可导致肝细胞损伤而促进肝脏炎症^[3,4]。活化的 Th17 细胞可分泌 IL-17 等一系列细胞因子,这些细胞因子可聚集在炎症部位,加重肝脏炎症反应程度及纤维化,进而加重患者病情^[5]。

IL-23 是 IL-12 细胞因子家族的成员之一,其主要由树突状细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞等表达分泌^[6],参与机体抗肿瘤、抗感染免疫。IL-23 作为一种促炎性细胞因子,是影响 Th17 细胞发挥免疫功能的关键细胞因子。IL-23 可诱导 Th17 细胞亚群的分化,促进 Th17 细胞的持续增殖并维持细胞亚群稳定^[7]。当抗原递呈细胞受病原体刺激后,诱导初始 CD4⁺T 细胞分泌 IL-23 等细胞因子并诱导 Th17 细胞分化成熟,活化的 Th17 细胞进一步表达 IL-23 受体从而发挥其免疫作用。

已有研究发现,IL-23 通过维持和扩增 Th17 细胞,促进炎症因子的产生,从而增加患者的肝损伤程度。IL-23 在正常肝脏细胞中表达水平很低,但在 CHB 患者中 HBV 可直接刺激肝细胞表达 IL-23,受损肝细胞持续产生的 IL-23 可通过改变巨噬细胞功能而促进肝细胞癌的发生。本研究对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞百分率和 IL-23 表达水平及其相关性进行了分析。结果发现,慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞的数量及血清 IL-23 的表达高于健康对照组,且 $ALT \geq 120$ IU/ml 患者高于 $ALT < 120$ IU/ml 的患者。进一步行相关性分析发现,慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞百分率、血清 IL-23 浓度与 ALT 程度呈正相关。

综上所述,IL-23 可能通过影响 Th17 细胞的免疫调节参与慢性乙型肝炎患者炎症的发生发展,但其具体作用机制仍需进一步深入研究。

参考文献:

- [1]Weaver CT,Harrington LE,Mangan PR,et al.Th17:an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J].Immunity,2006,24(6):677-688.
- [2]Isogawa M,Tanaka Y.Immunobiology of hepatitis B virus infection[J].Hepatol Res,2015,45(2):179-189.
- [3]Liu Y,Li L,Liu J,et al.Activated hepatic stellate cells directly induce pathogenic Th17 cells in chronic hepatitis B virus infection[J].Exp Cell Res,2017,359(1):129-137.
- [4]Yang C,Cui F,Chen LM,et al.Correlation between Th17 and nTreg cell frequencies and the stages of progression in chronic hepatitis B[J].Mol Med Rep,2016,13(1):853-859.
- [5]Paquissi FC.Immunity and fibrogenesis: the role of Th17/IL-17 axis in HBV and HCV-induced chronic hepatitis and progression to cirrhosis[J].Front Immuno,2017(8):1195.
- [6]Sun L,He C,Nair L,et al.Interleukin 12 (IL-12)family cytokines: role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease[J].Cytokine,2015,75(2):249-255.
- [7]Gaffen SL,Jain R,Garg AV,et al.The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing [J].Nat Rev Immunol,2014,14(9):585-600.

收稿日期:2019-1-17;修回日期:2019-1-25

编辑/王朵梅