

文章编号:1000-5404(2014)10-1087-05

论著

急性戊型肝炎病毒感染患者血清中 IL-22 水平及其临床意义

朱 鹏,朱季香,何登明,徐 城,郭世民,李茂仕,王宇明 (400038 重庆,第三军医大学西南医院感全军染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室)

[摘要] **目的** 探讨急性戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染患者血清 IL-22 水平与肝功能损害、疾病进展和转归的关系。**方法** 回顾性筛选纳入西南医院感染科收治的 2003 年 2 月至 2013 年 6 月住院诊断为急性 HEV 感染患者 47 例,男性 40 例,女性 7 例,年龄(46.4 ± 13.8)岁。根据感染 HEV 前是否有肝硬化基础分为肝硬化重叠 HEV 组($n=26$)及单纯 HEV 组($n=21$),根据病程中是否发生慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)将肝硬化重叠 HEV 组分为 ACLF 组($n=13$)及无 ACLF 组($n=13$),同时设置健康对照组($n=15$)。每 3~7 天收集患者外周血血清,ELISA 检测各组血清 IL-22、IL-6、IFN- γ 水平,全自动生化仪检测生化指标,结合病情分析 IL-22 水平与急性 HEV 感染患者肝损害的关系。**结果** 与健康对照组相比,单纯 HEV 组 IL-22 与 IL-6 水平升高($P<0.01$),IFN- γ 水平无明显升高。与单纯 HEV 组相比,肝硬化重叠 HEV 组 IL-22、IL-6 水平均显著升高($P<0.01$),而 IFN- γ 水平无差异。ACLF 组较无 ACLF 组 IL-22、IL-6 及 IFN- γ 水平更高($P<0.01$)。急性 HEV 感染患者 IL-22 水平与 TBIL、IL-6 及 MELD 评分水平呈正相关,与 PTA 呈负相关。6 例急性 HEV 感染后发生 ACLF 的患者 IL-22 水平随 ALT、AST、TBIL 及 PTA 等指标的改善下降。**结论** IL-22 参与急性 HEV 感染后肝脏炎性损伤的过程,与肝损害严重程度及病情转归相关。

[关键词] 肝炎病毒,戊型;肝硬化;白细胞介素-22;白细胞介素-6

[中图分类号] R392.11;R446.112;R512.6

[文献标志码] A

Clinical significance of serum interleukin-22 level in patients with acute HEV infection

Zhu Peng, Zhu Jixiang, He Dengming, Xu Cheng, Guo Shiming, Li Maoshi, Wang Yuming (Institute of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases Research, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of the serum level of interleukin-22 (IL-22) with the liver function impairment, progression and prognosis of acute hepatitis E virus (HEV) infection. **Methods** A total of 47 acute HEV infection patients including 26 pre-existing liver cirrhosis patients and 21 simple HEV infection patients admitted in our institute from February 2003 to June 2013 were enrolled in the study. Based on acute-on-chronic liver failure (ACLF) arose or not, the liver cirrhosis patients were divided into an ACLF group ($n=13$) and a non-ACLF group ($n=13$). In addition, we set 15 healthy controls. Serum samples were collected every 3 to 7 days. Serum IL-22, IL-6 and IFN- γ levels were quantified by ELISA. **Results** Compared with the healthy controls, the IL-22 and IL-6 concentrations were significantly elevated in the patients with simple HEV infection ($P\leq 0.001$), while IFN- γ level had no significant difference between the 2 groups. Meanwhile, higher IL-22 and IL-6 levels appeared in patients with pre-existing liver cirrhosis than those with simple HEV infection ($P<0.001$). The IL-22, IL-6 and IFN- γ levels were significantly higher in the ACLF group than in the non-ACLF group ($P<0.010$). Patients with elevated IL-22 and IL-6 concentrations showed higher total bilirubin level and lower PTA index. In 6 acute HEV infection patients who concurrently suffered ACLF, the IL-22 concentration decreased as the liver function injury faded away and disease recovered. **Conclusion** IL-22 appears to be an important mediator of the inflammatory response in acute HEV infection. IL-22 level may be used as an indicating parameter of liver damage and prognosis.

[Key words] hepatitis E virus; cirrhosis; interleukin-22; interleukin-6

Supported by the Major Special Project of "Twelfth Five-year Plan" of Science and Technology of China (2012ZX10002004), the Natural Science Foundation of China (81270563), and the Major Special Project of Clinical Research of Third Military Medical University (2012XLC05). Corresponding author: Wang Yuming, E-mail: wym417@163.com

[基金项目] "十二五"国家科技重大专项(2012ZX10002004);国家自然科学基金面上项目(81270536);第三军医大学临床科研重大专项(2012XLC05)

[通信作者] 王宇明, E-mail: Wym417@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140327.1737.009.html>(2014-3-27)

急性戊型肝炎(hepatitis E, HE)是由戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染引起的肝脏急性炎症,有慢性肝脏基础疾病(如肝硬化)患者在重叠 HEV 感染后可导致肝病急剧进展,引起肝功能严重失代偿甚至肝衰竭,影响患者预后^[1]。T 细胞介导的免疫病理反应是 HEV 最主要的致病机制,病情的缓解或加重、病毒的消长取决于免疫调节细胞(Th 细胞)分泌不同细胞因子谱,产生相应免疫应答的性质、范围和强度^[2]。白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)是 Th17 和 Th22 细胞分泌的主要效应分子,具有抵抗微生物入侵、促进急性期反应、保护与修复组织损伤等多种功能。研究表明,IL-22 在病毒性肝炎中具有促炎与组织保护的双重功能,但研究多集中于 HBV 与 HCV 所致的慢性感染,尚无 IL-22 在 HEV 所致急性肝炎中的表达及作用研究。因此,本研究就单纯急性 HEV 感染患者以及有肝硬化基础的代偿期患者重叠急性 HEV 感染后外周血 IL-22 的表达情况进行观察研究,分析其与 HEV 急性感染过程中肝功能损害、疾病进展和转归的关系,以深入了解 IL-22 功能的多样性,为临床上患者病情变化和预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性筛选纳入西南医院感染科收治的 2003 年 2 月至 2013 年 6 月住院诊断为急性 HEV 感染患者 47 例,男性 40 例,女性 7 例,年龄(46.4 ± 13.8)岁。根据感染前是否有肝硬化基础分为:肝硬化重叠 HEV 组($n = 26$)及单纯 HEV 组($n = 21$);同时选取 15 名健康体检者[年龄(41.4 ± 12.1)岁,男/女:10/5]为正常对照。肝硬化重叠 HEV 组根据病程中是否出现慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)分为 ACLF 组($n = 13$)及无 ACLF 组($n = 13$)。

纳入标准:符合急性 HEV 感染诊断:HEV IgM 阳性或 HEV IgG 滴度(连续 2 次间隔 1 周)升高大于 3 倍。肝硬化患者为既往根据临床症状、实验室/超声影像检查或肝组织活检已明确诊断^[3]并在我院肝炎门诊长期随访监测的患者,此次 HEV 感染前 3 个月内均无慢性乙型肝炎活动($ALT < 40$ U/L,血清 HBV DNA 定量检测 < 250 U/mL)。单纯 HEV 感染患者既往无肝炎病史及肝功能异常证据,所有患者 HEV 感染前肝脏储备功能评分为 Child-Pugh A 或 B 级。ACLF 的诊断标准参考文献^[4],具体为:在慢性肝病(肝硬化)基础上,2~4 周内发生的急性或亚急性肝功能失代偿,表现为:①极度乏力,有明显的消化道症状;②黄疸迅速加深,血清 TBIL 大于 10 倍正常值上限或每日上升 ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$;③出血倾向,PTA $\leq 40\%$,并排除其他原因;④失代偿性腹水;⑤伴或不伴肝性脑病。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分公式: $R = 3.8 \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \ln(\text{INR}) + 9.6 \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4$ (病因:胆汁性或酒精性 0,其他 1)^[4]。

排除标准:①HEV 感染前 3 个月内有活动性慢性乙型肝炎;

②系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎患者及孕妇;③肝细胞癌及其他恶性肿瘤患者;④丙型肝炎(HCV)及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;⑤甲型肝炎病毒(HAV)及其他导致肝脏急性炎症的病毒感染。

1.2 病例资料及临床指标检测

所有患者住院期间采用标准内科治疗,Excel 采集患者性别、年龄、病程中出现的严重并发症等,及丙氨酸转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total Bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)等常规生化指标检测值(病程中每 3~7 天检测 1 次),同期检测剩余血清收入我科临床血清样本库(获伦理委员会批准), -80 °C 冰箱分装冻存备用。健康对照检测外周血清上述生化指标。

1.3 IL-22、IL-6 及 IFN- γ 的检测

IL-22、IL-6 及 IFN- γ 检测使用 RayBio 人类 IL-22(IL-6 或 IFN- γ)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(RayBiotech 公司),室温下规范操作,每个样本设 3 个复孔,检测结果取平均值,同时设置空白对照及标准品孔,建立标准曲线,计算单个样本 IL-22(IL-6 或 IFN- γ)浓度,单位 pg/mL。450 nm 波长下检测 OD 值(全光谱酶标仪 Multiskam spectrum V1.2 1500-993, THERMO 公司)。同时以 6 例无急性 HEV 感染的代偿期肝硬化患者[(年龄(47.1 ± 8.1)岁,男:女 = 5:1)]血清 IL-22、IL-6 及 IFN- γ 检测值为参照。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0、GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析及绘图。计量资料正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以(中位值, $P_{25} \sim P_{75}$)表示,计数资料以率/比表示。计量资料的比较采用 t 检验或非参数检验。相关分析采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 患者一般情况及生化指标

肝硬化重叠 HEV 组与单纯 HEV 组在年龄、性别比、ALT、AST 等方面差异无统计学意义,但在 TBIL、ALB、PTA 及反映肝纤维化程度的透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原等方面差异有统计学意义(表 1)。ACLF 组较无 ACLF 组的 ALB 及 PTA 更低,其他指标无差异(表 2)。ACLF 组所有患者都出现了腹水,乏力、食欲缺乏症状明显(表 3)。健康对照组 ALT (20 ± 7) U/L, AST (17 ± 4) U/L, TBIL (8.1 ± 3.9) $\mu\text{mol/L}$, ALB (43.2 ± 5.4) g/L, PTA (112.2 ± 14.1) %。

2.2 各组患者血清 IL-22、IL-6、IFN- γ 水平比较

与健康对照相比,急性 HEV 感染后患者血清中位 IL-22 水平显著升高[(66.33 vs 17.26) pg/mL, $P < 0.01$],与单纯急性 HEV 感染者相比,有肝硬化基础患者重叠急性 HEV 感染后中位 IL-22 水平(109.08) pg/mL 更高($P < 0.01$)。发生 ACLF 的患者较未发生 ACLF 患者血清 IL-22 水平更高[(163.26 vs 86.33) pg/mL, $P < 0.01$]。有肝硬化基础患者重叠急性 HEV 感染后中位 IL-6 水平较单纯 HEV 感染显著升高[(21.80 vs 9.93) pg/mL, $P < 0.01$],后者中位 IL-6 水平较健康对照组(9.38 pg/mL)也升高($P < 0.01$),病程中发生 ACLF 患者较未

表1 急性HEV感染患者一般情况及生化指标比较

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女(例)	感染HEV前肝 功能Child评分		ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	TBIL($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)
				A	B				
肝硬化重叠HEV组	26	49.6 \pm 12.2	23/3	22	4	2 250 \pm 1271	1 576 \pm 1134	281.8 \pm 175.9 ^a	35.8 \pm 4.7 ^b
单纯HEV组	21	42.5 \pm 15.1	17/4	13	-	1 709 \pm 1 022	1 349 \pm 1 016	183.3 \pm 138.6	41.2 \pm 6.0

组别	PTA(%)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	透明质酸 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	III型前胶原 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	IV型胶原 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	层粘连蛋白 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)
肝硬化重叠HEV组	57.1 \pm 31.3 ^b	7.6 \pm 3.5	129.4 \pm 60.9	106.7 \pm 83.2 ^b	1 317 \pm 708 ^b	366 \pm 146 ^a	138 \pm 107 ^a	85 \pm 28
单纯HEV组	85.7 \pm 23.2	5.9 \pm 1.8	173.0 \pm 61.9	58.8 \pm 26.1	207 \pm 145	249 \pm 158	81 \pm 36	73 \pm 32

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与单纯HEV组比较

表2 有肝硬化基础的HEV患者一般情况及生化指标比较 (n=13)

组别	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女(例)	感染HEV前肝 功能Child评分		酒精性肝硬化 [例(%)]	HBV相关肝硬化 [例(%)]	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)
			A	B			
ACLF组	47.2 \pm 12.5	11/2	9	4	2(15.4)	11(84.6)	2 086 \pm 1159
无ACLF组	52.0 \pm 11.8	12/1	13	-	3(23.1)	10(76.9)	2 413 \pm 1401

组别	AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PTA (%)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
ACLF组	1 684 \pm 1157	301.9 \pm 175.7	33.9 \pm 4.4 ^a	31.3 \pm 6.6 ^b	9.0 \pm 3.8	110.5 \pm 57.4	135.5 \pm 104.9
无ACLF组	1 468 \pm 1146	261.6 \pm 180.8	37.8 \pm 4.5	82.8 \pm 23.8	6.1 \pm 2.4	148.3 \pm 60.5	77.9 \pm 40.2

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与单纯HEV组比较

表3 急性HEV感染患者临床症状及并发症情况 [例(%)]

肝硬化基础 重叠HEV感染	n	乏力	食欲缺乏	发热	恶心、呕吐	腹痛、 腹泻	脾大	肝掌	蜘蛛痣	腹水	自发性 腹膜炎	上消化 道出血	肝性 脑病	急性肾 损伤	死亡
ACLF	13	13(100.0)	10(76.9)	1(86.0)	8(61.5)	3(23.1)	7(53.8)	7(53.8)	4(30.8)	13(100.0)	6(46.2)	1(7.7)	3(19.2)	1(7.7)	2(15.4)
无ACLF	13	10(76.9)	8(61.5)	7(53.8)	3(23.1)	4(30.8)	3(23.1)	3(23.1)	2(15.4)	0	0	1(7.7)	0	0	0
单纯HEV感染	21	18(85.7)	19(90.5)	5(23.8)	7(33.3)	8(38.1)	2(9.5)	2(9.5)	0	1(4.8)	0	1(4.8)	0	0	0

发生ACLF的患者血清中位IL-6水平更高[(46.26 vs 11.27) pg/mL, $P < 0.01$]。血清IFN- γ 水平的中位数和P₂₅~P₇₅,在肝硬化重叠HEV组(21.44, 21.23~21.68) pg/mL、单纯HEV组(21.62, 21.23~22.84) pg/mL及健康对照组(21.36, 21.24~21.67) pg/mL间差异无统计学意义,而ACLF组IFN- γ 中位水平(21.86, 21.29~26.85) pg/mL较无ACLF组(21.23, 21.20~21.65) pg/mL更高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。无急性HEV感染的代偿期肝硬化患者血清IL-22、IL-6及IFN- γ 平均(中位)水平分别为(40.28 \pm 13.30) (35.22) pg/mL, (9.43 \pm 0.46) (9.36) pg/mL, (22.11 \pm 1.28) (22.21) pg/mL。无急性HEV感染的代偿期肝硬化患者血清IL-22水平较健康对照组更高($P < 0.01$)。

2.3 肝硬化重叠HEV患者血清IL-22水平与肝功能指标、IL-6的相关性分析

肝硬化重叠HEV感染患者血清IL-22水平与TBIL呈显著正相关($r_s = 0.631, P = 0.01$),与PTA呈显著负相关($r_s = -0.671, P < 0.01$),而与ALT及AST无相关性。在单纯急性HEV感染患者中IL-22水平与TBIL呈正相关($r_s = 0.566, P < 0.01$),此外,IL-22与IL-6水平呈显著正相关($r_s = 0.522, P < 0.01$)。

2.4 IL-22、IL-6水平与MELD评分相关性分析

本研究入组患者MELD评分最高为42分,最低为2分,将患者的IL-22、IL-6水平按各自MELD评分分为4组, <10分的为1组, >22分的为1组, 10到22分每6分分为1组。结果显示IL-22中位水平在评分<10分的组中为最低水平(68.37 pg/mL),在>22分的组中为最高水平158.46 pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.01$)。同时MELD评分各区间IL-22

中位水平差异显著($P < 0.01$),各组IL-22中位水平随MELD评分升高呈上升趋势。IL-6水平变化与IL-22类似。Spearman相关分析显示,急性HEV感染后,IL-22与IL-6水平与MELD评分存在良好相关性,相关系数分别为0.633和0.483($P < 0.01$,图1)。

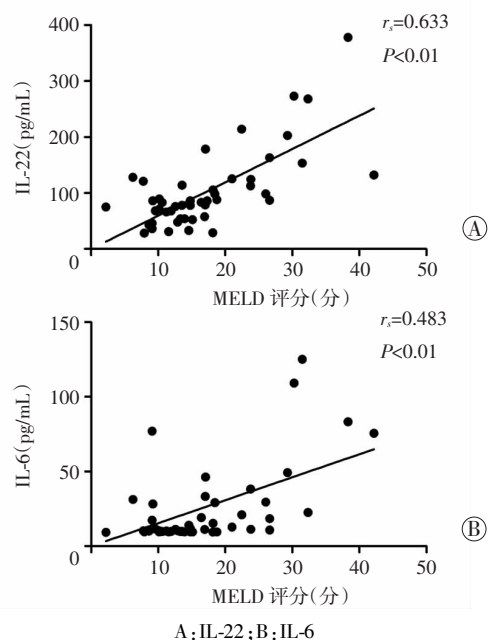


图1 急性HEV感染患者血清IL-22、IL-6水平与MELD评分相关性分析

2.5 ACLF 患者住院期间 IL-22 变化情况

从肝硬化重叠急性 HEV 感染患者中选取 6 例病程中发生 ACLF 的患者及 10 例未发生 ACLF 患者进行观察 (ACLF 组从达到诊断标准时起,无 ACLF 组从肝损害指标达峰值时起),每 7 天采集血清标本检测 IL-22,观察 IL-22 随时间及病情缓和变化情况。6 例患者在出现 ACLF 后 35 d 病情得到好转,乏力、腹胀、出血等临床症状改善,2 例出现肝性脑病患者脑病消失,黄疸、腹水征消退,肝功能指标恢复 (表 4),IL-22 水平随病情好转出现下降。

表 4 ACLF 组患者生化指标及 IL-22 水平变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

变量	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	PTA(%)	IL-22(pg/mL)
初始	1 859 \pm 1357	1 039 \pm 729	304.9 \pm 137.3	30.9 \pm 5.1	203.4 \pm 90.0
35 d	40 \pm 14 ^a	67 \pm 23 ^a	127.5 \pm 86.4 ^a	83.5 \pm 24.7 ^a	47.5 \pm 22.3 ^a

a: $P < 0.01$,与初始比较

3 讨论

在我国,慢性 HBV 感染或长期大量饮酒引起的肝纤维化、肝硬化十分常见,这类患者重叠急性 HEV 感染可造成肝功能的急性损害^[1]。Yellapu 等^[5]基于印度人群的研究中,有肝硬化基础的患者重叠急性 HEV 感染后可发生 ACLF,3 个月病死率高达 44.6%。目前认为,T 细胞介导的免疫性损伤是急性 HEV 感染所致炎症及重症化的主要致病机制,但具体尚未完全阐明。新近研究发现,免疫调节细胞 Th17/Th22 间数量与功能上的平衡及其所分泌的关键效应分子在自身免疫性疾病、移植排斥反应及 HBV 相关性肝病的发生、发展中发挥重要作用^[6]。IL-22 作为 Th17 及 Th22 细胞共同的重要效应分子,已被证实在银屑病^[7]、克罗恩病^[8]、类风湿性关节炎^[9]等多种炎症性疾病中发挥了抗炎、免疫调节、组织修复等多重功能,同时因其受体特异性表达于肝细胞等实质细胞,其在肝脏疾病中的作用也逐渐成为近年的研究热点。

最初对 ConA、CCl4、FasL、GalN/LPS 等多种毒性物质诱导的小鼠急性肝损伤模型研究证实,IL-22 可缓和血清 ALT 及炎症因子 TNF- α 等的升高,诱导抗凋亡蛋白 Bcl-xL 及抗氧化蛋白 HO-1、Ref-1 的表达,减轻肝组织氧化应激,改善病理损伤,似乎是肝细胞的保护因子^[10]。然而,HBV 感染的转基因小鼠注射 IL-22 却可升高促炎因子表达,IL-22 缺失时肝脏炎症细胞的聚集减少,提示 HBV 感染过程中 IL-22 亦有促炎作用,不同于非感染性肝损伤模型中的保护作用^[11]。也有研究发现,慢性 HCV 患者肝活检组织中 IL-22 表达显著升高,提示其也参与了 HCV 的免疫致病过程^[12]。一方面,Park 等^[13]及 Zhang 等^[11]发现急性及慢性 HBV 感染患者血清 IL-22 较健康对照更高,并与肝脏炎症活动度分级正相关,其可通过增强肝内趋化因子表达

促进炎症细胞浸润,放大特异性细胞毒性 T 细胞介导的损伤,从而认为 IL-22 在慢性及急性病毒性肝炎中,主要是起促进炎症的作用。另一方面,也有学者认为 IL-22 在肝炎中具有保护肝细胞免受炎症损伤的能力^[14]。如 Park 等^[13]也同时发现,肝炎急性损伤时 IL-22 可通过 JAK-STAT 通路激活 STAT3,上调抗氧化蛋白、急性时相反应蛋白、促有丝分裂及抗凋亡蛋白表达,发挥肝脏保护作用。Xiang 等^[15]也发现 ALT 小于两倍正常上限的慢性 HBV 患者 IL-22 水平明显高于 ALT 大于 2 倍正常上限患者,且 IL-22 与炎症损害和纤维化水平呈显著负相关,提示 IL-22 在慢性 HBV 感染中有损伤修复及抗纤维化的作用。

综上所述,IL-22 的研究目前多集中于 HBV 与 HCV 所致的急慢性感染,尚无 IL-22 在 HEV 所致急性肝炎中的表达及临床意义研究,且其在急性慢性肝炎中发挥促炎还是抗炎作用尚存争议。我们推测 IL-22 在急性 HBV 感染主要发挥促炎作用,通过刺激免疫细胞分化聚集来清除病毒感染的肝细胞;而在慢性 HBV 感染中保护作用占优势,通过促进肝细胞增殖再生来缓和慢性炎症损伤。急性 HEV 感染可能与 HBV 的急性感染类似,促炎或组织修复谁占主导地位可能与局部环境、IL-22 自身浓度和持续时间、细胞来源及效应通路相关^[16]。

IL-6 是早已被证实参与肝脏损伤修复过程的炎症细胞因子,也是启动 CD4⁺ T 细胞向 Th22 细胞分化并分泌 IL-22、刺激 Th17 细胞表达 IL-22 的上游调控因子^[17-18],与 IL-22 有共同信号转导通路及协同效应。IFN- γ 是 Th1 细胞分泌的介导 CTL 效应的细胞因子,其编码基因与 IL-22 基因相距 90 kb,二者拥有同一转录起始位点。我们的研究以 IL-22 为中心,选择与其产生的来源细胞 (Th17/Th22) 分化相关的细胞因子 IL-6、反映 Th1 细胞抗病毒活性的 IFN- γ 为参照,观察了三者在急性 HEV 感染及重症化时的血清水平。结果显示,有肝硬化基础的急性 HEV 感染患者较单纯 HEV 感染患者显示出更高的 IL-22 和 IL-6 水平;IL-22 水平与胆红素升高程度、PTA 下降程度密切相关;与健康对照相比,急性 HEV 感染 IL-22 的升高程度明显大于 IL-6,且处于代偿期稳定状态 (ALT、AST 正常,无肝炎活动) 的肝硬化患者基础 IL-22 水平也较健康对照更高,说明在无炎症活动的情况下,IL-22 也参与肝纤维化、肝硬化形成,这种代偿期维持相对较高的基础 IL-22 水平和急性感染期 IL-22 较大的升高幅度提示 IL-22 可能较 IL-6 拥有更为稳定和敏感的病情判断能力。MELD 评分是相对客观的区分病情轻重、判断预后后的指标^[19],Spearman 相关分析显示 IL-22、IL-6 水平和 MELD 评分存在良好相关性,随 MELD 评分升高呈

上升趋势,提示急性感染期 IL-22 水平与疾病严重程度及预后相关。与同类研究不同的是,本研究采用前后自身对照的办法来考察急性 HEV 感染自然病程中 IL-22 水平与相关指标的波动情况是否一致,以尽可能消除样本量较小和可能存在的选择偏倚所致偏离临床真实情况,结果同样表明 IL-22 水平与肝损害程度、病情恢复相关。已有研究结果显示酒精性、HBV 及 HCV 所致肝硬化对 IL-22 水平的影响无明显差别,因而对于有肝硬化基础的急性 HEV 感染患者,监测外周血 IL-22 可作为病情分析及疗效观察的良好参考指标^[20]。而 IFN- γ 水平在急性 HEV 感染及健康对照者中均无显著差异,说明急性 HEV 感染患者并未表现出分泌 IFN- γ 的 Th1 型免疫优势反应,推测可能由于 Th17/Th22 细胞在外周血的优势表达,患者存在 Th1/Th17/Th22 细胞轴的免疫失衡,促使我们深入思考和研究机体处于这种免疫失衡状态时,主要通过哪些细胞因子网络在清除病毒感染的同时造成肝脏损伤和功能障碍。这一现象也为我们提供了新的研究思路来考量急性戊型肝炎患者体内的免疫改变。有研究认为 IL-22 对肝脏有相反的短期与长期作用^[21],细胞因子浓度与其效应密切相关^[22]。Monteleone 等^[23]提出 IL-22 也可因整体细胞因子环境的改变而引发完全相反的调节机制,因此下一步围绕 IL-22 的功能作用,从 Th 细胞轴、细胞因子网络、信号通路层面开展急性 HEV 感染损伤与保护机制的深入研究,可进一步揭示其免疫致病机制,为治疗提供靶标。

总之,我们的研究表明 IL-22 参与了急性 HEV 感染后患者肝脏炎性损伤及重症化的过程,初步印证了我们的研究设想,其在血清中的水平与患者胆红素水平、凝血功能损害程度及病情预后相关,可作为评估病情变化和预后的参考。同时 IL-22 在急性病毒性肝炎中的免疫功能及其与疾病之间的关系值得深入研究。

参考文献:

[1] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E[J]. Lancet, 2012, 379(9835): 2477-2488.
[2] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E[J]. N Engl J Med, 2012, 367(13): 1237-1244.
[3] Kumar-Acharya S, Kumar-Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death[J]. J Hepatol, 2007, 46(3): 387-394.
[4] Kamath P S, Kim W R, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD)[J]. Hepatology, 2007, 45(3): 797-805.
[5] Radha-Krishna Y, Saraswat V A, Das K, et al. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis[J]. Liver Int, 2009, 29(3): 392-398.
[6] Li J, Lai X, Liao W, et al. The dynamic changes of Th17/Treg cyto-

kines in rat liver transplant rejection and tolerance[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(8): 962-967.
[7] Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(5): 1309-1323.
[8] Schmechel S, Konrad A, Diegelmann J, et al. Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and IL23R genotype status[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(2): 204-212.
[9] da-Rocha L F Jr, Duarte A L, Dantas A T, et al. Increased serum interleukin 22 in patients with rheumatoid arthritis and correlation with disease activity[J]. J Rheumatol, 2012, 39(7): 1320-1325.
[10] Jiang R, Tan Z, Deng L, et al. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3[J]. Hepatology, 2011, 54(3): 900-909.
[11] Zhang Y, Cobleigh M A, Lian J Q, et al. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1897-1906.
[12] Foster R G, Golden-Mason L, Rutebemberwa A, et al. Interleukin (IL)-17/IL-22-producing T cells enriched within the liver of patients with chronic hepatitis C viral (HCV) infection[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(2): 381-389.
[13] Park O, Wang H, Weng H, et al. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: Implications for human liver disease progression[J]. Hepatology, 2011, 54(1): 252-261.
[14] Zenewicz L A, Yancopoulos G D, Valenzuela D M, et al. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation[J]. Immunity, 2007, 27(4): 647-659.
[15] Xiang X, Gui H, King N J, et al. IL-22 and non-ELR-CXC chemokine expression in chronic hepatitis B virus-infected liver[J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(6): 611-619.
[16] Cobleigh M A, Robek M D. Protective and pathological properties of IL-22 in liver disease: implications for viral hepatitis[J]. Am J Pathol, 2013, 182(1): 21-28.
[17] Ramirez J M, Brembilla N C, Sorg O, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor reveals distinct requirements for IL-22 and IL-17 production by human T helper cells[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(9): 2450-2459.
[18] Zheng Y, Danilenko D M, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H) 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis[J]. Nature, 2007, 445(7128): 648-651.
[19] Wlodzimirow K A, Eslami S, Chamuleau R A, et al. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50952.
[20] Kronenberger B, Rudloff I, Bachmann M, et al. Interleukin-22 predicts severity and death in advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study[J]. BMC Med, 2012, 10: 102.
[21] 徐玉敏, 谢青. 白细胞介素-22 及其在肝脏疾病中的作用[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(6): 40-44.
[22] 臧卫波, 甄真. Th17 细胞在乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病中的作用[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(7): 435-437.
[23] Monteleone I, Sarra M, Pallone F, et al. Th17-related cytokines in inflammatory bowel diseases: friends or foes? [J]. Curr Mol Med, 2012, 12(5): 592-597.

(收稿:2014-02-17;修回:2014-03-06)

(编辑 王红)