

## · 研究报告 ·

## 重型乙型肝炎患者血清白细胞介素-10 水平变化及其意义

郑伟强 张武英 龙尧 王胜春

【关键词】 肝炎,乙型,重型; 白细胞介素-10

重型乙型肝炎肝细胞损伤机制与机体免疫应答和免疫调节紊乱密切相关。白细胞介素-10(IL-10)可抑制单核因子的产生,具有抗炎作用。本研究中通过检测重型乙型肝炎患者血清 IL-10 水平,探讨 IL-10 在重型乙型肝炎免疫发病机制中可能的作用及临床意义。

## 1 病例与方法

1.1 病例:32 例患者中男 28 例,女 4 例;年龄 20~63 岁,平均(40.2±10.6)岁。临床诊断符合 1995 年全国传染病寄生虫病学术会议制定的诊断标准。正常对照组 30 名为健康体检者,男 16 名,女 14 名;年龄 23~58 岁,平均(50.1±10.1)岁。两组年龄及性别差异均无显著性,具有可比性。

1.2 IL-10 测定:用双单克隆抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由晶美生物工程公司提供,按说明书操作。

1.3 统计学分析:数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 或 *t'* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者血清 IL-10 含量比较:重型乙型肝炎组血清 IL-10 水平为(32.19±10.96)ng/L,明显低于正常对照组(63.23±27.53)ng/L,  $P < 0.005$ 。

2.2 血清 IL-10 水平与病情严重性的关系:用血清胆红素(SB) > 171 μmol/L 和凝血酶原活动度(PTA) < 0.40 作为重型肝炎诊断标准的主要生化指标显示,SB 越高,PTA 越低,说明病情越严重。重型乙型肝炎患者中,13 例 SB > 342 μmol/L 者 IL-10 水平为(12.23±9.36)ng/L,明显低于 19 例 SB 171~342 μmol/L 者的 IL-10 水平[(30.12±10.21)ng/L,  $P < 0.01$ ]; 11 例 PTA <

基金项目:广东省湛江市科技攻关项目(2004860011)

作者单位:524001 广东医学院附属医院感染内科

作者简介:郑伟强(1962-),男(汉族),广东廉江人,医学硕士,副主任医师,主要研究方向为病毒性乙型肝炎的诊断。

0.20 者的 IL-10 水平为(13.16±8.13)ng/L,亦明显低于 21 例 PTA 0.20~0.40 者 IL-10 水平[(30.26±10.96)ng/L,  $P < 0.01$ ]。

## 2.3 血清 IL-10 与临床变化的关系

2.3.1 重型乙型肝炎患者血清 IL-10 水平与合并细菌感染的关系:15 例合并细菌感染重型乙型肝炎患者血清 IL-10 水平[(12.06±9.12)ng/L]明显低于 17 例单纯重型乙型肝炎患者[(30.28±11.21)ng/L,  $P < 0.01$ ]。

2.3.2 重型乙型肝炎患者血清 IL-10 水平与重叠其他肝炎病毒感染的关系:18 例重叠其他肝炎病毒感染患者血清 IL-10 水平[(11.12±9.32)ng/L]明显低于 14 例单纯乙型肝炎病毒患者[(31.62±10.37)ng/L,  $P < 0.01$ ]。

2.4 重型乙型肝炎患者血清 IL-10 水平变化与预后的关系:15 例死亡患者血清 IL-10 水平为(10.32±6.52)ng/L,明显低于 17 例生存者的 IL-10 水平[(30.73±10.82)ng/L,  $P < 0.01$ ]。

## 3 讨论

乙型肝炎是一种免疫相关疾病,机体感染乙型肝炎病毒(HBV)后并不直接对肝细胞造成损伤,而是通过诱发机体的免疫反应间接地损伤肝细胞。细胞因子在免疫系统中起着重要的调控作用。IL-10 是 Th2 型细胞因子中一个重要的下向调节因子<sup>[1]</sup>,其主要的生物学功能之一就是下调 Th1 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK)所产生的细胞因子。Schlaak 等<sup>[2]</sup>的研究发现,抗原呈递细胞产生的 IL-10 可能是决定机体产生有效的免疫反应从而抵抗 HBV 感染的关键因子。

本研究结果显示,重型乙型肝炎患者血清 IL-10 水平明显降低,与文献[3]报道结果一致;黄疸越深,PTA 越低。IL-10 水平与病情严重性密切相关;死亡者 IL-10 显著低于存活者。提示 IL-10 水平既可评估重型乙型肝炎的病情严重程度,又有评估预后的价值。重型乙型肝炎患者合并细菌感染和重叠其

他肝炎病毒感染时血清 IL-10 水平明显降低,说明内毒素血症以及双重病毒感染在促成重型乙型肝炎发生中起了重要的作用。

IL-10 水平明显降低的可能原因:① HBV 可刺激机体细胞,主要是单核/巨噬细胞以及 Th2/Th0 细胞产生 IL-10。而重型肝炎免疫功能存在不同程度的障碍,甚至缺陷。有研究表明,慢性重型乙型肝炎患者存在着明显的 T 细胞免疫紊乱,不论是野生株、变异株还是混合感染组,均表现为 CD4<sup>+</sup> T 细胞减少,活化的 T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞增多,因而 T 细胞等合成分泌的能力下降<sup>[4]</sup>。② 肝脏功能障碍时,对内毒素、肿瘤坏死因子(TNF)的清除能力下降,这些物质对单核/巨噬细胞的活性具有抑制作用,导致肝脏产生 IL-10 水平下降<sup>[5]</sup>。③ 重型肝炎时作为抗炎细胞因子的 IL-10 降低,导致炎症细胞因子的增加,从而促进炎症反应和免疫反应的产生。Louis 等<sup>[6]</sup>报道,实验小鼠被注射伴刀豆球蛋白(CoA)后肝内即有 IL-10 产生并进行性升高,其水平高低一定程度地反映了机体对炎症因子抵抗力的强弱。用抗 IL-10 单克隆抗体中和 IL-10,8 h 后 TNF、干扰素(IFN)、IL-12 分别增加 111%、92%、73%,肝损害随之加重。预先注射重组 IL-10,则能明显抑制上述炎症介质的产生,减轻肝细胞变性、坏死和嗜中性细胞浸润。本研究结果也表明,合并细菌感染与重叠其他病毒感染时 IL-10 分泌进一步减少,形成了恶性循环。但究竟是由于重型肝炎病情加重引起 IL-10 水平的降低,还是因血清 IL-10 水平减低导致重型肝炎的加重,有待进一步探讨。

## 参考文献:

- Gazzinelli R T, Wysocka M, Hieny S, et al. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4<sup>+</sup> T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN-γ and TNF-α.

alpha [J]. J Immunol, 1996, 157: 798 - 805.

2 Schlaak J F, Tully G, Lohr H F, et al. HBV-specific immune defect in chronic hepatitis B (CHB) is correlated with a dysregulation of pro-and antiinflammatory cytokines [J]. Clin Exp Immunol, 1999, 115: 508 - 514.

3 季伟, 王慧芬, 冯传前, 等. 慢性乙型肝炎患者血清及外周血单个核细胞培养上清

白细胞介素-10 的检测及临床意义 [J]. 中华肝病杂志, 1999, 7: 211 - 213.

4 朱传武, 罗端德, 曾令兰, 等. 慢性重型乙型肝炎患者 T 细胞免疫状态与 HBV 前 C 区基因变异的关系 [J]. 中华传染病杂志, 2003, 21: 135 - 137.

5 Tsai S L, Liaw Y F, Chen M N, et al. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications

for hepatitis C virus chronicity [J]. Hepatology, 1997, 25: 449 - 458.

6 Louis H, Le Moine O, Peng M O, et al. Production and role of interleukin - 10 in concanavalin A-induced hepatitis in mice [J]. Hepatology, 1997, 25: 1382 - 1389.

(收稿日期: 2005 - 11 - 24  
修回日期: 2006 - 03 - 10)  
(本文编辑: 李银平)

• 研究报告 •

## 弥散性血管内凝血的早期诊断指标探讨

宋长广 李爱芹 贾玉东 左光照 李连瑛 李文岭

【关键词】 弥散性血管内凝血; 早期诊断

弥散性血管内凝血(DIC)一旦发生, 治疗效果差, 因此早期诊断具有重要的临床意义。回顾性分析本院 48 例 DIC 患者的早期诊断指标, 报告如下。

### 1 病例与方法

1.1 研究对象: ①病例组: 48 例 DIC 患者中产妇 27 例, 创伤或外科术后 5 例, 癌症 8 例, 感染 3 例, 其他 5 例; 年龄 14~74 岁, 平均 45 岁。其中 3 例患者抢救无效死亡。②对照组: 健康体检正常者 50 例, 年龄 16~55 岁, 平均 32 岁; 无出、凝血性疾病和其他疾病。

1.2 试验方法: 对有出血倾向或症状的可疑 DIC 患者, 按实验要求抽取血液样本, 检查以下项目: ①血清血管性假性血友病因子(vWF): 采用免疫比浊法, 用全自动生化分析仪测定。②血小板计数(PLT): 用全自动血细胞计数仪测定。③凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fig): 采用凝固法, 凝血分析仪测定。

1.3 统计学处理: 所测数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

表 1 结果显示, DIC 患者在发病时甚至在发病前就已出现凝血异常, 与对照组相比, vWF、PLT、PT、APTT、TT、Fig 差异均有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。

作者单位: 252800 山东省高唐县人民医院

作者简介: 宋长广(1966-), 男(汉族), 山东高唐人, 主管检验师。

表 1 两组 vWF、PLT 与凝血项目检查结果( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数(例) | vWF(%)      | PLT( $\times 10^9/L$ ) | PT(s) | APTT(s) | TT(s) | Fig(g/L)   |
|-----|-------|-------------|------------------------|-------|---------|-------|------------|
| 病例组 | 48    | 198.7±48.6* | 68±27*                 | 18±4* | 38±4*   | 24±5* | 1.16±0.23* |
| 对照组 | 50    | 108.3±29.5  | 232±65                 | 12±3  | 30±4    | 18±3  | 3.26±0.97  |

注: 与对照组比较; \* $P < 0.05$

### 3 讨论

vWF 是由内皮细胞合成的一种多聚糖蛋白, 上有血小板糖蛋白 I b、I b/II a、肝素和胶原的结合位点, 是血小板黏附于受损血管壁不可缺少的蛋白, 血 vWF 浓度升高被认为是内皮损伤的标志, 并且参与血小板黏附于破损内皮的过程, 是引起血液高凝的重要指标<sup>[1,2]</sup>。发生 DIC 时 vWF 大量释放入血, 促进血小板聚集、黏附以及大量凝血因子和纤溶酶原积蓄, 增加血液凝固性, 从而破坏体内凝血与抗凝间的动态平衡, 触发全身性弥散性血管内血液凝固, 使机体处于高凝状态<sup>[3]</sup>。由于血管内广泛凝血, 大量血小板及凝血因子(如Ⅲ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ因子等)被消耗, 使血液迅速进入低凝状态, 引起凝血障碍, 同时纤溶系统被激活、功能亢进而使 Fig 大量溶解, 使 Fig 及其纤维蛋白降解产物(FDP)的抗凝作用减弱, 最终导致严重出血<sup>[4]</sup>。由于血液在血管内凝固, 形成弥散性微血栓, 从而消耗了大量的血小板, 使 PLT 明显降低。DIC 早期, 血液处于高凝状态, Ⅲ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ等因子消耗不甚严重, PT 往往正常或缩短。但 DIC 发生突然, 病情进展迅速, 高凝期极短, 且很快进入消耗性低凝期及纤溶亢进期, 消耗大量的凝血因子, 同时继发纤溶亢进, 血浆中出现大量 FDP, 这些产物又拮抗

凝血酶的作用, 使 PT 延长。因 Fig 减少或 FDP 增多, 使 TT 延长, 而凝血因子的缺乏及纤溶功能亢进和 Fig 降解也使 APTT 延长。Fig 是参与止血的主要物质, DIC 时, 由于血浆凝血酶和纤溶酶生成均增加, 血浆 Fig 同时受二酶的作用而迅速消耗和降解, 使其含量明显降低, 故检查结果 Fig 含量明显降低。

以上结果说明, 在 DIC 发生初始, 上述实验指标已经发生显著性改变, 其检测结果可以反映患者的血管内皮损伤程度及凝血、抗凝血和纤溶功能, 了解机体的血液凝固状态, 预测是否有微血栓的形成和出血倾向, 对于预测 DIC 的发生、发展及诊断具有重要的指导意义。

### 参考文献:

1 许俊堂, 王荣山. 血栓相关的血液学指标及其意义 [J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23: 382.

2 陈平, 杨秀川. 糖尿病肾病中血小板功能异常和内皮损伤的研究 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1995, 2: 112.

3 陶晓根, 承韶辉, 赵劲松, 等. 蛋白 C 系统与脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 53 - 55.

4 李连瑛, 焦付丰, 邢学新, 等. 临床诊断治疗技术 [M]. 济南: 济南出版社, 2004: 75 - 90.

(收稿日期: 2006 - 03 - 24)  
(本文编辑: 李银平)