

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.022

Th17 及相关细胞因子与酒精性肝硬化患者肝脏硬度值、肝功能及脂联素水平的相关性分析 *

赵春娟¹ 张 静¹ 杨 艳¹ 李 娜¹ 贾 娇^{2Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院 / 西京医院消化八科 陕西 西安 710032; 2 陕西省榆林市第二医院消化内科 陕西 榆林 719000)

摘要 目的:探讨 Th17 及相关细胞因子与酒精性肝硬化患者肝脏硬度值(LSM)、肝功能及脂联素(APN)水平的相关性分析。**方法:**以 2018 年 1 月~2020 年 1 月本院收治的酒精性肝硬化患者 72 例作为酒精性肝硬化组,同期在本院进行体检的健康志愿者 100 例作为健康对照组。对比两组研究对象 Th17、白介素-17(IL-17)、LSM、肝功能指标、APN 水平的差异,采用 Pearson 检验评估酒精性肝硬化患者 Th17 及 IL-17 与病情相关指标的相关性。**结果:**酒精性肝硬化组患者的 Th17 细胞分布比例、IL-17 水平、LSM 均高于健康对照组($P<0.05$)。外周血中谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(STB)的水平高于健康对照组,白蛋白(ALB)的水平低于健康对照组,血清中 APN 的水平低于健康对照组($P<0.05$)。相关性分析发现,酒精性肝硬化患者 Th17 细胞分布比例及 IL-17 水平与 LSM、ALT、AST、STB 的水平呈正相关,与 ALB、APN 的水平呈负相关($P<0.05$)。**结论:**酒精性肝硬化患者 Th17 及其细胞因子 IL-17 表达水平异常增高,可能在反映病情相关指标异常变化程度方面具有积极作用。

关键词:酒精性肝硬化;Th17;肝脏硬度值;肝功能;脂联素

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4303-04

Correlation Analysis of Th17 and Related Cytokines with Liver Stiffness Measurement, Liver Function and Adiponectin Levels in Alcoholic Cirrhosis Patients*

ZHAO Chun-juan¹, ZHANG Jing¹, YANG Yan¹, LI Na¹, JIA Jiao^{2Δ}

(1 The Eighth Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University/Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Gastroenterology, Yulin Second Hospital of Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi, 719000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between Th17 and related cytokines with liver stiffness measurement (LSM), liver function and adiponectin (APN) levels in alcoholic cirrhosis patients. **Methods:** 72 cases of alcoholic cirrhosis patients admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 were treated as alcoholic cirrhosis group, 100 healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period were treated as healthy control group. Differences of Th17, interleukin-17 (IL-17), LSM, liver function indicators, APN levels between two groups were compared. Pearson test was used to evaluate the correlation between Th17 and IL-17 with disease related indicators in alcoholic cirrhosis patients. **Results:** Distribution ratio of Th17, IL-17 levels, LSM in alcoholic cirrhosis group were higher than those in healthy control group ($P<0.05$). The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and serum total bilirubin (STB) in peripheral blood in alcoholic cirrhosis group were higher than those in healthy control group, albumin (ALB) was lower than that in healthy control group, the level of APN in serum was lower than that in healthy control group ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the Th17 distribution ratio and IL-17 level in alcoholic cirrhosis patients were positively correlated with the levels of LSM, ALT, AST and STB, and negatively correlated with the levels of ALB and APN ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression levels of Th17 and IL-17 increase abnormally in alcoholic cirrhosis patients, it may be a good indicator that reflects the degree of abnormal changes in disease.

Key words: Alcoholic cirrhosis; Th17; Liver stiffness measurement; Liver function; Adiponectin

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)22-4303-04

前言

酒精性肝硬化是由于长期大量饮酒所致的肝硬化,属于酒精性肝病的终末阶段,此类患者早期临床表现不显著,仅以食

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF109);

作者简介:赵春娟(1982-),女,本科,住院医师,研究方向:肝病诊治,E-mail: zhaocj781212@126.com

Δ 通讯作者:贾娇(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:消化疾病,E-mail: jiaj15322696735@126.com

(收稿日期:2020-05-02 接受日期:2020-05-26)

欲不振、乏力倦怠、牙龈出血等为主要表现,随病情进展逐步出现蜘蛛痣、原发性腹膜炎甚至肝性脑病,严重威胁患者的健康^[1,2]。早期确诊并评估病情严重程度对酒精性肝硬化患者的预后优化具有重要意义,寻找经济简便、重复性及准确性好、与疾病关系密切的血清指标是临床研究的新方向^[3,4]。Th17 已经被证实小鼠及人体非酒精性脂肪性肝病中存在异常表达^[5-7],其在酒精性肝硬化患者中的表达变化、对疾病严重程度评估价值等研究目前开展仍不多。本研究检测酒精性肝硬化患者 Th17 细胞及相关细胞因子的表达情况,探讨其水平与具体病情的内在联系,旨在为后续同类患者的病情评估、治疗方案指导等提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

表 1 两组研究对象的基础资料比较

Table 1 Comparison of basic data between two groups

Groups	n	Male/Female	Age(years)	Body mass index(kg/m ²)
Alcoholic cirrhosis group	72	42/30	53.17± 11.85	24.85± 3.12
Healthy control group	100	59/41	53.21± 10.97	24.79± 3.40
χ^2/T value		0.008	0.023	0.118
<i>P</i> value		0.930	0.491	0.453

1.2 血液标本获取及相关指标检测

入组即刻(酒精性肝硬化组患者尚未接受治疗),留取两组研究对象的空腹外周静脉血标本 5.0 mL× 2 份。其中一份直接采用德国 Partec CyFlow® Cube6 流式细胞仪检测 Th17 细胞分布比例,采用西门子 ADVIA1800 全自动生化分析仪测定肝功能指标[谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase,ALT)、谷草转氨酶(Aspartate transaminase,AST)、总胆红素(Serum total bilirubin,STB)、白蛋白(Albumin,ALB)]的水平;另一份分离血清并采用酶联免疫吸附法检测白介素-17(Interleukin-17,IL-17)、脂联素(Adiponectin,APN)的水平。

1.3 肝脏硬度值(Liver stiffness measurement,LSM)检测

入组即刻,采用 Echosens 公司的 FibroScan 瞬时弹性扫描仪测定两组研究对象的 LSM。

1.4 统计学方法

SPSS20.0 作为研究中所用统计学软件,数据间的相关性分析采用 Pearson 检验;两组间计数资料的比较采用卡方检验,以率表示;计量资料的比较采用 *t* 检验,以($\bar{x} \pm s$)表示。检验水平

选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月本院收治的酒精性肝硬化患者 72 例作为酒精性肝硬化组,纳入标准:(1)符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的《酒精性肝病诊断标准》^[8]中对酒精性肝硬化的定义;(2)首次确诊酒精性肝硬化,既往无相关病史,且无治疗史;(3)年龄 18-79 周岁;(4)本人签署知情同意书。排除标准:(1)合并肝内胆管结石、肝癌等肝脏疾患;(2)合并非酒精性因素所致肝硬化;(3)既往肝脏手术史;(4)合并心脏、肾脏等重要脏器明显功能异常;(5)妊娠或者哺乳期女性。选取同期在本院进行体检的健康志愿者 100 例作为健康对照组,各项检查结果均在正常范围内、组织脏器无明显病变,年龄 18-76 周岁,本人签署知情同意书。两组研究对象的基础资料分布情况比较无统计学差异($P>0.05$),均衡可比,见表 1,本次研究获本院伦理委员会审核批准。

$\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 Th17、IL-17、LSM 比较

酒精性肝硬化组患者的 Th17 细胞分布比例及 IL-17 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。酒精性肝硬化组患者的 LSM 高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组肝功能指标及 APN 水平比较

酒精性肝硬化组患者外周血中 ALT、AST、STB 的水平高于健康对照组,ALB 的水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。酒精性肝硬化组患者血清中 APN 的水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 相关性分析

Pearson 检验发现,酒精性肝硬化患者 Th17 细胞比例及 IL-17 水平与 LSM、ALT、AST、STB 的水平呈正相关,与 ALB、APN 的水平呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组 Th17、IL-17、LSM 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Th17, IL-17 and LSM between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Th17(%)	IL-17(pg/mL)	LSM
Alcoholic cirrhosis group	72	0.47± 0.06	7.19± 0.85	17.48± 2.01
Healthy control group	100	0.38± 0.05	4.88± 0.62	9.75± 1.63
<i>T</i> value		10.704	20.615	27.808
<i>P</i> value		0.000	0.000	0.000

表3 两组肝功能指标及 APN 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of liver function indexes and APN levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	STB(μ mol/L)	ALB(g/L)	APN(pg/mL)
Alcoholic cirrhosis group	72	49.73 $\pm$ 6.21	53.27 $\pm$ 8.51	14.57 $\pm$ 2.28	32.17 $\pm$ 4.09	12.74 $\pm$ 1.96
Healthy control group	100	17.41 $\pm$ 2.63	20.45 $\pm$ 3.81	8.22 $\pm$ 0.97	40.63 $\pm$ 6.22	17.32 $\pm$ 2.17
T value		46.602	34.134	24.915	10.075	14.213
P value		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 酒精性肝硬化患者 Th17 及相关细胞因子与病情相关指标的相关性

Table 4 Correlation between Th17 and related cytokines and disease related indexes in patients with alcoholic cirrhosis

Indexes	Th17		IL-17	
	r	P	r	P
LSM	0.705	0.000	0.692	0.002
ALT	0.648	0.021	0.763	0.000
AST	0.710	0.000	0.592	0.029
STB	0.599	0.027	0.671	0.015
ALB	-0.673	0.012	-0.686	0.008
APN	-0.651	0.019	-0.703	0.000

3 讨论

在多种慢性肝脏损伤性疾病中均发现特异性免疫细胞的功能异常,其中 CD4⁺T 淋巴细胞所代表的细胞免疫功能异常在其中发挥关键作用^[9,10]。Th17 是新发现的 CD4⁺T 淋巴细胞亚群,可产生标志性细胞因子 IL-17,IL-17 可诱导其他促炎因子、基质金属蛋白酶的过表达,同时促进表培训班、内皮细胞等表达中性粒细胞趋化因子,协同刺激 T 细胞活化^[11-13]。Th17 细胞及其分泌的细胞因子 IL-17 在维持肝脏炎症反应方面的作用已被证实^[14,15],本研究在酒精性肝硬化患者循环血中发现其 Th17 细胞比例、IL-17 水平均较健康志愿者异常上升,说明此类患者中也存在慢性炎症反应,且高表达的 Th17 细胞及 IL-17 参与其中。

评估肝硬化患者病情严重程度最直观的指标是超声下测量 LSM^[16,17],且研究表明,LSM 与肝硬化严重性呈正相关^[18]。本研究中酒精性肝硬化组患者 LSM 较健康志愿者有了大幅增加,且相关性分析表明酒精性肝硬化患者 Th17 细胞比例、IL-17 水平与超声 LSM 呈正相关。随肝硬化程度加重,患者肝功能失代偿并逐步出现一系列肝功能指标水平异常,检测其具体水平也是临床衡量患者病情的最常规手段^[19,20]。本研究中,与健康对照组对比,酒精性肝硬化患者外周血中 ALT、AST、STB 的水平较高,而 ALB 的水平较低,该结果的出现与肝细胞破坏后胞内酶类释放入血以及其蛋白质合成能力减弱等相关。相关性分析再次指出,酒精性肝硬化患者 Th17 细胞分布比例、IL-17 水平与 ALT、AST、STB 水平呈正相关,与 ALB 水平呈负相关,再次说明 Th17 细胞及其分泌因子在间接反映酒精性肝硬化病情严重程度方面的可靠性。Wang Y 等人^[21]的研究指出乙肝肝硬化的发生可能与免疫炎症反应相关,而其在酒精性肝硬化的发生发展中是否也发挥相似促发作用尚不明确。Th17

是 CD4⁺T 淋巴细胞的重要亚型,其主要细胞因子 IL-17 具有强效促炎作用,可能通过蛋白激酶途径介导中性粒细胞动员的兴奋过程,从而加剧肝内炎症反应并导致肝细胞功能损伤^[22]。关于 Th17 及 IL-17 对肝细胞的具体作用机制,有待后续基础实验开展并明确。酒精性肝硬化是由过量饮酒所致肝细胞乙醇代谢障碍、氧化应激反应加剧等,共同引发肝细胞损害^[23-25]。不少研究^[26-28]发现脂肪因子在非酒精性脂肪肝的发病中发挥重要作用,其中 APN 是目前已知唯一与脂肪含量呈负相关的脂肪因子,在调节糖脂代谢、增加胰岛素敏感性、抗动脉粥样硬化等方面均有积极影响。本研究中酒精性肝硬化组患者血清中 APN 水平较健康人群有明显下降,说明 APN 的表达减少也参与酒精性肝硬化的发生发展。相关性分析进一步指出,酒精性肝硬化患者 Th17 比例、IL-17 水平与 APN 水平呈负相关,推测 Th17 及其细胞因子的高表达可能通过影响 APN 分泌而促进疾病进展。既往有研究^[29,30]指出 APN 可协同过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 而选择性抑制 Th17 分化从而减轻机体炎症反应,关于 Th17 对 APN 的反作用尚未明确,以上结果提示 Th17 可抑制 APN 表达,这可能是酒精性肝硬化发生的另一重要机制。

综上所述,酒精性肝硬化患者 Th17 细胞比例及 IL-17 水平异常增高,与肝脏硬度、肝功能损伤程度、APN 水平均存在直接相关关系。检测 Th17 细胞分布比例及 IL-17 水平可能是酒精性肝硬化早期筛查、病情严重程度评估等的有效指标之一。本研究观察到免疫炎症反应参与肝硬化的病情演进过程,但关于 Th17 及其细胞因子 IL-17 具体对肝细胞的影响及作用机制等尚未涉及,有待后续基础研究开展并进一步明确。

参考文献(References)

- [1] Lin SY, Lin CL, Chen WS, et al. Association Between Alcoholic Cirrhosis and Hemorrhagic Stroke: A Nationwide Population-based Study[J]. Alcohol Alcohol, 2019, 54(3): 302-309

- [2] Barritt AS, Jiang Y, Schmidt M, et al. Charges for Alcoholic Cirrhosis Exceed All Other Etiologies of Cirrhosis Combined: A National and State Inpatient Survey Analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (6): 1460-1469
- [3] 赵建军,高丽霞,高慧刚.酒精性肝病患者的血清瘦素水平与肝硬化程度相关性研究[J].*肝脏*, 2019, 24(2): 206-208
- [4] 赵亚楠,曹姗姗,李红.酒精性肝硬化患者常见血清学指标分析[J].*实用肝脏病杂志*, 2017, 20(2): 183-186
- [5] 李伟平,吴巍,何卫美,等.Treg/Th17 对小鼠非酒精性脂肪性肝炎的影响研究[J].*浙江医学*, 2018, 40(14):1536-1539
- [6] 唐涛,蔡旭华,李伟平,等.HIF-1 α 、Treg 和 Th17 在非酒精性脂肪性肝病患者外周血中的表达及其临床意义[J].*中华全科医学*, 2017, 15 (10): 1672-1674, 1820
- [7] 周小博,张荣臻,陈湘榆,等.Th17 细胞和 Treg 细胞在肝脏疾病中的作用研究进展[J].*中国医药导报*, 2019, 16(33): 23-27
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊断标准[J].*中华肝脏病杂志*, 2003, 11(2): 72-72
- [9] 马宾,高爱华.外周血 T 淋巴细胞亚群在慢性乙型肝炎患者中的表达及临床意义[J].*解放军医药杂志*, 2019, 31(11): 43-46
- [10] 周燕,经翔,朱争艳.调节性 T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞 17 在 HBV 相关肝病中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(10): 1994-1997
- [11] Do Prado AD, Bisi MC, Piovesan DM, et al. Ultrasound inflammatory parameters and Treg/Th17 cell profiles in established rheumatoid arthritis[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 26
- [12] Kotov JA, Kotov DI, Linehan JL, et al. BCL6 corepressor contributes to Th17 cell formation by inhibiting Th17 fate suppressors [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6): 1450-1464
- [13] 杨才勇,陈娜,李奎,等.慢性丙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者外周血 Treg 和 Th17 水平变化临床意义探讨 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 868-871
- [14] Wang J, Li C, Fu J, et al. Tim-3 regulates inflammatory cytokine expression and Th17 cell response induced by monocytes from patients with chronic hepatitis B[J]. *Scand J Immunol*, 2019, 89(5): e12755
- [15] Chen LY, Fan XP, Fan YC, et al. BATF Interference Blocks Th17 Cell Differentiation and Inflammatory Response in Hepatitis B Virus Transgenic Mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3): 773-780
- [16] 洪佳,施漪雯,吴晓宁,等.影像学诊断技术在非酒精性脂肪性肝病中的应用价值[J].*临床肝胆病杂志*, 2018, 34(12): 2698-2701
- [17] 李畅,王译妮,彭云,等.多参数能谱 CT 成像对兔非酒精性脂肪性肝病定量诊断价值[J].*实用放射学杂志*, 2019, 35(6): 992-996
- [18] 李娟,沈有秀,杨永耿,等.肝脏瞬时弹性成像技术及血清肝纤维化指标在肝硬化中的评估作用[J].*肝脏*, 2019, 24(11): 1285-1287
- [19] 宋健,李红亮,戚旭飞,等.酒精性肝硬化患者糖脂代谢与肝功能 Child-Pugh 分级关系的研究 [J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(2): 128-131
- [20] 杨慧玲,蔺淑梅,杜粉静,等.合并 ALD 的 HBV 感染患者肝硬化失代偿期肝功能及预后情况分析[J].*解放军预防医学杂志*, 2019, 37 (11): 82-83
- [21] Wang Y, Chen C, Qi J, et al. Altered PGE2-EP2 is associated with an excessive immune response in HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 93
- [22] 黄红刚. 强肝丸联合抗病毒治疗对代偿期乙型肝炎肝硬化患者纤维化指标、免疫及炎症反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 489-492
- [23] Lee YK, Park JE, Lee M, et al. Hepatic lipid homeostasis by peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 [J]. *Liver Res*, 2018, 2 (4): 209-215
- [24] 李宏英.酒精性肝硬化临床诊治体会[J].*中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(36): 27, 30
- [25] 沙英,李银兰.酒精性肝硬化与肝炎肝硬化超声表现的差异[J].*影像研究与医学应用*, 2019, 3(9): 118-119
- [26] Tardelli M, Bruschi FV, Claudel T, et al. Lack of monoacylglycerol lipase prevents hepatic steatosis by favoring lipid storage in adipose tissue and intestinal malabsorption [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60 (7): 1284-1292
- [27] 王艳,涂萍,徐定波,等.脂肪因子及游离脂肪酸与非酒精性脂肪肝相关性研究[J].*中国现代医生*, 2018, 56(25): 17-19
- [28] Radwan HA, Hamed EH, Saleh OM. Significance of Serum Adiponectin and Insulin Resistance Levels in Diagnosis of Egyptian Patients with Chronic Liver Disease and HCC [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(6): 1833-1839
- [29] 武彦芳.男性酒精性肝硬化患者脂联素、抵抗素水平与肝纤维化相关性研究[J].*陕西医学杂志*, 2016, 45(7): 840-841
- [30] 吴松,王大明,金肇权.急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白 / 脂联素和 T 细胞亚群与临床预后及神经功能的关系[J].*东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(1): 101-106