临床研究 文章编号:0253-3626(2009)07-0948-03

血清粘附分子及其相关指标检测对乙肝肝硬化患者诊治的意义

刘仲满

(湖南省株洲化工集团医院内科,株洲 412004)

【摘 要】目的:探讨乙肝肝硬化患者外周血清白细胞介素 -8(Interleukin-8,IL-8)、肿瘤坏死因子 -α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)和可溶性细胞间粘附分子 -1(Soluble intercelluar adhesion molecule-1,sICAM-1)的变化及其临床意义。方法:采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)和流式细胞仪技术检测 41 例正常人和 63 例乙肝肝硬化患者外周血清 sICAM-1、IL-8、TNF-α 水平。结果:乙肝肝硬化患者血清中 sICAM-1、IL-8、TNF-α 含量水平均明显高于正常对照组,且差异有统计学意义($P<0.01$);失代偿期肝硬化与代偿期肝硬化比较,差异有统计学意义($P<0.05$);乙肝肝硬化患者 sICAM-1、IL-8 增高呈正相关;乙肝肝硬化患者血清三指标含量由高到低依次为 Child -Pugh C 级、B 级、A 级组及正常对照组,且 Child-Pugh 分级各组与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:血清 sICAM-1、IL-8、TNF-α 水平可反映肝硬化肝细胞损害程度和炎症活动性,对其动态观察可对病情作出有价值的评估。

【关键词】肝硬化;白细胞介素 -8;可溶性细胞间粘附分子 -1;肿瘤坏死因子 -α

【中国图书分类法分类号】R575.2+9 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-01-09

Significance of the determination on sICAM-1 and its' combined indexes in the diagnosis and treatment of liver cirrhosis

LIU Zhong-man

(*Department of Internal Medicine, Chemical Industry Group Hospital of Zhuzhou in Hunan Province*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the change and significance of interleukin-8 (IL-8) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in periheral blood of 41 healthy and 63 patients with liver cirrhosis. *Methods*: The serum level of TNF-α and IL-8 was analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum level of sICAM-1 was determined using flow

作者简介:刘仲满(1969-),男,主治医师,研究方向:内科临床研究。

相关突触链在运动、强化、刺激、诱导等方面的作用,形成新的运动投射区,重建神经细胞功能网络。中频电刺激作用优于咽喉局部冷刺激的可能机制推测与其作用范围更广,对感觉神经传入的压力刺激更为有效相关,因为下咽部喉上神经支配区感受器接受的压力刺激可能是诱发吞咽的关键因素[4]。

Freed 等[6]人利用改良吞钡试验对比观察了经皮电刺激方法与冷刺激在治疗脑卒中后吞咽功能障碍中的效果。试验结果发现电刺激组 98%的患者吞咽功能得到改善,而冷刺激组 27%的患者吞咽功能无变化,有 11%病情甚至恶化,这表明经皮电刺激的方法比金属棒冷刺激法更为安全、有效。这一结论也与本研究结果相似。

因而,本研究认为中频电刺激治疗急性脑卒中后吞咽功能障碍具临床疗效明显,操作简便、安全性好以及价格低廉等优点,很适合我国国情,可以临床推广使用。

参 考 文 献

[1] Han T R, Paik NJ, Park JW. Quantifying swallowing function after stroke: A functional dysphagia scale based on videofluoroscopic studies[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(5): 677-682.

[2] 孙伟平,阿依古丽·艾山,王欣华. 115 例急性脑卒中患者标准吞咽功能评估[J].中国康复理论与实践,2006,12(4):282-284.

[3] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.

[4] O'Neill PA. Swallowing and prevention of complications[J]. Br Med Bull, 2000, 56(2): 457-465.

[5] 张 婧,王拥军,张姗姗.卒中后吞咽困难的临床检查及康复方法的选择[J].中国康复理论与实践,2004,10(10):632-633.

[6] Freed ML, Freed L, Chatburn RL, et al. Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke[J]. RespirCare, 2001, 46(5): 466-474.

(责任编辑:关蕴良)

cytometry. *Results*: Compare with normal control group, the serum level of ICAM-1, IL-8, and TNF-α showed significant difference ($P<0.01$), and it also showed significant difference between decompensated liver cirrhosis and the compensated liver cirrhosis. The serum level of sICAM-1 increased gradually with the Child-Pugh grade, and it was positively correlated to IL-8. *Conclusion*: The results show that serum levels of IL-8, sICAM-1 and TNF-α may reflect the liver damage. Dynamic observation of Serum sICAM-1 level is helpful of estimating the state of the diseases.

【Key words】Liver cirrhosis; Interleukin-8(IL-8); Soluble Intercelluar adhesion molecule-1(sICM-1); Tumor necrosis factor-α (TNF-α)

目前认为肝细胞损害和炎症反应主要是免疫细胞对肝组织的反应结果，免疫分子在其病情发展过程中起着至关重要的作用。可溶性细胞间粘附分子-1(Soluber intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)和白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)均为近年来新发现的一种多效能重要的免疫调节因子，同时亦为慢性乙肝肝硬化内毒素血症致肝细胞损伤的重要细胞因子。本文采用 ELISA 法与流式细胞仪技术对 63 例乙肝肝硬化患者血清中的 sICAM-1、IL-8 及其相关指标进行了检测，拟探讨其在乙肝肝硬化及不同分期中的变化规律及其与肝功能受损的关系，以便为临床诊治和病情判断提供依据。

1 材料与方法

1.1 对象

全部 63 例乙肝肝硬化患者为我院 2006 年 6 月 ~2007 年 6 月接受住院治疗的患者。其中男 48 例，女 15 例，年龄 19~66(44.52 ± 11.22)岁。诊断和分期符合 2000 年全国传染病与寄生虫学术会议(西安)修订的病毒性肝炎防治方案所制订的标准[1]。治疗前均进行常规血清肝炎病毒标志物检测，63 例均为 HBV 感染，并按肝功能 Child -Pugh 分级法分为 A、B、C 级 3 组，其中 A 级 21 例，B 级 23 例，C 级 19 例。正常对照组 41 例，男 29 例，女 12 例，年龄 21~59 (41.54 ± 11.35)岁，均来自我院健康体检中心，肝、肾、心、肺功能正常，无其他疾病及感染的健康合格者。

1.2 方法

所有患者及体检者均于清晨空腹抽血，分离血清，-20℃保存待测。血清 sICAM-1 的检测：采血 2 ml 后置于试管中，室温下立即离心 10 min(3 000 r/min) 后分离血清，-20℃保存待用。采用 FITC- 抗CD54 单克隆抗体(PharMingen 公司，美国)，在流式细胞仪(ELITE ESP, Coulter 公司，美国)上检测荧光强度，荧光强度值与 CD54 的含量相关，因而用平均荧光强度(MFI)表示 CD54 的水平。血清 IL-8、TNF-α 的检测：采血 2ml 后置于试管中，室温下立即离心 10 min(3 000 r/min)后分离血清，-20℃ 保存待用：采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(EASIA)检测 IL-8、TNF-α 的水平，操作步骤均按试剂盒(Gengyme 公司，美国)说明书进行。在 EL3120 型酶联免疫检测仪(Bio-Tek 公司)上进行检测，450 nm 处读数，取 2 次 OD 值之均值。

1.3 统计学处理

计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，样本均数比较使用 t 检验，组间比较采用 q 检验(Student-Newman-Keels 法)，$P<0.05$ 即认为差异有统计学意义，所有统计分析应用 SPSS 13.00 软件包处理。

2 结果

2.1 乙肝肝硬化患者血清 sICAM-1、TNF-α、IL-8 的变化(见表 1)

表 1 所示，乙肝肝硬化患者血清中 sICAM-1、IL-8、TNF-α 含量水平分别与正常组相比均明显增高，且差异有统计学意义($P<0.01$)。t 值分别为 6.16、7.22、6.54 ($P<0.01$)；失代偿期肝硬化与代偿期肝硬化比较，差异有统计学意义，t 值分别为 4.92、5.83、4.65($P<0.01$)。乙肝肝硬化患者 sICAM-1、IL-8 增高呈正相关($r=0.44$, $P<0.05$)。

2.2 乙肝肝硬化患者血清 sICAM-1、TNF-α、IL-8 水平与 Child-Pugh 分级的相关性，见表 2

表 2 所示，乙肝肝硬化患者血清 TNF-α、IL-8、sICAM-1 含量由高到低依次为 Child -Pugh C 级、B 级、A 级组及正常对照组，且 Child-Pugh 分级各组

表 1 乙肝肝硬化患者血清中 sICAM-1、IL-8、TNF-α 的检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	sICAM-1(ng/ml)	TNF-α (ng/ml)	IL-8(pg/ml)
代偿期肝硬化组	47	298.42 ± 85.64	5.61 ± 1.87	19.35 ± 6.28
失代偿期肝硬化组	16	685.33 ± 164.75	8.42 ± 1.56	48.64 ± 12.06
正常对照	41	158.63 ± 21.49	2.75 ± 0.36	10.68 ± 3.33

表 2 乙肝肝硬化患者血清 sICAM-1、TNF-α、IL-8 水平与 Child-Pugh 分级($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	sICAM-1(ng/ml)	TNF-α (ng/ml)	IL-8(pg/ml)
Cild A 级	21	398.65 ± 103.27	5.1 ± 1.06	20.65 ± 8.87
Cild B 级	23	509.56 ± 122.83	6.28 ± 1.54	33.24 ± 10.64
Cild C 级	19	664.92 ± 135.46	7.99 ± 1.87	47.39 ± 11.25
正常对照	41	158.63 ± 21.49	2.75 ± 0.36	10.68 ± 3.33

与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);Child-Pugh 分级各组间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

乙肝肝硬化的发病机制目前虽尚不十分清楚,但近年来众多的研究表明,免疫因素尤其是细胞免疫异常可能是肝硬化发病的重要机制,而且细胞因子在其中起着重要的作用[2,3]。TNF-α 等细胞因子在肝损伤中的作用已经得到证实,在急、慢性肝炎及肝炎肝硬化患者中,TNF-α 水平均显著升高,反映患者存在炎症反应并可能参与了疾病的发生、发展过程。IL-8 在机体炎症反应中起重要作用,是一种抗感染的炎症应答介质,具有吸引和活化中性粒细胞的作用,其主要来源于单核/巨噬细胞[4]。本研究中肝硬化患者血清中 IL-8 水平均显著高于正常人,因此推测肝病患者内皮细胞大量活化及内皮细胞损伤,致肝硬化患者血清中 IL-8 水平升高,血清中 IL-8 水平的升高,使渗入组织中的含量增多,引起炎性细胞在受累肝组织的浸润、聚集和释放的活性产物也相应增加,从而导致肝细胞损伤的加重。

细胞间粘附分子-1(Intercelluar adhesion molecu le-1,ICAM-1)属免疫球蛋白超家族成员,炎症时 ICAM-1 可大量表达于多种细胞的表面,并与其配体淋巴细胞功能相关抗原-1 结合介导淋巴细胞活化,参与细胞的粘附、浸润、跨内皮移动等[5]。而 sICAM-1 为 ICAM-1 的溶解形式,与 ICAM-1 有许多相似之处。正常人的肝细胞缺乏 ICAM-1 表达,而乙型肝炎肝硬化时,可见肝细胞、胆管内皮细胞、淋巴细胞、星状细胞表面 ICAM-1 表达增强,sICAM-1 是以可溶性形式存在于血清中。由实验结果可以看出血清 ICAM-1 水平与肝功能指标密切相关。因此,血清 ICAM-1 水平可作为反映肝纤维化及肝损害程度的指标。sICAM-1 升高的原因可能是肝损害过程中细胞坏死或损伤时被动脱落释放 sICAM-1,肝细胞等细胞膜上 ICAM-1 脱落而成 sICAM-1。本研究发现,sICAM-1 在乙肝肝硬化患者血清中水平较正常对照明显增高,其水平随着肝细胞受损程度加重而增高,这与国内外相关报道相符[6,8]。

总之,本文证实在乙肝肝硬化时血清中 sICAM-1、IL-18、TNF-α 水平随肝细胞损伤程度的加重而增高。同时,肝硬化病人血清 sICAM-1、IL-8、TNF-α 水平和肝硬化的病变程度密切相关,其血清水平的高低反映了肝细胞损害的程度和炎症活动性,临床上动态观察其水平变化,可对病情作出有价值的评估。

参 考 文 献

[1] Wei L J,Xu W. Soluble intercellular adhesion-1,hyaluronic acid and their clinical significance in liver chirrosis[J]. Chin J clinical Hepatol, 2003,19(4): 234-236.

[2] Torre D,Zeroli C,Glola M,et al. Serum levels of interleukin-1 alpha, Interleukin-1 beta,interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis[J]. Clin Infact dis,1994,18(5):194-197.

[3] Tsutsui H,Matsui K,Okamura H,et al. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases[J].Immunolo Rev,2000,174 (2): 192-209.

[4] Zhang Y W,Zhang P. Clinical significance of serum sICAM in patients with liver chirrosis[J].Changzhou Practical Medicine,2008,24(1): 29-31.

[5] Jia D Q,Zhen X L,Luo C F,et al. Change and significance of cell factor and sICAM in periheral blood of the patients with liver cirrhosis[J]. China journal of digest,2003,23(10): 630-631.

[6] He Z B,Gan H T,Chen Y Q,et al. The change and significance of cytokine and adhesion molecules in periheral blood with liver cirrhosis patients[J].West China Medical Journal,2003,18(1): 49-51.

[7] Su C N,He H M. Clinical significance of serum sICAM-1、IL-6 and TNF in patients with liver chirrosis[J]. J Huaihai Me,2003,2l(4): 279-280.

[8] Luo Q F,Peng X L,Gao X C,et al. Detection of serum concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1,tumor necrosis factor-α and interleukin-8 and their clinical significance in the patients with chronic viral hepatitis B[J]. China Journal of Modern Medicine,2002,12(2):39-40.

(责任编辑:冉明会)