DOI:10.16016/j.2097-0927.202401009

细胞因子水平在重症乙型肝炎患者表面抗原清除中的临床意义初探

向小梅,万 星,张 娟,肖剑梅,王昊亮,谷冬晴,邓国宏 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院感染病科,病毒传染病精准防治重庆市重点实验室

[摘要] **目的** 探讨细胞因子的表达在重症乙型肝炎患者表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)清除中是否具有临床意义。**方法** 采用巢氏病例-对照研究设计,纳入2006-2020年陆军军医大学第一附属医院感染病科住院的14例重症乙型肝炎患者作为研究对象,其中7例在肝炎活化1年内HBsAg发生清除(HBsAg清除组),年龄(36.57±3.15)岁;7例在1年内HBsAg下降少于1个lg(HBsAg未清除组),年龄(34.14±2.97)岁。采用Luminex液相芯片技术检测14例重症乙型肝炎患者入院时血清样本中IFN-γ、IL-2等48种细胞因子表达水平。**结果** HBsAg清除组中3种细胞因子(IFN-γ、IL-2Ra、SDF-1α)表达水平显著低于HBsAg未清除组($P<0.05$),其余39种细胞因子表达水平在2组间差异无统计学意义,另5种未在2组间同时表达。血清HBV DNA水平与HGF($r=0.675$,$P=0.008$)及SDF-1α($r=0.587$,$P=0.027$)表达水平呈正相关;与IP-10($r=-0.600$,$P=0.023$)及MIG($r=-0.640$,$P=0.014$)表达水平呈负相关。HBsAg滴度与IL-12p70表达水平呈正相关($r=0.593$,$P=0.025$),与TNF-α表达水平呈负相关($r=-0.609$,$P=0.021$)。血清总胆红素水平与SCGF-β表达水平呈正相关($r=0.543$,$P=0.045$)。**结论** 本研究找到3种差异表达细胞因子及一些与HBV DNA水平、HBsAg滴度相关的细胞因子,可为肝炎活化引起HBV病毒清除的免疫学机制研究提供新思路。同时,为重症乙型肝炎患者HBsAg血清学清除提供潜在标志物。

[关键词] 重症乙型肝炎;HBsAg清除;临床治愈;细胞因子
[中图法分类号] R392.11;R446.112;R512.62 [文献标志码] A

Clinical significance of cytokine levels in HBsAg sero-clearance in patients with severe hepatitis B

XIANG Xiaomei, WAN Xing, ZHANG Juan, XIAO Jianmei, WANG Haoliang, GU Dongqing, DENG Guohong
Department of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment for Uiral Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Objective To explore the clinical significance of serum cytokine expression in the hepatitis B surface antigen (HBsAg) sero-clearance in patients with severe hepatitis B. Methods A nested case-control trial was conducted on 14 inpatients with severe hepatitis B admitted in our hospital from 2006 to 2020. Of them, 7 patients (aged 36.57±3.15 years) achieved HBsAg sero-clearance within 1 year after the onset of hepatitis B flares (with abrupt rise of ALT level to >5 times the upper limit of normal during HBV infection) and were assigned into HBsAg clearance group, while the other 7 patients (aged 34.14±2.97 years) only obtained HBsAg decreased less than 1 g within 1 year after the onset (HBsAg non-clearance group). Then, multiplex liquid-chip assay based on Luminex xMAP was used to detect the expression levels of 48 cytokines such as IFN-γ and IL-2 in serum samples of these 14 patients. Results The serum levels IFN-γ, IL-2Ra and SDF-1α were significantly lower in the HBsAg clearance group than the HBsAg non-

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81930061)
[通信作者] 邓国宏,E-mail:gdeng@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

clearance group ($P<0.05$), but no statistical differences were observed in other 39 cytokines between the 2 groups. And there were 5 cytokines having no mutual expression in both groups. The copy number of HBV DNA was positively correlated with serum HGF ($r=0.675$, $P=0.008$) and SDF-1α levels ($r=0.587$, $P=0.027$), while negatively with IP-10 ($r=-0.600$, $P=0.023$) and MIG level ($r=-0.640$, $P=0.014$). Meanwhile, a positive correlation was found between HBsAg titer and IL12-p70 level ($r=0.593$, $P=0.025$), and a negative correlation between HBsAg titer and TNF-α level ($r=-0.609$, $P=0.021$). In addition, the serum total bilirubin level was positively correlated with the expression of SCGF-β ($r=0.543$, $P=0.045$). **Conclusion** Three differentially expressed cytokines and some cytokines related to HBV DNA level and HBsAg titer are found, which may provide new insights into the underlying immunological mechanism of HBV virus clearance caused by hepatitis flares. Meanwhile, it also provides potential biomarkers for HBsAg serological clearance in patients with severe hepatitis B.

[**Key words**] severe hepatitis B; HBsAg sero-clearance; functional cure; cytokine

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81930061). Corresponding author: DENG Guohong, E-mail: gdeng@tmmu.edu.cn

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染与肝硬化及肝细胞癌的发生密切相关,在世界范围内造成严重经济负担,目前仍然是一个重要的公共卫生问题。据估计,2019 年有 2.96 亿人患有慢性 HBV 感染,每年可导致全球约 82 万人死亡[1]。在全球慢性 HBV 感染的自然史中,作为临床治愈标志的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)血清清除率仅有 1%~2%[2]。

慢性 HBV 感染过程中可能发生乙型肝炎活化(hepatitis B flares),即丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高大于 5 倍正常上限(upper limit of normal, ULN)[3]。这部分患者的血清 e 抗原(hepatitis B e antigen,HBeAg)和 HBsAg 清除率都显著高于普通慢性乙型肝炎患者[4-5]。乙型肝炎活化可能在停用核苷类似物治疗后、免疫抑制情况下或妊娠期间自发发生[6]。研究表明,慢性乙型肝炎活化患者 ALT 升高可能是宿主对 HBV 免疫活化的标志[7]。然而,目前关于在乙型肝炎活化患者人群中哪些患者更容易发生 HBsAg 清除以及发生活化后病毒清除免疫学机制均亟待被研究。各种细胞因子介导的 HBV 清除已成为研究热点。本研究利用 Luminex 液相芯片技术检测重症乙型肝炎患者血清样本中 48 种细胞因子表达情况,探讨细胞因子的表达在 HBsAg 清除中的临床意义。研究结果有望为乙型肝炎活化引起 HBV 病毒清除的免疫学机制的研究提供新思路。同时,为重症乙型肝炎患者 HBsAg 血清学清除提供潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来自 2006-2020 年陆军军医大学第一附属医院感染病科住院的重症乙型肝炎患者,患者临床信息及血清样本来自肝炎生物样本库。该样本库涵盖了本院感染病科就诊患者的所有记录,包括人口学特征、实验室指标、影像学资料和治疗等信息。纳入标准:①HBsAg 持续阳性 6 个月;②ALT 水平超过 10×ULN;③住院患者;④具有 1 年 HBsAg 随访数据;⑤使用了核苷类似物治疗;⑥年龄 18~65 岁。排除标准:①同时感染甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒;②合并自身免疫性疾病,或药物性肝炎;③住院期间接受了干扰素-α或糖皮质激素治疗;④肝硬化患者;⑤合并癌症或其他严重的器质性疾病。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准[(B)KY2022194]。最终,本研究采用巢式病例-对照研究设计,回顾性纳入 14 例研究对象,乙型肝炎活化后 1 年内发生 HBsAg 清除(HBsAg 清除组)及 HBsAg 下降少于 1 个 lg(HBsAg 未清除组)各 7 例。

1.2 Luminex 液相芯片检测

按照试剂盒说明书(BIo-Plex Pro Human Cytokine Screening Panel,48-Plex,Bio-Rad),检测 14 例研究对象入院时血清中细胞因子表达情况(48 种细胞因子:CTACK、Eotaxin、β-NGF、FGF basic、G-CSF、GM-CSF、GRO-α、HGF、IFN-α2、IFN-γ、IL-1α、IL-1β、IL-1Ra、IL-2、IL-2Ra、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12p70、IL-12p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-18、IP-10、LIF、M-CSF、MCP-1、MCP-3、MIF、MIG、MIP-1α、MIP-1β、PDGF-bb、RANTES、SCF、SCGF-β、SDF-1α、TNF-α、TNF-β、TRAIL 及 VEGF)。步骤为:加 50 μL 磁珠;wash buffer 200 μL 清洗 2 次,加 50 μL 标准品、样品和阳性对照,室温震荡(混匀速度 850 r/min,混匀直径 3 mm)孵育 30 min;wash buffer 100 μL 清洗

3 次,加入 25 μL 检测抗体,室温震荡(混匀速度 850 r/min,混匀直径 3 mm)孵育 30 min;wash buffer 100 μL 清洗 3 次,加入 25 μL 1×SA-PE,室温震荡(混匀速度 850 r/min,混匀直径 3 mm)孵育 10 min;wash buffer 100 μL 清洗 3 次,125 μL assay buffer 重悬,850 r/min 震荡 30 s;液相芯片分析平台 Luminex 200 上机检测分析各细胞因子表达情况。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 Student t 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示,组间比较采用 Fisher's 确切概率法检验。采用 Spearman 进行相关性分析。双尾 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征描述

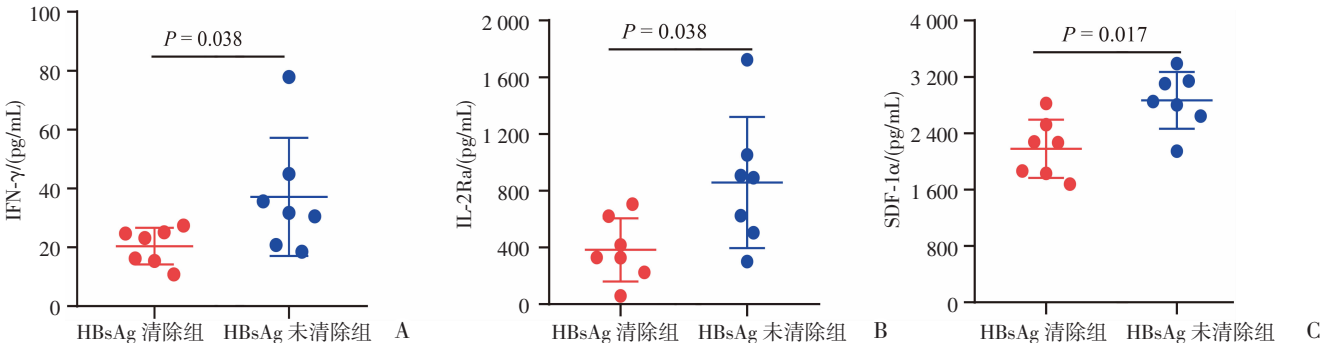
本研究纳入 14 例研究对象,每组各 7 例。HBsAg 清除组:男性 4 例,女性 3 例,年龄(36.57±3.15)岁,HBV DNA 水平为(4.87±1.12)$\log_{10}$ IU/mL,HBsAg 滴度为 6 755(5 684,10 134)IU/mL,血清 ALT 水平 1 641(984,1 990)U/L;HBsAg 未清除组:男性 5 例,女性 2 例,年龄(34.14±2.97)岁,HBV DNA 水平为(6.33±0.89)$\log_{10}$ IU/mL,HBsAg 滴度为 9 558(7 743,24 245)IU/mL,血清 ALT 水平 1 256(1 051,1 352)U/L。HBsAg 清除组 HBV DNA 水平低于 HBsAg 未清除组($P=0.019$)。其余指标,如年龄、性别、HBsAg 滴度、HBeAg 阳性例数、ALT、谷草转氨酶及总胆红素比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 1),具有可比性。

2.2 2 组患者外周血清细胞因子表达水平差异分析

与 HBsAg 未清除组相比,HBsAg 清除组外周血清中 IFN-γ[23.15(15.41,25.09) *vs* 31.70(20.82,44.95)pg/mL,$P=0.038$]、IL-2Ra[328.75(225.00,620.76) *vs* 892.25(503.99,1 052.97)pg/mL,$P=0.038$]及 SDF-1α[2 266.89(1 830.69,2 521.67) *vs* 2 848.73(2 642.25,3 141.17)pg/mL,$P=0.017$]表达水平显著降低(图 1、表 2)。其他 39 种细胞因子表达水平 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。另外,β-NGF 在 2 组患者中均只有 1 例检测出,IFN-α2 和 IL-3 仅在 HBsAg 未清除组中有 1 例表达,而 IL-5、IL-15、VEGF 在 2 组间均无表达。

表 1 2 组患者基线资料比较[例(%),$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

指标	HBsAg 清除组($n=7$)	HBsAg 未清除组($n=7$)	t/z	P
男性	4(57.1)	5(71.4)	-	1.000
年龄/岁	36.57±3.15	34.14±2.97	1.483	0.164
HBV DNA/($\log_{10}$ IU/mL)	4.87±1.12	6.33±0.89	-2.708	0.019
HBsAg/(IU/mL)	6 755(5 684,10 134)	9 558(7 743,24 245)	-1.342	0.180
HBeAg 阳性	6(85.7)	5(71.4)	-	1.000
ALT/(U/L)	1 641(984,1 990)	1 256(1 051,1 352)	-0.831	0.406
谷草转氨酶/(U/L)	619(387,619)	709(410,1 401)	-0.320	0.749
总胆红素/(μmol/L)	107(45,171)	109(43,190)	-0.319	0.749



A:IFN-γ;B:IL-2Ra;C:SDF-1α

图 1 2 组患者外周血清中细胞因子的表达水平

表 2 2 组患者外周血清细胞因子表达水平比较[pg/mL,$M(P_{25}, P_{75})$]

细胞因子	HBsAg 清除组(n=7)	HBsAg 未清除组(n=7)	Z	P
CTACK	609.71(421.73, 911.17)	733.72(614.15,1 418.09)	−1.342	0.209
Eotaxin	72.47(58.03,98.64)	96.46(78.34,125.24)	−1.214	0.259
FGF basic	54.95(30.25,87.42)	62.28(51.05,84.54)	−0.448	0.710
G-CSF	531.85(436.97,2 766.72)	463.54(350.59,2 539.91)	−0.447	0.710
GM-CSF	0.00(0.00,8.31)	3.19(0.00,12.43)	−0.614	0.620
GRO-α	262.53(164.10,392.42)	424.52(42.15,462.52)	−0.895	0.383
HGF	912.63(678.85,1 493.19)	1 455.31(1 178.41,1 955.27)	−1.469	0.165
IFN-γ	23.15(15.41,25.09)	31.70(20.82,44.95)	−2.108	0.038
IL-1α	36.82(0.00,57.34)	34.56(25.56,57.34)	−0.064	1.000
IL-1β	2.51(1.98,5.29)	2.77(2.51,5.05)	−0.514	0.620
IL-1Ra	556.43(457.35,727.39)	524.72(457.35,876.28)	−0.256	0.805
IL-2	0.00(0.00,19.55)	0.00(0.00,9.44)	−0.075	1.000
IL-2Ra	328.75(225.00,620.76)	892.25(503.99,1 052.97)	−2.108	0.038
IL-4	5.58(3.93,6.66)	5.58(5.12,8.88)	−1.029	0.318
IL-6	2.80(0.00,10.33)	3.89(1.91,24.90)	−0.517	0.620
IL-7	10.79(0.00,10.79)	19.43(8.35,19.43)	−1.434	0.165
IL-8	139.64(17.02,488.29)	225.29(121.77,366.05)	−0.831	0.456
IL-9	443.10(409.78,450.06)	429.17(406.30,456.04)	−0.192	0.902
IL-10	17.50(13.89,28.17)	22.86(15.70,42.15)	−0.192	0.902
IL-12p70	0.00(0.00,10.87)	0.00(0.00,10.87)	−0.080	1.000
IL-12p40	68.56(0.00,115.23)	92.25(0.00,103.82)	−0.262	0.805
IL-13	7.55(0.00,18.82)	6.78(3.11,21.78)	−0.512	0.620
IL-16	94.98(51.04,208.52)	115.74(98.92,125.92)	−0.319	0.805
IL-17A	20.81(0.00,23.34)	23.34(0.00,31.59)	−0.780	0.456
IL-18	271.30(200.20,387.12)	224.21(179.02,238.81)	−0.575	0.620
IP-10	3 316.63(1 961.95,4 977.23)	1 502.94(1 243.75,3 750.52)	−1.086	0.318
LIF	46.40(32.89,76.19)	49.74(36.29,89.24)	−0.192	0.902
M-CSF	81.92(57.14,102.3)	62.56(56.83,84.95)	−0.447	0.710
MCP-1	75.46(46.79,96.67)	112.12(54.08,152.17)	−1.086	0.318
MCP-3	11.16(0.00,14.62)	6.54(3.66,8.97)	−0.129	0.902
MIF	963.26(24.29,1 714.78)	630.92(518.05,975.97)	−1.214	0.259
MIG	822.56(29.36,1 740.71)	617.37(316.96,1 061.10)	−1.597	0.128
MIP-1α	32.16(17.85,303.26)	22.22(17.34,227.17)	−0.447	0.710
MIP-1β	536.55(345.74,700.93)	330.47(279.88,759.38)	−0.831	0.456
PDGF-bb	2 312.08(863.80,5 100.62)	2 949.09(2 312.08,3 781.42)	−0.895	0.383
RANTES	0.00(0.00,9 330.57)	7 825.81(0.00,10 505.14)	−0.750	0.535
SCF	71.52(49.11,88.03)	84.23(60.66,94.36)	−1.086	0.318
SCGF-β	359 740.66(277 865.69,410 982.47)	413 224.10(377 693.69,452 727.56)	−1.981	0.053
SDF-1α	2 266.89(1 830.69,2 521.67)	2 848.73(2 642.25,3 141.17)	−2.364	0.017
TNF-α	56.02(53.72,113.55)	51.40(39.66,104.93)	−0.576	0.620
TNF-β	754.15(705.06,777.28)	716.54(679.13,776.51)	−0.703	0.535
TRAIL	110.56(87.29,121.72)	80.62(79.40,87.89)	−1.469	0.165

2.3 细胞因子表达水平与临床指标的相关性分析

本研究分析了上述 48 种细胞因子表达水平与上述 2 组患者入院时 HBV DNA 水平、HBsAg 滴度、炎症程度指标(ALT)、肝损伤指标(总胆红素)之间的相关性。研究结果提示 HBV DNA 水平与 HGF($r=0.675$, $P=0.008$)及 SDF-1α($r=0.587$, $P=0.027$)表达水平呈正相关;与 IP-10($r=-0.600$, $P=0.023$)及 MIG($r=-0.640$, $P=0.014$)表达水平呈负相关(图 2)。血清 HBsAg 滴度与 IL-12p70 表达水平呈正相关($r=0.593$, $P=0.025$);与 TNF-α 表达水平呈负相关($r=-0.609$, $P=0.021$)。血清总胆红素水平与 SCGF-β 表达水平呈正相关($r=0.543$, $P=0.045$)。血清 ALT 水平与 48 种细胞因子表达水平均不存在相关性($P>0.05$)。

3 讨论

HBsAg 转阴与肝脏功能、组织病理以及长期预后改善相关,是目前国内外最新慢乙型肝炎防治指南推荐的理想治疗目标(即临床治愈)[8]。已有研究发现高 ALT 水平往往与更高的 HBsAg 血清清除率相关[5, 9-10]。然而,ALT 升高引起 HBV 病毒清除的具体免疫学应答机制目前仍不清楚。本研究通过检测 14 例重症乙型肝炎患者 1 年内 HBsAg 清除与未清除(且 HBsAg 下降小于 1 个 1 g)人群细胞因子表达水平差异,发现 HBsAg 清除组 IFN-γ、IL-2Ra 及 SDF-1α 表达水平显著低于 HBsAg 未清除组。其余细胞因子表达水平在 2 组间差异无统计学意义。本研究结果有望为 ALT 升高引起 HBV 病毒清除的免疫学机制的研究提供新思路;同时,为重症乙型肝炎患者 HBsAg 清除提供潜在预测标志物。

有研究发现在乙型肝炎活化的早期,HBV 特异性 T 细胞和细胞因子,如 IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-8、IL-10、CXCL-9/CXCL-10 以及 PD-1/PD-L1 等会随着 ALT 水平的上升和下降而变化[3]。乙型肝炎活化可能是先天性和细胞毒性 T 淋巴细胞介导的 HBV 抗原表达肝细胞裂解的适应性免疫反应[3-4]。乙型肝炎活化的自然进程可能有 2 个相反的方向。早期研究表明,乙型肝炎活化在 ALT 正常后大部分自行消退,50%的患者会在 1 年内发生自发的 HBeAg 血清清除[4]。这种 flares 被称为“good flares”。相反,有的患者可能随后出现持续性或间歇性肝炎,少数甚至恶化为肝脏失代偿及肝功能衰竭[11]。这种 flares 被称为“bad flares”,其可能反映了宿主免疫反应无法控制病毒。目前,关键的问题是如何区分这 2 种类型的 flares。

细胞因子对于 HBV 病毒的清除有一定的促进作用,然而过度的免疫反应会导致一定程度的肝脏损伤。本研究发现 HBsAg 清除组 IFN-γ、IL-2Ra 及 SDF-1α 表达水平显著低于 HBsAg 未清除组。IFN-γ 主要由 Th1 细胞产生,Th1 细胞受 HBV 感染后也会产生 IL-2,而 IFN-γ 与 IL-2 在免疫过程中具有协同抗病毒作用[12]。IL-2Ra(Interleukin-2 receptor subunit alpha)又

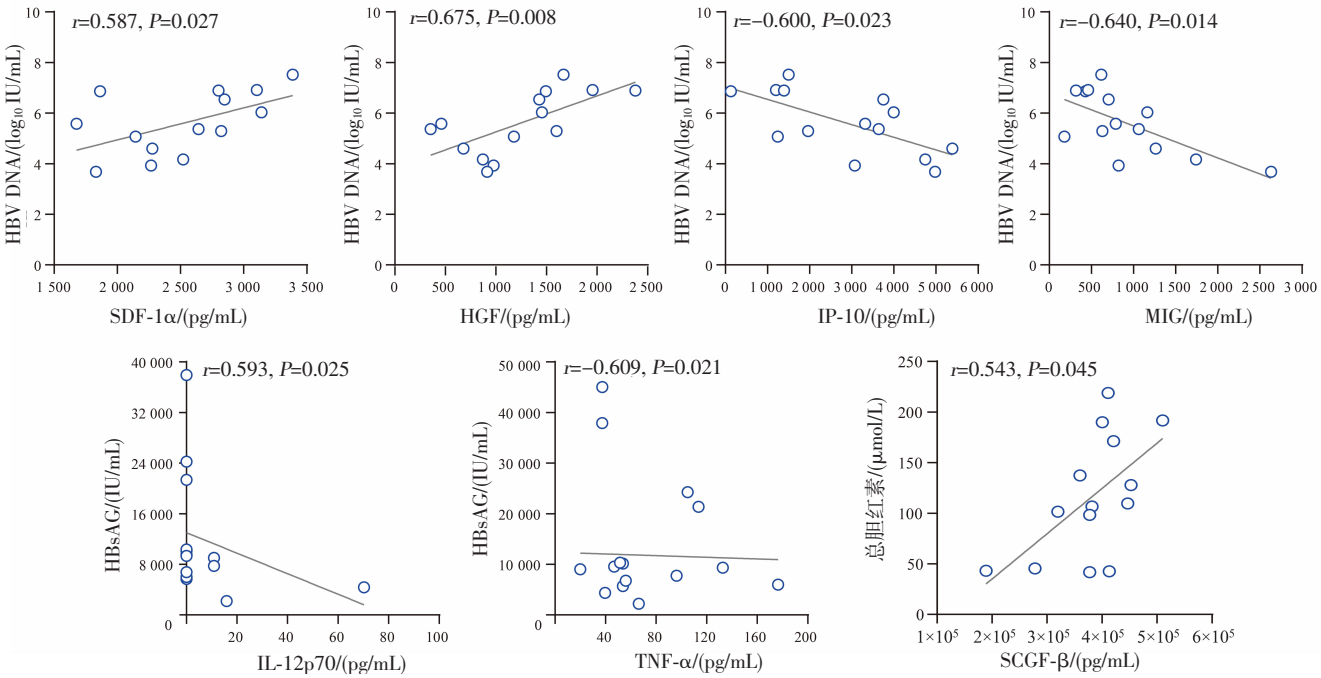


图 2 细胞因子表达水平与血清 HBV DNA、HBsAg 及总胆红素水平之间的相关性分析

称为 CD25、p55,是一种分子量为 55×10^3 的Ⅰ型跨膜蛋白,主要表达于 T 细胞表面,主要通过 STAT 途径、MAP 激酶途径、PI-3 激酶途径诱导 T 细胞活化,参与宿主抗病毒免疫反应。我们推测 HBsAg 清除组外周血清 IFN-γ 和 IL-2Ra 水平低的原因可能是产生 IFN-γ 和 IL-2Ra 的 Th1 细胞被募集到肝内发生抗病毒效应[13-14]。人基质细胞衍生因子 SDF-1 属于趋化因子 CXC 家族成员,CXCR4 为其受体。SDF-1 有 2 个亚型,SDF-1α 及 SDF-1β。它们是同一基因编码的 2 种不同的拼接变异体,二者在表达及功能上无明显区别。肝脏发生炎症时,可能导致肝组织 SDF-1 水平增高,通过 SDF-1/CXCR4 轴介导免疫炎症反应[15]。动物实验证实阻断 SDF-1/CXCR4 轴能够减轻或逆转肝脏炎症[16]。

此外,本研究发现一些细胞因子与病毒载量、总胆红素水平等临床指标存在相关性。血清肝细胞生长因子 HGF 与 HBV DNA 水平存在正相关,与以往研究[17]报道一致。IP-10 为 IFN-γ 诱导蛋白,也被称为 CXCL10,通过与其受体 CXCR3 结合发挥效应。IP-10 由炎症区域的肝细胞特异性产生,与抗病毒免疫及疾病进展相关联[18]。HBsAg 未清除组血清 SCGF-β 表达水平高于 HBsAg 清除组[413 224.10(377 693.69,452 727.56) *vs* 359 740.66(277 865.69,410 982.47) pg/mL,$P=0.053$];同时,总胆红素水平与 SCGF-β 表达水平呈正相关。这提示乙型肝炎活化后,HBsAg 未清除组诱导的可能是 HBV-非特异性炎症反应,促进肝损伤,而不是病毒的清除[19]。

虽然本研究只检测了 48 种细胞因子的基线表达情况,缺乏动态监测的表达变化,其研究结果可以为未来的动态监测提供思路。其次,2 组患者基线 HBV DNA 水平差异具有统计学意义,但由于本研究样本量较小,结果没有采用 Logistic 回归进行校正。最后,由于 Luminex 液相芯片检测 48 种细胞因子经济成本较高,本研究采用小样本初步探讨细胞因子水平在重症乙型肝炎患者 HBsAg 清除中的临床意义,相关研究结果需要进一步扩大样本量证实。

综上所述,本研究采用 Luminex 液相芯片技术检测 14 例重症乙型肝炎患者入院时血清样本中 48 种细胞因子表达水平,发现与 HBsAg 未清除组相比,HBsAg 清除组 IFN-γ、IL-2Ra 及 SDF-1α 表达水平降低。此外,研究结果提示血清 HBV DNA 水平与 HGF 及 SDF-1α 表达水平呈正相关,与 IP-10 及 MIG 表达水平呈负相关;HBsAg 滴度与 IL-12p70 表达水平呈正相关,与 TNF-α 表达水平呈负相关;血清总胆红素水平与 SCGF-β 表达水平呈正相关。本研究结果可以为肝炎活化引起 HBV 病毒清除的免疫学机制研究提供新思路。

参考文献:

[1] JENG W J, PAPATHEODORIDIS G V, LOK A S F. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01468-4.

[2] ZHOU K, CONTAG C, WHITAKER E, *et al*. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(3): 227-238. DOI: 10.1016/s2468-1253(18)30308-x.

[3] CHANG M L, LIAW Y F. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1407-1417. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033.

[4] GHANY M G, FELD J J, CHANG K M, *et al*. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 406-417. DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30344-9.

[5] KIM G A, LIM Y S, AN J, *et al*. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability[J]. Gut, 2014, 63(8): 1325-1332. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305517.

[6] PERRILLO R P. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease[J]. Gastroenterology, 2001, 120(4): 1009-1022. DOI: 10.1053/gast.2001.22461.

[7] 顾琳琳, 胡瑞, 窦宇明, 等. 聚乙二醇干扰素 α-2b 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎实现临床治愈的预测因素分析[J]. 肝脏, 2023, 28(3): 313-319. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.03.014.
GU L L, HU R, DOU Y M, *et al*. Predictors associated with functional cure in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon α-2b[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(3): 313-319. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.03.014.

[8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 594-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.003.
Chinese Society of Infectious Disease of Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(8): 594-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.003.

[9] SONNEVELD M J, CHIU S M, PARK J Y, *et al*.

Probability of HBsAg loss after nucleo(s)tide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1042-1050. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.007.

[10] ZOUTENDIJK R, HANSEN B E, VAN VUUREN A J, *et al*. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss[J]. J Infect Dis, 2011, 204(3): 415-418. DOI: 10.1093/infdis/jir282.

[11] SHEEN I S, LIAW Y F, TAI D I, *et al*. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis[J]. Gastroenterology, 1985, 89(4): 732-735. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90566-9.

[12] 唐洁婷, 房静远, 顾伟齐. 乙肝肝硬化患者血清IFN-γ及相关因子水平与肝脏炎症活动的关系[J]. 世界华人消化杂志,2004,12(4): 1002-1004. DOI:10.3969/j.issn.1009-3079.2004.04.066.
TANG J T, FANG J Y, GU W Q. Relation between level of IFN-gamma and activity of liver inflammation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. World Chin J Digestol, 2004,12(4): 1002-1004. DOI:10.3969/j.issn.1009-3079.2004.04.066.

[13] MA Z, LIU J, WU W, *et al*. The IL-1R/TLR signaling pathway is essential for efficient $CD8^+$ T-cell responses against hepatitis B virus in the hydrodynamic injection mouse model[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(12): 997-1008. DOI: 10.1038/cmi.2017.43.

[14] 王昊亮,邓国宏. 慢性HBV感染者病毒特异性T淋巴细胞:耗竭还是沉默?[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(5): 980-982. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.005.
WANG H L, DENG G H. Functional status of hepatitis B virus -specific T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection: Exhausted or silenced?[J]. J Clin Hepatol,2020,36(5): 980-982. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.005.

[15] 王庆国,严福华, 徐鹏举, 等. 四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中SDF-1α/CXCR4的表达及其意义[J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5):384-387. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2009.05.015.
WANG Q G, YAN F H, XUE P J, *et al*. Expression of stromal cell-derived factor 1α (SDF-1α) and CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and their significance in CCl4-induced liver fibrosis in mice[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2009, 17(5): 384-387. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2009.05.015.

[16] KANEKO T, MURAKAMI T, KAWANA H, *et al*. Sphingosine-1-phosphate receptor agonists suppress concanavalin A-induced hepatic injury in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 345(1): 85-92. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.04.067.

[17] OZDEN M, KALKAN A, DEMIRDAG K, *et al*. Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with hepatitis B and meningitis[J]. J Infect, 2004, 49(3): 229-235. DOI: 10.1016/j.jinf.2003.12.001.

[18] FABIANI S. Hepatitis B virus infection and interferon-inducible protein-10[J]. Clin Ter, 2015, 166(3): e188-e196. DOI: 10.7417/ct.2015.1853.

[19] WU J, HAN M, LI J, *et al*. Immunopathogenesis of HBV infection[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1179: 71-107. DOI: 10.1007/978-981-13-9151-4_4.

(**收稿**:2024-01-03;**修回**:2024-01-17)

(编辑 刘秋池)