

引用本文:张世杰,宋晓杰,王利军,等.免疫球蛋白A肾病病人血清白细胞介素-17、白细胞介素-18表达变化与乙型肝炎病毒感染的相关性[J].安徽医药,2022,26(10):2086-2089.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.041.

◇临床医学◇



免疫球蛋白A肾病病人血清白细胞介素-17、白细胞介素-18表达变化与乙型肝炎病毒感染的相关性

张世杰^{1a},宋晓杰^{1b},王利军^{1c},裴旭东²

作者单位:¹平顶山市第二人民医院,^a肾病科,^b急诊科,^c重症监护室,河南 平顶山 467000;

²南阳市中心医院感染肝病科,河南 南阳 473009

摘要: 目的 探讨免疫球蛋白A(IgA)肾病病人血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-18(IL-18)表达变化与乙型肝炎病毒(HBV)感染的相关性。方法 选取2016年3月至2019年3月南阳市中心医院224例IgA肾病病人,其中乙型肝炎病毒感染67例作为感染组,未感染病人157例作为未感染组。另选取无肾脏疾病的单纯乙型肝炎病毒感染病人67例作为对照组。对比三组不同乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量病人、乙肝表面抗原(HBeAg)阴性及阳性病人血清IL-17、IL-18水平,分析血清IL-17、IL-18对IgA肾病病人HBV感染的诊断价值及与HBV-DNA载量、肝功能[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)]相关性。结果 三组血清IL-17、IL-18水平对比差异有统计学意义($P<0.05$),且未感染组IL-17(12.68 ± 2.13)ng/L、IL-18(360.37 ± 25.37)ng/L水平低于对照组[(14.78 ± 2.69)ng/L、(412.37 ± 30.25)ng/L]($P<0.05$);血清IL-17、IL-18联合诊断IgA肾病病人HBV感染的AUC高于血清IL-17、IL-18单独诊断,灵敏度为79.10%,特异度为94.90%;HBV-DNA高载量病人血清IL-17(19.21 ± 3.12)ng/L、IL-18(547.34 ± 40.12)ng/L水平高于低载量病人[(15.41 ± 2.94)ng/L、(431.57 ± 35.69)ng/L]($P<0.05$);血清IL-17、IL-18水平与IgA肾病伴HBV感染病人HBV-DNA载量呈正相关($P<0.05$);血清IL-17、IL-18水平与IgA肾病伴HBV感染病人血清AST、ALT水平呈正相关($P<0.05$)。结论 IgA肾病伴HBV感染病人血清IL-17、IL-18表达异常,且异常程度与HBV-DNA载量关系密切,以上血清指标动态变化可及时反映IgA肾病病人HBV感染情况及肝功能变化。

关键词: 肾小球肾炎,IGA; 白细胞介素-17; 白细胞介素-18; 乙型肝炎病毒

Correlation between serum IL-17 and IL-18 expressions and hepatitis B virus infection in patients with IgA nephropathy

ZHANG Shijie^{1a}, SONG Xiaojie^{1b}, WANG Lijun^{1c}, PEI Xudong²

Author Affiliations:^{1a}Department of Nephrology, ^{1b}Emergency Department, ^{1c}Intensive Care Unit, The Second People's Hospital, Pingdingshan, Henan 467000, China;²Department of Infectious Liver Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the changes in serum interleukin-17 (IL-17) and interleukin-18 (IL-18) expressions and hepatitis B virus (HBV) infection in patients with IgA nephropathy. **Methods** A total of 224 patients with IgA nephropathy, admitted to The Second People's Hospital of Pingdingshan City and Nanyang Central Hospital from March 2016 to March 2019, were enrolled in the study. Among them, 67 patients infected with hepatitis B virus were chosen as the infection group, and 157 patients uninfected were taken as the uninfected group. Another 67 patients with simple hepatitis B virus infection were selected as the control group. A comparison was made of the serum IL-17 and IL-18 levels among the three groups, including patients with different HBV-DNA loads and HBeAg negative and positive patients. The diagnostic value of serum IL-17 and IL-18 for HBV infection in patients with IgA nephropathy and its correlation with HBV-DNA load and liver function [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)]. **Results** The serum levels of IL-17 and IL-18 in the three groups were significantly different ($P<0.05$), and the levels of IL-17 and IL-18 in the uninfected group were lower than those in the control group[(12.68 ± 2.13)ng/L vs. (14.78 ± 2.69)ng/L, (360.37 ± 25.37)ng/L vs. (412.37 ± 30.25)ng/L]($P<0.05$). The combined AUC value of serum IL-17 and IL-18 for the diagnosis of HBV infection in patients with IgA nephropathy was higher than that of serum IL-17 and IL-18 alone. The sensitivity was 79.10%, and the specificity was 94.90%. Serum IL-17 and IL-18 levels in HBV-DNA high-load patients were higher than those in low-load patients [(19.21 ± 3.12)ng/L vs. (15.41 ± 2.94)ng/L, (547.34 ± 40.12)ng/L vs. (431.57 ± 35.69)ng/L]($P<0.05$). Serum IL-17 and IL-18 levels were positively correlated with HBV-DNA load in patients with IgA nephropathy and HBV infection ($P<0.05$). Serum IL-17 and IL-18 levels were positively correlated with serum AST and ALT levels in patients with IgA nephropathy and HBV infection ($P<0.05$). **Conclusion** IgA nephropathy patients with HBV infection have abnormal expressions of serum IL-17 and IL-18, and the degree of abnormality is

closely related to HBV-DNA load. The dynamic changes of the above serum indexes can timely reflect the HBV infection and liver function changes in patients with IgA nephropathy.

Key words: Glomerulonephritis, IGA; Interleukin-17; Interleukin-18; Hepatitis B virus

免疫球蛋白A(IgA)肾病是临床多发原发性肾小球疾病,在我国十分常见,目前其病因、病机尚未完全清楚,且临床特征、病理学呈多样性,预后也不尽相同,给临床诊治、预后评价带来较大困难^[1-2]。近年有研究报道,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是IgA肾病发病的重要危险因素之一^[3]。乙型肝炎在我国患病率较高,且涉及面广,因此,积极探究其与IgA肾病发病发展间关系对了解IgA肾病发病机制、完善治疗方案具有重要指导价值。临床已证实,多种细胞因子介导的免疫反应调节过程是IgA肾病、乙型肝炎发病发展的共同病理生理特征,可为临床评价二者间关联性提供方向^[4]。白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-18(IL-18)是参与调节免疫细胞或白细胞间互相作用的主要淋巴因子家族成员,广泛分布于人体肾脏、肝脏的多种器官、组织中,其外周血水平异常改变可应用于评估机体免疫状态及肾功能^[5]。本研究首次探究IgA肾病病人血清IL-17、IL-18表达变化与HBV感染的相关性,旨在为IgA肾病病人HBV感染诊疗提供依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月至2019年3月南阳市中心医院224例IgA肾病病人,其中HBV感染67例作为感染组,未感染病人157例作为未感染组。另选取无肾脏疾病的单纯乙型肝炎病毒感染病人67例作为对照组。经皮肾活检诊断确诊为IgA肾病;无黄疸、严重肝功能不全史;近期无过敏史或重金属接触史。排除标准:紫癜性肾炎、狼疮性肾炎等继发性IgA肾病;糖尿病、血液病、甲状腺疾病者。三组年龄、性别、体质质量指数、IgA病程、饮食偏好等基础资料均衡可比($P>0.05$);三组肝功能[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)]对比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

1.2 方法 以非抗凝真空管取晨空腹肘静脉血2 mL,离心(半径8 cm,转速3 500 r/min)15 min,取上

层血清,以上海酶联生物科技有限公司IL-17酶联免疫试剂盒、IL-18酶联免疫试剂盒测IL-17、IL-18水平;以雷度米特医疗设备(上海)有限公司AQT90型荧光定量仪用PCR技术测乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量。乙肝表面抗原(HBeAg)检测:经皮取肾活检组织,石蜡切片以非标记免疫酶法进行HBeAg染色,羊抗HBe购自丹麦DAKO公司,以正常羊血清代替一抗作为阴性对照。操作均由资深专科医师规范完成。

1.3 观察指标 (1)对比三组血清IL-17、IL-18水平。(2)分析血清IL-17、IL-18对IgA肾病病人HBV感染的诊断价值。(3)对比不同HBV-DNA载量病人血清IL-17、IL-18水平。(4)分析血清IL-17、IL-18水平与HBV-DNA载量相关性。(5)对比HBeAg阴、阳性病人血清IL-17、IL-18水平。(6)分析血清IL-17、IL-18水平与肝功能(AST、ALT)的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计分析软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用SNK- q 检验,计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。Pearson相关性系数分析相关性。接受者操作特征(ROC)曲线分析血清IL-17、IL-18对IgA肾病病人HBV感染的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清IL-17、IL-18水平 感染组血清IL-17、IL-18水平高于未感染组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且未感染组IL-17、IL-18水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 血清IL-17、IL-18对IgA肾病病人HBV感染的诊断价值 以感染组为阳性,未感染组为阴性,分别绘制各指标单一、联合诊断HBV感染的ROC曲线,显示各指标联合诊断HBV感染的AUC值为0.90

表1 免疫球蛋白A(IgA)肾病病人224例与单纯乙型肝炎病毒感染病人67例一般资料对比

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	IgA病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	饮食偏好/%			肝功能/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	
						肉食	素食	均衡饮食	AST	ALT
对照组	67	27/40	42.86±8.19	21.08±0.91	—	28.36	40.30	31.34	49.35±4.39	50.02±4.29
未感染组	157	70/87	41.96±8.43	21.13±0.97	21.58±2.57	29.94	38.85	31.21	85.85±9.68	74.95±9.23
感染组	67	28/39	43.51±8.71	20.96±1.03	21.65±2.96	28.36	38.81	32.84	115.84±13.59	107.98±13.44
$F(t)[\chi^2]$ 值		[0.40]	0.86	0.72	(0.18)		[0.13]		763.45	619.69
P 值		0.819	0.424	0.488	0.589		0.998		<0.001	<0.001

注: BMI为体质质量指数。

表2 免疫球蛋白A(IgA)肾病224例与单纯乙型肝炎病毒感染67例血清白细胞介素(IL)-17、IL-18水平对比/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-17	IL-18
对照组	67	14.78±2.69	412.37±30.25
未感染组	157	12.68±2.13	360.37±25.37
感染组	67	17.62±3.25	498.96±38.41
F值		89.19	1 370.86
P值		<0.001	<0.001

(95%CI: 0.86 ~ 0.94), 高于血清 IL-17、IL-18 单一预测的 AUC 值 0.80(95%CI: 0.75 ~ 0.85)、0.81(95%CI 为 0.76 ~ 0.86), 采取各指标联合诊断 HBV 感染的灵敏度为 79.10%, 特异度为 94.90%。见图 1。

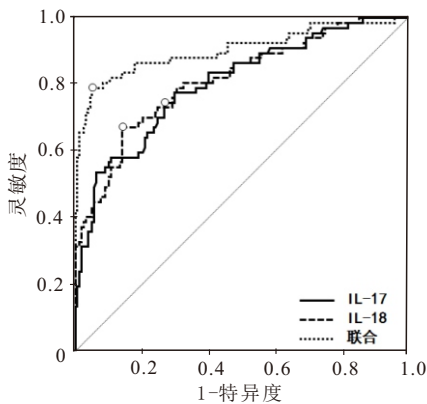


图1 免疫球蛋白A(IgA)肾病病人224例的乙型肝炎病毒感染ROC诊断价值

2.3 不同HBV-DNA载量病人血清IL-17、IL-18水平 67例伴HBV病毒感染病人中HBV-DNA高载量($>1 \times 10^5$ copies/mL) 39例, HBV-DNA低载量($\leq 1 \times 10^5$ copies/mL) 28例, 高载量病人血清IL-17、IL-18水平高于低载量病人, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 伴HBV病毒感染67例中不同HBV-DNA载量病人血清白细胞介素(IL)-17、IL-18水平对比/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

HBV-DNA表达	例数	IL-17	IL-18
低载量	28	15.41±2.94	431.57±35.69
高载量	39	19.21±3.12	547.34±40.12
t值		5.04	12.19
P值		<0.001	<0.001

2.4 血清指标与HBV-DNA载量相关性血清 IL-17、IL-18水平与IgA肾病伴有HBV感染病人HBV-DNA载量呈正相关关系($r=0.48, 0.51$, 均 $P < 0.001$)。

2.5 HBeAg阴性病人血清IL-17、IL-18水平 67例伴HBV病毒感染病人中HBeAg阳性32例, 阴性35例, HBeAg阳性与阴性病人血清IL-17、IL-18水平相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 HBeAg阴性病人血清白细胞介素(IL)-17、IL-18水平对比/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

HBeAg	例数	IL-17	IL-18
阳性	32	17.06±2.94	489.63±39.41
阴性	35	18.05±3.12	507.49±45.62
t值		1.58	1.71
P值		0.117	0.093

2.6 血清IL-17、IL-18水平与肝功能指标的相关性 血清IL-17、IL-18水平与IgA肾病伴有HBV感染病人肝功能指标AST($r=0.57, 0.59$)、ALT($r=0.59, 0.65$)呈正相关(均 $P < 0.001$)。

3 讨论

IgA肾病在我国约占原发性肾小球疾病的40%, 目前尚缺乏特异性诊治方案, 其病理机制复杂, 不同致病因素所诱发IgA肾病病机不同, 强化病因治疗是抑制病情进展, 改善预后的关键环节^[6-7]。近年流行病学数据显示, HBV感染高发地区, IgA肾病患者率也较高, 但二者间具体关联性尚存争议^[8]。

HBV具有广嗜性, 除肝脏外, 还可在其他多种器官组织内复制, 损害相应器官功能, 而肾脏作为与肝关系最密切器官, 其最易受累^[9]。近年随研究深入, IgA肾病发病是抗原抗体复合物沉积致体液免疫损害所诱发, 而HBV抗原抗体所形成循环免疫复合物沉积在肾小球内引起体液免疫损害是诱发乙肝相关肾病的主要因素^[10-11]。自1987年首次有报道在系膜区切片中发现HBV抗原相继有学者针对此观点对HBeAg携带率进行研究, 与普通群体对比, IgA肾病病人HBeAg携带率并无异常^[12-13]。本研究发现, IgA肾病伴HBV感染病人血清IL-17、IL-18水平高于单纯IgA肾病病人。IL-17、IL-18均是体液免疫状态下的促炎性细胞因子, 其过表达可介导多种感染性疾病、自身免疫性疾病等^[14]。有学者研究发现, IL-17在HBV感染过程中发挥重要作用, 且外周血表达水平, 随症状加重呈升高趋势^[15]。此外, 已有研究证实, IgA肾病与系膜异常关系密切, 而IL-17在系膜病变中挥发关键作用, 其能刺激、协助效应B细胞活化, 并生成HBeAg等大分子物质, 随外周血循环沉积于系膜区, 介导IgA肾病发病, 而IL-18表达异常增加所介导系膜细胞增殖、肾间质纤维化是引起肾损害的又一主要机制^[16-17]。因此, IgA肾病病人伴HBV感染时肾损害更显著。相关性分析发现, 血清IL-17、IL-18水平与IgA肾病伴HBV感染病人HBV-DNA载量呈正相关, 反映二者表达与HBV感染关系密切。分析HBV感染可刺激机体启动免疫防御机制, 介导IL-17、IL-18免疫炎性因子表达, 但随HBV持续性感染、复制、侵袭, 机体防御系

统过度激活,可引起各种细胞因子表达失衡,形成恶性循环^[18-19]。进一步ROC曲线分析,血清IL-17、IL-18联合诊断IgA肾病病人HBV感染的AUC值0.904最大,可为临床评价IgA肾病病人HBV感染提供参考依据。

此外,HBeAg阳性与阴性病人血清IL-17、IL-18水平相比差异无统计学意义,与上文相关报道IgA肾病病人HBeAg携带率无异常的结论近似。分析可能是肾组织内HBAg主要来自血循环、肾组织原位合成,HBeAg一般埋藏于HBcAg内部,而HBcAg属细胞内抗原,只有细胞受损HBcAg从细胞内释放、裂解时才能于组织中观察到HBeAg表达,加之活检取材存在局限性^[20]。因此,肾组织内HBeAg表达难以准确解释系膜区抗原或抗体免疫复合物沉积性。另外,高水平IL-17、IL-18不利于HBV清除,HBeAg在介导Th17、Th18细胞参与免疫应答的同时可促进IL-17、IL-18生成,继而下调维甲酸相关核孤儿受体 γ t活性以抑制Th17、Th18细胞生理功能,减弱对病毒免疫清除作用^[21]。经Pearson相关性系数分析,血清IL-17、IL-18水平与IgA肾病伴HBV感染病人血清AST、ALT水平呈正相关,说明血清IL-17、IL-18表达可反映IgA肾病伴HBV感染病人肝功能变化。

综上可知,IgA肾病伴HBV感染病人血清IL-17、IL-18表达异常,且异常程度与HBV-DNA载量关系密切,以上血清指标动态变化可及时反映IgA肾病病人HBV感染情况及肝功能变化。

参考文献

- [1] 郑爱萍,侯霜,罗明华,等.IgA肾病患者系膜区C3沉积强度与临床病理特征的相关性分析[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(12):1376-1379.
- [2] SUZUKI H, YASUTAKE J, MAKITA Y, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 700-705.
- [3] ZHOU TB, JIANG ZP. Is there an association of hepatitis B virus infection with minimal change disease of nephrotic syndrome? a clinical observational report [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(3): 459-461.
- [4] 杨仁国,徐开菊,周巧灵,等.乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭继发感染患者益生菌干预前后肠道菌群及免疫状态分析[J].第三军医大学学报,2019,41(8):794-798.
- [5] STOKMAN G, KERS J, YAPICI Ü, et al. Predominant tubular interleukin-18 expression in polyomavirus-associated nephropathy [J/OL]. *Transplantation*, 2016, 100(10): e88-e95. DOI: 10.1097/TP.0000000000001086.
- [6] 田琨,段丽萍,李芸,等.单中心成人原发性肾小球疾病病理类型及流行病学15年演变分析[J].临床肾脏病杂志,2019,19(6):401-406.
- [7] RHISPERE Ž, KUUDEBERG A, SEPPET ET, et al. Significance of clinical and morphological prognostic risk factors in IgA nephropathy: follow-up study of comparison patient groups with and without renoprotection [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 89.
- [8] TRIMARCHI H, BARRATT J, CATTRAN DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy classification working group [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1014-1021.
- [9] 夏敏,吴复泉,应光辉,等.IgA肾病与乙型肝炎病毒感染的相关分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(1):14-17.
- [10] LEE J, CHO JH, LEE JS, et al. Pretransplant hepatitis b viral infection increases risk of death after kidney transplantation: a multicenter cohort study in Korea [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(21): e3671. DOI: 10.1097/MD.0000000000003671.
- [11] 葛雅婷,苏美玲,宋佳治,等.Megsin基因3个多态性位点与亚洲人群IgA肾病易感性关联的Meta分析[J].重庆医学,2017,46(5):648-650,653.
- [12] 庄永泽,龙圣海,余英豪,等.乙型肝炎病毒相关性IgA肾病与原发IgA肾中肾间质肥大细胞浸润变化及意义研究[J].中国实用内科杂志,2016,36(11):983-986.
- [13] 马芬.HCMV、AdV和HBV抗原在IgA肾病患者肾组织中的表达及其临床意义的探讨[J].中国现代药物应用,2016,10(20):34-35.
- [14] GLATT S, BAETEN D, BAKER T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(4): 523-532.
- [15] 陈万义,张庆民.血清AFU,IL-17,CRP在乙型病毒性肝炎患者中的检测价值[J].检验医学与临床,2019,16(19):2797-2799,2802..
- [16] 张玉霞,朱海东.山茱萸总甙对IgA肾病大鼠血清白细胞介素-18、转化生长因子- β 1水平及肾组织病理变化的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(17):1327-1331.
- [17] 武祯.慢性乙型肝炎病毒感染对肾小球疾病治疗及预后的影响研究[D].北京:北京协和医学院,2016.
- [18] DAI ZJ, LIU XH, WANG M, et al. IL-18 polymorphisms contribute to hepatitis B virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma susceptibility in Chinese population: a case-control study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81350-81360.
- [19] 郁晶晶,卜妙然,孟令建,等.巨细胞病毒肝损伤患儿外周血IL-17、IL-35与Th17/Treg的检测及其临床意义[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(4):356-359,365.
- [20] 程勇前,蔡广研.2018年全球改善肾脏病预后委员会慢性肾脏病中丙型肝炎预防、诊断、评价和治疗指南更新概要及其解读[J].中华传染病杂志,2019,37(1):44-50.
- [21] YANG X, LI J, LIU J, et al. Relationship of Treg/Th17 balance with HBeAg change in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving telbivudine antiviral treatment: A longitudinal observational study [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(23): e7064. DOI: 10.1097/MD.0000000000007064.

(收稿日期:2020-08-14,修回日期:2020-11-06)