

# IL-10和IL-17在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化以及肝硬化合并腹腔感染中的研究进展

何文敏, 苏毅

何文敏, 苏毅, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563000

何文敏, 遵义医学院附属医院感染科研究生, 主要从事慢性乙型肝炎及肝硬化的诊治。

贵州省遵义市科技计划基金资助项目, No. 遵市科合社字 (2011)32

作者贡献分布: 本文综述由何文敏完成; 苏毅审核。

通讯作者: 苏毅, 教授, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市大连路 149号, 遵义医学院附属医院感染科。suyizmc@yahoo.com.cn  
电话: 0852-8608070

收稿日期: 2013-11-01 修回日期: 2013-12-03

接受日期: 2013-12-05 在线出版日期: 2014-01-28

## Progress in research of IL-10 and IL-17 in chronic hepatitis B, hepatitis B virus-related liver cirrhosis and cirrhosis with abdominal infection

Wen-Min He, Yi Su

Wen-Min He, Yi Su, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Plan Funded Projects of Zunyi, Guizhou Province, No. 2011-32

Correspondence to: Yi Su, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. suyizmc@yahoo.com.cn

Received: 2013-11-01 Revised: 2013-12-03

Accepted: 2013-12-05 Published online: 2014-01-28

### Abstract

Hepatitis B is a global contagious disease, posing a serious threat to human health. However, its pathogenic mechanisms and how it ultimately leads to the formation of cirrhosis are not fully understood. Elucidating the progression of hepatitis B and the mechanism responsible for liver cirrhosis formation can help develop novel antiviral treatment and anti-fibrosis therapy. In recent years, great progress has been made in understanding the pathogenesis of chronic hepatitis and liver cirrhosis and their treatment. Cytokines have become a research hotspot in this field. Emerging evidence suggests that a variety of cytokines in the liver

have a quite significant role in the progressive process of HBV. Cytokines mainly mediate cell-cell interactions in paracrine, feedback or other manners to participate in the pathogenesis of chronic hepatitis B, cirrhosis and cirrhosis with infection. In recent years, many studies suggest that serum interleukin-10 (IL-10) and IL-17 levels are correlated with the development and prognosis of chronic hepatitis B, liver cirrhosis and cirrhosis with infection. In this paper, we review the progress in research of IL-10 and IL-17 in chronic hepatitis B, liver cirrhosis and cirrhosis with infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Liver cirrhosis; Infection; Cytokines; Interleukin 10; Interleukin 17

He WM, Su Y. Progress in research of IL-10 and IL-17 in chronic hepatitis B, hepatitis B virus-related liver cirrhosis and cirrhosis with abdominal infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(3): 333-339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.333>

### 摘要

乙型肝炎是全球性的传染性疾病, 严重威胁着人类健康。但其致病机制及最终形成肝硬化的机制尚不完全清楚。阐明乙型肝炎病情进展及肝硬化形成的机制成为抗病毒及抗纤维化治疗的重要依据之一。近年来慢性乙型肝炎及肝硬化的发生机制及治疗取得了很大进展, 细胞因子成为研究的热点。新出现的证据表明肝内多种细胞因子在乙型肝炎的进行性发展过程中有很重要的作用, 细胞因子多通过旁分泌形式介导细胞-细胞相互作用或通过反馈作用自身等形式参与慢性乙型肝炎、肝硬化以及肝硬化合并感染的过程。近年来诸多研究认为血清白介素-10(interleukin 10, IL-10)和IL-17水平的高低与慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及肝硬化合并感染的发生发展及预后有关, 本文就IL-10和IL-17对于慢性乙型肝炎、乙型

### ■背景资料

慢性乙型肝炎是全球性的传染性疾病, 严重威胁着人类健康。但其致病机制及最终形成肝硬化的机制尚不完全清楚。肝内多种细胞因子如白介素-10(interleukin 10, IL-10)和IL-17分别代表抗炎因子与促炎因子在乙型肝炎的进行性发展过程中被认为有很重要作用。

### ■同行评议者

白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

## ■ 研发前沿

目前主要认为慢性乙型肝炎的发病机制主要与机体对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)免疫耐受有关,随着病情发展,肝脏的抗炎和促炎反应失衡,最终导致肝硬化甚至肝硬化合并腹腔感染。

肝炎肝硬化及肝硬化合并感染目前的研究情况进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 感染; 细胞因子; 白介素-10; 白介素-17

**核心提示:** 在慢性乙型肝炎的发生及发展中,白介素-10(interleukin-10, IL-10)抑制树突状细胞(dendritic cell, DC)的分化成熟导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染慢性化。IL-10抑制炎症因子的分泌减轻肝损伤,但是这不利于机体对病毒的清除。而IL-17介导感染HBV后的抗病毒反应,但是会造成严重的肝功能异常,病情加重。

何文敏, 苏毅. IL-10和IL-17在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化以及肝硬化合并腹腔感染中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(3): 333-339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i3.333>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性的公共卫生问题,也是我国最常见的传染性疾病之一,严重危害人民健康。根据2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果,我国1-59岁一般人群中HBsAg携带率为7.18%<sup>[1]</sup>,处于乙型肝炎的中发区。感染HBV时的年龄是导致临床转归各异的最主要因素。我国HBV感染多发生在胎儿期或婴幼儿时期,大多数为母婴传播,由于其免疫系统不成熟,80%发展成为慢性无症状携带者(chronic asymptomatic carriers, AsC);儿童感染HBV后多表现为亚临床和轻度慢性乙型肝炎;青少年及成人感染HBV则大部分能够自动痊愈并产生抗体,呈一过性急性肝炎经过。

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展过程中的重要阶段,一般认为,乙型肝炎肝硬化的形成主要与肝脏Kupffer细胞和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)有关。Kupffer细胞是定居于肝血窦的单核巨噬细胞,参与机体的固有免疫反应。激活的Kupffer细胞在清除HBV病毒和产生细胞因子导致肝损伤的同时,分泌促纤维生成因子参与肝硬化的始动环节。当肝脏受到炎症损伤时,位于肝细胞和肝血窦内皮细胞间隙的肝星状细胞被激活<sup>[2]</sup>,从而合成大量细胞外基质<sup>[3]</sup>,促进肝硬化的发生发展。无论是Kupffer细胞还是肝星状细胞,他们通过不同的激活途径最后合成同一种物质,即转化生长因子 $\beta$ 1(transforming

growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)。TGF- $\beta$ 1在肝硬化的发生机制中至关重要<sup>[4,5]</sup>。TGF- $\beta$ 1既能进一步激活HSC及单核细胞、血小板的旁分泌使TGF- $\beta$ 1持续增高,形成TGF- $\beta$ 1和HSC的正反馈,又能抑制肝细胞炎症反应,刺激大量细胞外基质合成并抑制其降解,成为介导肝硬化的启动因子。肝脏发生炎症应答的同时,体内多种细胞因子如白介素家族也分泌活跃,大量产生的抗炎促炎因子,在与TGF- $\beta$ 1的共同作用下,促进了肝硬化的进行性发展。肝硬化合并感染以自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)最多见,是肝硬化失代偿期患者最常见的并发症之一。其原因可能与肝硬化时门静脉压力增高、肠道细菌移位及入侵、机体免疫功能减弱等有关,以致引起菌血症及腹腔感染。但其具体发生机制尚不完全清楚。最近,两种新的细胞因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)和IL-17被广泛关注,IL-10作为一种抗炎因子,在减轻炎症应答的同时可能引起感染慢性化,与之相反,IL-17是Th17细胞产生的炎性因子,与体内各种炎症的发生发展密切相关。现就这两种细胞因子与慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及肝硬化合并腹腔感染的研究现状作一综述。

## 1 IL-10的来源及生物学作用

IL-10属于调节性T细胞亚群分泌的细胞因子<sup>[5]</sup>,主要由Th2细胞分泌。肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞、NK细胞等固有免疫细胞以及CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞等适应性免疫细胞均可分泌IL-10<sup>[6]</sup>。肝内IL-10主要来自巨噬细胞、T细胞和Kupffer细胞。

IL-10最初被定义为细胞因子合成抑制因子(cytokine synthesis inhibiting factor, CSIF)<sup>[7]</sup>,他通过与细胞膜上的特异性受体结合从而发挥生物学活性。IL-10能够促进B细胞增殖分化和IgE类抗体生成,介导体液免疫反应。IL-10能够激活肥大细胞和嗜酸性粒细胞,并促进他们增殖分化,参与速发型超敏反应。IL-10除了能够介导机体免疫反应外,其主要的生物学活性是免疫抑制作用。作为一种重要的抗炎因子,IL-10对T细胞、单核细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞都有着免疫抑制作用。具体表现在以下几个方面:(1)抑制抗原特异性T细胞的激活从而抑制白细胞募集反应;(2)抑制Th1细胞分泌细胞因子及相关功能;(3)抑制单核细胞NO、细胞毒性T细胞(cytotoxic T cells, CTL)分化因子及其他共刺激

分子的产生; (4)抑制多种炎症细胞因子, 主要有干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-2和粒细胞-单核细胞集落刺激因子(granulocyte-monocyte colony stimulating factor, GM-CSF)的产生. 通过以上途径, IL-10抑制机体细胞免疫反应. 此外, IL-10还可以抑制NK细胞的活性<sup>[8]</sup>, 调节固有免疫反应, 从而对急性慢性炎症都有一定程度的控制作用. 近年来, 很多研究发现, IL-10在自身免疫性疾病、败血症<sup>[9]</sup>、器官移植、心血管疾病、肿瘤等疾病中表达增高, 表明IL-10在这些疾病中也起着重要的作用.

## 2 IL-10的免疫耐受机制

IL-10属于Th2细胞因子, 在炎症过程中起着负性免疫调控作用<sup>[10,11]</sup>. 而促使乙型肝炎感染慢性化的主要原因, 则是IL-10拥有使机体耐受某些病原体的能力. IL-10诱导机体免疫耐受, 主要是通过抑制树突状细胞(dendritic cell, DC)的功能来实现的<sup>[12,13]</sup>. DC细胞膜表面存在大量的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II类分子、共刺激分子和黏附分子, 摄取抗原并将抗原肽-MHC II类分子复合物呈递给初始T细胞, 激活初始T细胞并促进其增殖. DC是目前发现的抗原提呈功能最强的一类抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC). 同时, DC还是特异性免疫应答的主要诱导细胞和始动者, 是决定免疫细胞是活化还是耐受状态的关键因素<sup>[14]</sup>. DC通过参与胸腺细胞的阴性选择介导T细胞的中枢耐受. 未成熟DC主要诱导机体的外周耐受. 有研究证明, IL-10可以抑制DC的成熟<sup>[15]</sup>, IL-10能作用于DC成熟过程的早期阶段, 抑制多种刺激分子或炎症信号(如TNF、IL-1)的表达, 影响DC的成熟分化, 这种抑制作用的大小与IL-10的剂量成正比<sup>[16]</sup>. 经IL-10处理后的DC进入外周淋巴组织后, 不能产生足够的信号刺激T细胞活化, 这些DC虽然携带自身抗原, 由于不表达共刺激分子, 反而促使T细胞无反应, 引起自身耐受. 另外, 未成熟DC诱导的无能状态的T细胞表面的细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)分子表达增加, 在体外通过细胞接触的方式抑制其他抗原特异性T细胞的增殖<sup>[16]</sup>. 不仅如此, 未成熟DC和抑制性DC亚群还可以通过诱导调节性T细胞来清除参与免疫应答的T细胞, 或者直接分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等因子下调参与免疫应答的T

细胞, 达到形成和维持外周耐受的目的.

有研究表明, 刺激DC高度表达免疫抑制性受体, 降低免疫活化受体, 从而使DC表面正负性刺激信号的平衡改变也可能是IL-10诱导免疫耐受的分子机制之一<sup>[14]</sup>. 此外, IL-10可以通过抑制活化的T细胞后分泌IL-12、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ , 从而抑制迟发型变态反应<sup>[17]</sup>, 诱导外周免疫耐受. 还有研究表明, IL-10可以协同NKT细胞诱导免疫耐受<sup>[18-21]</sup>, 其具体机制尚不清楚.

## 3 IL-17的分泌及免疫学作用

IL-17是一种重要的促炎症细胞因子<sup>[22,23]</sup>, 由效应性T细胞亚群即激活的CD4<sup>+</sup>记忆T细胞产生, 主要由Th17细胞分泌, 也可以由CD8<sup>+</sup>T细胞、 $\gamma\delta$ T的细胞、自然杀伤T细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞等产生<sup>[24]</sup>. IL-17的免疫学作用主要是通过与其受体结合来实现的, IL-17受体广泛分布于机体各种细胞表面. 当机体受到外界抗原刺激时, TGF- $\beta$ 和IL-6诱导未致敏的Th0细胞向Th17细胞分化<sup>[25,26]</sup>, 在此基础上, IL-23促进Th17细胞分泌IL-17, IL-17与受体结合后, 可刺激成纤维细胞表达人成纤维母细胞黏附分子ICAM-1, 促进细胞间黏附, 进行信号传递; IL-17能够强烈激活基质细胞产生IL-6、IL-8等炎症细胞因子, 诱导表皮细胞和内皮细胞等细胞分泌中性粒细胞趋化因子<sup>[27]</sup>, 促进中性粒细胞的趋化和激活; 同时, IL-17可诱导B细胞活化, 并促进T细胞增殖, 从而介导机体的特异性免疫反应; IL-17可以刺激成纤维细胞分泌GM-CSF, 促使骨髓的髓系前体产生巨噬细胞、粒细胞和DC, 进一步促进机体免疫应答的发生发展.

在上述过程中, IL-17最大的特点是能够被炎症因子诱导产生, 而后促进更多炎症因子的分泌增强, 这些因子作为激动剂再一次作用于IL-17, 更加扩大其活性, 构成了IL-17活化的正反馈调节. IL-23作为同样重要的促炎因子, 是诱导IL-17分泌的关键细胞因素<sup>[28]</sup>, 在缺乏IL-23的小鼠体内, Th17细胞几乎不能被发现. 这是因为Th17细胞的产生虽然不是由IL-23决定, 但是没有IL-23, Th17细胞几乎不能存活及进一步被刺激增加<sup>[29]</sup>. 另外, IL-17能够刺激髓系树突状细胞的分化成熟, 还可诱导TNF- $\alpha$ 、膜辅蛋白(membrane cofactor protein, MCP)-1, 诱导型NO合酶(inducible NO synthase, iNOS), 白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)和前列腺素E2等的释放, 这些因子在炎症反应、免疫应答和

### ■ 相关报道

近年来大量研究报道关于IL-10和IL-17在HBV感染后分别在不同病程与健康对照组的血清水平变化, 均无一例外的表明分别作为抗炎因子和促炎因子的它们与慢性乙型肝炎的发病机制密切相关.



### ■创新盘点

本文通过对IL-10、IL-17这两种细胞因子与慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化和肝硬化合并腹腔感染这3个重要病程相关的发病机制做一个全面系统并具有连续性的综述,便于对比参照。

造血分化中具有重要的作用<sup>[30]</sup>。研究发现, IL-17与炎性反应性肠病、银屑病、慢性阻塞性肺病<sup>[31]</sup>、炎症性皮肤病、自身免疫病、哮喘等多种疾病关系密切。

### 4 IL-17的肝损伤机制

HBV感染后的肝损伤是指由机体抗病毒反应所导致的, 以大量炎性细胞浸润、肝实质细胞变性坏死为特征的肝细胞免疫性损伤。作为一种强致炎因子, IL-17与HBV感染后的肝脏炎性损伤有着密切关系, 大部分的乙型肝炎患者肝内IL-17水平与血清谷丙转氨酶和病毒载量呈正相关<sup>[32]</sup>。正常情况下, 肝脏的抗炎和促炎反应处于平衡状态。HBV感染人体后, 引发机体产生强烈的免疫应答。IL-17主要通过以下途径导致肝损伤: IL-17激活多种促炎因子的表达, 促进中性粒细胞募集反应, 肝脏局部炎症细胞浸润导致肝炎性损伤; IL-17诱导基质金属蛋白酶的产生, 促使组织细胞通透性增加, 导致肝细胞炎性损伤甚至裂解死亡; IL-17激活NKT细胞通过细胞毒作用直接杀伤被HBV感染的肝实质细胞, 造成肝损伤<sup>[33]</sup>; IL-17在肝脏抗病毒反应早期升高, 在炎症过程中诱导细胞因子链下游B淋巴细胞刺激因子等细胞因子的大量产生, 是肝损伤的直接原因<sup>[34]</sup>。

### 5 IL-10和IL-17在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及肝硬化合并感染中的作用

IL-10是一种强有力的免疫和炎症抑制因子, 同时也是导致慢性乙型肝炎的重要因素。王少扬等、Arnaud等及Wasmuth等<sup>[35-37]</sup>认为IL-10的产生可能影响HBV感染者的临床转归, 高水平IL-10不利于HBV的清除, 可能与HBV感染慢性化有关。张磊等<sup>[38]</sup>通过对慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者外周血CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg细胞的检测, 发现其水平平均高于健康对照组, 而慢性乙型肝炎组与肝硬化组无明显统计学差异, 而CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg细胞能产生IL-10, 从而可以推测IL-10与HBV慢性感染有着密切关系。这与许文龙等<sup>[39]</sup>的研究结果一致。Li等<sup>[40]</sup>研究发现在慢性乙型肝炎患者中, HBcAg在介导Th17细胞参与免疫应答的同时刺激IL-10的分泌, 他们还发现IL-10通过下调维甲酸相关核孤儿受体 $\gamma$ t(retinoid-related orphan nuclear receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t)抑制HBsAg特异性Th17细胞的发展, 并且, IL-10作用于未成熟的DC从而诱导T细胞无

能, 减弱了细胞免疫对病毒的清除作用, 这可能是HBV感染慢性化的主要途径。然而, 从另一方面来说, Erhardt等<sup>[41]</sup>认为IL-10作为诱导慢性肝炎免疫耐受的核心因子, 对免疫炎症性肝损伤拥有潜在的治疗价值。

相反的, IL-17作为一种促炎因子, 与慢性乙型肝炎的炎症反应都关系密切。季伟等<sup>[42]</sup>研究发现IL-17在慢性乙型肝炎及肝硬化患者的表达是增高的, 并且其血清水平与乙型肝炎的严重程度密切相关, 提示IL-17参与了慢性乙型肝炎患者肝脏炎症的发生。同样的, 任劲松等<sup>[43]</sup>通过检测慢性乙型肝炎患者外周血IL-17水平, 认为IL-17与慢性乙型肝炎的发病有关, 并且, IL-17的血清浓度与肝损伤程度呈正相关。赵丽等<sup>[44]</sup>也认为Th17细胞与慢性乙型肝炎的发病机制密切相关。宋春辉等<sup>[45]</sup>认为Th17细胞反应下降导致IL-17分泌减少, 在一定程度上可能下调肝脏炎症反应, 但机体的抗病毒反应也可能同时减弱; 当体液免疫应答低下, IL-10等抗炎因子生成减少, 不能产生足够的抗体中和病毒, 从而可能无法抑制肝脏受到炎性损伤。如何找到一个平衡点, 使得肝组织有足够浓度的促炎因子介导抗病毒反应的同时, 对肝脏不造成炎性损伤, 仍需要大量的临床研究进行探讨。

当慢性肝病发展到肝硬化阶段, IL-10与其他炎性因子在促进肝纤维化和肝细胞的炎性损伤也起到重要作用。李晨等<sup>[46]</sup>发现在肝硬化患者尤其是失代偿期肝硬化患者外周血IL-10水平明显高于健康对照组, 并且肝硬化病情越严重, 这种增高越明显。提示IL-10参与了肝纤维化的发生发展。孙彤等<sup>[47]</sup>研究表明内源性IL-10可以减少炎性细胞与肝窦内皮细胞的黏附及限制局部炎症因子的活性, 从而降低HBV感染对肝脏引起的损害, 对肝脏有一定的保护作用。田小平等<sup>[48]</sup>认为IL-6、IL-18、IL-10可以作为辅助诊断肝硬化的指标, 抑制IL-6和IL-18的活性并加强IL-10的作用, 可能能够有效防止慢性乙型肝炎肝硬化。卢林等<sup>[49]</sup>实验验证IL-10水平的进行性升高可能诱导单核细胞免疫缺陷, 从而促使患者预后不良。

杜文军等<sup>[50]</sup>发现IL-17血清水平在肝硬化组较慢性乙型肝炎组显著升高, 差异有统计学意义, 认为IL-17在肝纤维化的发生发展中具有重要作用。Sparna等和Qin等<sup>[51,52]</sup>发现在肝硬化患者外周血IL-17水平与透明质酸、层黏连蛋白、III型胶原等肝纤维化指标呈正相关, 提示IL-17

可能参与了肝纤维化的发病机制. 陈晓黎等和Chen等<sup>[53,54]</sup>认为IL-17参与了肝硬化的发生, 且其水平越高, 肝硬化及肝损伤越严重. 陈捷等<sup>[55]</sup>通过检测慢性乙型肝炎患者外周血IL-17、IL-10的水平, 分析其与相应肝功能指标及HBV DNA的关系, 认为IL-17可用来预测肝硬化的进展程度. Du等<sup>[56]</sup>也认为IL-17水平随着肝硬化的严重程度呈上升趋势, 推测IL-17可能促进肝星状细胞和成纤维细胞增殖, 从而决定肝脏的纤维化程度, 但其具体机制还需进一步调查.

SBP是肝硬化失代偿期最常见的感染, Rodriguez-Ramos等<sup>[57]</sup>发现肝硬化合并SBP时腹水IL-10和IL-18水平高于血清, 这可能与SBP发生时腹水中含有大量中性粒细胞促使的炎症反应及抗炎反应有关, 同时提示IL-10参与了SBP的发生机制. 杜兰霞等<sup>[58]</sup>通过对肝硬化腹水合并SBP组与不合并SBP组比较后发现, SBP组腹水IL-10水平低于不合并SBP组, 而炎症因子IL-18则高于不合并SBP组, 表明了SBP中抗炎因子处于弱势, 这可能是导致SBP发生的重要原因. 从上可以得出, SBP并发症的发生是一种机体免疫反应与抑制炎症反应不平衡的表现, IL-10在这一炎症与抗炎过程中起着核心作用. 相对而言, IL-17与SBP之间的关系国内外文献鲜有报道, 大部分研究<sup>[59-61]</sup>指出IL-6是SBP发病机制中占主导地位的炎症因子. 由于IL-6可在IL-17的作用下被激活, 并可刺激IL-17的产生, 我们可以设想IL-17在SBP中也可能起到一定的作用, 但其具体意义还需通过研究进一步证实.

## 6 结论

IL-10和IL-17在慢性乙型肝炎的进行性发展中起着重要作用. IL-10通过抑制DC的分化成熟, 促使免疫反应信号传导通路中断, 从而介导机体的免疫耐受, 导致HBV感染慢性化. 同时, IL-10通过直接抑制多种免疫细胞的活性, 减少炎症因子的分泌, 从而降低肝脏的炎症反应, 减轻肝损伤, 这种抗炎作用贯穿于乙型肝炎后肝硬化及肝硬化合并腹腔感染的整个过程中, 但是这不利于机体对病毒的清除. 而IL-17介导机体感染HBV后的抗病毒反应, 无论是慢性乙型肝炎、乙型肝炎后肝硬化, 还是肝硬化合并腹腔感染过程中, 都通过对一系列炎症因子的激活, 对HBV有强大的杀灭作用, 但是会造成严重的肝细胞坏死, 肝功能下降, 病情加重. 目前, 慢性乙型肝炎的致病机制仍未完全阐明, 临床早

期诊断慢性乙型肝炎并及时抗病毒对阻止肝纤维化的发生及发展具有重要意义. 急慢性肝炎的发病与机体炎性反应和抗炎反应的失衡有关. 越来越多证据表明, 对于IL-10和IL-17的作用机制的研究可能有助于慢性乙型肝炎相关病程的治疗新方案的提出. 然而在IL-10和IL-17被作为新的干预靶点治疗慢性乙型肝炎及肝硬化之前, 还有很多IL-10和IL-17在肝脏中牵涉的其他作用有待进一步的研究, 从而为慢性乙型肝炎的防治和优化治疗提供更加全面的理论依据.

## 7 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中国临床医生 2012; 40: 66-78
- 2 Mannaerts I, Nuytten NR, Rogiers V, Vanderkerken K, van Grunsven LA, Geerts A. Chronic administration of valproic acid inhibits activation of mouse hepatic stellate cells in vitro and in vivo. *Hepatology* 2010; 51: 603-614 [PMID: 19957378 DOI: 10.1002/hep.23334]
- 3 Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 759-68, viii [PMID: 18984465 DOI: 10.1016/j.cld.2008.07.008]
- 4 Li H, Zheng HW, Chen H, Xing ZZ, You H, Cong M, Jia JD. Hepatitis B virus particles preferably induce Kupffer cells to produce TGF- $\beta$ 1 over pro-inflammatory cytokines. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 328-333 [PMID: 22177317 DOI: 10.1016/j.dld.2011.11.005]
- 5 Alatrakchi N, Kozziel M. Regulatory T cells and viral liver disease. *J Viral Hepat* 2009; 16: 223-229 [PMID: 19222744 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01081.x]
- 6 郭锦锦, 孙万邦. IL-10受体及其信号转导研究进展. 临床医学工程 2010; 19: 135-137
- 7 Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 331-344 [PMID: 21115385 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002]
- 8 Naundorf S, Schröder M, Höflich C, Suman N, Volk HD, Grütz G. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells. *Eur J Immunol* 2009; 39: 1066-1077 [PMID: 19266486 DOI: 10.1002/eji.200838773]
- 9 Kasten KR, Muenzer JT, Caldwell CC. Neutrophils are significant producers of IL-10 during sepsis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 28-31 [PMID: 20097159 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.066]
- 10 黄英, 文剑, 王清波, 顾小军. 肝细胞肝癌患者血清IL-18、IL-10变化的分析. 江苏医药 2012; 38: 1516-1518
- 11 Zeng L, O'Connor C, Zhang J, Kaplan AM, Cohen DA. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines. *Cytokine* 2010; 49: 294-302 [PMID: 20034810 DOI: 10.1016/j.cyt.2009.11.015]
- 12 Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54-S62 [PMID: 16447271 DOI: 10.1002/hep.21060]
- 13 Jarnicki AG, Lysaght J, Todryk S, Mills KH. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF- $\beta$ -producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the

## ■应用要点

通过本文可较全面的了解IL-10和IL-17在慢性乙型肝炎的发生及发展中的作用机制, 有助于慢性乙型肝炎相关病程的治疗新方案提出.

# 同行评价

本文引用了近年来本领域的较新的一些文献,书写规范,体现了本领域内近年来的最新进展,对本领域的科研工作,尤其是结合临床的科研工作有很好的提示意义,值得临床医生学习。

- induction of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. *J Immunol* 2006; 177: 896-904 [PMID: 16818744]
- 14 刘峥嵘, 张敏, 黎伟明, 周浩, 邹萍. IL-10诱导小鼠树突状细胞耐受的分子机制. *中国病理生理杂志* 2008; 24: 374-378
- 15 Sato K, Yamashita N, Baba M, Matsuyama T. Modified myeloid dendritic cells act as regulatory dendritic cells to induce anergic and regulatory T cells. *Blood* 2003; 101: 3581-3589 [PMID: 12511411 DOI: 10.1182/blood-2002-09-2712]
- 16 高苏俊, 季晓辉. 树突状细胞研究新突破—诱导免疫耐受. *医学综述* 2006; 12: 905-907
- 17 方航荣, 邱明链, 刘景辛, 陈丽红, 黄爱民. IL-10基因修饰的树突状细胞诱导大鼠肝移植免疫耐受的实验研究. *实用医学杂志* 2012; 28: 2705-2708
- 18 王远涛, 王伟刚, 王钢, 周洪澜, 高宝山, 安伟. NKT细胞通过IL-10参与诱导小鼠心脏移植免疫耐受. *中国实验诊断学* 2011; 16: 1373-1375
- 19 Oh K, Kim S, Park SH, Gu H, Roopenian D, Chung DH, Kim YS, Lee DS. Direct regulatory role of NKT cells in allogeneic graft survival is dependent on the quantitative strength of antigenicity. *J Immunol* 2005; 174: 2030-2036 [PMID: 15699132]
- 20 Jiang X, Kojo S, Harada M, Ohkohchi N, Taniguchi M, Seino KI. Mechanism of NKT cell-mediated transplant tolerance. *Am J Transplant* 2007; 7: 1482-1490 [PMID: 17511678 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01827.x]
- 21 Haeryfar SM, Lan Z, Leon-Ponte M, Duffy KR, Ge W, Liu W, Mele T, Garcia B, Wang H. Prolongation of cardiac allograft survival by rapamycin and the invariant natural killer T cell glycolipid agonist OCH. *Transplantation* 2008; 86: 460-468 [PMID: 18698251 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181806b72]
- 22 Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Sudo K, Iwakura Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 566-573 [PMID: 16785554]
- 23 Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888-898 [PMID: 19710487 DOI: 10.1056/NEJM-ra0707449]
- 24 林芳, 王慧芬. Th17细胞相关细胞因子的研究进展. *医学综述* 2009; 15: 1000-1003
- 25 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234 [PMID: 16648837 DOI: 10.1038/nature04754]
- 26 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24: 179-189 [PMID: 16473830 DOI: 10.1016/j.immuni.2006.01.001]
- 27 汪美华, 章幼奕, 吴月平, 邹美银, 陈琳, 朱勇根, 沈娟, 李雪梅, 黄松平. 乙型肝炎肝硬化患者血清中Th17相关细胞因子表达的临床意义. *中华病毒学杂志* 2012; 2: 211-215
- 28 Xia L, Tian D, Huang W, Zhu H, Wang J, Zhang Y, Hu H, Nie Y, Fan D, Wu K. Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF-kB pathway. *J Immunol* 2012; 188: 753-764 [PMID: 22174449 DOI: 10.4049/jimmunol.1101652]
- 29 Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 349-356 [PMID: 16616472 DOI: 10.1016/j.coi.2006.03.017]
- 30 孙创斌, 胡晋红, 朱全刚, 刘继勇, 刘艳霞. 药物作用新靶点: 白细胞介素17及其受体. *国际药学研究杂志* 2008; 35: 169-172
- 31 陈颖, 陈曲波. Th17细胞在炎症疾病中的作用. *国际检验医学杂志* 2009; 30: 1176-1180
- 32 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]
- 33 屠毅, 张立煌. NKT细胞在病毒性肝炎中的作用. *国外医学·流行病学传染病学分册* 2005; 32: 211-214
- 34 彭辉, 陈维贤, 陈敏. IL-17与B淋巴细胞刺激因子在原发性胆汁性肝硬化患者中的表达及临床意义. *临床检验杂志* 2011; 29: 254-256
- 35 王少扬, 孙顺来, 郑青, 马卫闻, 刘海周. IL-10启动子多态性对慢性HBV感染者病情发展的关联性. *现代免疫学* 2010; 30: 342-345
- 36 Arnaud V, Li J, Wang Y, Fu X, Mengzhi S, Luo X, Hou X, Dessein H, Jie Z, Xin-Ling Y, He H, McManus DP, Li Y, Dessein A. Regulatory role of interleukin-10 and interferon-gamma in severe hepatic central and peripheral fibrosis in humans infected with *Schistosoma japonicum*. *J Infect Dis* 2008; 198: 418-426 [PMID: 18582197 DOI: 10.1086/588826]
- 37 Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, Bach J, Geier A, Purucker EA, Gressner AM, Matern S, Lammert F. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195-201 [PMID: 15664244 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.019]
- 38 张磊, 谷甸娜, 陈永平, 郑明华. 慢性乙型肝炎患者、乙型肝炎肝硬化患者外周血CD4 CD25调节性T细胞的水平及意义. *医学研究杂志* 2011; 40: 50-55
- 39 许文龙, 张国祥, 王红旗. 慢性乙型肝炎患者外周血IL-1β、mIL-2R、IL-10的检测及意义. *中华医院感染学杂志* 2009; 19: 742-744
- 40 Li J, Wu W, Peng G, Chen F, Bai M, Zheng M, Chen Z. HBcAg induces interleukin-10 production, inhibiting HBcAg-specific Th17 responses in chronic hepatitis B patients. *Immunol Cell Biol* 2010; 88: 834-841 [PMID: 20498672 DOI: 10.1038/icb.2010.63]
- 41 Erhardt A, Biburger M, Papadopoulos T, Tiegs G. IL-10, regulatory T cells, and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2007; 45: 475-485 [PMID: 17256743 DOI: 10.1002/hep.21498]
- 42 季伟, 王惠芬, 冯传前, 鞠连才, 赵敏, 貌盼勇. 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. *中华传染病杂志* 1999; 7: 211-213
- 43 任劲松, 潘修成, 李丽, 冯霞, 薄娟娟, 辛杰晶, 陈朋. 慢性乙型肝炎患者外周血Th17细胞和IL-17检测及其临床意义. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 4264-4267
- 44 赵丽, 王绮夏, 邱德凯, 沈镭, 彭延申, 陈晓宇, 马雄. Th17细胞相关因子在慢性乙型肝炎肝组织中的表达. *胃肠病学* 2010; 15: 326-329
- 45 宋春辉, 张纪元, 石峰, 王玉, 陈黎明, 王福生. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者免疫功能变化的研究. *国际流行病学传染病学杂志* 2011; 38: 82-86



- 46 李晨, 邢少军, 段学章, 胡瑾华, 柳芳芳, 王慧芬, 万谟彬. 乙型肝炎肝硬化患者外周血调节性T细胞频率及血清IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-10水平的变化. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 244-246
- 47 孙彤, 陈凯红, 裴豪, 胡敏涛. 康艾注射液对代偿期肝硬化患者多种细胞因子的影响. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 210-214
- 48 田小平, 朱崇尧. 慢性乙型肝炎患者血清IL-6、IL-10、IL-18水平与HA、PCII浓度相关性的研究. 淮海医药 2004; 22: 87-89
- 49 卢林, 曾令伟, 秦波, 兰淑青. 重型肝炎患者外周血3项水平变化及临床意义. 检验医学与临床 2012; 9: 2667-2670
- 50 杜文军, 陈士俊, 邢直直, 秦来英. IL-17在慢性乙型肝炎患者血清中的表达及其与肝炎肝硬化的相关性研究. 中国肝脏病杂志 2008; 1: 28-30
- 51 Sparna T, Rétey J, Schmich K, Albrecht U, Naumann K, Gretz N, Fischer HP, Bode JG, Merfort I. Genome-wide comparison between IL-17 and combined TNF- $\alpha$ /IL-17 induced genes in primary murine hepatocytes. *BMC Genomics* 2010; 11: 226 [PMID: 20374638 DOI: 10.1186/1471-2164-11-226]
- 52 Qin LY, DU WJ, Liu KH, Wang C, Chen SJ. [Research on the relationship of intrahepatic expression of IL-17 and liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2009; 17: 221-222 [PMID: 19335988]
- 53 陈晓黎, 吴玮, 侯青顺, 刘富会. T细胞亚群及IL-17与慢性HBV感染结局的关系. 中国医疗前沿 2012; 7: 1-2
- 54 Chen H, Zhang D, Wang S, Wang X, Yang C. Significance of correlation between interferon- $\gamma$  and soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-17 in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 608-613 [PMID: 23796976 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.010]
- 55 陈捷, 王兰兰, 付阳, 罗俐梅, 廖云, 李思阔, 蔡蓓, 李壹. IL-17、IL-23、TGF- $\beta$ 和IL-10在乙型肝炎病毒感染中的表达分析. 免疫学杂志 2012; 28: 231-236
- 56 Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, Chen SJ. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn Pathol* 2013; 8: 40 [PMID: 23448394 DOI: 10.1186/1746-1596-8-40]
- 57 Rodríguez-Ramos C, Galan F, Díaz F, Elvira J, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1668-1676 [PMID: 11508666 DOI: 10.1023/A:1010645302750]
- 58 杜兰霞, 褚燕君, 贾百灵, 陈香宇. IL-10、IL-18和内毒素在肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 850-854
- 59 张崴, 张世兰, 王海滨. 肝硬化腹水患者血浆降钙素原与TNF- $\alpha$ 和IL-6临床价值比较. 中华传染病杂志 2003; 21: 47-49
- 60 张莉, 浦俭斌, 王晓春, 唐晶, 杨根妹. 肝炎肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者TNF- $\alpha$ 和IL-6检测的临床意义. 山东医药 2011; 51: 93-95
- 61 观晓辉. 内毒素、一氧化氮、白细胞介素-6在肝硬化并原发性腹膜炎中的临床意义. 国际医药卫生导报 2005; 11: 14-15

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**  
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,  
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China  
Fax: +852-3177-9906  
Telephone: +852-6555-7188  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

