

CXCL17 在慢性乙型肝炎患者中的变化及其与病毒载量和肝纤维化的关系

陈晓宇 薛国辉 许海波

【摘要】目的 探讨 CXC 趋化因子家族配基 17(CXCL17)在慢性乙型肝炎(CHB)患者中的表达及其与病毒载量和肝纤维化的关系。**方法** 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月九江市第一人民医院肝病科收治的 50 例 CHB 患者纳入试验组,选取同期 50 例健康体检者纳入对照组。比较两组血清 CXCL17 水平,采用 Pearson 相关性分析 CHB 患者血清 CXCL17 水平与谷草转氨酶(ALT)、谷丙转氨酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(CIV)、乙型肝炎病毒(HBV)DNA 的关系。采用直接抽样法随机选取 20 例 CHB 患者,经恩替卡韦治疗 6 个月后,HBV DNA <500 拷贝/毫升时,检测血清其 CXCL17 表达情况。**结果** 试验组血清 CXCL17、AST、ALT、GGT、HA、PCⅢ、LN、CIV 水平均高于对照组,CHB 患者血小板(PLT)水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Pearson 相关性分析显示,试验组血清 CXCL17 水平与 PLT 呈负相关($r = 0.501, P < 0.05$),与 AST、ALT、GGT、HA、PCⅢ、LN、CIV、HBV DNA 均呈正相关($r = 0.653, 0.486, 0.306, 0.610, 0.512, 0.402, 0.412, 0.447, P < 0.05$);治疗后,CHB 患者 HBV DNA <500 拷贝/毫升时,血清 CXCL17 水平低于治疗前($P < 0.05$)。**结论** CHB 患者血清 CXCL17 水平异常升高,CXCL17 水平变化与病毒载量及肝纤维化有关,临床抗病毒治疗可以降低血清 CXCL17 水平。

【关键词】 CXC 趋化因子家族配基 17;慢性乙型肝炎;病毒载量;肝纤维化

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.002

Changes of CXCL17 in patients with chronic hepatitis B and its relationship with viral load and liver fibrosis

CHEN Xiaoyu, XUE Guohui, XU Haibo

Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, China

【Abstract】Objective To explore the changes of CXC chemokine family ligand 17 (CXCL17) in patients with chronic hepatitis B (CHB) and its relationship with viral load and liver fibrosis. **Methods** A total of 50 patients with CHB admitted to the Department of Hepatology, the First People's Hospital of Jiujiang from June 2019 to June 2021 were selected, and 50 healthy subjects were selected during the same period. Serum CXCL17 levels in CHB patients and healthy individuals were compared. Pearson correlation was used to analyze the relationship between serum CXCL17 level and aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), (HA), type III procollagen (PCⅢ), laminin (LN), type IV collagen (CIV), viral hepatitis B (HBV) DNA in CHB patients. Twenty patients with CHB were randomly selected by direct sampling method, and after six months of entecavir treatment, the expression of serum CXCL17 was detected when HBV DNA was less than 500 copies/mL. **Results** The serum levels of CXCL17, AST, ALT, GGT, HA, PCⅢ, LN, and CIV in CHB patients were higher than those in healthy subjects ($P < 0.05$), and the levels of PLT in CHB patients were lower than those in healthy subjects ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum CXCL17 levels were negatively correlated with the level of PLT ($r = -0.501$) in CHB patients ($P < 0.05$), and CXCL17 levels were positively correlated with the level of AST ($r = 0.653$), ALT ($r = 0.486$), GGT ($r = 0.306$), HA ($r = 0.610$), PCⅢ ($r = 0.512$), LN ($r = 0.402$), CIV ($r = 0.412$), and HBV DNA ($r = 0.447$) ($P < 0.05$). After treatment, when HBV DNA < 500 copies/mL in CHB patients, serum CXCL17 level was lower than that before treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The level of serum CXCL17 in CHB patients is abnormally elevated, and the change of CXCL17 level is associated with viral load and liver fibrosis, and clinical antiviral treatment can reduce the level of serum CXCL17.

【Key words】 CXC chemokine family ligand 17; Chronic hepatitis B; Viral load; Liver fibrosis

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是指人体感染乙型肝炎病毒持续时间 6 个月以上患者,临床表现主要为乏力、厌食、恶心、腹胀、肝区疼痛等症状^[1]。患者感染乙肝病毒后,长期持续损伤肝脏系统,进而引发全身感染症状,随着病情加重,可发展为肝硬化、肝

癌等,严重威胁患者身体健康^[2]。肝组织病理检查是评价 CHB 患者肝功能纤维化的金标准,然而,该方法是一种有创性操作,对患者肝脏功能具有一定的损伤^[3]。研究^[4]发现,肝纤维化的主要病理改变为反复

或持续性肝细胞外基质增生与沉积。有研究^[5]报道,肝星状细胞能够分泌趋化因子,同时可以表达多种趋化因子受体,与肝纤维化密切相关。部分趋化因子在 CHB 患者中异常表达,并且与患者肝功能和病毒载量有关^[6]。当前,CHB 患者治疗随访期间仍然缺乏可靠的实验室参考指标。CXC 趋化因子家族配基 17(CXC chemokine family ligand 17, CXCL17)是趋化因子家族最新成员,具有抗炎、抗菌、促进血管生成、募集免疫细胞等多种功能,能够促进特定免疫细胞(单核细胞、树突细胞和巨噬细胞)募集到此类黏膜屏障中,维持黏膜表面上皮细胞的稳态^[7]。然而, CXCL17 在 CHB 患者中的表达情况以及与肝功能、肝纤维化、病毒载量的关系尚不清楚,故本研究旨在通过分析 CHB 患者血清 CXCL17 水平与肝功能指标、肝纤维化指标以及病毒载量的关系,了解 CXCL17 在 CHB 患者疾病发生、发展中的具体影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月九江市第一人民医院肝病科收治的 50 例 CHB 患者纳入试验组,选取同期 50 例健康体检者纳入对照组,其中,试验组男性 28 例,女性 22 例,年龄 20~68 岁,平均(43.86±9.05)岁。病程 1~15 年,平均(7.92±1.58)年;对照组男性 26 例,女性 24 例,年龄 20~69 岁,平均(44.84±10.81)岁,两组研究对象基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得医院伦理委员会批准(审批号:JJSDYRPMYY-YXLL-2021-237)。

试验组纳入标准:均符合 CHB 诊断标准^[8];乙型肝炎病毒性肝炎(hepatitisvirus, HBV)DNA 阳性,且持续时间>6 个月;均知情同意。对照组健康体检者纳入标准:体检结果无明显异常,且无肝病史。

试验组排除标准:合并其他肝脏疾病;免疫或血液系统疾病;恶性肿瘤患者;精神疾病;心、肾功能障碍患者;高血压、糖尿病患者。

1.2 方法 两组研究对象均清晨空腹采集静脉血,采集两份血样各 5 mL,一份血样经肝素钠常规抗凝处理,采用阻抗法检测血小板(platelets, PLT);另一份血

样 3 500 r/min 离心分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清 CXCL17、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT),采用化学发光法检测透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, CIV)水平,采用实时荧光聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测 HBV 病毒载量拷贝数。

采用恩替卡韦(每次 0.5 mg, 1 次/天)治疗 6 个月,所有患者定期入院接受检查(每个月 1 次),对所有患者进行编号,采用直接抽样法选取 20 例 CHB 患者,HBV DNA<500 拷贝/毫升时,空腹采集静脉血,采用酶联免疫吸附法测定患者血清 CXCL17 水平。

1.3 仪器与试剂 运用科华 KHB 酶标仪检测 CXCL17,运用 SYSMEX2100 全自动血液分析仪检测 PLT,生化分析仪为日立 7600,全自动免疫发光分析仪为 MAGLUMI 4 000 plus,乙肝病毒载量采用 ABI 7500 PCR 扩增仪检测。

1.4 观察指标 ①CHB 患者和健康体检者血清 CXCL17 水平及实验室指标:CHB 患者于入院后空腹采集静脉血,健康体检者于体检当日采血,测定血清 CXCL17 水平及实验室指标(包括 AST、ALT、GGT、PLT、HA、PCⅢ、LN、CIV、FIB-4、HBV DNA);②分析 CHB 患者血清 CXCL17 与实验室指标的相关性;③记录 CHB 患者 HBV DNA<500 拷贝/毫升时,其 CXCL17 表达情况。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 22.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验;计数资料用例和率表示,用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析 CHB 患者血清 CXCL17 与实验室指标的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象血清 CXCL17 水平及实验室指标比较 CHB 患者血清 CXCL17、AST、ALT、GGT、HA、PCⅢ、LN、CIV 水平均高于健康体检者($P<0.05$),CHB 患者 PLT 水平低于健康体检者($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组对象血清 CXCL17 水平及实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CXCL17 (ng/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	PLT (×10 ⁹ /L)
试验组	50	73.02 ± 13.45	108.39 ± 15.47	233.94 ± 36.82	81.53 ± 14.65	149.75 ± 13.28
对照组	50	31.56 ± 5.62	42.63 ± 7.18	46.55 ± 8.41	40.94 ± 6.45	225.46 ± 34.07
t 值		20.112	27.264	35.084	17.931	14.640
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 1

组别	例数	HA (mg/mL)	PCⅢ (mg/mL)	LN (mg/mL)	CIV (mg/mL)	HBV DNA (lg 拷贝/毫升)
试验组	50	73.06 ± 13.14	254.39 ± 41.25	337.49 ± 57.64	125.18 ± 18.35	5.37 ± 0.65
对照组	50	45.38 ± 7.69	128.04 ± 19.68	216.57 ± 36.27	70.22 ± 12.57	—
<i>t</i> 值			19.548	12.555	17.472	—
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—

注: CXCL17 为 CXC 趋化因子家族配基 17, AST 为谷草转氨酶, ALT 为谷丙转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酰转肽酶, PLT 为血小板, HA 为透明质酸, PCⅢ为Ⅲ型前胶原, LN 为层粘连蛋白, CIV 为Ⅳ型胶原, HBV DNA 为乙型病毒性肝炎 DNA。

2.2 试验组 CXCL17 与实验室指标的相关性 Pearson 相关性分析显示, CHB 患者血清 CXCL17 水平与 PLT 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 AST、ALT、GGT、HA、PCⅢ、LN、CIV、CG、HBV DNA 均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 CHB 患者 CXCL17 与实验室指标的相关性

项目	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	项目	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
AST	0.653	<0.001	PCⅢ	0.512	<0.001
ALT	0.486	<0.001	LN	0.402	<0.004
GGT	0.306	0.030	CIV	0.412	0.003
PLT	-0.501	<0.001	HBV DNA	0.447	<0.001
HA	0.610	<0.001			

注: AST 为谷草转氨酶, ALT 为谷丙转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酰转肽酶, PLT 为血小板, HA 为透明质酸, PCⅢ为Ⅲ型前胶原, LN 为层粘连蛋白, CIV 为Ⅳ型胶原, HBV DNA 为乙型病毒性肝炎 DNA。

2.3 CHB 患者 HBV DNA <500 拷贝/毫升时, 血清 CXCL17 表达情况 治疗后, CHB 患者 HBV DNA <500 拷贝/毫升时, 血清 CXCL17 [(36.93 ± 7.16) ng/L] 水平低于治疗前 [(75.58 ± 12.64) ng/L], 差异有统计学意义 ($t = 11.898, P < 0.001$)。

3 讨论

CHB 具有发病率高、流行性广的特点, 据统计, 我国慢性 HBV 感染者约 7 000 万例, 其中 CHB 患者 2 000 ~ 3 000 万例^[9]。CHB 作为一种传染性疾病, 与母婴垂直传播、输血、性传播、免疫等因素有关^[10]。乙肝病毒感染机体后, 在肝细胞中大量生长繁殖, 形成乙肝相关的病毒血症及炎症反应, 当机体免疫功能降低时, 对肝脏造成免疫损伤^[11]。CHB 难以彻底根治, 临床主要以抗病毒治疗, 延缓疾病进展^[12]。CHB 患者肝细胞坏死区发生胶原纤维增生, 初期增生形成小条索称为肝纤维化^[13]。长期以来, 临床依靠肝脏活检诊断肝纤维化, 然而这种创伤性检查具有一定的局限性^[14]。近年来, 血清学指标评价肝功能、肝纤维化一直是众多医学研究者关注的热点, 寻找与肝纤维化密切相关的血清因子对于临床诊断以及指导临床治疗具

有重要意义。

趋化因子参与免疫调节、血管生成、肿瘤发生等过程^[15-16]。CXCL17 在肝纤维化过程中表达增加, 进而损伤肝细胞, 加重肝纤维化^[17-19]。本研究结果显示, CHB 患者血清 CXCL17、AST、ALT、GGT、HA、PCⅢ、LN、CIV 水平均高于健康体检者, CHB 患者 PLT 水平低于健康体检者, Pearson 相关性分析显示, CHB 患者血清 CXCL17 水平与 PLT 呈负相关, 与 AST、ALT、GGT、HA、PCⅢ、LN、CIV、HBV DNA 均呈正相关, 表明 CHB 患者血清 CXCL17 水平变化与肝功能及肝纤维化有关。CXCL17 具有抗炎、抗菌、免疫、促进血管生成等作用, 在骨骼肌、胃、肺以及泌尿系统中均可表达, 能够通过信号转导途径在癌细胞中表达^[20]。Burkhardt 等^[21]研究发现, 在特发性肺纤维化中 CXCL17 表达升高, 可能参与肺纤维化的发病机制。有研究^[22]发现, CXCL17 可以通过下调 MMP1 和 miR-29 介导的皮肤成纤维细胞 I 型胶原参与纤维化, 在小鼠模型中局部注射 CXCL17, 可减轻博来霉素诱导的小鼠皮肤纤维化。本研究部分 CHB 患者经抗病毒治疗后, HBV DNA <500 拷贝/毫升时, 血清 CXCL17 水平低于治疗前, 表明临床抗病毒治疗可以降低血清 CXCL17 水平, 对于阻止肝纤维化具有重要作用。然而, 本研究纳入病例有限, 统计学中不可避免出现一定的偏差, 可能会一定程度影响研究结果, 在后续研究中, 仍需扩大样本, 进一步证实 CHB 患者血清 CXCL17 水平与肝纤维化的关系, 并深入探究 CXCL17 水平变化在肝纤维中的具体影响机制。

综上所述, CHB 患者血清 CXCL17 水平异常升高, CXCL17 水平变化与病毒载量及肝纤维化有关, 临床抗病毒治疗可以降低血清 CXCL17 水平。

参考文献

[1] COFFIN C S, ZHOU K, TERRAULT N A. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2):355-368.
[2] TAN M, BHADORIA A S, CUI F, et al. Estimating the

- proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide; a systematic review and meta - analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2):106 - 119.
- [3] 周保仓, 曹亚伟. FirsScan 和肝活检在慢性乙肝患者肝纤维化程度诊断价值的比较[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(3):264 - 266, 277.
- [4] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b and c infections; a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1358 - 1364.
- [5] SERAG W M, MOHAMED M M, ELSAYED B E, et al. Determination of liver fibrosis stages in egyptian chronic hepatitis B patients by a noninvasive tool [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(4):1145 - 1150.
- [6] 曹莉, 王秋平, 赵水军, 等. 慢性乙型肝炎患者 HBeAg 阳性表达、HBV DNA 载量与 CXCL8 及其受体 CXCR1 阳性表达、肝功能的相关性分析[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(2):83 - 86.
- [7] XIAO S, XIE W, ZHOU L. Mucosal chemokine CXCL17: what is known and not known [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(2):2965 - 2974.
- [8] 王宇明, 赵学兰. 2018 年 AASLD 慢性乙型肝炎指南更新亮点的对照解读[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(3):167 - 173.
- [9] 贾继东, 侯金林, 魏来, 等. 《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》新亮点[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(1):21 - 23.
- [10] 朱义玲, 甘建和, 赵卫峰, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血调节性 T 细胞、Th17 细胞的水平及与乙肝表面抗原滴度的相关性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 32(5):493 - 497.
- [11] 孙超, 常秀娟, 李晓东, 等. HBcrAg 在慢性乙型肝炎自然进程及预判肝纤维化逆转中的应用价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 32(2):328 - 333.
- [12] 尤越, 钱磊, 徐小菊, 等. 异甘草酸镁联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎有效性与安全性的系统评价及试验序贯分析[J]. *中南药学*, 2021, 19(2):290 - 297.
- [13] LIN M H, LI H Q, ZHU L, et al. Liver fibrosis in the natural course of chronic hepatitis B viral infection: a systematic review with meta - analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 20(3):2711 - 2720.
- [14] 闫瑞斌, 马淑梅, 卓玛, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 MMP - 2 和 TIMP - 2 水平及超声检查指标评估肝纤维化分期意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 16(4):506 - 509.
- [15] 吴昱, 李青青, 王应. PSMP/MSMP 蛋白通过 C - C 基序趋化因子受体 2 途径促进肝纤维化[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(4):903 - 903.
- [16] HERMERT D, MARTIN I V, REISS L K, et al. The nucleic acid binding protein YB - 1 - controlled expression of CXCL - 1 modulates kidney damage in liver fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(4):741 - 752.
- [17] 李章勇, 林应标, 夏川, 等. 血清 GP73、CXCL13 与肝纤维化指标联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *慢性病学杂志*, 2021(3):350 - 358.
- [18] SINGH K P, ZERBATO J M, ZHAO W, et al. Intrahepatic CXCL10 is strongly associated with liver fibrosis in HIV - Hepatitis B co - infection [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(9):8744 - 8751.
- [19] 李曾, 谢青, 李金强. QSOX1、CXCL10、 β 2GPI 在乙型肝炎病毒相关性肝病 患者中的表达及相关性研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(5):588 - 592.
- [20] CHOREÑO - PARRA J A, THIRUNAVUKKARASU S, ZÚÑIGA J, et al. The protective and pathogenic roles of CXCL17 in human health and disease: potential in respiratory medicine [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 53(2):53 - 62.
- [21] BURKHARDT A M, TAI K P, FLORES - GUITERREZ J P, et al. CXCL17 is a mucosal chemokine elevated in idiopathic pulmonary fibrosis that exhibits broad antimicrobial activity [J]. *J Immunol*, 2012, 188(12):6399 - 6406.
- [22] SHIMADA S, MAKINO K, JINNIN M, et al. CXCL17 - mediated downregulation of type I collagen via MMP1 and miR - 29 in skin fibroblasts possibly contributes to the fibrosis in systemic sclerosis [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 100(3):183 - 191.

(2022 - 06 - 13 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)