

【论 著】

# 肝病患者血清中细胞因子 TNF和IL-8的表达及其意义

任吉莲<sup>1</sup>, 王桂琴<sup>2</sup>, 李晋华<sup>3</sup>

(1. 山西医科大学汾阳学院检验系, 山西 汾阳 032200; 2. 山西医科大学免疫教研室; 3. 山西省汾阳医院检验科)

**【摘要】** 目的: 观察肝病患者血清中的细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-8 的含量变化及其临床意义。方法: 用 ELISA 法检测肝病患者与正常人血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 的浓度。结果: 肝病患者血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 浓度明显增高, 并在不同程度病变中改变不同。结论: 肝病时细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-8 含量增高, 增高程度与病情严重程度有关, 可作为观察病毒性肝炎病情发展的动态指标, 对临床肝病的治疗有一定的帮助。

**【关键词】** 肝病, TNF- $\alpha$ ; IL-8

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 0369(2007)12-1040-02

## Detection and significance of tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-8 (IL-8) in serum with hepatitis

REN Ji-lian, WANG Gui-qin, LI Jin-hua

(Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China)

**【Abstract】 Objective.** To study the changes and significance of TNF- $\alpha$  and IL-8 in serum with hepatitis. **Methods.** The levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 in serum of patient hepatitis and healthy people were detected with ELISA. **Results.** The TNF- $\alpha$  and IL-8 levels in patient hepatitis are obviously higher than that in healthy people and their changes are different in different degree damage. **Conclusion:** The TNF- $\alpha$  and IL-8 heightened in patient hepatitis and their changes have relevant with the serious of the hepatitis. We can judge the development of the hepatitis according to the changes of TNF- $\alpha$  and IL-8.

细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-8 是由单核-巨噬细胞等免疫细胞与非免疫细胞分泌产生的、具有多种生物活性的小分子糖蛋白, 正常情况下机体中含量较低, 但在病理情况下, 由于细胞因子间网络失调, TNF- $\alpha$  和 IL-8 就会异常增高并导致局部炎症反应和组织器官损伤。它们与多种疾病的发生发展有着密切的关系(如: 心肌梗死、肾病综合征、恶性肿瘤、血液病等), 在肝脏疾病中的作用也日益受到重视。为探讨其在病毒性肝炎中的浓度变化及其意义, 对近 3 年来住院的肝炎患者血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 的水平进行了检测, 并对其临床意义做初步探讨。

### 1 研究对象与方法

**1.1 研究对象** 实验组: 2002 年 3 月~2005 年 7 月传染科住院经确诊的病毒性肝炎患者 58 例, 男 35 例, 女 23 例, 年龄(37 $\pm$ 11)岁。其中, 急性肝炎 28 例, 慢性重症肝炎 19 例, 肝炎后肝硬化 11 例。对照组: 健康体检者血清 30 例, 男 19 例, 女 11 例, 年龄(40 $\pm$ 12)岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本** 清晨空腹静脉采血 5ml, 2 500r/min, 离心 10 分钟, 分离血清, 分装, 于 -20 $^{\circ}$ C 冻存, 待集中检测。

**1.2.2 检测方法** TNF- $\alpha$  和 IL-8 均采用 ELISA 双抗体夹心法检测, 试剂盒购自上海轩昊科技发展有限公司, 严格按

照说明书进行操作, 用酶标仪测定光密度值 A, 经换算得出相应的浓度。

**1.2.3 统计学处理** 采用 SPSS 软件进行分析, TNF- $\alpha$  和 IL-8 的浓度用  $\bar{x} \pm s$  表示, 显著性检验用方差齐性和多重比较  $q$  检验,  $P < 0.05$  具有统计学意义。

### 2 结果

见表 1。经方差齐性和多重比较  $q$  检验, 各型肝炎组 TNF- $\alpha$  和 IL-8 与正常对照组相比, 含量增高, 均有显著的差异性 ( $P < 0.01$ ), 且慢性重型肝炎组 > 急性肝炎组, 肝炎后肝硬化组 > 急性肝炎组 ( $P < 0.01$ ), 而肝炎后肝硬化与慢性重型肝炎的 TNF- $\alpha$  和 IL-8 相比无明显差异。

表 1 各型肝炎组与正常对照组的 TNF- $\alpha$  和 IL-8 含量及比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$	IL-8
急性肝炎	28	2.6 $\pm$ 1.8	113.7 $\pm$ 15.8
慢性重型肝炎	19	7.9 $\pm$ 5.2	362 $\pm$ 241.6
肝炎后肝硬化	11	10.2 $\pm$ 4.6	196.7 $\pm$ 107.6
正常对照	30	1.3 $\pm$ 1.1	85.4 $\pm$ 7.2

注: 各项肝病与正常对照组间的比较,  $P < 0.01$ ;  $\blacktriangledown$ 急性肝炎组与其他组比较  $P < 0.01$ 。

(下转第 1149 页)

线灯辐射强度必须 $\geq 70^{\mu}W/cm^2$ ,新购置的紫外线灯照射强度 $\geq 100^{\mu}W/cm^2$ ,紫外线灯消毒记录中要有使用累计时间,大于2000小时应更换。用稀释中和法检测化学消毒剂消毒效果。

3.5 仪器设备 对影响血液检验和无菌质量的所有仪器设备:酶标仪、加样器、水浴箱、血球计数仪、储运血冷链等必须满足其预期使用的要求。所有的仪器和设备都必须经血站确认。关键设备的监控必须包括以下要求:在使用前后可能影响校准状态的情况下和按规定的周期对关键设备进行校准,确保关键设备具有满意的准确度和精密度。质控科定期监控关键设备;储运血冷链温度、报警情况每周一次,加样器容量校准每季度一次等。发现问题必须采取措施,确保在用设备处于校准状态;当发现设备偏离校准状态时,必须评估血液、血液成分质量。血液、血液成分贮存设备具备一定的贮存容量,并确保维持适宜的温度。

#### 4 建立固定志愿无偿献血者队伍

血站虽然对HBsAg、抗-HCV、抗-HIV、梅毒传染病进行检测,由于病毒抗体“窗口期”存在,对于抗体检测阴性的血液,仍存在有经血传播疾病的可能性。为了更有效地避免经输血感染疾病,在招募献血者时,加大无偿献血宣传力度,让更多的人了解献血知识,知道哪些传染病不能献血,让献血者自我排除献血。发展和建立固定志愿无偿献血者队伍,从低危人群中采血,确保血液质量。

(上接第1040页)

#### 3 讨论

TNF- $\alpha$ 是一种多肽类激素,可参与炎症反应。有实验证实<sup>[1]</sup>,在动物体内注射内毒素诱生TNF- $\alpha$ 或直接注射TNF- $\alpha$ 后,可导致实验动物出现急性肝坏死。在临床酒精性肝损伤和病毒性肝损伤患者血清或单核细胞中TNF- $\alpha$ 浓度也发现增高,并且重型肝炎增高最为显著,提示TNF- $\alpha$ 作为重要介质参与了肝组织损伤及坏死的形成<sup>[2]</sup>。本实验结果也表明,在各型病毒性肝炎患者血清中TNF- $\alpha$ 浓度较正常对照组升高,且慢性重症肝炎>急性肝炎组,肝硬化组>急性肝炎组,说明其浓度与肝脏损伤及坏死程度成正相关。IL-8可由单核-巨噬细胞、血管内皮细胞、纤维母细胞产生,在各型肝炎中也明显增高,并随病变严重程度而增高,幅度加大。两者增高的机制可能与以下几方面有关:①肝炎病毒在肝内的感染和复制可诱导它们的产生。②病毒性肝炎时,肝细胞损伤造成肝清除内毒素能力下降,导致内毒素血症,诱导IL-8和TNF- $\alpha$ 水平升高<sup>[3,4]</sup>。③由于细胞因子间存在复杂的网络结构,互相制约与调节,TNF- $\alpha$ 可促进和诱导IL-8的产生。TNF- $\alpha$ 具细胞毒作用,可引起肝组织细胞的损伤与坏死,而IL-8又可加重TNF- $\alpha$ 的细胞毒作用。④慢性重症肝炎多可使肝内免疫调节紊乱,继发引起自身免疫损伤,致IL-8和TNF- $\alpha$ 产生增加。肝脏病变时对细胞因子的廓清能力降低,组织中出现大量细胞因子,这些细胞因子可促使肝内发生炎症反应,引起肝细胞进一步损伤、坏死,诱

#### 5 工作人员的防护

要求体检医生、检验人员、采血人员、成分分离人员加强个人防护,避免受到感染,严格执行各项SOP,工作时带手套、穿工作服、戴口罩或戴面罩,面罩要定期更换,工作后要洗手。不在实验室饮水和吃东西,每年给员工体检一次,应包括HBV等输血传染病的检查,上岗以前每位员工要进行乙肝疫苗的接种。衣服一经有明显污染立即脱掉,用漂白剂(1:49)浸泡30分钟后再清洗。

#### 6 社会环境的感染管理与控制

所有重复使用的设备包括离心机、酶标仪、电脑、加样器等和血污染的工作面要求每天消毒。25%酒精或戊二醛用于仪器消毒,0.2%NaOCl适用于清洗实验室的工作台面和地面。很明显的液体溅洒应立即清除。含有少量人血的洗涤用水,可以用等份的家用漂白粉消毒1小时。空气消毒使用紫外灯照射方法,每日工作完毕后照射30分钟。废弃物主要有消毒棉球、注射器及针头、酶联实验后的废板孔、一次性吸头、血样、废血袋等。针头应放入专用的一次性坚固的锐器盒中密封与其它废弃物一样放入有“医疗废物”明显标识、不渗漏、结实的黄色塑料袋中封口后,焚烧或用60分钟121.5℃高压灭菌后焚烧。洗板废液消毒,加NaOCl使含有效氯浓度为0.2%,放置1.5~2小时,测定废液中含氯为4~5mg/L后排放。

(收稿日期:2007-07-11)

导各类细胞分化增殖,致使慢性肝脏炎症持续存在及纤维化形成<sup>[5]</sup>。故持续动态监测病毒性肝炎患者血清中TNF- $\alpha$ 与IL-8的浓度有助于判断肝损伤的严重程度,可作为观察病毒性肝炎病情发展的动态指标,并且有望对临床肝病的治疗有一定的帮助。现已在动物实验中通过阻断TNF- $\alpha$ 的产生来治疗重症肝炎取得进展<sup>[6]</sup>,其在临床应用有广阔的前景。

#### 参考文献

- [1] Hishinuma I, Nagakawa J, Hirota K, et al. Involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  in development of hepatic injury in galactosea mine-sensitive mice [J]. Hepatology, 1990, 12(5): 1187.
- [2] Khoruts A, Stahnke L, Molcan CJ, et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients hepatitis [J]. Hepatology, 1991, 13(2): 267.
- [3] 陈进凡, 乔登嫣, 张邦能. 乙肝病毒感染患者血清IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 测定及临床意义 [J]. 甘肃科技, 2004, 20(1): 106-131.
- [4] 赵彩彦, 周俊英, 冯忠军, 等. 病毒性肝炎患者IL-8、IL-10水平与肝功能损伤的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2002, 16(3): 159-160.
- [5] 贾道全, 武卫国, 郑雪莲, 等. 病毒性肝炎患者细胞因子和黏附水分子水平的变化及其临床意义 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 533-534.
- [6] 李瑞祥, 靳敏, 秦雪, 等. 白细胞介素8与肝病关系的探讨 [J]. 广西医学, 2000, 22(1): 43.

(收稿日期:2007-08-03)