

## HCV、HBV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$ 的含量变化

付汉东, 张爱华, 余小燕, 魏 威

(孝感市中心医院 华中科技大学同济医学院附属孝感医院, 湖北 孝感 432100)

**[摘要]** **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人免疫缺陷病毒(HIV)间合并感染患者血清白细胞介素(IL)-18、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )的表达及临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 HBV、HCV、HIV 间合并感染以及单纯 HBV 或 HCV 感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  含量,同时检测合并感染患者肝功能生化指标血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)含量,并分析它们与 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  的相关性;另从健康体检人群中随机抽取 30 例作对照组进行 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  检测,并进行统计学分析。**结果** HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  含量变化与性别无相关性( $P>0.05$ );比单纯 HBV 和 HCV 感染以及正常对照组均显著升高( $P<0.01$ ),其中 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  值以 HBV + HCV + HIV 感染模式最高[分别为(312.44 ± 45.24)pg/L、(326.43 ± 51.24)pg/mL、(283.51 ± 49.27) $\mu$ g/L],其次为 HCV + HIV 感染模式[分别为(224.32 ± 34.37)pg/L、(257.72 ± 47.72)pg/mL、(204.11 ± 43.28) $\mu$ g/L],HBV + HCV 感染模式最低[分别为(129.44 ± 27.62)pg/L、(147.67 ± 41.22)pg/mL、(120.47 ± 30.23) $\mu$ g/L],三者间比较,差异有统计学意义(均  $P<0.01$ )。HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  水平与相应患者肝功能生化指标 ALT、AST、GGT 均呈正相关( $r$  值分别为:0.667、0.652、0.672;0.643、0.618、0.623;0.712、0.673、0.705)。**结论** 检测血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  含量,对 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者病情的合理评价有重要意义。

**[关键词]** 肝炎病毒,乙型;肝炎病毒,丙型;人免疫缺陷病毒;合并感染;白细胞介素 18;血管内皮生长因子;转化生长因子 $\beta_1$ ;血传病原体

**[中图分类号]** R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)04-0256-04

## Change in serum IL-18, VEGF, and TGF- $\beta_1$ value in HCV/HBV/HIV co-infection patients

FU Hang-dong, ZHANG Ai-hua, YU Xiao-yan, WEI Wei (Hubei Xiaogan Central Hospital, Xiaogan Hospital Affiliated Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Xiaogan 432100, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the express and clinical significance of serum interleukin-18 (IL-18), vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) in HBV/HCV/HIV co-infection patients. **Methods** Serum IL-18, VEGF and TGF- $\beta_1$  levels in patients with HBV/HCV/HIV co-infection or simple HBV or HCV infection were detected with ELISA method, and liver function biochemical indicators of alanine transaminase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), gamma glutamyl transferase(GGT) levels were simultaneously detected, correlation between these indicators and IL-18, VEGF, TGF- $\beta_1$  was analyzed; 30 healthy people were randomly selected as control group, statistical analysis was made. **Results** Serum IL-18, VEGF, and TGF- $\beta_1$  values in patients with HBV/HCV/HIV co-infection were not associated with gender ( $P>0.05$ ), which were significantly higher than that of simple HBV or HCV infection and normal control group ( $P<0.01$ ), and was the highest in patients with HBV + HCV + HIV co-infection (IL-18, VEGF, TGF- $\beta_1$  levels were [312.44 ± 45.24]pg/L, [326.43 ± 51.24]pg/mL and [283.51 ± 49.27] $\mu$ g/L, respectively), followed by HCV + HIV co-infection, which were ([224.32 ± 34.37]pg/L, [257.72 ± 47.72]pg/mL and [204.11 ± 43.28] $\mu$ g/L, respectively), HBV + HIV co-in-

**[收稿日期]** 2010-12-27

**[作者简介]** 付汉东(1975-),男(汉族),湖北省大悟县人,主管技师,主要从事免疫学检验研究。

**[通讯作者]** 张爱华 E-mail:fu040620@163.com

fection were ( $[129.44 \pm 27.62]$ pg/L,  $[147.67 \pm 41.22]$ pg/mL and  $[120.47 \pm 30.23]$ μg/L respectively). In patients with HBV/HCV/HIV co-infection, serum IL-18, VEGF, and TGF-β<sub>1</sub> levels were positively correlated with ALT, AST, and GGT (r value was 0.667, 0.652, 0.672; 0.643, 0.618, 0.623; 0.712, 0.673 and 0.705, respectively). **Conclusion** Detection of serum IL-18, VEGF, and TGF-β<sub>1</sub> levels are important to evaluate the status of patients with HBV/HCV/HIV co-infection.

**[Key words]** hepatitis B virus; hepatitis C virus; human immunodeficiency virus; co-infection; interleukin-18; vascular endothelial growth factor; transforming growth factor -β<sub>1</sub>; blood transmitted disease

[Chin Infect Control, 2011, 10(4): 256 - 259]

由于乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 与人免疫缺陷病毒 (HIV) 有相似的感染途径 (如输血或血制品、静脉注射毒品、性接触、母婴垂直传播等), 使它们间合并感染有逐年升高趋势。一方面, HIV 感染可以改变 HBV、HCV 感染的自然病程, 加速肝病的慢性化、纤维化、癌变, 促进肝炎重症化; 另一方面, HBV、HCV 感染可加速获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 病程, 由 HIV 合并感染 HBV、HCV 等慢性肝脏疾病已成为 AIDS 死亡的主要因素之一<sup>[1]</sup>。为了解 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β<sub>1</sub> (transforming growth factor-β<sub>1</sub>, TGF-β<sub>1</sub>) 含量变化, 我们进行了如下研究。

**1 对象与方法**

**1.1 研究对象** 2005 年 9 月—2010 年 3 月在本院就诊的 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者 99 例, 其中男性 61 例, 女性 38 例; 年龄 18~62 岁, 平均 33.52 岁。99 例患者, 按不同感染模式分类: HBV + HCV 感染 42 例, 占 42.42%; HIV + HBV 感染 18 例, 占 18.18%; HIV + HCV 感染 26 例, 占 26.26%; HIV + HBV + HCV 感染 13 例, 占 13.13%。同时从单纯 HBV 感染患者中随机抽取 30 例作为单纯 HBV 感染对照, 其中男性 24 例, 女性 6 例; 年龄 20~67 岁, 平均 41.45 岁。同时从单纯 HCV 感染患者中随机

抽取 30 例作为单纯 HCV 感染对照, 其中男性 11 例, 女性 19 例; 年龄 31~67 岁, 平均 45.67 岁。

**1.2 检测方法** 采集患者空腹静脉血 5 mL, 所有标本在 1 h 内经 4 000 r/min 离心 5 min 后取血清, 保存于 -80℃ 冰箱内待检。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub>, 其中 IL-18、VEGF 试剂盒购自深圳晶美公司, TGF-β<sub>1</sub> 试剂盒购自上海森雄公司; 同时采用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、γ-谷氨酰转肽酶 (GGT) 的含量, ALT、AST、GGT 试剂盒购自北京利德曼生化有限公司, 检测设备为 BECKMAN CX4 全自动生化分析仪 (美国 BECKMAN 公司)。以上操作均严格按照试剂盒和仪器操作说明书进行, 检测均在告知患者及其家属并签署《知情同意书》的前提下进行。同时从健康体检人群中随机抽取 30 例作为对照组, 其中男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 18~65 岁, 平均 37.64 岁; 进行 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 检测。

**1.3 统计方法** 应用 SPSS 13.0 统计软件包对数据进行统计学分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示; 组间比较, 采用 t 检验和 μ 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 ALT、AST、GGT 含量** 见表 1。HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 ALT、AST、GGT 含量以 HBV + HCV + HIV 感染模式最高, HBV + HCV 感染模式最低。

**表 1** HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 ALT、AST、GGT 含量比较 (U/L)

**Table 1** Serum ALT, AST, and GGT levels in patients with HBV/HCV/HIV co-infection (U/L)

Groups	No. of cases	ALT	AST	GGT
HBV + HCV + HIV	13	112.35 ± 26.17 <sup>△</sup>	126.42 ± 34.24 <sup>△</sup>	142.63 ± 40.12 <sup>△</sup>
HBV + HIV	18	85.24 ± 18.23 <sup>▲</sup>	92.38 ± 21.18 <sup>▲</sup>	98.14 ± 33.25 <sup>▲</sup>
HCV + HIV	26	79.32 ± 14.56 <sup>☆</sup>	86.98 ± 16.65 <sup>☆</sup>	92.24 ± 21.32 <sup>☆</sup>
HBV + HCV	42	69.42 ± 17.42 <sup>★</sup>	77.67 ± 11.66 <sup>★</sup>	81.20 ± 18.26 <sup>★</sup>

ALT, AST, GGT; ☆vs★, t = 2.46, 2.71, 3.07, respectively, P < 0.05 for each; ▲vs☆: t = 1.20, 1.82, 0.72, respectively, P > 0.05 for each; △vs▲, ☆, ★: t = 3.41, 3.42, 3.60, respectively; t = 5.09, 4.21, 5.15, respectively; t = 6.85, 7.98, 7.76, respectively, P < 0.01 for each

2.2 不同性别 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量 见表 2。不同性别 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、

VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。

表 2 不同性别 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量比较

Table 2 Serum IL-18, VEGF, and TGF-β<sub>1</sub> levels in different sex patients with HBV/HCV/HIV co-infection

Sex	No. of cases	IL-18(pg/L)	VEGF(pg/mL)	TGF-β <sub>1</sub> (μg/L)
Male	61	236.17 ± 74.72	251.16 ± 97.12	243.02 ± 81.26
Female	38	254.31 ± 87.22	232.64 ± 81.34	228.55 ± 72.23
<i>t</i>		1.09	0.98	0.90
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

2.3 不同感染模式患者血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量 见表 3。HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量以 HBV + HCV

+ HIV 感染模式最高, HBV + HCV 感染模式最低。

表 3 不同感染模式患者血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量比较

Table 3 Serum IL-18, VEGF, and TGF-β<sub>1</sub> levels in patients with different modes of infection

Groups	No. of cases	IL-18(pg/L)	VEGF(pg/mL)	TGF-β <sub>1</sub> (μg/L)
HBV + HCV + HIV	13	312.44 ± 45.24 <sup>△</sup>	326.43 ± 51.24 <sup>△</sup>	283.51 ± 49.27 <sup>△</sup>
HBV + HIV	18	184.16 ± 36.25 <sup>▲</sup>	194.38 ± 45.35 <sup>▲</sup>	161.06 ± 41.74 <sup>▲</sup>
HCV + HIV	26	224.32 ± 34.37 <sup>☆</sup>	257.72 ± 47.72 <sup>☆</sup>	204.11 ± 43.28 <sup>☆</sup>
HBV + HCV	42	129.44 ± 27.62 <sup>★</sup>	147.67 ± 41.22 <sup>★</sup>	120.47 ± 30.23 <sup>★</sup>
HBV	30	98.77 ± 23.36 <sup>○</sup>	112.24 ± 39.46 <sup>○</sup>	94.53 ± 23.54 <sup>○</sup>
HCV	30	95.28 ± 24.18 <sup>●</sup>	118.69 ± 40.04 <sup>●</sup>	98.27 ± 24.19 <sup>●</sup>
Control group	30	62.47 ± 18.25	89.21 ± 31.55	66.78 ± 19.21
<i>F</i>		7.14	7.52	6.17
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

Control group vs the other group respectively,  $P<0.01$  for each; <sup>△</sup>, <sup>▲</sup>, <sup>☆</sup>, <sup>★</sup> vs <sup>○</sup>, <sup>●</sup>, respectively,  $P<0.01$  for each; every two of <sup>△</sup>, <sup>▲</sup>, <sup>☆</sup>, <sup>★</sup> respectively,  $P<0.01$  for each; <sup>○</sup> vs <sup>●</sup>,  $P>0.05$  for each

2.4 相关性分析 将 HBV、HCV、HIV 间合并感染按 HBV + HCV、HCV + HIV、HBV + HIV、HBV + HCV + HIV 的模式顺序对患者血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 含量与其相应的肝功能指标 ALT、AST、GGT 含量进行相关性分析:血清 IL-18、VEGF、TGF-β<sub>1</sub> 均分别与 ALT、AST、GGT 含量呈正相关( $r$  值分别为:0.667、0.652、0.672; 0.643、0.618、0.623; 0.712、0.673、0.705)。

### 3 讨论

HBV 对肝细胞的损伤是细胞免疫反应造成的<sup>[2]</sup>; HCV 对肝细胞的损害与机体对病毒的免疫应答有关<sup>[3]</sup>; 单纯 HIV 感染者的肝脏损伤呈非特异性, HBV、HCV 与 HIV 合并感染后可使机体免疫系统破坏加重, 引发细胞免疫反应紊乱, 从而加重患者的肝损害<sup>[4]</sup>。HBV、HIV 合并感染后, HIV 可使

乙型肝炎慢性化率增高, 而血清抗 HBe 及抗 HBs 转换率降低, 使合并感染者肝纤维化进程加速, 肝衰竭、肝硬化及肝癌发生率更高<sup>[5]</sup>, 同时也加快 HIV 感染发展为 AIDS 的进程。HIV、HCV 合并感染中, CD4+ T 淋巴细胞及淋巴细胞表面 CD45RA 表达下降, 其主要因素可能是 HIV 感染后 CD45RA 表达下降, 导致 CD45R0 持续产生, 其抑制诱导作用被削弱, 使得体内容易产生 Fas 介导的细胞凋亡<sup>[6]</sup>。

IL-18 是一种多效能细胞因子, 参与宿主免疫应答, 在宿主防御和炎症反应中起重要作用, 并与肝脏的炎症程度相关<sup>[7]</sup>; 血清 IL-18 升高与疾病严重程度密切相关, 其随肝细胞损伤程度加重而升高<sup>[8]</sup>。VEGF 是一种对血管内细胞有特异高效性的促有丝分裂因子, 其主要生物功能为<sup>[9]</sup>: (1) 促进内皮细胞增殖、迁移, 促进血管形成; (2) 增加血管通透性; (3) 抑制内皮细胞凋亡, 损伤组织新生血管的形成, 在微循环的重建中起非常重要的作用。有研究<sup>[10]</sup>

表明,随着肝纤维化程度的加重,VEGF 的表达强度逐渐增高。TGF- $\beta_1$  主要由肝星状细胞和库普弗细胞产生,可促肝间细胞合成Ⅲ、Ⅳ等多种胶原蛋白、非胶原蛋白和多糖等,并抑制胶原酶及基质金属蛋白酶降解胶原,从而导致肝硬化的发展。TGF- $\beta_1$  在肝硬化过程中抑制肝细胞 DNA 合成,从而对肝细胞再生起抑制作用<sup>[11]</sup>;且肝纤维化愈重,血清中 TGF- $\beta_1$  水平愈高<sup>[12]</sup>。

本组 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  水平比单纯 HBV 和 HCV 感染以及正常对照组要显著升高( $P < 0.01$ ),说明 HBV、HCV 与 HIV 合并感染加重了肝细胞损伤程度和肝纤维化程度。HBV、HCV 与 HIV 合并感染也进一步加重了 HIV/AIDS 患者的细胞免疫功能损伤,本研究中 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者肝功能生化指标 ALT、AST、GGT 含量以 HBV + HCV + HIV 感染模式者最高,也证明了此点。HBV、HCV、HIV 间合并感染可导致患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  含量发生变化,其中以 HBV、HCV、HIV 合并感染为甚,其次为 HCV 与 HIV 合并感染,这实际上是在它们间相互影响的基础上形成。本组研究结果显示,血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  水平与性别无关,但与相应患者的肝功能生化指标 ALT、AST、GGT 含量呈正相关,可能是由于血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  含量升高,导致肝脏的炎症程度和肝纤维化程度加重,从而引起血清 ALT、AST、GGT 含量升高。由于本组研究病例有限,故对于 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  升高的机制还有待进一步深入研究。但是检测 HBV、HCV、HIV 间合并感染患者

血清 IL-18、VEGF、TGF- $\beta_1$  含量,对感染者病情的评价有一定意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hoffmann C J, Thio C L. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa[J]. Antivir Ther, 2007,12(1):119-220.
- [2] 彭文伟. 现代感染性疾病与传染病学[M]. 北京:科学出版社, 2000:616-617.
- [3] 王辉,李美忠,徐文妹,等. HIV-HCV 合并感染血清 HCV RNA 定量[J]. 中华传染病杂志,2004,22(6):395-397.
- [4] 陈谐捷,蔡卫平,张坚生,等. 230 例 HIV/AIDS 患者肝脏损害的临床研究[J]. 中国艾滋病性病,2006,12(5):406-408.
- [5] 李文刚,徐小元. HIV/HBV 合并感染的抗病毒治疗[J]. 传染病信息,2008,21(6):327-329.
- [6] 苟建军,刘红春. 河南省 HIV/HCV 合并感染者 CD45RA 及白介素-7 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版),2009,44(3):653-654.
- [7] 杜维波. 白细胞介素 18 与炎症性肝炎[J]. 临床肝胆病杂志, 2002,18(13):151-152.
- [8] 蒋奕,秦波. 细胞因子在脂肪肝病中的作用[J]. 国际消化病杂志,2007,27(2):115-117.
- [9] 张瑞鹏,郭平凡. 血管内皮生长因子最新研究进展[J]. 医学综述,2008,14(5):2258-2260.
- [10] 陈栋良,郭继雄,刘保安,等. 血管内皮生长因子、转化生长因子- $\beta_1$ 、P53 在晚期日本血吸虫肝病肝组织中的表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(6):528-530.
- [11] 主余华,张春清,石军. 慢性乙型肝炎患者肝组织及血清 TGF- $\beta_1$  表达及意义[J]. 山东医药,2007,47(26):25-26.
- [12] 邓存良,盛云建. 慢性乙型肝炎患者血清转化生长因子  $\beta_1$ 、肝细胞生长因子的检测及临床意义[J]. 临床荟萃,2007,22(14):1001-1002.

(上接第 307 页)

3.3.5 加强各部门之间的协调与配合 医疗废物管理是一项多环节相扣,多部门配合的社会性工作<sup>[6]</sup>。需环保、卫生、医院、社区公民等共同参与,共同监管。为了保证各项措施的落实,将废物管理工作纳入全面质量管理体系中,及时反馈整改,持续质量改进,以真正达到《医疗废物管理条例》在基层医院贯彻落实的目的。

#### [参 考 文 献]

- [1] 高慧. 加强医疗废物处置的规范化管理[J]. 中华医院感染学杂

志, 2009, 19(2):190-191.

- [2] 中华人民共和国国务院. 医疗废物管理条例[S]. 北京, 2003.
- [3] 何德秀,刘养娣,邹玉莲. 基层医院医疗垃圾处理方法[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(1):114.
- [4] 赵云莲,曾华清,李永红,等. 遵义二级医院医疗废物分类处理调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(13):1707-1708.
- [5] 高专玉,王善雨,杨之平,等. 36 所基层医疗机构医疗废物管理现状调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(7):817-819.
- [6] 周敏,刘滨,周丽芳. 医院医疗废物管理调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009, 19(7):815-816.