

免疫学指标在乙型肝炎病毒慢性感染患者中的水平变化与意义

王 坤

(丰县人民医院检验科, 江苏 徐州 221700)

摘要: **目的** 探究免疫学指标在乙型肝炎病毒慢性感染患者中的水平变化与意义, 为临床治疗与预后改善提供依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 3 月至 2020 年 2 月丰县人民医院收治的 52 例乙型肝炎病毒慢性感染患者的临床资料, 将其作为感染组, 其按疾病类型可分为肝细胞癌患者 (10 例)、肝硬化患者 (18 例)、慢性乙型肝炎患者 (24 例); 另选取同期 50 例健康体检者的体检资料, 将其作为健康对照组, 两组研究对象均进行免疫学指标检测。将两组研究对象血清白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-12 (IL-12)、干扰素- γ (INF- γ) 水平与感染组各疾病患者乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 载量进行对比; 将两组研究对象血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBiL)、白蛋白 (ALB) 水平进行对比; 分析乙型肝炎病毒慢性感染患者血清 IL-4、IL-12、INF- γ 与 HBV-DNA、ALT、TBiL、ALB 水平的相关性。**结果** 感染组患者 IL-4、IL-12、INF- γ 水平均显著高于健康对照组, 且感染组中慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、肝细胞癌患者血清 IL-12、INF- γ 水平逐渐降低, 血清 IL-4 水平逐渐升高, 两两比较, 差异均有统计学意义; 感染组患者血清 ALT、TBiL 水平均显著高于健康对照组, ALB 显著低于健康对照组, 而感染组中慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、肝细胞癌患者血清 ALT、TBiL 水平逐渐升高, 血清 ALB 水平逐渐降低, 两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); *Perason* 相关性分析结果显示, 乙型肝炎病毒慢性感染患者血清 IL-12 与 ALT 水平呈负相关 ($r = -0.637$, $P < 0.05$), 血清 INF- γ 水平与 HBV-DNA 呈负相关 ($r = -0.421$, $P < 0.05$)。**结论** IL-4、IL-12、INF- γ 水平的变化可在一定程度上反映乙型肝炎病毒慢性感染患者肝细胞损害的情况, 通过监测免疫学指标水平, 能为疾病的发生和发展提供重要参考依据。

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性感染; 免疫学指标; 肝功能; 相关性

中图分类号: R575

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.21.0097.04

乙型肝炎病毒慢性感染是因机体细胞免疫功能发生紊乱, 无法彻底对抗入侵的病毒而发生慢性化病程, 是慢性乙型肝炎、相关肝硬化和肝细胞肝癌发生的主要原因。临床对于乙型肝炎病毒慢性感染患者并无特异性药物治疗, 大部分恢复健康的被感染者皆是凭自身免疫功能清除了体内的乙型肝炎病毒, 而自身免疫功能较差者的治疗效果通常不佳^[1]。因此, 加强并进一步提高乙型肝炎病毒慢性感染患者的临床检测准确率, 是防治、管控疾病蔓延的重点。临床研究显示, 乙型肝炎病毒慢性感染患者自身并不会诱导机体发生肝损伤, 而肝损伤的发生可能与机体相关细胞因子介导免疫应答反应相关, 但处于不同感染时期的个体免疫情况、肝功能均有所差异^[2]。为此, 本次研究旨在对乙型肝炎病毒慢性感染患者临床免疫学检测指标的重要性进行分析, 以期临床合理、及时诊治疾病提供参

考、借鉴, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 3 月至 2020 年 2 月丰县人民医院收治的 52 例乙型肝炎病毒慢性感染患者的临床资料, 将其作为感染组; 另选取同时期 50 例健康体检者的体检资料作为健康对照组。其中健康对照组研究对象中男性 30 例, 女性 20 例; 年龄 25~75 岁, 平均 (50.11 \pm 24.89) 岁。感染组患者中男性 33 例, 女性 19 例; 年龄 27~71 岁, 平均 (49.28 \pm 21.72) 岁; 按疾病类型分为: 肝细胞癌患者 10 例, 肝硬化患者 18 例, 慢性乙型肝炎患者 24 例。将两组研究对象性别、年龄等一般资料进行对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可进行对比。纳入标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》^[3] 中的相关诊断标准者; 入组前未接受护肝治疗

作者简介: 王坤, 大学本科, 主管技师, 研究方向: 临床免疫学。

险因素分析 [J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(1): 95-99.

[9] 宋洋, 夏冰, 吴岳光. 肺癌患者肺部感染的相关临床危险因素分析 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(3): 354-357, 462.

[10] 张化芝, 郭晓辉, 李晓双, 等. 肺癌术后并发肺部感染的病原学

分析及影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(1): 77-80.

[11] 顾添一, 肖国梁, 陈圣杰. 早期非小细胞肺癌亚肺叶切除及术中淋巴清扫研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 1143-1146.

者；入组前 1 年内未服用免疫调节剂者等。排除标准：合并乙型肝炎病毒外的其他类型肝炎病毒、细菌及真菌感染者；自身免疫性疾病史者等。本研究已经丰县人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 检测方法 ①感染组患者乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 载量检测方法：无菌采集感染组患者空腹血标本 2 mL，注入无菌离心管，以 2 000 r/min 转速离心 5 min，取血清用于 DNA 提取。采用荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 分析仪进行基因扩增，结果判断： $<10^2$ IU/mL 为阴性， $10^2\sim10^4$ IU/mL 为低病毒载量组， $10^5\sim10^6$ IU/mL 为中病毒载量组， $>10^7$ IU/mL 为高病毒载量组。②两组研究对象均进行免疫学指标检测：包括白细胞介素 -4 (IL-4)、白细胞介素 -12 (IL-12)、干扰素 - γ (INF- γ)。具体检测方法为：血样采集方法同①，在 4℃ 低温下、以 1 000 r/min 的转速离心 10 min，分离血清，在适宜温度环境下使用双抗夹心酶联免疫吸附实验法检测；另使用全自动生化分析仪检测两组研究对象肝功能指标，包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBiL)、白蛋白 (ALB)。

1.3 观察指标 ①将两组研究对象血清 IL-4、IL-12、INF- γ 水平进行对比，并统计感染组患者 HBV-DNA 载量。②将两组研究对象血清 ALT、TBiL、ALB 水平进行对比。③分析乙型肝炎病毒慢性感染患者血清 IL-4、IL-12、INF- γ 与 HBV-DNA、ALT、TBiL、ALB 水平的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析，两组研究对象血清 IL-4、IL-12、INF- γ 及 HBV-DNA、ALT、TBiL、ALB 水平为计量资料，用 ($\bar{x}\pm s$) 表示，行 t 检验；相关性分析采用 *Perason* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 IL-4、IL-12、INF- γ 水平与 HBV-DNA 载量 感染组患者 IL-4、IL-12、INF- γ 水平均显著高于健康对照组，且感染组中慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、肝细胞癌患者血清 IL-12、INF- γ 水平逐渐降低，血清 IL-4 水平逐渐升高，两两比较，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)；感染组不同疾病类型患者 HBV-DNA 载量比较，差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)，见表 1。

2.2 ALT、TBiL、ALB 水平 感染组患者血清 ALT、TBiL 水平均显著高于健康对照组，且 ALB 显著低于健康对照组，而感染组中慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化、肝细胞癌患者血清 ALT、TBiL 水平逐渐升高，血清 ALB 水平逐渐降低，两两比较，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

2.3 相关性 *Perason* 相关性分析结果显示，乙型肝炎病毒慢性感染患者血清 IL-12 与 ALT 水平呈负相关，差异有统计学意义 ($r=-0.637, P<0.05$)，血清 INF- γ 水平与 HBV-DNA 呈负相关，差异有统计学意义 ($r=-0.421, P<0.05$)，见表 3。

表 3 乙型肝炎病毒慢性感染患者 IL-4、IL-12、INF- γ 与 HBV-DNA、ALT、TBiL、ALB 水平的相关性

指标	IL-4		IL-12		INF- γ	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
HBV-DNA	0.168	>0.05	-0.486	>0.05	-0.421	<0.05
ALT	0.263	>0.05	-0.637	<0.05	-0.361	>0.05
TBiL	0.323	>0.05	-0.481	>0.05	-0.334	>0.05
ALB	-0.144	>0.05	0.296	>0.05	0.032	>0.05

表 1 两组研究对象 IL-4、IL-12、INF- γ 水平与 HBV-DNA 载量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-4(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	HBV-DNA 载量 (lg IU/mL)
健康对照组	50	28.93 \pm 4.56	17.85 \pm 1.24	22.67 \pm 1.35	
感染组					
慢性乙型肝炎	24	92.22 \pm 4.13*	56.44 \pm 3.18*	70.42 \pm 4.16*	5.28 \pm 1.89
肝炎肝硬化	18	95.17 \pm 4.39**	43.05 \pm 2.17**	52.34 \pm 3.01**	5.79 \pm 1.53
肝细胞癌	10	111.18 \pm 32.47** Δ	34.29 \pm 2.37** Δ	49.21 \pm 2.56** Δ	5.08 \pm 1.47

注：与健康对照组比，* $P<0.05$ ；与慢性乙型肝炎比，** $P<0.05$ ；与肝炎肝硬化比， $\Delta P<0.05$ 。IL-4：白细胞介素 -4；IL-12：白细胞介素 -12；INF- γ ：干扰素 - γ ；HBV-DNA：脱氧核糖核酸。

表 2 两组研究对象血清 ALT、TBiL、ALB 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	TBiL(μ mol/L)	ALB(g/L)
健康对照组	50	25.53 \pm 1.48	13.21 \pm 1.07	46.25 \pm 3.43
感染组				
慢性乙型肝炎	24	151.36 \pm 4.23*	67.55 \pm 3.46*	41.79 \pm 2.58*
肝炎肝硬化	18	203.56 \pm 9.47**	158.33 \pm 5.43**	23.59 \pm 1.52**
肝细胞癌	10	287.49 \pm 12.67** Δ	165.47 \pm 5.82** Δ	21.27 \pm 1.49** Δ

注：与健康对照组比，* $P<0.05$ ；与慢性乙型肝炎比，** $P<0.05$ ；与肝炎肝硬化比， $\Delta P<0.05$ 。ALT：丙氨酸氨基转移酶；TBiL：总胆红素；ALB：白蛋白。

3 讨论

临床上对乙型肝炎病毒慢性感染若不能采取有效的方式予以处理,在慢性病程状态下,患者会逐渐进展为肝硬化、急慢性肝衰竭疾病,甚至最终发展为肝细胞癌,严重威胁患者的生命安全。一直以来,临床都在不断地研究慢性乙型肝炎的发病机制,但是还没能够得到明确的最终定论,这也是影响慢性乙型肝炎临床治疗效果的一个因素。由于临床采取的抗病毒用药方案并不能将乙型肝炎病毒慢性感染患者机体内的病毒彻底消灭,而且患者还可能在漫长的用药周期中产生对乙型肝炎病毒的各种免疫耐受反应^[4-5]。因此,如何应对乙型肝炎病毒患者的免疫耐受,是临床亟需解决的一大难题。

结合免疫应答特点分析,临床将乙型肝炎病毒慢性感染分为 3 个阶段:免疫耐受阶段、免疫稳定阶段和免疫活跃阶段。不同阶段下,乙型肝炎病毒慢性感染患者肝脏受损程度、机体内病毒水平也是各有差异的,若是通过临床免疫学检测,可对患者机体免疫状态做出正确检测和判定,也有利于临床制定针对性的诊断和治疗方案,有望提高临床疗效^[6]。依靠人体自身特异性免疫反应,能够有效对抗甚至清除侵袭到体内的各种感染源,促使疾病痊愈,发挥预防机体感染的主导作用。机体主要是通过 T 淋巴细胞来清除侵袭的乙型肝炎病毒,T 淋巴细胞一方面能够发挥免疫效应细胞的作用,直接杀死或造成靶细胞损伤;另一方面又能发挥免疫调节作用,对细胞免疫应答进行调节^[7-8]。

目前多数研究显示,CD8⁺T 细胞参与免疫抑制过程,可导致肝功能损伤,直接影响疾病进展和转归^[9-10]。乙型肝炎病毒合并丙型肝炎病毒感染患者机体内的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞可通过相互作用而清除病毒,增加患者体内 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量可以提高乙型肝炎病毒的清除效果。同时研究显示,1 型辅助性 T 细胞 / 2 型辅助性 T 细胞 (Th1/Th2) 失调可能是乙型肝炎病毒感染进入慢性化进程的主要因素^[11]。IL-4 由 Th2 细胞分泌,主要促进体液免疫反应,并同时抑制 Th1 细胞的成熟和产生相应的细胞因子;IL-12、IFN- γ 主要由 Th1 细胞分泌,其中 IL-12 由 B 细胞、巨噬细胞分泌,可促进 Th1 增殖,抑制 Th2 分化,增加血清中白细胞介素-15 (IL-15)、白细胞介素-18 (IL-18)、IFN- γ 水平;而 IFN- γ 为抗病毒免疫调节因子,可调节免疫功能,抑制乙型肝炎病毒合成,同时可经非溶细胞机制抑制乙型肝炎病毒复制,因此,IFN- γ 、IL-12 在调节辅助性 T 细胞 (Th) 分化上具有协同作用,可使 Th1 和 Th2 互相协同^[12]。本文研究结果显示,感染组患者中慢性乙型肝炎患者血清 IL-12、IFN- γ 水平相对最高,而肝细胞癌患者血清 IL-4 水平相对最高,说明乙型肝炎病毒慢性感染患者中,慢性乙型肝炎患者免疫

功能相对较佳,此时若能积极进行抗病毒治疗,可能会获得更好的临床疗效,抑制病情进展至肝硬化甚至肝细胞癌。

血清 ALT、TBiL 是反映肝细胞实质损伤与肝脏慢性损害的指标,随着疾病的发展,其水平呈逐渐上升趋势;血清 ALB 水平的高低可直接反映肝脏合成代谢功能和储备功能,若 ALB 持续下降,则表示肝细胞坏死进行性加重,预后不良^[13]。慢性乙型肝炎反复或持续的转氨酶升高,预示着预后不良。肝细胞的不断坏死,可引起纤维增生,最终发展为肝炎肝硬化;肝细胞的不断修复,则易出现细胞恶性变,因机体的免疫机能受损等因素,则有可能导致肝细胞癌的发生。本研究中,感染组患者血清 ALT、TBiL 显著高于健康对照组,血清 ALB 水平显著低于健康对照组,且感染组中慢性乙型肝炎患者血清 ALT、TBiL 水平显相对最低,血清 ALB 水平相对最高,提示肝功能指标与肝组织病理学之间存在着紧密关联。本研究对乙型肝炎病毒慢性感染患者 IL-4、IL-12、IFN- γ 与 HBV-DNA、ALT、TBiL、ALB 水平的相关性进行数据分析,结果显示,乙型肝炎病毒慢性感染患者血清 IL-12 与 ALT 水平呈负相关,推测血清 IL-12 具有一定的抑癌作用,同时可能肝细胞癌患者机体内存在异于其他病程的免疫作用过程,其白细胞介素水平的变化可在一定程度上反映患者肝细胞损害的情况,能够为慢性乙型肝炎的诊断和预后提供临床价值;血清 IFN- γ 水平与 HBV-DNA 呈负相关,推测 IFN- γ 可能较适合用于评价患者的免疫功能,或可作为有效指标来评价慢性乙型肝炎患者的免疫状态。

综上,IL-4、IL-12、IFN- γ 水平的变化可在一定程度上反映肝细胞损害的情况,与乙型肝炎病毒慢性感染患者密切相关,通过监测免疫学指标水平,能为疾病的发生和发展提供重要参考依据。

参考文献

- [1] 高红艳,刘娜,李春霞,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者免疫耐受期的临床特征与肝组织病理学分析[J].肝脏,2018,23(2):136-139.
- [2] 魏金刚,石统东,邹丽云.Th9 细胞在慢性乙型肝炎病毒感染不同阶段中的作用[J].免疫学杂志,2019,35(10):879-884.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3),389-400.
- [4] 周观林,张琼,罗颖敏.Treg 细胞对不同阶段慢性 HBV 感染者长期免疫耐受状态影响分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(16):2415-2418.
- [5] 马海霞,李嘉,刘勇钢,等.肝内调节性 T 淋巴细胞与辅助性 T 淋巴细胞 17 平衡在不同阶段慢性乙型肝炎病毒感染患者中的作

肠内营养支持联合综合护理干预 在重症脑卒中患者治疗中的应用研究

沈慧圆, 邓福珠*

(广州开发区医院重症医学科, 广东 广州 510730)

摘要: **目的** 探讨肠内营养支持联合综合护理干预对重症脑卒中患者营养状况、免疫功能的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2018 年 4 月至 2020 年 9 月广州开发区医院收治的 60 例重症脑卒中患者分为对照组和研究组, 各 30 例。两组患者均接受吸氧、控制感染、控制血压、抗凝等常规治疗, 对照组患者在常规治疗的基础上采用肠外营养支持进行治疗, 研究组患者在常规治疗的基础上采用肠内营养支持治疗, 两组均治疗 14 d, 且治疗期间均给予综合护理干预。比较两组患者治疗前后营养指标、免疫功能及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后研究组患者血清前白蛋白 (PA)、血红蛋白 (Hb)、转铁蛋白 (TRF)、总蛋白 (TP)、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM) 及免疫球蛋白 G (IgG) 水平均升高, 且研究组高于对照组; 治疗期间, 研究组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 对重症脑卒中患者开展肠内营养支持联合综合护理干预, 能够有效改善机体营养状况与免疫功能, 且具有较高的安全性。

关键词: 重症脑卒中; 肠内营养支持; 肠外营养支持; 综合护理干预; 免疫功能

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.21.0100.04

重症脑卒中是脑卒中的危重类型, 患者因脑组织细胞缺血、缺氧而导致植物神经系统损害, 累及机体正常调节功能, 使患者发生功能障碍, 其临床死亡的风险远高于轻症患者; 同时重症脑卒中患者因严重的意识障碍、吞咽困难等原因, 导致其无法正常进食, 因此继发营养不良的风险较高, 可对患者预后效果造成严重影响。目前临床上多采用营养支持方式对在重症脑卒中患者进行治疗, 其中肠外营养支持主要通过深静脉滴注方式进行营养灌注, 可在短期内缓解患者营养不良症状, 但长期肠外营养支持会损伤肠黏膜, 治疗效果欠佳。肠内营养支持只需通过鼻饲营

养管进行, 可有效发挥维持、改善肠黏膜屏障功能, 抑制肠黏膜萎缩、改善营养状况的作用, 临床多用于重症患者的营养支持治疗^[1]。综合护理干预可通过给予病情检测、并发症防护、早期康复护理及心理护理等干预, 促进患者病情恢复, 改善预后效果^[2]。本文旨在探讨肠内营养支持联合综合护理干预对重症脑卒中患者营养状况、免疫功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2018 年 4 月至 2020 年 9 月广州开发区医院收治的 60 例重症脑卒中患者分为

作者简介: 沈慧圆, 大学本科, 主管护师, 研究方向: 重症护理。

通信作者: 邓福珠, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 重症营养治疗。E-mail: 157796247@qq.com

- 用 [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(3): 133-138.
- [6] 吴志东, 方伟祯. 乙型肝炎病毒慢性感染的临床免疫学检测的重要性 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(4): 73-75.
- [7] 刘亚男, 余追, 姚兰. B 细胞与 T 细胞在乙型肝炎病毒感染免疫调控中的作用 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(5): 338-342.
- [8] 王得权. 血清免疫学指标在慢性 HBV 感染检测中的应用 [J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(1): 57-58, 77.
- [9] 苗静, 袁晨翼, 李秋伟, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的表达与 HBsAg 定量的相关性分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4): 399-403.
- [10] 李彩东, 陈锡莲, 田鹏飞, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血中 T 淋巴细胞亚群和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 淋巴细胞的表达水平与 HBV DNA 定量的相关分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 541-545.
- [11] 李曼, 孙学华, 周振华, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 T 细胞 γ 干扰素和白细胞介素 4 的水平变化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(2): 240-244, 249.
- [12] 鲁晓娟, 黄贺梅, 彭旭阳, 等. 乙型肝炎病毒感染患者血清 IL-12、IL-21、IFN- γ 、OPN 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(18): 41-43.
- [13] 连桂秀, 毛华, 卢敏, 等. 慢性乙肝病毒感染患者血清免疫调节因子检测及基因多态性分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(9): 1104-1107, 1111.