

·论著·

CMV 和 HCV 肝炎婴儿血清 IFN- α , IL-8, TNF- α 和 NO 的水平变化

余春涛, 金建年, 董宗祈, 余春华

[摘要] 目的 了解巨细胞病毒肝炎(CMV-IgM 抗体阳性)和丙型肝炎(HCV-IgM 抗体阳性)1~6月的婴儿患者血清中某些炎症介质的异常变化。方法 应用 ELISA 法和硝酸还原酶法,分别检测了 56 例 CMV 抗体和 67 例 HCV 抗体阳性婴儿肝炎综合征(婴肝)患儿及正常对照组 58 例小儿的血清干扰素 α (IFN- α),白细胞介素-8 (IL-8),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和一氧化氮(NO)的含量。结果 正常对照组 58 例血清 IFN- α , IL-8, TNF- α , NO 含量分别为 226.74 ± 73.82 ng/L, 13.24 ± 5.36 ng/L, 217.14 ± 76.30 ng/L, 25.98 ± 8.70 μ mol/L。CMV 抗体阳性婴肝组血清 IFN- α , IL-8, TNF- α 和 NO 的含量分别为 582.26 ± 131.72 ng/L, 75.28 ± 33.57 ng/L, 429.46 ± 156.32 ng/L 和 59.87 ± 16.42 μ mol/L, 明显高于正常对照组 ($P < 0.01$); HCV 抗体阳性婴肝组上述四项指标含量分别为 558.32 ± 114.64 ng/L, 71.34 ± 27.64 ng/L, 374.35 ± 138.4 ng/L 和 62.24 ± 21.38 μ mol/L, 其含量亦明显高于正常对照组 ($P < 0.001$)。CMV 与 HCV 抗体阳性婴肝组比较,无明显差异 ($P > 0.05$)。TNF- α 和 NO 在这两组婴肝中分别呈正相关 ($r_1 = 0.62$, $r_2 = 0.57$, $P < 0.01$)。结论 CMV 和 HCV 抗体阳性婴肝急性期患儿,血清 TNF- α , IL-8, IFN- α 和 NO 明显增高。

[关键词] 肝炎;干扰素- α ;白细胞介素-8;肿瘤坏死因子- α ;一氧化氮;婴儿

[中图分类号] R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2000)02-0074-02

Levels of Serum IFN- α , IL-8, TNF- α and NO in the CMV and HCV Hepatitis in Infants

JIN Jian-Nian, YU Chun-Tao, DONG Zong-Qi, et al.

Research Institute of Pediatrics, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016

[Abstract] **Objective** To study variations of inflammatory mediators in the serum of children aged 1~6 months with infantile hepatitis. **Methods** Using ELISA and carbonate reductase assays, we measured the levels of serum IFN- α , IL-8, TNF- α and NO in 56 children suffering from CMV antibody positive infantile hepatitis, 67 children suffering from HCV antibody positive infantile hepatitis and 58 normal children. **Results** In the normal control group, the levels of IFN- α , IL-8 and TNF- α were 226.74 ± 73.82 ng/L, 13.24 ± 5.36 ng/L, 217.14 ± 76.30 ng/L, respectively, and NO concentrations were 25.98 ± 8.70 μ mol/L. In the CMV antibody positive group, IFN- α Levels were 582.26 ± 131.72 ng/L, IL-8 levels were 75.28 ± 33.57 ng/L, TNF- α levels were 429.46 ± 156.32 ng/L, and NO concentrations were 59.87 ± 16.42 μ mol/L. These values were all significantly higher than those of the normal control group ($P < 0.01$). In the HCV antibody positive group, the concentrations of IFN- α , IL-8, TNF- α and NO were 558.32 ± 114.64 ng/L, 71.34 ± 27.64 ng/L, 374.35 ± 138.4 ng/L and 62.24 ± 21.38 μ mol/L, respectively. These levels were also significantly increased compared to the controls ($P < 0.01$). There were no significant differences between the CMV antibody positive and the HCV antibody positive groups. TNF- α and NO were positively correlated in both groups ($r_1 = 0.62$, $r_2 = 0.57$, $P < 0.01$). **Conclusions** Serum levels of IFN- α , IL-8, TNF- α , and NO increase in the critical period of the infantile hepatitis syndrome with CMV and HCV antibody positive.

[Key words] Hepatitis; Interferon- α ; Interleukin-8; Tumor necrosis factor- α ; Nitric oxide; Infant

[作者简介] 余春涛,男,1952年出生,大学,副主任技师。

[作者单位] 430016 武汉市儿童医院儿科研究所

婴儿肝炎综合征(婴肝)是儿科常见疾病。已证实白细胞介素-8(IL - 8),肿瘤坏死因子-α(TNF - α)是乙肝患者肝细胞损伤的主要介质^[1]。巨细胞病毒肝炎(CMV-IgM 阳性)和丙型肝炎(HCV-IgM 阳性)患儿是否与乙肝一样,不仅具有 IL-8,TNF-α 的增高,而且还可能存在一系列细胞因子连锁放大效应,为此,我们检测了两组疾病患儿血清干扰素-α(IFN-α),IL-8,TNF-α 和一氧化氮(NO)含量,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

1998 年 2 月至 1999 年 8 月间因患婴肝住院的 1~6 月急性期患儿。其中 CMV 肝炎患儿 56 例,HCV 肝炎患儿 67 例,合计 123 例。对照组 58 例,为体检的同龄健康婴儿。

1.2 方法

血清 TNF-α,IL-8 和 IFN-α 检测采用 ELISA 法,试剂盒由海南华美生物试剂公司提供。检测仪器 Micro Reader-3 型酶标仪为美国产品;血清 NO(NO₂⁻/NO₃⁻)检测采用硝酸还原酶法,按说明书操作。试剂盒由伊利康生物试剂公司提供。

1.3 统计学处理

应用 Excel-97 软件,各组均值用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验。TNF-α 和 NO 间关系应用直线相关分析。

2 结果

2.1 血清 IFN-α,IL-8,TNF-α 和 NO 含量

CMV 肝炎和 HCV 肝炎组以上四项指标含量均明显高于正常对照组,并有显著性差异,均 $P < 0.01$ 。CMV 肝炎与 HCV 肝炎组比较无明显差异。见附表。

附表 三组血清 IFN-α,IL-8,TNF-α 和 NO 含量比较($\bar{x} \pm s$)

Table Affixed Sheet: The comparison of serum IFN-α, IL-8, TNF-α and NO content in three groups($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	IFN-α(ng/L)	IL-8 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	NO μmol/L
正常对照	58	226.74 ±73.82	13.24 ±5.36	217.14 ±76.30	25.98 ±8.70
CMV 阳性	56	582.26 ±131.72 *	75.28 ±33.57 *	429.46 ±156.32 *	59.87 ±16.42 *
HCV 阳性	67	558.32 ±114.64 *	71.34 ±27.64 *	374.35 ±138.40 *	62.24 ±21.38 *

注: * CMV 阳性及 HCV 阳性组的 IFN-α,IL-8,TNF-α,NO 与正常对照组比较,均 $P < 0.01$

2.2 血清中 TNF-α 和 NO 相关性分析

CMV 肝炎和 HCV 肝炎组血清 TNF-α 和 NO 含量均呈正相关($r_1=0.62, r_2=0.57, P < 0.01$)。

3 讨论

本结果显示,CMV 肝炎和 HCV 肝炎患儿血清 IFN-α,IL-8,TNF-α 和 NO 等炎性介质含量均明显高于正常对照组。说明上述炎症介质与 CMV 和 HCV 两种病毒感染有关,同时说明前述两组肝炎患儿合并了细胞损伤^[1],因为 IL-8,TNF-α 是肝细胞损伤的主要介质。有研究发现^[2],给人体注射 TNF-α 能促使其循环血清中 IL-8 水平增高。IFN-α 也是 TNF-α 诱导的产物。在产生大量 IFN-α 以增强机体抵抗力或排除病毒的同时,所形成的免疫复合物又可刺激单个核细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞分泌 IL-8 及 TNF-α^[3,4]。众所周知,肝脏是炎性介质产生的重要场所,除被感染的肝细胞外,枯否氏细胞和

窦内皮细胞也产生大量 IL-8。致使血清 IFN-α,IL-8 和 TNF-α 活性增高^[5,6]。增高的 TNF-α 通过细胞因子连锁放大效应,可诱导肝脏中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)产生大量 NO,以致血清 NO 增高。结果提示,上述炎性介质和 NO 含量变化与 CMV 肝炎和 HCV 肝炎的病理变化可能有着密切联系,可作为本病活动情况及预后的判断指标之一。

在婴肝急性感染期,由于肝脏存在典型的 L-精氨酸-NO 通路,当肝细胞受损时激活 iNOS 产生大量的内源性 NO,在局部产生病理生理效应,致使婴肝患儿血清中 TNF-α 与 NO 含量呈现正相关关系。这些炎性介质均能激活 T,B 细胞,NK 细胞,单核巨噬细胞,与肝内细胞膜成分产生免疫应答,在提高抗感染能力的同时,促进局部组织细胞浸润,加重肝脏炎症和免疫自我损伤^[7,8]。如抑制白蛋白合成,影响能量代谢,导致胆红素增高和腹水形成。应用抗

(下转第 78 页)

促进内皮细胞 ET-1 的合成和分泌^[4,5]。内皮细胞释放 ET-1 能够促进炎症细胞的聚集及血小板活化因子、白细胞介素、组胺及氧自由基的产生,从而加重 HIE。

HIE 的病理生理过程主要为脑缺氧缺血、水肿、坏死。本研究结果发现,血清和 CSF 中 ET-1 水平与缺氧密切相关,缺氧越严重,其水平越高。ET-1 具有强烈的缩血管作用,可导致脑血管痉挛,加重脑缺血、水肿和神经细胞的钙聚集,从而引起继发性脑组织损伤。Suxuki^[6]等研究发现,蛛网膜下腔出血患者的 CSF 中的 ET 水平明显升高,提示 ET 在脑血管痉挛中发挥重要作用。而应用 ET-1 抗血清对鼠脑缺血再灌注损伤有明显的保护作用^[7]。

总之,本研究结果证实,HIE 新生儿急性期血清及 CSF 中 ET-1 水平显著高于恢复期,且重度 HIE 显著高于轻度 HIE 和中度 HIE,表明 ET-1 的产生与病情的活动及轻重程度有关。因此,检测血清中 ET-1 的变化可以推断 HIE 的病情轻重以及作为判断病情恢复的指标之一。

[参 考 文 献]

- [1] 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2): 99 ~ 100.
- [2] Yanagisawa M, Kurthara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vasoculal endothelial cell [J]. Nature, 1988, 332(5): 411 ~ 415.
- [3] 董宗祈. 内皮素的研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(3): 237 ~ 238.
- [4] Wiebke JL, Montrose-Rafigadeh C, Zeitlin PL, et al. Effect of hypoxia on endothelin-1 production by pulmonary vascular endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta, 1992, 1134(2): 105 ~ 111.
- [5] 陈霞, 黄丽英, 李万镇, 等. 缺氧性肺动脉高压内皮素的变化 [J]. 中华医学杂志, 1993, 73(7): 400 ~ 401.
- [6] Suxuki H, Sato S, Suzuki Y, et al. Increased endothelin concentration in the CSF of patients with subarachnoid hemorrhage [J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81: 553 ~ 555.
- [7] 宋良义, 张宁, 董淑云, 等. 内皮素抗血清对大鼠缺血的保护作用 [J]. 北京医科大学学报, 1993, 25(2): 87 ~ 89.

(收稿日期: 1999-08-03 修回日期: 2000-02-01)

(本文编辑: 吉耕中)

(上接第 75 页)

TNF- α 单克隆抗体和 NO 抑制剂, 如糖皮质激素, L-单甲基精氨酸 (L-NMMA), N-硝基左旋精氨酸 (L-NNA) 等, 可抑制肝细胞和枯否氏细胞内 iNOS 活性, 使 TNF- α 和 NO 合成减少^[9,10], 为 CMV 和 HCV 肝炎的治疗, 提供了一条新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Smart SJ, Casale TB. TNF- α induced transendothelial neutrophil migration is IL-8 dependent [J]. Am J Physiol, 1994, 266(3 pt1): L 238 ~ 245.
- [2] Van Zee KT, De Forge LE, Fischer E, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia and after IL-8 administration [J]. J Immunol, 1991, 146(10): 3478 ~ 3482.
- [3] 扬琨, 刘鉴. 慢性乙性病毒肝炎患者 IL-6、IL-8 和 sIL-2R 水平检测 [J]. 上海免疫学杂志, 1996, 16(2): 117 ~ 118.
- [4] Chouaib S. More insights into the complex physiology of TNF- α [J]. Immunol Today, 1991, 12(5): 141 ~ 142.

- [5] Sherron N, Williams R. IL-8 as a circulating cytokine: induction by recombinant tumor necrosis factor: α [J]. Clin Exp Immunol, 1992, 89(1): 100 ~ 103.
- [6] Wu S, Boyer CM, Whitaker RS, et al. Tumor necrosis factor α as autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor α expression [J]. Cancer Res, 1993, 53(8): 1939 ~ 1944.
- [7] 张定风, 任红, 郭树华, 等. 肿瘤坏死因子在病毒性肝炎肝坏死中的作用及其保护 [J]. 中华医学杂志, 1990, 70(8): 438 ~ 441.
- [8] 韦丽华. 一氧化氮在儿科领域的研究现状 [J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(6): 368 ~ 369.
- [9] Ceppi ED, Smith ES, Titheradge MA. Effect of multiple cytokines plus bacterial endotoxin on glucose and nitric oxide production by cultured hepatocytes [J]. Biochem J, 1996, 317(pt 2): 503 ~ 507.
- [10] 陈珊, 张洪, 陈达光, 等. 婴儿肝炎综合征血清一氧化氮的变化及其临床意义 [J]. 临床儿科杂志, 1999, 17(3): 153 ~ 154.

(收稿日期: 1999-09-03 修回日期: 2000-02-01)

(本文编辑: 黄志强)