

· 综述 ·

炎症因子介导乙型肝炎病毒感染后机体免疫反应的研究进展

董转丽¹, 肖丽昕², 付婷², 贺真², 张维璐², 吉兆华², 邵中军^{2*}

(¹ 甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000; ² 空军军医大学军事预防医学系流行病学教研室, 西安 710032)

【摘要】 乙型肝炎病毒(HBV)感染后,病毒在人体内复制导致细胞损伤,从而激活体内免疫细胞释放炎症因子,进一步加重肝损伤。肝脏炎症损伤涉及多种免疫细胞,其分泌的炎症因子在细胞和体液免疫反应、抗病毒活性、病毒清除、细胞凋亡和纤维化形成等过程中发挥着至关重要的作用。HBV感染后,多种免疫细胞和炎症因子相互作用,形成复杂的免疫反应网络,从而促进肝炎的发生发展。炎症因子是HBV感染后引起炎症和肝损伤的主要原因,本文将对HBV感染后相关炎症因子在HBV发展和肝损伤中作用机制的研究进展进行综述,以期对乙型肝炎的防治提供参考。

【关键词】 乙型肝炎病毒;炎症因子;免疫细胞

【中图分类号】 R183.9

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.153

Research progress in inflammatory factor-mediated HBV infection

DONG Zhuan-Li¹, XIAO Li-Xin², FU Ting², HE Zheng², ZHANG Wei-Lu², JI Zhao-Hua², SHAO Zhong-Jun^{2*}

(¹School of Public Health, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Epidemiology, Faculty of Preventive Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 After hepatitis B virus (HBV) infection, the virus replicates in the human body and causes cell damage, which activates the release of inflammatory factors in immune cells and further aggravates liver damage. Inflammatory liver damage involves a variety of immune cells, and the inflammatory factors secreted by them play a vital role in cellular and humoral immune responses, antiviral activity, virus clearance, apoptosis and fibrosis formation. HBV infection leads to interaction between a wide array of immune cells and inflammatory factors, forming a complex immune response network and thus promoting the occurrence and development of hepatitis. Inflammatory factors are the main cause of inflammation and liver damage after HBV infection. This article reviews the research progress in the mechanism of inflammatory factors involved in HBV development and liver damage after HBV infection in a view to providing reference for the prevention and treatment of hepatitis B.

【Key words】 hepatitis B virus; inflammatory factors; immune cells

This work was supported by Youth Program of National Natural Science Foundation of China(81773488) and National Special Project for Prevention and Control of Major Infectious Diseases in China (2017ZX10105011).

Corresponding author: SHAO Zhong-Jun, E-mail: zhongjunshao@126.com

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界范围内的一个重要健康问题,全球有超过2.4亿人感染HBV,严重者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。研究发现,成人感染HBV后会引发快速的免疫反应,约有≥95%的患者痊愈后会终生免疫并伴有急性自限性感染。而婴儿和儿童感染HBV后容易发展为慢性感染,并终生携带^[2]。炎症因子主要由T淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞释放,在细胞免

疫、体液免疫、细胞增殖分化及损伤修复等过程中起重要作用。随着对辅助性T细胞(T helper cell, Th)1、Th2、Th17及调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)等细胞特性的进一步研究,发现其分泌的炎症因子在免疫调节和免疫介导疾病的发病机制中发挥重要作用。本文对Th1、Th2、Th17及Treg等相关炎症因子在HBV感染后肝脏疾病中的作用机制进行综述,以期对HBV的免疫治疗提供理论依据。

收稿日期: 2021-10-18; 接受日期: 2022-01-12

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81773488); 国家重大传染病防治专项(2017ZX10105011)

通信作者: 邵中军; E-mail: zhongjunshao@126.com

1 HBV 感染对免疫细胞的影响

HBV 是一种非细胞性的小包膜双链 DNA 病毒,其进入宿主体内,会引起人体的免疫应答。宿主免疫应答的差异可能是乙型肝炎发生发展的原因之一。在 HBV 感染过程中,获得性免疫由免疫耐受转变为渐进免疫激活、失活、再激活和耗竭,从而引起 HCC。CD4⁺T 细胞亚群分泌的炎症因子会影响宿主免疫反应的抗 HBV 能力。被抗原呈递细胞激活后,幼稚 CD4⁺T 细胞受刺激会产生不同的 T 细胞亚群,包括 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞。这些免疫细胞通过产生炎症因子,在 HBV 感染肝脏的抗病毒免疫过程中发挥关键作用^[3]。研究发现,Th1 细胞通过产生多种炎症因子如白介素(interleukin, IL)-2 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导细胞免疫反应,在清除急性和持续感染的 HBV 中发挥核心作用。Th2 细胞与 B 细胞的增殖和分化有关,主要通过分泌 IL-6 及 IL-8 等炎症因子介导体液免疫应答。此外,Th2 细胞还可通过抑制 Th1 细胞的免疫应答,降低宿主的抗病毒能力^[4]。Th17 细胞是新发现的 Th 细胞亚群,与乙肝疾病的进展密切相关。Treg 细胞具有免疫抑制功能,主要通过产生转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)及 IL-37 等免疫抑制细胞因子,抑制 Th1 或 Th2 细胞的激活,诱导宿主免疫耐受。

2 Th1 相关的炎症因子与 HBV 感染疾病进展

Th1 细胞主要通过产生 IL-12、TNF- α 及 IL-10 等炎症因子介导细胞免疫应答。这些炎症因子可增强细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的细胞毒作用,清除被病毒感染的肝细胞。有研究表明,Th1 相关炎症因子在清除急性和持续 HBV 感染中发挥着重要的作用,并影响肝病的发病机制^[5]。Th1 细胞主导机体的细胞免疫功能,其分泌的 Th1 类炎症因子,在抗肿瘤治疗中起着重要作用。HBV 感染后,Th1 抗原受体识别结合肿瘤细胞上的肿瘤抗原,通过溶细胞作用直接杀伤肿瘤细胞或分泌多种炎症因子间接损伤肿瘤细胞^[3]。IL-12 是细胞免疫的关键炎症因子,主要由 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞分泌,可诱导抗病毒感染的免疫应答,尤其是对 HBV 的免疫应答^[6]。IL-12 还可通过促进 Th0 细胞分化为 Th1 细胞,介导细胞免疫^[7]。研究发现,IL-12 可恢复 CD8⁺T 细胞的消耗,并显著减少 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞耗竭,从而减轻病毒对肝脏的损伤。此外,IL-12 通过与 IL-2 协同作用,促进 CTL 和自然杀伤细胞(natural

killer cell, NK)的增殖分化,帮助 CTL 细胞清除病毒感染肝细胞的肝细胞。另有研究表明,在持续性 HBV 感染的患者中,IL-12 水平的降低可促使 Th1/Th2 的平衡向 Th2 靠近,从而使机体进展为乙型肝炎^[8]。TNF- α 是参与 HBV 感染的关键促炎因子。有研究发现,TNF- α 不仅参与宿主的免疫应答,还介导 HBV 感染后的肝脏炎症和肝细胞损伤。Sosa-Jurado 等^[9]研究发现,TNF- α 的升高被认为是慢性肝功能衰竭的结果,与内毒素依赖的巨噬细胞刺激和炎症因子的减少有关。IL-10 是重要的免疫抑制细胞因子,可抑制细胞固有免疫和适应性免疫。HBV 感染后,高水平的乙型肝炎表面抗原和乙型肝炎 e 抗原诱导 T 细胞分泌 IL-10,通过单核细胞介导,抑制 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞的反应,导致乙型肝炎^[10]。有研究发现,急性 HBV 感染患者的 IL-10 浓度随着血液 HBV 含量的增加而升高,且显著高于健康对照组。此外,Dunn 等^[11]研究发现,IL-10 在抑制 NK 细胞抗病毒反应中也起着重要作用。

3 Th2 相关的细胞因子与 HBV 感染疾病进展

Th2 细胞主要通过分泌 IL-8 及 IL-6 等炎症因子,介导体液的免疫应答,从而抑制 Th1 型炎症因子的应答反应,促进抗体产生^[4]。IL-8 是一种趋化性炎症因子,能够促进粒细胞、NK 细胞和 T 细胞趋化。IL-8 可通过人体内的固有免疫系统对 T 细胞的功能和炎症反应进行调节,在 HBV 感染的免疫病理机制中发挥重要作用。研究表明,HBV 感染者 IL-8 水平高于健康人,并随着肝脏炎症和纤维化程度的加重而增加^[12]。IL-6 作为一种多效性细胞因子,由巨噬细胞、B 细胞、T 细胞以及成纤维细胞等多种细胞产生,可促进 T 细胞及 B 细胞的扩增和活化。研究发现,IL-6 在 HBV 感染和肿瘤患者中表达增加^[13,14]。因此,IL-6 可作为反映肝脏疾病严重程度和预后的敏感指标。

4 Th17 相关的细胞因子与 HBV 感染疾病进展

Th17 细胞通过分泌 IL-17 及 IL-22 等炎症因子,激活中性粒细胞,促进炎症反应和自身免疫性疾病的发生。IL-17 直接介导肝细胞内的炎症反应,激活肝组织中各种肝间质细胞之间的炎症反应,使其大量表达 TGF- β ,导致乙型肝炎向肝纤维化转化。乙型肝炎患者 Th17 细胞分泌的炎症因子显著升高^[15]。研究表明,乙型肝炎相关肝硬化患者肝脏中 Th17 细胞的增加促进了肝星状细胞的活性,从而导致疾病恶化^[16]。在 HBV 感染的患者中,IL-22 可通过募集 Th17 细胞加剧肝内炎症^[17]。另有研究发现,乙型肝炎

炎向 HCC 的转变过程中, IL-22 含量呈递增趋势。IL-22 可通过促进炎症细胞分泌并募集炎症因子, 加剧肝脏炎症损伤, 直接参与肝病的发生发展^[18]。

5 Treg 相关的炎症因子与 HBV 感染疾病进展

Treg 是具有抑制免疫功能的 CD4⁺T 细胞的一种特殊亚群, 主要产生 TGF- β 及 IL-37 等炎症因子, 抑制 Th1 或 Th2 细胞的激活。研究发现, TGF- β 不仅可以通过刺激 Treg 细胞的分化诱导机体对 HBV 抗原的免疫耐受; 还可通过促进 Th17 细胞分泌炎症因子诱导严重的免疫反应, 在肝脏疾病的发生发展中发挥重要作用^[19]。IL-37 由外周血单个核细胞、上皮细胞和巨噬细胞产生, 是固有免疫反应的天然抑制因子。研究发现, IL-37 在癌组织中表达降低^[20]。在 HCC 患者中, IL-37 具有抑制 Th1 细胞分化及功能表达、促进 Treg 细胞分化的作用。表明在肿瘤微环境中, IL-37 与肿瘤细胞逃避免疫的监视和清除有关^[21]。

6 总结

免疫细胞分泌的炎症因子在细胞介导、体液免疫应答以及抗病毒活性中发挥着重要作用。炎症因子是宿主对 HBV 清除的固有免疫和适应性免疫反应的基本介质, 其表达水平在疾病发展中发挥着关键作用^[22]。因此, 临床上可通过监测 HBV 感染者的炎症因子水平, 了解患者肝脏的免疫状态, 从而指导乙型肝炎的免疫治疗。深入了解炎症因子在乙型肝炎发生发展过程中的作用, 对疾病的预防及治疗具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Shih C, Yang CC, Chojilsuren G, *et al.* Hepatitis B virus[J]. Trends Microbiol, 2018, 26(4): 386-387. DOI: 10.1016/j.tim.2018.01.009.
- [2] Boeijen LL, Hoogveen RC, Boonstra A, *et al.* Hepatitis B virus infection and the immune response: the big questions[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(3): 265-272. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.05.003.
- [3] Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1572. DOI: 10.4254/wjh.v7.i11.1572.
- [4] Sabry R, Mohamed ZAZ, Abdallah AM. Relationship between Th1 and Th2 cytokine serum levels and immune response to Hepatitis B vaccination among Egyptian health care workers[J]. J Immunoassay Immunochem, 2018, 39(5): 496-508. DOI: 10.1080/15321819.2018.1509871.
- [5] Yang Z, Tang T, Wei X, *et al.* Type 1 innate lymphoid cells contribute to the pathogenesis of chronic hepatitis B[J]. Innate Immun, 2015, 21(6): 665-673. DOI: 10.1177/1753425915586074.
- [6] Rossol S, Marinou G, Carucci P, *et al.* Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B[J]. J Clin Invest, 1997, 99(12): 3025-3033. DOI: 10.1172/JCI119498.
- [7] Wan Z, Zhou Z, Liu Y, *et al.* Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(5): e12873. DOI: 10.1111/sji.12873.
- [8] Schurich A, Pallett LJ, Lubowiecki M, *et al.* The third signal cytokine IL-12 rescues the anti-viral function of exhausted HBV-specific CD8 T cells[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(3): e1003208. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003208.
- [9] Sosa-Jurado F, Sánchez-Reza L, Mendoza-Torres MÁ, *et al.* Serum Th17 and TNF- α distinguish between patients with occult hepatitis B infection, chronic hepatitis B infection and healthy individuals[J]. Eur Cytokine Netw, 2021, 32(2): 23-30. DOI: 10.1684/ecn.2021.0466.
- [10] Gong Y, Zhao C, Zhao P, *et al.* Role of IL-10-producing regulatory B cells in chronic hepatitis B virus infection[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(5): 1308-1314. DOI: 10.1007/s10620-014-3358-1.
- [11] Dunn C, Peppas D, Khanna P, *et al.* Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection[J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1289-1300. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.054.
- [12] Amoras EDSG, de Brito WB, Queiroz MAF, *et al.* The genetic profile and serum level of IL-8 are associated with chronic hepatitis B and C virus infection[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1664. DOI: 10.3390/biom11111664.
- [13] Porta C, De Amici M, Quaglioni S, *et al.* Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma[J]. Ann Oncol, 2008, 19(2): 353-358. DOI: 10.1093/annonc/mdm448.
- [14] Giannitrapani L, Cervello M, Soresi M, *et al.* Circulating IL-6 and sIL-6R in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 963(1): 46-52. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04093.x.
- [15] Li MH, Lu Y, Zhang L, *et al.* Association of cytokines with alanine aminotransferase, hepatitis B virus surface antigen and hepatitis B envelope antigen levels in chronic hepatitis B[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(15): 1813-1818. DOI: 10.4103/0366-6999.237394.
- [16] Wan Z, Zhou Z, Liu Y, *et al.* Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(5): e12873. DOI: 10.1111/sji.12873.
- [17] Kronenberger B, Rudloff I, Bachmann M, *et al.* Interleukin-22 predicts severity and death in advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study[J]. BMC Med, 2012, 10: 102. DOI: 10.1186/1741-7015-10-102.
- [18] Shi J, Wang Y, Wang F, *et al.* Interleukin 22 is related to development and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(6): 855-864. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.01.009.
- [19] Ding VA, Zhu Z, Xiao H, *et al.* The role of IL-37 in cancer[J]. Med Oncol, 2016, 33(7): 68. DOI: 10.1007/s12032-016-0782-4.
- [20] Zhao JJ, Pan QZ, Pan K, *et al.* Interleukin-37 mediates the anti-tumor activity in hepatocellular carcinoma: role for CD57⁺ NK cells[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5177. DOI: 10.1038/srep05177.
- [21] Wu Y, Fan W, Xue M, *et al.* Postintervention interleukin-6 (IL-6) level, rather than the pretreatment or dynamic changes of IL-6, as an early practical marker of tumor response in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization[J]. Oncologist, 2019, 24(12): e1489-e1495. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0669.
- [22] Wang J, Shen T, Huang X, *et al.* Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound[J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 700-710. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.029.