

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.13.014

文章编号: 1005-8982(2017)13-0070-04

白细胞介素 17 单核苷酸多态性及血浆水平与慢性丙型肝炎感染的相关性研究

陈兴壮, 纪海容

(海南省三亚市中医院 检验科, 海南 三亚 572000)

摘要:目的 探讨白细胞介素 17(IL-17)单核苷酸多态性及血浆水平与慢性丙型肝炎感染的相关性。**方法** 将 200 例慢性丙型肝炎患者作为观察组,150 例体检健康者作为对照组。采用 TaqMan 检测系统提取检测 IL-17 SNPS 基因组 DNA; 采用 Elisa 检测法测定 IL-17 水平。对比两组研究对象 IL-17 rs8193036 及 rs2275913 位点等位基因及基因型分布;对比两组研究对象 IL-17 多态性与 HCV 基因型的关系;对比两组研究对象 IL-17 水平。**结果** 观察组 IL-17 rs8193036 位点等位基因 C、T 分布,IL-17 rs2275913 位点等位基因 A、G 分布多于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 IL-17 rs8193036 位点 CC、CT 及 TT 基因型分布,RS2275913 基因型 AA、AG 及 GG 分布多于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者 IL-17 水平(98.73 ± 28.65)高于对照组(70.27 ± 18.53),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** IL-17 水平的升高可能是慢性丙型肝炎感染的因素之一。

关键词: 白细胞介素 17; 血浆水平; 慢性丙型肝炎

中图分类号: R512.63

文献标识码: A

Correlations of IL-17 single nucleotide polymorphisms and plasma level with chronic hepatitis C infection

Xing-zhuang Chen, Hai-rong Ji

(Clinical Laboratory, Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: Objective To investigate the association between interleukin-17 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and plasma levels and chronic hepatitis C infection. **Methods** In this study, 200 patients of chronic hepatitis C were included in observation group, 150 cases of healthy subjects were enrolled into control group. TaqMan detection system was used to extract genomic DNA for detection of IL-17 SNPs. ELISA was applied to detect IL-17 level. The IL-17 level was compared between the two groups. The alleles and genotype distribution of IL-17 rs8193036 and rs2275913 loci were compared between the two groups. The relationships of IL-17 polymorphisms with the HCV genotypes were analyzed in the two groups. **Results** The distribution of alleles C and T of rs8193036 locus and alleles A and G of rs2275913 locus in *IL-17* gene in the observation group was more than that in the control group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The distribution of CC, CT and TT genotypes of rs8193036 locus and AA, AG and GG genotypes of rs2275913 locus of *IL-17* gene in the observation group was more than that in the control group with significant differences ($P > 0.05$). The level of IL-17 in the observation group (98.73 ± 28.65) was higher than that in the control group (70.27 ± 18.53), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Elevated IL-17 level may be one of the factors of chronic hepatitis C infection.

Keywords: IL-17; plasma level; chronic C hepatitis

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是一种由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的疾病,该病具有传染性和易于发展为慢性疾病的特点^[1]。据 2011 年世界卫生组织统计,该病在全世界的患者总数高达 1.3 亿~1.7 亿人,且该病每年的病死人数超过 3 500 万人^[2]。目前,慢性丙型肝炎的研究机制探讨尚不清楚。就现存研究范围来讲,对该病的机制研究主要集中在白细胞介素 28B(IL-28B)上,对白细胞介素 17(Interleukin-17, IL-17)与该病关系的报道较少。米寅等^[3]在对 IL-28B 基因多态性与丙型肝炎易感性的关系中指出,中国人群 IL-28B rs8099917 的基因多态性在一定程度上影响着丙型肝炎的发生。丛瑞等^[4]在研究中指出,IL-28B 对我国丙型肝炎患者的自发清除影响不显著。与此同时,南月敏等^[5]在研究中指出,目前关于 IL-17 与 CHC 患者感染的机制研究十分不清楚。因此本研究旨在探索 IL-17 单核苷酸多态性及血浆水平与 CHC 感染的相关性,为日后 CHC 机制探索提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取海南省三亚市中医院 2012 年 4 月-2016 年 4 月收治的 CHC 患者 200 例作为观察组。其中,男性 121 例,女性 79 例,年龄 21~82 岁,平均(36.2±0.7)岁。同时选取 150 例体检健康者作为对照组。其中,男性 78 例,女性 72 例,年龄 23~76 岁,平均(34.5±1.2)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

所有患者符合①②③中的 1 项,且同时符合④⑤项。①感染 CHC 病毒超过 6 个月;②发病时间不明确,既往无肝炎病史,但通过肝组织病理检查确定为慢性肝炎者;③患者症状体征及实验室检查、影像学检查结果可确诊为丙型肝炎患者;④所有患者血清抗 HCV 抗体及 HCV-RNA 检测结果显示为阳性,且 HCV RNA 定量检测不超过 15 IU/ml;⑤所有患者均未接受过干扰素联合抗病毒药物治疗^[6]。

1.3 排除标准

①患者合并其他类型肝炎者;②患者合并人类免疫缺陷病毒感染;③患者同时伴有恶性肿瘤等严重疾病者;④患者伴有严重心脑血管系统疾病及其他血

液系统疾病者;⑤患者伴有精神意识障碍者;⑥患者为妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 试剂来源及各指标检测方法

抗 HCV 抗体、HCV RNA、HCV 基因型、IL-17 SNPS 检测及 IL-17 水平测定:抗 HCV(上海生物工程技术有限公司),酶联免疫吸附法(Elisa);HCV RNA(上海罗氏诊断有限公司),COBAS TaqMan 系统;IL-17 SNPS 基因组 DNA 定量分析(美国 Thermo 公司),NanoDrop 2 000C 紫外分光光度仪;IL-17 SNPS 检测提取基因组 DNA(美国 Applied Biosystems 公司),TaqMan 检测系统;IL-17 水平测定(美国 RapidBiocab 公司),Elisa。

以上所有指标检测完全按照产品说明书进行操作。HCV 基因分型参照高英堂等^[7]在 HCV 基因分型芯片的研制和临床应用中的 HCV 基因分型芯片技术检测。

1.5 观察指标

对比两组研究对象 IL-17 rs8193036 及 rs2275913 位点等位基因及基因型分布;对比两组研究对象 IL-17 多态性与 HCV 基因型的关系;对比两组研究对象 IL-17 水平。

1.6 统计学方法

均采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数(构成比)表示,组间比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象 IL-17 等位基因分布

观察组 IL-17 rs8193036 位点等位基因 C、T 分布,IL-17 rs2275913 位点等位基因 A、G 分布多于对照组,差异无统计学意义。见表 1。

2.2 两组研究对象 IL-17 基因型分布

观察组 IL-17 rs8193036 位点 CC、CT 及 TT 基因型分布,rs2275913 基因型 AA、AG 及 GG 分布多于对照组,差异不具有统计学意义。见表 2。

2.3 IL-17 多态性与 HCV 基因型的关系

观察组 200 例患者全部进行 HCV 基因型检测。其中 HCV 基因 I 型 290 例、II 型 102 例、III 型 4 例、IV 型 4 例。HCV 基因 I 型 IL-17 rs8193036 T 位点及 rs2275913 A 位点基因分布多于 II 型,差异不具有统计学意义。HCV 基因 I 型 IL-17 rs8193036 C

表 1 两组研究对象 IL-17 等位基因分布 例(%)

组别	rs8193036		rs2275913	
	C	T	A	G
观察组(n=400)	300(75)	100(25)	214(53.5)	186(46.5)
对照组(n=300)	210(70)	90(30)	158(52.67)	142(47.33)
χ^2 值	2.167		0.048	
P 值	0.141		0.827	

表 2 两组研究对象 IL-17 基因型分布 例

组别	rs8193036			rs2275913		
	CC	CT	TT	AA	AG	GG
观察组(n=200)	102	83	17	34	120	46
对照组(n=150)	70	72	8	19	95	36
χ^2 值	2.343			1.255		
P 值	0.310			0.534		

位点及 rs2275913 G 位点基因分布少于 II 型,差异不具有统计学意义(见表 3)。HCV 基因 I 型 IL-17 rs8193036 CC、CT 分布及 rs2275913 AA 分布少于 II 型,差异无统计学意义。HCV 基因 I 型 IL-17 rs8193036 TT 分布及 rs2275913AG、GG 分布多于 II 型,差异无统计学意义。见表 4。

表 3 观察组 IL-17 等位基因分布与 HCV 基因型的关系 例(%)

基因型 基因链数(2n)	rs8193036		rs2275913	
	C	T	A	G
基因 I 型(n=290)	170(58.62)	120(41.38)	150(51.72)	140(48.28)
基因 II 型(n=102)	65(63.73)	37(36.27)	51(50)	51(50)
χ^2 值	0.819		0.090	
P 值	0.365		0.764	

表 4 观察组 IL-17 基因型分布与 HCV 基因型的关系 例(%)

基因型	rs8193036			rs2275913		
	CC	CT	TT	AA	AG	GG
基因 I 型(n=290)	140(48.28)	140(48.28)	10(3.45)	60(20.69)	120(41.38)	110(37.93)
基因 II 型(n=102)	50(49.02)	50(49.02)	2(1.96)	30(29.41)	40(39.22)	32(31.37)
χ^2 值	0.563			3.483		
P 值	0.755			0.175		

2.4 两组的 IL-17 水平比较

观察组 IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义。见表 5。

表 5 两组 IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17 水平
观察组(n=200)	98.73 \pm 28.65
对照组(n=150)	70.27 \pm 18.53
t 值	10.613
P 值	0.000

3 讨论

CHC 是指由不同病因所引起的肝脏坏死和炎症,其病程一般均超过 6 个月^[8]。该病的主要发生原因为 HCV 感染、嗜酒及长期服用肝毒性药物。CHC 的发展过程呈波动型或持续进行型^[9]。若治疗不当往往可导致肝硬化和肝细胞癌的发生。HCV 侵袭人体后所发生的反应机制比较复杂,根据目前研究报道认为丙型肝炎的发生机制与细胞免疫功能异常有关^[10]。

本研究在探讨 IL-17 rs8193036 及 rs2275913 位点等位基因中发现,观察组 IL-17 rs8193036 位点等位基因 C、T 分布及 rs2275913 位点等位基因 A、G 分布与对照组差异无统计学意义。同时在 IL-17 基因型分布比较中得出:观察组患者 IL-17 rs8193036 位点 CC、CT 及 TT 基因型分布,rs2275913 基因型 AA、AG 及 GG 分布与对照组差异无统计学意义。这表明 IL-17 SNPS 与 CHC 感染无关。在 IL-17 多态性与 HCV 基因型关系的探讨中得出,HCV 基因 I 型 IL-17 rs8193036 C、T 位点及 rs2275913 A、G 位点基因分布与 II 型差异无统计学意义,HCV 基因 I 型 IL-17 rs8193036 CC、CT、TT 分布及 rs2275913 AA、AG、GG 分布与 II 型无差异。这表明 IL-17 多态性与 HAV 基因型无关。以上全部结果可能受到所选观察对象种族及例数偏差的影响。该试验所选观察对象均为黄种人,并不具有全球人群代表性。同时在样本例数的确定上受到病源获取及病源配合的限制,未达到大样本试验。因此该部分的结论尚需进一步加以确定。在对比两组研究对象血浆 IL-17 水平中得出,CHC 患者的 IL-17 水平高

于健康人群组成的对照组。这表明 IL-17 水平升高可能是感染 HCV 的重要原因之一。IL-17 通过调节人体固有免疫能力及获得性免疫反应作用于肝脏疾病的进展过程中^[11-13]。IL-17 的细胞因子对人体的作用具有双重性。当机体处于急性炎症状态时,IL-17 可迅速分泌,进而与外来有害物质形成对抗,保护机体不受外源有害物质危害。但是当机体处于其他原因而导致慢性炎症发生时,IL-17 又会参与到慢性疾病的发展过程中,从而与机体免疫保护功能形成对抗^[14]。同时,HCV 侵袭人体的过程中往往导致 CHC 的发生^[15]。因此 IL-17 可能是 CHC 病毒感染的因素之一。

综上所述,IL-17 水平的升高可能是机体 CHC 感染的因素之一。但其单核苷酸多态性对 CHC 患者的影响无明确关系,需进一步进行研究。

参 考 文 献:

- [1] 许敏,施海燕,蔡卫平,等. 丙型肝炎病毒感染者流行及治疗现状调查[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(2): 135-136.
- [2] World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/zh/index.html>.
- [3] 米寅,高英堂,焦晓磊,等. IL-28B 基因多态性与丙型肝炎易感性的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(2): 182-187.
- [4] 丛瑞,佟小非,刘三都,等. 白细胞介素 28B(IL-28B)基因多态性与丙型肝炎病毒(HCV)感染者自发清除的相关性[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(3): 326-329.
- [5] 南月敏,张玉果,孔令波,等. 白细胞介素 17 基因多态性及血浆水平与慢性丙型肝炎病毒感染的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(6): 425-428.
- [6] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 194-198.
- [7] 高英堂,陈瑞阳,宋文芹,等. 丙型肝炎病毒基因分型芯片的研制和临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(10): 690-693.
- [8] 穆彩琴,胡蕾蕾,张璐,等. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(4): 310-313.
- [9] 赵青春,陈虹,范铁艳,等. 肝移植后丙型肝炎复发与防治的进展[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(2): 124-127.
- [10] 米寅,高英堂,杜智,等. IL-28B 基因多态性与丙型肝炎相关性研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2012, 35(4): 224-228.
- [11] CHANG Q, WANG Y K, ZHAO Q, et al. Th17 cells are increased with severity of liver inflammation in patients with chronic hepatitis C[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2012, 27(2): 273-278.
- [12] 佟小非,尤红. IL-28B 基因多态性对干扰素治疗丙型肝炎病毒肝炎应答的影响[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(3): 334-337.
- [13] KIM E S, KIM S W, MOON C N, et al. Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Bechcet's disease in Korean population[J]. Life Sciences, 2012, 90(19): 740-746.
- [14] 陈显,黄成垠,朱绍汶,等. 丙型肝炎病毒的基因分型方法及临床意义[J]. 临床输血与检验, 2012, 14(1): 89-92.
- [15] 杨建军,李朝霞,田淑菊,等. 慢性丙型肝炎患者自身抗体动态变化与 HCV-RNA 基因型关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 2960-2962.

(张西倩 编辑)