

慢性乙型肝炎患者血清白介素 18 的临床意义

晁春梅¹⁾, 韦嘉²⁾, 汤扬³⁾

(1) 昆明医学院第一附属医院感染病科, 云南昆明 650032; 2) 昆明医学院第四附属医院, 云南昆明 650021; 3) 昆明医学院第一附属医院皮肤科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨 IL-18 在慢性乙型肝炎 (CHB)、肝衰竭中的意义. **方法** 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 78 例 CHB 患者不同临床类型组血清 IL-18 水平, 与肝功能完全正常的 20 例健康体检者作对照, 同时检测肝功能、乙肝两对半、HBV-DNA、部分病人进行了 HbsAg 定量测定和 PT 测定. **结果** 78 例 CHB 患者血清 IL-18 水平为 (555.46 ± 582.72) ng/mL; 健康对照组 IL-18 水平为 (259.0 ± 99.57) ng/mL, 经完全随机设计两独立样本比较的秩和检验 ($P < 0.05$), 2 组 IL-18 水平差异有统计学意义; 抗病毒治疗应答组、HbeAg+CHB 组、HBeAg-CHB 组、肝衰竭组 IL-18 水平分别为 (331.90 ± 228.80) ng/mL、 (428.02 ± 244.08) ng/mL、 (575.70 ± 339.53) ng/mL、 (1299.0 ± 571.40) ng/mL, 各组 IL-18 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 (z 检验, $P < 0.01$), 4 个临床类型组 IL-18 水平两两比较, 肝衰竭组 IL-18 水平最高, 与其余各组相比, 差异均具有统计学意义; HBeAg-CHB 组 IL-18 水平 $>$ HbeAg+CHB 组 $>$ 抗病毒治疗组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 高、低病毒载量组 IL-18 水平分别为 (618.64 ± 690.46) ng/mL、 (475.60 ± 508.26) ng/mL, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); HbsAg 载量高、低组 IL-18 水平分别为: (846.40 ± 1175.78) ng/mL、 (701.20 ± 690.46) ng/mL, 差异无统计学意义. 炎症活动慢性 HBV 感染组 63 份病例 IL-18 与 ALT、AST、Tbil 相互关系经 Spearman 等级相关检验, 相关系数有统计学意义 ($P < 0.05$), 呈正相关, 其中 IL-18 与 Tbil 呈高度正相关. IL-18 与 HBV-DNA 相互关系经 Spearman 等级相关检验, 相关系数无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** IL-18 参与了 HBV 感染后的免疫反应、肝脏损伤和修复过程; IL-18 水平的异常升高可能系肝衰竭发生机制之一; (3) IL-18 与肝损伤程度有关, 与 HBV-DNA、HbsAg 载量无明显相关性.

[关键词] 乙型肝炎; IL-18; 临床类型; 肝损伤

[中图分类号] R512.6*2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 03-0057-05

The Clinical Significance of Serum IL-18 in Patients with Chronic Hepatitis B

CHAO Chun - mei¹⁾, WEI Jia²⁾, TANG Yang³⁾

(1) Dept. of Infectious Diseases, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650021; 3) Dept. of Dermatology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical significance of serum IL-18 in the treatment of chronic hepatitis B and liver failure. **Methods** The serum levels of IL-18 in 78 patients with different clinical types of chronic hepatitis B and 20 healthy subjects with normal liver function were measured with Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Meanwhile, the liver function, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb and HBV-DNA of all subjects were measured, and HbsAg levels and PT of some patients were also measured. **Results** The serum levels of IL-18 in 78 patients with chronic hepatitis B were 555.46 ± 582.72 ng/mL, while in the

[基金项目] 云南省卫生科技基金资助项目 (WSK2009)

[作者简介] 晁春梅 (1971~), 女, 云南禄丰县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事感染性疾病的临床和教学工作.

[通讯作者] 韦嘉. E-mail:weijia@yahoo.com.cn

healthy control group, the serum levels of IL-18 were (259.0 ± 99.57) ng/mL. By rank sum test which is completely randomized design to compare two independent samples, the serum levels of IL-18 had statistically significant difference between chronic hepatitis B group and healthy control group ($P < 0.001$). The serum levels of IL-18 in Anti-virus group, HBeAg + CHB group, HBeAg - CHB group, liver failure group were (331.90 ± 228.80) ng/mL, (428.02 ± 244.08) ng/mL, (575.70 ± 339.53) ng/mL and (1299.0 ± 571.40) ng/mL, respectively, and in each group the levels of IL-18 were higher than the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The serum levels of IL-18 in liver failure group were the highest in 4 clinical types of groups, and the difference was statistically significant. The serum levels of IL-18 were: HBeAg - CHB group > HBeAg + CHB group > anti-viral treatment group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The serum levels of IL-18 in high and low viral load groups were (618.64 ± 690.46) ng/mL and (475.60 ± 508.26) ng/mL, respectively, and there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). The serum levels of IL-18 of the load of HbsAg in the high and low groups were (846.40 ± 1175.78) and (701.20 ± 690.46) ng/mL, respectively, and there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). The relationships between IL-18 and ALT, AST, and Tbil were analyzed by Spearman rank correlation test and correlation coefficient was statistically significant ($P < 0.05$) in 63 cases with the inflammatory activity of chronic HBV infection, indicating there was a positive correlation between IL-18 and ALT, AST, and Tbil. IL-18 is positively correlated with Tbil in a high degree. The relationship between IL-18 and HBV-DNA was tested by the Spearman rank correlation, the correlation coefficient was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** IL-18 is involved in the immune response, liver injury and reconditioning to HBV infection; IL-18 may be one of the reasons of hepatic failure; Serum levels of IL-18 are related to the degree of liver injury, and have no significant correlation with the loads of HBV-DNA and HbsAg.

[**Key words**] Hepatitis B; IL-18; Clinical types; Liver injury

乙型肝炎病毒 (HBV) 通过各种途径进入机体后, 可出现不同的感染结果, 形成复杂的感染疾病谱. HBV 感染的结果, 很大程度上取决于感染者的年龄, 此外, 宿主的免疫因素也在 HBV 感染的过程中起到重要的作用, 乙型肝炎的免疫病理主要由 T 细胞调节, 应答过程主要由细胞因子完成^[1]. IL-18 是 IL-1 家族的新成员, 在肝脏炎症损伤过程中的作用日益引起重视. 为进一步了解 IL-18 在慢性乙型肝炎患者中的意义, 笔者同时检测了不同临床类型 CHB 患者的血清 IL-18 含量, 探讨 IL-18 在 HBV 慢性感染、肝衰竭中的意义, 以解释临床现象, 并为临床判断病情、预后估计和治疗提供一定的理论依据.

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 CHB 组 选择 2009 年 9 月至 2010 年 1 月在昆明医学院第一附属医院感染疾病科门诊就诊或住院的病人 78 例, 按标准纳入研究, 其中男 63 例, 女 15 例. 年龄 9 ~ 73 岁, 平均 (36.0 ± 11.8) 岁. 按照分组标准分为: (1) A 组 15 例: 抗病毒治疗完全应答组 (简称抗病毒组): HBeAg 阳性

CHB 患者, 治疗后 ALT 恢复正常, HBV DNA 用 PCR 法检测不出, HBeAg 血清学转换; HBeAg 阴性 CHB 患者, 治疗后 ALT 恢复正常, HBV DNA 用 PCR 法检测不出; (2) B 组 22 例: HBeAg 阳性 CHB 组 (简称 HBeAg + CHB 组): 血清 HBsAg、HBV DNA 和 HBeAg 阳性, 抗 -HBe 阴性, 血清 ALT 升高 > 60 U/L 或肝组织学检查有肝炎病变; (3) C 组 22 例: HBeAg 阴性慢性乙型肝炎组 (简称 HBeAg - CHB 组): HBsAg 和 HBV DNA 阳性, HBeAg 持续阴性, 抗 -HBe 阳性或阴性, 血清 ALT 异常 > 60 U/L, 或肝组织学检查有肝炎病变; D 组 19 例: 肝衰竭组. 诊断符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会 2005 年 12 月及 2006 年 9 月联合制定的 CHB 指南、肝衰竭诊疗指南. B 组和 C 组年龄、肝功能损伤水平具可比性. 所有病例均排除合并其他肝炎病毒感染、酒精性肝病、药物性肝病、脂肪性肝病、自身免疫性肝病及其他急、慢性疾病.

1.1.2 健康对照组 我科门诊就诊体检拟注射乙肝疫苗者 20 例, 男 14 例, 女 6 例, 年龄 4 ~ 39 岁, 平均 (25.3 ± 9.97) 岁 (肝功能完全正常, 排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染, 无急、慢性肝病).

1.2 研究方法

1.2.1 血清 HBVM 检测 血清 HBVM (HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb) 定性采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 的方法检测, 试剂为上海实业科华公司生产; 定量采用时间分辨免疫荧光分析法测定。

1.2.2 HBV-DNA 检测 采用实时荧光定量 PCR 法检测, 试剂为深圳匹基生物工程公司生产。

1.2.3 肝功能检测 采用日本生产的 OLYMPUSA-U-2700 型全自动生化分析仪检测。

1.2.4 HGF 和 IL-18 的检测 采用 ELISA 法检测; IL-18 试剂盒购自日本株式会社医学生物学研究所 (<https://res.mbl.co.jp>)。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS 统计软件包进行处理。正态分布资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。偏态分布资料采用中位数 \pm 四分位数间距 ($M \pm Q$) 表示。2 个非正态分布的资料间比较采用完全随机化设计 2 个样本比较的秩和检验 (Wilcoxon 秩和检验, 简称 z 检验), 2 个以上样本比较, 采用完全随机设计多个样本比较的秩和检验 (Kruskal-wallis 法, 简称 K-W 法, 或称 H 检验), 再进行两两比较。2 个样本之间的相关性分析, 采用 Spearman 等级相关分析。采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 CHB 组和健康对照组血清 IL-18 水平的比较

78 例 CHB 组患者和 20 例健康对照组血清 IL-18 水平见表 1, 2 组间经完全随机设计两独立样本比较的秩和检验 (Wilcoxon 两样本比较法), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CHB 组患者血清 IL-18 水平较对照组明显升高。CHB 各临床类型组和健康对照组血清 IL-18 水平的比较见表 2, 分别比较各组与对照组 IL-18 水平, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 抗病毒组、HBeAg+CHB 组、HBeAg-CHB 组、肝衰竭组各组 HGF 水平均高于对照组。

2.2 CHB 各临床类型组相互之间 IL-18 水平的比较

4 个临床类型组 IL-18 水平经 H 检验, 总的差异有统计学意义 ($H = 45.963, P < 0.001$), 再进一步两两比较, 肝衰竭组 IL-18 水平最高, 与其余各组相比, 差异均具有统计学意义; HBeAg-CHB 组 $>$ HBeAg + CHB 组 $>$ 抗病毒组, 但差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 CHB 组和健康对照组血清 IL-18 水平的比较 [(M \pm Q), ng/mL]

Tab. 1 Comparison of serum levels of IL-8 between CHB group and healthy control group [(M \pm Q), ng/mL]

组别	n	IL-18 水平
HBV 感染组	78	555.46 \pm 582.72**
对照组	20	259.0 \pm 99.57

与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

表 2 CHB 各临床类型组和健康对照组血清 IL-18 水平的比较 [(M \pm Q), ng/mL]

Tab. 2 Comparison of serum levels of IL-8 between different clinical types of CHB groups and healthy control group [(M \pm Q), ng/mL]

组别	n	IL-18 水平
抗病毒治疗组	15	331.90 \pm 228.80*
HbeAg+CHB 组	22	428.02 \pm 244.08*
HBeAg-CHB 组	22	575.70 \pm 339.53*
肝衰竭组	19	1 299.0 \pm 571.40*
对照组	20	259.0 \pm 99.57

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 CHB 各临床类型组之间 IL-18 水平的比较 [(M \pm Q), ng/mL]

Tab. 3 Comparison of serum levels of IL-8 among different clinical types of CHB groups [(M \pm Q), ng/mL]

组别	n	IL-18 水平
抗病毒组	15	331.90 \pm 228.80*
HbeAg+CHB 组	22	428.02 \pm 244.08*
HBeAg-CHB 组	22	575.70 \pm 339.53*
肝衰竭组	19	1 299.0 \pm 571.40

与肝衰竭组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 高、低病毒载量组 IL-18 水平比较

以荧光定量 PCR 法检测 78 例患者外周血 HBV-DNA, 按 HBV-DNA 含量分为高病毒载量组 27 例 (HBV-DNA $\geq 10^6$ copies/mL) 和低病毒载量组 39 例 (HBV-DNA $< 10^4$ copies/mL) (HBV-DNA 含量在 10^4 copies/mL \sim 10^5 copies/mL 之间的病例未纳入统计)。高、低病毒载量组 IL-18 水平见表 4, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 HBeAg+CHB 组、HBeAg-CHB 组高、低病毒载量间 IL-18 水平比较

2 组病例中 19 例患者 HBV-DNA $\geq 10^6$

copies/mL, 15 例 HBV-DNA $< 10^4$ copies/mL, 2 组患者 IL-18 水平见表 5, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

2.5 炎症活动组 HbsAg 载量高、低间 IL-18 水平比较

炎症活动组中 (HbeAg+CHB 组、HBeAg-CHB 组、肝衰竭组), 有 37 例定量检测了外周血 HbsAg 含量, 按 HbsAg 含量分为 2 组, HbsAg ≥ 225 ng/mL 组和 HbsAg < 225 ng/mL 组, 分别比较 2 组 IL-18 水平, 结果见表 6, 2 组间比较差异无统计学意义.

2.6 炎症活动 CHB 组 IL-18 与肝功能各指标、HBV-DNA 的相关性分析

炎症活动慢性 HBV 感染组 63 份病例 IL-18 与 ALT、AST、Tbil 水平相互关系, 经 Spearman 等级相关检验, 相关系数有统计学意义 ($P < 0.05$), 呈正相关, 其中 IL-18 与 Tbil 呈高度相关; IL-18 与 HBV-DNA 相互关系, 经 Spearman 等级相关检验, 相关系数无统计学意义, 见表 7.

表 4 高、低病毒载量组 IL-18 水平比较 [(M \pm Q), ng/mL]

Tab. 4 Comparison of serum levels of IL-8 between high and low viral load groups [(M \pm Q), ng/mL]

组别	n	IL-18 水平
高病毒载量组	27	618.64 \pm 690.46
低病毒载量组	39	475.60 \pm 508.26

表 5 HbeAg + CHB、HBeAg-CHB 组高、低病毒载量间 IL-18 水平比较 [(M \pm Q), ng/mL]

Tab. 5 Comparison of serum levels of IL-8 between high and low viral load HbeAg+CHB and HBeAg-CHB group [(M \pm Q), ng/mL]

组别	n	IL-18 水平
高病毒载量组	19	450.30 \pm 295.10
低病毒载量组	15	470.90 \pm 261.60

表 6 HbsAg 载量高、低组 IL-18 水平比较 [(M \pm Q), ng/mL]

Tab. 6 Comparison of serum levels of IL-8 between high and low HbsAg groups [(M \pm Q), ng/mL]

组别	n	IL-18 水平
HbsAg ≥ 225 ng/mL	22	846.40 \pm 1 175.78
HbsAg < 225 ng/mL	15	701.20 \pm 690.46

表 7 炎症活动组 IL-18 水平与肝功能指标、HBV-DNA 水平的相关性分析

Tab. 7 The correlation analysis between serum levels of IL-8 and liver function and HBV-DNA in inflammatory activity group

肝功能指标	等级相关系数 (rs)
ALT	0.418
AST	0.619
Tbil	0.743
HBV-DNA	0.080

3 讨论

乙型肝炎病毒慢性感染是 HBV 相关死亡的主要原因, 乙型肝炎的发病机制和慢性化机制非常复杂, 目前尚未完全明了, 导致 HBV 感染的自然病程复杂和多变. IL-18 最先被认为是干扰素- γ 诱生因子, 此外, IL-18 也与炎性细胞因子网络有关^[2]. 并在抗病毒、抗肿瘤、抗真菌、抗过敏和免疫调节等多方面具有重要作用.

本研究中的 78 例 CHB 患者, 各临床类型组血清 IL-18 水平均较正常对照组明显升高, 可能系 HBV 感染后, 病毒抗原刺激人体巨噬细胞使之活化, 特别是肝脏枯否氏细胞, 产生的 IL-18 量增加, 说明 IL-18 可能参与了 HBV 感染后细胞免疫反应过程.

本研究与文献报道有相似之处, 在炎症活动组, IL-18 水平与肝脏炎症程度有关, 与 ALT、AST、TB 均呈正相关, 特别是与 TB 为高度正相关. 说明肝脏炎症程度越重, IL-18 水平越高. 结合动物肝损伤模型中, 预先加入 IL-18 抗体可预防肝损伤, 说明 IL-18 在肝损伤的发病中起到关键作用. 分析其可能的机制为: IL-18 活化后, 作为一种强有力的 IFN- γ 诱生因子, 使 IFN- γ 分泌增加, IFN- γ 作为一种 TH1 型细胞因子, 抑制 CD4⁺Th0 细胞向 Th2 细胞转化, 同时与 IL-18 一起, 协同促进 TH1/TH2 平衡向 TH1 型转移, 抗病毒细胞免疫反应增强, 在清除病毒的同时导致肝细胞死亡和肝损伤发生, 临床上表现为肝炎活动^[3].

肝衰竭在我国曾命名为重型肝炎, 其病理变化特点为肝细胞发生广泛坏死, 病死率高达 60% 以上, 肝衰竭确切发病机制尚未完全清楚. 本研究中, 肝衰竭组 IL-18 明显升高, 达 (1 299.0 \pm 571.40) ng/mL, 与对照组及任何一临床类型 CHB 组比较, 均有显著差异. 说明 IL-18 在肝衰竭的发病中起到了重要作用. 过度的免疫反应导致肝细胞

的大片坏死,在此过程中,多种细胞因子和免疫细胞协同作用,互相促进,包括T淋巴细胞、巨噬细胞和/或嗜中性粒细胞,形成细胞因子和免疫细胞的超级网络,产生级联效应,最终导致肝细胞的大片坏死和病毒清除,免疫反应又依赖于肝细胞对各种细胞因子的细胞病变效应的敏感性.在HBV所致FHF的早期,已经发现乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和表面抗体(HbsAb)共存^[4],说明Th2细胞在FHF的激活,而急性肝炎(AH)病人血清HBeAb和HbsAb分别出现于病后3个月和6个月,FHF和AH病人有着不同的Th1和Th2细胞因子平衡状态,影响着疾病的最终结局.国内黄利华^[5]、潘红英^[6]、沈桂堂^[7]、高峰^[8]、刘莉^[9]等的研究与上述一致,IL-18在FHF治疗前明显升高,治疗后存活者明显降低.幸存的FHF患者,以激素冲击、血浆置换、血液透析治疗后IL-10、IL-18明显下降,提示血浆置换、血液透析可影响细胞因子的血浆水平^[10],也进一步说明IL-18等细胞因子的异常变化及相互作用在决定肝衰竭的发生、发展和预后方面起到重要作用.

本研究中,经抗病毒治疗后达到完全应答但未到停药标准的15例患者(干扰素2例、核苷类似物13例),肝功能完全正常、HbeAg及HBV-DNA阴性,其IL-18水平为(331.90±228.80)ng/mL,虽然比HbeAg+CHB组、HBeAg-CHB组降低,但差异无统计学意义.分析肝功能正常而IL-18仍高的原因可能有:(1)在肝炎恢复期,虽尚存在明显的肝脏病变,而ALT常恢复正常^[11];(2)非细胞溶解对乙型肝炎病毒复制的控制.虽然HBV特异性CTL在病毒清除方面具有关键作用,然而,在肝脏等器官的感染中,细胞因子在控制病毒复制方面很可能起更重要的作用,因为仅仅通过溶细胞反应来控制大多数肝细胞中复制的病毒,势必在所有患者中引起暴发性肝病,显然在大多数急性乙型肝炎(HB)患者中情况并非如此.Kiminori Kimura^[12]等通过转基因小鼠的研究也提示此种抗病毒效应是非细胞性的.但是,转基因小鼠先天带有HBV复制基因,因此没有免疫清除过程,即先天的免疫耐受,因此无法直接用于免疫应答的研究.

国内不同的学者研究IL-18与HBV-DNA的关系时,得出的结论截然相反,可能未考虑炎症活动度的影响,是结果截然不同的原因,提示IL-18和HBV-DNA复制水平的关系仍需进一步研究.本研究中,高、低病毒载量组IL-18差异无统计学意义;HBeAg-CHB组、抗病毒组2组间IL-18差异也无统计学意义($P>0.05$);既往所有的研究都提

示IL-18与肝脏炎症活动程度相关,因此再在44例炎症活动度相同的HbeAg+CHB、HBeAg-CHB组中,比较HBV-DNA与IL-18的关系,2组间差异也无统计学意义.说明在本研究中,HBV-DNA与IL-18无明显相关性.尽管有人认为HBV及其HbsAg或HbcAg在纤维淤胆性肝炎可能具有直接致肝细胞病变作用,但在大多数情况下,HBV在肝细胞内复制并不引起细胞损伤,HBV抗原诱导的细胞免疫反应是导致肝细胞损伤的决定因素,同时也是病毒被清除的主要途径.

本研究中,炎症活动程度相同的病例,HbsAg载量高、低间IL-18水平无显著差异,HbeAg+CHB与HBeAg-CHB组间IL-18水平也无显著差异,与胡明芬^[13]之前所做的结论一致,近年在对HBeAg阴性的慢性乙型肝炎的研究中发现,HBeAg阴性的慢性乙型肝炎无论是在临床特点还是在治疗策略及治疗后的应答率方面,不同于HBeAg阳性的慢性乙型肝炎^[14],因此,继续研究HbeAg+CHB与HBeAg-CHB间各种细胞因子的差异很有必要.

尽管对慢性乙型肝炎发病机制的认识有了较大发展,但是,临床工作中依旧有许多问题困扰我们,比如(1)慢性乙型肝炎病毒携带者,我们无法预测其从免疫耐受进入免疫清除的时间;(2)部分进入免疫清除期的病人,无明显诱因从早期轻度肝损伤迅速进展至肝衰竭,如何建立肝衰竭早期监测指标;(3)除患者感染的年龄、病程、用药史、病毒基因型、病毒载量等因素外,尚有诸多因素影响患者感染的病程、治疗效果和预后.IL-18作为一个强有力的免疫调节剂和免疫增强剂,如何在不同的时期、以何种方式拮抗和增强其效应,IL-18与临床的关系都值得进一步研究.

[参考文献]

- [1] 骆抗先.乙型肝炎基础和临床[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1997:136.
- [2] MCINNES I B, GRACIE J A, LEUNG B P, et al. Interleukin 18: a leiotropic participant in chronic inflammation [J]. Immunol Today, 2000, 21: 312-315.
- [3] 薛源, 韦嘉. HBV感染研究中Th细胞分化的调节和意义[J]. 医学综述, 2009, 12(3): 813-815.
- [4] WOOLF I L, ELSHEIKH N, CULLENS H et al. Enhanced HbsAb production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B [J]. Br Med, 1976, 2(6037): 669-671.

(下转第75页)

- 22-24.
- [4] 陈亚青,周永昌,黄慕箴. 经直肠超声检查对前列腺癌穿刺点选择的价值[J]. 中国超声医学杂志,2003,19(8):624-626.
- [5] 钟红,杨柳平,邓军洪,等. 经直肠超声引导13点前列腺系统穿刺活检术 [J]. 中国超声医学杂志,2003,4(19):294-296.

(2012-02-04 收稿)

(上接第61页)

- [5] 黄利华,蒋跃明,谢志萍,等. 慢性乙型重型肝炎患者外周血白细胞介素18、白细胞介素4、 γ 干扰素的变化 [J]. 临床荟萃,2005,20(8):436-437.
- [6] 潘红英,姿国强,赵年丰,等. 慢性重型肝炎早期血清IL-18和NO水平变化及N-乙酰半胱氨酸对其的影响 [J]. 中华肝脏病杂志,2004,22(3):177-179.
- [7] 沈桂堂,沈美龙,徐洪涛,等. 乙型重型肝炎患者血浆置换血清白细胞介素15和18检测及临床意义[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(24):5858-5859.
- [8] 高峰,陈永平,刘锦堂,等. 重型肝炎患者血清内毒素与细胞因子及细胞免疫相关性研究 [J]. 山东医药,2006,46(7):52-53.
- [9] 刘莉,陈悦,柯昌征. 重型乙型肝炎患者血浆置换前后白介素-18的变化及意义[J]. 中国医师杂志,2006,8(4):556-557.
- [10] EIICHIRO YUMOTO, TOSHIHIRO HIGASHI, KAZUHIRO NOUSO, et al. IL-8 and IL-10 in acute hepatitis -Serum gamma - interferon - inducing factor (IL-18) and IL-10 levels in patients with acute hepatitis and fulminant hepatic failure [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 17:285-294.
- [11] 史鸣树,闵建荣主编. 乙型病毒性肝炎[M]. 北京:人民军医出版社,2009:136.
- [12] KIMINORI KIMURA, KAZUHIRO KAKIMI, STEFAN W-IELAND, et al. Interleukin-18 Inhibits Hepatitis B Virus Replication in the Livers of Transgenic Mice [J]. Journal of Virology Nov, 2002, 10 702-10 707.
- [13] 胡明芬. 慢性HBV感染者血清IL-18水平与HBV基因及临床关系的研究[D]. 昆明:昆明医学院,2007.
- [14] 王宏图. HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者的临床特征分析[D]. 昆明:昆明医学院,2008.

(2012-02-02 收稿)