

## IFN- $\gamma$ 与乙型肝炎病毒感染相关性的研究进展

黄小青<sup>1,2</sup>, 杨春<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部, 广西南宁 530021;

2. 广西医科大学研究生学院, 广西南宁 530021)

**摘要:** 干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 是一种早已被熟悉并且广为应用的重要细胞因子, 其分子生物学特点决定了它广泛的生物学活性及功能。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是困扰人类许久的问题, 我国的感染情况更为严重。越来越多的研究表明 HBV 感染是机体内的免疫因子起主导作用, 而 IFN- $\gamma$  是其中最为重要的因子之一。且 IFN- $\gamma$  基因多态性可能与 HBV 易感性相关。近年来 IFN- $\gamma$  与乙型肝炎病毒感染的关系越来越引起科研者的关注。但相关报道较少, 本文就 IFN- $\gamma$  与乙型肝炎病毒感染的相关性进行综述。

**关键词:** 干扰素- $\gamma$ ; 乙型肝炎; 基因多态性

**中图分类号:** R512.62

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2018)06-0603-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.025

目前全球公共卫生存在着许多严重的问题, 慢性乙肝病毒感染 (HBV) 是困扰人类许久的问题之一。HBV 感染遍及全世界, 其流行区域和强度在不同的地区是不同的。在世界范围内, 大约有 20 亿人曾被 HBV 入侵过, 在不同的转归后, 依然有 2.4 亿人感染 HBV 呈现出慢性化的过程。长期 HBV 感染可以发展成各种终末期肝病, 例如各种肝炎、肝硬化、肝癌, 每年大概有 65 万人死于这几类疾病<sup>[1]</sup>。我国感染 HBV 的人口基数比任何一个国家都要庞大, 据相关调查研究表明, 我国人群中 8%~10% 携带有 HBsAg<sup>[2]</sup>。研究表明, 我国仍有 8 千万左右的 HBV 感染者无法摆脱肝炎、肝功能衰竭、肝硬化以及多年以后发展为肝癌的烦恼<sup>[2]</sup>。根据近年来对 HBV 感染的研究, HBV 感染不是 HBV 直接对肝脏造成的伤害, 而是人体对 HBV 的入侵作出的免疫反应造成肝脏的损伤。人体的免疫调节中存在着许多的活性分子, 细胞因子是其中功能最为复杂重要的物质之一, 并且在 HBV 感染中可以间接调节人体免疫反应和直接抑制病毒复制而发挥重要作用。干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 是一种具有广泛生物学功能的重要细胞因子, 近年来许多研究表明, IFN- $\gamma$  与 HBV 感染有很强的相关性。

### 1 IFN- $\gamma$ 分子生物学特点

IFN- $\gamma$  主要是 T 淋巴细胞与 NK 细胞被活化后分泌, Th1 细胞、巨噬细胞、肝细胞也能产生。IFN- $\gamma$  可发挥多重功能, 适应性调节抗病毒反应<sup>[3]</sup>。IFN- $\gamma$  本质是一种具有活性的糖蛋白, 而且蕴含多种功能。

IFN- $\gamma$  属于 II 型干扰素, 其亚型只有一种, 除了抑制病毒和抵抗增殖的功能以外, 它的主要生物活性是调节机体的免疫反应并且可以维持机体自身稳定的反应产物。其他干扰素的免疫刺激活性远远没有 IFN- $\gamma$  强。靶细胞上有干扰素受体, 干扰素与细胞上的干扰素受体结合并发生作用, 通过 JAK-STAT 途径能够诱导产生大量干扰素刺激基因 (ISGs), 介导抗 HBV 抗病毒作用。ISG 具有不同的功能, 可以在不同的步骤中抑制 HBV 复制。针对 HBV 生命周期的多个步骤, 包括, cccDNA 小体的表观遗传修饰、增强子或启动子活性、RNA 稳定性和核衣壳形成等。几个干扰素刺激基因可代表干扰素信号下游的效应分子: 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶 (APOBEC) 家族成员干扰 HBV 衣壳的形成和成熟, 调控 HBV 启动子和增强子活性; MxA 影响 HBV RNA 输出和衣壳形成; 髓系分化初级应答蛋白 88 (MyD88) 可减少 HBV RNA 的输出和稳定性; 吡啶胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制 HBV 的翻译; 含三基序蛋白 22 (TRIM22) 控制 HBV 核心启动子活性, 干扰素诱导的四肽重复序列 1 和 2 (IFITs) 抑制 HBV 转录和转录后水平的复制<sup>[4]</sup>。另外, 分泌干扰素能使巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突细胞等天然免疫细胞有效地趋化并激活。激活了的巨噬细胞又持续不断产生大量的干扰素和肿瘤坏死因子等细胞因子, 大量自然杀伤细胞和 T 细胞等接收到信号聚集到受感染的部位, 同时纤维母细胞和肝内星形细胞也被激活, 肝组织纤维因此增生。巨噬细胞和树突细胞在此过程中不断吞噬

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81460418)

**第一作者简介:** 黄小青 (1996-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤学, E-mail: nklfan@qq.com

**通信作者简介:** 杨春 (1961-), 男, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 乙肝病因学/肝癌, E-mail: cxl\_yang@126.com

病毒蛋白及凋亡细胞碎片,并把加工后的病毒抗原肽经引流区的淋巴结提呈给 T、B 淋巴细胞,最后诱发特异性免疫反应。IFN- $\gamma$  的生物学活性有多种:①抗病毒作用是所有干扰素最为基础而广泛的功能,而 IFN- $\gamma$  对病毒感染的恢复和防御再感染起主要作用;② IFN- $\gamma$  最主要的是免疫调节作用,IFN- $\gamma$  能激活 NK 细胞和 Tc 细胞,增强其杀伤靶细胞的能力,促进巨噬细胞发挥吞噬作用和抗原提呈作用,诱发机体免疫应答;③抗肿瘤作用,IFN- $\gamma$  能下调癌基因并且上调抑癌基因的表达,控制异常分裂增殖的异型细胞<sup>[5]</sup>。

## 2 IFN- $\gamma$ 与 HBV 感染的关系

2.1 IFN- $\gamma$  的基因多态性 IFN- $\gamma$  的基因位于人体第 12 号染色体 q 24.1。4 个外显子和 3 个内含子是 IFN- $\gamma$  基因具有单核苷酸多态性(SNPs)的分子基础,其多态性可通过影响 IFN- $\gamma$  的转录翻译,导致不同个体的 IFN- $\gamma$  产量不同,从而导致疾病有不同的愈后<sup>[6]</sup>。纯合子的基因型 TT 与产生高水平量 IFN- $\gamma$  有关,杂合子的基因型 T/A 与产生中等水平量 IFN- $\gamma$  相关,纯合子的基因型 AA 与低水平量的 IFN- $\gamma$  相关。

2.2 IFN- $\gamma$  与 HBV 易感性 任利等<sup>[7]</sup>研究了青海地区藏族人群 IFN- $\gamma$ +874, IFN- $\gamma$ +2109 两种基因位点,表明这两种多态性与青海地区藏族人群容易被 HBV 感染没有相关性,但是干扰素- $\gamma$  874 的等位基因 T 可能是 HBV 感染的保护性因素,而等位基因 A 是 HBV 感染的易感因素。在 Al Kadi 等<sup>[8]</sup>的研究中,证实 IFN- $\gamma$ +874T/A 多态性可能与慢性乙肝感染有关。T 基因的缺乏可能导致慢性 HBV 感染风险加大。在 Ghasemian N 等<sup>[9]</sup>的研究中表明,IFN- $\gamma$ +874 基因多态性与乙肝感染慢性化的难易程度无关。任利、Ghasemian N 等的研究与 Al Kadi 等的研究得出不同结论,其原因可能是研究的对象的样本数据量不同、种族不同,生活环境不同,生活习惯的差异等。在 Sun Y 等<sup>[10-11]</sup>研究中,证实 IFN- $\gamma$  的基因多态性与肝炎病毒感染引起的相关疾病有重要的关系,特别是在亚洲人群的慢性乙肝感染,并且已经证实 IFN- $\gamma$  的基因多态性与慢性乙肝引起的肝纤维化有重要的联系。但王芳等<sup>[12]</sup>的研究表明,HbsAg 血清学转换与 IFN- $\gamma$  rs2069727 的基因多态性无关。在 Sun J 等<sup>[13]</sup>的研究表明,尚未有足够的证据证明 IFN- $\gamma$  的基因多态性与肝癌的易感性有关。但在 Zhou H 等<sup>[14]</sup>的研究中表明,IFN- $\gamma$  的基因多态性会增加患肝癌的风险,也包括慢性乙肝感染导致的肝癌。两者都是 Meta 分析,但可能由于样本数据量的不同,寻找的种族群体不同,也可能是由于不同人群生活环境、习惯的不同导致的结果差异。同时还要考虑 MHC 的某些单倍体遗传的连锁不平衡性,且 MHC 其它基因的多态性也可能造成影

响。这需要我们更多的科研者不断努力进一步对此进行探究。

## 3 IFN- $\gamma$ 在 HBV 感染中的作用

3.1 IFN- $\gamma$  与天然免疫 HBV 感染有着有非常广的疾病谱和不同的转归,详细的致病机制还未研究出来,目前大多数研究表明与机体免疫反应、病毒自身毒性以及宿主本身遗传因素有关,其中机体自身因素是首要原因<sup>[15]</sup>。机体对乙肝病毒的侵袭做出天然免疫应答与获得性免疫应答。IFN- $\gamma$  在慢性乙肝病毒感染体内先天性和适应性抗病毒免疫反应中起着关键性的调节作用。在胡辛等<sup>[16]</sup>研究中表明,NK 细胞能产生 IFN- $\gamma$  促使乙肝病毒的被清除。但吐尔松等<sup>[17]</sup>的研究中表明,慢性乙肝病毒感染患者与 NK 细胞中的 IFN- $\gamma$  的高表达存在关联,感染乙肝病毒患者的慢性化可能与 IFN- $\gamma$  受体水平的变化有关。这两者的研究中,前者说明 IFN- $\gamma$  高水平的数量促进 HBV 的清除,但在后者的表达中说明 IFN- $\gamma$  高表达与 HBV 感染的慢性化有关联。并且,朱正云等<sup>[18]</sup>的研究表明,IFN- $\gamma$  可能参与 HBV 慢性感染病情进展,并与肝损伤存在一定关系。这可能是 IFN- $\gamma$  在保护和致病两者转换中保持着适应性和微妙的平衡。本课题组之前的研究中,运用新生树鼯乙肝动物模型,研究得出 HBV 感染的树鼯体内的 IFN- $\gamma$  无论是 mRNA 或者蛋白水平高于正常的树鼯。在动物实验中也表明 IFN- $\gamma$  在 HBV 感染慢性化中有一定的作用,并且树鼯感染 HBV 后有着与人类类似的免疫应答<sup>[19]</sup>。

3.2 IFN- $\gamma$  与获得性免疫 HBV 的清除,主要通过特异 CD8+T 细胞介导的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 CD4+辅助细胞联合发挥作用,非溶细胞病变抗病毒是 CTL 工作的主要机制。非溶细胞性机制是通过细胞接触和释放细胞因子,主要为 IFN- $\gamma$ 。IFN- $\gamma$  可以抑制 HBV 病毒核衣壳的形成,影响病毒 HBV RNA 的稳定性并且还能降解它,主要通过控制肝细胞内 P45、P39、P26 这 3 个 HBV DNA 结合蛋白的含量和活性,进而影响 HBV DNA 的转录和翻译。

3.3 IFN- $\gamma$  与其他细胞因子 IFN- $\gamma$  可以与其他因子来发挥协同或者拮抗清除病毒的作用。IL-2、IFN- $\gamma$  及 TNF- $\beta$  属于 Th1 型细胞因子,其 IFN- $\gamma$  是 Th1 标志性因子;IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 属于 Th2 型细胞因子。Th1 型细胞因子比 Th2 型细胞因子水平高时 HBV 易被清除;而 Th2 型细胞因子水平高时 HBV 容易呈慢性感染状态。有研究表明,Th1/Th2 失衡可能是慢性 HBV 感染易迁延不愈的重要因素<sup>[20]</sup>。IL-10 与 IFN- $\gamma$  存在着相似的局部结构,其主要功能就是使 Th1 型细胞与 NK 细胞的 IFN- $\gamma$  合成下降。在周翔等<sup>[21]</sup>的研究中发现,慢性乙型肝炎的患

者血清中 IL-10 水平能对 IFN- $\gamma$  合成起到一个抑制作用。

3.4 IFN- $\gamma$  与 HBV DNA 水平 IFN- $\gamma$  还与 HBV DNA 关系密切。国外有学者在黑猩猩的动物实验中发现随着 IFN- $\gamma$  水平增加,HBV 水平下降<sup>[22]</sup>。在陈永琴等<sup>[23]</sup>的研究中发现,无论 HBV DNA 的拷贝数量高低,IFN- $\gamma$  的数量比没有感染 HBV 的人都显著下降。IFN- $\gamma$  水平越低,HBV DNA 载量越高。陶鹏辉<sup>[24]</sup>研究表明,IFN- $\gamma$  水平与 HBV DNA 载量成负性相关。对于 HBV DNA 与 IFN- $\gamma$  的关系,国内与国外的报道结果一致。

3.5 IFN- $\gamma$  与 HBV 宫内感染 IFN- $\gamma$  还与乙肝病毒宫内感染有相关性。在梅燕等<sup>[25]</sup>的研究中发现,有宫内感染的 HBV 孕妇 IFN- $\gamma$  水平比起宫内没有感染的 HBV 孕妇显著要降低,同时也比对照组显著降低。而 IL-4、IL-6 这两个因子水平却是宫内感染组比宫内未感染组及对照组显著要高。与王燕等<sup>[26]</sup>的研究得出的结论相同。孕妇处于特殊时期,体内的细胞免疫功能不稳定,导致 IFN- $\gamma$  不能很好发挥免疫调节以及抗病毒的作用。IL-4、IL-6 有不同的生物学功能,IL-4 能抑制 IFN- $\gamma$  表达,而 IL-6 可促进 HBV 感染。多方面的原因造成孕妇体内 HBV 感染呈慢性化,胎儿在宫内也容易被感染<sup>[25-26]</sup>。王菲菲等<sup>[27]</sup>的研究表明,IFN- $\gamma$  在抑制 HBsAg 和 HBeAg 均阳性产妇 HBV 宫内感染中起重要作用。陈霞等<sup>[28]</sup>的研究表明,IFN- $\gamma$  可能预防 HBV 通过胎盘屏障感染宫内的胎儿。可见,IFN- $\gamma$  对 HBV 宫内感染起着重要的作用。

#### 4 小结

总而言之,HBV 感染是涉及多种免疫细胞、多种细胞因子、多种要素的复杂过程。IFN- $\gamma$  作为体内重要的细胞因子,其生物学功能及基因多态性与 HBV 感染密切相关。但是相关研究还不够多,部分研究报道尚缺乏一致性,同时也存在很多问题没有解决。例如 IFN- $\gamma$  在保护和致病两者中是如何转换的,IFN- $\gamma$  与其他细胞因子是如何相互作用的等等。在今后的工作中,希望有更多的研究者们开展更大规模的、更大样本量的、多因素的研究来进一步明确 IFN- $\gamma$  在 HBV 感染中的作用,以便于指导临床诊治,让许多乙肝病毒感染的患者摆脱疾病的困扰。

#### 参考文献:

[1] 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 更新版)[J]. 肝脏,2015,20(12):915-932.

[2] Chen S, Li J, Wang D, et al. The hepatitis B epidemic in China should receive more attention [J]. The Lancet,

2018,391(10130):1572.

- [3] Kuo A, Gish R. Chronic hepatitis B infection[J]. Clin Liver Dis, 2012, 16(2):347-369.
- [4] Pei RJ, Chen XW, Lu MJ. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(33):11618-11629.
- [5] 龙长江. 乙型肝炎免疫模型与仿真[D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [6] 吴金明, 孙慧, 吴康为, 等. IFN- $\gamma$  基因多态性与 HBV 感染不同结局之间的关系[J]. 温州医学院学报, 2008, 38(3):241-244.
- [7] 任利, 路越晴, 程冠, 等. 青海地区藏族人群 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  及 IL-10 基因多态性与乙型肝炎病毒感染易感性的关系[J]. 实用预防医学, 2017, 24(7):814-818.
- [8] Al Kadi M, Monem F. Polymorphism of IFN- $\gamma$  (+874 T/A) in Syrian patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2017, 10(1):34-38.
- [9] Ghasemian N, Shahbazi M. Interferon Gamma Gene Polymorphism (+874 T > A) and Chronic Hepatitis B in the Population of Gorgan, North-Eastern Iran[J]. Jundishapur J Microbiol, 2016, 9(8):e33639.
- [10] Sun Y, Lu Y, Li T, et al. Interferon Gamma +874T/A Polymorphism Increases the Risk of Hepatitis Virus-Related Diseases: Evidence from a Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0121168.
- [11] Sun Y, Lu Y, Xie L, et al. Interferon gamma polymorphisms and hepatitis B virus-related liver cirrhosis risk in a Chinese population[J]. Cancer Cell Int, 2015, 15:35.
- [12] 王芳, 谢梅. 白细胞介素-1b、10、13 和干扰素- $\gamma$  对慢性乙型肝炎患者乙型肝炎表面抗原和血清学转换的影响[J]. 肝脏, 2018, 23(9):806-809.
- [13] Sun J, Liao K, Wang Y, et al. Interferon-gamma polymorphism and hepatocellular carcinoma susceptibility: a meta analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4):5667-5674.
- [14] Zhou H, Wang L, Li X, et al. Interferon- $\gamma$  +874A/T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21:689-693.
- [15] Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response[J]. Annual Review of Immunology, 2001, 19(1):65-91.
- [16] 胡辛, 胡春松, 黄保军. 自然杀伤细胞分泌干扰素  $\gamma$  促进乙肝病毒的清除[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(2):215-220.
- [17] 阿不里克木·吐尔松. 慢性乙型肝炎患者自然杀伤细胞干扰素  $\gamma$  的表达及其与病情的关系[J]. 农垦医学, 2013, 35(4):329-330.
- [18] 朱正云, 张婷婷, 孟卉, 等. IL-35 及 IFN- $\gamma$  与 HBV 慢性感染后肝损伤程度的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(16):2411-2414, 2426.

- [19] 邓玲. 新生树鼯乙肝模型的优化及树鼯感染 HBV 后体内免疫相关因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的变化初探[D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [20] Lee M, Lee M, Lee SK, et al. Expression of Th1 and Th2 type cytokines responding to HBsAg and HBxAg in chronic hepatitis B patients[J]. J Korean Med Sci, 1999, 14(2):175-181.
- [21] 周翔, 李绍民. 乙型肝炎患者血清 IL-10 和 IFN- $\gamma$  水平检测及其意义[J]. 继续医学教育, 2015, 29(4):93.
- [22] Wieland SF, Spangenberg HC, Thimme R, et al. Expansion and contraction of the hepatitis B virus transcriptional template in infected chimpanzees [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(7):2129-2134.
- [23] 陈永琴, 金文君, 戴梦璐. 慢性乙型肝炎患者 IFN- $\gamma$ 、IL-10 和 CD19~+ 水平检测与病毒载量的关系[J]. 检验医学, 2013, 28(4):315-317.
- [24] 陶鹏辉. 乙型肝炎病毒感染者血清 HBV DNA 与 IL-21 及 IFN- $\gamma$  水平的相关性[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(3):347-350.
- [25] 梅燕, 黄星. 乙型肝炎病毒宫内感染与 IFN- $\gamma$  和 IL-4、IL-6 细胞因子的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, (10):37-38, 106.
- [26] 王燕, 杨虹. 乙型肝炎病毒感染孕妇血清白介素-2、白介素-4、白介素-6 和干扰素- $\gamma$  与宫内感染的相关性[J]. 中国医药导报, 2013, 10(23):67-69.
- [27] 王菲菲, 马小星. 乙肝表面抗原和乙肝 e 抗原均阳性产妇乙肝病毒宫内感染情况及与 Toll 样受体 4 和干扰素- $\gamma$  的相关性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(10):78-80.
- [28] 陈霞, 杨静秀. TLR3、IFN- $\gamma$  与 HBV 宫内感染的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(9):1952-1954.

收稿日期:2018-10-26;修回日期:2018-11-26

(上接第 600 页)

#### 参考文献:

- [1] Palmer ED. Gastric diverticula[J]. Int Abstr Surg, 1951, 92(5):417-428.
- [2] Donkervoort SC, Baak LC, Blaauwgeers JL, et al. Laparoscopic resection of a symptomatic gastric diverticulum: a minimally invasive solution[J]. JLS, 2006, 10(4):525-527.
- [3] Chasse E, Buggenhout A, Zalcmann M, et al. Gastric diverticulum simulating a left adrenal tumor [J]. Surgery, 2003, 133(4):447-448.
- [4] Francis IR, Gross MD, Shapiro B, et al. Integrated imaging of adrenal disease[J]. Radiology, 1992, 184(1):1-13.
- [5] Verbeeck N, De Geeter T. Suprarenal mass due to a gastric diverticulum[J]. J Belge Radiol, 1994, 77(3):119-120.
- [6] Mahafza WS, Taib AA, Shahait AD, et al. Chronic gastritis in a gastric diverticulum misdiagnosed as a left adrenal mass[J]. Indian J Surg, 2015, 77(Suppl 1):150-152.
- [7] Tanuma Y, Kimura M, Sakai S. Adrenal cyst: a review of the Japanese literature and report of a case[J]. International Journal of Urology, 2001, 8(9):500-503.
- [8] Gockel I, Thomschke D, Lorenz D. Gastrointestinal: Gastric diverticula[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(2):227.
- [9] Schiller AH, Roggendorf B, Delker-Wegener S, et al. Laparoscopic resection of gastric diverticula: two case reports [J]. Zentralbl Chir, 2007, 132(3):251-255.
- [10] Rashid F, Aber A, Iftikhar SY. A review on gastric diverticulum[J]. World Journal of Emergency Surgery, 2012, 7(1):1.
- [11] 俞炳根, 王玉群. 胃底憩室 CT 与 MRI 诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2012, 22(5):788-790.
- [12] Fine A. Laparoscopic resection of a large proximal gastric diverticulum[J]. Gastrointest Endosc, 1998, 48(1):93-95.
- [13] Rodeberg DA, Zaheer S, Moir CR, et al. Gastric diverticulum: a series of four pediatric patients[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002, 34(5):564-567.

收稿日期:2018-10-17;修回日期:2018-11-30