

## 血浆 B 细胞趋化因子 1 和 干细胞因子水平与 HBV 感染患者临床指标的关系

亢必勃<sup>1</sup>, 赵 绒<sup>2</sup>, 赵 杨<sup>1</sup>, 申焕君<sup>1</sup>, 陈朝霞<sup>1</sup>, 周 云<sup>1</sup>, 范 超<sup>1\*</sup>

空军军医大学第二附属医院 1. 感染科; 2. 检验科, 陕西 西安 710038

**摘要:**目的 乙型肝炎病毒(HBV)感染者肝脏炎症反应状态与病毒感染指标的相关性。方法 收集 HBV 感染者及健康者共 198 例。HBV 感染者按谷丙转氨酶/谷草转氨酶(ALT/AST)、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、乙肝病毒 E 抗原(HBeAg)及肝硬化等指标进行分组;ELISA 检测外周血 B 细胞趋化因子 1(BCA-1)和干细胞因子(SCF)水平;比较 BCA-1 和 SCF 在健康者组、不同 HBV 感染者分组中的差异,并分析其与 ALT/AST、HBV-DNA、HBeAg 间的相关性;符合正态分布组采用独立样本 *t* 检验,非正态分布组采用 Mann-Whitney U 检验,相关性分析采用 Spearman 分析。结果 HBV 感染者血清的 BCA-1 和 SCF 水平均显著高于对照组( $P < 0.001$ )。HBV 感染合并肝硬化患者 SCF 水平显著高于 HBV 感染(无肝硬化)者( $P < 0.01$ )。BCA-1 水平在 HBV-DNA(+/-)及甲胎蛋白(AFP)(正常/异常)组间均存在差异( $P < 0.05$ ),HBV-DNA 阳性患者 BCA-1 水平高于 HBV-DNA 阴性患者,AFP 异常患者 BCA-1 水平显著低于 AFP 正常患者。BCA-1 与 HBV-DNA、HBeAg 均存在正相关( $R = 0.314$ ;  $R = 0.456$ ;  $P < 0.01$ )。结论 HBV 感染者外周血 BCA-1 与 HBV DNA 水平紧密相关,SCF 水平在 HBV 感染肝硬化患者中明显升高,可能具有潜在的临床诊断价值。

**关键词:** 乙型肝炎病毒感染;B 细胞趋化因子 1;干细胞因子;血清因子检测

中图分类号:R512.6 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2023.02.289

## Correlation of serum B cell-attracting chemokine 1 and stem cell factor with clinical indices of HBV infected patients

KANG Bibo<sup>1</sup>, ZHAO Rong<sup>2</sup>, ZHAO yang<sup>1</sup>, SHEN Huanjun<sup>1</sup>, CHEN Zhaoxia<sup>1</sup>, ZHOU Yun, FAN Chao<sup>1\*</sup>

1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Clinical Laborator, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

**Abstract: Objective** To explore potential correlation between liver inflammatory response and viral infection index in patients with hepatitis B virus(HBV). **Methods** Totally 198 serum samples from HBV infected patients and healthy subjects were collected. Patients were divided into different groups according to alanine transaminase/aspartate transaminase(ALT/AST), HBV-DNA, hepatitis B E Antigen(HBeAg) and liver cirrhosis situation; ELISA was used to determine the B cell-attracting chemokine 1(BCA-1) and stem cell factor(SCF) level; the relationship between BCA-1, SCF and other clinical indicators, including ALT/AST, HBV-DNA, HBeAg and cirrhosis condition, were analyzed in different groups; the data was analyzed either with unpaired *t* test, or with Mann-Whitney *U* test according to normal distribution, and Spearman method was used for correlation analysis. **Results** The levels

收稿日期:2021-11-19 修回日期:2022-05-06

基金项目:国家自然科学基金(81670529)

\* 通信作者 (corresponding author): fanchao83@163.com

of serum BCA-1 and SCF in HBV infected patients were significantly higher than those in healthy controls ( $P < 0.001$ ). The serum SCF level was significantly higher in cirrhosis patients than patients without cirrhosis ( $P < 0.01$ ). The BCA-1 level was significantly different between HBV-DNA+ and HBV-patients, as well as between alpha-fetoprotein(AFP) normal and abnormal patients ( $P < 0.05$ ). BCA-1 was significantly higher in HBV-DNA+ patients than that in HBV-DNA-patients and was lower in AFP abnormal patients than in normal patients. Furthermore, BCA-1 was positively relate to HBV-DNA and HBeAg level ( $R = 0.314$ ,  $R = 0.456$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusions** BCA-1 was significantly related to HBV DNA, while SCF is upregulated in cirrhosis patients with HBV infection, which may be the potential candidate of clinical indicators for HBV infection.

**Key words:** HBV infection; B cell-attracting chemokine 1 (BCA-1); stem cell factor(SCF); serum factor detection

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在中国具有较高的感染率,是危害中国卫生安全的重要问题。近年来的乙型肝炎流行病学研究数据显示,全球约有3.5亿例HBV感染者,而每年因HBV感染及相关的肝硬化、肝癌等疾病死亡的人数超过60万<sup>[1-2]</sup>。既往研究发现,干细胞因子(stem cell factor, SCF)可促进骨髓来源的干细胞分化,这些细胞可在肝脏内分化为卵圆细胞和肝脏前体细胞,这些细胞作为肝干细胞可进一步诱导肝细胞的增殖和肝脏的再生<sup>[3]</sup>。研究发现,SCF与慢性乙型肝炎肝纤维化、重症肝炎、肝癌等均存在相关性<sup>[3-4]</sup>。B细胞趋化因子1(B cell-attracting chemokine 1, BCA-1)对前B细胞具有强趋化作用,可介导成熟B淋巴细胞游走和归巢,与肝癌的发生具有一定的相关性<sup>[5-6]</sup>。其在乙型肝炎中的作用也有一些研究<sup>[7]</sup>。但是,HBV感染者血清SCF和BCA-1的水平变化,以及它们与抗病毒免疫应答指标之间的关系尚不清楚。谷丙转氨酶(alanine transferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA)含量,乙型肝炎病毒E抗原(HBeAg)水平、乙型肝炎病毒E抗体(anti-HBe)及肝纤维化程度等是反映肝脏状况的常用临床指标<sup>[8-9]</sup>,本研究收集并整理了HBV感染患者ALT、AST、HBV-DNA及HBeAg等相关数据,并比较了这些指标与SCF和BCA-1之间的相互关系,为进一步了解HBV感染机制提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 病例:收集2019年3月至2019年10月空军军医大学第二附属医院收治的HBV感染者样本147例。另选取2019年3月至2021年3月本院门诊健康

者样本51例为对照样本。所有纳入样本均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019更新版)》<sup>[10]</sup>的诊断标准。样本排除标准包括:甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、自身免疫性肝病、肝癌等其他类型肝脏疾病;合并恶性肿瘤;妊娠或哺乳期妇女。研究通过伦理委员会批准并签署知情同意书(TDLL-2016139)。

1.1.2 试剂:BCA-1检测试剂盒(BCA-1 Human ELISA Kit)及SCF检测试剂盒(SCF Human ELISA Kit)(Thermo Fisher Scientific公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 标本的采集:HBV感染者和对照者的样本取自空军军医大学第二附属医院传染科收治患者和体检者。采集患者早晨空腹静脉血,样本于2h内300×g离心10min,离心后收集上层血清并进行分装,于-80℃冰箱中保存。

1.2.2 ELISA检测血清BCA-1和SCF:通过ELISA法对BCA-1和SCF含量进行检测,检测步骤严格按照ELISA试剂盒说明书进行。

1.2.3 血清指标的检测:使用全自动生化分析仪检测。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS17.0软件统计分析。各组数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。正态分布数据比较采用独立样本 $t$ 检验,非正态分布数据采用Mann-Whitney  $U$ 检验,相关性分析采用Spearman法分析。

## 2 结果

### 2.1 患者临床资料分析

共纳入HBV感染者147例,健康对照者51例,各组间性别及年龄差异无统计学意义。HBV感染者ALT、AST较健康者明显升高( $P < 0.001$ )(表1)。

表 1 HBV 感染者及健康者的临床资料分析

Table 1 Analysis of clinical data from healthy donors and HBV infected patients ( $\bar{x}\pm s$ )

group	gender (male/female)	age/year	ALT/ (IU/L)	AST/ (IU/L)	HBV-DNA/ (IU/mL)	AFP/ (pg/mL)
control	22/29	38.6±1.4	19.8±1.1	15.2±1.0	-	-
HBV patients	92/55	44.4±1.0	110.9±32.0*	88.1±22.6*	2.0×10 <sup>7</sup> ±4.4×10 <sup>6</sup>	45.7±21.7

\*P<0.001 compared with control.

## 2.2 HBV 感染者血清 SCF 水平的检测和组间差异分析

HBV 感染者血清 SCF 水平明显高于对照组 ( $P<0.001$ ); SCF 血清水平在 ALT、AST、HBV-DNA、AFP 及 HBeAg 相关分组间无明显差异; 而肝硬化患者血清 SCF 水平高于非肝硬化患者 ( $P<0.01$ ) (表 2)。

表 2 SCF 在 HBV 感染者及各分组中的水平差异分析

Table 2 Analysis of SCF levels in HBV infected patients and its subgroups ( $\bar{x}\pm s$ )

group	sample size	concentration/(pg/mL)
control	51	3.0±0.2
HBV patients	147	15.7±3.8*
normal ALT(≤40)	85	14.6±4.8
abnormal ALT(>40)	60	17.4±6.3
normal AST(≤40)	98	16.8±5.6
abnormal AST(>40)	47	13.5±2.0
HBV-DNA-(<102)	23	24.6±16.9
HBV-DNA+(≥102)	124	14.1±3.2
normal AFP(≤7)	108	14.3±3.8
abnormal AFP(>7)	30	23.8±12.5
HBeAg-(<1)	94	15.0±4.3
HBeAg+(≥1)	53	17.1±7.3
non-cirrhois(F≤2)	51	9.3±2.2
cirrhois(F>2)	14	43.8±26.3*

\*P<0.05 compared with normal control group.

## 2.3 HBV 感染者血清 BCA-1 水平的检测和组间差异分析

HBV 感染者组血清 BCA-1 水平高于对照组 ( $P<0.001$ )。在 HBV 感染者中, HBV-DNA 阳性患者 BCA-1 水平显著高于 HBV-DNA 阴性患者 ( $P<0.05$ ); AFP 异常患者 BCA-1 水平显著低于 AFP 正常患者 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

## 2.4 SCF、BCA-1 与临床指标的相关性分析

HBV 感染者血清 SCF 水平与 ALT、AST、HBV-

表 3 BCA-1 在 HBV 感染者及各分组中的水平差异分析

Table 3 Analysis of BCA-1 levels in HBV patients and its subgroups ( $\bar{x}\pm s$ )

group	sample size	concentration/(pg/mL)
control	51	20.6±1.4
HBV patients	69	66.6±19.1**
normal ALT(≤40)	42	74.2±30.3
abnormal ALT(>40)	25	47.5±12.9
normal AST(≤40)	48	74.9±27.2
abnormal AST(>40)	19	37.3±4.3
HBV-DNA-(<102)	15	45.4±21.2
HBV-DNA+(≥102)	54	72.5±23.8*
normal AFP(≤7)	50	64.7±25.9
abnormal AFP(>7)	12	50.0±7.5*
HBeAg-(<1)	37	51.9±10.7
HBeAg+(≥1)	32	83.5±39.5

\*\*P<0.001, \*P<0.05 compared with normal control group.

DNA 和 eAg 等指标间无显著相关性。但另一方面, BCA-1 与 HBV-DNA、HBeAg 均存在正相关 ( $P<0.01, R=0.314; R=0.456$ ), 提示 BCA-1 可能参与了 HBV 感染免疫应答过程 (表 4)。

## 3 讨论

在乙型肝炎病毒感染过程中, 病毒感染诱导的肝损伤促使肝细胞增殖, 对肝组织进行修复, 大量的生长因子和细胞因子参与这种肝再生过程<sup>[11-12]</sup>。SCF 在肝脏受损时表达水平明显升高, 并诱导骨髓来源的干细胞分化为肝脏卵圆细胞, 并促进卵圆细胞增殖发育<sup>[3]</sup>。SCF 基因缺陷小鼠在肝脏部分切除后再生速度明显降低, 而将 SCF 注射到 SCF 基因缺陷鼠体内可恢复肝脏再生能力, 提示 SCF 在肝再生过程中有重要作用<sup>[13]</sup>。BCA-1 作为 B 细胞的重要趋化因子和 B 细胞分化的促进因子, 是机体抗病毒免疫应答, 尤其是体液免疫的重要指标。有研究发

表 4 HBV 感染者 SCF、BCA-1 与常用临床指标间的相关性分析  
Table 4 Correlation between SCF, BCA-1 and clinical indexes in HBV infected patients

group	statistics	SCF	AFP	ALT	AST	HBV-DNA	HBeAg
BCA-1	R value	0.072	0.209	0.043	0.115	0.314	0.456
	P value	0.278	0.051	0.365	0.178	<0.01	<0.01
	N	69	62	67	67	69	32
SCF	R value	-	0.035	0.07	0.092	0.061	0.093
	P value	-	0.341	0.2	0.135	0.231	0.262
	N	-	138	145	145	147	49

现,BCA-1 水平与癌的发生相关,在肝癌、肝硬化的诊断和治疗中也有重要的意义<sup>[14-15]</sup>。因此,SCF 和 BCA-1 可在一定程度上反映机体肝组织再生和抗病毒活动。本研究结果显示,HBV 感染者血清 SCF 水平明显高于对照组,提示乙型肝炎病毒感染诱导了肝细胞再生和组织修复过程。同时,BCA-1 在 HBV 感染者血清中的水平也显著高于对照组,从侧面反映出机体对抗病毒感染的免疫应答反应。然而,实验并未发现 SCF 和 BCA-1 之间的相关性,提示 SCF 和 BCA-1 参与 HBV 感染免疫的作用并不相同。

值得注意的是,在 HBV 感染者的分组比较中,SCF 血清水平不仅在 HBV-DNA 阳性和阴性患者组间存在差异,而且在肝硬化患者中也异常升高,提示 SCF 可能参与了肝硬化的病理过程。另一方面,BCA-1 与 HBV-DNA 水平密切相关,不仅在 HBV-DNA 阳性和阴性组之间存在差异,而且两者间存在明显相关性。同时,BCA-1 与 HBeAg 也存在相关性,这可能与 BCA-1 在 B 细胞发育和抗体生成过程发挥重要作用有关,其中的内在机制值得关注并做更深入的研究。

#### 参考文献:

- [1] 罗雪,曾爱中. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗进展[J]. 肝脏,2019,24: 322-324.
- [2] 杜心怡,毛小荣,李俊峰. 抗-HBe 定量测定在乙型肝炎病毒慢性感染性疾病中的应用[J]. 基础医学与临床,2022,42: 804-808.
- [3] 刘军英,林世德,苏毅,等. 重型肝炎患者外周血干细胞因子水平及临床意义[J]. 世界华人消化杂志,2009,17: 1264-1268.
- [4] 金燕,龚镛. 失代偿期肝硬化患者外周血干细胞因子水平测定及意义探讨[J]. 西南军医,2010,12: 262-263.
- [5] 杨丽红. 趋化因子 CXCL13 及其受体 CXCR5 在疾病中的研究进展[J]. 国际生物制品学杂志,2019,6:299-303.
- [6] 李明蔚,高见,翟相威,等. 基于术前人 B-淋巴细胞趋化因子 1 检测的肝细胞癌患者肝切除术后复发预测模型的构建及分析[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37: 823-828.
- [7] 高志玲,于艳华,石莹,等. 乙型肝炎患者外周血趋化因子 CXCL13 表达水平与 Th 细胞亚群分布的相互关系及其临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,5:354-358.
- [8] 唐龙. 生化免疫指标检测在乙型肝炎病情预判中的临床意义[J]. 包头医学院学报,2019,35:83-84.
- [9] 龙云,刘聪,卜琪,等. 慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学转换的影响因素及预测模型的建立[J]. 中国临床保健杂志,2019,22:637-640.
- [10] 王贵强,王福生,庄辉,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35:2648-2669.
- [11] 杨春,陈文,邓存良,等. 肝再生增强因子在 HBV 相关慢加急性肝功能衰竭中的水平变化及意义[J]. 重庆医学,2014,43:2579-2581.
- [12] 王东生,杜琴,刘彦信,等. 慢性乙型肝炎患者血清中 sICOS 和 sPD-1 升高及意义[J]. 基础医学与临床,2015,35:916-920.
- [13] 汤朝晖,全志伟,刘颖斌,等. AFP、GPC3、ZHX2 及 ZBTB20 基因在小鼠肝脏再生过程中的表达及其意义[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2013,2:39-44.
- [14] 尹玉香,张云,董秋霞. 螺旋 CT 多期扫描与血清 CXCL13、NGAL 联合检测在肝癌疾病中的诊断意义[J]. 肝脏,2019,24:702-704.
- [15] 曾灏,翠缨,吴志懂,等. 原发性肝癌患者血清 CXCL13 表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2018,39:1557-1561.