

# 白介素17及其相关因子与乙型肝炎病毒相关性肝癌患者预后的关系

吴姣姣 赵铁锁

河南医药大学基础医学院, 中国·河南 新乡 456003

**摘要:** 目的: 探讨白介素 17 及其相关因子与乙型肝炎病毒相关性肝癌患者预后的关系。方法: 回顾性分析 63 例 HBV-HCC 患者临床资料, 检测治疗前外周血 Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平, 随访 1 年并分为死亡组 (16 例) 和生存组 (47 例), 分析指标与 BCLC 分期、HBV DNA 载量及预后的关联。结果: 随着 BCLC 分期进展, Th17 细胞频率、IL-17、IL-23 水平逐渐升高 ( $P < 0.001$ ), 且与 BCLC 分期正相关 ( $r = 0.415、0.450、0.608, P < 0.001$ ); IL-17、IL-23 与 HBV DNA 载量正相关 ( $r = 0.577、0.522, P < 0.001$ ); 死亡组 Th17、IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平显著高于生存组 ( $P < 0.05$ )。结论: Th17 细胞频率及 IL-17、IL-23 水平与 HBV-HCC 患者病情进展及预后密切相关, 可作为预后评估的潜在标志物。

**关键词:** 乙型肝炎病毒相关性肝癌; 白介素 17; 白介素 23; 辅助性 T 细胞 17; 预后

## The relationship between interleukin-17 and its related factors and the prognosis of patients with hepatitis B virus-related liver cancer

Wu Jiaojiao, Zhao Tiesuo

College of Basic Medical Sciences, Henan University of Medicine, China Henan Xinxiang 456003

**Abstract:** Objective: To investigate the relationship between interleukin-17 and its related factors and the prognosis of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC). Methods: The clinical data of 63 HBV-HCC patients were retrospectively analyzed. The frequency of Th17 cells in peripheral blood and the levels of serum IL-17, IL-23, and IFN- $\gamma$  before treatment were detected. The patients were followed up for one year and divided into the death group (16 cases) and the survival group (47 cases). The correlation between the analyzed indicators and BCLC stage, HBV DNA load, and prognosis was analyzed. Results: As the BCLC stage progressed, the frequency of Th17 cells, the levels of IL-17 and IL-23 gradually increased ( $P < 0.001$ ), and they were positively correlated with the BCLC stage ( $r = 0.415, 0.450, 0.608, P < 0.001$ ); IL-17 and IL-23 were positively correlated with HBV DNA load ( $r = 0.577, 0.522, P < 0.001$ ); the levels of Th17, IL-17, IL-23, and IFN- $\gamma$  in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). Conclusion: The frequency of Th17 cells and the levels of IL-17 and IL-23 are closely related to the disease progression and prognosis of HBV-HCC patients, and can be used as potential markers for prognosis assessment.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus; Interleukin 17; Interleukin 23; Helper T cell 17; Prognosis

### 0 引言

乙型肝炎病毒相关性肝癌 (HBV-HCC) 是全球高发恶性肿瘤, 其预后受肿瘤分期、病毒复制及免疫微环境等多因素影响, 其中免疫失衡被认为是关键机制<sup>[1]</sup>。辅助性 T 细胞 17 (Th17) 及相关细胞因子 (IL-17、IL-23) 通过调控炎症反应参与肿瘤发生发展, 但其在 HBV-HCC 中与临床分期、病毒载量及预后的系统关联尚不明确<sup>[2]</sup>。本

文创新的通过检测外周血 Th17 细胞频率及 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平, 系统分析其与 HBV-HCC 患者 BCLC 分期、HBV DNA 载量及生存结局的关系, 为预后评估提供实验依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

本研究回顾性分析 2022 年 1 月至 2025 年 1 月我医院

收治的 63 例乙型肝炎病毒相关性肝癌 (HBV-HCC) 患者临床资料。其中男性 39 例、女性 24 例; 年龄 41~74 岁, 平均 (63.27 ± 5.13) 岁; HBV 病程 1~10 年, 平均 (5.13 ± 1.12) 年; HBV DNA 拷贝量 (7.13 ± 1.17) × 10<sup>5</sup>copies/mL; 有吸烟史 19 例、饮酒史 23 例。巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 分期: 早期 10 例、中期 22 例、晚期 24 例、终末期 7 例。所有患者均签署知情同意书, 研究经医院伦理委员会批准。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)》《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》中关于 HBV 感染及原发性肝癌的诊断标准; ② HBV 表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性; ③自愿参与研究并签署知情同意书。

排除标准: ①合并严重心血管疾病; ②入组前 1 个月内接受过抗病毒治疗或免疫调节治疗; ③合并自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎; ④酒精性肝病 (饮酒史 ≥ 5 年且折合乙醇量男性 ≥ 40g/d、女性 ≥ 20g/d); ⑤合并其他严重炎症疾病; ⑥其他原因引起的肝癌。

## 1.3 研究方法

### 1.3.1 标本采集与检测

所有患者均于治疗前采集空腹静脉血 5 毫升, 其中 2 毫升注入乙二胺四乙酸 (Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 抗凝管, 轻轻颠倒混匀后, 采用美国碧迪公司 (Becton, Dickinson and Company, BD) FACSCalibur 流式细胞仪检测辅助性 T 细胞 17 (T Helper 17 cell, Th17) 细胞频率 (试剂盒购自碧迪公司, 操作严格按照说明书进行: 取 100 微升抗凝血, 加入分化簇 4 阳性 (Cluster of Differentiation 4 positive, CD4<sup>+</sup>)、分化簇 25 阳性 (Cluster of Differentiation 25 positive, CD25<sup>+</sup>)、白细胞介素 17 阳性 (Interleukin 17 positive, IL-17<sup>+</sup>) 荧光抗体, 室温避光孵育 30 分钟, 溶血后上机检测, 辅助性 T 细胞 17 (T Helper 17 cell, Th17) 细胞定义为分化簇 4 阳性 (Cluster of Differentiation 4 positive, CD4<sup>+</sup>) 白细胞介素 17 阳性 (Interleukin 17 positive, IL-17<sup>+</sup>) T 细胞, 计算其占分化簇 4 阳性 (Cluster of Differentiation 4 positive, CD4<sup>+</sup>) T 细胞的百分比); 剩余 3 毫升注入普通试管, 静置 30 分钟后, 以每分钟 3000 转离心 10 分钟分离血清, 零下 80 摄氏度冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附测定法 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 检测血清白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17)、白细胞介素 23

(Interleukin-23, IL-23)、干扰素  $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 水平, 试剂盒购自深圳晶美生物, 操作严格按照说明书进行: 将标准品、待测血清加入包被有特异性抗体的 96 孔板, 37 摄氏度孵育 1 小时, 洗板后加入生物素标记的二抗, 37 摄氏度孵育 30 分钟, 洗板后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素, 37 摄氏度孵育 30 分钟, 最后加入底物液显色, 终止反应后用酶标仪在 450 纳米波长下读取吸光度 (Optical Density, OD 值), 根据标准曲线计算各细胞因子浓度。

### 1.3.2 随访与分组

采用电话随访与门诊复诊相结合的方式对患者进行生存随访, 随访起始时间为入组当日, 随访时间点为入组后 3 个月、6 个月、1 年。随访内容包括患者生存状态 (存活 / 死亡)、临床症状、治疗情况等。根据随访结束时的生存情况, 将患者分为死亡组 (随访期间死亡) 和生存组 (随访结束时仍存活)。本研究共随访 63 例患者, 失访 0 例, 其中死亡组 16 例、生存组 47 例。

## 1.4 观察指标

①不同 BCLC 分期患者的 Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平比较, 分析其与 BCLC 分期的相关性; ② Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平与 HBV DNA 载量的相关性; ③ 死亡组与生存组的 Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平比较; ④ 分析 Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平与不良预后 (死亡) 的关系; ⑤ 评估 Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平对 HBV-HCC 患者预后的预测价值。

## 1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。相关性分析: BCLC 分期为有序分类变量, 采用 Spearman 秩相关分析 Th17 细胞频率及血清细胞因子水平与 BCLC 分期的相关性; HBV DNA 载量为连续变量, 采用 Pearson 积矩相关分析其与 Th17 细胞频率及血清细胞因子水平的相关性。不良预后的影响因素分析采用多元 logistic 回归模型, 纳入变量包括 Th17 细胞频率、IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$ 。预后预测价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析, 计算曲线下面积 (AUC), AUC > 0.7 提示具有一定预测价值, AUC > 0.8 提示预测价值较好。生存分析采用 Kaplan-

Meier 法绘制生存曲线, 组间生存率比较采用 Log rank 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 死亡组与生存组临床资料比较

死亡组与生存组在性别、年龄、HBV 病程、HBV DNA 拷贝量、吸烟史、饮酒史方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但死亡组 BCLC 分期更晚 (终末期占比 31.25%, 生存组仅占 4.26%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 12.759$ ,  $P = 0.005$ )。具体结果见表 1。

### 2.2 不同 BCLC 分期患者 Th17 及相关因子水平比较

随着 BCLC 分期进展 (早期→中期→晚期→终末期), 患者 Th17 细胞频率、血清 IL-17、IL-23 水平逐渐升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 而 IFN- $\gamma$  水平

在各分期间差异无统计学意义 ( $P = 0.686$ )。具体结果见表 2。

### 2.3 Th17 及相关因子与 BCLC 分期的相关性

Spearman 秩相关分析结果显示, Th17 细胞频率 ( $r = 0.415$ ,  $P < 0.001$ )、血清 IL-17 ( $r = 0.450$ ,  $P < 0.001$ )、IL-23 ( $r = 0.608$ ,  $P < 0.001$ ) 水平与 BCLC 分期呈正相关; 而 IFN- $\gamma$  水平与 BCLC 分期无相关性 ( $r = -0.034$ ,  $P = 0.789$ )。具体结果见表 3。

### 2.4 Th17 及相关因子与 HBV DNA 载量的相关性

Pearson 积矩相关分析结果显示, 血清 IL-17 ( $r = 0.577$ ,  $P < 0.001$ )、IL-23 ( $r = 0.522$ ,  $P < 0.001$ ) 水平与 HBV DNA 载量呈正相关; 而 Th17 细胞频率 ( $r = 0.210$ ,  $P = 0.098$ )、IFN- $\gamma$  水平 ( $r = 0.008$ ,  $P = 0.945$ ) 与 HBV DNA 载量无相关性。具体结果见图 1。

表1 死亡组与生存组临床资料比较

临床资料	死亡组 (n=16)	生存组 (n=47)	t/ $\chi^2$	P值
性别 (男/女, 例)	11/5	28/19	$\chi^2 = 0.426$	0.514
BCLC分期 (例)			$\chi^2 = 12.759$	0.005
早期	1	9		
中期	2	20		
晚期	8	16		
终末期	5	2		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.12 $\pm$ 5.13	62.98 $\pm$ 6.39	t=0.645	0.521
HBV病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	5.16 $\pm$ 1.09	5.12 $\pm$ 1.15	t=0.122	0.904
HBV DNA拷贝量 ( $\times 10^5$ copies/mL, $\bar{x} \pm s$ )	7.25 $\pm$ 1.13	7.09 $\pm$ 1.27	t=0.447	0.657
吸烟史 (有/无, 例)	5/11	14/33	$\chi^2 = 0.012$	0.912
饮酒史 (有/无, 例)	7/9	16/31	$\chi^2 = 0.485$	0.486

表2 不同BCLC分期患者Th17及相关因子水平比较

指标	早期 (n=10)	中期 (n=22)	晚期 (n=24)	终末期 (n=7)	F值	P值
Th17 (%)	0.19 $\pm$ 0.03	0.23 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.05	0.33 $\pm$ 0.06	18.388	<0.001
IL-17 (pg/mL)	10.57 $\pm$ 2.31	15.34 $\pm$ 3.05	17.65 $\pm$ 3.51	21.05 $\pm$ 3.19	18.325	<0.001
IL-23 (pg/mL)	72.39 $\pm$ 7.15	90.12 $\pm$ 7.25	95.24 $\pm$ 6.13	106.25 $\pm$ 7.09	39.910	<0.001
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	15.38 $\pm$ 2.13	15.06 $\pm$ 2.64	15.83 $\pm$ 2.72	16.12 $\pm$ 2.11	0.496	0.686

表3 Th17及相关因子与BCLC分期的相关性分析

指标	r值	P值
Th17 (%)	0.415	<0.001
IL-17 (pg/mL)	0.450	<0.001
IL-23 (pg/mL)	0.608	<0.001
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	-0.034	0.789

表4 死亡组与生存组Th17及相关因子水平比较

指标	死亡组 (n=16)	生存组 (n=47)	t值	P值
Th17 (%)	0.34 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.05	7.787	<0.001
IL-17 (pg/mL)	20.39 $\pm$ 3.51	14.64 $\pm$ 2.79	6.659	<0.001
IL-23 (pg/mL)	103.28 $\pm$ 7.52	86.88 $\pm$ 7.65	7.438	<0.001
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	16.62 $\pm$ 2.10	15.15 $\pm$ 2.03	2.481	0.016

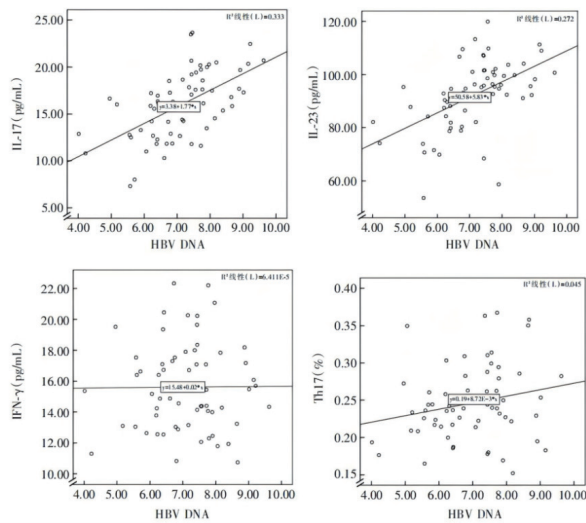


图1 Th17 及其相关因子与 HBV DNA 载量的相关性

### 2.5 死亡组与生存组 Th17 及相关因子水平比较

死亡组 Th17 细胞频率、血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平均显著高于生存组，差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。具体结果见表 4。

### 3 讨论

乙型肝炎病毒相关性肝癌 (HBV-HCC) 患者预后受多种因素影响，其中免疫微环境紊乱被认为是关键机制之一<sup>[3]</sup>。Th17 细胞及其相关细胞因子 (如 IL-17、IL-23) 作为炎症反应的重要调节因子，可能通过促进慢性炎症、肿瘤血管生成等途径影响疾病进展，但目前其与 HBV-HCC 患者预后的具体关联仍需深入探讨<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析了 63 例 HBV-HCC 患者的临床资料，通过检测治疗前外周血 Th17 细胞频率及血清 IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$  水平，结合 BCLC 分期、HBV DNA 载量及生存结局，探讨这些指标与预后的关系。

结果显示，随着 BCLC 分期进展，患者 Th17 细胞频率、IL-17 及 IL-23 水平逐渐升高，且与分期呈正相关 ( $r$  值分别为 0.415、0.450、0.608，均  $P<0.001$ )，这与雷鹏等<sup>[5]</sup> 研究中“Th17 相关因子随肝癌分期升高”的结果一致，可能是因为晚期肿瘤患者免疫抑制微环境更显著，Th17 细胞及其分泌的 IL-17、IL-23 通过激活 NF- $\kappa$ B 等通路加重炎症反应，促进肿瘤侵袭转移<sup>[6]</sup>。进

一步分析发现，IL-17、IL-23 水平与 HBV DNA 载量正相关 ( $r=0.577$ 、 $0.522$ ， $P<0.001$ )，提示 HBV 复制活跃可能通过上调这些因子加剧肝脏炎症。死亡组 Th17 细胞频率、IL-17、IL-23 及 IFN- $\gamma$  水平均显著高于生存组 ( $P<0.05$ )，其中 IFN- $\gamma$  虽与 BCLC 分期无关，但死亡组升高可能与晚期患者免疫失衡导致的代偿性分泌有关。而 IFN- $\gamma$  与 BCLC 分期无相关性 ( $r=-0.034$ ， $P=0.789$ )，可能是因为其在 HBV-HCC 中抗肿瘤作用被炎症微环境削弱<sup>[7]</sup>。

综上，Th17 细胞频率及 IL-17、IL-23 水平可作为评估 HBV-HCC 患者病情进展及预后的潜在标志物，为临床干预提供参考。

### 参考文献:

- [1] 李敏玥. IL-6/STAT3/IL-17A 在慢性乙型肝炎及其相关慢加急性肝衰竭患者外周血中的表达及其与 Th17/Treg 失衡的关系[D]. 昆明医科大学, 2023.
- [2] 邹晨, 马言璐, 高月求等. 白介素 -15 基因多态性与中西医结合治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者疗效的关联性分析[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(7):24-30.
- [3] 徐敏. CD38+HLA-DR+CD8+ T 细胞在乙型肝炎肝硬化患者中表达及功能的研究[D]. 南京中医药大, 2024.
- [4] 蒋欢, 杨兴平, 陈建霖等. 益生菌辅助治疗通过调节肠道菌群抑制 IL-23/IL-17 轴激活治疗乙型肝炎肝硬化的研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2025, 30(4):470-474.
- [5] 雷鹏, 李宝法, 段军民等. Th17 及其相关因子与乙型肝炎病毒相关性肝癌患者预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(1):107-111.
- [6] 王秀和. 乙型肝炎病毒与丙型肝炎病毒合并感染患者的生化免疫结果分析[J]. 中外医疗, 2024, 43(7):48-50.
- [7] 李虎, 杨春秋, 常青等. IFN- $\gamma$ , IL-6 和 PA 检测在鉴别诊断小儿病毒和支原体呼吸道感染中的临床价值[J]. 医学检验与临床, 2024, 35(7):1-5.

作者简介: 吴姣姣 (1989-), 女, 汉族, 陕西渭南人, 本科, 主管检验师, 研究方向: 肿瘤免疫。