

慢性乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化患者外周血细胞因子水平及临床意义

梁雨生^{1*}, 兰瑞英^{2*}, 张凤娟¹, 刘 营¹, 梁 坤¹, 杨玉玲¹, 黄德瑜¹, 毕春花^{1#}

¹青岛大学附属医院感染性疾病科, 青岛 山东

²淄博市第九人民医院消化内科, 淄博 山东

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月6日

摘 要

【目的】本研究旨在比较慢性乙型肝炎(CHB)患者与乙型肝炎肝硬化(HBV-LC)患者外周血中关键细胞因子的表达水平, 分析其差异及临床意义。【方法】回顾性分析2022年7月至2025年7月于青岛大学附属医院就诊的132例CHB、129例HBV-LC患者及66例健康志愿者的临床资料与血清样本。检测血清中IL-5、IFN- α 、IL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-10、IFN- γ 、IL-8、IL-17、IL-4、IL-12p及TNF- α 水平。采用SPSS 27.0进行统计分析, 组间比使用Kruskal-Wallis秩和检验及Mann-Whitney U检验, 相关性分析采用Spearman检验。【结果】CHB组与HBV-LC组在年龄、ALT、AST、TB、PLT、白蛋白、甲胎蛋白、凝血酶原时间均与健康对照组有显著差异($P < 0.001$)。CHB组中IL-5、IL-6、IFN- γ 、IL-4、IL-12p水平低于健康对照组($P < 0.05$), IFN- α 水平升高($P < 0.05$); HBC-LC组中IFN- α 、IL-2、IL-8显著高于健康对照组($P < 0.05$), IFN- γ 、IL-4、IL-12p较健康对照组显著降低($P < 0.05$); HBV-LC组中IL-5、IL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-8水平明显高于CHB组($P < 0.05$), 而IFN- γ IL-4 IL-12p水平进一步降低。相关性分析表明, CHB组患者TNF- α 水平与AST、白蛋白有显著的相关性($P < 0.05$), HBV-LC组患者TNF- α 水平与AST、ALT及TB均具有显著相关性($P < 0.05$); CHB组患者IFN- γ 水平与AST、ALT及白蛋白有显著的相关性($P < 0.05$), HBV-LC患者IFN- γ 水平与AST、ALT、TB、血小板及白蛋白没有显著相关性($P > 0.05$); CHB组患者IL-10水平与AST、ALT、TB、血小板及白蛋白没有显著相关性($P > 0.05$), HBV-LC患者IL-10水平与AST、ALT及TB有显著相关性($P > 0.05$)。【结论】本研究表明, 在CHB向HBV-LC进展中, 外周血促炎因子(如IL-6、IL-8)升高而免疫调节因子(如IFN- γ 、IL-4)降低, 提示免疫失衡伴随疾病进展。IFN- γ 、IL-10等与肝损伤指标显著相关, 提示其作为评估肝纤维化进展的无创生物标志物潜力, 本研究为理解HBV相关肝病免疫机制及临床分期提供了依据。

关键词

慢性乙型肝炎, 乙型肝炎肝硬化, 细胞因子, 免疫机制

*共一作者。

#通讯作者。

Levels and Clinical Significance of Peripheral Blood Cytokines in Patients with Chronic Hepatitis B and Hepatitis B-Related Liver Cirrhosis

Yusheng Liang^{1*}, Ruiying Lan^{2*}, Fengjuan Zhang¹, Ying Liu¹, Kun Liang¹, Yuling Yang¹, Deyu Huang¹, Chunhua Bi^{1#}

¹Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, Ninth People's Hospital of Zibo, Zibo Shandong

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 6, 2026

Abstract

Objective: This study aims to compare the expression levels of key cytokines in the peripheral blood of patients with Chronic Hepatitis B (CHB) and those with Hepatitis B-related Liver Cirrhosis (HBV-LC), and to analyze their differences and clinical significance. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data and serum samples of 132 CHB patients, 129 HBV-LC patients, and 66 healthy volunteers who visited Qingdao University Affiliated Hospital from July 2022 to July 2025. Key cytokine levels in the serum were measured. Statistical analysis was performed using SPSS 27.0; group comparisons were conducted using the Kruskal-Wallis rank-sum test and Mann-Whitney U test, and correlation analysis was performed using the Spearman test. **Results:** The CHB group and the HBV-LC group showed significant differences in age, ALT, AST, TB, PLT, albumin, alpha-fetoprotein, and prothrombin time compared with the healthy control group ($P < 0.001$). In the CHB group, levels of IL-5, IL-6, IFN- γ , IL-4, and IL-12p were lower than those in the healthy control group ($P < 0.05$), while IFN- α levels were elevated ($P < 0.05$); in the HBV-LC group, IFN- α , IL-2, and IL-8 were significantly higher than in the healthy control group ($P < 0.05$), whereas IFN- γ , IL-4, and IL-12p were significantly lower than in the healthy control group ($P < 0.05$); in the HBV-LC group, IL-5, IL-2, IL-6, IL-1 β , and IL-8 levels were significantly higher than in the CHB group ($P < 0.05$), while IFN- γ , IL-4, and IL-12p levels decreased further. Correlation analysis showed that in CHB patients, TNF- α levels were significantly correlated with AST and albumin ($P < 0.05$), while in HBV-LC patients, TNF- α levels were significantly correlated with AST, ALT, and TB ($P < 0.05$); in CHB patients, IFN- γ levels were significantly correlated with AST, ALT, and albumin ($P < 0.05$), whereas in HBV-LC patients, IFN- γ levels were not significantly correlated with AST, ALT, TB, platelets, and albumin ($P > 0.05$); IL-10 levels in CHB patients were not significantly correlated with AST, ALT, TB, platelets, and albumin ($P > 0.05$), while in HBV-LC patients, IL-10 levels were significantly correlated with AST, ALT, and TB ($P < 0.05$). **Conclusion:** This study shows that during the progression from CHB to HBV-LC, pro-inflammatory factors in peripheral blood (such as IL-6 and IL-8) increase while immunoregulatory factors (such as IFN- γ and IL-4) decrease, suggesting that immune imbalance accompanies disease progression. IFN- γ , IL-10, and other factors are significantly associated with liver injury markers, indicating their potential as non-invasive biomarkers for assessing the progression of liver fibrosis. This study provides a basis for understanding the immune mechanisms of HBV-related liver disease and clinical staging.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Hepatitis B Cirrhosis, Cytokine, Immune Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HBV 感染是全球性的重大公共卫生问题, 给社会带来沉重的医疗负担。HBV 感染的临床结局呈现高度异质性, 从无症状携带、慢性肝炎到肝硬化和肝癌, 这一连续而复杂的疾病进程, 针对宿主 HBV 的特异性免疫反应, 是决定病毒清除与肝细胞损伤平衡的关键[1]。在免疫耐受期, 微弱的免疫应答允许病毒大量复制而不引起显著肝损伤; 进入免疫清除期后, 活跃的、但不充分的免疫攻击, 在试图清除病毒的同时, 导致了持续的肝细胞坏死性炎症[2]。细胞因子作为免疫细胞与实质细胞之间通讯的核心媒介, 它们不仅主导了抗病毒天然免疫与适应性免疫的启动与效应, 也深刻影响着组织修复与纤维化的走向[3]。研究表明, CHB 患者肝脏局部及外周血中存在着特征的“细胞因子风暴”。这种促炎与抗炎信号的失衡, 是推动肝脏从可逆性炎症向不可逆性纤维化转变的分子基础[4]。因此, 系统地解析 CHB 向 HBV-LC 演进过程中, 关键细胞因子的动态变化, 对于深入理解疾病进展机制具有至关重要的科学价值。尽管已有大量研究探讨了单一或少数几个细胞因子在 CHB 或肝硬化中的作用, 但现有认识仍存在明显局限。本研究不仅期望从免疫学角度深化对乙肝肝硬化发生机制的理解, 更旨在探索这些差异细胞因子作为无创生物标志物, 用于辅助鉴别疾病阶段和评估纤维化进展风险的潜在临床价值。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

纳入 2022 年 7 月至 2025 年 7 月青岛大学附属医院西海岸院区感染科收治的 132CHB 及 129 例 HBV-LC 患者及 66 例健康志愿者的肝功参数及细胞因子水平。本研究经青岛大学附属医院伦理审查委员会批准。

2.2. 血液学标本的采集与检测

血液学相关标本均由青岛大学附属医院检验科抽取, 血清样本一次性分装、避免反复冻融以减少蛋白降解。1) 采用 CBA 测定 IL-5、IFN- α 、IL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-10、IFN- γ 、IL-8、IL-17、IL-4、IL-12p 及 TNF- α 水平; 2) AFP、TBIL、ALT、AST、ALB、PLT 等检验指标均在青岛大学附属医院检验科完成。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料采用中位数和四分位数间距[M (P25~P75)]描述, 应用 kruskal-wallis 多样本比较的秩和检验分析进行组间比较。

3. 结果

3.1. CHB 组、HBV-LC 组与健康对照组的一般资料分析

本研究共纳入 261 例研究对象, 其中 CHB 患者 132 例。HBV-LC 患者 129 例, 健康对照组 66 例。统计分析表明, 在性别上比较, 三组间差异无统计学意义($P=0.593$), 谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TB)、血小板(PLT)、白蛋白(ALB)、甲胎蛋白、凝血酶原时间在三组间存在统计学差异($P<0.001$), 详见表 1。

Table 1. Analysis of general data of CHB and HBV-Lc patients and healthy controls
表 1. CHB 及 HBV-LC 患者与健康对照组的一般资料分析

	CHB 组(n = 132)	HBV-LC 组(n = 129)	健康对照组(n = 66)	P 值
年龄(岁)	45.5 (35.0, 55.0)	54 (44.0, 65.0)	66 (65.0, 72.0)	P < 0.001
性别				
男(n, %)	93 (70.5%)	90 (69.8%)	42 (63.6%)	0.593
ALT (U/L)	347.4 (93.2, 714.4)	43.8 (24.4, 82.3)	22.7 (13.3, 24.5)	P < 0.001
AST (U/L)	151.1 (42.6, 262.7)	45.6 (29.2, 79.1)	22.7 (16.9, 48.9)	P < 0.001
总胆红素(u/mmol)	27.4 (18.0, 66.1)	28.9 (18.8, 62.7)	19.9 (12.8, 29.2)	P < 0.001
血小板($10^9/L$)	171.0 (130.8, 206.8)	79.0 (48.0, 117.0)	183.0 (173.0, 223.0)	P < 0.001
白蛋白(g/L)	37.0 (34.0, 39.1)	31.0 (26.5, 34.9)	39.6 (34.1, 42.5)	P < 0.001
甲胎蛋白(ng/mL)	8.8 (4.0, 69.6)	6.3 (2.3, 23.6)	2.0 (1.97, 2.7)	P < 0.001
凝血酶原时间	12.8 (12.2, 13.4)	14.8 (13.3, 16.2)	11.5 (11.3, 12.5)	P < 0.001

3.2. CHB 组、HBV-LC 组与健康对照组的细胞因子水平比较

组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 事后两两比较采用 Mann-Whitney U 检验, CHB 组中 IL-5、IL-6、IFN- γ 、IL-4、IL-12p 较健康对照组显著降低(P < 0.05), IFN- α 较健康对照组显著升高(P < 0.05); HBC-LC 组中 IFN- α 、IL-2、IL-8 较健康对照组显著升高(P < 0.05), IFN- γ 、IL-4、IL-12p 较健康对照组显著降低(P < 0.05); HBV-LC 组中 IL-5、IL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-8 水平高于 CHB 组, IFN- γ 、IL-4、IL-12p 水平低于 CHB 组。详见表 2。

Table 2. Comparison of cytokine levels among the CHB group, HBV-LC group, and healthy control group
表 2. CHB 组、HBV-LC 组与健康对照组的细胞因子水平比较

组别	健康对照组(n = 66)	CHB 组(n = 132)	HBV-LC 组(n = 129)	H 值	P
IL-5	2.36 (1.98, 5.22)	2.08 (1.58, 3.26) ^a	3.32 (1.98, 5.04) ^b	19.628	<0.001
IFN- α	1.25 (0.87, 1.25)	1.28 (1.25, 1.38) ^a	1.28 (1.25, 1.71) ^a	42.648	<0.001
IL-2	1.48 (1.22, 1.48)	1.39 (1.07, 1.60)	1.48 (1.30, 2.06) ^{ab}	13.814	0.001
IL-6	5.28 (1.71, 19.32)	3.01 (1.64, 5.90) ^a	9.40 (3.55, 16.22) ^b	45.071	<0.001
IL-1 β	2.00 (1.89, 2.74)	1.85 (0.95, 3.88)	2.10 (0.96, 10.67) ^b	8.828	0.012
IL-10	1.65 (1.65, 1.82)	1.93 (1.26, 2.91)	1.65 (1.28, 2.77)	3.877	0.144
IFN- γ	7.22 (3.38, 11.02)	2.99 (1.52, 5.76) ^a	4.19 (2.13, 9.95) ^{ab}	30.804	<0.001
IL-8	2.01 (2.01, 2.07)	0.985 (0.58, 9.54)	2.01 (0.49, 3.17) ^{ab}	1.798	0.407
IL-17	2.24 (1.98, 2.94)	2.24 (1.98, 4.52)	3.57 (2.17, 6.67)	27.351	<0.001
IL-4	1.58 (1.58, 1.77)	0.97 (0.54, 1.33) ^a	1.14 (0.70, 5.22) ^{ab}	51.911	<0.001
IL-12p	1.72 (1.72, 1.95)	1.00 (0.77, 1.54) ^a	1.11 (0.91, 1.72) ^{ab}	31.114	<0.001
TNF- α	1.99 (1.85, 3.05)	1.87 (1.53, 3.45)	1.99 (1.78, 5.01)	3.868	0.145

注: ^a表示与健康对照组比较, P < 0.05; ^b表示与 CHB 组比较, P < 0.05。

3.3. HBV-LC 患者组不同 Child-Pugh 分级的细胞因子水平比较

HBV-LC 患者组根据 Child-Pugh 分级分为 A 级、B 级及 C 级, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 事后两两比较采用 Mann-Whitney U 检验, Child-Pugh B 级及 C 级患者 IL-6 水平显著高于 Child-Pugh A 级患者($P < 0.05$); Child-Pugh B 级患者 IFN- γ 水平显著高于 Child-Pugh A 级患者($P < 0.05$); Child-Pugh C 级患者 IL-17 水平显著高于 Child-Pugh A 级患者($P < 0.05$), 详见表 3。

Table 3. Comparison of cytokine levels in HBV-LC patients with different Child-Pugh classifications
表 3. HBV-LC 患者组不同 Child-Pugh 分级的细胞因子水平比较

组别	A 级(n = 57)	B 级(n = 57)	C 级(n = 15)	H 值	P
IL-5	2.94 (1.97, 5.04)	3.49 (2.26, 5.32)	2.42 (1.91, 4.01)	3.569	0.168
IFN- α	1.28 (1.18, 1.71)	1.28 (1.28, 1.71)	1.33 (1.25, 1.71)	2.794	0.247
IL-2	1.48 (1.28, 1.73)	1.50 (1.35, 2.06)	1.76 (1.42, 3.93)	3.451	0.178
IL-6	3.55 (2.03, 9.40)	12.67 (7.52, 19.95) ^a	16.22 (14.97, 18.94) ^a	48.272	<0.001
IL-1 β	2.00 (0.95, 7.69)	2.58 (1.71, 17.72)	2.61 (0.95, 15.74)	2.764	0.251
IL-10	1.65 (1.21, 1.82)	1.60 (1.30, 2.77)	3.75 (1.30, 6.21)	5.115	0.077
IFN- γ	3.12 (1.69, 9.78)	4.72 (3.03, 12.27) ^a	9.31 (4.19, 15.20)	8.904	0.012
IL-8	0.58 (0.49, 2.07)	2.01 (0.58, 8.46)	2.07 (0.49, 2.33)	2.675	0.059
IL-17	2.53 (1.98, 4.65)	3.87 (2.32, 6.42)	7.74 (5.39, 10.44) ^a	11.276	0.004
IL-4	1.09 (0.33, 1.77)	1.14 (0.76, 1.63)	1.23 (0.33, 1.58)	0.150	0.928
IL-12p	1.09 (0.75, 1.72)	1.13 (0.92, 1.72)	1.10 (0.95, 2.41)	0.706	0.703
TNF- α	1.99 (1.27, 3.68)	1.85 (1.78, 8.18)	2.09 (1.27, 5.82)	2.691	0.260

注: ^a表示与 Child-Pugh A 级组比较, $P < 0.05$ 。

3.4. CHB 及 HBV-LC 患者关键细胞因子与其余各项指标相关性分析

3.4.1. CHB 及 HBV-LC 患者 TNF- α 与其余各项指标相关性分析

经 Spearman 相关性分析, CHB 组患者 TNF- α 水平与 AST 呈显著的负相关($P < 0.05$), 与白蛋白有显著的正相关性($P < 0.05$), HBV-LC 组患者 TNF- α 水平与 AST、ALT 及 TB 均具有显著正相关性($P < 0.05$), 详见表 4。

Table 4. Correlation analysis of TNF- α with other indicators in CHB group and HBV-LC patients
表 4. CHB 组、HBV-LC 患者 TNF- α 与其余各项指标相关性分析

组别	例数	指标	r 值	P 值
CHB 组	132	AST	-0.257	0.003
		ALT	-0.099	0.259
		TB	-0.166	0.057
		血小板	0.155	0.076
		白蛋白	0.344	<0.001

续表

HBV-LC 组	129	AST	0.241	0.006
		ALT	0.334	<0.001
		TB	0.301	<0.001
		血小板	0.128	0.148
		白蛋白	-0.040	0.656

注: 加粗字体表示两组有相关性, $P < 0.05$ 。

3.4.2. CHB 及 HBV-LC 患者 IFN- γ 与其余各项指标相关性分析

经 Spearman 相关性分析, CHB 组患者 IFN- γ 水平与 AST、ALT 呈显著正相关, 与白蛋白、呈显著的负相关性($P < 0.05$), HBV-LC 患者 IFN- γ 水平与 AST、ALT、TB、血小板及白蛋白没有显著相关性($P > 0.05$), 见表 5。

Table 5. Correlation analysis of IFN- γ with other indicators in CHB group and HBV-LC patients

表 5. CHB 组、HBV-LC 患者 IFN- γ 与其余各项指标相关性分析

组别	例数	指标	r 值	P 值
CHB 组	132	AST	0.268	0.002
		ALT	0.218	0.012
		TB	0.043	0.625
		血小板	-0.148	0.089
		白蛋白	-0.455	<0.001
HBV-LC 组	129	AST	0.184	0.037
		ALT	0.085	0.338
		TB	0.108	0.222
		血小板	-0.029	0.746
		白蛋白	-1.114	0.200

注: 加粗字体表示两组有相关性, $P < 0.05$ 。

3.4.3. CHB 及 HBV-LC 患者 IL-10 与其余各项指标相关性分析

经 Spearman 相关性分析, CHB 组患者 IL-10 水平与 AST、ALT、TB、血小板及白蛋白没有显著相关性($P > 0.05$), HBV-LC 患者 IL-10 水平与 AST、ALT 及 TB 有显著正相关($P > 0.05$), 见表 6。

Table 6. Correlation analysis of IL-10 with other indicators in CHB group and HBV-LC patients

表 6. CHB 组、HBV-LC 患者 IL-10 与其余各项指标相关性分析

组别	例数	指标	r 值	P 值
CHB 组	132	AST	0.006	0.948
		ALT	-0.014	0.870
		TB	-0.107	0.223
		血小板	-0.094	0.285
		白蛋白	-0.095	0.280

续表

		AST	0.191	0.030
		ALT	0.177	0.045
HBV-LC 组	129	TB	0.336	<0.001
		血小板	-0.131	0.139
		白蛋白	0.007	0.939

注: 加粗字体表示两组有相关性, $P < 0.05$ 。

4. 讨论

本研究回顾性分析了 2022 年 7 月至 2025 年 7 月于青岛大学附属医院就诊的 CHB、HBV-LC 患者及健康志愿者的临床资料与关键细胞因子。结果显示, CHB 组患者出现 IL-5、IL-6、IFN- γ 、IL-4、IL-12p 水平降低, 可能出现免疫调节功能抑制[5], 同时伴有 IFN- α 水平升高, 提示在免疫清除期, 机体虽启动抗病毒应答, 但免疫调节与效应功能之间存在失衡[6][7]。进入肝硬化阶段后, IL-6、IL-1 β 、IL-8 等水平显著上升, 且高于 CHB 组, HBC-LC 组这一变化可能与肝脏持续炎症、纤维化激活密切相关[8][9]。

从免疫机制角度, IFN- γ 作为 Th1 型细胞因子的代表, 其水平在 CHB 阶段即显著降低, 提示细胞免疫应答功能受损, 可能与病毒持续复制及免疫逃逸有关[10]。而 HBV-LC 组中 IL-6 和 IL-8 的显著升高, 则反映了肝脏星状细胞活化、中性粒细胞浸润及炎症通路(如 NF- κ B)的持续激活, 这些细胞因子在肝纤维化乃至肝硬化进展中具有促进作用[11][12]。此外, IL-4 在两组患者中均低于健康对照, 提示 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移, 但在肝硬化阶段仍进一步降低, 说明免疫调节网络在疾病进展中逐步失调[13]。本研究显示, 随着 Child-Pugh 分级升高, HBV-LC 患者外周血中 IL-6 水平逐步显著上升, 提示其与肝功能失代偿及全身炎症状态相关。Child-Pugh B 级患者 IFN- γ 水平高于 A 级, 可能反映中期仍存一定 Th1 免疫应答; 而 C 级患者 IL-17 显著升高, 提示晚期 Th17 通路激活, 或与炎症加重及并发症有关。

这些结果表明, 不同 Child-Pugh 分级 HBV-LC 患者的细胞因子谱存在差异, IL-6、IFN- γ 和 IL-17 的动态变化可能反映肝硬化从代偿到失代偿过程中的免疫状态演变[14][15]。

相关性分析进一步支持细胞因子与肝损伤指标之间的关联。CHB 与 HBV-LC 患者外周血关键细胞因子与肝损伤及功能指标的相关性呈现明显差异, 这一变化可能反映了疾病进展过程中免疫应答与肝内病理改变之间的动态关系。在 CHB 患者中, IFN- γ 与 ALT、AST 及白蛋白显著相关, 提示其水平与肝细胞炎症损伤及合成功能密切相关, 支持 IFN- γ 在免疫清除阶段参与肝内细胞免疫应答并影响肝细胞状态的观点。而进入肝硬化阶段后, IFN- γ 与各项指标的相关性减弱, 可能说明在纤维化背景下, 其免疫调节作用被其他炎症机制覆盖或调控网络发生重构[16]。值得注意的是, IL-10 在 CHB 组中与肝损伤指标无显著相关, 而在 HBV-LC 组中与 AST、ALT、TB 均呈正相关, 提示 IL-10 在肝硬化期可能与炎症进程及胆汁淤积相关联, 其作用从免疫调节向炎症参与倾斜, 反映出疾病不同阶段免疫微环境的差异[17]。此外, TNF- α 在两组中呈现不同的相关模式: 在 CHB 中与 AST 负相关、与白蛋白正相关, 可能反映其在早期炎症中的双重角色; 而在 HBV-LC 中与 AST、ALT、TB 均呈正相关, 提示其在晚期肝硬化中更一致地参与肝损伤与代谢紊乱过程[17]。

本研究结果与既往研究一致, 即 HBV 感染后的肝病进展伴随“细胞因子风暴”与免疫失衡, 且不同阶段具有不同的免疫特征[18]。然而, 本研究进一步提示, IL-6、IFN- γ 和 IL-17 或可作为评估肝硬化严重程度及炎症活动的潜在标志物, 尤其是联合传统肝功能与血小板指标, 或可提高对肝硬化早期识别与风险评估的准确性。

本研究亦存在若干局限性: 首先, 为单中心回顾性研究, 样本量相对有限, 在本院就诊的 CHB 患者队列中免疫耐受期患者较少, 未进行 CHB 组细化分组; 其次, 细胞因子检测仅基于外周血, 未能同步获取肝组织标本, 因此无法直接反映肝脏局部免疫状态; 此外, 研究未对患者进行长期随访, 因而难以建立细胞因子动态变化与临床结局之间的因果关系, 总之, 本研究初步揭示了 CHB 向 HBV-LC 演进过程中外周血细胞因子谱的演变规律, 为理解 HBV 相关肝病的免疫发病机制提供了新的线索, 也为开发无创免疫标志物用于疾病分期与预后评估提供了理论依据。

参考文献

- [1] Iannacone, M. and Guidotti, L.G. (2022) Immunobiology and Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 19-32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>
- [2] Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., Abbas, Z., Chan, H.L.Y., Chen, C.J., *et al.* (2016) Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatology International*, **10**, 1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
- [3] Niu, Y., Liu, H., Yin, D., Yi, R., Chen, T., Xue, H., *et al.* (2011) The Balance between Intrahepatic IL-17+ T Cells and Foxp3+ Regulatory T Cells Plays an Important Role in HBV-Related End-Stage Liver Disease. *BMC Immunology*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-12-47>
- [4] Ficht, X. and Iannacone, M. (2020) Immune Surveillance of the Liver by T Cells. *Science Immunology*, **5**, eaba2351. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aba2351>
- [5] Dey, D., Pal, S., Chakraborty, B.C., Baidya, A., Bhadra, S., Ghosh, R., *et al.* (2022) Multifaceted Defects in Monocytes in Different Phases of Chronic Hepatitis B Virus Infection: Lack of Restoration after Antiviral Therapy. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0193922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01939-22>
- [6] Vanwolleghem, T., Hou, J., van Oord, G., Andeweg, A.C., Osterhaus, A.D.M.E., Pas, S.D., *et al.* (2015) Re-Evaluation of Hepatitis B Virus Clinical Phases by Systems Biology Identifies Unappreciated Roles for the Innate Immune Response and B Cells. *Hepatology*, **62**, 87-100. <https://doi.org/10.1002/hep.27805>
- [7] Ratnam, D.T., Sievert, W. and Visvanathan, K. (2012) Natural Killer Cells Display Impaired Responses to Toll Like Receptor 9 That Support Viral Persistence in Chronic Hepatitis B. *Cellular Immunology*, **279**, 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.09.005>
- [8] Andersen, E.S., Ruhwald, M., Moessner, B., Christensen, P.B., Andersen, O., Eugen-Olsen, J., *et al.* (2011) Twelve Potential Fibrosis Markers to Differentiate Mild Liver Fibrosis from Cirrhosis in Patients Infected with Chronic Hepatitis C Genotype 1. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **30**, 761-766. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1149-y>
- [9] Zhang, Z., Wang, J., Li, H., Niu, Q., Tao, Y., Zhao, X., *et al.* (2025) The Role of the Interleukin Family in Liver Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1497095. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1497095>
- [10] Li, M., Chen, Q., Zhang, L., Lu, H., Sun, F., Zeng, Z., *et al.* (2020) Association of Cytokines with Hepatitis B Virus and Its Antigen. *Journal of Medical Virology*, **92**, 3426-3435. <https://doi.org/10.1002/jmv.26301>
- [11] Wang, A., Zhang, F., Xu, H., Xu, M., Cao, Y., Wang, C., *et al.* (2017) Tweak/Fn14 Promotes Pro-Inflammatory Cytokine Secretion in Hepatic Stellate Cells via NF- κ B/STAT3 Pathways. *Molecular Immunology*, **87**, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.04.003>
- [12] Liu, C., Li, Y., Wang, Y., Zhang, W., Hao, M., Wang, W., *et al.* (2024) Peripheral Blood T Cell and Cytokine Levels in HBV-Related Liver Disease Patients. *World Chinese Journal of Digestology*, **32**, 293-301. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v32.i4.293>
- [13] Reiser, M., Marousis, C.G., Nelson, D.R., Lauer, G., González-Peralta, R.P., Davis, G.L., *et al.* (1997) Serum Interleukin 4 and Interleukin 10 Levels in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **26**, 471-478. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80409-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80409-6)
- [14] Chen, H., Zhang, D., Wang, S., Wang, X. and Yang, C. (2013) Significance of Correlation between Interferon- Γ and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Interleukin-17 in Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **37**, 608-613. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.05.010>
- [15] Ye, Y., Xie, X., Yu, J., Zhou, L., Xie, H., Jiang, G., *et al.* (2010) Involvement of Th17 and Th1 Effector Responses in Patients with Hepatitis B. *Journal of Clinical Immunology*, **30**, 546-555. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9416-3>
- [16] Hillaire, M.L.B., Lawrence, P. and Lagrange, B. (2023) IFN- γ : A Crucial Player in the Fight against HBV Infection? *Immune Network*, **23**, e30. <https://doi.org/10.4110/in.2023.23.e30>

- [17] Ayada, M., Ishikawa, T., Okumura, A., Tanabe, J., Ito, H., Ohashi, T., *et al.* (2006) Alteration of Serum Cytokine Balances among Different Phases of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology Research*, **34**, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2006.01.001>
- [18] Dumolard, L., Hilleret, M., Costentin, C., Mercey-Ressejac, M., Sturm, N., Gerster, T., *et al.* (2025) Differences in the Intrahepatic Expression of Immune Checkpoint Molecules on T Cells and Natural Killer Cells in Chronic HBV Patients. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1489770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1489770>