

外周血中胰岛素生长因子检测与肝病的相关性研究

张莉莎, 吴君, 李媛媛, 鲍丽雅(贵阳医院附属医院肝炎实验室, 贵阳 550001)

【摘要】 目的 探讨肝病患者外周血中胰岛素生长因子-I (IGF-I) 和 IGF-II 水平与肝病的相关性及其检测意义。方法 应用酶联免疫吸附法(ELISA)定量测定各组肝病患者血清 IGF-I、IGF-II 的含量;提取外周血白细胞总 RNA,以 β -actin 作为内参,采用实时荧光定量 RT-PCR 技术测定各组 IGF-II mRNA 表达;并采用放射免疫法检测各组血清中透明质酸(HA)和 III 型前胶原(PCIII)的含量。结果 (1)慢性病毒性肝炎轻、中度组血清 IGF-I 水平明显高于对照组($P < 0.05$);慢性重度肝炎组、静止型肝硬化组、活动型肝硬化组及原发性肝癌组血清 IGF-I 水平均明显低于对照组和慢性轻、中度肝炎组($P < 0.05$)。活动性肝硬化组血清 IGF-II 水平明显高于对照组、静止型肝硬化组和慢性肝炎组($P < 0.05$);原发性肝癌组血清 IGF-II 水平明显高于各组($P < 0.05$)。(2)活动型肝硬化组、原发性肝癌组外周血 IGF-II mRNA 表达均较对照组明显增高($P < 0.05$)。(3)慢性重度肝炎组、肝硬化组及原发性肝癌组 HA 和 PCIII 含量逐渐升高($P < 0.05$)。结论 外周血中细胞因子 IGF-I 水平与肝病患者肝纤维化程度密切相关,可作为反映肝细胞损伤程度的指标,并对肝病病情的估测有一定意义;肝病患者外周血中 IGF-II 可能是导致肝癌的重要原因之一,当肝病患者外周血中 IGF-II 水平异常增高或过量表达时要警惕肝癌的发生。

【关键词】 细胞因子; 胰岛素生长因子-I; 胰岛素生长因子-II; 肝病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.07.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)07-0807-03

Study on the relationship between IGF-I and IGF-II in peripheral blood and liver diseases ZHANG Li-Sha, WU Jun, LI Yuan-yuan, BAO Li-ya (Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China.)

【Abstract】 Objective To discuss the test significance of the levels of IGF-I and IGF-II in peripheral blood and its correlation with liver diseases. Methods We tested the contents of serum IGF-I and IGF-II of patients with liver diseases by ELISA method. Blood cell samples were collected from patients with liver diseases and total RNA was extracted as well as purified. The β -actin was used as quality control. The expression of IGF-II mRNA was detected by real-time RT-PCR. The contents of liver fibrosis including HA and PCIII were measured by radioimmunoassay(RIA). Results (1)The serum levels of IGF-I in mild and middle-degree chronic viral hepatitis groups were significantly higher than those of healthy control one($P < 0.05$). The serum levels of IGF-I in severe-degree chronic viral hepatitis, stationary cirrhosis, active cirrhosis and primary liver cancer groups were significantly lower than those of healthy control group, mild-degree group and middle-degree chronic viral hepatitis group($P < 0.05$). The serum level of IGF-II in active liver cirrhosis group was significantly higher than that of healthy control one, still cirrhosis group and mild and middle Chronic viral hepatitis group($P < 0.05$). The serum level of IGF-II in primary liver cancer group was significantly higher than that of other groups($P < 0.05$). (2)The expressions of IGF-II mRNA in peripheral blood in primary liver cancer group and active liver cirrhosis group were significantly higher than that of the control one($P < 0.05$). (3)The serum levels of HA and PCIII in severe-degree chronic viral hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer were gradually increased($P < 0.05$). Conclusion The serum level of IGF-I in peripheral blood could reflect the degree of liver fibrosis, as a result, IGF-I could be an indicator of liver damage degree. The expression of IGF-II in peripheral blood may lead to liver cancer, so the expression or abnormal expression of IGF-II in peripheral blood could help indicate the occurrence of liver cancer.

【Key words】 cell factor; IGF-I; IGF-II; liver disease

随着肝病与免疫相关性的深入研究,各种细胞因子在体内表达状况与肝病关系已成为目前研究的热点^[1-2]。肝病与胰岛素生长因子(IGF)的关系研究很多^[3-5],但近年来 IGF-I 与肝病关系的研究侧重于 IGF-I 与肝硬化的关系,其在发展为肝硬化前的慢性肝炎各阶段及原发性肝癌的含量及意义报道较少;另外,IGF-II 与肝病关系的研究热点在与其与肝癌的发生发展的关系,标本主要通过肝穿刺获取肝组织,而外周血中 IGF-II mRNA 表达与各型肝病的关系也少有报道。为此本研究用

不同方法对各型肝炎患者血清中 IGF-I 和 IGF-II 进行测定,以了解外周血中细胞因子 IGF-I 和 IGF-II 水平在各型肝炎中的变化以及检测意义,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 系 2009 年 11 月至 2010 年 3 月在本院就诊住院的肝病患者 75 例,男 50 例,女 25 例,年龄 28~78 岁,平均 45 岁,经临床、甲胎蛋白(AFP)、影像学(B 超、CT)检查和/或病理学确诊的慢性病毒性肝炎患者 30 例,肝硬化患者 25

例,原发性肝癌患者 20 例,其中根据患者的临床症状和肝功能指标判断其炎症反应活动度,又将慢性病毒性肝炎患者分为慢性轻度肝炎 9 例、慢性中度肝炎 13 例、慢性重度肝炎 8 例;肝硬化患者分为静止型肝硬化 9 例、活动型肝硬化 16 例,全部病例诊断均依照 2005 年美国肝病学会肝细胞癌诊断标准^[6]和 2000 年全国传染病与寄生虫病学术会议制定标准^[7]。另设 25 例为健康对照组,男 18 例,女 7 例,平均年龄 42 岁,系本院体检中心健康体检者,均无肝病体征,各项肝炎指标均为阴性,AFP 正常。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 GeneAmp 7300 型实时荧光定量扩增仪(美国应用生物系统公司)、9700 型 PCR 扩增仪(美国 ABI 公司);XD711 型酶标仪(上海讯达);FT-646A 微机放免测量仪(北京核仪器厂)。

1.2.2 试剂 ELISA(定量)试剂盒购自 ADL 公司;放射免疫分析试剂盒购自上海海研医学生物技术有限公司;荧光染料 SYBR Green 和逆转录试剂盒均购于美国 ABI 公司;Trizol Reagent/总 RNA 提取试剂购于北京 TIANGEN 生物公司;PCR 引物根据文献[8]设计的 IGF- II、 β -actin cDNA 序列,由上海捷瑞生物有限公司合成。引物序列见表 1。

表 1 实验所用 β -actin 及人 IGF- II 引物序列

基因	上游引物	下游引物
β -actin	5-GGG ACC TGA CTG ACT ACC TC-3'	5-ACT CGT CAT ACT CCT GCT TG-3'
IGF- II	5-CCC GTG ATT GCT CTA CCC A-3'	5-GTT TGA AGA TGC TGC TGT GCT-3'

1.3 血液标本的采集和保存 对所有被检者,抽取清晨空腹静脉血 2 mL,分离血清, -20 °C 冻存,用于血清 IGF- I、IGF- II 水平测定和肝纤维化指标(HA 和 PC III)的测定,同时抽取静脉血 1 mL,加到含有 100 μ L EDTA 抗凝剂的管子里,2 h 内进行总 RNA 提取。

1.4 方法

1.4.1 采用 ELISA(定量)法测定血清 IGF- I、IGF- II 水平(严格按照操作说明书进行检测),根据样本的 OD 值在标准曲线上算出各样本的浓度(ng/mL)。

1.4.2 运用常规 Trizol-氯仿一步法提取总 RNA,试验前需要准备的试剂:氯仿、异丙醇、75%乙醇(用 RNase-free H₂O 配制)和 RNase-free H₂O;逆转录试剂盒合成 cDNA 模板;实时荧光定量 RT-PCR 测定外周血中 IGF- II mRNA 的表达。

1.4.3 血清肝纤维化指标 HA 和 PC III 严格按照放射免疫分析试剂盒说明书进行操作,用放免仪测定放射性计数(B),在标准曲线上查得 HA 和 PC III 的含量。

1.5 统计学方法 各组外周血中 IGF- II mRNA 表达,以其目的基因与 β -actin 内参片段 CT 值作为该样本的基因表达的相对数值,所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,数据统计采用 SPSS11.5 统计软件包 t 检验,组间比较采用单因素方差分析;两指标相关性采用直线相关分析。

2 结 果

2.1 血清中 IGF- I 和 IGF- II 水平测定 由表 2 可见:慢性病毒性肝炎轻、中度组血清 IGF- I 水平明显高于对照组($P < 0.05$);慢性重度肝炎组、静止型肝硬化组、活动型肝硬化组 IGF- I 水平均明显低于对照组和慢性轻、中度肝炎组($P < 0.05$);原发性肝癌组血清 IGF- I 水平明显低于对照组、慢性肝炎组和肝硬化组($P < 0.01$)。活动性肝硬化组血清 IGF- II 水平明显高于正常对照组、静止性肝硬化组和慢性肝炎组($P < 0.05$);原发性肝癌组血清 IGF- II 水平明显高于各组($P < 0.05$)。

2.2 各组外周血中 IGF- II mRNA 表达测定结果 活动型肝硬化组、肝癌组 IGF- II mRNA 表达均较对照组明显增高($P < 0.05$);结果与各组血清 IGF- II 水平一致,见表 3。各组扩增曲

线比较,见图 1。

表 2 各组血清 IGF- I 和 IGF- II 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IGF- I (ng/mL)	IGF- II (ng/mL)
对照组	25	168.35 \pm 32.50	233.30 \pm 73.50
慢性轻、中度肝炎组	22	240.29 \pm 42.02*▲●	225.01 \pm 35.20■
慢性重度肝炎组	8	136.50 \pm 16.52*▲	207.23 \pm 68.12■
静止型肝硬化组	9	118.21 \pm 15.25*▲	213.60 \pm 21.74■
活动型肝硬化组	16	98.02 \pm 30.20*▲	322.01 \pm 72.05*■
肝癌组	20	78.33 \pm 12.50*	602.5 \pm 80.53*

注:* 对照组比较;▲与肝癌组比较;●与慢性重度肝组比较;■与肝硬化组比较;●与肝癌组比较;■与肝癌组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组外周血中 IGF- II mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IGF- II mRNA
对照组	20	7.98 \pm 0.53
慢性肝炎轻中度组	22	9.61 \pm 0.65▲●
慢性肝炎重度组	8	7.08 \pm 0.96▲●
静止型肝硬化组	9	10.42 \pm 1.65▲●
活动型肝硬化组	16	56.22 \pm 5.02*●
肝癌组	20	108.45 \pm 12.83*

注:* 与对照组比较;▲与活动型肝硬化组比较;●与肝癌组比较均有统计学意义($P < 0.05$)。

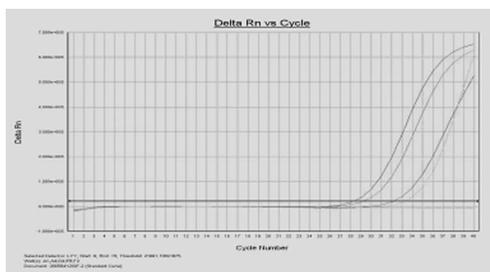


图 1 各组外周血中 IGF- II mRNA 和 β -actin 实时扩增曲线

2.3 各组血清肝纤维化指标(HA 和 PC III)的测定结果 慢

性轻度、中度肝炎组 HA 和 PCⅢ 含量与对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$); 慢性重度肝炎组、肝硬化组及肝癌组均明显高于对照组, 且组间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 各组血清 HA 和 PCⅢ 测定结果各组外周血中

IGF-Ⅱ mRNA 和 β -actin 实时扩增曲线

组别	n	HA	PCⅢ
对照组	25	95.0±21.8	105.0±15.0
慢性轻、中度肝炎组	22	128.5±19.6	111.6±17.6
慢性重度肝炎组	8	258.5±22.1*	172.5±22.3*
静止型肝硬化组	9	368.3±31.2*	203.6±21.6*
活动型肝硬化组	16	437.0±67.1*	269.5±31.5*
肝癌组	20	500.0±54.5*	300.0±35.3*

注: * 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.4 各组血清 IGF-Ⅰ 水平与 HA 和 PCⅢ 水平相关性分析
结果显示血清 IGF-Ⅰ 水平与两者呈明显负相关 ($r=-0.625$ 、 -0.602 , $P<0.01$), 表明随着肝纤维化程度的加重血清 IGF-Ⅰ 水平逐渐降低。

3 讨论

IGF 包括 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ, 它是一类多功能细胞增殖调控因子, 主要由肝细胞分泌, 在肝病的发生、发展过程中 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式由其受体介导, 经过一系列信号转导, 导致细胞内转录的激活和调节蛋白的合成, 从而发挥促进细胞增殖的有丝分裂原作用, 并促进生长分化及类似胰岛素的代谢效应。本文对肝病患者外周血中 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 水平进行了检测并与其肝纤维化指标 HA 和 PCⅢ 进行比较, 现对所得结果进行以下讨论:

3.1 血清中 IGF-Ⅰ 水平的变化及意义 本研究结果显示, 在慢性轻、中度肝炎组中血清 IGF-Ⅰ 明显高于对照组和其他各组, 而在慢性重度肝炎、肝硬化、肝癌患者血清中 IGF-Ⅰ 明显降低, 尤其是肝癌组降低最为显著。分析其原因可能为 (1) 在慢性肝炎早期 (慢性轻、中度肝炎), 由于炎症反应刺激或大量病毒复制激活患者体内免疫调控系统, 靶细胞 IGF-Ⅰ 分泌功能增强, 从而导致慢性轻、中度肝炎患者血清中 IGF-Ⅰ 水平增高。(2) 在慢性肝炎 (重度除外) 中 IGF-Ⅰ 升高也可能是一种保护反应, 在肝脏炎症反应活动期, 肝细胞表达 IGF-Ⅰ, 而大量的 IGF-Ⅰ 有促进肝细胞增生, 加强肝脏的合成和代谢, 从而起到促进肝炎恢复的作用。(3) IGF-Ⅰ 在体内受生长激素 (GH) 的调节, 而肝脏是体内 GH 作用的主要靶器官, GH 调节肝脏合成与分泌 IGF-Ⅰ, 在慢性重度肝炎和肝硬化阶段, 肝细胞受到长期慢性损害, 肝脏受损程度逐渐加重, 患者肝细胞 GH 受体减少, 导致肝脏对 GH 的反应降低, 体内存在严重的对 GH 的抵抗现象, 致使 TGF- β 轴反馈失调, 导致 IGF-Ⅰ 水平下降。(4) 肝癌患者肝细胞坏死较严重, 导致肝脏合成分泌 IGF-Ⅰ 能力降低, 故肝癌患者血清 IGF-Ⅰ 水平降低。

3.2 活动型肝硬化患者和肝癌患者外周血中 IGF-Ⅱ 水平 (包括血清 IGF-Ⅱ 水平和外周血中 IGF-Ⅱ mRNA 表达) 明显增高的意义 IGF-Ⅱ 是一种很强的致裂原^[9], 能促进细胞分裂、分化、增殖, 肝脏是合成分泌 IGF-Ⅱ 的主要器官。新近的研究结果表明^[10] IGF-Ⅱ 是肝癌细胞加速生长的自分泌或旁分泌的生

长因子之一, 也是 IGF 基因家族中与肝癌早期癌变关系最密切的成员。本文通过两种方法 (ELISA 法和实时荧光定量 RT-PCR 法) 均显示活动型肝硬化患者和原发性肝癌患者外周血中 IGF-Ⅱ 水平明显高于对照组和其他各组, 特别是肝癌组增高更为明显。原因初步分析为: (1) 由于活动型肝硬化患者在炎症反应刺激的过程中会释放各种细胞因子可促进肝细胞变性坏死、纤维增生、再生结节形成, 而血清 IGF-Ⅱ 水平升高可导致细胞分化及再生, 可能对肝组织损伤的修复起一定的作用。(2) 活动型肝硬化患者 IGF-Ⅱ 异常表达可能与肝细胞的恶变有密切的关系, 肝癌常由肝硬化发展而来, 从肝硬化到肝癌的形成过程中 IGF-Ⅱ 基因激活导致肝脏合成和分泌 IGF-Ⅱ 增加, IGF-Ⅱ 的过度表达又可通过自分泌和旁分泌途径与受体结合刺激肝细胞的异常增生和分泌, 最终导致具有高度增殖活性状态的癌前细胞向肝癌细胞转化。因此, 当肝硬化患者血清 IGF-Ⅱ 水平异常升高时, 应警惕肝癌的发生。(3) 肝癌一旦发生, 肝癌细胞可能会自分泌 IGF-Ⅱ, 直接作用于自身或者临近的 IGF-Ⅱ 受体, 产生胞浆内循环短路, 加速细胞的 IGF-Ⅱ 持续生长信号的传递^[11], 导致肝癌患者外周血中 IGF-Ⅱ 水平明显增高。

3.3 各组外周血中 IGF-Ⅰ 水平与肝纤维化指标 HA 和 PCⅢ 的关系 本研究同时对各组肝病患者的肝纤维化指标 (HA 和 PCⅢ) 进行了测定并与 IGF-Ⅰ 水平进行了相关性比较, 结果显示慢性重度肝炎组、肝硬化组及原发性肝癌组的血清 HA 和 PCⅢ 含量逐渐升高, 与对照组差异有统计学意义, 初步分析两者升高的原因是: (1) 由于患者肝细胞大量受损, 且炎症反应的持续存在, 二者通过多种细胞因子介导的细胞作用激活窦内储脂细胞, 刺激储脂细胞增殖而合成 HA、PCⅢ 水平的增加。(2) 由于肝脏纤维化, 增长的纤维使 HA、PCⅢ 含量增高。可认为血清 HA 和 PCⅢ 水平可反映肝脏受损程度, 这与相关报道基本一致^[12]。

在对各组外周血中 IGF-Ⅰ 水平与 HA 和 PCⅢ 含量进行了相关性比较后显示外周血 IGF-Ⅰ 水平与 HA 和 PCⅢ 含量呈负相关, 提示肝病患者随着病情的恶化和肝纤维化程度的加重, 肝脏纤维结缔组织增生, 能够合成和分泌 IGF-Ⅰ 的肝细胞越来越少, 导致 IGF-Ⅰ 水平逐渐降低。

本研究采用 ELISA (定量) 法和实时荧光定量 RT-PCR 技术分别测定患者血清 IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ 的含量和患者外周血 IGF-Ⅱ mRNA 的表达, 并与其肝纤维化指标 (HA 和 PCⅢ) 进行比较, 所用方法操作简单可行、敏感度高, 结果表明 (1) 外周血中 IGF-Ⅰ 水平与肝病患者的临床分型、肝脏损伤情况及肝纤维化程度密切相关, 结果表明外周血中 IGF-Ⅰ 水平可作为反映肝细胞功能不良的指标, 对肝病患者病情估测有一定价值。(2) 外周血中 IGF-Ⅱ 水平与肝癌的发生、发展有关, 当肝病患者外周血中 IGF-Ⅱ 水平升高或异常表达时要警惕肝癌的发生, 并且外周血中 IGF-Ⅱ 的测定对肝硬化、肝癌的诊断和判断其进展具有一定辅助意义。

参考文献

[1] 曾军, 杨镇. 肝星状细胞相关因子与肝纤维化关系研究进展[J]. 中华肝脏外科杂志, 2005, 11(8): 426-429.
[2] 程明亮, 耿小霞. 从肝星状细胞激活过程 (下转第 812 页)

假丝酵母菌属感染是安全、有效的;使用免疫调节剂细胞因子(细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、 $\gamma 2$ 干扰素)在治疗难治性真菌病中已表现出有益的辅助疗效;交替使用药物,耐药株的耐药性可能回复敏感性^[13]。另外,有研究表明:白色念珠菌能在塑料制品表面至少存活 60 min,从真菌感染患者分离的真菌,在医护人员的手、医院的墙壁、空气、塑料制品的表面也分离出该菌^[14],故应加强防范意识、防止交叉感染,同时做出对感染患者病原学的快速检测、并重视微生物实验室与临床科室的沟通,特别是呼吸内科、消化内科、重症监护病房、肿瘤科、心内科等临床科室应规范抗真菌药物的使用,对减少真菌耐药性的产生及预防真菌感染具有重要的意义。

参考文献

[1] Kauffman CA, Vazquez, Sobel JD, et al. Prospective multi-center surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(1):14-18.

[2] 李从荣,彭少华,李栋,等.深部真菌医院感染的临床调查与耐药现状研究[J].中华医院感染学杂志,2002,12(7):485-487.

[3] Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of Candida species in the United states [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 33:217-222.

[4] 徐英春,王彭,谢秀丽,等.美国临床实验室标准化委员会酵母纸片扩散法敏感试验 2003 年版方案介绍[J].中华检验医学杂志,2003,26(9):579-580.

[5] Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States,

1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System[J]. J Infect Dis, 1993, 167(5):1247-1251.

[6] Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species [J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(6):1526-1530.

[7] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(2):239-244.

[8] Ghannoum MA, Ric LB. Antifungal agents: mode of action, mechanism of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 12(4):501-517.

[9] 高素平,高东田,史衍席,等.深部真菌的鉴定和药敏试验对真菌感染的作用[J].中国麻风皮肤病杂志,2002,18(2):134-136.

[10] Wheat LJ, Goldman M, Sarosi G. State of the art review of pulmonary fungal infections [J]. Semin Respir Infect, 2002, 17(2):158-181.

[11] 窦露,朱成宾,夏永祥.真菌感染 1 113 株分布及药敏试验结果分析[J].中国误诊学杂志,2008(8)13:3149-3150.

[12] 黄文祥,王其南.抗真菌药物耐药性研究进展[J].国外医药抗生素分册,2003,24(4):176-179.

[13] 韩旭东,张永信,张强强.白色念珠菌对氟康唑耐药性的诱导和回复研究[J].中国抗生素杂志,2004,29(6):473-475.

[14] 段红,王鲜平,曹力,等.医院真菌感染调查分析[J].中华医院感染学杂志,2002,12(6):439-440.

(收稿日期:2010-12-19)

(上接第 809 页)

中胡信号传导途径到肝纤维化干预措施[J].中华医学杂志,2005,85(12):719-780.

[3] 楼敏,宋宁钢,靳雪源,等.病毒性肝炎患者血清中游离胰岛素样生长因子检测[J].中华实验与临床病毒学杂志,2001,15(3):291-292.

[4] 曾颖玲,叶晓光,于宪,等.肝硬化患者血清胰岛素样生长因子 1 含量及与肝功能的关系[J].现代临床生物工程学杂志.2002,8(3):183-184.

[5] Vyzantiadis T, Theodoridou S, Giouleme O, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-inpatients-withlivercirrhosis[J]. Hepatogstroenterol, 2003, 50(51):814-816.

[6] 张海燕,罗生强.2005 年美国肝病学会肝细胞癌诊断治疗推荐意见[J].中华肝脏病杂志,2006,14(7):556-557.

[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(4):56-62.

[8] 刘辉国,林玫.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征外周血 IGF- II 及其 mRNA 水平变化的初步研究[J].中国病理生理杂志,2007,23(9):1782-1785.

[9] Brissenden JE, Ullrich A, Francke U, et al. Human chromosomal mapping of genes for IGFs I and II epidermal growth factor[J]. Nature, 1996, 310(30):881-883.

[10] Toretsky TA, Helman LJ. Involvement of IGF- II in human cancer[J]. Endocrinology. 2004, 367-372.

[11] Inaba T, Saito H, Inoue T, et al. Growth hormone insulin like growth factor I axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy [J]. Hepatol, 2001, 31:271-276.

[12] 王洪生,徐湘江,李卫民,等.化淤软胶囊治疗乙肝后肝硬化患者血清 HA 和 PC III 指标观察[J].放射免疫学杂志,2006,19(8):391.

(收稿日期:2010-12-24)