

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.006

肥胖降低乙型肝炎患者干扰素治疗敏感性的机制研究^{*}

张炳杨^{1,2}, 逯素梅^{2,3}, 马万山^{1,2,3△}

1. 山东大学, 山东济南 250010; 2. 山东省千佛山医院检验科, 山东济南 250014;

3. 山东第一医科大学第一附属医院检验科, 山东济南 250014

摘要:目的 探讨乙型肝炎(以下简称乙肝)患者干扰素(IFN)治疗效果与机体肥胖程度的关系,以及肥胖致 IFN 治疗乙肝不敏感性的分子机制与炎症细胞因子的关系。方法 以肥胖作为唯一影响因素,通过文献检索,筛选并提取文献数据,经过 RevMan 软件作图分析,分析肥胖和 IFN 治疗乙肝敏感性的关系。选取 2017—2021 年于该院行 IFN 治疗的乙肝患者 91 例为研究对象,根据体质量指数(BMI)将其分为对照组(BMI≤25 kg/m², 61 例)和肥胖组(BMI≥28 kg/m², 30 例)。跟踪 IFN 治疗 48 周,比较两组谷氨酸氨基转移酶(ALT)和乙肝表面抗原(HBsAg)水平。收集不同肥胖程度的健康查体人群血浆,分为 A(BMI≤25 kg/m²)、B(BMI≥28 kg/m²)两组,借助流式细胞术检测炎症细胞因子[白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12p70、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)-α、IFN-γ]水平,寻找 A、B 两组中差异有统计学意义的炎症细胞因子。体外培养稳定转染人 HBV 基因组的 HepG 2.2.15 细胞,IFNα2b 与筛选出的差异细胞因子单独或联合作用。收集细胞培养上清液,检测 HBsAg、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、HBV-DNA 水平,并检测 IFN 信号转导通路 JAK-STAT 和抗病毒蛋白 IFITM1、MX1、OAS1、PKR 水平。结果 与对照组比较,肥胖组 ALT、HBsAg 水平升高($P<0.05$)。B 组 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 水平明显高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IFNα2b 单独或者与 IL 联合作用下,JAK1、STAT1、STAT2 发生不同程度的磷酸化,JAK-STAT 信号通路被激活,其中 IL-6、IL-10 降低 JAK1-STAT 磷酸化的程度尤其明显。IFN 单独作用下,抗病毒蛋白 IFITM1、MX1、OAS1、PKR 水平升高,与 IL-6、IL-10 联合作用下,上述指标水平升高更加明显($P<0.05$)。结论 肥胖降低乙肝患者 IFN 治疗的敏感性,但其机制并不与 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 水平升高直接有关。IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 可以上调抗病毒蛋白 IFITM1、MX1、OAS1、PKR 水平。

关键词:肥胖; 乙型肝炎; 干扰素; 白细胞介素

中图法分类号:R512.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)17-2325-06

The mechanism of obesity reducing the sensitivity of interferon therapy in hepatitis B patients^{*}

ZHANG Bingyang^{1,2}, LU Sumei^{2,3}, MA Wanshan^{1,2,3△}

1. Shandong University, Jinan, Shandong 250010, China; 2. Department of Clinical Laboratory,

Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong 250014, China;

3. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shandong

First Medical University, Jinan, Shandong 250014, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the effect of interferon (IFN) treatment and the degree of obesity in patients with chronic hepatitis B, as well as the relationship between the molecular mechanism of obesity-induced insensitivity to IFN therapy and inflammatory cytokines. **Methods** Taking obesity as the only influencing factor, through literature search, screened and extracted literature data, and analyzed the relationship between obesity and IFN treatment susceptibility to hepatitis B through RevMan software. A total of 91 hepatitis B patients who received IFN therapy in this hospital from 2017 to 2021 were selected as the research objects, and they were divided into control group (BMI≤25 kg/m², 61 cases) and obesity group (BMI≥28 kg/m², 30 cases) according to body mass index (BMI). The IFN treatment was followed up for 48 weeks, and the levels of glutamate aminotransferase (ALT) and hepatitis B surface antigen (HBsAg)

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金项目(81400843);中华国际科学交流基金会检验检测科技专项基金项目(Z2019LS026);山东省重点研发计划(2017G006024);山东省千佛山医院国家自然科学基金培育基金项目(QYPY2020NSFC1004、QYPY2021NSFC0804)。

作者简介:张炳杨,女,技师,主要从事代谢性疾病和感染性疾病的发病机制相关研究。△ **通信作者,** E-mail: mwsqianyi@163.com。

were compared between the two groups. The plasma of healthy people with different degrees of obesity was collected and divided into two groups: A group ($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$, 61 cases) and B group ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$). Flow cytometry was used to detect inflammatory cytokines [interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17, tumor necrosis factor (TNF)- α , IFN- γ] levels, the inflammatory cytokines with statistically significant differences between groups A and B were searched. HepG 2. 2. 15 cells stably transfected with human HBV genome were cultured in vitro, and IFN α 2b interacted with the selected differential cytokines alone or in combination. Cell culture supernatants were collected, the levels of HBsAg, hepatitis Be antigen (HBeAg), HBV-DNA, IFN signal transduction pathway JAK-STAT and antiviral proteins IFITM1, MX1, OAS1, and PKR were detected. **Results** Compared with the control group, the levels of ALT and HBsAg in the obese group were increased ($P < 0.05$). The levels of IL-2, IL-6, IL-10 and IL-17 in group B were significantly higher than those in group A, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Under the action of IFN α 2b alone or in combination with IL, JAK1, STAT1, and STAT2 were phosphorylated to different degrees, and the JAK-STAT signaling pathway was activated. Among them, IL-6 and IL-10 significantly reduced the phosphorylation of JAK1-STAT. The levels of antiviral proteins IFITM1, MX1, OAS1, and PKR increased under the action of IFN alone, and the levels of the above indexes increased more significantly under the combined action of IL-6, IL-10 ($P < 0.05$). **Conclusion** Obesity reduces the sensitivity of IFN therapy in hepatitis B patients, but the mechanism is not directly related to the elevated levels of IL-2, IL-6, IL-10, and IL-17. IL-2, IL-6, IL-10 and IL-17 can up-regulate the levels of antiviral proteins IFITM1, MX1, OAS1 and PKR.

Key words: obesity; chronic hepatitis B; interferon; interleukin

乙型肝炎(以下简称乙肝)流行范围广,严重危害国人健康。在发展中国家,乙型肝炎病毒(HBV)被认为是导致肝硬化的主要原因^[1]。采用干扰素(IFN)治疗乙肝方法经典,但是治疗效果个体差异大^[2]。临床工作中发现,肥胖体质的乙肝患者对 IFN 治疗敏感性下降,深入研究其原因及机制意义重大。研究表明,肥胖体质加剧了乙肝肝硬化的进展^[3-4]。肝脏常驻细胞(如库普弗细胞等)和因损伤而被招募的细胞(如单核-巨噬细胞)都会发出促炎症信号,包括(但不限于)细胞因子、趋化因子、脂质信使和活性氧,可促使肝细胞的凋亡或坏死^[5-7]。同时,垂死的肝细胞释放出损伤相关的分子模式,与进化保守的模式识别受体结合后,激活先天免疫系统细胞,进一步刺激炎症反应,建立一个高度肝脏毒性的炎症和细胞死亡的前馈循环^[8-9]。乙型肝炎病毒蛋白 X(HBX)是 HBV 的一种调节蛋白,它激活 Stat1,导致产生 I 型 IFN,表达 HBX 的肝细胞分泌的 I 型 IFN 通过与同源的 I 型 IFN 受体结合增强抗病毒信号^[10-11]。慢性炎症是肥胖患者体内的状态,白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、IFN 等是最常见的炎症因子^[12-13]。本研究旨在探讨肥胖导致乙肝患者 IFN 治疗敏感性下降的机制与炎症细胞因子的关系,为乙肝患者的个体化治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017—2021 年在山东省千佛山医院诊治的 HBV 感染且行 IFN 治疗的患者 91 例为研究对象,其中男 62 例,女 29 例。根据体质量指

数(BMI)将其分为对照组($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$, 61 例)和肥胖组($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$, 30 例),跟踪 IFN 治疗 48 周,检测谷氨酸氨基转移酶(ALT)和乙肝表面抗原(HBsAg)变化。收集该院健康查体人群(无基础疾病,25 人)血浆,根据 BMI 指数分为 A 组($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$)15 人, B 组($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$)10 人,行流式细胞术检测细胞因子,筛选靶点。

乙肝患者纳入标准:(1)于该院就诊的确诊为 HBV 感染的成年门诊和住院患者;(2)无重大遗传性疾病家族史,未见同时患有其他感染性疾病或自身免疫性肝炎等。(3)治疗期间无饮酒、输血、怀孕、血色素病等的发生。

1.2 方法

1.2.1 流式细胞术检测炎症细胞因子 仪器为 BD FACS CantoTM II 型,试剂盒为青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司生产的 8 种细胞因子检测试剂盒(多重微球流式免疫荧光发光法)。主要包括 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12p70、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 。具体操作及分析步骤参照试剂盒说明书进行。

1.2.2 细胞培养 培养稳定转染人 HBV 基因组的 HepG 2. 2. 15 细胞,培养液为 10%胎牛血清-DMEM,添加 2 mmol/L 谷氨酰胺,100 IU/mL 青链霉素。接种 24 h 后按分组分别加入 IFN α 2b(500 IU/mL), IL-2、IL-6、IL-10、IL-17(10 ng/mL)单独及联合作用于细胞 3 d,更新培养基及对应药物后继续作用 3 d,收集细胞或上清液,用于后续实验。

1.2.3 蛋白质印迹法(Western-blot)检测 借助 RI-

PA 细胞裂解液提取蛋白质, Bradford 法对蛋白进行定量, 以 β -actin 为内参照基因, 检测 JAK1、p-JAK1、STAT1、p-STAT1、STAT2、p-STAT2 的蛋白表达水平, 抗体均来自 Cell Signaling Technology 公司, 使用浓度为 1:1 000。二抗为中杉金桥的 HRP 标记的羊抗兔二抗。

1.2.4 实时荧光定量 PCR(qPCR) 采用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 借助 Nanodrop 2000 检测 RNA 的浓度和纯度, 基于 cDNA 合成试剂盒(thermo scientific, 货号 k1622)进行反转录, 进一步借助 SYBR(applied biosystems, 货号 A25742)进行 PCR 扩增。扩增程序为: 50 °C 2 min, 95 °C 10 min, 95 °C 10 s, 60 °C 1 min, 40 个循环。IFITM1 上游引物为 5'-CCAAGGTCCACCGTGATTAAC-3', 下游引物为 5'-ACCAGTTCAAGAAGAGGGTGT-3'; MX1 上游引物为 5'-GTTTCCGAAGTGGACATCGCA-3', 下游引物为 5'-CTGCACAGGTTGTTCTCAGC-3'; OAS1 上游引物为 5'-TGTCCTAAGGTGGTA-AAGGGTG-3', 下游引物为 5'-CCGGCGATTTA-ACTGATCCTG-3'; PKR 上游引物为 5'-GCCGCTA-ACTTGCATATCTTCA-3', 下游引物为 5'-TCA-CACGTAGTAGCAAAAGAACC-3'。

1.2.5 生化及免疫指标检测 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均使用罗氏诊断公司生化分析仪及试剂盒分别通过比色法测定; HBsAg、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)使用希森美康 HBsAg/HBeAg 定量系统通过电化学发光法检测。

1.2.6 HBV-DNA 检测 通过罗氏 Cobas AmpliPrep/cobas TaqMan48 病毒载量检测系统, 使用罗氏 HBV 核酸检测试剂盒检测, 跟随检测质控, 质控合格。

1.3 观察指标

1.3.1 RevMan 软件分析 综合检索国内外文献, 将肥胖设为唯一影响因素, 基于筛选出的文献提取数据, 将数据分为乙肝治疗有效组与乙肝治疗无效组。采用 RevMan 软件分析肥胖与乙肝治疗的关系。

1.3.2 IFN 治疗 临床患者跟踪 IFN 治疗 48 周, 统计其治疗终点时的 ALT、HBsAg 等指标差异, 并绘制散点图对其进行分析, 同时分析 BMI 与上述指标的相关性, 观察肥胖对临床 IFN 治疗的效果影响。

1.3.3 流式细胞术 借助流式细胞术检测 A 组与 B 组主要差异的细胞因子, 作为体外实验的切入点。

1.3.4 体外细胞培养 收集上清液, 采用化学发光法检测 HBsAg、HbeAg 水平, 磁珠法检测 HBV-DNA。观察不同药物作用下, 3 种指标变化趋势, 探索药物对 HepG 2.2.15 细胞系表现的影响。

1.3.5 JAK-STAT 信号通路和抗病毒蛋白检测 收

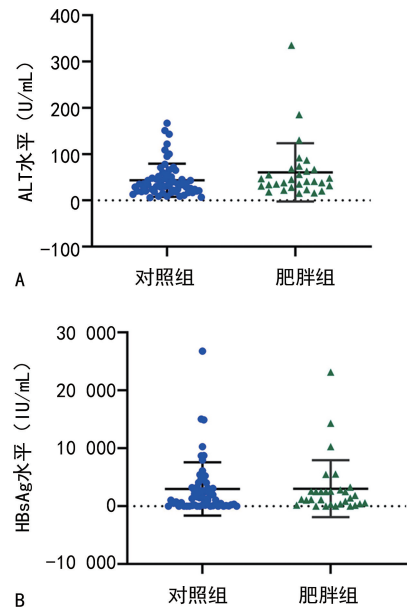
细胞蛋白及 RNA, Western-blot 实验检测 JAK1、p-JAK1、STAT1、p-STAT1、STAT2、p-STAT2 抗体; qPCR 实验检测抗病毒蛋白引物 IFITM1、MX1、OAS1、PKR 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和分析, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RevMan 软件结果 结果显示, 乙肝治疗有效组和乙肝治疗无效组优势比为 3.85(95%CI 2.36~6.27), 提示肥胖是乙肝治疗有效的不利因素。

2.2 两组 ALT、HBsAg 水平比较 对照组 ALT 水平为 (43.54 ± 20.37) U/mL, 肥胖组 ALT 水平为 (60.63 ± 32.85) U/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组 HBsAg 水平为 (2 977.90 ± 1 412.57) IU/mL, 肥胖组 HBsAg 水平为 (3 024.43 ± 1 586.76) IU/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

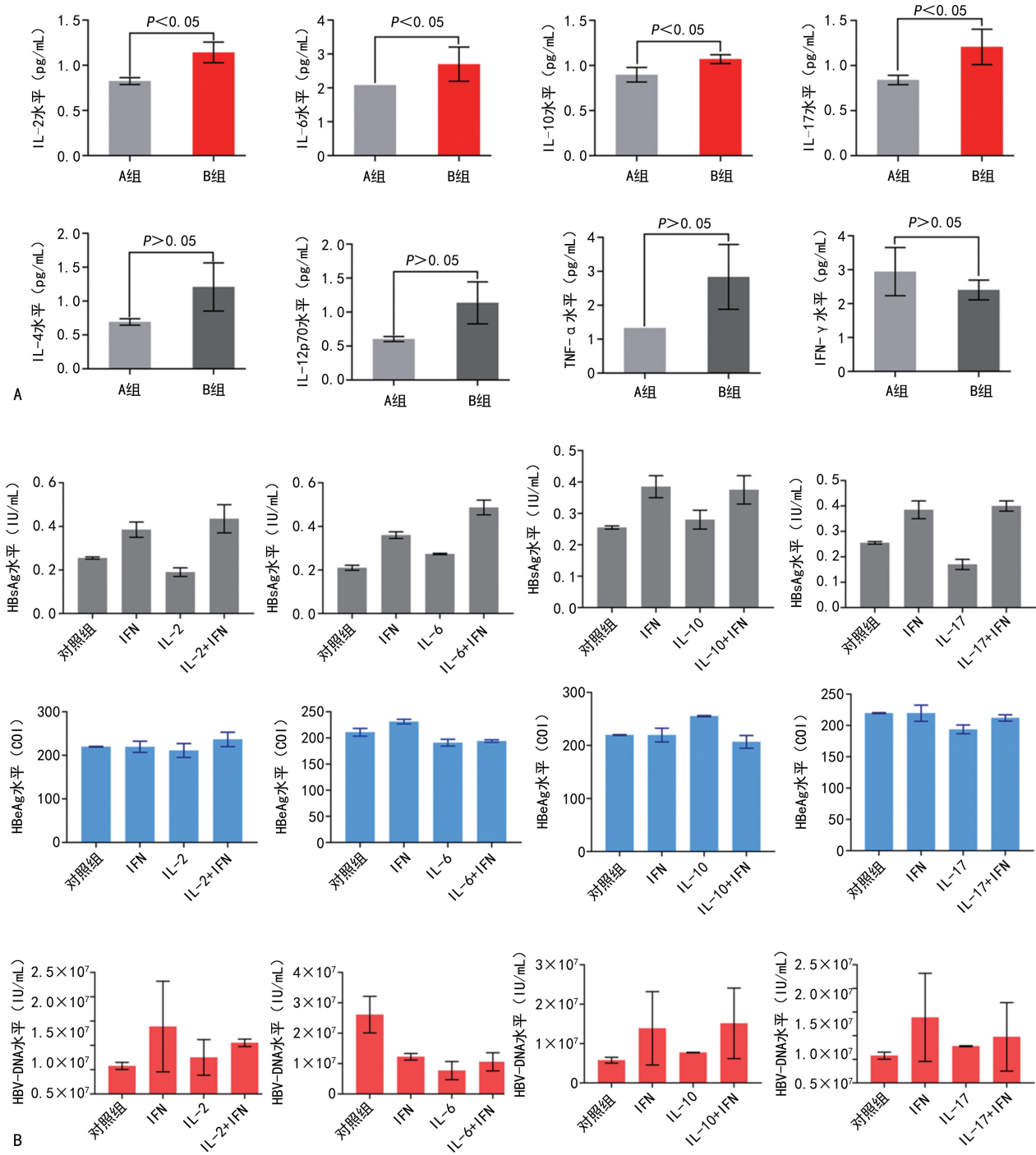


注: A 为两组 ALT 水平均值散点图。B 为两组 HBsAg 水平均值散点图。

图 1 两组 ALT、HBsAg 水平比较

2.3 各组不同条件下各项指标水平比较 流式细胞术检测结果发现, IL-4、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 水平在 A 组和 B 组中比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 水平在 B 组中明显升高 ($P < 0.05$), 有参考意义, 作为研究切入点进行后续实验。见图 2A。

分别以 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 作用于体外培养的人 HepG2.2.15 细胞后, 检测结果发现上述 4 种 IL 单独作用均能够下调 HbsAg 水平, 尤其是 IL-2、IL-17 下调作用明显 ($P < 0.05$), 但是 IL 和 IFN 联合作用未见明显变化 ($P > 0.05$); HbeAg、HBV-DNA 水平较对照组均无明显变化 ($P > 0.05$)。见图 2B。



注:A为A组、B组各项指标水平比较;B为IL-2、IL-6、IL-10、IL-17对HepG2.2.15细胞分泌的HBsAg、HBeAg和HBV-DNA水平的影响。

图2 各组不同条件下各项指标水平比较

2.4 IL在IFN α 2b作用下对JAK-STAT信号通路的影响 IL-2、IL-6、IL-10和IL-17均激活了JAK-STAT信号通路,使JAK1、STAT1、STAT2发生不同程度的磷酸化。其中IL-6、IL-10降低JAK1-STAT磷酸化的程度尤其明显。见图3。

2.5 IL促进抗病毒蛋白IFITM1、MX1、OAS1、PKR的表达 qPCR检测结果发现,IFN单独作用下,抗病毒蛋白IFITM1、MX1、OAS1、PKR水平升高,与IL共同作用下上述指标水平升高更加明显($P < 0.05$)。见图4。

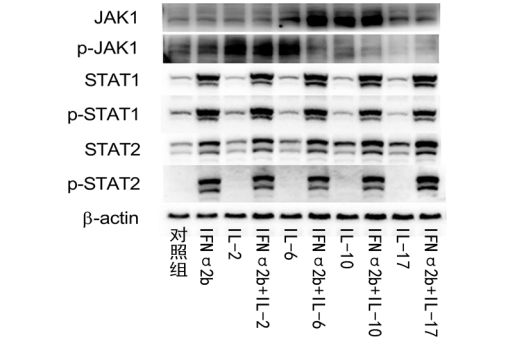


图3 IL在IFN α 2b作用下对JAK-STAT信号通路的影响

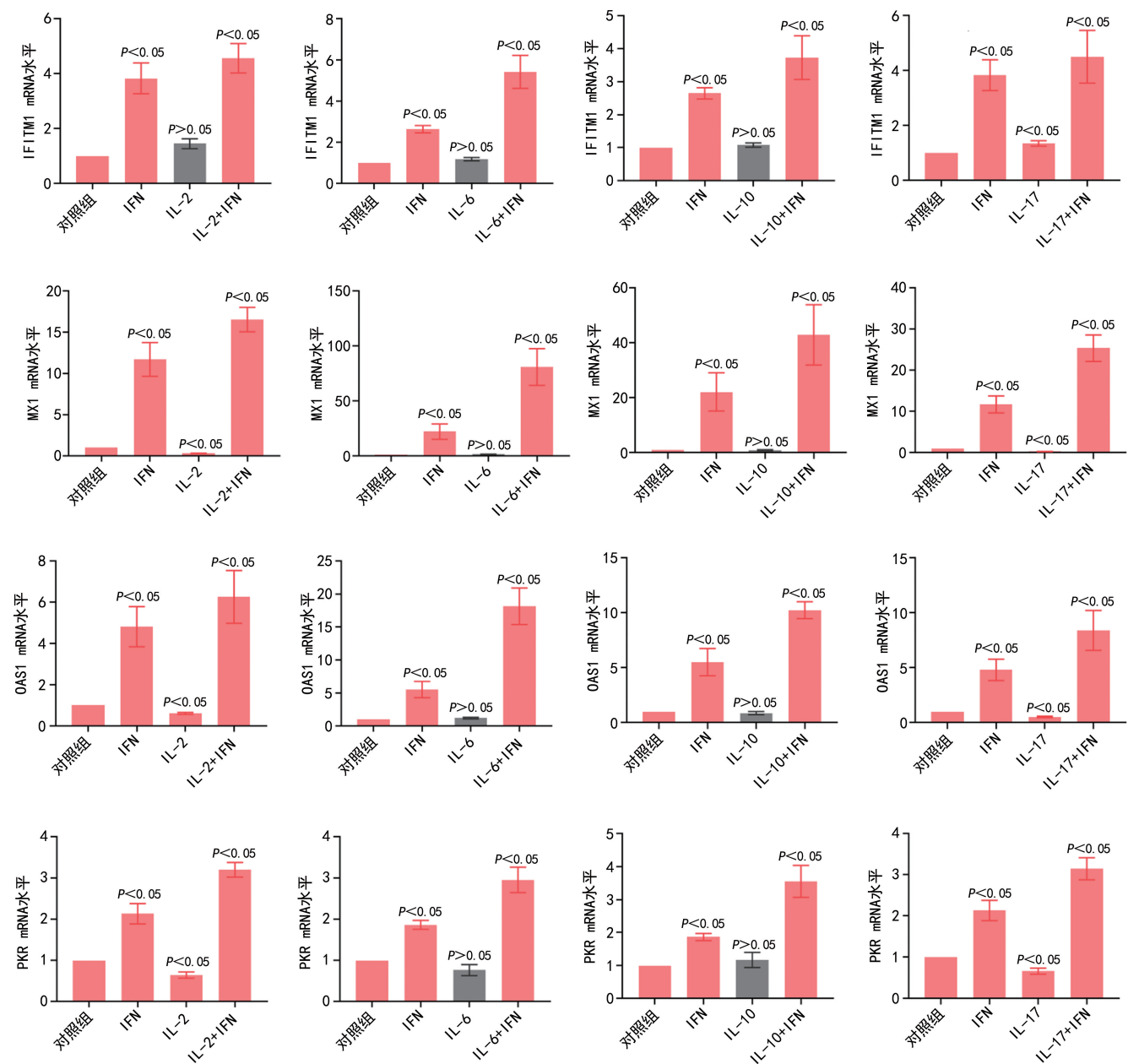


图 4 IL 促进抗病毒蛋白 IFITM1、MX1、OAS1、PKR 的表达

3 讨论

本研究追踪临床乙肝患者 IFN 治疗 48 周后主要指标变化,并结合临床,通过查阅、分析文献等方式,发现肥胖是影响乙肝患者治疗效果的因素之一,肥胖导致乙肝患者 IFN 治疗敏感性下降。通过流式细胞术筛查 BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 与 BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 个体之间的炎症细胞因子差异,以有统计学意义的 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 水平为切入点,作用于体外培养的肝 HepG 2. 2. 15 细胞,发现 4 种 IL 能够激活 JAK-STAT 信号通路,促进抗病毒蛋白表达。因此,肥胖抑制 IFN 抗乙肝治疗的效果不是与炎症因子水平升高直接相关。推测炎症与免疫的相互作用是主要分子机制,也是课题组下一步研究的重心。

本研究 Western-blot 结果验证了 JAK-STAT 信号通路的激活,这与已有研究一致^[14-15]。急性期蛋白 IL-6 最近被认为在肝癌发生中发挥了突出作用,激活

caspase-8 形成“坏死体”,诱导肝细胞坏死的发生^[16-17]。有研究表明,IL-10/HBV-DNA 被认为是预测 IFN- α 治疗反应谱的有用指标^[18]。血清 IL-10 水平可能反映了宿主免疫激活的情况^[19-21]。在本研究中,笔者以 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17 这些炎症因子为切入点,发现肥胖体质导致上述指标水平升高,促进 IFN 抗病毒。但是本研究是体外细胞培养实验,脱离了体内免疫系统,不排除 IL 影响机体免疫系统调控 IFN 抗病毒过程。

本研究采用了多种数据分析方式和研究手段,探索回顾 IFN 治疗乙肝的分子生物学机制,通过临床试验与基础研究相结合,综合流式细胞术与细胞培养等实验技术,实验结果较为丰富。但是数据分析过程中,细胞上清液检测数据不甚理想,考虑与药物作用时间过短有关。单纯体外细胞实验的结果提示 IL 促进 IFN 抗病毒,分析其原因与炎症和免疫系统错综复

杂的关系密切相关,独立因素下的研究不能反映机体实际情况。通过体内实验,聚焦炎症和免疫系统相互作用,寻找肥胖抑制 IFN 抗乙肝治疗的机制是下一步的重点方向。

综上所述,肥胖降低了乙肝患者 IFN 治疗的敏感性,并导致体内 IL-2、IL-6、IL-10 及 IL-17 水平不同程度升高。单纯的 IL 具有抗炎作用,促进 IFN 抗乙肝。但是在免疫系统共存的个体内,推测肥胖致 IFN 治疗敏感性下降与炎症和免疫系统的复杂关系有关,课题组将继续深入研究。

参考文献

[1] ZAKHARI S. Bermuda triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 18-25.

[2] BERT N L, GILL U S, HONG M, et al. Effects of hepatitis B surface antigen on virus-specific and global T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Gastroenterology, 2020, 159(2): 652-664.

[3] 陈默, 刀永祥, 王君. 肠道菌群与原发肝癌相关性的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(18): 961-964.

[4] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular mechanisms: connections between nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1525.

[5] NEUSCHWANDER-TETRI B A. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 45.

[6] BONNARDEL J, T'JONCK W, GAUBLOMME D, et al. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche [J]. Immunity, 2019, 51(4): 638-654.

[7] HE G W, GUNTHER C, KREMER A E, et al. PGAM5-mediated programmed necrosis of hepatocytes drives acute liver injury [J]. Gut, 2017, 66(4): 716-723.

[8] 刘菲. 吡喹酮 (IPA) 对四氯化碳 (CCl4) 诱导的小鼠肝纤维化的作用及机制研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.

[9] SELLAU J, PUENGEL T, HOENOW S, et al. Monocyte dysregulation: consequences for hepatic infections [J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(4): 493-506.

[10] CHO I R, OH M, KOH S S, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits extracellular IFN-alpha-mediated signal

transduction by downregulation of type I IFN receptor [J]. Int J Mol Med, 2012, 29(4): 581-586.

[11] LIU Z, WANG J, YUAN H, et al. IFN-alpha2b inhibits the ethanol enriched-HBV cccDNA through blocking a positive feedback loop of HBx/MSL2/cccDNA/HBV/HBx in liver [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(1): 76-82.

[12] 张静, 孙子懿, 刘聪, 等. 多囊卵巢综合征患者炎症标志物的特点 [J]. 医学综述, 2019, 25(3): 540-544.

[13] 宋莹, 张晗思, 李茜茜, 等. 肥胖小鼠脂肪组织中炎症因子的表达 [J]. 解剖学报, 2020, 51(3): 425-430.

[14] ZHU X, XIE C, LI Y M, et al. TMEM2 inhibits hepatitis B virus infection in HepG2 and HepG2. 2. 15 cells by activating the JAK-STAT signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(6): e2239.

[15] 杨茜, 李小鹏, 钟渊斌, 等. 采用干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者干扰素受体、干扰素刺激基因因子 3、双链 RNA 依赖蛋白激酶和核糖核酸酶 L 的表达 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 711-716.

[16] 李聪, 刘小慧, 李道俊, 等. miR-350-3p/IL-6/STAT3 信号通路在脂肪性肝纤维化进展中的作用 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 578-584.

[17] 陈新, 牟雄军, 刘昊, 等. 加味四逆散对抑郁模型大鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18): 18-23.

[18] YAN T, HE Y, LI Y, et al. With cytometric bead assay, the interleukin-10/HBV DNA ratio is an early predictor for response to interferon-alpha treatment in chronic hepatitis B [J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(10): 779-784.

[19] LOPEZ-SANCHEZ G N, DOMINGUEZ-PEREZ M, URIBE M, et al. The fibrogenic process and the unleashing of acute-on-chronic liver failure [J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(1): 7-15.

[20] 高鹏, 雒艳萍, 李俊峰. 乙型肝炎病毒对不同 ALT 状态下慢性乙型肝炎患者 T 淋巴细胞及其亚群的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2020, 46(2): 359-364.

[21] 周震宇, 霍佳慧, 龚镭, 等. CD5⁺ CD19⁺ B 细胞在乙型肝炎病毒慢性感染中对 CD8⁺ 细胞的作用和机制 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40(9): 617-623.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-04-08)

(上接第 2324 页)

参考文献

[1] 王新云, 柯小平, 李莉, 等. 子宫肌瘤患者乳腺癌发生风险流行病学研究 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(4): 610-613.

[2] 胡一迪, 谢桑侠, 张辉, 等. 61 例三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后因素分析 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(2): 118-123.

[3] 王海疆, 蔡栋昊, 栾艺, 等. CEA、CA125、CA153、CYFRA 211 在三阴型乳腺癌中的诊断价值评价 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19(9): 1082-1085.

[4] 杨文国. 血清 CA15-3、CA125 联合 MMP-1 和 IL-10 检测在乳腺癌诊断和预后评估中的价值探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8): 1107-1113.

[5] 王庆丽, 周庆, 瞿元乾. 血清肿瘤标记物 CA153、CA125 与 CEA 联合检测在诊断乳腺癌中的临床意义 [J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(4): 452.

[6] 路欣, 孔金玉, 邱宁. 乳腺癌患者 D-双功能蛋白表达与肿瘤标志物 CEA 和 CA153 关系的临床研究 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 164-166.

(收稿日期: 2021-12-29 修回日期: 2022-04-13)