

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.024

ACTN4、HPV16 E7 检测在食管癌患者诊断及预后判断中的价值

王 力, 邸 静[△]

商洛国际医学中心医院病理科, 陕西商洛 726000

摘 要:目的 探讨 α -辅肌动蛋白 4(ACTN4)联合人乳头瘤状病毒(HPV)16 E7 检测在食管癌患者诊断及预后判断中的价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月该院收治的 80 例食管癌手术患者的癌组织及癌旁组织,采用免疫组化法检测胃癌组织及癌旁组织 ACTN4、HPV16 E7 的表达,并分析 HPV16 E7、ACTN4 表达与临床病理特征及食管癌患者预后的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线对 HPV16 E7、ACTN4 用于诊断食管癌的价值进行分析。结果 HPV16 E7 在食管癌细胞膜和细胞质呈黄棕色,在食管癌组织中阳性表达率为 70.00%(56/80),在癌旁正常组织阳性表达率为 17.50%(14/80),两者比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。ACTN4 位于细胞质和细胞膜上,呈现淡黄色,在 ACTN4 组织中阳性表达率为 65.00%(52/80),在癌旁组织表达为 22.50%(18/80),两者比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。HPV16 E7 的阳性表达率与食管癌患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤类型无关($P > 0.05$),而与病理分级、淋巴结转移、N 分期、M 分期有关($P < 0.05$);ACTN4 的阳性表达与食管癌患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤类型无关($P > 0.05$),而与病理分级、淋巴结转移、N 分期、M 分期有关($P < 0.05$)。HPV16 E7 检测用于食管癌诊断的灵敏度为 81.30%,特异度为 80.70%,曲线下面积(AUC)为 0.768;ACTN4 检测的灵敏度为 74.2%,特异度为 76.5%,AUC 为 0.713;HPV16 E7、ACTN4 联合检测的灵敏度为 90.60%,特异度为 86.20%,AUC 为 0.825。ACTN4 阳性的食管癌患者的 2 年生存率为 42.30%(22/52),ACTN4 阴性的食管癌患者 2 年生存率为 71.42%(20/28),两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HPV16 E7、ACTN4 均在食管癌中呈高表达,并且与病理分级、组织分期和淋巴结转移相关,二者联合检测对食管癌临床诊断及预后具有重要价值。

关键词:人乳头瘤状病毒; α -辅肌动蛋白-4; 食管癌; 诊断; 预后

中图分类号:R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)20-2837-05

The value of detection of ACTN4 and HPV16 E7 in the diagnosis and prognosis of patients with esophageal cancer

WANG Li, DI Jing[△]

Department of Pathology, Shangluo International Medical Center Hospital, Shangluo, Shaanxi 726000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic and prognostic value of α -actinin 4(ACTN4) and human papillomavirus(HPV)16 E7 detection in patients with esophageal cancer. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 80 patients who underwent esophageal cancer surgery in the hospital from January 2019 to May 2021 were enrolled in the study. Immunohistochemistry was used to detect the expression of ACTN4 and HPV16 E7 in esophageal cancer tissue and adjacent tissue. The relationships between the expression of HPV16 E7, ACTN4 and clinicopathological features and the prognosis of patients with esophageal cancer were analyzed. ROC curves was used to analyze the value of HPV16 E7 and ACTN4 in the diagnosis of esophageal cancer. **Results** HPV16 E7 was yellow-brown in the membrane and cytoplasm of esophageal cancer cells, and its positive expression was 70.00%(56/80) in esophageal cancer tissue and 17.50%(14/80) in adjacent normal tissues, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). ACTN4 was located in the cytoplasm and cell membrane, showing a pale yellow color, the positive expression in ACTN4 tissue was 65.00%(52/80), and the expression in adjacent tissue was 22.50%(18/80), the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The positive expression of HPV16 E7 was not related to the age, maximum tumor diameter or tumor type of esophageal cancer patients ($P > 0.05$), but was related to pathological grade, lymph node metastasis, N stage and M stage ($P < 0.05$); the positive expression of ACTN4 was not related to the age, maximum tumor

diameter or tumor type of esophageal cancer patients ($P>0.05$), but was related to pathological grade, lymph node metastasis, N stage and M stage ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and AUC of HPV16 E7 in the diagnosis of esophageal cancer were 81.30%, 80.70% and 0.768, respectively; those of ACTN4 were 74.2%, 76.5% and 0.713, respectively; those of combined detection of HPV16 E7 and ACTN4 were 90.60%, 86.20% and 0.825, respectively. The 2-year survival rate of patients with ACTN4 positive was 42.30% (22/52), and that of patients with ACTN4 negative was 71.42% (20/28), the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** HPV16 E7 and ACTN4 are highly expressed in esophageal cancer, and are related to pathological grade, tissue stage and lymph node metastasis. The combined detection of HPV16 E7 and ACTN4 is of great value for clinical diagnosis and prognosis of esophageal cancer.

Key words: human papillomavirus; α -actinin 4; esophageal cancer; diagnosis; prognosis

食管癌是一种发生在食管上皮的消化道恶性肿瘤,因病理类型的差异而有所不同,在我国发病率较高,仅次于胃癌,但食管癌的病因与发病机制迄今尚不明确。据统计,我国每年约有 15 万人因食管癌而死亡,由于食管癌在早期症状较轻,除吞咽有哽噎感外无其他不适,因此多被患者所忽视,影响了治疗时间,这也是造成食管癌病死率较高的原因之一^[1]。食管是幽门螺杆菌感染的必经之路,也是与人乳头瘤状病毒(HPV)感染有关的原因之一,近年来 HPV 与食管癌之间的关系逐渐被人们重视^[2]。 α -辅肌动蛋白 4 (ACTN4)作为血影蛋白超家族的成员,是一种膜相关骨架蛋白的肌动蛋白,可参与细胞骨架重组以及调节细胞黏附及形态,通过与肌动蛋白相结合保持细胞骨架完整性和调节细胞运动^[3]。相关研究发现,ACTN4 与多种肿瘤的发生、发展及侵袭转移密切相关,且 ACTN4 表达降低后可显著抑制包括口腔鳞状细胞、脑胶质瘤细胞、星形细胞瘤细胞在内的多种肿瘤的活性^[4]。但目前对 ACTN4 在食管癌发生发展中所起的作用以及与临床指标的相关性方面还少有证实。本研究通过免疫组化检测 HPV16 E7、ACTN4 在食管癌组织中的表达,并分析其与食管癌患者临床病理特征和术后生存期的关系,旨在为 HPV16 E7、ACTN4 在食管癌发生、发展中的作用以及食管癌的诊断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 5 月在本医院进行食管癌手术治疗的 80 例患者为研究对象,食管癌病理组织及癌旁 2 cm 正常组织均保存于本院病理科。纳入标准:接受手术治疗的原发性食管癌,初次手术,术前未接受全身治疗。排除标准:无明确病理诊断,化学疗法治疗者,语言障碍及存在精神障碍者,客观或主观原因退出者。所有患者中位年龄 55 岁, <55 岁和 ≥ 55 岁患者分别为 36 例和 44 例;肿瘤最大径 ≤ 3 cm 及 > 3 cm 的分别为 46 例、34 例;病理分级 I 级、II 级和 III 级分别为 26 例、35 例和 19 例;淋巴结转移为 43 例,未转移为 37 例,本研究已取得患

者同意,且不违背本院伦理规定。

1.2 仪器与试剂 HPV16 E7、ACTN4 单克隆抗体(美国 Abcam 公司),SP9002 免疫组化试剂(中国上海鼎杰生物有限公司);苏木青染色液(中国南京建成生物有限公司)。

1.3 方法 常规 10% 甲醛固定,石蜡包埋,连续 4 μ m 切片,采用 3-氨丙基三乙氧基硅烷(APES)处理过的载玻片行免疫组化。

1.4 免疫组织化学染色检测 HPV16 E7、ACTN4 表达 严格按照试剂盒说明书进行操作,切片常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,柠檬酸盐缓冲液高压修复 1 min, 30 mL/L 过氧化氢孵育 30 min,磷酸盐缓冲液 3 min $\times$ 5 次,HPV16 E7、ACTN4 一抗(1:200) 5 $^{\circ}$ C 孵育过夜,磷酸盐缓冲液 3 min $\times$ 5 次,加入聚合物增强剂,35 $^{\circ}$ C 孵育 10 min,磷酸盐缓冲液 3 min $\times$ 5 次,加入酶标抗兔聚合物放大剂,常温孵育 15 min,磷酸盐缓冲液清洗,苏木精复染 5 min,2% 盐酸乙醇分化 10 s,自来水返蓝 15 min,切片自然风干,中性树胶封片,DAB 显色后苏木素复染,显微镜下观察拍照。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学处理。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值。联合诊断采用 Logistic 回归模型构得到新预测变量用于食管癌的诊断。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌组织和癌旁组织中 HPV16 E7、ACTN4 表达情况 HPV16 E7 阳性的组织标本中,细胞膜和细胞质呈黄棕色。食管癌组织的 HPV16 E7 阳性表达率为 70.00% (56/80),癌旁正常组织的 HPV16 E7 阳性表达率为 17.50% (14/80),两者比较差异有统计学意义($\chi^2=50.40, P<0.001$)。ACTN4 阳性的组织标本中,细胞质和细胞膜呈淡黄色,食管癌组织的 ACTN4 阳性表达率为 65.00% (52/80),癌旁组织的 ACTN4 阳性表达率为 22.50% (18/80),两者比较差异有统计学意义($\chi^2=33.03, P<0.001$)。

2.2 食管癌 HPV、ACTN4 表达与临床病理特征分析 HPV16 E7 阳性表达与食管癌患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤类型无关($P>0.05$),而与病理分级、淋巴结转移、N 分期、M 分期有关($P<0.05$);ACTN4 阳性表达与食管癌患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤类型无关($P>0.05$),而与病理分级、淋巴结转移、N 分期、M 分期有关($P<0.05$)。见表 1。

2.3 HPV16 E7、ACTN4 检测用于食管癌诊断的价值 绘制 HPV16 E7、ACTN4 单独及联合检测用于食管癌诊断的 ROC 曲线:HPV16 E7 检测的灵敏度为 81.30%,特异度为 80.70%,曲线下面积(AUC)为 0.768;ACTN4 检测的灵敏度为 74.2%,特异度为 76.5%,AUC 为 0.713;HPV16 E7、ACTN4 联合检

测的灵敏度为 90.60%,特异度为 86.20%,AUC 为 0.825。见图 1。

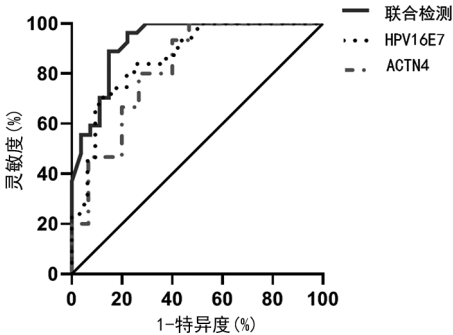


图 1 HPV16 E7、ACTN4 单独及联合检测用于食管癌诊断的 ROC 曲线

表 1 食管癌 HPV16 E7、ACTN4 表达与临床病理特征分析

项目	<i>n</i>	HPV16 E7 阳性(<i>n</i> =56)	χ^2	<i>P</i>	ACTN4 阳性(<i>n</i> =52)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.571	0.449		2.746	0.097
<45	36	30(83.33)			25(69.44)		
≥45	44	26(59.09)			27(51.92)		
肿瘤最大径(cm)			1.286	0.256		2.462	1.569
≤3	46	31(67.39)			30(65.21)		
>3	34	25(73.53)			22(64.71)		
病理分级			13.880	<0.001		13.210	<0.001
I 级	35	29(82.86)			27(77.14)		
II 级	26	16(61.54)			15(57.69)		
III 级	19	11(57.89)			10(52.63)		
淋巴结转移			17.290	<0.001		7.538	0.006
无	37	39(10.54)			33(89.18)		
有	43	17(39.53)			19(44.19)		
肿瘤类型			0.375	0.829		1.615	0.445
髓质型	28	17(60.71)			14(50.00)		
缩窄型	24	19(79.17)			18(75.00)		
溃疡型	28	20(71.43)			20(71.42)		
N 分期			13.880	<0.001		13.210	<0.001
N0	32	24(75.00)			21(65.63)		
N1	23	17(73.91)			14(60.87)		
N2	15	9(60.00)			12(80.00)		
N3	10	6(60.00)			5(50.00)		
M 分期			17.291	<0.001		9.846	0.006
M0	36	39(10.83)			34(94.44)		
M1	44	17(38.64)			18(40.91)		

2.4 HPV16 E7、ACTN4 表达与食管癌患者预后的关系分析 HPV16 E7 阳性食管癌患者 2 年生存率为 44.64%(25/56),HPV16 E7 阴性患者 2 年生存率为 70.83%(17/24),两者比较差异有统计学意义

($P<0.05$)。ACTN4 阳性食管癌患者 2 年生存率为 42.30%(22/52),ACTN4 阴性食管癌患者 2 年生存率为 71.42%(20/28),两者比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2、3。

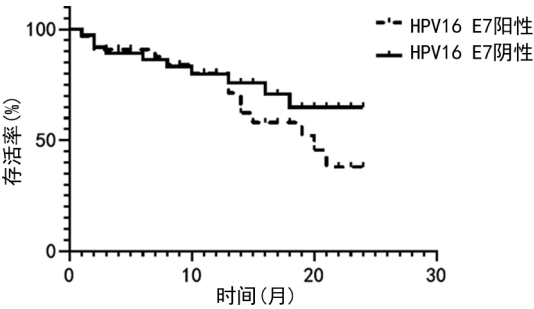


图 2 HPV16 E7 表达与食管癌患者预后的关系分析

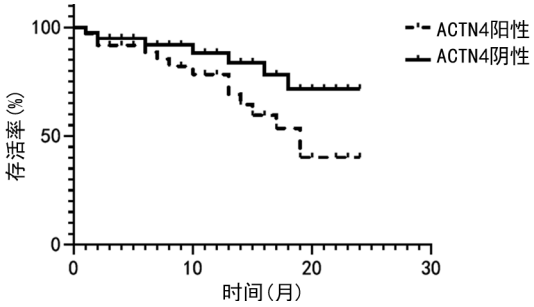


图 3 ACTN4 表达与食管癌患者预后的关系分析

3 讨 论

近年来外科手术在食管癌领域的应用已经取得了明显的进步,但食管癌患者术后生存率以及生活质量方面仍受多种因素影响^[5]。因此,深入了解与食管癌发生、发展相关的潜在分子机制,找寻与食管癌预后相关的分子靶点,为日后食管癌等疾病的研究提供有力证据非常必要。流行病学和生物学证据表明,HPV16 E7 与食管癌的发生有关,而且食管癌患者 HPV 的感染率为 50%~70%,这也是晚期食管癌患者存活率较低的原因之一^[6]。ACTN4 作为一种肌动蛋白,可增加肿瘤细胞的活性,并同肿瘤的转移与不良预后密切相关,有研究表示,ACTN4 在多种癌症中呈高表达,并在多数癌症中有促进癌细胞增殖的作用,因此研究 ACTN4、HPV16 E7 在食管癌组织中的表达及其与患者临床病理特征和生存预后的关系尤为重要^[7]。

有研究报道食管鳞癌中有 ACTN4、HPV16 E7 等致癌因子^[7]。国内外均有在食管癌组织中检出 ACTN4、HPV16 E7 等癌基因的报道,证实其致癌率为 64%~67%,并认为 ACTN4、HPV16 E7 升高与食管癌的发生密切相关^[8]。本研究的免疫组织化学检测结果显示,食管癌组织中 HPV16 E7 表达阳性率为 70.00%,在癌旁组织中表达为 17.50%,ACTN4 在食管癌组织阳性表达为 65.00%,癌旁正常组织表达为 22.50%,表示 HPV16 E7、ACTN4 均在食管癌中呈高表达,促进疾病发生、发展。在食管癌组织中,对癌细胞增殖起促进作用的 ACTN4 促癌因子的表达上调会导致癌细胞的异常分化。HPV16 E7 抑制 MET、EGF 等促凋亡因子的表达下调,会使上皮细胞角化并分化多种相关的中间纤维成分,这些改变构成了食管癌细胞特异性的表达,促进了食管癌疾病的发展

发展^[9]。MENG 等^[8]研究表明,在癌细胞内,ACTN4 可以通过结合转录因子核因子- κ B(NF- κ B)等产生调控压力进而刺激肿瘤细胞的增殖,增加癌细胞活性,促进食管癌发展。食管癌的致癌机制还可能包括 HPV 中的 E6、E7 蛋白诱导的致癌因子。有研究表明,HPV18、16、E7 可与 E6 协同作用,致使人类上皮细胞永生化和导致相应细胞因子产生紊乱,对癌细胞的恶性转化产生促进作用^[10]。在食管癌临床病理特征中 HPV16 E7 与 ACTN4 的阳性表达在癌症的发生、发展中具有重要的促进作用。本研究结果表明,HPV16 E7 阳性、ACTN4 阳性与患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤类型无关,而与病理分级、淋巴结转移有关。有研究发现,影响食管癌切除术后患者生存率的主要因素是肿瘤的浸润深度和淋巴结转移状况,ACTN4、HPV16 E7 阳性表达与细胞癌患者产生的淋巴转移情况呈正相关,ACTN4、HPV 可能通过参与细胞转移过程进而促进肿瘤的进展,促进食管癌的淋巴结转移^[11]。其潜在机制可能为 ACTN4 通过与鸟苷激酶联合而调控细胞骨架的组织黏着,进而影响细胞的活动力和肿瘤转移,食管癌中过表达的 ACTN4 可刺激食管癌细胞产生侵袭性的细胞突起,使其表现出更强的恶性表型,而 HPV 则主要凭借病毒癌基因在细胞转化中发挥作用,在已转化的癌细胞中 HPV16 E7 基因组通常以缺失性方式整合在癌细胞中,并通过引起其他癌基因的异常活动而发挥致癌作用,进而促进食管癌等疾病的发生、发展^[12-13]。

本研究结果显示,HPV16 E7 阳性食管癌患者的 2 年生存率为 44.64%(25/56),HPV16 E7 阴性食管癌患者的 2 年生存率为 70.83%(17/24),ACTN4 阳性食管癌患者 2 年生存率为 42.30%(22/52),ACTN4 阴性食管癌患者的 2 年生存率为 71.42%(20/28),提示 ACTN4、HPV16 E7 可能参与食管癌病程的进展,并对食管癌患者术后的生存期具有一定影响。在食管癌中 HPV16 是导致正常细胞不稳定性的重要因素,HPV16 E7 通过调控相关传导通路进而缩短癌细胞周期,促进癌细胞大量分裂增殖,引起端粒酶等致癌物质的活性增加,使癌细胞分裂增殖失控和癌细胞寿命延长^[14]。相关研究表明,ACTN4 在人类表皮癌、膀胱癌、胃癌及卵巢癌细胞中均呈高表达,食管癌中 ACTN4 可通过与 Rho 家族分子联合,影响正常细胞的活动力和肿瘤转移,进而调控癌细胞组织黏着和癌症的发展^[15]。HPV16 被认为是候选的癌基因,HPV16 E7 的阳性表达越高越能够促进癌症的侵袭和转移,并与膀胱癌、卵巢癌等多种疾病患者的不良预后有着紧密联系,提示 HPV16 E7 可能位于细胞癌变所经过的共同通路上,且能够普遍参与肿瘤的发生发展^[16]。

综上所述,HPV16 E7、ACTN4 均在食管癌中呈高表达,并且与病理分级、组织分期和淋巴结转移有关,并能够直接影响食管癌患者预后,可以作为食管

癌临床诊断中的重要依据。

参考文献

- [1] 郭二亮,张金峰,杨英男,等.食管癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2018,26,245(11):144-147.
- [2] 廖垚,樊伶俐.食管癌患者人乳头状瘤病毒感染分型和临床价值分析[J]. 中国保健营养,2019,29(31):353-354.
- [3] 陶花,顾乐怡.足细胞骨架相关蛋白的调节及其在细胞生物学中的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(7):641-645.
- [4] 杜洪,夏英,金泳,等.胃癌组织中 α 肌动蛋白 4 表达及其对胃癌 AGS 细胞迁移的影响[J]. 贵州医科大学学报,2021,46(7):745-750.
- [5] 薛栋,李亚东,谈振国,等.老年食管癌手术前后生存质量的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(6):537-541.
- [6] 曹邦伟,于晶琳,荷欢,等.中国人群中 HPV 感染与食管癌发生关联的 Meta 分析[J]. 首都医科大学学报,2010,31(2):258-263.
- [7] 李淑英,李颖,沈立萍,等.人乳头瘤病毒与食管癌病原学关系的 Meta 分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(2):85-87.
- [8] MENG L,CAO S,LIN N,et al. Identification of a novel ACTN4 gene mutation which is resistant to primary nephrotic syndrome therapy[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:5949485.
- [9] 杜洪,夏英,金泳,等.胃癌组织中 α 肌动蛋白 4 表达及其对胃癌 AGS 细胞迁移的影响[J]. 贵州医科大学学报,2021,46(7):745-750.

- [10] 沈娜,刘英,王其艳,等.人乳头瘤病毒 16 阳性与人乳头瘤病毒阴性食管癌的基因表达谱研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,14(9):723-726.
- [11] GEBNER A L,BORKOWETZ A,BAIER M,et al. Detection of HPV16 in esophageal cancer in a high-incidence region of Malawi[J]. Int J Mol Sci,2018,19(2):557.
- [12] WANG Q,QIN Q,RAN S,et al. NHERF1 inhibits beta-catenin-mediated proliferation of cervical cancer cells through suppression of alpha-actinin-4 expression[J]. Cell Death Dis,2018,9(6):668.
- [13] XI R,PAN S,CHEN X,et al. HPV16 E6-E7 induces cancer stem-like cells phenotypes in esophageal squamous cell carcinoma through the activation of PI3K/Akt signaling pathway in vitro and in vivo[J]. Oncotarget, 2016,7(35):57050-57065.
- [14] WANG Q,SONG R,ZHAO C,et al. HPV16 E6 promotes cervical cancer cell migration and invasion by downregulation of NHERF1[J]. Int J Cancer,2019,144(7):1619-1632.
- [15] 夷青,申俊龙,刘亚斌. ACTN4 对胃癌细胞侵袭转移的影响[J]. 医学研究杂志,2016,45(12):93-96.
- [16] MARKS J A,SWITCHENKO J M,STEUER C E,et al. Socioeconomic factors influence the impact of tumor HPV status on outcome of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. J Oncol Pract,2021,17(3):e313-e322.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-18)

(上接第 2836 页)

- review and modelling study[J]. Lancet, 2017, 390(10098):946-958.
- [11] 魏菁菁,丁进亚,王冬梅,等.3 545 例武汉地区急性呼吸道感染患者 7 种常见呼吸道病毒的流行病学分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(1):105-108.
- [12] 魏红璐,刘润宁,袁红霞,等.2017—2019 年重庆某院儿童呼吸道病原体感染流行特征分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(8):1124-1127.
- [13] 钱红姣,郑锦利,陈伦,等.2017—2018 年闽东地区儿童呼吸道病原体感染流行特征分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(18):2699-2701.
- [14] DEE K,GOLDFARB D M,HANEY J,et al. Human rhinovirus infection blocks SARS-CoV-2 replication within the respiratory epithelium; implications for COVID-19 epidemiology[J]. J Infect Dis,2021,224(1):31-38.
- [15] 苏萌,李丹,孙萍萍,等.人鼻病毒 1B 感染致人肺支气管上皮细胞代谢组改变的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2021,41(7):545-549.
- [16] TAKASHITA E,KAWAKAMI C,MOMOKI T,et al. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic[J]. Influenza Other Respir Viruses,2021,15(4):488-494.
- [17] 唐莉,郑小萍.鼻病毒对哮喘患儿日间呼吸道症状以及血清中 IL-1 β 和 IL-12 的影响[J]. 检验医学与临床,2019,16(3):400-402.

- [18] 艾军红,卢根,孙云,等.儿童社区获得性肺炎中人鼻病毒感染临床流行病学特征研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(24):1866-1870.
- [19] 崔晓青,滕峥,周艳秋,等.2018 年上海地区流感样病例中人鼻病毒流行和基因分型特征研究[J]. 国际病毒学杂志,2020,27(4):279-282.
- [20] 杨大勇,解寒冰,贾崇,等.天冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶比值在结直肠癌肝转移患者预后中的意义[J]. 中国临床实用医学,2021,12(2):25-29.
- [21] 周锋,岳静,金瑞,等.血清丙氨酸氨基转移酶与糖尿病的关联性研究[J]. 中国心血管杂志,2020,25(4):367-371.
- [22] EISENHUT M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection; a systematic review[J]. Critical Care,2006,10(4):1-6.
- [23] LEE Y,YI D Y,LEE Y M,et al. A multicenter study of real-world practice for management of abnormal liver function tests in children with acute infectious diseases[J]. J Korean Med Sci,2021,36(47):e310.
- [24] 梁淑霞.急性病毒性上呼吸道感染致肝功能异常的临床分析[J]. 中医临床研究,2009,1(3):13.
- [25] 陈东亮,林玉芳,郑少梅,等.87 例婴儿肺炎并发肝损害的临床研究[J]. 检验医学与临床,2018,15(22):3425-3427.

(收稿日期:2022-01-08 修回日期:2022-06-12)