

慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前 高尔基体蛋白73与细胞因子的相关性

魏梅娟 张小曼 许正锯 肖子鸿 张纯瑜 何彩婷

【摘要】目的 研究慢性乙型肝炎患者干扰素治疗前,不同疗效组患者高尔基体蛋白73(GP73)与细胞因子的相关性,并分析GP73在慢性乙型肝炎的作用。**方法** 收集113例慢性乙型肝炎(CHB)患者干扰素 α 抗病毒治疗前的血清,采用酶联免疫法检测血清中GP73与TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-10和IL-12等细胞因子的水平,采用Pearson法分析血清GP73与细胞因子的相关性。**结果** 干扰素 α 治疗病毒学应答组患者血清中GP73、IL-2、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 含量均较部分病毒学应答组患者高,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05);无应答组患者血清中IL-2、TNF- α 和IFN- γ 的含量较部分病毒学应答组高,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05);与无应答组对比,病毒学应答组患者仅IL-2和IL-10含量较高,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),两组患者其他指标差异无统计学意义。干扰素 α 治疗病毒学应答组患者中,治疗前血清GP73与TNF- α 、IL-2、IL-12均呈正相关($r = 0.8045$ 、 $P < 0.001$, $r = 0.5693$ 、 $P < 0.001$, $r = 0.499$ 、 $P = 0.001$),而与IL-10、IFN- γ 无相关性。干扰素 α 治疗部分病毒学应答组患者中,治疗前血清GP73仅与IL-12呈正相关($r = 0.4248$ 、 $P = 0.0107$),与其他细胞因子无相关性。干扰素 α 治疗无应答组患者中,治疗前血清GP73与细胞因子均无相关性。此外,病毒学应答组患者血清中GP73、IL-2、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 含量均较部分病毒学应答组高,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 慢性乙型肝炎患者的血清GP73可能参与免疫调节过程。

【关键词】 高尔基体蛋白73; 细胞因子; 白细胞介素12

Correlation of GP73 and cytokines before antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B Wei Meijuan, Zhang Xiaoman, Xu Zhengju, Xiao Zihong, Zhang Chunyu, He Caiting. Live Diseases Center of Nanjing Military Command, 180 Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: Xu Zhengju, Email: h180@163.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation of serum GP73 and cytokines in different therapeutic groups of patients with chronic hepatitis B before treated with interferon, and to analyze the role of GP73 in chronic hepatitis B. **Methods** Total of 113 patients with CHB were enrolled. Serum levels of GP73, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-10 and IL-12 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay before patients treated with IFN- α antiviral therapy. The correlations between serum GP73 and cytokines were analyzed by Pearson's correlations method. **Results** The concentrations of serum GP73, IL-2, IL-12, TNF- α and IFN- γ in patients with complete response to IFN treatment were significantly higher than those in patients with partial response (all $P < 0.05$). The concentrations of serum IL-2, TNF- α and IFN- γ in patients with non-response to IFN treatment were also significantly higher than those in patients with partial response (all $P < 0.05$). However, there were no significant differences between patients with complete response and non-response except for IL-2 and IL-10 ($P > 0.05$). Moreover, there were significant positive correlations between serum GP73 and cytokines of TNF- α ($r = 0.8045$, $P < 0.001$), IL-2 ($r = 0.5693$, $P < 0.001$) and IL-12 ($r = 0.499$, $P = 0.001$) in patients with complete response to IFN treatment. And in patients with partial response, the correlation between serum GP73 and IL-12 ($r = 0.4248$, $P = 0.0107$) was significant, however, the correlation between serum GP73 and the other cytokines were not significant. The level of GP73 and

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.008

基金项目: 军区医学科技创新经费资助项目 (No. 14MS095)

作者单位: 362000 泉州市, 解放军第180医院南京军区肝病中心

通信作者: 许正锯, Email: h180@163.com

cytokines in patients with non-response to IFN treatment were with no correlation. **Conclusions** GP73 in patients with CHB may participate in immune regulation.

【Key words】 Golgi protein 73; Cytokines; Interleukin 12

高尔基体蛋白73 (Golgi protein 73, GP73) 又称高尔基体磷酸化蛋白2 (Golgi phosphoprotein 2, GOLPH2) 或高尔基体膜蛋白1 (Golgi membrane protein, GOLM1), 是Kladney等^[1]于2000年发现的一种高尔基体二型跨膜蛋白。其主要表达于胆管、结肠、前列腺和肾脏等组织的上皮细胞, 而在正常肝细胞、肌肉细胞中却很少表达或不表达^[2]。研究发现, 在肝硬化、肝细胞癌等多种肝脏疾病中, 尤其是病毒性肝炎患者的肝细胞及胆管细胞中可发现GP73表达水平明显升高^[3]。此外, 本课题组前期研究发现, 血清GP73水平与慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者肝脏炎症损伤程度密切相关^[4], 且在丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) 正常的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 携带者中, 经肝脏病理检查显示, 肝脏有明显炎症损伤患者的血清GP73水平显著升高^[5]。由此推测, 血清GP73水平可能与患者的炎症反应和免疫状态有关。有研究报道, 体外培养的肝癌细胞中, GP73的表达受白细胞介素 (interleukin, IL) 6和抑瘤素M的调控^[6]。然而, GP73在肝脏疾病进程中的免疫调控作用尚缺乏相应研究。为此, 本研究收集了113例CHB患者接受干扰素 α -1b抗病毒治疗前的血清, 检测了血清中GP73水平与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素2 (IL-2)、白细胞介素10 (IL-10)、白细胞介素12 (IL-12) 等细胞因子水平, 随访患者干扰素 α 抗病毒疗效, 分析不同疗效组中患者抗病毒治疗前GP73与各细胞因子间的相关性, 探讨GP73在乙型肝炎中发挥的作用, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2014年1月至2015年3月在本院诊治并接受干扰素 α -1b抗病毒治疗的CHB患者113例为观察组, 其中男性91例 (80.53%)、女性22例 (19.47%), 年龄17~47岁, 中位年龄27岁。

诊断符合中华医学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南 (2010版)》标准^[7], 患者血清HBsAg阳性持续6个月以上, HBeAg阳性或阴性, 血清ALT

大于正常值2倍以上, 无黄疸, 血清HBV DNA $> 1.0 \times 10^5$ IU/ml。

排除标准: ①治疗前6个月使用过抗病毒药物; ②6个月内使用过放、化疗药物或免疫调节剂治疗的患者; ③合并有甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、HIV、EB或巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染; ④肝硬化失代偿期患者; ⑤孕妇或哺乳期妇女; ⑥自身免疫性肝病、酒精性肝病、脂肪肝、代谢性肝病、中毒性肝病患者; ⑦既往有精神性疾病或严重情绪异常患者; ⑧既往有其他自身免疫性疾病; ⑨甲状腺功能异常患者; ⑩合并有白血病、肾功能衰竭、心肺功能不全或衰竭患者。另选本院体检中心年龄及性别与其他组别相匹配的健康体检者50例为对照组, 无酒精中毒史, 无肝病, 其中男性40例 (80%), 女性10例 (20%), 年龄20~45岁, 中位年龄25岁。

二、方法

1. 治疗方法: 所有观察组患者均给予干扰素 α -1b (商品名: 赛诺金, 深圳科兴生物技术有限公司生产) 治疗, 每次皮下注射500万单位, 1次/2 d, 疗程24周^[8]。

2. 疗效评价: 选取血清HBV DNA、ALT作为疗效评价指标。治疗24周后, HBV DNA低于检测限 (< 500 IU/ml), ALT水平恢复正常, 视为病毒学应答; HBV DNA下降2个数量级以上, 但仍高于检测下限 (> 500 IU/ml), ALT水平恢复正常, 视为部分病毒学应答; DNA水平无下降, 视为无应答。

3. 指标检测: 取对照组和观察组患者干扰素 α 治疗前静脉血, 分离血清, 采用酶联免疫分析法检测血清中GP73的含量 (试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供)。留取剩余血清, 保存于 -80°C 冰箱, 待病例血清收集完成后, 采用酶联免疫分析法统一检测TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12和IL-10等细胞因子 (试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)。采用荧光实时定量PCR法检测血清HBV DNA (试剂盒购自上海申友生物技术有限公司, 检测下限为500 IU/ml), 采用全自动生化分析仪检测ALT (试剂盒购自贝克曼公司)。

三、统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。数据分

别采用 $\bar{x} \pm s$ 或计数(百分比)表示。相关性分析采用Person法; 计量资料多组间两两比较时, 采用方差分析, 方差不齐时采用非参数秩和检验; 计数资料组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、各组患者抗病毒治疗前各指标水平

观察组患者经IFN- α 治疗后, 根据疗效将病例分为病毒学应答组、部分病毒学应答组及无应答组。对照组与观察组患者抗病毒治疗前各指标比较结果见表1。分析得出, 除年龄与性别外, 对照组患者各项指标均显著低于观察组(P 均 < 0.001)。病毒学应答组患者血清GP73、IL-2、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 的含量均比部分病毒学应答组高, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05); 无应答组患者血清中IL-2、TNF- α 和IFN- γ 含量较部分病毒学应答组高, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05); 与无应答组患者对比, 病毒学应答组患者仅IL-2、IL-10、IL-12和IFN- γ

含量较高, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05), 两组其他指标差异无统计学意义, 详见表1。

二、血清GP73与各细胞因子的相关性

表2~6结果显示, 病毒学应答组患者中, 血清GP73与TNF- α 、IL-2、IL-12均呈正相关($r = 0.8045$ 、 $P < 0.001$, $r = 0.5693$ 、 $P < 0.001$, $r = 0.499$ 、 $P = 0.001$), 与IL-10、IFN- γ 相关性不显著。部分病毒学应答组患者中, 血清GP73仅与IL-12呈正相关($r = 0.4248$ 、 $P = 0.0107$), 与其他细胞因子相关性不显著。无应答组中, GP73与细胞因子均未发现显著相关性。

讨 论

HBV持续复制和机体免疫功能紊乱是导致慢性乙型肝炎的主要原因, 早期有效的抗病毒治疗可以延缓疾病进展, 预防肝硬化及肝细胞癌的发生。现有的抗病毒药物主要包括干扰素和核苷(酸)类似物。与核苷(酸)类似物相比, 干扰素治疗应答效果持续更久, 其对慢性乙型肝炎的作用机制主要包

表1 对照组与观察组患者抗病毒治疗前各指标水平

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [例(%)]	GP73 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	IL-2 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	IL-10 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)
对照组	50	27.85 \pm 4.58	40 (80.00)	40.38 \pm 17.69	15.19 \pm 4.15	10.03 \pm 2.51
病毒学应答组	39	29.69 \pm 8.22	33 (84.62)	130.6 \pm 58.35	106.90 \pm 32.55	27.10 \pm 7.59
部分病毒学应答组	35	28.00 \pm 2.65	28 (80.00)	98.17 \pm 40.36	56.16 \pm 13.97	23.92 \pm 6.33
无应答组	39	26.69 \pm 6.50	30 (76.92)	124.40 \pm 66.60	104.80 \pm 95.99	26.20 \pm 13.94
^a 统计量		$q = 1.623$	$\chi^2 = 0.27$	$H = 2.525$	$H = 6.249$	$H = 1.628$
^a P值		0.487	0.602	0.012	< 0.001	0.104
^b 统计量		$q = 1.254$	$\chi^2 = 0.7429$	$H = 1.808$	$H = 2.877$	$H = 0.715$
^b P值		0.65	0.743	0.071	0.004	0.475
^c 统计量		$q = 2.958$	$\chi^2 = 0.1031$	$H = 0.737$	$H = 3.467$	$H = 2.408$
^c P值		0.296	0.748	0.461	0.001	0.016
组别	例数	IL-12 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	IFN- γ ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ 拷贝/ml)	ALT ($\bar{x} \pm s$, IU/L)
对照组	50	1.35 \pm 0.82	5.27 \pm 1.03	18.65 \pm 4.01	< 2.69	21.43 \pm 8.15
病毒学应答组	39	7.92 \pm 2.12	66.08 \pm 8.51	45.30 \pm 10.12	6.30 \pm 0.87	520.00 \pm 323.6
部分病毒学应答组	35	6.27 \pm 1.44	59.64 \pm 3.86	34.77 \pm 5.85	6.72 \pm 0.89	674.80 \pm 550.4
无应答组	39	8.31 \pm 6.11	71.22 \pm 29.04	45.51 \pm 24.29	6.64 \pm 0.84	394.50 \pm 325.6
^a 统计量		$H = 2.983$	$H = 3.373$	$H = 4.76$	$q = 2.965$	$H = 0.973$
^a P值		0.003	0.001	< 0.001	0.095	0.771
^b 统计量		$H = 1.010$	$H = -2.217$	$H = -2.771$	$q = 0.530$	$H = 3.087$
^b P值		0.313	0.027	0.006	0.926	0.079
^c 统计量		$H = 2.029$	$H = 1.188$	$H = 2.045$	$q = 2.504$	$H = 2.173$
^c P值		0.042	0.235	0.041	0.184	0.278

注: ^a: 病毒学应答组 vs. 部分病毒学应答组比较; ^b: 部分病毒学应答组 vs. 无应答组; ^c: 病毒学应答组 vs. 无应答组

表2 血清 GP73 与 IL-2 的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GP73 (ng/ml)	IL-2 (pg/ml)	r值	P值
病毒学应答组	39	130.6 ± 58.35	106.9 ± 32.55	0.5693	< 0.0010
部分病毒学应答组	35	98.17 ± 40.36	56.16 ± 13.97	0.0062	0.9719
无应答组	39	124.40 ± 66.60	104.80 ± 95.99	0.0270	0.8703

表3 血清 GP73 与 IL-10 的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GP73 (ng/ml)	IL-10 (pg/ml)	r值	P值
病毒学应答组	39	130.6 ± 58.35	27.10 ± 7.59	0.2352	0.1500
部分病毒学应答组	35	98.17 ± 40.36	23.92 ± 6.33	-0.0266	0.8794
无应答组	39	124.40 ± 66.60	26.20 ± 13.94	-0.0619	0.7079

表4 血清 GP73 与 IL-12 的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GP73 (ng/ml)	IL-12 (ng/ml)	r值	P值
病毒学应答组	39	130.6 ± 58.35	10.92 ± 2.12	0.499	0.0010
部分病毒学应答组	35	98.17 ± 40.36	6.27 ± 1.44	0.4248	0.0107
无应答组	39	124.40 ± 66.60	8.31 ± 6.11	0.027	0.8703

表5 血清 GP73 与 TNF-α 的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GP73 (ng/ml)	TNF-α (pg/ml)	r值	P值
病毒学应答组	39	130.6 ± 58.35	66.08 ± 8.51	0.8045	< 0.0010
部分病毒学应答组	35	98.17 ± 40.36	59.64 ± 3.86	0.0267	0.8792
无应答组	39	124.40 ± 66.60	71.22 ± 29.04	0.2541	0.1185

表6 血清 GP73 与 IFN-γ 的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GP73 (ng/ml)	IFN-γ (pg/ml)	r值	P值
病毒学应答组	39	130.6 ± 58.35	45.30 ± 10.12	0.2313	0.1570
部分病毒学应答组	35	98.17 ± 40.36	34.77 ± 5.85	0.1695	0.3304
无应答组	39	124.40 ± 66.60	45.51 ± 24.29	0.1296	0.4317

括直接抗病毒作用及免疫调节作用。干扰素通过诱导被感染细胞产生多种抗病毒蛋白,从而降解HBV mRNA,抑制病毒蛋白的翻译及合成^[9]。干扰素可促进树突状细胞的分化和成熟,促进细胞毒性T淋巴细胞增殖,激活自然杀伤性细胞及吞噬细胞的免疫活性,从而杀死被感染细胞,清除病毒^[10-11]。众所周知,IL-12是调控免疫反应类型的中心环节,IL-12可诱导初始T细胞向Th1细胞分化,促进IL-2、TNF-α和IFN-γ的合成,有效地启动和调节Th1应答和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应,增强细胞免疫应答。同IL-12一样,干扰素α也可通过STAT4信号转导通路促使CD4⁺ T细胞分化为Th1细胞,上调IL-2和TNF-α等细胞因子的表达,但该作用远弱于IL-12。干扰素α激活STAT4为暂时的,IL-12激活STAT4则为持续的^[12]。尽管如此,干扰素的免疫调

节途径尚有待进一步研究,干扰素治疗慢性乙型肝炎的病毒学应答率仅为25%,HBeAg血清学转换仅为30%,ALT复常率仅为30%~40%^[13]。国内外研究表明,干扰素的疗效不仅与治疗前HBV DNA载量以及基因型等因素有关,而且与患者自身免疫状态如肝炎活动程度有关^[14-16]。

如前所述,GP73可能与机体的免疫状态有关,在肝脏炎症过程中,机体会上调GP73表达。Iftikhar等^[17]曾报道急性肝炎对肝脏破坏的一个明显表征就是血清中GP73含量显著升高。HCV感染导致的慢性肝炎以及酒精性肝炎中,GP73的表达水平也能反映肝炎程度^[18-19]。Wang等^[20]研究报道,在体外培养的人肝癌细胞系Hep3B中,炎症因子IL-1β可上调GP73的表达,TGF-β可下调GP73的表达,但TNF-α和IFN-γ等对GP73基因表达水平并无影响,且GP73

基因敲除小鼠的肝损伤修复能力显著下降,提示GP73可能参与肝脏炎症以及损伤修复过程,但不作为TNF- α 、IFN- γ 的下游因子发挥作用。

关于GP73与IL-12的相关性尚少见报道。本研究结果显示,IFN- α 治疗病毒学应答组与部分病毒学应答组的患者在治疗前,血清GP73与IL-12呈正相关,提示这两组患者在抗病毒治疗前,机体内GP73可协同IL-12激活以Th1型为主的免疫反应。且病毒学应答组患者的血清GP73与TNF- α 、IL-2也呈正相关,提示该组患者Th1免疫反应被激活后,可分泌TNF- α 及IL-2等细胞因子,而部分病毒学应答组患者由于GP73与IL-12显著低于病毒学应答组患者,该组患者的Th1免疫反应被激活后却无法分泌足够的TNF- α 、IL-2等抗病毒细胞因子,结果亦显示,部分病毒学应答组患者的TNF- α 、IL-2和IFN- γ 含量均显著低于病毒学应答组,且该组患者的血清GP73与TNF- α 、IL-2无相关性。因此,在补充外源IFN- α 后,病毒学应答组患者以Th1型为主的免疫应答被彻底激活,病毒得到有效控制,而部分病毒学应答组患者中外源IFN- α 则无法充分诱导Th1产生足够的TNF- α 和IL-2等细胞因子,导致病毒复制无法完全被控制。IFN- α 治疗无应答组的患者在治疗前血清GP73与IL-12、TNF- α 、IL-2等细胞因子均无相关性,提示该组患者体内由于某些原因GP73无法协同IL-12发挥作用,导致外源IFN- α 无法有效激活体内的Th1型免疫反应,无法清除病毒。

本研究结果提示,慢性乙型肝炎患者的血清GP73可能参与免疫调节过程。GP73在机体内的作用机制复杂,本研究随访观察的病例数较少,相关研究仍需大样本的数据支持。深入研究阐明GP73在乙型肝炎病程中的作用机制,同时检测乙型肝炎患者血清IL-12与GP73的水平,并分析二者的相关性或可为干扰素治疗的预后判断提供参考,为干扰素治疗选择适宜群体,更好地指导临床个体化用药。

参 考 文 献

- [1] Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. *Gene*, 2000, 249(1-2): 53-65.
- [2] 张勤, 续薇. 高尔基体蛋白73与肝脏疾病关系的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(15): 2058-2060.

- [3] Kladney RD, Cui X, Bulla GA, et al. Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease[J]. *Hepatology*, 2002, 35(6): 1431-1440.
- [4] 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 等. 血清高尔基体蛋白73与慢性乙型肝炎病毒感染者肝脏炎症损伤的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8(5): 598-604.
- [5] Xu Z, Liu L, Pan X, et al. Serum Golgi protein 73 (GP73) is a diagnostic and prognostic marker of chronic HBV liver disease[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(12): e659.
- [6] Liang H, Block TM, Wang M, et al. Interleukin-6 and oncostatin M are elevated in liver disease in conjunction with candidate hepatocellular carcinoma biomarker GP73[J]. *Cancer Biomark*, 2012, 11(4): 161-171.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2011, 3(1): 40-56.
- [8] 吴群, 刘小兵. 干扰素 α -1b治疗慢性乙肝疗效10年随访[J]. *医学信息*, 2013, 27(14): 197-198.
- [9] Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 559-568.
- [10] Pham NL, Badovinac VP, Harty JT. Differential role of "signal 3" inflammatory cytokines in regulating CD8 T cell expansion and differentiation in vivo[J]. *Front Immunol*, 2011, 2: 4.
- [11] Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(4): 231-242.
- [12] Ramos HJ, Davis AM, George TC, et al. IFN-alpha is not sufficient to drive Th1 development due to lack of stable T-bet expression[J]. *J Immunol*, 2007, 179(6): 3792-3803.
- [13] Isorce N, Lucifora J, Zoulim F, et al. Immune-modulators to combat hepatitis B virus infection: From IFN- α to novel investigational immunotherapeutic strategies[J]. *Antiviral Res*, 2015, 122: 69-81.
- [14] Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, et al. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Clin Virol*, 2009, 46(2): 117-123.
- [15] Hansen BE, Buster EH, Steyerberg EW, et al. Prediction of the response to peg-interferon-alfa in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B using decline of HBV DNA during treatment[J]. *J Med Virol*, 2010, 82(7): 1135-1142.
- [16] 占国清, 谭华炳, 谢杏榕, 等. α 干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效的预测指标[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(7): 663-665.
- [17] Ifikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(6): 1087-1095.
- [18] Hu L, Yao W, Wang F, et al. GP73 is upregulated by hepatitis C virus (HCV) infection and enhances HCV secretion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90553.
- [19] 冯志刚, 岑晓红, 云俊木, 等. GP73在酒精性肝病中的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(15): 2214-2215.
- [20] Wang F, Long Q, Gong Y, et al. Epithelium-Specific ETS (ESE)-1 upregulated GP73 expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Biosci*, 2014, 4(1): 76-86.

(收稿日期: 2016-02-22)

(本文编辑: 孙荣华)

魏梅娟, 张小曼, 许正锯, 等. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前高尔基体蛋白73与细胞因子的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017, 11(2): 141-145.