

流行性感冒患者血清高尔基体蛋白73水平变化

许正锯¹ 胡厚泉² 谢丹丹³ 张小曼¹ 刘理冠¹ 郑联坵¹ 颜燕燕¹ 黄志杰¹

【摘要】目的 探讨血清高尔基体蛋白73 (GP73) 水平在流行性感冒 (流感) 患者中的变化以及对预后转归的影响。**方法** 收集2017年7月至2018年10月于中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院住院的流行性感冒患者83例 (流感患者组), 选择同期健康体检者50例为对照组。采用ELISA法检测血清GP73浓度, 观察流感患者入院发热时、退热后及出院随访1个月时血清GP73水平、降钙素原 (PCT) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的变化。血清GP73、PCT和IL-6水平采用中位数 (四分位间距) 表示。采用方差分析进行组间差异比较, 治疗前后各指标变化采用Wilcoxon检验, 变量间相关性分析采用线性回归和Spearman秩相关系数 (r) 进行评价。**结果** 83例流感患者检出A型流感病毒72例 (86.75%), B型流感病毒11例 (13.25%)。72例A型流感病毒中, 检出H3亚型65例 (90.28%), H1亚型7例 (9.72%), 未检出H5、H7、H9等其他亚型流感病毒。流感患者入院发热时血清GP73浓度为137.7 (100.6, 179.4) ng/ml, 显著高于健康体检者[32.9 (23.0, 52.25) ng/ml], 差异有统计学意义 ($F = 12.30$ 、 $P < 0.001$)。流感患者入院发热时IL-6浓度为[12.98 (11.28, 19.80)] ng/ml, 显著高于健康体检者[1.52 (1.31, 1.72) ng/ml], 差异有统计学意义 ($F = 15.61$ 、 $P < 0.001$); 血清PCT含量为0.032 (0.022, 0.082) ng/ml略高于健康体检者[0.025 ng/ml (0.019, 0.035) ng/ml], 但差异无统计学意义 ($F = 1.52$ 、 $P = 0.253$)。流感患者退热后血清GP73含量快速下降, 退热后及随访1个月血清GP73含量分别为80.13 (60.20, 96.54) ng/ml和46.65 (40.47, 55.59) ng/ml, 与流感患者入院发热时血清GP73浓度[137.7 (100.6, 179.4) ng/ml]比较, 差异均具有统计学意义 ($Z_{退热后\ vs.\ 发热时} = -9.46$ 、 $P < 0.001$; $Z_{随访1个月\ vs.\ 发热时} = -15.23$ 、 $P < 0.001$)。**结论** 流感患者发热时血清GP73浓度显著升高, 退热后快速下降。血清GP73可能作为急性期炎症损伤或修复的快速反应蛋白, 参与流感患者炎症损伤和修复过程。

【关键词】 流感病毒; 高尔基体蛋白73; 临床特征; 预后

Changes of serum Golgi protein 73 of patients with influenza Xu Zhengju¹, Hu Houquan², Xie Dandan³, Zhang Xiaoman⁴, Liu Liguan¹, Zheng Lianqiu¹, Yan Yanyan¹, Huang Zhijie¹. ¹Clinical Liver Center, ³Clinical Laboratory, The 910th Hospital of the People's Liberation Army, Quanzhou 362000, China; ²Hygienic Company, 73159 Troops of the People's Liberation Army, Quanzhou 362199, China
Corresponding author: Xu Zhengju, Email: h180@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum Golgi protein 73 (G73) of patients with influenza and the effect on the outcome of prognosis. **Methods** From July 2017 to October 2018, a total of 83 patients with influenza (influenza group) who were hospitalized in the 910th Hospital of the People's Liberation Army were collected, and 50 healthy cases for physical examination were selected as the control group. Serum GP73 concentration was detected by ELISA method. The changes of serum GP73, procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL6) levels were detected in patients with influenza at the timepoints of admission with fever, after fever and 1 month after discharge from hospital. The levels of serum GP73, PCT and IL-6 were expressed by median (quartile spacing). Variance analysis was applied to compare the differences of the above indexes between patients of the two groups. Wilcoxon test was applied to analyze the changes of each index before and after treatment, and linear regression and Spearman rank correlation coefficient (r) were used to evaluate the correlation between variables. **Results** Total of 72 patients (86.75%) with influenza A virus infection

and 11 cases (13.25%) of influenza B virus infection were detected among 83 patients with influenza. Among the 72 cases with influenza A virus infection, 65 cases (90.28%) were H3 subtype and 7 cases (9.72%) were H1 subtype. No other subtypes of influenza virus, such as H5, H7, H9 and so on were detected. The serum GP73 concentration of influenza patients with fever was 137.7 (100.6, 179.4) ng/ml, which was significantly higher than that of control group [32.9 (23.0, 52.25) ng/ml], with significant difference ($F = 12.30, P < 0.001$). The IL-6 concentration of patients with influenza when admitted to hospital with fever was [12.98 (11.28, 19.80)] ng/ml, significantly higher than that of control group [1.52 (1.31, 1.72) ng/ml], with significant difference ($F = 15.61, P < 0.001$), and the level of serum PCT was 0.032 (0.022, 0.082) ng/ml, slightly higher than that of control group [0.025 ng/ml (0.019, 0.035) ng/ml], but with no significant difference ($F = 1.52, P = 0.253$). The serum G73 content of patients with influenza was significantly decreased, and the content of serum G73 was 80.13 (60.20, 96.54) ng/ml and 46.65 (40.47, 55.59) ng/ml after fever and follow-up for 1 month; and compared with the concentration of serum G73 [137.7 (100.6, 179.4) ng/ml] of the patients with fever when admitted to hospital, both with significant differences (after fever vs. at fever: $Z = -9.46, P < 0.001$; follow-up for 1 month vs. at fever: $Z = -15.23, P < 0.001$). **Conclusions** The concentration of serum GP73 of influenza patients with fever increased significantly and decreased rapidly after fever. Serum GP73 may be involved in the process of inflammatory injury and repairment of patients with influenza, which could be taken as a rapid reaction protein for injury or repairment of acute inflammation.

【Key words】 Influenza virus; Golgi protein 73 (GP73); Clinical characteristics; Prognosis

流行性感 冒 (流感) 是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病, 具有潜伏期短、传染性强、传播速度快、抗原易发生变异以及发病率高等特点。流感病毒感染虽然大多为自限性疾病, 但部分病例可进展为重症流感, 并发严重肺炎、急性呼吸衰竭、休克、急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能衰竭而死亡, 对人类生命健康造成严重威胁和经济负担^[1-2]。

高尔基体蛋白73 (Golgi protein 73, GP73) 是一种 II 型高尔基体跨膜糖蛋白或高尔基体膜蛋白, 近年研究发现, GP73 蛋白在各种急慢性肝脏疾病中过度表达^[3], 血清 GP73 浓度与慢性肝病病情进展相关^[4], 血清 GP73 水平与慢性乙型肝炎患者肝脏病理分级分期密切相关^[5-6]。最近研究发现, 血清 GP73 水平与慢性 HBV 感染者肝脏炎症损伤密切相关^[7], 肝脏炎症损伤可能是促发 GP73 升高的主导因素, GP73 对显著肝坏死性炎症具有预测价值^[8]。但有关血清 GP73 在肝外炎症损伤性疾病中的研究较少。本研究通过对流感患者血清 GP73 浓度的检测, 旨在探讨流感患者血清 GP73 含量的变化, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

2017年7月至2018年10月在中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院住院的泉州地区某部队流感患者83例, 均为男性患者, 年龄18~31岁, 平均

年龄为 (21.5 ± 3.63) 岁。入组病例均符合《流行性感 冒 诊疗方案 (2018年版)》^[9]。

排除标准: ①合并巨细胞病毒、EB病毒、细菌等感染; ②合并类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、风湿性肌痛等非感染性炎症性疾病; ③合并血液系统、消化系统、中枢神经系统等肿瘤性疾病; ④合并糖尿病、脂肪性肝病、高血压病、甲状腺疾病及心脏、肺脏、肾脏等基础性疾病; ⑤合并药物、酒精、肝炎病毒或其他原因引起的急性慢性肝脏疾病。

选择同期男性健康体检者50例为对照组, 年龄17~30岁, 平均年龄 (21.3 ± 3.52) 岁。治疗组和对照组研究对象年龄 $[(21.5 \pm 3.63) \text{ 岁 vs. } (21.3 \pm 3.52) \text{ 岁}]$ 差异无统计学意义 ($t = 0.526, P = 0.121$)。

二、实验室指标检查

所有患者入院后常规行血常规、生化、血培养、痰培养及药敏试验、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、血清 GP73 浓度、肺炎支原体抗体及咽拭子或鼻拭子流感病毒核酸检测, 常规给予肺部CT、肝胆脾胰彩色多普勒超声检查。研究对象均在入院发热时、退热后和随访1个月同步检测其血清 GP73、IL-6 和 PCT 水平。

1. 血清 GP73 含量检测: 血清 GP73 含量采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒进行检测。血清 GP73 检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供, 伯乐

680酶标仪购自美国BIO-RAD公司。严格按照说明书进行操作,由本院肝病中心实验室专业技师完成。

2. 流感病毒核酸分型检测:采用一步法反转录-荧光定量PCR技术进行流感病毒核酸分型检测。*Taq* DNA聚合酶、三磷酸碱基脱氧核苷酸、PCR缓冲液、一步法稳定剂及增强剂、标准品、阴性及阳性对照物等购自北京天根生化科技有限公司。引物及探针序列由上海生工生物工程股份有限公司合成,引物及探针序列见表1。Cobas Z-480实时荧光定量基因扩增仪为瑞士Roche集团生产,配备分析软件,自行处理相关数据。样本处理、核酸纯化、核酸扩增、结果分析等步骤按照说明书进行操作,由本院检验科PCR实验室专业技师完成。

3. 血清IL-6含量检测:采用电化学发光法检测血清IL-6含量。血清IL-6检测试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司, Cobas 601电化学发光法免疫分析仪由瑞士Roche集团生产。按照制造商提供的说明书进行操作,由本院肝病中心实验室专业技师完成。

4. 血清PCT含量检测:采用电化学发光法检测血清PCT的含量。血清PCT检测试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司, Cobas 601电化学发光法免疫分析仪由瑞士Roche集团生产。按照制造商提供的说明书进行操作,由本院肝病中心实验室专业技师完成。

三、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。GP73、PCT及IL-6连续变量采用中位数(四分位数)[M

(P25, P75)]表示,采用方差分析法组间差异;治疗前后各指标变化采用Wilcoxon检验。变量间相关性分析采用线性回归和Spearman秩相关系数(*r*)进行非参数相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、83例流感患者的临床特点和相关检查

83例流感患者入院时均有不同程度的发热,体温为38.1~39.6℃,平均体温(38.77 ± 0.55)℃,大部分患者伴有咳嗽、头痛、乏力等症状,部分患者伴有关节肌肉疼痛、胸痛、咯痰、咽喉疼痛以及腹泻等症状,流感患者临床特点详见表2。

1. 血常规:83例流感患者中,72例(86.7%)血常规白细胞(white blood cell, WBC)计数、淋巴细胞(lymphocyte, Lym)计数在正常范围内,部分患者WBC计数轻度升高(6例、7.2%)或降低(6.0%)、Lym轻度下降(11例、13.3%),83例患者血红蛋白含量、红细胞及血小板计数均在正常范围内,见表2。

2. 生化指标:83例流感患者中,8例(9.6%)患者ALT轻度升高(<3倍正常值,正常值:9~50 IU/L),6例(7.2%)患者AST轻度升高(<3倍正常值,正常值:15~40 IU/L),3例(3.6%)患者心肌酶谱肌酸激酶(正常值:50~300 IU/L)、乳酸脱氢酶轻度升高(<3倍正常值,正常值:120~250 IU/L),见表2。入组患者生化学异常指标ALT、AST、肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平等均在

表1 流感病毒核酸分型引物和探针序列

| 流感病毒 | 引物名称 | 序列(5'→3') |
|--------|------|--|
| A型 | 上游引物 | GAC CRA TCC TGT CAC CTC TGA C |
| | 下游引物 | GGG CAT TYT GGA CAA AKC GTC TAC G |
| | 探针 | FAM- TGC AGT CCT CGC TCA CTG GGC ACG-BHQ1 |
| B型 | 上游引物 | TCC TCA ACT CAC TCT TCG AGC G |
| | 下游引物 | CGG TGC TCT TGA CCA AAT TGG |
| | 探针 | FAM-CCA ATT CGA GCA GCT GAA ACT GCG GTG-BHQ1 |
| A型H1亚型 | 上游引物 | AAC ATG TTA CCC AGG GCA TTT CGC |
| | 下游引物 | GTG GTT GGG CCA TGA GCT TTC TTT |
| | 探针 | FAM-GAG GAA CTG AGG GAG CAA TTG AGT TCA G-BHQ1 |
| A型H3亚型 | 上游引物 | ACC CTC AGT GTG ATG GCT TCC AAA |
| | 下游引物 | TAA GGG AGG CAT AAT CCG GCA CAT |
| | 探针 | FAM-ACG CAG CAA AGC CTA CAG CAA CTG T-BHQ1 |

治疗约1周后恢复正常。

3. 肺部CT: 大部分患者肺部CT均正常, 部分患者肺部呈斑点、斑片状浸润性阴影、胸膜增厚等改变, 肺部CT结果见表2。患者CT肺部影像学改变在治疗1周后恢复正常。流感并发肺炎患者治疗前后肺部CT变化见图1。

表2 83例流感患者的临床特征和相关指标

| 临床特征和指标 | 例 (%) |
|--|------------|
| 症状 | |
| 发热 | 83 (100.0) |
| 咳嗽 | 71 (86.5) |
| 咯痰 | 17 (20.5) |
| 乏力 | 63 (75.9) |
| 头痛 | 52 (62.7) |
| 关节肌肉疼痛 | 24 (28.9) |
| 胸痛 | 18 (21.7) |
| 咽喉疼痛 | 12 (14.5) |
| 腹泻 | 6 (7.2) |
| 血常规指标 | |
| 白细胞计数 | |
| 升高 ($> 9.5 \times 10^9/L$) | 6 (7.2) |
| 正常 ($3.5 \times 10^9/L \sim 9.5 \times 10^9/L$) | 72 (86.7) |
| 降低 ($< 3.5 \times 10^9/L$) | 5 (6.0) |
| 淋巴细胞计数 | |
| 正常 ($1.1 \times 10^9/L \sim 3.2 \times 10^9/L$) | 72 (86.7) |
| 降低 ($< 1.1 \times 10^9/L$) | 11 (13.3) |
| 血红蛋白含量 (正常值: $130 g/L \sim 175 g/L$) | 83 (100.0) |
| 红细胞计数 (正常值: $4.3 \times 10^{12}/L \sim 5.8 \times 10^{12}/L$) | 83 (100.0) |
| 血小板计数 (正常值: $125 \times 10^9/L \sim 350 \times 10^9/L$) | 83 (100.0) |
| 生物化学指标 | |
| ALT轻度升高 | 8 (9.6) |
| AST轻度升高 | 6 (7.2) |
| CK轻度升高 | 3 (3.6) |
| LDH轻度升高 | 3 (3.6) |
| 肺部CT改变 | |
| 肺部斑片状浸润性阴影 | 25 (30.1) |
| 胸膜增厚 | 21 (25.3) |

注: WBC: 白细胞; Lym: 淋巴细胞; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; 轻度升高: < 3 倍正常值

二、流感病毒核酸分型

83例流感患者检出A型流感病毒72例 (86.75%), B型流感病毒11例 (13.25%)。72例A型流感病毒检出H3亚型65例 (90.28%), H1亚型7例 (9.72%), 未检出H5、H7、H9等其他亚型流感病毒。

三、流感患者血清GP73、IL-6和PCT含量变化

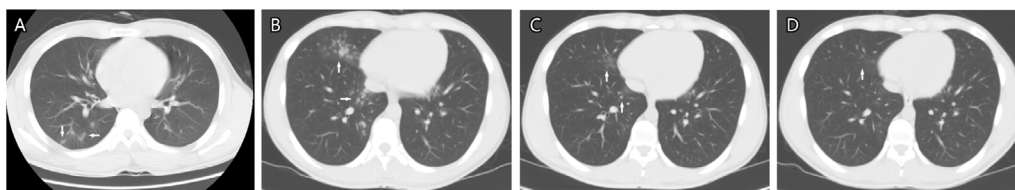
83例流感患者发热时血清GP73浓度、IL-6显著高于对照组, 差异具有显著性 ($F = 12.30$ 、 15.61 , P 均 < 0.001), 见表3。A型、B型流感患者血清GP73浓度分别为138.15 (99.61, 182.3) ng/ml和136.87 (101.5, 178.1) ng/ml, 差异无统计学意义 ($F = 1.23$, $P = 0.261$)。流感患者血清PCT含量与对照组差异无统计学意义 ($F = 1.52$ 、 $P = 0.253$), 见表3。Spearman相关性分析显示, 血清GP73与IL-6呈正相关 ($r = 0.275$, $P = 0.021$), 与血清PCT无显著相关 ($r = 0.018$, $P = 2.652$)。

五、血清GP73水平对流感患者预后转归的影响

流感患者住院治疗1~3 d后体温恢复正常, 咳嗽、头痛、乏力等症状逐渐缓解, 血清GP73含量快速下降, 退热后及随访1个月血清GP73浓度分别为80.13 (60.20, 96.54) ng/ml、46.65 (40.47, 55.59) ng/ml, 较流感患者发热时血清GP73浓度 [137.7 (100.6, 179.4) ng/ml] 差异均具有统计学意义 ($Z_{\text{退热后 vs. 发热时}} = -9.46$ 、 $P < 0.001$, $Z_{\text{随访1个月 vs. 发热时}} = -15.23$ 、 $P < 0.001$)。血清GP73浓度快速下降与病情缓解相符合。流感患者发热前后血清GP73含量变化见图2。

六、预后转归

83例流感患者入院后均给予奥司他韦胶囊、力克舒胶囊、维生素C等抗病毒、解热镇痛及对症支持治疗后1~3 d体温恢复正常, 治疗约1周后咳嗽、头痛、乏力、咽喉痛以及肌酸酸痛等症状缓解, 均治愈出院。



注: A: 发热时右下肺斑片状、小结节状密度增高影; B: 发热时右中下肺多发斑点及斑片状浸润性阴影; C: 治疗4 d后右中下肺浸润性病灶明显吸收; D: 治疗1周后右中下肺浸润性病灶基本吸收

图1 流感并发肺炎患者治疗前后肺部CT变化

表3 流感患者和对照组血清 GP73、IL-6 和 PCT 水平 [M (P25, P75), ng/ml]

| 组别 | GP73 | IL-6 | PCT |
|------|------------------------|----------------------|----------------------|
| 流感患者 | 137.7 (100.60, 179.40) | 12.98 (11.28, 19.80) | 0.032 (0.022, 0.082) |
| 对照组 | 32.9 (23.00, 52.25) | 1.52 (1.31, 1.72) | 0.025 (0.019, 0.035) |
| F值 | 12.30 | 15.61 | 1.52 |
| P值 | < 0.001 | < 0.001 | 0.253 |

注: GP73: 血清高尔基体蛋白 73; IL-6: 白细胞介素 -6; PCT: 降钙素原

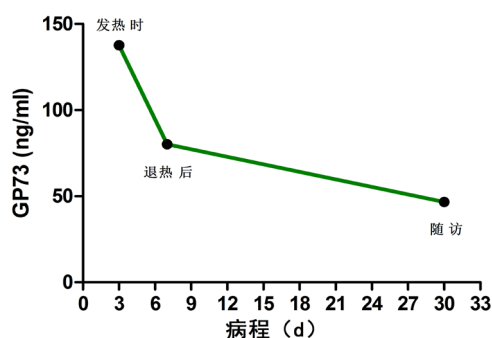


图2 83例流感患者发热前后血清GP73含量

讨 论

流感病毒是呼吸道感染的常见病原体之一, 流感病毒感染可引起季节性流感或流感大流行。因流感病毒RNA在复制过程中反转录酶缺乏校正功能, 以及流感病毒基因组易发生同型不同株间基因重配, 流感病毒易发生基因突变或基因重配。一旦产生新型的变异病毒突破人群的免疫力, 即成为优势株而迅速传播, 可在世界范围内引起暴发和流行。流感病毒分为A型、B型和C型^[10], 1977年以来全球性流行的主要为流感病毒A型和B型。本研究显示, 2017年至2018年泉州地区流行的流感病毒主要亚型为A型的H3亚型, 部分为B型, 与近年来我国北京、上海、广东和河北等地区主导流行的A型H3亚型流感病毒一致^[11-14]。本研究流感患者病情相对较轻, 并发症少, 病情恢复快, 经过治疗1周后全部治愈出院, 分析原因为发病人群均为青年人, 与发病早期及时给予奥司他韦胶囊抗病毒治疗, 以及该流感病毒H3亚型致病性弱。

流感病毒感染后可出现严重的呼吸道感染症状, 部分可进展为肺炎, 甚至急性呼吸衰竭, 与流感病毒感染呼吸道上皮细胞后导致免疫病理损伤有关^[15-16]。流感病毒感染后促发机体产生炎症性细胞因子参与免疫应答, 引起呼吸道上皮细胞充血、水肿、单核细胞浸润等急性炎症反应。过度免疫应答

导致免疫病理损伤, 可能与重症流感有关^[17]。近年研究发现, 流感病毒感染后产生IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 等大量炎症性细胞因子及趋化因子, 可诱发细胞因子风暴^[18-20], 导致患者全身炎症反应, 出现发热、关节肌肉疼痛、血管通透性增加及血液动力学改变。大量炎症性细胞因子及趋化因子的产生可加重病情, 引发严重的呼吸功能障碍, 出现急性呼吸窘迫综合征、休克、多脏器损伤甚至多脏器功能衰竭等严重并发症。IL-6由活化的T细胞、B细胞等多种细胞产生, 一方面通过诱导B细胞增殖、分化和抗体产生, 另一方面IL-6作为促炎症性细胞因子, 在急性炎症反应中处于中心地位。IL-6介导组织炎症反应, 调节机体免疫应答。健康人体内IL-6含量很少, 但在急性炎症反应中快速产生, 当炎症和感染减轻后则迅速下降。故IL-6是炎症损伤和感染早期所表达的重要细胞因子, 在炎症诊断中IL-6可用于辅助急性感染的早期诊断、评价感染严重程度和判断预后^[21]。本研究观察流感患者血清IL-6含量的变化, 结果发现流感患者血清IL-6水平显著升高。研究结果与文献报道流感患者血清IL-6显著升高一致^[22], IL-6可能参与流感患者炎症损伤的过程。

GP73是Kladney等于2000年研究成人巨细胞性肝炎时首次发现了定位在高尔基体上的跨膜蛋白。GP73为含402个氨基酸残基、相对分子量为73 kDa的跨膜糖蛋白, 通常位于反式高尔基复合体中, 又被称为II型高尔基体跨膜蛋白或高尔基体膜蛋白。GP73在人体许多组织上皮细胞都有表达, 在小肠、结肠、胃等上皮细胞系中呈高表达^[23], 通过细胞膜释放到循环系统。近年研究发现, 肝脏炎症损伤可能是促发GP73升高的主导因素, GP73对显著肝坏死性炎症具有预测价值^[8]。本研究观察流感患者血清GP73浓度的变化, 流感患者发热期血清GP73水平显著升高可能与呼吸道上皮细胞炎症损伤后促发呼吸道黏膜上皮细胞上调GP73表达有

关。血清GP73与IL-6相关性分析发现,血清GP73与IL-6呈正相关,与前期研究结果一致^[24]。本研究进一步动态观察了血清GP73变化对患者预后转归的影响,发现随着病情快速缓解,流感患者体温恢复正常,血清GP73水平亦显著下降,随访观察1个月,患者血清GP73基本维持在正常水平。血清GP73浓度快速下降与病情缓解相符合。动态观察血清GP73变化对评估流感患者预后转归具有重要指导意义。

综上,血清GP73可能作为急性期炎症损伤或修复的快速反应蛋白,参与流感患者炎症损伤和修复过程。但本研究样本量少,流感患者血清GP73水平变化及调控机制有待于深入研究。

参 考 文 献

- [1] Dong W, Chen Q, Hu Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viral infections in children in Shanghai, China[J]. Arch Virol, 2016, 161(7):1907-1913.
- [2] Rakotoarisoa A, Randrianasolo L, Tempia S, et al. Evaluation of the influenza sentinel surveillance system in Madagascar, 2009-2014[J]. Bull World Health Organ, 2017, 95(5):375-381.
- [3] Liu X, Wan X, Li Z, et al. Golgi protein 73 (GP73), a useful serum marker in liver diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8):1311-1316.
- [4] Sun Y, Yang H, Mao Y, et al. Increased Golgi protein 73 expression in hepatocellular carcinoma tissue correlates with tumor aggression but not survival[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(7):1207-1212.
- [5] Xu Z, Pan X, Wei K, et al. Serum Golgi protein 73 levels and liver pathological grading in cases of chronic hepatitis B[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4):2644-2652.
- [6] 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 等. 血清高尔基体蛋白73与慢性乙型肝炎患者病情严重程度及肝脏病理相关性研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(4):333-338.
- [7] 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.
- [8] Xu Z, Shen J, Pan X, et al. Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection[J]. J Med Virol, 2018, 90(6):1053-1062.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感冒诊疗方案(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(1):1-5.
- [10] Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. Human influenza virus infections[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4):487-500.
- [11] 余靓, 张欣, 黄平, 等. 广东地区甲型H3N2流行性感冒病毒毒株血凝素基因变异与进化对抗原表位的影响[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(7):404-409.
- [12] 董江华, 孙伟明, 闫英民, 等. 2009-2014年河北邢台市A型H3N2流感病原学监测分析[J]. 热带病与寄生虫学, 2015, 13(3):150-152.
- [13] 张磊, 吕小琴, 卢幼然, 等. 甲型H3N2亚型流感的中医传变规律及病名探析——基于北京地区934例甲型H3N2亚型流感临床资料[J]. 世界中医药, 2018, 13(2):290-294.
- [14] 李翠珍, 骆玲飞, 闫红静, 等. 2013-2016年上海市闵行区流感监测结果分析[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(5):685-689, 692.
- [15] Fujimoto C, Takeda N, Matsunaga A, et al. Induction and maintenance of anti-influenza antigen-specific nasal secretory IgA levels and serum IgG levels after influenza infection in adults[J]. Influenza Other Resp, 2012, 6(6):396-403.
- [16] To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(6):850-859.
- [17] Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza[J]. Crit Care Med, 2010, 38(4 Suppl):e91-e97.
- [18] Oxford JS, Gill D. Unanswered questions about the 1918 influenza pandemic: origin, pathology, and the virus itself[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(11):e348-e354.
- [19] Chen Y, Liang W, Yang S, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome[J]. Lancet, 2013, 381(9881):1916-1925.
- [20] Zhou J, Wang D, Gao R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus[J]. Nature, 2013, 499(7459):500-503.
- [21] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4):243-257.
- [22] Lee N, Chan PK, Wong CK, et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus pneumonia[J]. Antivir Ther, 2011, 16(2):237-247.
- [23] 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.
- [24] 许正锯, 潘兴南, 魏梅娟, 等. 慢性HBV感染者血清GP73水平与白细胞介素6含量的相关性[J]. 肝脏, 2017, 22(2):136-139.

(收稿日期: 2018-11-12)

(本文编辑: 孙荣华)

许正锯, 胡厚泉, 谢丹丹, 等. 流行性感冒患者血清高尔基体蛋白73水平变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(3):190-195.