

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.039

慢性乙型肝炎患者血清 IL-17A、GP73 水平与肝功能指标 及病情严重程度的关系分析 *

党英男¹ 贾舒婷² 赵伟³ 索晓东¹ 鄂维建⁴

(1 青海省血液中心检验科 青海 西宁 810300; 2 昆明理工大学医学院衰老与肿瘤分子遗传学实验室 云南 昆明 650500;

3 青海省血液中心质控科 青海 西宁 810300; 4 青海大学附属医院检验科 青海 西宁 810300)

摘要 目的:探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者血清白细胞介素-17A(IL-17A)、高尔基体蛋白 73(GP73)水平与肝功能指标及病情严重程度的关系。**方法:**选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月于青海大学附属医院就诊的 CHB 患者 93 例作为研究对象(CHB 组),另选取同时期于我院体检的健康志愿者 33 例作为对照组。比较不同病情严重程度、不同乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)表达的 CHB 患者 IL-17A、GP73 水平及肝功能相关指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白、总胆红素(TBil)]的差异,并分析 IL-17A、GP73 水平与患者病情严重程度及肝功能相关指标的相关性。**结果:**CHB 组中轻度、中度、重度患者血清 IL-17A、GP73、ALT、AST 及 TBil 水平均高于对照组,白蛋白水平低于对照组($P<0.05$),并且随着 CHB 患者病情严重程度的加重其血清中 IL-17A、GP73、ALT、AST 及 TBil 水平逐渐升高,白蛋白水平逐渐降低($P<0.05$)。CHB 组 HBeAg 阴性患者血清中的 IL-17A、GP73、ALT 及 AST 水平均明显高于 HBeAg 阳性患者($P<0.05$),而白蛋白和 TBil 水平无明显差异($P>0.05$)。CHB 患者血清 IL-17A、GP73 均与 ALT、AST 及 TBil 呈正相关,与白蛋白呈负相关,与患者病情严重程度呈正相关($P<0.05$)。**结论:**CHB 患者血清中 IL-17A、GP73 水平明显升高,且与患者病情严重程度及肝功能相关指标呈明显相关性,临床中可联合检测用于患者病情评估及预后监测。

关键词:慢性乙型肝炎;白细胞介素-17A;高尔基体蛋白 73;肝功能;病情严重程度;相关性

中图分类号:R512.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)23-4580-05

Correlation Analysis of Serum IL-17A and GP73 Levels with Liver Function Indexes and Disease Severity in Patients with Chronic Hepatitis B*

DANG Ying-nan¹, JIA Shu-ting², ZHAO Wei³, SUO Xiao-dong¹, E Wei-jian⁴

(1 Department of Clinical Laboratory, Qinghai Blood Center, Xining, Qinghai, 810300, China; 2 Aging and Tumor Molecular Genetics Laboratory, Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan, 650500, China;

3 Department of Quality Control, Qinghai Blood Center, Xining, Qinghai, 810300, China;

4 Department of Clinical Laboratory, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai, 810300, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the serum interleukin-17a (IL-17A) and golgi protein 73 (GP73) levels with liver function indexes and disease severity in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** A total of 93 patients with CHB who were treated in Qinghai University Affiliated Hospital from October 2018 to October 2019 were selected as the study objects (CHB group), and 33 healthy people who were examined in the same period in Qinghai University Affiliated Hospital were selected as the control group. The IL-17A, GP73 levels and the related indexes of liver function (aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin, total bilirubin (TBil)) were compared in patients with different degree of disease and different indexes expression of hepatitis be antigen (HBeAg). The correlation between the IL-17A and GP73 levels and the disease severity and the related indexes of liver function were analyzed. **Results:** The serum IL-17A, GP73, ALT, AST and TBil levels in patients with mild, moderate and severe CHB were higher than those in the control group, the albumin level was lower than the control group ($P<0.05$). With the aggravation of CHB, the serum IL-17A, GP73, ALT, AST and TBil levels gradually increased and the albumin level gradually decreased ($P<0.05$). The serum IL-17A, GP73, ALT and AST levels in HBeAg negative patients were significantly higher than those in HBeAg positive patients in CHB group ($P<0.05$) and there was no significant difference in albumin and TBil levels ($P<0.05$). The serum IL-17A and GP73 levels were positively correlated with ALT, AST and TBil, negatively correlated with albumin and positively correlated with the disease severity of patients with CHB ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum IL-17A and GP73 levels in patients with CHB are significantly increased and they are significantly correlated with the degree of disease and related liver function index. In clinical, which combined detection can be used for patients' condition evaluation and prognosis monitoring.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760262)

作者简介:党英男(1983-),女,硕士,主管技师,研究方向:输血医学、免疫血液学及病毒检验,E-mail:dangyingnan1983@163.com

(收稿日期:2020-02-27 接受日期:2020-03-23)

Key words: Chronic hepatitis B; Interleukin 17A; Golgi protein 73; Liver function; Disease severity; Correlation**Chinese Library Classification(CLC):** R512.62 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2020)23-4580-05

前言

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是全球性健康问题,据 WHO 报道全球 20 亿 HBV 感染者中约 12%的人群会进展为慢性病毒感染,每年有超过 65 万人因 CHB 进展为爆发性肝炎、肝硬化及肝癌而死亡^[1]。目前,临床中治疗 CHB 的主要手段是根据患者病情进行抗病毒和保肝治疗,但无法彻底清除患者体内病毒。现阶段评估 CHB 患者病情及指导临床用药的主要手段是检测患者血清学指标,如丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白及胆红素等,还可以进行超声引导下肝细胞穿刺^[2],但是这些血清学指标价值有限,无法准确评估患者病情,肝组织穿刺活检是一种高风险的有创操作,在临床中不便广泛应用,故探索简便经济的 CHB 病情评估指标至关重要。近年来,很多研究发现 CHB 病情进展与许多炎症因子有关,其中白细胞介素-17A(Interleukin 17A, IL-17A)和高尔基体蛋白 73(Golgi protein 73, GP73)备受研究者关注。IL-17A 受体在肝脏细胞表面分布广泛,其与 IL-17A 结合后可趋化中性粒细胞移动至炎症部位,介导多种炎症反应,CHB 的病情发展可能与之相关^[3];GP73 是新世纪初发现的一种炎症因子,最初大多数研究者发现其与肝癌的发生密切相关,现今大多数主流学者认为其与慢性肝炎的病情进展密切相关,对于进展期的 CHB 有一定的预测价值^[4]。因此,本研究分析 CHB 患者 IL-17A、GP73 水平与肝功能指标及病情严重程度的关系,旨在为 CHB 病情及预后评估提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究资料

选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月于青海大学附属医院就诊的 CHB 患者 93 例作为研究对象(CHB 组),入组标准:(1)CHB 的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》相关标准^[5],病情严重程度分级基于《病毒性肝炎防治方案》标准^[6];(2)未行抗病毒或免疫调节治疗;(3)同意进入本研究。排除标准:其他病毒类型的肝炎(甲、丙、丁、戊);酒精肝、药物肝、自免肝等;严重

的心肺肾等重要器官功能障碍。CHB 组中男性 53 例,女性 40 例,平均年龄(47.27 ± 5.35)岁,其中轻度 CHB 35 例,中度 30 例,重度 28 例,乙型肝炎 e 抗原(Hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性 51 例, HBeAg 阴性 42 例。另选取同时期于我院体检的健康志愿者 33 例作为对照组,对照组男性 18 例,女性 15 例,平均年龄(46.19 ± 4.28)岁,无肝炎及肝功能损伤。比较两组性别比例、平均年龄无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

采集入组对象清晨空腹静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心 10 min, 取上清液置于 -80°C 冷藏器中备用。使用夹心酶联免疫吸附法测定患者血清中 IL-17A 和 GP73 水平, IL-17A 检测试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技公司, GP73 检测试剂盒由北京热景生物技术公司提供,具体操作由本院检验科医师严格按照试剂盒说明进行。患者血清中 ALT、AST、总胆红素(Total bilirubin, TBiL)、白蛋白水平及 HBeAg 的表达由本院高年资检验科医师在本院测定。

1.3 统计学方法

本研究数据分析使用 SPSS 23.0 进行。计量资料符合正态分布使用均数 标准差表示, 多组均值的比较使用单因素方差分析比较总体差异(组间差异使用 LSD-t 进行), 两组均值的比较采用独立样本 t 检验; 使用 Pearson/Spearman 相关分析 IL-17A、GP73 与肝功能指标及病情严重程度的关系。所有 P 值均为双侧检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象血清中 IL-17A、GP73 及肝功能指标的水平比较

CHB 组中轻度、中度、重度患者血清中 IL-17A、GP73、ALT、AST 及 TBiL 水平均高于对照组, 白蛋白水平低于对照组($P < 0.05$), 并且随着 CHB 患者病情严重程度的加重其血清中 IL-17A、GP73、ALT、AST 及 TBiL 水平逐渐升高, 白蛋白水平逐渐降低($P < 0.05$), 详见表 1。

2.2 HBeAg 阳性和阴性患者血清中 IL-17A、GP73 及肝功能指标的比较

HBeAg 阴性患者血清中的 IL-17A、GP73、ALT 及 AST 水

表 1 两组对象血清中 IL-17A、GP73 及肝功能指标的水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-17A, GP73 levels and liver function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	Albumin(g/L)	TBiL($\mu\text{mol/L}$)	IL-17A(ng/L)	GP73(mg/L)
Control group	33	18.21 ± 4.37	19.36 ± 6.27	44.23 ± 3.26	10.59 ± 2.17	229.43 ± 51.32	24.57 ± 4.45
Mild	35	93.54 ± 25.49^a	73.54 ± 21.59^a	39.54 ± 5.27^a	18.73 ± 3.25^a	373.25 ± 49.43^a	91.25 ± 13.26^a
CHB group							
Moderate	30	215.17 ± 50.65^{ab}	187.38 ± 43.25^{ab}	35.65 ± 4.28^{ab}	29.57 ± 8.51^{ab}	483.27 ± 74.39^{ab}	148.57 ± 23.8^{ab}
Severe	28	415.36 ± 108.29^{abc}	386.45 ± 65.27^{abc}	29.46 ± 3.27^{abc}	47.57 ± 12.49^{abc}	873.25 ± 106.78^{abc}	188.67 ± 33.36^{abc}
F		120.109	618.145	61.192	134.866	361.772	369.144
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, ^a $P < 0.05$; compared with the mild group, ^b $P < 0.05$; compared with the moderate group, ^c $P < 0.05$.

平均明显高于 HBeAg 阳性患者($P<0.05$),而白蛋白和 TBiL 水平无明显差异($P>0.05$),详见表 2。

表 2 HBeAg 阳性和阴性患者血清中 IL-17A、GP73 及肝功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum IL-17A, GP73 and liver function indexes between HBeAg positive and HBeAg negative patients($\bar{x}\pm s$)

CHB group	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	Albumin(g/L)	TBiL(μ mol/L)	IL-17A(ng/L)	GP73(mg/L)
HbeAg positive	51	187.25 $\pm$ 52.45	149.69 $\pm$ 33.73	34.73 $\pm$ 7.59	30.21 $\pm$ 5.49	479.57 $\pm$ 151.27	127.59 $\pm$ 31.27
HbeAg negative	42	281.17 $\pm$ 77.24	270.99 $\pm$ 21.59	35.88 $\pm$ 6.53	31.76 $\pm$ 7.23	656.07 $\pm$ 123.56	153.01 $\pm$ 40.91
t		-6.169	-13.088	-0.774	-1.175	-4.574	-2.497
P		0.000	0.000	0.441	0.243	0.000	0.014

2.3 IL-17A、GP73 与肝功能指标的相关性 与白蛋白呈负相关($P<0.05$),详见表 3 及图 1、2。
血清中 IL-17A、GP73 均与 ALT、AST 及 TBiL 呈正相关,

表 3 IL-17A、GP73 与肝功能指标的相关性

Table 3 Correlation between IL-17A, GP73 and liver function indexes

Indexes	IL-17A		GP73	
	r	P	r	P
ALT	0.420	0.000	0.491	0.000
AST	0.817	0.000	0.332	0.000
Albumin	-0.378	0.000	-0.451	0.000
TBiL	0.399	0.000	0.314	0.000

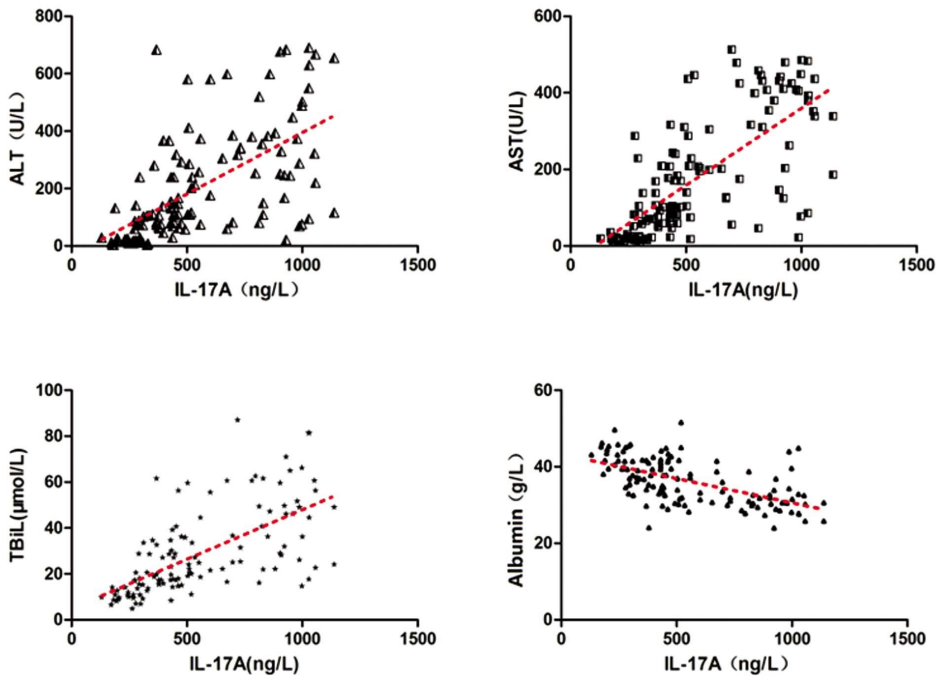


图 1 IL-17A 与肝功能指标的相关性

Fig.1 Correlation between IL-17A and liver function indexes

2.4 IL-17A、GP73 与 CHB 患者病情严重程度的相关性

血清中 IL-17A、GP73 均与患者病情严重程度呈正相关($r=0.314, 0.481, P=0.000, 0.000$),详见图 3。

3 讨论

CHB 的发生发展有多种因素参与,包括细胞凋亡基因、自身免疫应答、病毒性细胞损伤因子及体内各种细胞因子等^[7],其

中机体的自身免疫应答起着至关重要的作用,乙型肝炎病毒感染机体后可通过各种细胞因子激活机体免疫系统,进而引起肝损害。本研究发现 CHB 患者血清中 IL-17A、GP73、ALT、AST 及 TBiL 水平均高于对照组,白蛋白水平低于对照组,并且随着 CHB 患者病情加重其血清中 IL-17A、GP73、ALT、AST 及 TBiL 水平逐渐升高,白蛋白水平逐渐降低,这说明 IL-17A 和 GP73 在患者血清水平的变化在一定程度上反应了 CHB 患者的病

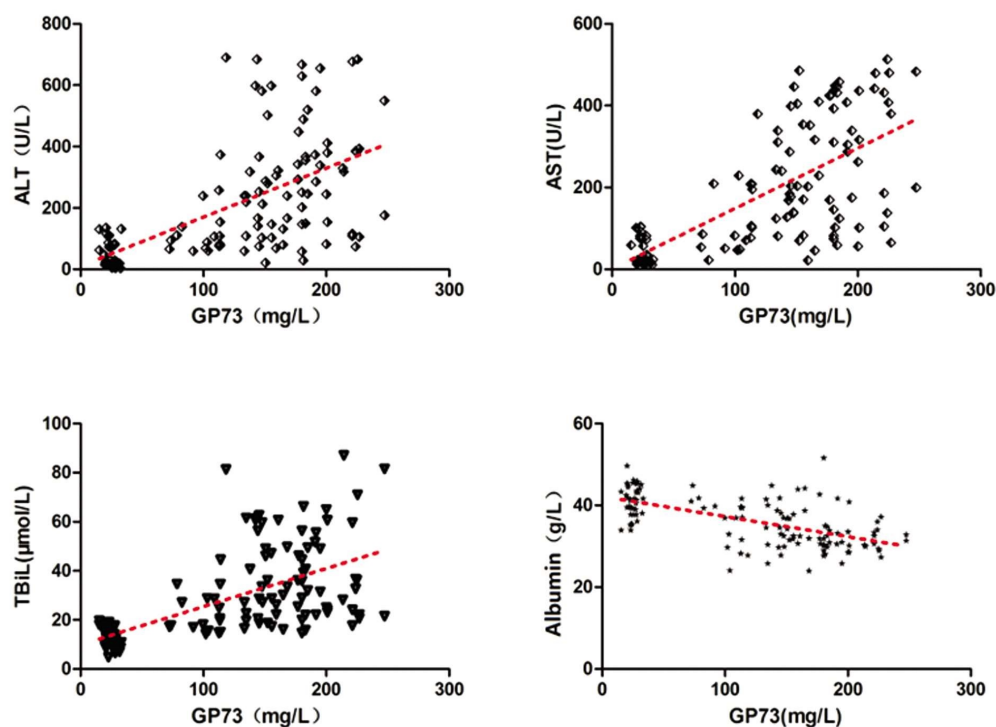


图2 GP73 与肝功能指标的相关性

Fig. 2 Correlation between GP73 and liver function indexes

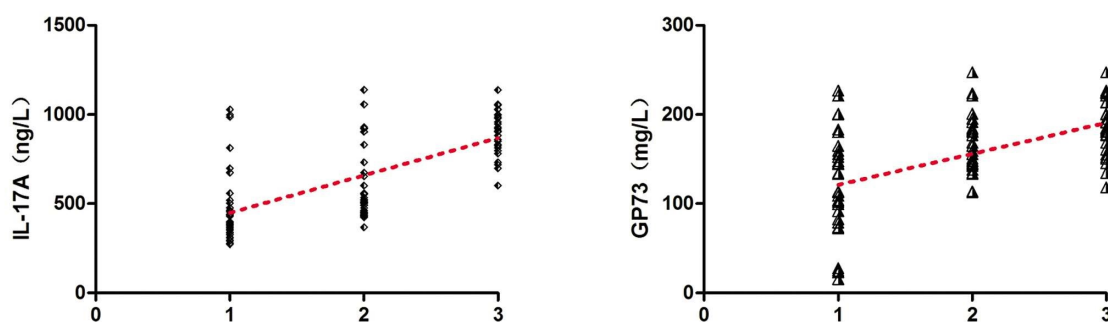


图3 IL-17A、GP73 与 CHB 患者病情严重程度的相关性

Fig. 3 Correlation between IL-17A, GP73 and disease severity of CHB

Note: 1: mild; 2: moderate; 3: severe

情变化,并且与肝功能相关指标的变化有一致性趋势,这可能为 CHB 患者的病情评估提供新的思路。目前也有很多文献报道了 IL-17A 和 GP73 与 CHB 患者的病情关系,例如丁庆莉^[8]的研究指出 IL-17A 可能参与了 CHB 患者肝脏损伤和疾病进展过程,吴云^[9]的研究显示血清 GP73 水平升高是肝脏炎症发生的独立危险因素,这些研究与我们的结果也是一致的。究其原因,可能是机体感染病毒后产生的 IL-17A 和 GP73 激活机体自身免疫应答,促进肝脏星状细胞的活化,加速机体炎性细胞的活化和浸润,导致肝脏正常的解剖的功能发生异常^[10-12],肝功能严重受损,肝损伤指标上升,而合成蛋白能力下降,极大的损害了机体的生命健康。因此,临床中可积极检测患者血清中 IL-17A 和 GP73 的水平,以快速准确的评估患者病情。

根据既往研究显示,HbeAg 阴性 CHB 患者的病程一般较长,机体内经常有短期的持续性或者长期的间歇性乙肝病毒生长复制,肝组织的炎症坏死程度及肝功能损伤更为严重,并且此类患者肝纤维化、肝硬化及进展为肝癌的风险很高^[13-15]。本研

究得出 HbeAg 阴性患者血清中的 IL-17A、GP73、ALT 及 AST 水平均明显高于 HbeAg 阳性患者,白蛋白和 TBiL 水平无明显差异,此结果说明 HbeAg 阴性 CHB 患者体内炎症因子的水平更高,肝功能受损可能较重,间接的说明了 CHB 患者体内病毒复制情况可能与 IL-17A、GP73 有一定的相关性。但有些研究发现 HbeAg 阳性和阴性 CHB 患者体内的炎症因子并无明显差异,比如操伟庆^[16]的研究显示 HbeAg 阳性和阴性 CHB 患者体内 IL-17A、TGF-1 含量无明显差异,程华的研究^[17]发现 GP73 在 HbeAg 阳性和阴性 CHB 患者体内的表达也是无差异的。这些研究与我们的结果看似不一致,实则并不冲突,本研究结果得出 HbeAg 阴性患者炎症因子较高,但是与 HbeAg 阳患者相比白蛋白和 TBiL 水平无明显,可能的原因是入组的 HbeAg 阴性患者病程并不比 HbeAg 阳患者长,此阶段只进展到肝脏组织的炎症反应,但肝功能并未受到损伤,因此患者的合成蛋白能力及处理胆红素能力差别不大;还有可能是 IL-17A、GP73 对于 CHB 患者病情严重程度及肝功能损害的预

测价值并不全面,不能反应患者体内的病毒复制情况^[18,19]。因此,未来应该设计更多的随机对照试验以验证其临床应用价值。

很多研究显示 IL-17A、GP73 与 CHB 患者病情严重程度及肝功能指标密切相关^[20,21],本研究研究得出患者血清中 IL-17A、GP73 均与 ALT、AST 及 TBiL 呈正相关,与白蛋白呈负相关,与患者病情严重程度呈明显的正相关。IL-17A 由机体免疫调节应答细胞分泌,在病理性免疫损伤的发生发展中起着重要作用^[22-24],其可通过激活肝脏的 Kupffer 细胞促进各种 IL 及 TNF 因子的表达、经 Stat3 信号通路诱导肝脏星状细胞的激活及加速骨桥蛋白的堆积和趋化因子的定向堆积,进而加速 CHB 患者的自身免疫应答及炎症反应,引起肝功能受损^[25-27]; GP73 是一种病毒反应性蛋白,其由高尔基体合成释放,在患者感染病毒后,经过病毒刺激机体内的 GP73 合大幅度增加,其升高表示机体发生病毒感染且与患者的病情严重程度密切相关^[28-30]。因此,CHB 患者血清中的 IL-17A 和 GP73 可以反映患者的肝功能受损情况及病情的严重程度,临床中可以联合对其进行监测以快速准确的评估患者的病情严重程度,还可以用于患者治疗过程中的病情监测,值得推广。

综上所述,CHB 患者血清中 IL-17A、GP73 水平明显升高,且与患者病情严重程度及肝功能相关指标呈明显相关性,临床中可联合检测用于患者病情评估及预后监测。

参考文献(References)

- [1] Kim GA, Shim JJ, Lee JS, et al. Effect of Statin Use on Liver Cancer Mortality Considering Hypercholesterolemia and Obesity in Patients with Non-Cirrhotic Chronic Hepatitis B [J]. Yonsei Med J, 2019, 60 (12): 1203-1208
- [2] Caviglia GP, Smedile A. Hepatitis B core-related antigen: a novel biomarker for chronic hepatitis B treatment[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2017, 63(3): 169-171
- [3] 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
- [4] 包海林, 谢群. HBV DNA、AFP、GP73 在慢性乙型肝炎病情严重程度及肝纤维化诊断中的应用价值研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(9): 700-703
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)[J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2015, 7(3): 1-18
- [6] 中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324
- [7] Sharif A, Abbas Z, Ahmed S, et al. Effect of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on Transaminase Levels and Transient Elastography in Patients with Chronic Hepatitis B[J]. Cureus, 2019, 11(10): e5995
- [8] 丁庆莉, 唐古生, 贺铮雯, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞比例和 IL-17 表达水平的临床意义 [J]. 检验医学, 2014, 29(1): 15-20
- [9] 吴云, 王一鹏, 马杰, 等. 应用液态悬浮芯片技术建立肝癌血清标志物蛋白 GP73 的检测方法[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(5): 351-356
- [10] Cao Z, Li Z, Wang H, et al. Algorithm of Golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection[J]. Liver Int, 2017, 37(11): 1612-1621
- [11] Tian CH, Dai J, Zhang W, et al. Expression of IL-17 and its gene promoter methylation status are associated with the progression of chronic hepatitis B virus infection[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (23): e15924
- [12] Mou H, Yang F, Zhou J, et al. Correlation of liver function with intestinal flora, vitamin deficiency and IL-17A in patients with liver cirrhosis[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 4082-4088
- [13] Chen XP, Long X, Jia WL, et al. Correction to: Viral integration drives multifocal HCC during the occult HBV infection[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 480
- [14] 黄鑫, 林海燕, 高鹏, 等. 恩替卡韦联合异甘草酸镁注射液对慢性乙型肝炎患者血清 IL-2、IL-10、IL-17、MIF 及外周血 T 细胞亚群水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1120-1123, 1059
- [15] Weiskirchen R, Tacke F. Combining GP73 with liver stiffness measurements: A proof-of-concept for non-invasive fibrosis assessment in antiviral-naïve HBV patients [J]. Liver Int, 2017, 37 (11): 1605-1607
- [16] 操伟庆, 季榕. 慢性乙型肝炎患者血清中 IL-17A 和 TGF- β 1 水平的变化及意义[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(12): 1431-1435
- [17] 程华, 鞠辉, 宋德顺, 等. 慢性乙型肝炎患者血清血管生成素样蛋白 2 和高尔基体蛋白 73 水平变化及其诊断显著肝纤维化的效能分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 494-497
- [18] Sai W, Wang L, Zheng W, et al. Abnormal Expression of Golgi Protein 73 in Clinical Values and Their Role in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prognosis [J]. Hepat Mon, 2015, 15(12): e32918
- [19] Zhu Q, Zheng P, Chen X, et al. Andrographolide presents therapeutic effect on ulcerative colitis through the inhibition of IL-23/IL-17 axis [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 465-473
- [20] Tunissiolli NM, Castanhole-Nunes MMU, Biselli-Chicote PM, et al. Hepatocellular Carcinoma: a Comprehensive Review of Biomarkers, Clinical Aspects, and Therapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18 (4): 863-872
- [21] 邵丽春, 邓国伟, 金国贤. 慢性乙型肝炎外周血单个核细胞与血清中 TO 域样受体及 Th1/Th2/Th17 型细胞因子的表达[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(11): 39-42
- [22] Hu Z, Luo D, Wang D, et al. IL-17 Activates the IL-6/STAT3 Signal Pathway in the Proliferation of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43 (6): 2379-2390
- [23] Wang J, Liu Y, Xie L, et al. Association of IL-17A and IL-17F gene polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B virus-related liver cirrhosis in a Chinese population: A case-control study [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(3): 288-296
- [24] Yang L, Jia S, Shao X, et al. Interleukin-35 modulates the balance between viral specific CD₄⁺CD₂₅⁺CD₁₂₇^{dim} regulatory T cells and T helper 17 cells in chronic hepatitis B virus infection[J]. Virol J, 2019, 16(1): 48
- [25] Lopez Robles MD, Pallier A, Huchet V, et al. Cell-surface C-type lectin-like receptor CLEC-1 dampens dendritic cell activation and downstream Th17 responses[J]. Blood Adv, 2017, 1(9): 557-568

- 进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(1): 113-117
- [4] Minneci PC, Kabre RS, Mak GZ, et al. Screening practices and associated anomalies in infants with anorectal malformations: Results from the Midwest Pediatric Surgery Consortium [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2018; S0022346818301647
- [5] Walton K, Wang S, Gumucio DL. Signals and forces shaping organogenesis of the small intestine [J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 2019, 132: 31-65
- [6] 孙静, 王至立, 侯金凤, 等. 横结肠祥式造口术在先天性肛门直肠畸形分期手术中应用的临床研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(18): 1848-1853
- [7] 杨敏, 安果仙, 孙小兵, 等. 肛管内超声对肛门直肠畸形术后肛门功能异常患儿的评估价值 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11): 1306-1308
- [8] Kondo T, Dollé P, Zákány J, et al. Function of posterior HOXD genes in the morphogenesis of the anal sphincter [J]. *Development*, 1996, 122(9): 2651-2659
- [9] 刘佳林, 吴璇昭. 先天性肛门直肠畸形的病因及手术方式研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(11): 1014-1016
- [10] Warot X, Fromentalramain C, Fraulob V, et al. Gene dosage-dependent effects of the Hoxa-13 and Hoxd-13 mutations on morphogenesis of the terminal parts of the digestive and urogenital tracts[J]. *Development*, 1997, 124(23): 4781-4791
- [11] 王大佳, 白玉作, 贾慧敏, 等. 基因芯片筛选先天性肛门直肠畸形相关基因[J]. *中华小儿外科杂志*, 2009, 30(7): 455-459
- [12] Zhang D, Zhang ZB, Zhang T, et al. Hoxd-13 expression in the development of hindgut in ethylenethiourea-exposed fetal rats [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2010, 45(4): 755-761
- [13] Wang FL, Du MZ, Wang RL, et al. Molecular mechanism of Hoxd13-mediated congenital malformations in rat embryos [J]. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, 8(12): 15591-15598
- [14] Holschneider A, Hutson J, Peña A, et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2005, 40(10): 1521-1526
- [15] 蔡威. 小儿外科学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 348
- [16] 白玉作, 高红, 王维林. 先天性肛门直肠畸形 Hoxd 13 基因表达的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(3): 201-204
- [17] Spitz F, Gonzalez F, Peichel C, et al. Large scale transgenic and cluster deletion analysis of the HoxD complex separate an ancestral regulatory module from evolutionary innovations [J]. *Genes & Development*, 2001, 15(17): 2209-2214
- [18] Darbellay F, Bochaton C, Delisle L, et al. The constrained architecture of mammalian Hox gene clusters [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(27): 201904602
- [19] 张志波, 王练英, 李正, 等. 应用 TDT 检验确定先天性肛门直肠畸形与 HoxA 基因的关系[J]. *中华小儿外科杂志*, 2001, (04): 48-49
- [20] Imagawa E, Kayserili H, Nishimura G, et al. Severe Manifestations of Hand-Foot-Genital Syndrome Associated With a Novel HOXA13 Mutation [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2014, 164A(9)
- [21] Quinonez SC, Innis JW. Human HOX gene disorders [J]. *Molecular Genetics & Metabolism*, 2014, 111(1): 4-15
- [22] Brison N, Debeer P, Tylzanowski P. Joining the fingers: A HOXD13 story[J]. *Developmental Dynamics*, 2014, 243(1): 37-48
- [23] 陈晓源, 张晋雯, 师秀艳. HOXD13 基因突变及所致疾病 [J]. *沈阳医学院学报*, 2017, 19(04): 371-374
- [24] Scherer SW. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13[J]. *Science (Washington D C)*, 1996, 2(7): 1
- [25] Guo XY, Shi TF, Lin MR, et al. A Nonsense Mutation in HOXD13 Gene from A Chinese Family with Non-Syndromic Synpolydactyly [J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2019, 249(2): 93-100
- [26] Endo M, Hayashi A, Ishihara M, et al. Analysis of 1,992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 1999, 34(3): 435-441
- [27] Diao M, Li L, Ye M, et al. Single-incision laparoscopic-assisted anorectoplasty using conventional instruments for children with anorectal malformations and rectourethral or rectovesical fistula [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2014, 49(11): 1689-1694
- [28] 侯文英, 李龙, 刘树立, 等. 腹腔镜辅助中位肛门闭锁成形术 11 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2007, (05): 439-441
- [29] 白玉作. 肛门直肠畸形治疗的热点问题探讨 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(23): 2122-2125
- [30] Liu G, Yuan J, Geng J, et al. The treatment of high and intermediate anorectal malformations: One stage or three procedures?[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2004, 39(10): 1466-1471

(上接第 4584 页)

- [26] Al-Anazi MR, Matou-Nasri S, Al-Qahtani AA, et al. Association between IL-37 gene polymorphisms and risk of HBV-related liver disease in a Saudi Arabian population[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7123
- [27] Lei Q, Li T, Kong L, et al. HBV-Pol is crucial for HBV-mediated inhibition of inflammasome activation and IL-1 β production[J]. *Liver Int*, 2019, 39(12): 2273-2284
- [28] 吴利英, 双婷, 谢婷婷, 等. 细胞因子诱导杀伤细胞对卵巢癌细胞耐药的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(23): 4405-4408
- [29] 王翠晓, 高静. 血清高尔基蛋白 73、甲胎蛋白异质体 3、甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶水平诊断原发性肝癌的效能分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(1): 113-116
- [30] Liu Y, Zhou S, Shi J, et al. c-Myc transactivates GP73 and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma cells through GP73-mediated MMP-7 trafficking in a mildly hypoxic microenvironment [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 58