

论著·临床研究

EB 病毒衣壳抗原抗体联合转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断价值

张云¹, 庾敏^{2△}

(恩施土家族苗族自治州中心医院:1. 临床检验中心;2. 乳腺外科, 湖北恩施 445000)

摘要:目的 探讨 EB 病毒衣壳抗原抗体联合转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断价值。方法 选取 EB 病毒感染所致肝损伤 70 例(观察组 1)、药物性肝损伤 70 例(观察组 2)、HBV 肝损伤患者 70 例(观察组 3),同时选取体检健康者 70 例(对照组),检测 4 组血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的水平。用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分析 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体对 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断价值。结果 EB 病毒衣壳抗原抗体在观察组 1 血清中的表达量明显高于观察组 2、3 和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。转铁蛋白受体在观察组 1 血清中的表达量明显高于观察组 2、对照组,但是低于观察组 3,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 1、2 的 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 AUC 分别为(0.86±0.04)和(0.94±0.02),其灵敏度分别为 84%和 83%,特异度分别为 75%和 54%。观察组 1 与对照组的 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 AUC 分别为(0.77±0.04)和(0.94±0.02),其灵敏度分别为 75%和 84%,特异度分别为 84%和 98%。结论 EB 病毒衣壳抗原抗体联合转铁蛋白受体可作为病毒感染所致肝损伤早期诊断的潜在标志物。

关键词:肝损伤; EB 病毒衣壳抗原抗体; 转铁蛋白受体; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.020 **中图法分类号:**R575

文章编号:1673-4130(2019)06-0718-05

文献标识码:A

The early diagnostic value of Epstein-Barr virus capsid antigen antibody combined with transferrin receptor in liver injury induced by Epstein-Barr virus infection

ZHANG Yun¹, TUO Min^{2△}

(1. Clinical Laboratory Center; 2. Department of Breast Surgery, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: Objective To investigate the early diagnostic value of Epstein-Barr virus(EB virus) capsid antigen antibody combined with transferrin receptor in liver injury induced by EB virus infection. **Methods** 70 cases of liver injury caused by EB virus infection (observation group 1), 70 cases of drug-induced liver injury (observation group 2), 70 cases of HBV liver injury (observation group 3), and 70 cases of healthy people were selected. In the control group, the levels of Epstein-Barr virus VCA protein antibody and transferrin receptor in the serum of the four groups were examined. The area under the curve (AUC) that receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the early diagnostic value of Epstein-Barr virus VCA protein and transferrin receptor for liver damage caused by Epstein-Barr virus infection. **Results** The expression of Epstein-Barr virus VCA protein in the serum of observation group 1 was significantly higher than that of the observation group 2, 3 and the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of transferrin receptor in the serum of observation group 1 was significantly higher than that of the observation group 2, the control group, but lower than the observation group 3, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of Epstein-Barr virus VCA protein antibody and transferrin receptor in observation groups 1 and 2 were (0.86±0.04) and (0.94±0.02), respectively, and the sensitivity was 84% and 83%, respectively, and the specificities were 75% and 54%, respectively. The AUC of Epstein-Barr virus VCA protein antibody and transferrin receptor in observation group 1 and control group were (0.77±0.04) and (0.94±0.02), respectively, and the sensitivity was 75% and 84%, respectively, and the specificities

作者简介:张云,男,主管技师,主要从事免疫学研究。△ **通信作者,** E-mail: 404773292@qq.com。

本文引用格式:张云,庾敏. EB 病毒衣壳抗原抗体联合转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 718-722.

were 84% and 98%, respectively. **Conclusion** Epstein-Barr virus VCA protein antibody combined with transferrin receptor can be used as a potential marker for early diagnosis of liver injury caused by viral infection.

Key words: hepatic injury; Epstein-Barr virus capsid antigen antibody; transferrin receptor; early diagnosis

EB 病毒的慢性感染是全世界肝脏相关的发病率和病死率的主要原因,并且易患肝纤维化和终末期肝脏并发症^[1]。其中,肝损伤是 EB 病毒诱发的较为常见肝脏疾病^[2]。肝损伤的严重程度由 EB 病毒基因型和病毒组分调节^[3]。但是,目前 EB 病毒诱导的肝损伤早期诊断困难^[4]。EB 病毒在感染后,患者血清中的 EB 病毒衣壳抗原抗体会显著增加^[5]。肝损伤后,患者血清的铁代谢与健康人群显著不同^[6]。铁对人类的生物功能和细胞生化过程至关重要。铁缺乏和铁超负荷都会造成严重且可能致命的健康风险,并且铁的稳态受到严格监管^[7]。当该调节被破坏时,铁在许多重要器官的实质细胞中沉积来介导对组织器官的损伤,包括心脏、胰腺和肝脏^[8]。许多实验和临床研究表明,慢性铁沉积促进肝损伤的进展并增加了患病风险^[9]。其中,转铁蛋白受体是个重要的铁稳态分子^[10]。本文旨在探讨 EB 病毒衣壳抗原抗体联合转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2018 年 7 月本院收治的 EB 病毒感染所致肝损伤患者 70 例(观察组 1),其中男 32 例,女 38 例,平均年龄(51±17)岁;药物性肝损伤患者 70 例(观察组 2),其中男 37 例,女 33 例,平均年龄(47±14)岁。乙型肝炎病毒(HBV)肝损伤患者 70 例(观察组 3),其中男 29 例,女 41 例,平均年龄(49±18)岁。纳入肝损伤患者均经病理科明确诊断,且未经过相应的药物治疗。另选取同期来院体检健康者 70 例(对照组),其中男 34 例,女 36 例,平均年龄(53±12)岁。各组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),可纳入此次分析。受试者均知情同意且经过本院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 (1)药物性肝损伤患者根据对应的病史包括使用相应的肿瘤药、免疫制剂、抗结核药,以及临床表现、辅助检查选择确诊患者;(2)EB 病毒感染所致肝损伤患者根据病史、临床表现及外周血 EB 病毒 DNA 筛查选择确诊患者;(3)HBV 肝损伤患者根据病史、临床表现及血清 HBV 抗原筛查选择确诊患者;(4)合并肝功能相关指标:总胆红素(TBil) $>0.019 \mu\text{mmol/L}$ 和丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>40 \text{ IU/L}$ 。

1.3 排除标准 (1)药物性肝损伤患者血清 HBV 抗原筛查阳性或外周血 EB 病毒 DNA 筛查阳性;(2)EB 病毒感染所致肝损伤患者血清 HBV 抗原筛查阳性后

有服用相应的肿瘤药、免疫制剂、抗结核药的病史;(3)HBV 肝损伤患者外周血 EB 病毒 DNA 筛查阳性或有服用相应的肿瘤药、免疫制剂、抗结核药的病史;(4)合并肝功能相关指标:TBil $\leq 0.019 \mu\text{mmol/L}$ 和 ALT $\leq 40 \text{ IU/L}$ 。

1.4 方法 采取观察组 1、观察组 2 和对照组肘前静脉血 5 mL,进行酶联免疫吸附试验(ELISA)。将包被缓冲液中的抗原(5~20 $\mu\text{g/mL}$)加入到微量滴定板中。在 37 °C 孵育 4 h,然后在 4 °C 下储存直至使用。用洗涤液洗涤 3 次,在洗涤之间等待 10 min。通过完全填充管或所有孔,用 0.5%牛血清清蛋白封闭 1 h。用洗涤液清洗 4 次,等待 10~15 min。向每个孔中加入 100 μL 用含 0.1%吐温的磷酸缓冲盐溶液(PBS-TA)稀释的抗血清,在室温下孵育 5 h 或在冰箱中孵育过夜。如前所述洗涤平板,然后加入用 0.1%吐温的磷酸缓冲盐溶液(PBS-T)稀释的缀合物。在室温下 1.5 h 或在 37 °C 下 1 h。洗涤 4 次,然后向每个孔中加入 100 μL 底物。加入 100 μL 浓度为 2 mol/L 的硫酸磷酸停止反应。读取酶标仪 450 nm 数据。

1.5 观察指标 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的表达量采用 ELISA 检测,使用上海研卉生物公司的病毒衣壳抗原抗体 ELISA 试剂盒(货号:KA0963)和上海科顺生物科技有限公司的转铁蛋白受体 ELISA 试剂盒(货号:KS18359)进行相应蛋白表达量的分析。

1.6 统计学处理 采用统计学软件 PRISM7.0 进行分析,对照组分别与 3 个观察组患者的 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体指标比较采用 t 检验,用 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分析 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体检测的临床诊断价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组人员血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的表达量比较 观察组 1 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的表达量明显高于观察组 2、观察组 3 和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 2 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的表达量明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 3 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体的表达量与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但是其转铁蛋白受体的表达量明显高于观察组 1、2 和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见

表 1。

表 1 各组人员血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的表达量比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	EB 病毒衣壳抗原抗体	转铁蛋白受体
观察组 1	70	10.11 ± 2.19*▲#	258.25 ± 21.46*▲#
观察组 2	70	4.24 ± 1.34*#	174.48 ± 14.73*#
观察组 3	70	4.15 ± 1.79	301.46 ± 29.14*
对照组	70	4.18 ± 2.03	101.39 ± 11.48

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与观察组 2 比较,▲ $P < 0.05$;与观察组 3 比较,# $P < 0.05$

2.2 观察组 1、2 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的各指标比较 为了评估 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤早期诊断的价值,绘制观察组 1 和观察组 2 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 ROC 曲线,见图 1。EB 病毒衣壳抗原抗体的 ROC 曲线 AUC 为 0.86 ± 0.04 (95%CI: $0.7878 \sim 0.9275$),以 EB 病毒衣壳抗原抗体的阳性临界值,其诊断灵敏度为 84%,特异度为 75%;转铁蛋白受体的 ROC 曲线 AUC 为 0.79 ± 0.04 (95%CI: $0.7077 \sim 0.8649$),以转铁蛋白受体的阳性临界值,其诊断灵敏度为 83%,特异度为 54%,见表 2。

2.3 观察组 1 与对照组血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的各指标比较 为了评估 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤早期诊断的价值,绘制观察组 1 和对照组血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 ROC 曲线见图 2。EB 病毒衣壳抗原抗体的 ROC 曲线 AUC 为 0.77 ± 0.04 (95%CI: $0.6839 \sim 0.8516$),以 EB 病毒衣壳抗原抗体的阳性临界值,其诊断灵敏度为 75%,特异度为 84%;转铁蛋白受体的 ROC 曲线 AUC 为 0.94 ± 0.02 (95%CI: $0.9002 \sim 0.9856$),以转铁蛋白受体的阳性临界值,其诊断灵敏度为 84%,特异度为 98%,见表 3。

2.4 观察组 1、3 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的各指标比较 为了评估 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体在 EB 病毒感染所致肝损伤早

期诊断的价值,绘制观察组 1 和观察组 3 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 ROC 曲线见图 3。EB 病毒衣壳抗原抗体的 ROC 曲线 AUC 为 0.78 ± 0.04 (95%CI: $0.7010 \sim 0.8659$),以 EB 病毒衣壳抗原抗体的阳性临界值,其诊断灵敏度为 75%,特异度为 87%;转铁蛋白受体的 ROC 曲线 AUC 为 0.62 ± 0.05 (95%CI: $0.5276 \sim 0.7177$),以转铁蛋白受体的阳性临界值,其诊断灵敏度为 47%,特异度为 82%,见表 4。

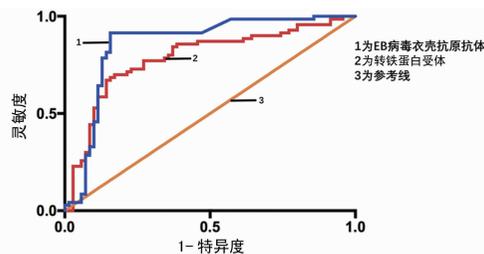


图 1 观察组 1、2 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 ROC 曲线

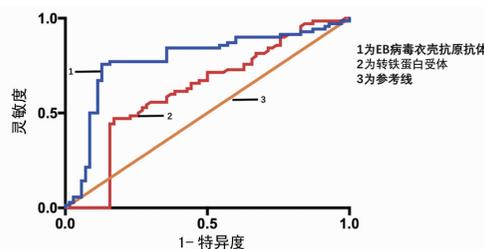


图 2 观察组 1 与对照组血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 ROC 曲线

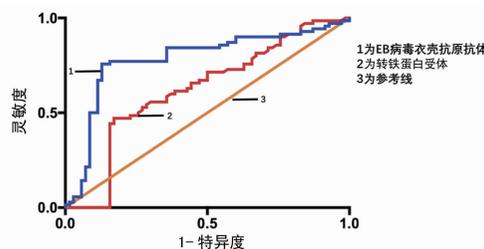


图 3 观察组 1、3 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的 ROC 曲线

表 2 观察组 1、2 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的各指标比较

检测变量	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值	AUC($\bar{x} \pm s$)	P	95%CI
EB 病毒衣壳抗原抗体	84	75	0.91	0.86 ± 0.04	< 0.05	$0.7878 \sim 0.9275$
转铁蛋白受体	83	54	0.7	0.79 ± 0.04	< 0.05	$0.7077 \sim 0.8649$

表 3 观察组 1 和对照组血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体各指标比较

检测变量	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值	AUC($\bar{x} \pm s$)	P	95%CI
EB 病毒衣壳抗原抗体	75	84	0.61	0.77 ± 0.04	< 0.05	$0.6839 \sim 0.8516$
转铁蛋白受体	84	98	0.82	0.94 ± 0.02	< 0.05	$0.9002 \sim 0.9856$

表 4 观察组 1、3 血清中 EB 病毒衣壳抗原抗体和转铁蛋白受体的各指标比较

检测变量	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值	AUC(±s)	P	95%CI
EB 病毒衣壳抗原抗体	75	87	0.6	0.78±0.04	<0.05	0.701 0~0.865 9
转铁蛋白受体	47	82	0.3	0.62±0.05	<0.05	0.527 6~0.717 7

3 讨 论

EB 病毒是慢性肝炎的最主要原因之一^[11]。由 EB 病毒感染引起的肝损伤影响许多细胞过程,例如细胞信号传导、细胞凋亡、转录、DNA 修复等^[3]。这种扰动的后果导致胆汁分泌、糖异生、糖酵解,以及解毒和碳水化合物、蛋白质、脂肪和营养素平衡的代谢的改变^[3]。其中铁代谢尤为关键^[12]。肝脏是铁的主要储存器官。大约三分之一的身体总铁沉积在肝细胞,窦状间充质细胞和网状内皮细胞中。肝脏在回收铁中也起着重要作用。肝损伤和功能障碍可以干扰铁的稳态^[13]。肝脏中过量的铁沉积会通过引发肝细胞坏死、炎症、纤维化甚至癌症而导致进一步的损伤^[14-17]。本文研究发现,代谢中的关键蛋白分子转铁蛋白受体和 EB 病毒衣壳抗原抗体在观察组 1 血清中的表达量明显高于对照组和观察组 2,但低于观察组 3,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 1 和对照组中转铁蛋白受体的 AUC 为 0.94 ± 0.02 ,灵敏度和特异度分别为 98% 和 82%,显示转铁蛋白受体在甄别 EB 病毒感染所致肝损伤患者和健康人群具有较高的诊断效能。EB 病毒衣壳抗原抗体的灵敏度和特异度较转铁蛋白受体低,这可能是因为 90% 的健康人群存在疱疹病毒潜伏^[18],而降低了灵敏度和特异度。这些提示转铁蛋白受体和 EB 病毒衣壳抗原抗体可成为 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断的潜在标志物。

DELIMA 等^[19]在小鼠模型中发现血色素沉着病蛋白或转铁蛋白受体 2 的突变通过阻止肝脏铁调节激素的产生而导致遗传性血色素沉着症并最终导致肝损伤。与此同时,CHITAMBAR 等^[20]发现 EB 病毒刺激的 B 淋巴细胞增殖和免疫球蛋白产生会被转铁蛋白受体抑制。EB 病毒感染所致肝损伤可能会诱导机体产生大量的转铁蛋白受体。这可能是机体一种针对 EB 病毒的免疫反应,但是随着转铁蛋白受体的增多,转铁蛋白受体的数量是一定的,造成了大量转帖蛋白沉积,最终引发了肝损伤。

药物性肝损伤是肝损伤的另一分类,药物诱导的肝损伤主要因为市场上用于治疗各种疾病的化合物的数量不断增加及草药的日益普及,包括对乙酰氨基酚^[21-22]。本研究发现转铁蛋白受体和 EB 病毒衣壳抗原抗体在观察组 1、2 之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 1、2 中 EB 病毒衣壳抗原抗体的 AUC 为 0.86 ± 0.04 ,灵敏度和特异度分别为 84% 和 75%,显示转铁蛋白受体在甄别 EB 病毒感染所致肝损伤患者和药物性肝损伤患者具有较高的诊断效能。

转铁蛋白受体的灵敏度和特异度较 EB 病毒衣壳抗原抗体低,这可能是药物性肝损伤患者的铁代谢系统也存在一定的紊乱^[23]。江智龙等^[23]的研究结果指出在甄别 EB 病毒感染所致肝损伤患者和药物性肝损伤患者可再联合血清铁、血清铁蛋白等指标。这些提示转铁蛋白受体和 EB 病毒衣壳抗原抗体可成为 EB 病毒感染所致肝损伤的早期诊断的潜在标志物。

在 HBV 相关的肝病中,铁代谢的数据及其临床意义相对较少^[24]。BLUMBERG 等^[25]在 1981 年首次描述了铁水平变化与乙型肝炎感染之间的关联性。报道指出 33 例持续性 HBV 携带者的血清铁水平明显高于 34 例清除病毒感染的患者,暗示高水平的血清铁可能与慢性 HBV 感染的存在有关。然而却没有报告血清铁蛋白或转铁蛋白受体水平,或总铁结合能力。而本研究中,HBV 肝损伤患者的转铁蛋白受体水平明显高于 EB 病毒所致肝损伤患者,药物性肝损伤患者和健康人群。相应地,HBV 肝损伤患者血清中铁蛋白水平可能与健康人群有所差别。转铁蛋白受体在血清中的作用又与转铁蛋白受体相关^[10],故血清中转铁蛋白受体水平的升高可能与转铁蛋白受体结构和蛋白水平有关,这需要进一步研究验证。

4 结 论

本研究发现 EB 病毒衣壳抗原抗体联合转铁蛋白受体可作为病毒感染所致肝损伤早期诊断的潜在标志物。

参考文献

- [1] 吴小容,王建林,段子渊. 慢性活动型 EB 病毒感染的致病机理研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(10):980-989.
- [2] 李敏. 不同肝病 Epstein-Barr virus 感染的调查及临床特点分析[D]. 长春:吉林大学, 2016.
- [3] SUHAIL M, ABDEL H H, ALI A, et al. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(35):12462-12472.
- [4] 杨玉英,王欣慧,万钢,等. 115 例成人急性 EB 病毒感染相关肝损伤临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6):1141-1144.
- [5] 俞霞,季明芳,程伟民,等. EBV 抗体和 EBV-DNA 在鼻咽癌诊断及分期的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(15):650-654.
- [6] 向璟,陈虹亮,滕文友,等. 铁蛋白与肝脏疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(17):3337-3340.
- [7] BONKOVSKY H L, TROY N, MCNEAL K, et al. Iron

- and or mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6):848-854.
- [8] 陈钺地, 龙莉玲, 彭鹏, 等. 采用 MRI T2 * 值定量评估重型 β 地中海贫血患者体内器官铁沉积的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(4):284-287.
- [9] NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(20):1256-1262.
- [10] 彭健, 张耀婷, 陈杰, 等. 转铁蛋白的结构功能和潜在临床应用价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(26):56-60.
- [11] 都泓莲, 盛云建, 李焯, 等. EB 病毒性肝炎 29 例临床分析[J]. *西南医科大学学报*, 2016, 39(2):148-150.
- [12] 欧强, 王洋, 徐燕华, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清铁代谢指标的变化及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(12):2360-2363.
- [13] ANDERSON G J. Things that go BMP in the liver: bone morphogenetic protein 6 and the control of body Iron homeostasis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1):316-319.
- [14] OLYNYK J, HALL P, REED W, et al. A long-term study of the interaction between Iron and alcohol in an animal model of Iron overload[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(6):671-676.
- [15] 江远, 张玲, 何金洋, 等. 铁沉积于巨噬细胞对转化生长因子及炎症介质基因表达的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(2):103-106.
- [16] 江远, 张玲, 钟肖英, 等. 铁沉积对大鼠肝纤维化影响的机制研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2):173-177.
- [17] AREZZINI B, LUNGHI B, LUNGARELLA G, et al. Iron overload enhances the development of experimental liver cirrhosis in mice[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(4):486-495.
- [18] 徐慧玲, 陈军刚, 何灿辉. 人疱疹病毒感染及抗疱疹病毒感染药物研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(6):719-724.
- [19] DELIMA R D, CHUA A C, TIRNITZ-PARKER J E, et al. Disruption of hemochromatosis protein and transferrin receptor 2 causes iron-induced liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2):585-593.
- [20] CHITAMBAR C R, SEIGNEURET M C, MATTHAEUS W G, et al. Modulation of lymphocyte proliferation and immunoglobulin production by transferrin-gallium[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(5):1125-1129.
- [21] 胡琴, 刘维, 邵宏. 药物性肝损伤的药物治疗研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(2):231-236.
- [22] TUJIOS S, FONTANA R J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(4):202-211.
- [23] 江智龙, 李萍, 王俊岭, 等. 药物性肝损伤 106 例中肝组织铁沉积与血清生物化学、病理学的关系[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(8):543-547.
- [24] MAO W L, HU Y, LOU Y F, et al. Abnormal serum Iron markers in chronic hepatitis B virus infection May be because of liver injury[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(2):130-136.
- [25] BLUMBERG B S, LUSTBADER E D, WHITFORD P L. Changes in serum Iron levels due to infection with hepatitis B virus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(5):3222-3224.

(收稿日期:2018-08-13 修回日期:2018-12-14)

(上接第 717 页)

- [8] YANG L H, GUO H, CAI J, et al. Intervention effect of microbiological capsules containing *Bacillus subtilis* and *Enterococcus* on intestinal flora in patients with NASH[J]. *World Chin J Digestol*, 2012, 20(20):1873-1878.
- [9] YANG W, WANG Y Z, YU X H, et al. The influence of probiotics medications on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2014, 23(2):227-229.
- [10] 于文畅, 鲍晓蕾. 肠道益生菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗老年非酒精性脂肪性肝病疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 5(36):2195-2197.
- [11] 黄汝金. 枯草杆菌肠球菌三联活菌治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. *临床研究*, 2017, 25(1):84-85.
- [12] 郑贤干, 王教常, 王益训, 等. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对非酒精性脂肪肝患者肝功能及炎症因子的影响[J]. *中国药师*, 2015, 18(6):975-977.
- [13] WEN J F, YE G L, ZHANG H X, et al. Clinical efficacy of bifidobacterium triple active bacteria combined with polyene phosphatidyl choline on NASH[J]. *Chin Mod Doc*, 2014, 4(52):13-15.
- [14] 王秀英, 赵春风, 于萍, 等. 双歧杆菌四联活菌片对非酒精性脂肪肝的作用观察[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(9):170-171.
- [15] 卢丹, 龚大范, 廖惠充, 等. 双歧杆菌四联活菌治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. *广东医学*, 2016, 37(8):1221-1222.
- [16] 易艳容, 曾亚. 微生态制剂对非酒精性脂肪肝患者肝功能及 HOMA-IR 的影响[J]. *临床医学研究*, 2015, 32(6):1132-1134.
- [17] 赵庆卫, 吕道仙. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病的干预作用[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(8):29-33.
- [18] 姚惠香, 陈维雄, 陈玮, 等. 益生菌治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2013, 22(3):221-223.

(收稿日期:2018-10-20 修回日期:2019-01-05)