

外周血单个核细胞TRAIL mRNA和血清sTRAIL水平与HBV感染肝损伤的相关性

毛丽萍, 王惠民, 张子玉, 吴月平, 章幼奕, 鞠少卿, 王陆军, 陈育凤

毛丽萍, 张子玉, 吴月平, 章幼奕, 王陆军, 陈育凤, 南通大学附属南通第三医院检验科 江苏省南通市 226006
王惠民, 鞠少卿, 南通大学附属医院检验科 江苏省南通市 226001

南通市社会发展基金资助课题, No. S2006043

通讯作者: 毛丽萍, 226006, 江苏省南通市, 南通大学附属南通第三医院检验科. maoliping70@163.com

电话: 0513-85116068

收稿日期: 2006-11-09 接受日期: 2006-12-01

Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mRNA in peripheral blood mononuclear cells and serum soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in liver injury caused by chronic hepatitis B

Li-Ping Mao, Hui-Min Wang, Zi-Yu Zhang, Yue-Ping Wu, You-Yi Zhang, Shao-Qing Ju, Lu-Jun Wang, Yu-Feng Chen

Li-Ping Mao, Zi-Yu Zhang, Yue-Ping Wu, You-Yi Zhang, Lu-Jun Wang, Yu-Feng Chen, Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Third Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China

Hui-Min Wang, Shao-Qing Ju, Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by Social Development Foundation of Nantong City, No. S2006043

Correspondence to: Li-Ping Mao, Department of Clinical Laboratory, the the Affiliated Third Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China. maoliping70@163.com

Received: 2006-11-09 Accepted: 2006-12-01

Abstract

AIM: To explore the correlations of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and serum soluble TRAIL (sTRAIL) in liver injury during chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-RT-PCR) and

sandwich enzyme-linked immunoadsorbent assay were used to detect the expression of TRAIL mRNA in the PBMCs and the level of sTRAIL in serum of 58 CHB patients, respectively. Then correlation analysis was performed between the results and serum HBV DNA titer, albumin, alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TBIL) levels.

RESULTS: The serum level of sTRAIL in patients with CHB (except for the light type) was significantly lower than that in the healthy controls ($t = 2.91$, $P < 0.05$), but there were no significant differences among patients with various types of CHB. The level of sTRAIL was positively correlated with serum albumin ($r = 0.426$, $P < 0.05$), but it had no relationship with HBV DNA titer, TBIL and ALT. The expression of TRAIL mRNA in PBMCs was obviously higher in all the CHB patients than that in the healthy controls ($t = 28.31$, $P < 0.001$), and it had no marked relationship with liver function and HBV DNA titer.

CONCLUSION: Lower level of serum sTRAIL may be correlated with CHB-caused liver injury, which indicates that up-regulation of TRAIL expression on the membranes of PBMCs is involvement in the delayed course of hepatitis B.

Key Words: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction; Peripheral blood mononuclear cell; Chronic hepatitis B

Mao LP, Wang HM, Zhang ZY, Wu YP, Zhang YY, Ju SQ, Wang LJ, Chen YF. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mRNA in peripheral blood mononuclear cells and serum soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in liver injury caused by chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(6):641-645

摘要

目的: 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者外周血单个核细胞(PBMCs)肿瘤坏死因子相关调

■背景资料

TRAIL为继TNF, FasL之后发现的第3个TNF超家族凋亡分子. 已发现TRAIL的受体有5种DR4, DR5, DcR1, DcR2, OPG, 其中DR4, DR5与TRAIL结合能诱导靶细胞凋亡. 膜结合型TRAIL和sTRAIL均可与TRAIL死亡受体结合, 并三聚体化而引起细胞凋亡.

■相关报道

Mundt *et al*发现腺病毒感染鼠肝炎模型中,病毒感染可以激活TRAIL诱导肝细胞凋亡,并推测TRAIL诱导细胞凋亡可能在病毒性肝炎中发挥重要作用,他们还发现HBV感染的患者肝组织TRAIL表达增高,DR4不及DR5上调明显。

亡诱导配体(TRAIL) mRNA及血清可溶性TRAIL(sTRAIL)水平与HBV感染肝损伤的关系。

方法:采用TaqMan实时荧光定量RT-PCR(FQ-RT-PCR)检测58例慢性肝炎患者外周血PBMCs中TRAIL mRNA水平,采用夹心酶联免疫吸附法分析其血清sTRAIL水平,同时与血清HBV DNA滴度和肝功能相关指标,进行相关性分析。

结果:除轻度慢性乙肝外,其他各型慢性乙型肝炎患者血清sTRAIL水平均显著低于健康对照组($t = 2.91, P < 0.05$),各型慢性乙肝之间无显著性差异,与白蛋白(ALB)呈显著正相关($r = 0.426, P < 0.05$),与TBIL、ALT及HBV DNA滴度无相关性。各型慢性乙肝患者PBMCs中TRAIL mRNA水平显著高于健康对照组($t = 28.31, P < 0.001$),与肝功能指标及血清HBV DNA滴度无相关性。

结论:血清sTRAIL水平降低与肝损伤相关,提示单个核细胞膜结合型TRAIL增高与肝损伤及乙肝病程迁延不愈有关。

关键词:荧光定量PCR; 外周血单个核细胞; 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 慢性乙型肝炎

毛丽萍, 王惠民, 张子玉, 吴月平, 章幼奕, 鞠少卿, 王陆军, 陈育凤. 外周血单个核细胞TRAIL mRNA和血清sTRAIL水平与HBV感染肝损伤的相关性. 世界华人消化杂志 2007;15(6):641-645

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/641.asp>

0 引言

肿瘤坏死因子(TNF)相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)仅能诱导肿瘤细胞、转化细胞或病毒感染细胞凋亡,而不诱导正常细胞凋亡^[1],在肿瘤、病毒性感染性疾病中有重要作用^[2-7],TRAIL是典型的II型跨膜蛋白,全长形式TRAIL第109位有一个潜在的N-糖基化位点,可被金属蛋白酶从膜上切下而产生114-281位可溶的活性肽段称为可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(sTRAIL)。全长形式的膜结合型TRAIL和sTRAIL均具有相同的生物学活性^[8]。有研究显示外周血单个核细胞(PBMCs)中TRAIL mRNA水平与多种疾病有关^[9-10]。为了探索TRAIL在慢性病毒性乙型肝炎发病中的作用,我们建立了TaqMan实时荧光定量RT-PCR(FQ-RT-PCR)检测外周血单个核细

胞中TRAIL mRNA含量的方法,并检测了慢性乙肝(CHB)、肝炎后肝硬化(LC)患者PBMC中TRAIL mRNA的含量,采用ELISA法检测血清中的sTRAIL,同时检测肝功能相关指标,进行相关性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 2006-07/2006-10南通大学附属南通第三医院住院患者58例,诊断符合2000年全国病毒性肝炎会议制定的诊断标准,且无其他疾病并存,所有患者研究前均未使用免疫抑制剂和免疫调节剂,男44例,年龄18-56岁,女14例,年龄24-75岁,其中慢性肝炎组轻度13例,中度16例,慢性重度-重型肝炎组7例,肝硬化组22例。20例健康献血者作为正常对照,其中男12名,女8名,年龄23-48岁。人可溶性TRAIL双抗体夹心(ELISA)法试剂盒由美国Biosource公司提供。Ficoll淋巴细胞分离液购自上海SCRC国药集团化学试剂有限公司。TRIzol试剂、SuperScriptTMIII逆转录试剂盒购自美国Invitrogen公司。pGEMT-easy载体、质粒抽提试剂盒、IPTG、X-gal、dNTPS均购自Promega公司。LightCycler循环仪及专用毛细管由Roche公司提供。PTC-200PCR循环仪由美国BIO-RAD公司提供。胶回收试剂盒由上海华舜生物工程公司提供。DNA和RNA定量采用日立U0080D型紫外分光光度计。凝胶成像分析采用美国Wealtec公司Dolphin-Doc成像仪。血清HBV DNA测定试剂盒由上海浩源生物有限公司提供,HBV DNA的PCR扩增采用PE9600PCR扩增仪,产物分析采用美国安杰伦公司Caliper1000微流芯片检测仪及配套软件。肝功能检测:采用日立7170型生化分析仪检测丙氨酸转氨酶(ALT)、血清白蛋白(ALB)、血清总胆红素(TBIL)。

1.2 方法 采集静脉血5 mL, 3 mL置EDTA-K₂抗凝管内,用Ficoll淋巴细胞分离液尽快分离单个核细胞,并用新开瓶的生理盐水1.5 mL洗涤3遍后弃尽上清,加入1 mL TRIzol试剂,震荡使单个核细胞悬起, -70℃冻存备检。另2 mL尽快分离血清,冻存于-70℃备检。

1.2.1 引物、探针设计及合成 依据GenBank所收录的TRAIL-mRNA全序列NM003810和内参 β_2 微球蛋白(β_2 M)mRNA全序列NM004048,用Beacon Designer2.1软件设计引物和探针,由上海生工生物工程公司合成(表1)。

1.2.2 TRAIL, β_2 M定量质粒标准品的构建 按Invitrogen的TRIzol试剂说明书抽提HBV DNA

表 1 引物和探针序列

引物和探针	序列	位置
TRAIL S	5'-CCCAATGACGAAGAGAGTATGAAC-3'	270nt
AS	5'-TGTAGAAATGGTTTCCTCAGAGGT-3'	377nt
Probe	5'-FAM-CTGGCAAGTCAAGTGGCAACTCCGT-TAMRA-3'	302nt
β_2 M S	5'-TCCATCCGACATTGAAGTTGAC-3'	213nt
AS	5'-ACTATCTTGGGCTGTGACAAAG-3'	398nt
Probe	5'-FAM-TGGTTCACACGGCAGGCATACTCA-TAMRA-3'	371nt

■应用要点

本文建立的Taq-Man实时荧光定量检测TRAIL mRNA的方法可应用于临床检测不同组织来源细胞中TRAIL mRNA水平, 为进一步探讨TRAIL在其他疾病发病中的作用提供可靠的方法。

表 2 各型肝炎患者PBMCs中TRAIL mRNA水平、血清sTRAIL水平与肝功指标相关分析(mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	血清sTRAIL(ng/L)	PBMCs TRAIL mRNA	ALB(g/L)	TBL (μ mol/L)	ALT(nkat/L)
慢性肝炎 轻度	13	571.5 \pm 314.9	0.785 \pm 0.036 ^b	43.4 \pm 3.9	15.4 \pm 5.0	1478.6 \pm 1477.0
中度	16	533.4 \pm 139.9 ^a	0.765 \pm 0.032 ^b	41.3 \pm 4.3	20.3 \pm 11.8	4525.9 \pm 5957.9
重度-重型	7	496.9 \pm 106.4 ^b	0.761 \pm 0.049 ^b	38.0 \pm 4.9	71.2 \pm 69.3	16751.7 \pm 9083.5
肝硬化	22	436.8 \pm 130.2 ^b	0.780 \pm 0.041 ^b	33.1 \pm 5.8	43.4 \pm 54.3	1138.6 \pm 833.5

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$ vs 健康对照组。

表 3 血清sTRAIL水平、PBMCs中TRAIL mRNA水平与血清HBV DNA浓度相关分析(mean \pm SD)

血清HBV DNA(copies/L)	<i>n</i>	PBMCs TRAIL mRNA	血清sTRAIL(ng/L)
阴性	14	0.786 \pm 0.039	508.8 \pm 173.6
$4 \times (10^6 - 10^8)$	10	0.781 \pm 0.023	466.8 \pm 110.2
$10^8 - 10^9$	21	0.764 \pm 0.037	499.0 \pm 285.8
$> 10^9$	13	0.762 \pm 0.025	514.8 \pm 167.9

阳性乙肝患者的外周血单个核细胞的总RNA, 紫外分光分析仪测定总RNA浓度和纯度, 按SuperScriptTMIII试剂说明书进行逆转录。取cDNA 2 μ L, 分别用TRAIL和 β_2 M上下游引物于Bio-Rad PTC-200进行PCR扩增, 94 $^{\circ}$ C 3 min, 94 $^{\circ}$ C 30 s、56 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s共35个循环, 72 $^{\circ}$ C 5 min。回收PCR产物, 与pGEM-Teasy载体4 $^{\circ}$ C连接过夜。CaCl₂法常规制备感受态大肠杆菌DH5 α , 连接产物转化感受态细胞, 涂布于经20 g/L X-gal和200 g/L IPTG处理的含100 mg/L氨苄青霉素的LB平皿上, 37 $^{\circ}$ C培养12-16 h。经蓝白斑筛选, 白色菌落经PCR初步鉴定, 阳性克隆进一步测序分析(由上海基康生物公司完成)。将筛选出的阳性菌株扩增, 抽提质粒, 准确定量, 计算拷贝数, 10倍系列稀释, 分装, 作为标准品-20 $^{\circ}$ C保存。

1.2.3 单个核细胞TRAIL mRNA的定量检测按1.2.2步抽提总RNA并进行逆转录, cDNA置-20 $^{\circ}$ C保存。将2 μ L cDNA模板加入23 μ L PCR反应液, PCR反应体系为: 1 \times PCR Buffer, 2.6 mmol/L MgCl₂, 0.2 mmol/L dNTPs, TRAIL或 β_2 M上下游引物各0.1 μ mol/L, TRAIL或 β_2 M

荧光探针各0.12 μ mol/L, DNA聚合酶1.5 U。混匀后加入Roche专用毛细管中, 并设空白管、阴性对照和TRAIL或 β_2 M 6个质粒标准品对照(浓度分别为 10^{12} , 10^{11} , 10^{10} , 10^9 , 10^8 , 10^7 copies/L)。PCR扩增参数为: 93 $^{\circ}$ C预变性3 min, 93 $^{\circ}$ C 5 s、64 $^{\circ}$ C 30 s, 40个循环。根据各自标准品建立标准曲线, 由软件自动计算待测样本中TRAIL或 β_2 M的含量。为了确证TRAIL反应的特异性, TRAIL的TaqMan荧光PCR产物进行20 g/L的琼脂糖凝胶电泳, 均与预期大小108 bp符合。同时为消除标本处理、逆转录和PCR反应差异, 以TRAIL mRNA和 β_2 M mRNA含量比值作为评价TRAIL表达水平指标。

1.2.4 人可溶性TRAIL检测 取出血清标本, 室温下融化后严格按试剂盒说明书操作。

统计学处理 采用统计Sdata7.0软件, 均数比较用成组设计均数 t 检验(双侧), 相关分析采用双侧 F 检验。

2 结果

2.1 健康对照组与各型肝炎患者血清sTRAIL的

■同行评价

本文建立了Taq-Man实时荧光定量检测TRAIL mRNA的方法,在未经活化刺激的外周血PBMCs中检出了TRAIL mRNA,发现慢性乙肝患者可溶性TRAIL水平显著低于健康对照组.文章的科学性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的较先进水平.

水平 健康者和慢性肝炎患者血清sTRAIL的水平分别为 633.4 ± 119.3 , 500.9 ± 191.0 ng/L,二者比较 $t = 2.91$, $P < 0.05$; CHB(轻、中度)、重度-慢性重型肝炎、LC患者血清sTRAIL的水平分别为 571.5 ± 314.9 , 533.4 ± 139.9 , 496.9 ± 106.4 和 436.8 ± 130.2 ng/L,与健康对照组比较分别为 $P > 0.1$, $P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.001$ (表2).慢性乙肝患者血清中sTRAIL与其肝功能指标的相关性分析,血清sTRAIL水平与ALB呈正相关($r = 0.426$, $P < 0.05$).与TBIL、ALT无相关性.

2.2 健康对照组及慢性肝病患者外周血单个核细胞TRAIL mRNA的水平 健康者和慢性肝病患者外周血单个核细胞TRAIL mRNA的水平分别为 0.528 ± 0.014 和 0.775 ± 0.038 ,二者比较 $t = 28.31$, $P < 0.001$. CHB(轻度、中度)、重度-慢性重型肝炎、LC患者外周血单个核细胞TRAIL mRNA的水平分别为 0.785 ± 0.036 , 0.765 ± 0.032 , 0.761 ± 0.049 , 0.780 ± 0.041 ,与健康对照组比较有显著性差异(P 均小于0.01);但各组间无显著性差异.慢性肝病患者外周血单个核细胞TRAIL mRNA的水平与肝功能指标的相关性分析见表2,统计学分析表明,外周血单个核细胞TRAIL mRNA的水平与血清sTRAIL, ALB, TBIL水平均无相关性.

2.3 慢性乙肝患者血清中sTRAIL, PBMCs中TRAIL mRNA水平与血清HBV DNA滴度的相关性分析,统计学分析表明,血清中sTRAIL和PBMC中TRAIL mRNA的水平与不同HBV DNA滴度均无相关性(表3).

3 讨论

近年来,国内外学者研究证实HBV除具有嗜肝细胞性外,还可侵犯外周血单个核细胞形成隐性感染^[1],外周血单个核细胞中的HBV复制中间体HBV cccDNA的检测更能预测抗病毒治疗的疗效^[12],各型慢性乙型肝炎外周血CD4⁺, CD8⁺细胞膜TRAIL表达水平随疾病加重而明显增高^[13].为了进一步探索乙型肝炎患者外周血PBMCs的TRAIL mRNA水平与肝脏免疫病理的关系,我们根据TaqMan基本原理在TRAIL基因的第二个外显子区设计上游引物,在第三个外显子区设计下游引物,建立了TaqMan实时荧光定量检测TRAIL mRNA的方法.上下游引物间跨越第二个内含子,有效地避免了基因组DNA污染所致的假阳性,增加了PCR反应的特异性,同时TaqMan实时荧光定量PCR产物进行凝胶电泳,进一步确

证PCR反应的特异性.根据已知含量TRAIL标准品的标准曲线,由软件计算出样品中起始模板含量,同时为了消除样本处理、逆转录以及PCR反应的差异,以TRAIL mRNA和 β_2 M mRNA对数值的比值作为评价TRAIL表达水平的指标,使结果更为客观可靠.本研究发现,在健康者及慢性乙肝患者外周血中均能检测出TRAIL mRNA,但健康者PBMC的TRAIL mRNA水平比文献^[10]报道的以GAPDH为内标的比值略低,这可能与所用引物及内参不同所致.有研究结果提示,乙型肝炎患者外周血淋巴细胞凋亡增加,凋亡率与乙型肝炎的慢性化、机体的免疫状态和血清HBV病毒载量相关^[14-15].本研究发现各型慢性肝病患者PBMC的TRAIL mRNA水平与健康者相比显著增高,但各型慢性肝病患者之间无显著性差异,提示慢性乙肝患者外周血单个核细胞凋亡增加,减弱了机体的抗原提呈功能及特异性免疫反应,导致病程迁延不愈.

TRAIL是1995年由Wiley *et al*^[16]首次发现并克隆成功,为继TNF、FasL之后发现的第3个TNF超家族的凋亡分子.已发现TRAIL的受体有5种: DR4(death receptor-4)、DR5(death receptor-5)、DcR1(decoy receptor-1)、DcR2(decoy receptor-2)、OPG(osteoprotegerin),其中DR4, DR5与TRAIL结合能诱导靶细胞凋亡.膜结合型TRAIL和sTRAIL均可与TRAIL死亡受体结合,并三聚体化而引起细胞凋亡. Mundt *et al*^[17]发现腺病毒感染鼠肝炎模型中,病毒感染可以激活TRAIL诱导肝细胞凋亡,并推测TRAIL诱导细胞凋亡可能在病毒性肝炎中发挥重要作用,他们还发现HBV感染的患者肝组织TRAIL表达增高,DR4不及DR5上调明显.本研究发现,慢性乙肝患者外周血单个核细胞TRAIL mRNA水平比健康者显著增高,但与血清HBV DNA滴度间无相关性.

本研究表明,除轻度型慢性乙肝外,其余各型慢性乙肝患者的血清sTRAIL与健康者相比显著降低,与血清白蛋白呈正相关,而慢性乙肝患者PBMC中TRAIL mRNA水平却显著升高.可能的推断为外周血单个核细胞的膜结合型TRAIL表达增加,与文献^[13]报道的CD4⁺, CD8⁺细胞膜TRAIL表达水平随疾病加重而明显增高一致,与文献^[18]报道的慢性乙肝患者的血清sTRAIL与健康者相比显著升高不相符.也有报道T细胞膜TRAIL上调可促进淋巴细胞增生及IFN- γ 产生,从而引起机体受病毒刺激的免疫反

应^[19]. 研究结果提示单个核细胞通过TRAIL信号参与HBV感染肝细胞的免疫病理.

4 参考文献

- Liedtke C, Groger N, Manns MP, Trautwein C. Interferon-alpha enhances TRAIL-mediated apoptosis by up-regulating caspase-8 transcription in human hepatoma cells. *J Hepatol* 2006; 44: 342-349
- Yamamoto T, Nagano H, Sakon M, Wada H, Eguchi H, Kondo M, Damdinsuren B, Ota H, Nakamura M, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Yagita H, Monden M. Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon-alpha/5-fluorouracil against Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7884-7895
- Tsai WS, Yeow WS, Chua A, Reddy RM, Nguyen DM, Schrumph DS, Nguyen DM. Enhancement of Apo2L/TRAIL-mediated cytotoxicity in esophageal cancer cells by cisplatin. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2977-2990
- Lee TJ, Jung EM, Lee JT, Kim S, Park JW, Choi KS, Kwon TK. Mithramycin A sensitizes cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis by down-regulation of XIAP gene promoter through Sp1 sites. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2737-2746
- Huang Y, Erdmann N, Peng H, Herek S, Davis JS, Luo X, Ikezu T, Zheng J. TRAIL-mediated apoptosis in HIV-1-infected macrophages is dependent on the inhibition of Akt-1 phosphorylation. *J Immunol* 2006; 177: 2304-2313
- Yano Y, Hayashi Y, Nakaji M, Nagano H, Seo Y, Ninomiya T, Yoon S, Wada A, Hirai M, Kim SR, Yokozaki H, Kasuga M. Different apoptotic regulation of TRAIL-caspase pathway in HBV- and HCV-related hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med* 2003; 11: 499-504
- Chou AH, Tsai HF, Wu YY, Hu CY, Hwang LH, Hsu PI, Hsu PN. Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-mediated apoptosis by enhancing Bid cleavage and activation of mitochondria apoptosis signaling pathway. *J Immunol* 2005; 174: 2160-2166
- Trabzuni D, Famulski KS, Ahmad M. Functional analysis of tumour necrosis factor-alpha-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): cysteine-230 plays a critical role in the homotrimerization and biological activity of this novel tumoricidal cytokine. *Biochem J* 2000; 350 Pt 2: 505-510
- Okuyama S, Komatsuda A, Wakui H, Aiba N, Fujishima N, Iwamoto K, Ohtani H, Sawada K. Up-regulation of TRAIL mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 539-544
- Yndestad A, Damas JK, Geir Eiken H, Holm T, Haug T, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L, Aukrust P. Increased gene expression of tumor necrosis factor superfamily ligands in peripheral blood mononuclear cells during chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 175-182
- Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243-257
- 郭皓宇, 谭德明, 徐旭雯. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中HBV cccDNA预测拉米夫定的治疗效果. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1202-1205
- 陈公英, 何剑琴, 吕国才, 李敏伟, 徐陈槐, 范淮淮, 陈智. 乙型肝炎患者CD4+、CD8+T淋巴细胞TRAIL增高与肝损伤相关性的研究. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 284-286
- 刘征波, 范学工, 胡国龄. TRAIL及TRAIL受体在慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞的表达. *中华微生物学和免疫学杂志* 2004; 24: 897-900
- 宋蕊, 王玉梅, 石理兰, 冯国和, 马力, 窦晓光. HBV慢性感染患者PBMC凋亡与血清病毒载量. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1574-1577
- Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, Nicholl JK, Sutherland GR, Smith TD, Rauch C, Smith CA. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3: 673-682
- Mundt B, Kuhnel F, Zender L, Paul Y, Tillmann H, Trautwein C, Manns MP, Kubicka S. Involvement of TRAIL and its receptors in viral hepatitis. *FASEB J* 2003; 17: 94-96
- Han LH, Sun WS, Ma CH, Zhang LN, Liu SX, Zhang Q, Gao LF, Chen YH. Detection of soluble TRAIL in HBV infected patients and its clinical implications. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1077-1080
- Barber GN. Host defense, viruses and apoptosis. *Cell Death Differ* 2001; 8: 113-126

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志的同行评议

本刊讯 《世界华人消化杂志》对所有文章进行在线同行评议, 采用匿名方式. 通常每篇文章邀请2-3位专家审阅, 至少2人通过方可录用, 否则退稿. 每期最后一页致谢本期所有审稿人(含退稿). 文章等级评定: ○A级 ○B级 ○C级 ○D级 ○E级 ○不清楚. 其中A和B属于很好, C和D不算太好, E是很差, 还有一部分是不清楚.