

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 18 日 第 25 卷 第 32 期 (Volume 25 Number 32)



32 / 2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

2829 精准医学时代食管癌研究现状及展望

方一凡, 耿庆

2838 胃癌多药耐药在ABC转运蛋白、细胞凋亡和长链非编码RNA方面的研究进展

符兆英

2851 重症急性胰腺炎诊疗现状及主要问题

付杰, 刘强, 刘国兴, 徐迅迪

2858 显微镜结肠炎研究进展与现状

池肇春

2866 腹部手术止血方法的研究现状

王刚, 李宗倍, 曹成亮

临床研究

2873 个体化肠内营养支持对口腔颌面外科手术患者术后恢复的影响

赵存芳, 刘会香

2879 慢性乙型肝炎患者肝组织Toll样受体3、4表达及其临床意义

蒋福明, 李秀芬, 程书权, 曹亚昭, 黄成军, 杨景毅, 林君

2888 血清miR-21/miR-24表达及联合DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的临床价值

刘崇梅, 张雪纯, 余飞跃, 黄柳炎, 高亚

文献综述

2896 胃肠胰神经内分泌肿瘤的肿瘤微环境

魏亚玲, 柏建安, 何娜, 汤琪云

临床实践

2906 图文式健康教育对老年ERCP术患者的影响

陈艳

2911 锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿血清炎性因子及心肌损伤的影响

贾彩华, 刘冬

2916 术前联合加温对腹部大手术患者体温及苏醒质量的影响

魏丽君, 徐培君, 祁伟

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2837 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2857 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2865 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2872 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2878 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2887 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2895 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2910 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 符兆英, 教授、研究生导师, 716000, 陕西省延安市宝塔区光华路38号, 延安大学分子生物学与免疫学研究所, 延安大学医学院. 主要从事中药抗癌研究和肿瘤分子靶向的研究. 在西安交通大学医学院获学士学位(临床医学)、军事医学科学院获硕士学位(免疫学)、此后赴美留学攻读博士学位(分子生物学). 回国后在延安大学医学院工作至今, 于2014/07-2015/07受国家留学基金资助赴加拿大从事肿瘤免疫治疗研究, 现任延安大学分子生物学与免疫学研究所所长. 主持国家自然科学基金和陕西省等科研项目8项, 发表论文80多篇, 获陕西省和延安市等科研奖励4次.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-11-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 32 November 18, 2017

EDITORIAL

2829 Research progress and prospects of esophageal cancer in era of precision medicine

Fang YF, Geng Q

2838 Role of ATP-binding cassette transporters, apoptosis, and long non-coding RNAs in gastric cancer multidrug resistance

Fu ZY

2851 Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis: Current status and main problems

Fu J, Liu Q, Liu GX, Xu XD

2858 Research progress and perspectives of microscopic colitis

Chi ZC

2866 Methods of hemostasis in abdominal surgery

Wang G, Li ZB, Cao CL

CLINICAL RESEARCH

2873 Effect of individualized enteral nutrition support on postoperative recovery in patients after oral and maxillofacial surgery

Zhao CF, Liu HX

2879 Clinical significance of expression of TLR3 and TLR4 in liver tissue of patients with chronic hepatitis B

Jiang FM, Li XF, Cheng SQ, Cao YZ, Huang CJ, Yang JY, Lin J

2888 Clinical value of serum miR-21/miR-24 detection combined with quantitative analysis of DNA content in differential diagnosis of benign and malignant ascites

Liu CM, Zhang XC, Yu FY, Huang LY, Gao Y

REVIEW

- 2896 Tumor microenvironment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

Wei YL, Bai JA, He N, Tang QY

CLINICAL PRACTICE

- 2906 Influence of graphic health education on elderly patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Chen Y

- 2911 Effect of zinc dose difference on serum inflammatory factors and myocardial injury in children with rotavirus
enteritis

Jia CH, Liu D

- 2916 Effect of preoperative combined warming strategy on body temperature and recovery quality in patients undergoing
major abdominal surgeries

Wei LJ, Xu PJ, Qi W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 32 November 18, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Ying Fu, Professor, Institute of Molecular Biology and Immunology; Medical School of Yan'an University, 38 Guanghua Road, Baota District, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 18, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

慢性乙型肝炎患者肝组织Toll样受体3、4表达及其临床意义

蒋福明, 李秀芬, 程书权, 曹亚昭, 黄成军, 杨景毅, 林 君

蒋福明, 程书权, 黄成军, 杨景毅, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

李秀芬, 郑州澍青医学高等专科学校 河南省郑州市 450064

曹亚昭, 林君, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541004

蒋福明, 副主任医师, 主要从事传染性疾病的临床诊断与治疗的研究。

基金项目: 桂林市科技局立项课题, No. 20140120-9-2.

作者贡献分布: 蒋福明、李秀芬及程书权对此文所作贡献均等; 此课题由蒋福明、程书权及黄成军设计; 研究过程由蒋福明、李秀芬、程书权、黄成军、曹亚昭及杨景毅操作完成; 数据分析由黄成军、曹亚昭及林君完成; 本论文写作由蒋福明、程书权及曹亚昭完成。

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院肝病科. csq126@sina.com
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2017-09-18

修回日期: 2017-10-17

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-11-18

Clinical significance of expression of TLR3 and TLR4 in liver tissue of patients with chronic hepatitis B

Fu-Ming Jiang, Xiu-Fen Li, Shu-Quan Cheng, Ya-Zhao Cao, Cheng-Jun Huang, Jing-Yi Yang, Jun Lin

Fu-Ming Jiang, Shu-Quan Cheng, Cheng-Jun Huang, Jing-Yi Yang, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiu-Fen Li, Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, He'nan Province, China

Ya-Zhao Cao, Jun Lin, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guilin Science and Technology Bureau, No. 20140120-9-2.

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyuan Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2017-09-18

Revised: 2017-10-17

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-11-18

Abstract

AIM

To investigate the correlation of the expression of Toll-like receptors 3 and 4 (TLR3, TLR4) with liver inflammation and liver fibrosis degree in the liver tissue of patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS

One hundred and fifty-six CHB liver tissues obtained by liver biopsy were subjected to immunohistochemical staining for TLR3 and TLR4. Ten normal liver tissues served as controls. Then, immunohistochemical staining was quantified, and its correlation liver inflammatory activity and liver fibrosis degree was analyzed statistically.

RESULTS

TLR3 was strongly expressed in liver tissue of patients with CHB, mainly in the cytoplasm of liver cells and occasionally in the nucleus. The expression of TLR3 in liver tissue had a significant positive correlation with inflammation

背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的免疫清除机制包括固有的先天免疫和获得性的后天免疫, HBV与先、后天免疫之间的内在关系往往决定着感染的结局。Toll样受体作为参与非特异性免疫的重要蛋白质分子, 在连接特异性免疫与非特异性免疫中的桥梁作用日趋受到人们的关注。从慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者体内的TLRs改变情况入手, 探讨在HBV感染后的不同阶段不同类型的TLRs水平, 对深化CHB的发病机理、探寻新的免疫检测与调控手段、制定新的抗病毒治疗策略均具有重要意义。

同行评议者

丁岗强, 副主任医师, 河南省人民医院感染性疾病科; 刘正稳, 教授, 主任医师, 西安交通大学附属第一医院传染科; 阴赓宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院内科

■ 研究背景

TLRs作为炎症感受细胞表面上的受体之一, 可启动获得性免疫和固有免疫, 激活巨噬细胞, 在炎症反应的过程中起到承上启下的作用, 而炎症因子的产生可促使更多炎症细胞募集, 活性增强, 从而启动瀑布式炎症级联反应。在某种程度上CHB炎症程度越重, TLRs表达程度越高, 因此, CHB的抗炎治疗在临床治疗中起重要作用。但调节或干扰TLR3、TLR4的信号转导途径, 是否有望成为较为有效的病毒性肝炎的免疫治疗方法? TLRs将来是否能成为新的免疫调节治疗途径或疾病发展的检测及预后指标? 尚需进一步深入研究。

grade ($r_s = 0.528, P < 0.01$), and there was a significant linear relationship between them ($\chi^2 = 16.679, P < 0.01$). The expression of TLR3 was also correlated with liver fibrosis degree ($r_s = 0.510, P < 0.01$), and there was a significant linear relationship between them ($\chi^2 = 16.654, P < 0.01$). TLR4 was obviously expressed in liver cells, mainly in the cytoplasm and occasionally on cell membrane. The expression of TLR4 had a significant positive correlation of liver fibrosis degree ($r_s = 0.354, P < 0.01$), and there was a significant linear relationship between them ($\chi^2 = 10.124, P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TLR3 and TLR4 is positively correlated with liver inflammation and liver fibrosis degree in CHB patients, suggesting that they might participate in the pathogenesis of CHB.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Toll-like receptors; Liver inflammation; Fibrosis

Jiang FM, Li XF, Cheng SQ, Cao YZ, Huang CJ, Yang JY, Lin J. Clinical significance of expression of TLR3 and TLR4 in liver tissue of patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2879-2887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2879>

摘要

目的

探讨慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织Toll样受体3、4(toll-like receptor 3、4, TLR3、TLR4)的表达变化与肝脏炎症活动度、肝脏纤维化程度的相关性及其临床意义。

方法

CHB患者156例通过一秒钟快速穿刺肝活检, 所得肝组织分别进行免疫组织化学TLR3、TLR4染色, 10例趋于正常的肝组织作为对照组, 之后对TLRs免疫组化结果做出判断, 得出TLR3、TLR4与各自的肝脏炎症活动度、肝纤维化程度的相关性。应用SPSS18.0版统计软件处理数据。

结果

TLR3在CHB患者肝组织中有较强的表达, 在细胞水平主要表达于肝细胞胞浆, 少部分

表达于细胞核, 为单纯胞浆表达或单纯细胞核内表达, 细胞膜无染色, 其表达强度与肝组织炎症活动程度分级(G)有显著的正相关($r_s = 0.528, P < 0.01$)和线性关系($\chi^2 = 16.679, P < 0.01$); TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的正相关($r_s = 0.510, P < 0.01$)和线性关系($\chi^2 = 16.654, P < 0.01$)。TLR4在肝细胞内表达明显, 主要定位于肝细胞胞浆, 少部分为肝细胞膜表达, 细胞核内未见表达。TLR4表达强度与G分级有显著的正相关($r_s = 0.414, P < 0.01$)和线性关系($\chi^2 = 11.593, P < 0.01$), TLR4表达强度与S分级有显著的正相关($r_s = 0.354, P < 0.01$)和线性关系($\chi^2 = 10.124, P < 0.05$)。对照组肝细胞均未见TLR3、TLR4的阳性表达。

结论

肝细胞中TLR3、TLR4的高表达可能参与了CHB的某些发病机制, 与慢性乙型肝炎患者的肝组织炎症活动、纤维化程度正相关。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; Toll样受体; 肝脏炎症; 纤维化

核心提要: Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织中有较强的表达, 在细胞水平主要表达于肝细胞胞浆, 少部分表达于细胞核, 为单纯胞浆表达或单纯细胞核内表达, 其表达强度与肝组织炎症活动程度分级(G)和肝组织纤维化程度分级(S)有显著的相关性; TLR4在肝细胞内表达明显, 主要定位于肝细胞胞浆, 少部分为肝细胞膜表达, 其表达强度与G分级和S分级有显著的相关性。肝细胞中TLR3、TLR4的高表达可能参与了CHB的某些发病机制, 与CHB患者的肝组织炎症活动、纤维化程度相关。

蒋福明, 李秀芬, 程书权, 曹亚昭, 黄成军, 杨景毅, 林君. 慢性乙型肝炎患者肝组织Toll样受体3、4表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(32): 2879-2887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2879>

0 引言

我国属于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区, 一般人群的乙型肝炎表面抗原阳性率迄今仍达7%以上。HBV感染不仅可导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 且

可进展为肝硬化与肝细胞癌, 严重影响到人类健康、生活与生存质量. 迄今问世的所有药物均不能清除肝细胞核中的共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA), 这是HBV病毒持续感染和CHB停药复发的主要原因之一^[1]. 就目前的诊疗现状, 亦无满意的治疗方法能够自体内彻底清除HBV或避免HBV变异出现耐药, 亦不能完全消除乙型肝炎慢性化及乙型肝炎相关肝癌发生的风险. 而从CHB患者紊乱的免疫调控入手, 采用免疫调节的手段制定新的抗病毒治疗策略正成为CHB治疗研究的热点领域. 目前已知, HBV的清除应答包括强效的先天免疫和后天获得性的细胞应答, HBV与先、后天免疫之间的内在关系往往决定着感染的结局^[2,3]. Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是参与非特异性免疫的重要蛋白分子, 在连接特异性免疫与非特异性免疫中有桥梁作用^[4]. 迄今, 已在哺乳动物中发现了11种TLRs, 称为TLRs家族, 分别被命名为TLR1-11. 其中TLR2, 3, 4, 7, 8, 9具有病毒识别作用, 它们如同天然免疫的“眼睛”监视与识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 发挥着重要的抗病毒作用^[5], 甚至与HBV相关性的肝细胞癌的发生与控制有密切关系^[6]. 目前已知, 在CHB患者体内, TLRs与其相应的配体结合, 诱导特异性靶细胞基因的表达以及调节Th1/Th2反应平衡而参与抑制HBV复制介导肝损伤与损伤后的修复^[7], 其中TLR3, 4发挥着及其重要的作用^[8]. 但TLR3, 4与CHB的肝脏炎症活动度及纤维化程度的关系尚未十分明了, 本文拟就此问题加以探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 本组共收集广西壮族自治区桂林市第三人民医院肝病科自2013-01/2017-06行肝脏活组织检查的未应用过抗HBV药物的CHB患者共156例, 所有患者诊断均符合2010年中华医学会感染病学分会、肝病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》的标准. 对照组为10例取自无嗜肝病毒感染的肝血管瘤周边(大致正常)肝组织. 排除标准: (1)近期使用过干扰素、胸腺肽、糖皮质激素等影响免疫功能药物的患者; (2)重叠或混合感染甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HDV、HEV者; (3)合并

脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝损害及肝硬化, 原发性肝癌者; (4)合并糖尿病、心脑血管及免疫等系统疾病者. 156例CHB患者年龄26岁-63岁, 平均年龄37岁, 其中男性92例, 女性64例; 10例对照组年龄24岁-64岁, 平均年龄32岁, 其中男性6例, 女性4例.

1.2 方法

1.2.1 肝组织切片的制备: 所有CHB患者均采用一秒钟快速肝穿刺活检术获取肝脏病理标本, 所得标本通过梯度酒精脱水、二甲苯脱水、浸蜡、包埋、切片机连续切片(切片厚5 μ m)、常规脱蜡等步骤预处理后进行保存. 10例作为对照的非CHB患者标本制备方法同上.

1.2.2 肝病病理结果评定: 由高年资病理医师在未知患者疾病状态的情况下对炎症活动、纤维化程度等进行分级和分期诊断. 每一份病理标本均经2位医师复核, 其标准严格参照2000年《病毒性肝炎防治方案》实施. 其中炎症程度分为G 0-4, 纤维化程度分为S 0-4各5级.

1.2.3 肝脏组织免疫组化实验及结果判断: 所有肝组织标本分别进行免疫组织化学TLR3、TLR4染色, 一抗为兔源性的TLR3、TLR4(购自Bioss公司), 二抗为快捷型酶标羊抗兔免疫球蛋白G聚合物, 具体操作步骤参照试剂盒的要求进行. 以缓冲液代替一抗设立阴性对照.

TLRs免疫组化结果判断: 由研究者及1名病理科医师采用人工双盲法分别阅片评分. 阳性着色呈棕色细颗粒状. 凡细胞质或细胞核不着色为0分、浅棕色为1分、棕色为2分、深棕色为3分; 在高倍镜下随机计数5个视野, 计算阳性细胞所占百分比, 阳性细胞占有细胞的比例: 1%-10%为0分, 11%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, 76%-100%为4分. 根据上述2项指标的两积分相乘分为4级: 0分为阴性(-)、1-4分为弱阳性(+)、5-8分为中等阳性(++)、9-12分为强阳性(+++). 阴性对照以缓冲液PBS替代一抗.

统计学处理 应用SPSS18.0版统计软件处理数据. 计量资料以mean \pm SD表示, 两组计量资料间比较采用 t 检验, 多组计量资料组间比较采用单因素方差分析进行差异的显著性检验; 两组等级资料之间的比较采用秩和检验, 多组等级资料组间比较采用Kruskal-Wallis检验; 相关分析采用Spearman、Pearson或Kendall's tau- b 相关分析 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$

□ 相关报道

目前TLRs的激动剂与拮抗剂研究均为研究热点, 如文献报道较多的TLR3激动剂双链病毒RNA(dsRNA)和dsRNA的合成衍生物. 前者为一种强效激活天然免疫的优势活化剂, 后者为人工合成的病毒dsRNA类似物, 能够模拟病毒感染后所形成的dsRNA分子. 目前临床使用的TLR3靶点激动剂多为后者或后者的修饰后的改良药物, 如聚肌胞(polyI:C)、PolyI:C12U、Hiltonol等. 当TLR3被这些激动剂激活后, 通过胞内信号转导通路级联激活NF- κ B, 启动核内炎症相关基因的表达, 产生白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等一系列细胞因子, 诱发炎症和抗病毒反应, 发挥早期天然免疫效应.

创新点

既往有关TLRs在HBV感染方面的研究多限于动物肝脏标本或人体外周血单个核白细胞, 研究报告亦限于TLRs各参数之间的简单变化与增减情况, 罕有通过CHB患者肝活检取样做大样本肝细胞TLRs免疫组化染色及其与病理状况的对比分析。本组通过观察肝脏组织不同部位TLR3、TLR4染色情况, 对比TLR3、TLR4与肝脏炎症程度、纤维化程度的相关性, 进而推测TLR3、TLR4是否参与到CHB的免疫调控病理生理过程, 阻断TLR3、TLR4信号传导系统对控制CHB疾病的进展是否有利等。

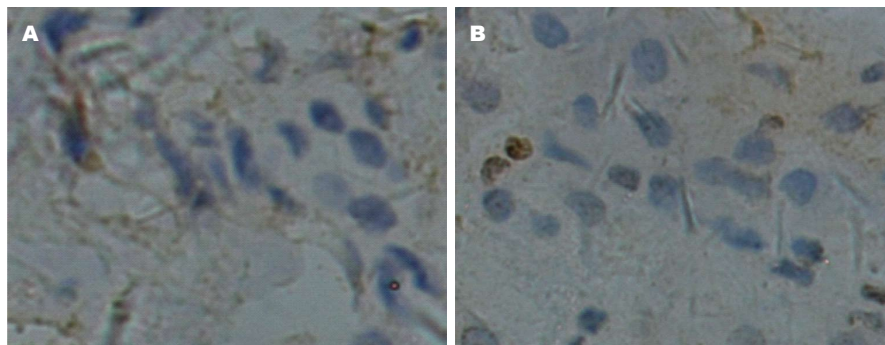


图1 TLR3、4免疫组化染色: A: 染色TLR3表达(-)对照组肝血管瘤旁肝细胞组织免疫组化; B: 染色TLR4表达(-)对照组肝血管瘤旁肝细胞组织免疫组化。

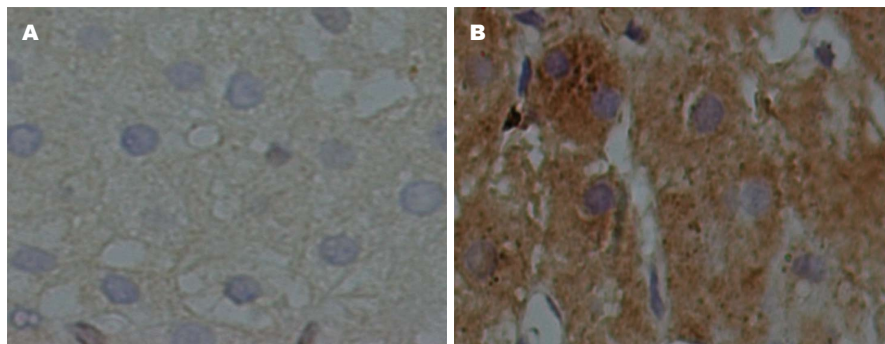


图2 慢性乙型肝炎患者肝组织G0、G3免疫组化表达结果: A: TLR3在肝细胞中表达分级(-)(SABC法, $\times 400$); B: TLR3在肝细胞中表达分级(+++), 肝细胞浆表达丰富, 肝细胞核表达少量(SABC法, $\times 400$)。

为差异有显著性意义。

2 结果

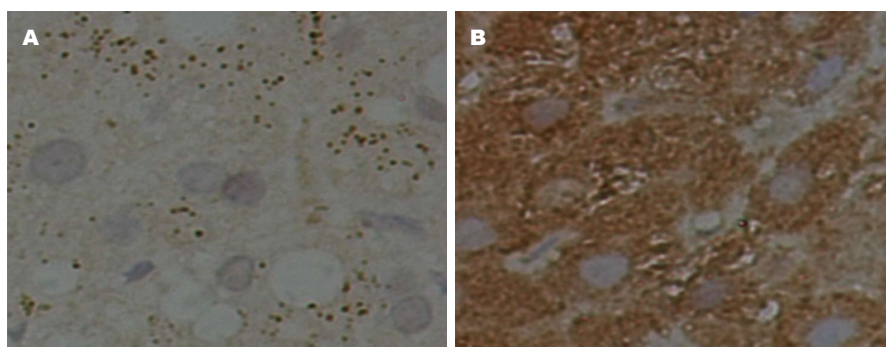
2.1 10例取自肝血管瘤周边肝组织对照组 TLR3、4染色 由下图1可见, 健康肝细胞组织免疫组化染色TLR3、4均为(-)表达。

2.2 不同炎症程度(G0-G4)与TLR3表达情况 不同炎症程度与TLR3表达情况如下表1和2所示。由表1可见, 经Kruskal Wallis检验显示, G0-G3四组之间TLR3表达强度差异有显著的统计学意义($H = 22.833, P < 0.01$); 经扩展的 t 检验两两比较显示(见表2), G0与G1比较、G0与G2比较、G1与G2比较、G1与G3比较、G2与G3比较, 差异有显著的统计学意义($P < 0.01$); G0与G3比较差异无统计学意义($P > 0.05$), Spearman秩相关性分析显示TLR3表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的正相关性($r_s = 0.528, P < 0.01$); 线性趋势检验显示TLR3表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的线性关系($\chi^2 = 16.679, P < 0.01$), TLR3表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)之间不仅存在相关关系且为线性关系。图2A显示, G0期肝组织免疫组化

染色, TLR3表达分级(-); 图2B显示, G3期肝组织免疫组化染色, TLR3在肝细胞中表达分级(+++)。

2.3 不同肝纤维化程度(S0-S4)与TLR3表达情况 不同肝纤维化程度与TLR3表达情况如下表3, 图3所示。由表3可见, 经Kruskal Wallis检验显示, S0~S4四组之间TLR3表达强度差异无统计学意义($H = 6.000, P > 0.05$); Spearman秩相关性分析显示TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的正相关性($r_s = 0.510, P < 0.01$); 线性趋势检验显示TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的线性关系($\chi^2 = 16.654, P < 0.01$), TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)之间不仅存在相关关系且为线性关系。图3A显示, S0期肝组织免疫组化染色, TLR3表达分级(-); 图3B显示, S4期肝组织免疫组化染色, TLR3在肝细胞中表达分级(+++)。

2.4 不同炎症程度(G0-G4)与TLR4表达情况 不同炎症程度与TLR4表达情况如表4、5, 图4所示。由表4可见, 经Kruskal Wallis检验显示, G0~G3四组之间TLR4表达强度差异有统计学意义($H = 8.351, P < 0.05$); 经扩展的 t 检验两两



应用要点
TLR3, TLR4表达强度随着肝组织炎症和纤维化程度分级的增加而增高, 提示观察二者的变化水平有助于判断CHB患者肝组织炎症与纤维化程度, 对疾病的发展、预后可能起到预测作用。

图 3 慢性乙型肝炎患者肝组织S0、S4免疫组化表达结果. A: TLR3在肝细胞中表达分级(+); B: TLR3在肝细胞中表达分级(+++), 肝细胞浆表达丰富, 细胞膜少量表达, 肝细胞核无表达. (SABC法, $\times 400$).

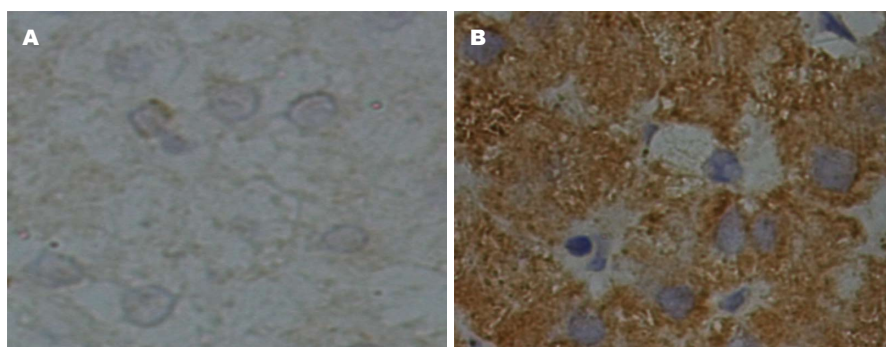


图 4 慢性乙型肝炎患者肝组织G0、G3免疫组化表达. A: TLR4在肝细胞中表达分级(-); B: 慢性乙型肝炎患者肝组织免疫组化表达结果TLR4在肝细胞中表达分级(+++). (SABC法, $\times 400$).

表 1 不同肝组织炎症活动度分级(G)与TLR3表达评级情况 n (%)

组别	n	TLR3表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
G0	24	6 (0.25)	6 (0.25)	12 (0.5)	0 (0)	2.04
G1	72	6 (0.08)	42 (0.58)	12 (0.17)	12 (0.17)	3.54
G2	42	0 (0)	12 (0.28)	18 (0.44)	12 (0.28)	3.04
G3	18	0 (0)	0 (0)	6 (0.33)	12 (0.67)	1.38
G4	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

表 2 组间/检验结果

组别	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3	G0 vs G1	G0 vs G2	G0 vs G3
t 值	3.602	4.532	5.745	-4.815	-4.690	1.483
P 值	0.004	0.001	0.000	0.001	0.001	0.166

比较显示(见表5), G1与G2比较、G1与G3比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); G0与G1比较、G2与G3比较、G0与G2比较、G0与G3比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), Spearman秩相关性分析显示TLR4表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的正相关性($r_s = 0.414, P < 0.01$); 线

性趋势检验显示TLR4表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的线性关系($\chi^2 = 11.593, P < 0.01$), TLR4表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)之间不仅存在相关关系且为线性关系。图4A显示, G0期肝组织免疫组化染色, TLR4表达分级(-); 图4B显示, G3期肝组织免疫组化染

名词解释

Toll样受体: 有机体参与非特异性免疫的一类重要蛋白分子, 在连接特异性免疫与非特异性免疫中起桥梁作用。迄今, 已在哺乳动物中发现了11种TLRs, 称为TLRs家族, 分别被命名为TLR1-11。

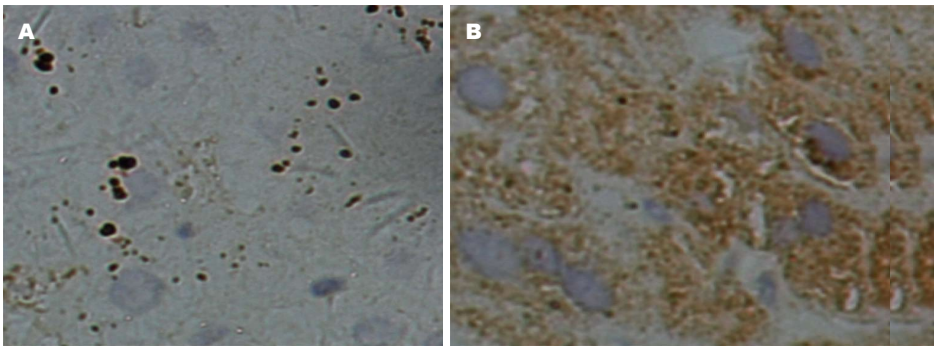


图 5 慢性乙型肝炎患者肝组织S0(A)、S4(B)免疫组化表达结果. TLR4在肝细胞中表达分级(+)(SABC法, ×400).

表 3 肝纤维化程度分级(S)与TLR3表达评级情况 *n* (%)

组别	<i>n</i>	TLR3表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
S0	12	0 (0)	12 (1)	0 (0)	0 (0)	1.00
S1	60	6 (0.1)	30 (0.5)	18 (0.3)	6 (0.2)	3.75
S2	54	6 (0.11)	18 (0.33)	12 (0.23)	18 (0.33)	4.50
S3	18	0 (0)	0 (0)	6 (0.33)	12 (0.67)	3.25
S4	12	0 (0)	0 (0)	6 (0.5)	6 (0.5)	2.50

表 4 肝脏炎症活动度分级(G)与TLR4表达评级情况 *n* (%)

组别	<i>n</i>	TLR4表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
G0	24	6 (0.25)	6 (0.25)	12 (0.5)	0 (0)	2.25
G1	72	6 (0.09)	18 (0.25)	24 (0.33)	24 (0.33)	2.50
G2	42	0 (0)	6 (0.14)	18 (0.43)	18 (0.43)	1.38
G3	18	0 (0)	0 (0)	6 (0.33)	12 (0.67)	3.88
G4	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

色, TLR4在肝细胞中表达分级(+++).

2.5 不同肝纤维化程度(S0-S4)与TLR4表达情况

不同肝纤维化程度与TLR4表达情况如表6, 图5所示. 由表6可见, 经Kruskal Wallis检验显示, S0~S4四组之间TLR4表达强度差异无统计学意义($H = 7.429, P > 0.05$); Spearman秩相关性分析显示TLR4表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的正相关性($r_s = 0.354, P < 0.01$); 线性趋势检验显示TLR4表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的线性关系($\chi^2 = 10.124, P < 0.05$), TLR4表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)之间不仅存在相关关系且为线性关系. 图5A显示, S0期肝组织免疫组化染色, TLR4表达分级(+); 图5B显示, S4期肝组织免疫组化染色, TLR4在肝细胞中表达分级(++).

3 讨论

目前认为, HBV本身并不直接损伤肝细胞, 而是通过在被感染的肝细胞上表达HBV的抗原表位, 经抗原递呈细胞的识别、加工后, HBV抗原肽与主要组织相容性复合物 I 类分子结合, 进而激活CD8⁺ T细胞, 产生细胞免疫反应攻击肝细胞导致疾病, 而CD8⁺ T细胞的激活首先依赖天然免疫的识别^[5]. TLRs是参与天然免疫的一类重要蛋白质分子, 在连接天然免疫和特异性免疫起重要的桥梁作用, 通过识别不同病原体的PAMPs, 激活多种信号通路, 表达免疫相关蛋白. TLRs不仅能调节先天性免疫, 而且直接参与启动获得性免疫反应^[8]. TLRs与相应配体结合后, 通过构象变化和二聚作用等复杂网络机制^[6], 启动激活细胞内信号转导途径协

表 5 组间/检验结果

组别	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3	G0 vs G1	G0 vs G2	G0 vs G3
t值	5.000	4.700	2.449	-2.449	-0.878	0.333
P值	0.015	0.018	0.092	0.092	0.444	0.761

表 6 肝纤维化程度分级(S)与TLR6表达评级情况 *n* (%)

组别	<i>n</i>	TLR4表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
S0	12	6 (0.5)	0 (0)	6 (0.5)	0 (0)	1.50
S1	60	6 (0.1)	18 (0.3)	18 (0.3)	18 (0.3)	4.25
S2	54	0 (0)	12 (0.22)	18 (0.33)	24 (0.45)	4.75
S3	30	0 (0)	0 (0)	6 (0.3)	12 (0.7)	2.50
S4	22	0 (0)	0 (0)	6 (0.5)	6 (0.5)	2.00

□ 同行评价

作者研究CHB患者肝组织TLR3、4的表达变化与肝脏炎症活动度、肝脏纤维化程度的相关性及其临床意义, 标本为人体标本, 说服力较强. 文章设计合理, 语言组织严谨, 具有一定的临床意义及创新性.

调炎性反应, 促进某些蛋白激酶和转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)的激活, 诱导 I 型干扰素的产生, 并参与抗HBV反应^[7]. 尤其是TLR3、TLR4所介导的信号通路, 可能在CHB的发病机制及免疫介导的肝细胞损伤中起主要作用, 从而促进机体对HBV的清除^[9]甚至对肝细胞癌变的治疗带来新的启迪^[10].

本研究通过免疫组化方法观察CHB患者肝脏组织TLR3、4两种TLRs的表达情况, 图1结果显示, 作为对照组的10例来自肝血管瘤旁未感染HBV的肝细胞中未见明显的TLRs阳性表达; 由表1、2, 图2B可见, TLR3在CHB患者肝组织上表达较强, 在细胞水平上主要表达于肝细胞胞浆, 有少部分表达于细胞核, 一般为单纯胞浆表达或单纯细胞核内表达, 细胞膜无染色. 显示TLR3表达强度与G之间不仅存在正相关关系且为线性关系, 其表达强度随着G的增高而增高. 研究^[11]表明肝脏炎症及其所致的肝纤维化或肝硬化是肝病进展的主要病理学基础, 多种激素、体液因子(炎症介质、促炎或抗炎因子)以及细胞黏附分子等参与炎症调控, 它们之间有相互促进或拮抗的关系, 共同构成了复杂的调控网络, 其中包括炎症诱导物、炎症感受细胞、炎症介质. 炎症感受细胞主要是免疫及炎症细胞, 如库普弗细胞、中性粒细胞、内皮细胞等, TLR3作为炎症感受细胞表面上的受体之一, 它可启动获得性免疫和固有免疫, 激活巨噬细胞, 在炎症反应的过程中起到承上启下的作用, 而炎症因子的产生可促使更多炎症细胞募集, 活性增强, 从而启动瀑布式炎症级联反

应^[12]. 在某种程度上可见, CHB炎症程度越重, TLR3表达程度越高, 本实验结果亦印证这观点. 因此, CHB的抗炎治疗在临床治疗中起重要作用, 研究开发TLR3及其配体有望成为CHB免疫治疗及疾病预测的新方法.

由表3、4, 图3A可见, TLR4的表达主要定位于肝细胞胞浆, 一些为肝细胞膜表达, 细胞核内未见表达. 其表达强度与肝组织炎症活动程度之间具有正相的线性关系, 且其表达强度随肝组织炎症分级(G)的增加而增高. 就目前所知^[13], TLR4可通过调节辅助性T淋巴细胞(Th1)和(Th2)间的平衡及诱导型一氧化氮合酶发挥抑制HBV复制, 还可促进CD8⁺ T淋巴细胞在肝细胞黏附而增强抑制HBV复制作用, 即HBV复制越活跃, 炎症程度越重, TLR4表达越明显^[14], 而本实验结果也验证了这一观点. 由于TLR4表达于调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)表面, 可通过识别和结合HBV来参与Treg的活化, 活化后的Treg却抑制了HBV抗原特异性的CD4⁺ T淋巴细胞的增殖, 所以TLR4具有双向作用, 当其升高到一定程度, 反而不利于HBV抑制与自身的清除, 从而可能导致HBV感染的慢性化^[15].

本实验结果还显示, TLR3、TLR4与肝脏纤维化程度密切相关, 其强度随肝组织纤维化程度分级(S)的增加而增高. 已知先天免疫系统通过多种模式识别受体识别病原体产物的成分, 受体与PAMPs识别并结合后, 调节肝纤维化的发生^[16,17]. 而肝纤维化受到多种先天免疫系统成分的控制, 包括体液因子(如补体和干扰

素)、吞噬细胞(如中性粒细胞和巨噬细胞)、淋巴细胞(如NK细胞和NKT细胞)和TLRs^[17], 由此推测TLR3、TLR4可能参与到肝纤维化病理过程之中. 因TLR3可通过诱导DNA损伤, 引起组织损伤修复反应, 改变氧化应激和线粒体应激状态, 增加了肝组织纤维化标志物之一的I型胶原^[18], 最终导致肝纤维化的病态增生. 而星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)表面富含TLR4, 当脂多糖与HSC表面的TLR4结合后, 通过MyD88途径下的NF- κ B通路使位于肝窦间隙内的HSC被激活, 激活的HSC分泌巨噬细胞产生转化生长因子 β 等重要促纤维化因子, 同时转化纤维母细胞, 大量增殖后形成过量的细胞外基质并沉积于肝脏^[19]. TLR3、TLR4表达强度随着肝组织纤维化程度分级的增加而增高, 提示了TLR3、TLR4可能在一定程度上判断患者肝组织纤维化程度, 对疾病的发展、预后起预测功能. 肝脏炎症活动或HBV活跃复制导致TLR3、TLR4表达升高, 从而促进肝纤维化的形成, 因此可认为肝脏炎症程度与肝组织TLR3、TLR4表达水平和肝纤维化程度之间存在一定相关性. 鉴于人体免疫系统具有强大的自我清除与修复能力, 本实验未行肝组织的马松染色, 未能在组织病理学层面深入论证TLR3与肝纤维化的相关性, 是为一憾.

既往的相关性研究^[20-25]取材对象为动物肝脏或人体外周血液, 罕有大样本关于CHB肝细胞由TLRs染色及其与病理状况的对比分析. 本组结果显示TLR3、TLR4与CHB的炎症程度、纤维化程度具有一定相关性, 并可能参与到CHB的免疫调控病理生理过程. 由此推测阻断TLR3、TLR4信号传导系统有可能对控制CHB疾病的进展有利. 但TLR3、TLR4是否为CHB免疫机制中关键的信号分子, 调节或干扰TLR3、TLR4信号转导途径, 是否有望成为较为有效的病毒性肝炎的免疫治疗方法? 目前研究者不能圆满回答这些问题. TLRs将来是否能成为新的免疫调节治疗途径或疾病发展的检测、预后指标, 需不断的深入研究.

志谢: 感谢桂林医学院统计学教研室谭胜奎教授对撰写此稿件的帮助.

4 参考文献

1 张磊, 程书权. 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎研

- 究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 766-768
- 2 Trehan Pati N, Kotillil S, Hissar SS, Shrivastava S, Khanam A, Sukriti S, Mishra SK, Sarin SK. Circulating Tregs correlate with viral load reduction in chronic HBV-treated patients with tenofovir disoproxil fumarate. *J Clin Immunol* 2011; 31: 509-520 [PMID: 21305387 DOI: 10.1007/s10875-011-9509-7]
- 3 Broering R, Lu M, Schlaak JF. Role of Toll-like receptors in liver health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 415-426 [PMID: 21797822 DOI: 10.1042/CS20110065]
- 4 易丹, 程书权. Toll样受体在慢性乙型肝炎中的表达及作用. *华夏医学* 2015; 28: 171-174
- 5 Ait-Goughoulte M, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus. *Viruses* 2010; 2: 1394-1410 [PMID: 21994686 DOI: 10.3390/v2071394]
- 6 Lopes JA, Borges-Canha M, Pimentel-Nunes P. Innate immunity and hepatocarcinoma: Can toll-like receptors open the door to oncogenesis? *World J Hepatol* 2016; 8: 162-182 [PMID: 26839640 DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.162]
- 7 蒋福明, 程书权. 慢性乙型肝炎患者Toll样受体3、4的表达及其临床意义. *国际病毒学杂志* 2017; 24: 70-73
- 8 Li HJ, Zhai NC, Song HX, Yang Y, Cui A, Li TY, Tu ZK. The Role of Immune Cells in Chronic HBV Infection. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 277-283 [PMID: 26807384 DOI: 10.14218/JCTH.2015.00026]
- 9 Pei RJ, Chen XW, Lu MJ. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11618-11629 [PMID: 25206268 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11618]
- 10 Mai CW, Kang YB, Pichika MR. Should a Toll-like receptor 4 (TLR-4) agonist or antagonist be designed to treat cancer? TLR-4: its expression and effects in the ten most common cancers. *Oncotargets Ther* 2013; 6: 1573-1587 [PMID: 24235843 DOI: 10.2147/OTT.S50838]
- 11 Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 2012; 249: 158-175 [PMID: 22889221 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x]
- 12 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 152-162
- 13 范文海, 陈青锋. Toll样受体4与乙型肝炎的相关性. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 584-587
- 14 Xu CL, Hao YH, Lu YP, Tang ZS, Yang XC, Wu J, Zheng X, Wang BJ, Liu J, Yang DL. Upregulation of toll-like receptor 4 on T cells in PBMCs is associated with disease aggravation of HBV-related acute-on-chronic liver failure. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2015; 35: 910-915 [PMID: 26670445 DOI: 10.1007/s11596-015-1527-x]
- 15 Momeni M, Zainodini N, Bidaki R, Hassanshahi G, Daneshvar H, Khaleghinia M, Ebrahim M, Karimi-Googheri M, Askari A, Arababadi MK, Kennedy D. Decreased expression of toll like receptor signaling molecules in chronic HBV infected patients. *Hum Immunol* 2014; 75: 15-19 [PMID: 24120739 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.09.015]
- 16 Zou ZQ, Wang L, Wang K, Yu JG. Innate immune targets of hepatitis B virus infection. *World J*

- Hepatol* 2016; 8: 716-725 [PMID: 27330680 DOI: 10.4254/wjh.v8.i17.716]
- 17 Yin JW, Ping Huang M, Zhong B. Intrahepatic Toll-Like Receptor 3 in Chronic HBV Infection Subjects: Asymptomatic Carriers, Active Chronic Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2016; 16: e34432 [PMID: 27630720 DOI: 10.5812/hepatmon.34432]
 - 18 薛如意, 张丹瑛, 吴昊, 刘韬韬, 董玲, 沈锡中. Toll样受体3基因缺陷促进四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化损伤. *中国临床医学* 2016; 23: 1-5
 - 19 Shi H, Dong L, Dang X, Liu Y, Jiang J, Wang Y, Lu X, Guo X. Effect of chlorogenic acid on LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells. *Inflamm Res* 2013; 62: 581-587 [PMID: 23483217 DOI: 10.1007/s00011-013-0610-7]
 - 20 Geng D, Zheng L, Srivastava R, Asprodites N, Velasco-Gonzalez C, Davila E. When Toll-like receptor and T-cell receptor signals collide: a mechanism for enhanced CD8 T-cell effector function. *Blood* 2010; 116: 3494-3504 [PMID: 20696947 DOI: 10.1182/blood-2010-02-268169]
 - 21 陈煜, 时红波, 张帆, 丁美, 赵军, 刘旭华, 段钟平. TLR2、TLR4和TLR9在慢性重型肝炎患者及肝衰竭大鼠中的表达. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1320-1325
 - 22 Ayoobi F, Hassanshahi G, Zainodini N, Khorramdelazad H, Arababadi MK, Kennedy D. Reduced expression of TRIF in chronic HBV infected Iranian patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 491-495 [PMID: 23433963 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.11.005]
 - 23 Yin JW, Huang MP, Zhong B. Intrahepatic Toll-Like Receptor 3 in Chronic HBV Infection Subjects: Asymptomatic Carriers, Active Chronic Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2016; 16: e34432 [DOI: 10.5812/hepatmon.34432]
 - 24 Wu J, Huang S, Zhao X, Chen M, Lin Y, Xia Y, Sun C, Yang X, Wang J, Guo Y, Song J, Zhang E, Wang B, Zheng X, Schlaak JF, Lu M, Yang D. Poly(I:C) treatment leads to interferon-dependent clearance of hepatitis B virus in a hydrodynamic injection mouse model. *J Virol* 2014; 88: 10421-10431 [PMID: 24920792 DOI: 10.1128/JVI.00999]
 - 25 黄海霞, 冷静. Toll样受体3的信号通路及作为靶点的药物研究进展. *辽宁中医杂志* 2016; 43: 1113-1116

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

