

老年慢性乙肝患者炎症因子水平与 α -干扰素抗病毒应答的相关性研究

黄飞, 胡勤明, 贺新翔, 刘文俊, 杨忠民

荆州市中心医院感染科, 湖北 荆州 434020

摘要: 目的 对老年慢性乙肝患者炎症因子水平与 α -干扰素抗病毒应答的相关性进行研究, 为临床治疗提供参考。

方法 对荆州市中心医院 2010 年 10 月-2015 年 10 月期间诊治的 100 例老年慢性乙肝患者在 α -干扰素抗病毒治疗前、治疗 12、24 周后抽血测定血清炎症因子, 包括 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、炎性小体 3 (pyrin containing 3 gene, NLPR3)、核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、白细胞介素 1 α (interleukin 1 α , IL1 α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL1 β)、白细胞介素 2 (interleukin 2, IL2) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL6) 和 CRP (C-reaction protein)。治疗 12 周后, 根据 ALT、HBV DNA 判定应答情况, 分析有应答组患者和无应答组患者血清炎症因子水平变化。 **结果** α -干扰素抗病毒治疗 12 周后, 100 例乙肝患者中完全应答 30 人, 部分应答 34 人, 无应答组 36 人; 免疫应答组 ($n=64$, 包括完全应答、部分应答者) 及无应答组 ($n=36$) 治疗前炎症因子水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 有应答组患者经 α -干扰素抗病毒治疗 12 周和 24 周后患者血清中 IFN- γ 、TNF- α 水平显著升高, 而 CRP、IL1 α 、IL1 β 、IL2、IL6、TGF- β 、NLPR3、NF- κ B、MCP-1 水平显著降低, 且随着治疗时间的延长上述因子变化更显著 ($P<0.05$)。 **结论** 老年慢性乙肝患者白细胞介素等炎症因子水平与 α -干扰素抗病毒应答有密切关系。

关键词: 慢性乙肝; 炎症因子; α -干扰素; 抗病毒应答; 白细胞介素

中图分类号: R512.6⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)06-0743-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.06.031

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染呈全球性流行, 其感染流行率存在着地区差异。据世界卫生组织报道, 全世界大约有 20 亿人感染过 HBV, 其中 3 亿 5 千万人为慢性 HBV 携带者, 慢性 HBV 感染可引起肝脏炎症和纤维化, 疾病持续进展可发展为肝硬化、失代偿肝硬化和肝衰竭, 甚至原发性肝细胞癌。每年死于 HBV 感染所致的肝硬化、肝衰竭和原发性肝细胞癌的人数超过 100 万^[1], 同时也是严重危害我国居民健康的一组传染性疾病, 具有传染性较强、传播途径复杂、发病率高等特点。慢性乙肝是我国最常见的传染性疾病, 且患者容易发展为肝硬化并进展为肝癌, 严重影响患者生活质量^[1-2]。目前降低 HBV 感染率、抑制 HBV 复制是防止肝脏功能失代偿及向肝硬化、肝功能衰竭发展的关键^[3-4]。 α -干扰素是临床上抗病毒的首选药物, 也是治疗慢性乙肝的首选药物。 α -干扰素 (interferon- α , IFN α) 首先与细胞膜上的信号受体结合, 激活相应的信号转导通路, 促进和转录因子的转录, 诱导活性蛋白的表达发挥抗病毒活性^[5]。IFN α 发挥作用的关键是维持免疫应答、减少复发率^[6]。本研究对老年慢性乙肝患者炎症因子水平与 α -干扰素抗

病毒应答的相关性进行研究, 为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 对本院 2010 年 10 月-2015 年 10 月期间诊治的老年慢性乙肝患者进行研究。100 例患者中男 54 例, 女 46 例, 年龄 60~67 岁, 平均 (64.5 \pm 6.7) 岁。所有患者均符合第十次全国病毒性肝炎及肝病学会制定的《病毒性肝炎防治方案》中关于慢性乙肝的诊断标准。排除标准: 自身免疫性疾病患者; 糖尿病及其他严重代谢疾病患者; 合并或重叠其他型别的病毒性肝炎; 有其他免疫调节剂应用者。

1.2 治疗方法 所有患者均采用 α -干扰素抗病毒治疗, 500 万 U, 隔日一次, 皮下注射, 疗程 6 个月。

1.3 检测指标及方法 分别于治疗前和治疗 12 周及 24 周时采取患者静脉血, 低速离心后保存于 -20℃ 冰箱, 采用全自动生化分析仪 (美国 Bio Rad 公司) 测定血清谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT), 采用酶联免疫吸附测定法测定血清 HBV DNA (试剂盒购自美国 Abcam 公司), 采用酶联免疫吸附法测定血清中炎症因子: γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 检测试剂盒购自碧云天生物技术研究; 转化生长因子 β

作者简介: 黄飞 (1979-), 男, 湖北荆州人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 传染性疾病。

(transforming growth factor β , TGF- β)、炎性小体 3 (pyrin containing 3 gene, NLPR3) 检测试剂盒购自 Ab-bott 公司;核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 检测试剂盒购自 IBL 公司;白细胞介素 1 α (interleukin 1 α , IL1 α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL1 β)、白细胞介素 2 (interleukin 2, IL2) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL6) 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL1 β) 和 C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 检测试剂盒购自贝克曼公司。所有指标都采血检测,操作均按照说明书进行。

1.4 免疫应答判断 免疫应答包括完全应答、部分应答及无应答组。完全应答的标准为患者治疗后 ALT 恢复正常,HBV DNA 检测阴性;部分应答患者治疗后 ALT 恢复正常,HBV DNA $<10^5$ 拷贝/ml,无 HBeAg 血清学转换。无应答为未达到完全应答或部分应答条件者。

1.5 统计分析 数据统计采用 SPSS19.0 统计软件完成,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用重复测量的方差分析

比较同一组不同时间点的检测结果,采用趋势性检验分析变化趋势,采用 t 检验比较同一时点不同免疫应答人群的检测结果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫应答检测结果 α -干扰素抗病毒治疗 12 周后,100 例乙肝患者中完全应答 30 人,部分应答 34 人,无应答组 36 人。统计分析时分成两组:免疫应答组($n=64$,包括完全应答、部分应答者)及无应答组($n=36$)。

2.2 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平变化 见表 1。两组患者 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平均明显升高而 CRP 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显($P < 0.01$)。不同时间两组之间比较发现,治疗前,两组三个因子水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12、24 周后,有应答组血清 IFN- γ 、TNF- α 水平显著高于无应答组($P < 0.001$),血清 CRP 水平显著低于无应答组($P < 0.001$)。

表 1 α -干扰素抗病毒治疗前后患者血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时点	IFN- γ (ng/ml)	TNF- α (ng/ml)	CRP (mg/L)
有应答组	64	治疗前	3.65 \pm 0.54	5.12 \pm 0.81	12.3 \pm 2.34
		治疗 12 周后	8.99 \pm 1.20 * * *	10.1 \pm 1.85 * *	8.21 \pm 1.02 * *
		治疗 24 周后	12.6 \pm 2.54 * * *	13.5 \pm 2.06 * * *	6.91 \pm 2.24 * * *
		<i>F</i> 值	475.7	409.83	131.71
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001
无应答组	36	治疗前	3.69 \pm 0.86	5.21 \pm 0.95	12.9 \pm 1.58
		治疗 12 周后	4.12 \pm 0.29 * *	6.02 \pm 1.08 * *	11.3 \pm 2.38 * *
		治疗 24 周后	4.77 \pm 0.30 * * *	6.62 \pm 1.14 * * *	10.7 \pm 2.47 * * *
		<i>F</i> 值	34.94	16.05	10.06
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001
治疗前两组比较		<i>t</i> 值	0.286	0.501	1.371
		<i>P</i> 值	0.776	0.618	0.174
治疗 12 周后两组比较		<i>t</i> 值	23.91	12.11	9.040
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001
治疗 24 周后两组比较		<i>t</i> 值	18.38	14.48	7.825
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组治疗前比较,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

2.3 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中白细胞介素水平变化 见表 2。有应答组患者 α -干扰素抗病毒治疗 12 周和 24 周后患者血清中 IL1 α 、IL1 β 、IL2 和 IL6 蛋白水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显($P < 0.05$)。无应答组患者治疗 24 周后

血清 IL1 β 、IL2 显著降低($P < 0.05$),IL1 α 和 IL6 水平无显著变化($P > 0.05$)。不同时间两组间比较发现,治疗前,两组四个因子水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12、24 周后,有应答组血清 IL1 α 、IL1 β 、IL2 和 IL6 水平显著低于无应答组($P < 0.01$)。

表 2 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中白细胞介素水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时点	IL1 α (pg/L)	IL1 β (pg/L)	IL2 (pg/L)	IL6 (pg/L)
有应答组	64	治疗前	42.1 \pm 6.15	39.5 \pm 4.54	34.5 \pm 4.18	41.9 \pm 3.62
		治疗 12 周后	40.6 \pm 6.31	31.2 \pm 6.33***	28.6 \pm 3.94***	35.6 \pm 5.33***
		治疗 24 周后	39.2 \pm 4.14*	24.5 \pm 4.30***	20.3 \pm 3.02***	30.1 \pm 4.77***
		F 值	4.261	136.93	232.00	104.16
		P 值	0.016	<0.001	<0.001	<0.001
无应答组	36	治疗前	40.4 \pm 6.17	39.8 \pm 5.14	34.3 \pm 4.18	41.8 \pm 6.04

续表 2

组别	例数	时点	IL1α (pg/L)	IL1β (pg/L)	IL2 (pg/L)	IL6 (pg/L)
治疗前两组比较		治疗 12 周后	41.4±4.87	37.6±4.25	33.4±3.61	40.2±3.84
		治疗 24 周后	42.3±5.28	37.2±3.37 *	31.3±3.99 * *	39.6±5.22
		<i>F</i> 值	1.088	3.791	5.513	1.780
		<i>P</i> 值	0.341	0.026	0.005	0.174
		<i>t</i> 值	1.325	0.302	0.230	0.104
		<i>P</i> 值	0.188	0.763	0.819	0.918
治疗 12 周后两组比较		<i>t</i> 值	0.850	5.413	6.013	4.552
		<i>P</i> 值	0.394	0.000	<0.001	<0.001
治疗 24 周后两组比较		<i>t</i> 值	3.249	15.27	15.54	9.24
		<i>P</i> 值	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较, * *P*<0.05, * * *P*<0.001, * * * *P*<0.001。

2.4 α-干扰素抗病毒治疗后患者血清中 TGF-β 和 NLPR3 水平变化 见表 3。有应答组患者 α-干扰素抗病毒治疗 12 周和 24 周后患者血清中 TGF-β 和 NLPR3 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显(*P*<0.001);无应答组患者血清 TGF-β 和 NLPR3 水平治疗后无显著变化(*P*>0.05)。不同时间点两组间比较发现,治疗前,两组两个因子水平差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 12、24 周后,有应答组血清 TGF-β 和 NLPR3 水平显著低于无应答组(*P*<0.05)。

表 3 α-干扰素抗病毒治疗后患者血清中 TGF-β 和 NLPR3 水平变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时点	TGF-β/β-actin	NLPR3/β-actin
有应答组	64	治疗前	0.51±0.12	0.39±0.09
		治疗 12 周后	0.43±0.08 * * *	0.34±0.04 * * *
		治疗 24 周后	0.35±0.05 * * *	0.29±0.03 * * *
		<i>F</i> 值	52.74	45.28
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001
		<i>t</i> 值	0.436	0.596
无应答组	36	治疗前	0.50±0.09	0.38±0.06
		治疗 12 周后	0.49±0.08	0.37±0.05
		治疗 24 周后	0.48±0.07	0.36±0.04
		<i>F</i> 值	0.557	1.403
		<i>P</i> 值	0.575	0.250
		<i>t</i> 值	0.436	0.596
治疗前两组比较		<i>P</i> 值	0.664	0.553
		<i>t</i> 值	3.600	3.285
治疗 12 周后两组比较		<i>P</i> 值	0.000	0.014
		<i>t</i> 值	10.77	9.908
治疗 24 周后两组比较		<i>t</i> 值	10.77	9.908
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较, * * * *P*<0.001。

2.5 α-干扰素抗病毒治疗后患者血清中 NF-κB 和 MCP-1 水平变化 见表 4。有应答组患者 α-干扰素抗病毒治疗后患者血清中 NF-κB 和 MCP-1 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显(*P*<0.01)。无应答组患者血清 NF-κB 和 MCP-1 水平治疗后无显著变化(*P*>0.05)。不同时间点两组间比较发现,治疗前,两组三个因子水平差异无统计学意义(*P*>

0.05),治疗 12、24 周后,有应答组血清 NF-κB 和 MCP-1 水平显著低于无应答组(*P*<0.01)。

表 4 α-干扰素抗病毒治疗后患者血清中 NF-κB 和 MCP-1 水平变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时点	NF-κB/β-actin	MCP-1/β-actin
有应答组	64	治疗前	0.60±0.11	0.44±0.06
		治疗 12 周后	0.52±0.12 * * *	0.40±0.05 * * *
		治疗 24 周后	0.43±0.09 * * *	0.33±0.04 * * *
		<i>F</i> 值	40.14	77.30
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001
		<i>t</i> 值	0.000	1.415
无应答组	36	治疗前	0.60±0.13	0.46±0.08
		治疗 12 周后	0.59±0.08	0.49±0.09
		治疗 24 周后	0.57±0.09	0.47±0.07
		<i>F</i> 值	0.802	1.626
		<i>P</i> 值	0.451	0.202
		<i>t</i> 值	0.000	1.415
治疗前两组比较		<i>P</i> 值	1.000	0.160
		<i>t</i> 值	3.127	6.440
治疗 12 周后两组比较		<i>P</i> 值	0.002	<0.001
		<i>t</i> 值	7.467	2.078
治疗 24 周后两组比较		<i>P</i> 值	0.002	0.001
		<i>t</i> 值	7.467	2.078

注:与治疗前比较, * * *P*<0.01, * * * *P*<0.001。

3 讨 论

慢性乙型肝炎是临床上的常见病和多发病,且在我国具有较高的发病率,严重影响患者的肝脏功能和生活质量。慢性乙型肝炎患者容易进展为肝硬化,且 HBV 感染也是肝癌发病的重要因素。干扰素是干扰病毒复制的细胞因子,通过与细胞膜相应受体结合后引起细胞内蛋白的磷酸化。调控核基因的转录,产生抗病毒活性。本研究在对老年慢性乙肝患者炎症因子水平与 α-干扰素抗病毒应答的相关性进行研究时发现,有应答组患者 α-干扰素抗病毒治疗后患者血清中 IFN-γ、TNF-α、TGF-β、NLPR3、NF-κB、MCP-1、IL2 和 IL6 及 IL1β 水平明显升高而 CRP 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显。因此,老年慢性乙肝患者炎症因子水平与 α-干扰素抗病毒应答

有密切的相关性。

干扰素是广谱的抗病毒剂,主要通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白,是临床上治疗慢性乙肝的重要手段^[7-8]。在研究干扰素对慢性 HBV 感染者 T 淋巴细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达水平影响的研究中发现干扰素主要通过影响趋化因子水平发挥作用^[9]。同时,聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎也主要通过改善患者的免疫反应^[10],而干扰素发挥细胞抗病毒天然免疫应答主要与其特殊的结构特征有关^[11]。已有的证据也显示 CRP 和肿瘤坏死因子也与乙肝的发病过程密切相关^[12]。本研究也发现有应答组患者 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平明显升高而 CRP 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显,表明上述因子是干扰素作用后机体产生免疫应答的关键。免疫应答是干扰素发挥抗病毒作用的基础要求,而免疫应答的发生与机体的炎症因子密不可分^[13]。在分析 NLRCs 炎症体亚家族及其在维持机体正常免疫应答平衡中作用的研究中证实 NLRCs 是正常免疫应答必不可少的炎症因子^[14]。

TGF- β 和 NLPR3 蛋白是细胞内炎症反应的重要介质,也参与了乙肝患者的发病过程^[15-16]。本研究也发现有应答组患者 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中 TGF- β 和 NLPR3 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显,提示 α -干扰素抗病毒治疗免疫应答过程也与 NLPR3 水平有关。以往的研究也发现白细胞介素蛋白家族水平异常也与慢性乙肝的发病密切相关^[17-18],与上述报道一致,本研究发现有应答组患者 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中 IL2 和 IL6 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显。MCP-1 也是细胞内具有激活单核细胞和巨噬细胞活性的炎症因子,其水平异常也与乙肝的发病密切相关。魏超霞等^[19]也提出乙型肝炎肝硬化并自发性腹膜炎患者经抗感染治疗后 TNF- α 、MCP-1、IL-10 明显下降,TNF- α 、MCP-1、IL-10 可作为 SBP 抗感染治疗的疗效辅助判断指标。本文中也发现有应答组患者 α -干扰素抗病毒治疗后患者血清中 MCP-1 水平明显降低,且随着治疗时间的延长上述因子变化越明显,提示 α -干扰素抗病毒治疗免疫应答过程也与 MCP-1 水平有关。

综上所述,老年慢性乙肝患者炎症因子 IFN- γ 、TNF- α 、TGF- β 、NLPR3、NF- κ B、MCP-1 及白细胞介素水平与 α -干扰素抗病毒应答有密切的相关性。

参考文献

- [1] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11): 1118-1129.
- [2] 刘尚辉, 姜岩, 邓妍, 等. 我国大陆地区各省不同类型病毒性肝炎报告发病率的系统聚类分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(6): 641-644.
- [3] 田方圆. 乙肝相关性肝衰竭 HBV-DNA 低水平复制及特异性抗体表达临床研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [4] 孙伟, 邹美银, 秦刚, 等. 外周血 Th22 和 Th17 细胞对 HBV 相关性肝衰竭的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 6(1): 59-61.
- [5] 吕建楠. 白细胞介素 28B 基因多态性与 HCV/HBV 感染疾病转归及 PEG-IFN α -2a 抗病毒治疗应答的关系研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [6] 苏春霞, 段相国, 曹瑞兵, 等. 共表达口蹄疫病毒 VP1-2A 与猪 IFN- α 的重组腺病毒增强小鼠免疫功能[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 16(11): 1129-1132.
- [7] 徐学琴, 王平, 闫国立, 等. 中药联合干扰素对慢性乙肝患者血清乙肝表面抗原及乙肝病毒 e 抗原影响的系统评价[J]. 中国全科医学, 2012, 24(4): 462-464.
- [8] 陈海鸥, 刘洪娟, 胡小宣. 阿德福韦酯联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗高病毒载量慢性乙肝的疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 8(5): 456-458.
- [9] 胡蓉, 康信通, 曾义岚, 等. 干扰素对慢性 HBV 感染者 T 淋巴细胞趋化因子受体及血清趋化因子表达水平的影响[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 9(1): 42-46.
- [10] 余佳平, 侯炜. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效预测因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 12(5): 476-481.
- [11] 李永涛, 常洪涛, 赵永祥, 等. 猪干扰素调节因子 1 在细胞抗病毒天然免疫应答中的作用[J]. 中国兽医学报, 2016, 7(1): 95-100.
- [12] 周燕飞, 龚杰, 张晓梅. 慢性乙型肝炎 HBV-DNA 载量与炎症因子、肝脏酶学指标的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(8): 804-806.
- [13] 邓汉强, 苏冰. MEKK3 信号通路在炎症和免疫应答中的研究[J]. 现代免疫学, 2014, 4(1): 56-60.
- [14] 范丽萍, 林文龙, 王晓健. NLRCs 炎症体亚家族及其在维持机体正常免疫应答平衡中的作用[J]. 免疫学杂志, 2014, 12(9): 833-836.
- [15] 程莉. 拉米夫定联合还原型谷胱甘肽治疗重型乙肝血清 MMP-13、TNF- α 、TGF- β 1 变化及疗效[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 319-322.
- [16] 王夏琼. RNA 病毒活化 NLRP3 炎症小体的机制研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2016.
- [17] 郑吉顺, 陈萌萌, 周翔天, 等. 白细胞介素-17 在慢性乙型肝炎肝硬化患者中的表达及意义比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 8(6): 495-498.
- [18] 陈洪涛, 杨智, 吴诗品. 慢性乙肝病毒感染各阶段患者外周血单个核细胞中 IL-22 mRNA 的表达水平及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 11(3): 551-555.
- [19] 魏超霞. 乙型肝炎肝硬化并 SBP 患者血清 MCP-1、TNF- α 、IL-10 的检测及临床意义[D]. 长沙: 中南大学, 2013.