

• 综述 •

干扰素诱导蛋白-10 与肝损伤关系的研究进展

黄菊 吕娟 刘忠民

130021 吉林长春, 吉林大学第一医院重症医学科

通讯作者: 刘忠民, Email: lzmry59@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.018

【摘要】 肝衰竭的发病机制极其复杂, 近年来趋化因子在病毒性肝炎中的作用逐渐受到广泛关注, 大量研究证实, 趋化因子的异常表达与病毒性肝炎以及其他类型肝炎的进程密切相关, 趋化因子干扰素诱导蛋白-10 (IP-10) 可能成为反映肝脏炎性损伤特异性好且敏感的标志。本文就 IP-10 在不同类型肝损伤发病机制中的研究进展进行综述, 为肝损伤的临床诊断、治疗策略和预后评估提供有价值的指标。

【关键词】 干扰素诱导蛋白-10; 肝损伤; 进展

基金项目: 吉林省重点科技攻关项目 (20150204060SF)

Advances in the research of the relationship between interferon-inducible protein-10 and liver injury Huang Ju, Lyu Juan, Liu Zhongmin

Department of Critical Care Medicine, the First Hospital, Jilin University, Jilin 130021, Changchun, China

Corresponding author: Liu Zhongmin, Email: lzmry59@163.com

【Abstract】 The pathogenesis of liver failure is extremely complex. In recent years, the role of chemokines in viral hepatitis has been widely concerned. A large number of studies have confirmed that the abnormal expression of chemokines is closely related to the process of viral hepatitis and other types of hepatitis. Interferon-inducible protein-10 (IP-10) is a good indicator of the specificity and sensitivity of inflammatory liver injury. In this paper, IP-10 in different types of liver injury in the pathogenesis of research progress were reviewed to provide valuable indicators for clinical diagnosis, treatment strategy and prognosis evaluation of liver injury.

【Key words】 Interferon-inducible protein-10; Liver injury; Advance

Fund program: Jilin Provincial Key Scientific and Technological Project (20150204060SF)

干扰素诱导蛋白-10 (IP-10) 属于非谷氨酸-亮氨酸-精氨酸 (ELR) CXC 类趋化因子家族的小细胞因子, 可通过结合特异性受体 CXC 趋化因子受体 3 (CXCR3) 募集活化的 CXCR3⁺ T 细胞至肝实质, 在病毒性肝炎的发生发展及肝脏的免疫损伤中扮演着重要角色。近年来研究表明, IP-10 与肝损伤的发生发展、治疗和预后相关, 现就 IP-10 与不同类型肝损伤的关系进行综述。

1 IP-10 的结构与功能

IP-10 也被称为 CXC 趋化因子 10 (CXCL10)。人类 IP-10 基因是 Luster 在 1985 年用重组 γ -干扰素 (IFN- γ) 治疗淋巴瘤细胞 (U937) 时分离得到的。IP-10 基因定位于染色体 4q21, 含有 3 个内含子和 4 个外显子, 由 98 个氨基酸残基组成。一级序列中包含了 4 个保守半胱氨酸残基, 其 N 端不包含 ELR 序列, 属于非 ELR CXC 家族。IP-10 基因的初级翻译产物是一个含有 2 个内部二硫键的蛋白 (相对分子质量为 12 000) 预测的信号肽酶裂解生成的 N 末端具有 4 个保守半胱氨酸残基的分泌多肽 (相对分子质量为 10 000)。

IP-10 由其特异性受体 CXCR3 介导发挥生物学功能。CXCR3 的基因定位于 xP13, 其 cDNA 全长 1 104 bp, 编码 368 个氨基酸, 是一种 G 蛋白耦联的七亚单位穿膜受体, IP-10 通过结合 CXCR3 发挥其生物学作用。IP-10 诱导主要取决于 CXCR3 的羧基末端区域。Colvin 等^[1]认为, 在 IP-10 诱导的 CXCR3 受体活化过程中, CXCR3 羧基端

丝氨酸、苏氨酸的磷酸化及 β -抑制蛋白对 G 蛋白解耦联和 CXCR3 的受体内化有重要作用。IP-10 是一种能发挥有效生物学功能的多效性分子, 包括促进 CXCR3⁺ 细胞的趋化调节、诱导细胞凋亡、调节细胞的生长和增殖以及抑制血管生成^[2]。

2 IP-10 与不同类型肝损伤的关系

2.1 慢性乙型肝炎 (CHB): 机体感染乙型肝炎病毒 (HBV) 后并不直接损伤肝细胞, 而是通过诱发人体免疫反应而致病^[3-4]。机体感染 HBV 后, 病变部位以淋巴细胞、单核细胞等炎性细胞浸润为主要特征, 而趋化因子发挥着介导炎性细胞浸润的作用。Kakimi 等^[5]发现, 阻断 HBV 转基因小鼠体内肝细胞产生的 IP-10 和 IFN 诱导的单核因子 MIG 可减少炎性细胞, 特别是淋巴单核细胞在肝脏的浸润, 减轻肝组织损伤的严重程度。另有从分子基础方面开展的研究表明, 乙型肝炎病毒 X 蛋白 (HBx) 以剂量依赖的方式增加 IP-10 表达^[6]。HBx 通过肿瘤坏死因子受体相关因子 2-转化生长因子活化激酶 1 (TRAF2-TAK1) 信号通路激活核转录因子- κ B (NF- κ B), 从而上调 IP-10 的表达; 表达上调的 IP-10 可能介导了外周血白细胞中 NF- κ B 的依赖性迁移^[6]。IP-10 的蛋白和 mRNA 表达与肝损伤的严重程度呈正相关, 而肝损伤程度可通过血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平来反映。因此, CHB 患者外周血单核细胞中 IP-10 的 mRNA 表达与 IP-10 血浆水平相关, 并且

IP-10 血浆水平与血浆 ALT 和 HBV-DNA 水平相关^[7]。近年来,越来越多的研究表明 IP-10 与 CHB 治疗的应答相关。Papatheodoridis 等^[8]在应用恩替卡韦治疗乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阴性 CHB 患者的过程中发现,恩替卡韦可降低血清乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 水平,且血清 IP-10 水平对 HBsAg 下降程度有预测作用。基线 IP-10 水平与 ALT 水平呈正相关,与 HBsAg 水平呈负相关。有研究表明,在 HBsAg 阴性 CHB 患者应用替诺福韦抗病毒治疗过程中,IP-10 基线水平 >350 ng/L 能实现 HBsAg 大幅度下降^[9];Jaroszewicz 等^[10]发现,在应用 IFN 核苷/核苷酸类似物治疗 CHB 患者过程中,基线血清 IP-10 水平与晚期 HBsAg 动力学有关,HBsAg 消失的患者 IP-10 水平最高。因此,在 IFN 核苷/核苷酸类似物治疗之前检测血清 IP-10 水平可能对 CHB 患者有重要的临床意义。

2.2 慢性丙型肝炎 (CHC): IP-10 在病毒性肝炎的发生发展及肝脏的免疫损伤中扮演着重要角色。研究表明,在 CHC 患者血清及肝脏中可检测到 IP-10 高表达^[11]。丙型肝炎病毒 (HCV) 的病毒蛋白,如单独的非结构蛋白 5A (NS5A) 和核心蛋白,或者联合 IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的协同作用,可上调肝细胞中 IP-10 的基因表达及分泌^[12]。同时,CHC 患者肝细胞中透明质酸的内源性表达通过 Toll 样受体 2 (TLR2) 和白细胞分化抗原 44 (CD44) 也参与了 IP-10 的产生^[13]。感染 HCV 的肝细胞分泌 IP-10 在免疫应答过程中起着关键作用,IP-10 招募辅助性 T 细胞 1 (Th1), Th1 细胞分泌 IFN- γ 和 TNF- α , 诱导不同类型细胞产生 IP-10, IP-10 反过来吸引和招募 Th1 细胞,提示在 Th1 细胞产生 IFN- γ 和产生 IP-10 的固有细胞之间存在正反馈回路^[14-15]。IP-10 通过结合 CXCR3 募集 CD4⁺ Th1 细胞和 CD8⁺ Tc 细胞至肝脏,活化的 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 通过细胞表面蛋白受体 Fas、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 介导细胞凋亡,颗粒酶、穿孔素的释放和 IFN- γ 的分泌可杀伤病毒感染的细胞,导致持续的肝损伤^[16-17]。临床研究表明,IP-10 血浆水平可作为 HCV 相关疾病活动的标志,抗 HCV 治疗后血浆 IP-10 水平下降,提示 IP-10 可作为预测 CHC 治疗反应的指标^[18]。用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗 24 周后,CHC 患者外周血中 IP-10 血清水平降低;在治疗后 12 周内获得持续病毒学应答 (SVR) 的患者,IP-10 血清水平较无应答者显著下降^[19]。Lagging 等^[20]研究结果显示,IP-10 基线水平较低的 HCV 感染患者较易发生快速病毒学应答 (RVR) 和 SVR,较低的血浆 IP-10 水平为 RVR 和 SVR 的独立预测因素。白细胞介素-28B (IL-28B) 多态性与 IP-10 联合评估可能有助于预测 HCV 感染患者的抗病毒治疗效果^[21-22]。

2.3 原发性胆汁性肝硬化 (PBC): 浸润性记忆 T 细胞在 PBC 中对胆管的破坏起着重要的作用,炎性趋化因子通过与 T 细胞趋化因子受体的相互作用控制淋巴细胞的迁移。PBC 患者 IP-10 血浆水平明显升高,并且随着疾病的进展而增加^[23]。免疫组化结果显示,在 PBC 肝脏样本中,IP-10 和

MIG 在门脉区高表达,同时检测到大量 CXCR3 阳性细胞,尤其是 CD4⁺ T 细胞^[24]。与来自病毒性肝炎的肝浸润性淋巴细胞相比,PBC 肝浸润性淋巴细胞显示出对 IP-10 和其他趋化因子更强的趋化性。这些结果表明,IP-10 在胆管中的表达可能是胆管特异性靶向肝脏疾病的特征^[23]。

2.4 非酒精性脂肪性肝炎: 研究表明,全身炎症反应可促使酒精性肝炎发展为多器官功能衰竭 (MOF),导致死亡^[25]。同样,持续性的肝脏炎症在非酒精性脂肪性肝炎发病中起着关键作用,越来越多的研究表明,IP-10 在脂肪性肝炎的发病机制中起到举足轻重的作用。在应用蛋氨酸及胆碱缺乏饲料喂养所致的脂肪肝野生型小鼠模型中,其肝脏存在高表达的 IP-10,而 CXCL10^{-/-} 小鼠应用蛋氨酸及胆碱缺乏饲料喂养则难以发生脂肪性肝炎^[26]。在体外实验中,阻断 IP-10 可防止小鼠脂肪性肝炎导致的肝细胞损伤^[27]。IP-10 可以激活 NF- κ B 通路,上调脂肪生成因子,同时促进氧化应激反应,诱导肝细胞凋亡和肝损伤,从而导致脂肪性肝炎的进展;研究者在非酒精性脂肪性肝炎患者的循环和肝脏中同样发现 IP-10 表达明显升高,且循环中 IP-10 的表达与肝小叶的炎症程度明显相关,是发生非酒精性脂肪性肝炎的独立危险因素^[27]。

2.5 药物性肝损害: Bone-Larson 等^[28]探讨了 IP-10 在对乙酰氨基酚 (APAP) 诱导小鼠急性肝损伤中的作用,结果显示,应用 APAP 8 h 后 IP-10 水平急剧升高,高水平的 IP-10 在整个实验期间并不持续,而是在应用 APAP 后 24 h 开始下降;另外,在应用 APAP 后,IP-10 的蛋白和 mRNA 水平增加,其受体 CXCR3 水平在肝脏中上调。

2.6 肝纤维化与肝硬化: IP-10 招募 T 细胞至肝脏,引起适应性免疫反应,肝细胞分泌 IFN- γ 诱导的趋化因子,如 CXC 趋化因子配体 IP-10,导致非特异性单核细胞向肝脏迁移,持续招募的单核细胞浸润导致慢性炎症的发展,持续的肝损伤可激活肝星状细胞、肌成纤维细胞、成纤维细胞,促使肝纤维化的发展。研究表明,血清和肝脏中高表达的 IP-10 水平与肝组织纤维化分期有关,IP-10 表达随着纤维化进展明显增加^[22]。Hintermann 等^[29]研究肝纤维化小鼠模型时发现,野生型小鼠肝星状细胞中趋化因子 IP-10 mRNA 表达显著升高;与野生型小鼠相比,IP-10 基因敲除小鼠肝脏中浸润的 B 细胞和 T 细胞以及树突细胞数显著减少,肝星状细胞数量和活性明显降低,纤维化程度明显减轻;此外,用中和抗体阻断 IP-10 显示出显著的抗纤维化作用。表明阻断 IP-10 可能成为抗肝纤维化治疗的新方向。

2.7 原发性肝癌: 趋化因子在肿瘤进展中起重要作用。在肝细胞癌进展过程中,趋化因子及其受体发挥着复杂的作用。IFN- γ 诱导的趋化因子,如 MIG、IP-10 能促进淋巴细胞在肝癌中聚集,这在肿瘤免疫中是必不可少的^[30]。Liu 等^[31]研究了肝癌组织和肝癌细胞株中趋化因子的表达,结果显示,IP-10 在血清和肝癌组织中均有表达,且肝癌组织中 IP-10 的表达明显高于癌旁组织。体外实验显示,IP-10 对来自肝癌细胞的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞趋化作用较弱,而对

来自正常组织的 T 细胞趋化作用较强^[32]。研究显示,肝细胞癌患者 IP-10 mRNA 表达显著升高,并且其水平与浸润的淋巴细胞数目密切相关,表明在血液和肿瘤组织中,高水平的 IP-10 与淋巴细胞功能障碍相关,可能损害肿瘤的免疫防御机制^[33]。目前血清肿瘤标志物检测广泛应用于肿瘤的临床诊断和疗效监测,血清甲胎蛋白被认为是特异性最强的原发性肝癌诊断标志物,多种肿瘤标志物联合检测更有利于肿瘤的早期发现和鉴别诊断,IP-10 能否作为肝癌的联合血清学标志物还需进一步研究^[34]。

2.8 肝衰竭:肝衰竭是由多种因素引起的肝细胞在短时间内大量坏死,肝功能急剧恶化,导致患者极度疲乏、食欲减退、腹胀、恶心、呕吐、意识和性情改变等,并伴有凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等多种并发症的一种临床症候群。从病理生理学角度来看,急性肝衰竭是由肝细胞大量坏死引起的,在肝脏内引起强烈的炎症免疫反应。肝脏浸润性免疫细胞包括 T 细胞、NK 细胞和自然杀伤性 T 细胞(NKT)分泌多种促炎趋化因子和细胞因子,包括 IFN- γ ,使肝细胞持续损伤^[35];而 IFN- γ 反过来可强烈激活趋化因子 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 的转录,导致肝细胞招募表达 CXCR3 的调节性 T 细胞(Treg)^[36]。IFN- γ 与 IP-10 在某种程度上具有相互促进的作用,IP-10 的分泌不断增加,更多 T 细胞在肝脏聚集、浸润、活化,过度表达的 IFN- γ 可以造成肝脏损伤。Tuncer 等^[37]发现,在正常肝血窦内皮细胞中检测到 CXCR3 配体的 IP-10 少量表达,在急性肝衰竭患者肝血窦上检测到 IP-10 强表达。史丽云等^[38]研究也显示,重型肝炎组血清 IP-10 水平明显高于 CHB 组,随着病情发展,CD8⁺CXCR3⁺ T 细胞比例随之上升,在重型肝炎组达到最大值,提示 IP-10 在肝衰竭过程中发挥了一定作用。很多血清学指标可以预测肝衰竭的病情严重程度和预后,IP-10 能否成为肝衰竭预后的预测指标还需进一步研究^[39]。Zhai 等^[40]在研究 CXCR3 对肝缺血/再灌注(I/R)损伤小鼠的影响时观察到,I/R 可引发肝内趋化因子 IP-10 表达增加,导致选择性招募 CXCR3⁺CD4⁺ T 细胞;相反,阻断 CXCR3 受体可改善肝细胞损伤伴随的肝内 CXCR3⁺ T 细胞减少。表明 IP-10 增加可激活表达特异性受体的淋巴细胞,并向局部组织定向迁移,产生免疫应答或炎症反应。邹勇等^[41]在通过腹腔注射 3 型鼠肝炎病毒(MHV-3)建立急性重症肝炎小鼠模型中发现,感染 MHV-3 后,肝脏 T 细胞 CXCR3 表达明显增加,肝脏内 IP-10 的 mRNA 表达明显升高。该结果表明,IP-10 在小鼠急性重症肝炎肝脏淋巴细胞的募集、浸润和随后的坏死性炎症以及急性肝衰竭发生发展过程中可能发挥着重要作用。目前,肝衰竭唯一有效的治疗措施是肝移植^[42];血液净化可以短暂替代肝脏代谢功能,维持肝脏内环境,为等待肝移植争取时间^[43]。免疫排斥仍然是肝移植的主要并发症,无论是超急性排斥反应、急性排斥反应,还是慢性排斥反应,都与免疫细胞及炎症因子密切相关^[44]。

综上,IP-10 可能成为肝损伤诊断及评价疗效的有效指标。有研究表明,肝素可抑制趋化因子 IL-8 和单核细胞趋

化蛋白-1(MCP-1)的表达^[45]。因此,在治疗上针对 IP-10 的合成及发挥作用的各个环节予以阻断,如研究其相应的单克隆抗体、受体抗体等,控制趋化因子对相关免疫细胞的趋化作用,降低有害的免疫反应和炎症反应等,还需要进一步研究,使免疫治疗成为肝损伤治疗的新希望。

参考文献

- [1] Colvin RA, Campanella GS, Sun J, et al. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10, and CXCL11 function [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (29): 30219-30227. DOI: 10.1074/jbc.M403595200.
- [2] Liu M, Guo S, Hibbert JM, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22 (3): 121-130. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.06.001.
- [3] 苗静,袁晨翼,李秋伟,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的表达与 HBsAg 定量的相关性分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.015.
- [4] Miao J, Yuan CY, Li QW, et al. An analysis on correlations between expressions of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood and quantitative level of HBsAg in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.015.
- [5] 杨莉,侯军良,刘玉珍,等.树突状细胞疫苗调节慢性乙型肝炎患者细胞因子诱导的杀伤细胞相关免疫功能的研究 [J]. *中国综合临床*, 2012, 28 (4): 357-359. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-6315.2012.04.007.
- [6] Yang L, Hou JL, Liu YZ, et al. Regulation of cytokine-induced killer cells-related immune function by dendritic cell vaccine in patients with chronic hepatitis B [J]. *Clin Med Chin*, 2012, 28 (4): 357-359. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-6315.2012.04.007.
- [7] Kakimi K, Lane TE, Wieland S, et al. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *J Exp Med*, 2001, 194 (12): 1755-1766. DOI: 10.1016/S0378-3774(02)700035-5.
- [8] Zhou Y, Wang S, Ma JW, et al. Hepatitis B virus protein X-induced expression of the CXCL chemokine IP-10 is mediated through activation of NF-kappaB and increases migration of leukocytes [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (16): 12159-12168. DOI: 10.1074/jbc.M109.067629.
- [9] Wang J, Zhao JH, Wang PP, et al. Expression of CXCL chemokine IP-10 in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7 (1): 45-50.
- [10] Papatheodoridis G, Goulis J, Manolakopoulos S, et al. Changes of HBsAg and interferon-inducible protein 10 serum levels in naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under 4-year entecavir therapy [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (1): 62-68. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.023.
- [11] Papatheodoridis G, Triantos C, Hadziyannis E, et al. Serum HBsAg kinetics and usefulness of interferon-inducible protein 10 serum in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (12): 1079-1087. DOI: 10.1111/jvh.12434.
- [12] Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16 (6): 915-924. DOI: 10.3851/IMP1866.
- [13] Wald O, Pappo O, Safadi R, et al. Involvement of the CXCL12/CXCR4 pathway in the advanced liver disease that is associated with hepatitis C virus or hepatitis B virus [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34 (4): 1164-1174. DOI: 10.1002/eji.200324441.
- [14] Apolinario A, Majano PL, Lorente R, et al. Gene expression profile of T-cell-specific chemokines in human hepatocyte-derived cells: evidence for a synergistic inducer effect of cytokines and hepatitis C virus proteins [J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12 (1): 27-37. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00540.x.
- [15] Abe T, Fukuhara T, Wen X, et al. CD44 participates in IP-10 induction in cells in which hepatitis C virus RNA is replicating, through an interaction with Toll-like receptor 2 and hyaluronan [J].

- J Virol, 2012, 86 (11): 6159–6170. DOI: 10.1128/JVI.06872–11.
- [14] Antonelli A, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. Cytokines and HCV-related autoimmune disorders [J]. Immunol Res, 2014, 60 (2–3): 311–319. DOI: 10.1007/s12026-014-8569-1.
 - [15] Campbell JD, Gangur V, Simons FE, et al. Allergic humans are hyporesponsive to a CXCR3 ligand-mediated Th1 immunity-promoting loop [J]. FASEB J, 2004, 18 (2): 329–331. DOI: 10.1096/fj.02-0908fj.
 - [16] Castello G, Scala S, Palmieri G, et al. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer [J]. Clin Immunol, 2010, 134 (3): 237–250. DOI: 10.1016/j.clim.2009.10.007.
 - [17] Cheent K, Khakoo SI. Natural killer cells and hepatitis C: action and reaction [J]. Gut, 2011, 60 (2): 268–278. DOI: 10.1136/gut.2010.212555.
 - [18] Wald O, Weiss ID, Galun E, et al. Chemokines in hepatitis C virus infection: pathogenesis, prognosis and therapeutics [J]. Cytokine, 2007, 39 (1): 50–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.05.013.
 - [19] Larrubia JR, Calvino M, Benito S, et al. The role of CCR5/CXCR3 expressing CD8⁺ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis C virus infection [J]. J Hepatol, 2007, 47 (5): 632–641. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.009.
 - [20] Lagging M, Romero AI, Westin J, et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection [J]. Hepatology, 2006, 44 (6): 1617–1625. DOI: 10.1002/hep.21407.
 - [21] Fattovich G, Covoio L, Bibert S, et al. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33 (10): 1162–1172. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04635.x.
 - [22] Domagalski K, Pawłowska M, Kozieliwicz D, et al. The impact of IL28B genotype and liver fibrosis on the hepatic expression of IP10, IFI27, ISG15, and MX1 and their association with treatment outcomes in patients with chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2015, 10 (6): e0130899. DOI: 10.1371/journal.pone.0130899.
 - [23] Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C, et al. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis [J]. Semin Immunopathol, 2009, 31 (3): 309–322. DOI: 10.1007/s00281-009-0167-2.
 - [24] Chuang YH, Lian ZX, Cheng CM, et al. Increased levels of chemokine receptor CXCR3 and chemokines IP-10 and MIG in patients with primary biliary cirrhosis and their first degree relatives [J]. J Autoimmun, 2005, 25 (2): 126–132. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.08.009.
 - [25] Michelena J, Altamirano J, Abalde JG, et al. 全身炎症反应及血清内毒素水平可预测酒精性肝炎多器官功能衰竭和死亡 [J]. 喻文, 罗红敏, 译. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 508.
 - [26] Michelena J, Altamirano J, Abalde JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis [J]. Yu W, Luo HM, trans. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 508.
 - [27] Zhang X. CXCL10 and Its Receptor CXCR3 Promote Nonalcoholic Steatohepatitis through Mediating Inflammatory Cytokines and Autophagy [D]. Hong Kong: The Chinese University of Hong Kong, 2014.
 - [28] Zhang X, Shen J, Man K, et al. CXCL10 plays a key role as an inflammatory mediator and a non-invasive biomarker of non-alcoholic steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2014, 61 (6): 1365–1375. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.006.
 - [29] Bone-Larson CL, Hogaboam CM, Evanoff H, et al. IFN- γ -inducible protein-10 (CXCL10) is hepatoprotective during acute liver injury through the induction of CXCR2 on hepatocytes [J]. J Immunol, 2001, 167 (12): 7077–7083.
 - [30] Hintermann E, Bayer M, Pfeilschifter JM, et al. CXCL10 promotes liver fibrosis by prevention of NK cell mediated hepatic stellate cell inactivation [J]. J Autoimmun, 2010, 35 (4): 424–435. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.09.003.
 - [31] Elia G, Fallahi P. Hepatocellular carcinoma and CXCR3 chemokines: a narrative review [J]. Clin Ter, 2017, 168 (1): e37–41. DOI: 10.7417/CT.2017.1980.
 - [32] Liu YQ, Poon RT, Hughes J, et al. Desensitization of T lymphocyte function by CXCR3 ligands in human hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11 (2): 164–170.
 - [33] Huang F, Geng XP. Chemokines and hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (15): 1832–1836.
 - [34] Hirano S, Iwashita Y, Sasaki A, et al. Increased mRNA expression of chemokines in hepatocellular carcinoma with tumor-infiltrating lymphocytes [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22 (5): 690–696. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04551.x.
 - [35] 王书峰, 周丽莉. 血清 AFP、FER 和 CA19-9 联合检测在原发性肝癌诊断中的意义 [J]. 实用检验师杂志, 2015, 7 (1): 39–41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.011.
 - [36] Wang SF, Zhou LL. The significance of AFP, FER and CA19-9 combine detection in primary hepatic carcinoma diagnosis [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (1): 39–41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.011.
 - [37] Wu Z, Han M, Chen T, et al. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury [J]. Liver Int, 2010, 30 (6): 782–794. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02262.x.
 - [38] Zaldivar MM, Berres ML, Sahin H, et al. The chemokine receptor CXCR3 limits injury after acute toxic liver damage [J]. Lab Invest, 2012, 92 (5): 724–734. DOI: 10.1038/labinvest.2012.48.
 - [39] Tuncer C, Oo YH, Murphy N, et al. The regulation of T-cell recruitment to the human liver during acute liver failure [J]. Liver Int, 2013, 33 (6): 852–863. DOI: 10.1111/liv.12182.
 - [40] 史丽云, 陈智, 陈公英, 等. 慢性乙肝患者趋化因子 IP-10 及其受体 CXCR3 的检测 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2003, 23 (11): 901–902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2003.11.022.
 - [41] Shi LY, Chen Z, Chen GY, et al. Detection of chemotactic factor IP-10 and CXCR3 of chronic hepatitis B patients [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2003, 23 (11): 901–902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2003.11.022.
 - [42] 苗静, 吴素琼, 郭颖颖, 等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 257–261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.013.
 - [43] Miao J, Wu SQ, Guo LY, et al. The therapeutic value of alpha-fetoprotein and cholinesterase in patients with hepatitis B virus related acute onset chronic liver failure [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 257–261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.013.
 - [44] Zhai Y, Shen XD, Hancock WW, et al. CXCR3⁺CD4⁺ T cells mediate innate immune function in the pathophysiology of liver ischemia/reperfusion injury [J]. J Immunol, 2006, 176 (10): 6313–6322.
 - [45] 邹勇, 鲍俊杰, 宋戈. 趋化因子受体 CXCR3 与其配体在小鼠暴发性肝炎发病中免疫学机制研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31 (6): 481–486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2011.06.001.
 - [46] Zou Y, Bao JJ, Song G. Preliminary study on immunologic mechanism of chemokine receptor CXCR3 and its ligands involved in mouse fulminant hepatitis [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2011, 31 (6): 481–486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2011.06.001.
 - [47] 沈中阳. 客观认识肝移植适应证 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (7): 385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.001.
 - [48] Shen ZY. Objective recognition of the indication of liver transplantation [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (7): 385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.001.
 - [49] 段志文, 武杨屏, 范晶华, 等. 不同血液净化方式治疗各型肝衰竭的临床疗效比较 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (4): 390–392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.013.
 - [50] Duan ZW, Wu YP, Fan JH, et al. Comparisons of therapeutic effects of different blood purification means in treatment of various hepatic failures [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (4): 390–392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.013.
 - [51] 赵静雯, 唐纓. 肝移植术后排斥反应机制与免疫耐受 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3 (3): 178–182. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.03.017.
 - [52] Zhao JW, Tang Y. Rejection mechanism and immune tolerance after liver transplantation [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2015, 3 (3): 178–182. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.03.017.
 - [53] 李旭, 马延全, 陈恬璐, 等. 肝素通过核转录因子- κ B 信号通路减少脂多糖刺激人内皮细胞趋化因子的表达 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 38 (2): 117–121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.007.
 - [54] Li X, Ma YQ, Chen TL, et al. Unfractionated heparin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of chemokines in human endothelial cells through nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 38 (2): 117–121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.007.

(收稿日期: 2017-09-08)