

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.005

慢性乙型肝炎及乙型肝炎性肝硬化患者色氨酸代谢变化及其相关性分析*

班艳娜¹,甄乾娜²,邓琳琳³,何一帆³,丁敏^{3△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院生殖健康与不孕症专科实验室 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院内分泌实验室 400016; 3. 重庆医科大学检验医学院/临床检验诊断学教育部重点实验室 400016)

[摘要] **目的** 探讨慢性乙型肝炎(CHB)和乙型肝炎性肝硬化(HBC)患者色氨酸(Trp)代谢变化及其相关性。**方法** 选取2015年10月至2016年1月在重庆医科大学附属第一医院住院的CHB 81例和HBC 40例患者为研究对象,40例健康者为对照。采用高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FD)对各组受试者血浆中Trp及代谢产物犬尿氨酸(Kyn)、5-羟色胺(5-HT)水平进行测定,实时荧光定量PCR检测HBV-DNA病毒复制数,分析3组间血清学指标差异,采用Pearson相关分析和Logistic回归分析筛选危险因素。**结果** 与对照组比较,CHB组、HBC组受试者血浆中Trp和5-HT水平明显降低($P < 0.01$);HBC组受试者血浆中Kyn/Trp明显高于其他两组($P < 0.01$)。HBC组Kyn/Trp与A/G呈负相关($r = -0.686, P < 0.01$),CHB组Kyn/Trp与Log DNA呈正相关($r = 0.784, P < 0.01$)。Logistic回归分析显示Kyn/Trp为CHB和HBC的危险因素。**结论** 检测血浆中Trp及其代谢产物可作为辅助指标评估乙型肝炎进展情况。

[关键词] 色氨酸;犬尿氨酸;5-羟色胺;乙型肝炎;乙型肝炎性肝硬化**[中图分类号]** R-33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)33-4622-03

Tryptophan metabolism change in patients with chronic hepatitis B and hepatitis B cirrhosis and its correlation analysis*

Ban Yanna¹, Zhen Qianna², Deng Linlin³, He Yifan³, Ding Min^{3△}

(1. Laboratory of Health Reproduction and Infertility; 2. Department of Endocrinology Laboratory, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Key Laboratory of Diagnostic Medicine of Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the tryptophan (Trp) metabolism change in the patients with chronic hepatitis B (CHB) and hepatitis B cirrhosis (HBC) and to analyze the related risk. **Methods** Eighty-one cases of CHB and 40 cases of HBC hospitalized in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from October 2015 to January 2016 served as the study subjects, and 40 healthy persons as the controls. High performance liquid chromatography-fluorescence detection (HPLC-FD) were adopted to detect the levels of plasma Trp, kynurenine (Kyn) and its metabolite 5-hydroxy tryptamine (5-HT). HBV-DNA viral replication number was detected by real-time quantitative PCR. The serological indicators differences among 3 groups were analyzed. The risk factors were analyzed and screened by the Logistic regression analysis and Pearson correlation analysis. **Results** Compared with the control group, plasma 5-HT and Trp levels in the CHB group and HBC group were significantly decreased ($P < 0.01$); plasma Kyn/Trp in the HBC group was significantly higher than that in the other two groups ($P < 0.01$). Kyn/Trp in the HBC group was negatively correlated with A/G ($r = -0.686, P < 0.01$), and Kyn/Trp in the CHB group was positively correlated with Log DNA ($r = 0.784, P < 0.01$). The Logistic regression analysis indicated that Kyn/Trp was the risk factor of CHB and HBC. **Conclusion** Detecting plasma Trp and its metabolite can serve as the adjuvant indicators for assessing the progression of hepatitis B.

[Key words] tryptophan; kynurenine; 5-hydroxy tryptamine; chronic hepatitis B; hepatitis B cirrhosis

我国约有2亿人患有慢性乙型肝炎(CHB),其中30%的患者会发展为乙型肝炎性肝硬化(HBC)^[1],甚至肝癌。研究表明,机体中乙型肝炎病毒介导的免疫耐受和病毒载量与吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)相关^[2]。IDO可通过降解外周细胞中的色氨酸(Trp)生成犬尿氨酸(Kyn)及其衍生物,同时可经Trp加氧酶生成5-羟色胺(5-HT)^[3]。有研究报道CHB患者中IDO高表达^[4],Trp在CHB和HBC患者中代谢变化尚不明确。本文探讨CHB和HBC患者Trp代谢变化及其相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年10月至2016年1月在重庆医科大学附属第一医院住院的CHB和HBC患者为研究对象。

CHB组81例,男43例,女38例,平均年龄(45.89±12.60)岁;HBC组40例,男29例,女11例,平均年龄(46.05±12.52)岁;40例健康者为对照组,男21例,女19例,平均年龄(45.29±7.30)岁。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[5];(2)既往有乙型肝炎病毒史或者HBsAg阳性超过6个月,现在HBsAg和HBV-DNA仍为阳性;(3)结合病史中影像学、生物学或者血清学检查肝细胞合成障碍或者门静脉高压症,或组织学符合肝硬化诊断。排除标准:(1)合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒重叠感染;(2)合并脂肪肝及酒精性肝病;(3)最近半年以来未接受抗病毒、免疫及精神症状治疗;(4)合并严重心、肾、内分泌、其他自身免疫性疾病及血液系统疾

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81200294)。 作者简介:班艳娜(1986—),初级检验技师,硕士,主要从事分析化学研究。

△ 通信作者,E-mail:dingmin@cqmu.edu.cn。

表 1 3 组受试者临床资料及实验室指标

| 项目 | CHB 组(n=81) | HBC 组(n=40) | 对照组(n=40) | P |
|---|----------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| 年龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 45.89±12.60 | 46.05±12.52 | 45.29±7.30 | 0.716 |
| 男(%) | 52.40 | 71.09 | 52.12 | 0.165 |
| AST[M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L] | 47.50(28.00, 66.50) | 57.00(35.00, 116.00) | 23.00(20.00, 26.00) | 0.000 |
| ALT[M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L] | 59.50(27.75, 118.00) | 142.00(28.00, 154.00) | 21.00(14.00, 28.00) | 0.000 |
| PA($\bar{x}\pm s$, mg/L) | 128.25±59.28 | 108.64±69.86 | 356.94±70.12 | 0.000 |
| TP($\bar{x}\pm s$, g/L) | 67.80±10.27 | 67.52±19.10 | 73.84±3.28 | 0.016 |
| Alb($\bar{x}\pm s$, g/L) | 35.13±6.60 | 31.44±7.59 | 43.06±1.64 | 0.000 |
| A/G($\bar{x}\pm s$) | 1.15±0.39 | 0.90±0.36 | 1.42±0.16 | 0.000 |
| Log DNA($\bar{x}\pm s$) | 5.10±2.20 | 5.40±1.62 | — | 0.413 |

—: 此项无数据

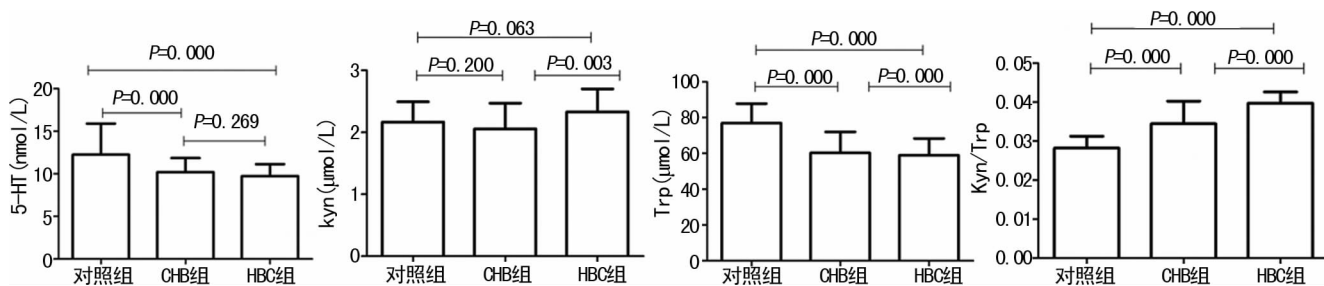


图 1 各组受试者血浆中 Trp 及其代谢物水平比较

病; (5) 妊娠或哺乳期妇女。本研究经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准(2013-24), 受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂 Shimadzu 2010L 高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司), 配紫外检测器和 Class-VP 色谱工作站; 日立全自动分析仪(RL7600-110); 实时荧光定量 PCR(Roche cobas z480); 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、清蛋白(Alb)、前蛋白(PA)和总蛋白(TP)检测试剂和生化复合校准品(四川迈克生物科技股份有限公司); 标准品 Kyn、Trp、5-HT 均为色谱纯(美国 Sigma 公司)。

1.2.2 样品采集与生化指标检测 清晨空腹采血, 分离血清, 测定 AST、ALT、PA、Alb、TP 水平。采用实时荧光定量 PCR 进行 HBV-DNA 检测(试剂盒由湖南圣湘生物科技有限公司提供)。同时用肝素抗凝管采取 2 mL, 于 4 °C、2 000 × g 离心分离血浆, 置于 -20 °C 冰箱内保存, 用于 Trp 及代谢产物的检测。

1.2.3 高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FD)^[6] 检测血浆 Trp、Kyn、5-HT 水平 取血浆 100 μL, 加入 15 μL 内标溶液(300 μmol/L 茶碱)和 10 μL 35% 高氯酸溶液, 涡漩混匀 1 min, 15 000 × g、4 °C 离心 10 min, 沉淀蛋白, 取上清液 25 μL 进样分析。色谱条件: 色谱柱为 BDS-Hypersil-C8 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为 10 mmol/L 醋酸钠缓冲液(pH 4.5): 乙腈(94:6, v/v), 柱温 25 °C, 流速 0.6 mL/min。紫外检测程序波长为 0~5.5 min, 360 nm; 5.6~6.0 min, 220 nm; 6.1~7.0 min, 302 nm; 7.1~8.0 min, 360 nm。该方法日内相对标准偏差 0.80%~3.45%, 日间相对标准偏差 1.21%~14.89%。平均回收率 87%~113%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。数据的正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 one-way ANOVA 分析 S-N-K post-

hoc 检验; 偏态分布以中位数(四分间距)表示, 采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。多元线性逐步回归分析和 Pearson 相关分析 Trp 代谢与临床指标相关性, Logistic 回归分析筛选危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

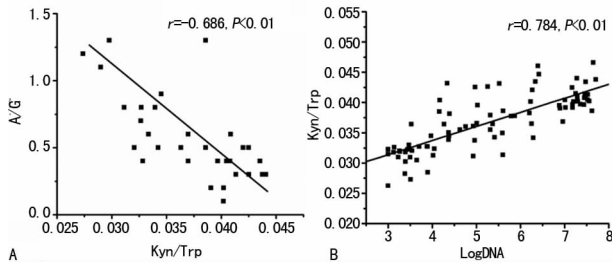
2 结果

2.1 临床资料及实验室指标 3 组受试者年龄和性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$), AST、ALT、PA、Alb、TP、A/G 在两组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组受试者 Trp 及其代谢分析 CHB 组和 HBC 组受试者血浆中 5-HT 和 Trp 水平低于对照组($P < 0.01$); HBC 组受试者血浆中 Kyn/Trp 较其他两组明显升高($P < 0.01$)。见图 1。

2.3 线性逐步回归及相关性分析 在 CHB 组中, 以 5-HT、Kyn 和 Trp 为自变量, HBV-DNA 为因变量进行线性逐步回归分析, 仅 Trp 和 Kyn 进入方程, 相关系数 0.833, 回归方程: $Y = 5.377 - 0.156X_1(\text{Trp}) + 4.228X_2(\text{Kyn})$, $F = 55.19$, $P = 0.000$ 。HBC 组 Trp、Kyn 和 5-HT(自变量)与 A/G(因变量)进行线性逐步回归分析, 结果显示仅 Trp 和 Kyn 进入方程, 相关系数 0.784, 回归方程: $Y = 0.092 + 0.030X_1(\text{Trp}) - 0.612X_2(\text{Kyn})$, $F = 15.74$, $P = 0.000$ 。Person 相关分析显示: CHB 组中 Kyn/Trp 与 Log DNA 呈正相关($r = 0.784$, $P < 0.01$), 在 HBC 组中 Kyn/Trp 与 A/G 呈负相关($r = -0.686$, $P < 0.01$)。见图 2。

2.4 危险因素的单因素分析 对可能影响 CHB 和 HBC 的 5-HT、Kyn、Trp 和 Kyn/Trp 危险因素进行单因素分析, 以是否患有 CHB 或 HBC 为因变量, 分别以 5-HT、Trp、Kyn 和 Kyn/Trp 为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析。结果显示两组间 5-HT、Trp、Kyn/Trp 均有特异性差异($P < 0.05$)。Kyn/Trp 为 CHB 和 HBC 患者的独立危险因素。见表 2。



A: HBC 组 Kyn/Trp 与 A/G 相关性; B: CHB 组 Kyn/Trp 与 LogDNA 相关性

图 2 线性逐步回归及相关性分析

表 2 CHB 和 HBC 患者危险因素单因素分析

| 项目 | β | S. E. | Wals | P | OR | 95%CI |
|---------|---------|-------|--------|-------|-------|--------------|
| CHB | | | | | | |
| 5-HT | -0.293 | 0.107 | 7.448 | 0.006 | 0.746 | 0.605~0.921 |
| Kyn | 1.075 | 0.702 | 2.345 | 0.126 | 2.934 | 0.740~11.607 |
| Trp | -0.179 | 0.051 | 12.205 | 0.000 | 0.836 | 0.756~0.925 |
| Kyn/Trp | 0.729 | 0.177 | 16.981 | 0.000 | 2.073 | 1.466~2.933 |
| HBC | | | | | | |
| 5-HT | -0.258 | 0.101 | 6.500 | 0.010 | 0.773 | 0.634~0.941 |
| Kyn | -0.541 | 0.647 | 0.697 | 0.404 | 0.582 | 0.164~2.071 |
| Trp | -0.177 | 0.051 | 12.091 | 0.000 | 0.837 | 0.758~0.926 |
| Kyn/Trp | 0.474 | 0.116 | 16.730 | 0.000 | 1.607 | 1.280~2.016 |

3 讨 论

乙型肝炎病毒入侵肝细胞后,其本身并不直接引起肝细胞病变,而是其在肝细胞内复制并激发人体的免疫系统,这种肝细胞内的免疫反应可对肝细胞造成损伤和破坏。文献报道, HBC 患者中 IDO 高表达引起 Trp 降解和抑制机体 T 细胞, Kyn/Trp 间接反映出 IDO 的活性^[4]。本研究结果显示 CHB 组 Kyn/Trp 与 Log DNA 呈正相关($r=0.784$),表明乙型肝炎病毒载量可与机体的免疫机制有关。乙型肝炎病毒入侵后,在机体的免疫系统调节下,病毒暂时减缓或停止复制,免疫反应就会较弱或停止,对肝细胞的损害也就相应较轻,血清中 HBV-DNA 水平及转氨酶维持在较低或正常水平,但在某些诱因下,平衡条件改变,病毒在宿主体内活动活跃,此时宿主的细胞免疫和体液免疫应答加强^[7],以攻击患者肝细胞内的大量病毒,肝细胞也随之受到损害。因此,ALT/AST 仅仅反映肝细胞受损情况,与机体的免疫调节无关,而 Kyn/Trp 更能确切地反映出机体的免疫状态。

IDO 通常被认为是免疫激活指示器,参与肿瘤免疫耐受,尤其在全身免疫耐受中起着至关重要的作用。文献报道, CHB 感染后会促进 IDO 的高表达^[8-9]。实验表明,乙型肝炎病毒感染后巨噬细胞在 γ -干扰素 (IFN- γ) 及来自活化 T 细胞的诱导下可以表达 IDO^[10],在 Trp 缺乏的环境下 T 细胞将无法活化与克隆增殖,而且这种 T 细胞增殖一旦被抑制将很难被再次激活,从而 IDO 上调可能会促使丙型肝炎病毒和乙型肝炎病毒逃避 T 细胞免疫。本试验结果显示,与对照组相比, CHB 组和 HBC 组受试者 Trp、Kyn 水平都发生了变化。HBC 患者中 Kyn/Trp 比 CHB 组更高。由此可以看出,Trp 代谢在乙型肝炎病毒介导的肝脏疾病中发生了变化,这种变化可能与

乙型肝炎病毒介导的免疫耐受有关。

乙型肝炎病毒感染机体后,通过免疫系统激活 T 细胞分泌 IFN- γ 及细胞毒性 T 细胞来保护肝细胞受损,但 IFN- γ 分泌会激活 IDO 活性来削弱抗原提呈细胞的功能,从而使 T 细胞功能丧失^[11-12]。同时 Trp 降解产生的代谢产物 Kyn 也可以直接抑制 T 细胞功能,诱导正经历活化阶段的 T 细胞凋亡。这样的作用会导致机体处于免疫抑制状态,造成肝脏功能严重障碍。本研究显示, HBC 患者 Kyn/Trp 与 A/G 呈负相关($r=-0.686$),说明 HBC 患者激活的 IDO 加速 Trp 代谢降解, Kyn/Trp 增大,导致肝脏免疫功能抑制更严重,肝脏合成清蛋白功能减弱,球蛋白代偿性的增加, A/G 倒置。

目前 IDO 在多种肿瘤中高表达, IDO 诱导肿瘤免疫耐受机制的研究表明,主要抑制 T 细胞增殖达到逃避免疫监视的目的,从而促使肿瘤细胞增殖和侵袭转移^[13]。HBC 组 Trp 水平明显低于 CHB 组, Kyn/Trp 高于 CHB 组,并且 Logistic 回归分析显示 Kyn/Trp 均为 CHB 和 HBC 的危险因素。因此对这两种疾病的患者评估 Kyn/Trp 相当重要。同时也说明乙型肝炎病毒感染引起机体免疫损伤 HBC 组比 CHB 组更严重,从而出现两组 Kyn/Trp 特异性差异, HBC 患者中 Kyn/Trp 反映 IDO 处于高表达状态,也可以提示患有肿瘤的风险。

5-HT 是一种调节心情变化的神经递质,脑脊液中 5-HT 水平降低会引起抑郁症。有研究发现,肝硬化患者有较高的比例患有抑郁倾向,抑郁症严重性与肝脏损坏程度相关^[14]。本试验结果显示, CHB 和 HBC 患者 5-HT 的水平与对照组比较均显著性降低,表明 5-HT 与 HBV 患者抑郁症状有关,这一结果与文献报道一致^[15]。

综上所述, Trp 及代谢物在 CHB 和 HBC 患者中发生了显著性变化,并且 Kyn/Trp 在这两种疾病中均为危险因素,检测 Trp 及其代谢物可能成为一个新的评估乙型肝炎进展的潜在辅助指标。

参考文献

- [1] 方健源,高慧,陈炳权,等.慢性乙肝患者 HBeAg 和 HBVDNA 载量与 ALT 水平相关性探讨[J].检验医学与临床,2013,10(5):538-539.
- [2] 曾道炳,卢实春,李俊峰,等.吡啶胺 2,3 双加氧酶与乙肝病毒不同感染状态 T 淋巴细胞亚群及病毒载量的相关性研究[J].北京医学,2012,34(12):1025-1029.
- [3] Jenabian MA, Vyboh K, Kema I, et al. IDO-induced immunosuppressive tryptophan catabolism following primary HIV infection[J]. Bmc Infect Dis, 2014, 14(8): 14.
- [4] Vikram M, Jean-Pierre R. Tryptophan catabolism in chronic viral infections: handling uninvited guests [J]. Int J Tryptophan Res, 2015, 8(1): 41-48.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 2-4.
- [6] Zhen QN, Xu B, Ma L, et al. Simultaneous determination of Tryptophan, kynurenine and 5-hydroxytryptamine by HPLC: Application in uremic patients undergoing hemodialysis[J]. Clin Biochem, 2011, 44(3): 226-230.
- [7] 余雪平,郭如意,柯邵鹏,等.慢性乙型肝炎及其肝硬化患者 HBsAg 与 HBVDNA 定量变化及其相关性[J].南方医科大学学报, 2015, 35(5): 682-686. (下转第 4627 页)

合麻醉兼顾了蛛网膜下腔局部麻醉药直接作用于脊髓,具有用量小、效果确切、肌松良好、阻滞完善的特点,又具备硬膜外麻醉可灵活加药的特点,特别是针内针技术的开展大大降低了蛛网膜下腔麻醉后头痛的概率,本研究无一例发生头痛。对老年患者行腰硬联合麻醉,可以降低术后认知功能障碍的发生率,改善患者生活质量^[10],尤其适合于老年人肛门手术的临床应用^[11]。传统的长效局部麻醉药布比卡因起效迅速、镇痛完善,但是作用时间较长,消退较慢^[12],不利于患者早日下床活动,增加尿潴留、血栓形成、肺部感染等不良事件的发生率。利多卡因起效快,作用时间短,常被用于 1.0~1.5 h 内完成手术操作的蛛网膜下腔麻醉^[13],虽然有报道高浓度利多卡因用于蛛网膜下腔麻醉有发生短暂神经根综合征的危险,只要掌握好指导原则,剂量不超过 60 mg^[13],浓度不超过 2.5%,不使用肾上腺素来增加利多卡因的疗效及延长作用时间,对门诊患者、膀胱切开取石术和关节镜的患者可考虑使用其他的药物^[14],安全性是可靠的。A 组和 B 组均取得了较满意的临床效果,C 组尽管镇痛效果尚能满足手术要求,但松弛度较差,不利于手术操作,且患者感觉较明显,容易产生恐惧。通过比较,小剂量利多卡因腰硬联合麻醉用于老年人肛肠疾病非 PPH 有较好的效果。

综上所述,考虑对老年人麻醉应遵循尽可能选择生理功能干扰小,安全范围大,便于调节,麻醉效果确切,麻醉停止后能迅速恢复生理功能的方法和药物的原则^[15],1.0%利多卡因腰硬联合麻醉用于老年人肛肠手术镇痛完善、效果确切、肌松良好、术后恢复快,对机体干扰小,不良反应少,安全可靠,是一种较好的麻醉选择。

参考文献

- [1] 谭冠先,郭曲练,黄文起.椎管内麻醉学[M].北京:人民卫生出版社,2011:252.
- [2] 杨学伟,耿立成,高涛.芬太尼对肛门直肠手术患者小剂量罗哌卡因腰麻效果的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,33(2):217-219.
- [3] 李春雨,张有生.实用肛门手术学[M].沈阳:辽宁科技出版社,2005:25.
- [4] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence[J]. Br J Anaesth, 2010, 105(2):106-115.
- [5] 徐启明,李文硕.临床麻醉学[M].北京:人民卫生出版社,2000.
- [6] 解雅英,于建设,吴凡,等.不同麻醉方法对老年人疝修补术后 MMES 评分的影响[J].内蒙古医学院学报,2012,34(6):899-900.
- [7] 李贵.肛肠术后尿潴留的临床研究[J].中国现代药物应用,2010,4(2):68-69.
- [8] 庄心良,曾因明,陈伯銮.现代麻醉学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003.
- [9] Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003, 17(2):259-272.
- [10] 陈锐,于鸿杰.分析不同麻醉方法对改善老年患者术后认知功能障碍的效果[J/CD].世界最新医学信息文摘(电子版),2016,57(16):72.
- [11] 丁永英,万文华.小剂量罗哌卡因复合舒芬太尼麻醉用于会阴部手术[J].医药导报,2009,28(10):1302-1304.
- [12] Frey K, Holman S, Mikat-Stevens M, et al. The recovery profile of hyperbaric anesthesia with lidocaine, tetracaine, and bupivacaine[J]. Reg Anesth Pain Med, 1998, 23(2):159-163.
- [13] 曾因明,邓小明.米勒麻醉学[M].6版.北京:北京大学医学出版社,2006:1682-1684.
- [14] 朱炜,邓小明.利多卡因椎管内麻醉的安全性问题[J].国外医学(麻醉学与复苏分册),2005,26(3):177-179.
- [15] 刘俊杰,赵俊.现代麻醉学[M].北京:人民卫生出版社,1987:522.

(收稿日期:2017-05-26 修回日期:2017-07-16)

(上接第 4624 页)

- [8] 林梁,杨定华,黄毓,等.李吡啶胺 2,3 双加氧酶在 HCC 中的表达与临床病理参数之间的关系[J].中华医学杂志,2013,93(28):2186-2190.
- [9] Ohtakia H, Itoa H, Andoa K, et al. Kynurenine production mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase aggravates liver injury in HBV-specific CTL-induced fulminant hepatitis[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(9):1467-1471.
- [10] de Araújo EF, Feriotti C, Galdino NAL, et al. The IDO-AhR axis controls Th17/Treg immunity in a pulmonary model of fungal infection[J]. Front Immunol, 2017, 8:880.
- [11] Ogiso H, Ito H, Ando T, et al. The deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase aggravates the CCl4-induced liver fibrosis in mice [J]. PLoS One, 2016, 11(9):e0162183.
- [12] Byakwaga H, Boum Y, Huang Y, et al. The kynurenine pathway of tryptophan catabolism, CD4⁺ T-cell recovery,

and mortality among HIV-infected ugandans initiating antiretroviral therapy[J]. J Infect Dis, 2014, 210(3):83-391.

- [13] Asghar K, Farooq A, Zulfiqar B, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase: As a potential prognostic marker and immunotherapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(13):2286-2293.
- [14] Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(7):665-673.
- [15] Liu QY, Lu Z, Sun L, et al. Eight-week follow-up of depressive and anxiety symptoms in patients with chronic hepatitis B patients with hepatitis B cirrhosis and normal control[J]. Shanghai Archives Psychiatry, 2011, 23(6):345-352.

(收稿日期:2017-05-10 修回日期:2017-07-17)