

文章编号:1000-5404(2014)09-0941-04

论著

## 糖皮质激素对重度慢性乙型肝炎患者血清 IL-1 $\alpha$ 水平的影响及其临床意义

李锐锋, 赵博, 陈晴, 谢桂娟, 张绪清 (400038 重庆, 第三军医大学西南医院全军感染病研究所, 感染病研究重庆市重点实验室)

**[摘要]** **目的** 探讨糖皮质激素(简称激素)对重度慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清 IL-1 $\alpha$  水平的影响及临床意义。**方法** 用 ELISA 方法检测 72 例重度 CHB 患者[根据其所采用治疗方法的不同分为糖皮质激素治疗组(34 例)与非糖皮质激素治疗组(38 例)]治疗开始时(0 d)、治疗 5 d 和 14 d 时的血清 IL-1 $\alpha$  水平以及 20 例慢性无症状 HBV 感染者(AsC)与 20 例正常人血清 IL-1 $\alpha$  水平,分析比较激素对重度 CHB 患者血清 IL-1 $\alpha$  水平、肝功能及预后的影响。**结果** ①重度 CHB 患者血清 IL-1 $\alpha$  水平高于 AsC 与正常人( $P < 0.01$ )。②激素组患者治疗 5 d 时的血清 IL-1 $\alpha$  水平低于非激素组( $P < 0.01$ )。③激素组患者的肝衰竭发生率低于非激素组( $P = 0.03$ )。激素组治疗 5 d 时血清总胆红素(T-Bil)水平低于非激素组(5 d)和激素组治疗开始时(0 d)的水平( $P < 0.01$ )。④激素组患者血清 IL-1 $\alpha$  水平与血清 T-Bil 水平呈正相关( $r_s = 0.308, P < 0.05$ ),与凝血酶原活动度[PTA(%)]水平呈负相关( $r_s = -0.409, P < 0.05$ )。**结论** 激素能有效阻止重度 CHB 患者的疾病进展,可能与其能显著降低患者血清 IL-1 $\alpha$  水平有关。

**[关键词]** 糖皮质激素类;肝炎,乙型,慢性;白细胞介素-1 $\alpha$

**[中图分类号]** R392.3; R512.62; R977.11

**[文献标志码]** A

## Effect of glucocorticoid on serum IL-1 $\alpha$ level in severe chronic hepatitis B and its clinical significance

Li Ruifeng, Zhao Bo, Chen Qing, Xie Guijuan, Zhang Xuqing (Institute of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory for Infectious Diseases Research, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the effect of glucocorticoid on the serum level of IL-1 $\alpha$  in patients with severe chronic hepatitis B (CHB) and its clinical significance. **Methods** A total of 92 patients with chronic HBV infection in- and out-patients (containing 72 cases with severe CHB and 20 cases of chronic asymptomatic HBV virus carriers) in our institute from May 2006 to June 2013 were subjected in this study. Another 20 healthy age- and sex-matched individuals for physical examination from June 2012 to June 2013 served as normal control. The asymptomatic carriers and healthy control groups were given no treatment, while those with severe CHB were divided into 2 subgroups, and given conventional medication in presence of glucocorticoid ( $n = 34$ ) or not ( $n = 38$ ). The serum level of IL-1 $\alpha$  was tested by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in the 72 severe CHB patients at day 0 (onset of treatment), days 5 and 14 during treatment, and in 20 asymptomatic carriers and 20 healthy controls. The effects of glucocorticoid on serum IL-1 $\alpha$  level, liver function and prognosis among patients with severe CHB were analyzed and compared. **Results** The serum IL-1 $\alpha$  level was higher in severe CHB patients than asymptomatic carriers and healthy individuals ( $P < 0.01$ ). The level was lower in the patients with glucocorticoid treatment than those without at days 5 during treatment ( $P < 0.01$ ). The incidence of liver failure was lower in those with glucocorticoid treatment than those without ( $P = 0.03$ ). The serum T-Bil level was lower in these glucocorticoid treated patients at day 5 than those without at day 5 during treatment and those with glucocorticoid at day 0. ( $P < 0.01$ ). In the patients with glucocorticoid treatment, the serum level of IL-1 $\alpha$  was significantly positively correlated with the serum level of

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81270525);第三军医大学临床科研重大专项(2012XLC05)

**[通信作者]** 张绪清, E-mail: xuqing651005@tom.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140327.1737.007.html>(2014-03-27)

T-Bil ( $r_s = 0.308, P < 0.05$ ), and negatively correlated with the prothrombin activity [PTA(%)] ( $r_s = -0.409, P < 0.05$ ). **Conclusion** Glucocorticoid is effective in preventing progression of severe CHB, and it may be due to its significantly reducing the serum IL-1 $\alpha$  level in severe CHB patients.

[Key words] glucocorticoids; hepatitis B, chronic; interleukin-1 alpha

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81270525) and the Major Special Project of Clinical Research of Third Military Medical University (2012XLC05). Corresponding author: Zhang Xuqing, E-mail: xuqing651005@tom.com

慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是危害人类健康的重要公共卫生问题,全世界慢性HBV感染者约有3.5亿,我国为9300万<sup>[1]</sup>。每年约有30%的慢性HBV感染者会发生疾病的自发性急性加重,其中部分严重急性加重者容易发展为慢加急性肝衰竭<sup>[2-5]</sup>。HBV相关的慢加急性肝衰竭是我国肝衰竭的主要临床类型,病死率高,救治十分困难<sup>[6]</sup>。因此,寻找到能早期预警肝衰竭发生风险与有效干预的措施,就能提高重度慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的存活率,具有十分重要的临床意义。

已有的研究显示抗病毒、人工肝等治疗在阻止慢加急性肝衰竭发生与发展中的疗效尚不肯定。我们与国外的研究提示糖皮质激素治疗能有效阻止重度CHB患者的疾病进展、改善肝功能和提高存活率,但其作用机制尚未阐明,推测与其能抑制过强免疫应答与炎症反应有关<sup>[7]</sup>。

白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)是一族炎症前细胞因子之一,主要由纤维母细胞、软骨细胞所产生,能促进细胞浸润引起炎症和组织损伤,是炎症发展形成的中心环节<sup>[8]</sup>。已有研究显示IL-1受体拮抗剂在醋氨酚所致鼠急性肝衰竭模型中能减少肝细胞凋亡,提示IL-1过量产生在醋氨酚所致急性肝衰竭的发生与发展中起重要作用<sup>[9]</sup>。然而,糖皮质激素阻止重度CHB的疾病进展是否与其能抑制IL-1过量产生有关尚不清楚。本研究拟探讨重度CHB患者血清IL-1 $\alpha$ 水平与其疾病严重性是否相关,并证实糖皮质激素治疗阻止重度CHB的疾病进展与其能降低血清IL-1 $\alpha$ 水平有关。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

92例慢性HBV感染者均为2006年5月至2013年6月在西南医院感染科门诊或住院的患者,男性75例、女性17例,年龄10~72(36.0 $\pm$ 12.2)岁,其中重度CHB患者72例、肝功能正常的慢性无症状HBV感染者(chronic asymptomatic HBV carriers, AsC)20例,其诊断均符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》与《病毒性肝炎防治方案(2000年版)》所制定的诊断标准。20例正常人均于2012年6月至2013年6月在

西南医院感染科门诊体检的健康人群,其中男性10例,女性10例,年龄11~50(30.8 $\pm$ 11.4)岁。所有研究对象均排除合并甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、巨细胞病毒(CMV)、EB病毒(EBV)与人类免疫缺陷病毒(HIV)感染及药物性肝炎、酒精性肝炎等其他原因所致的肝损害,治疗前12周末使用过免疫调节药物,入选时无细菌或真菌感染。

### 1.2 治疗方法

20例肝功能正常的慢性无症状HBV感染者与20例正常人均不接受任何药物治疗,但需留取血清10 mL, -20 $^{\circ}$ C保存,用于检测IL-1 $\alpha$ 水平。72例重度CHB患者根据其所采用治疗方法的不同分为糖皮质激素治疗组(34例)与非糖皮质激素治疗组(38例)。非糖皮质激素治疗组患者采用拉米夫定与常规内科综合支持治疗,主要治疗措施有:①异甘草酸镁注射液(200 mg/d);②注射液还原型谷胱甘肽(1200 mg/d);③注射用腺苷蛋氨酸(500 mg, 2次/d);④营养支持和防治各种并发症。糖皮质激素治疗组患者则在上述治疗措施基础上加用地塞米松(10 mg, 静脉推注, 1次/d, 连用5 d)。

### 1.3 观察指标

72例重度CHB患者在治疗开始前(0 d)、治疗后5 d与14 d常规检查肝功能[包括血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(T-Bil)、凝血酶原活动度(PTA)水平],并留取血清10 mL, -20 $^{\circ}$ C保存,用于检测IL-1 $\alpha$ 水平。然后,继续随访12周,观察其预后。

### 1.4 血清IL-1 $\alpha$ 水平的检测

采用ELISA对血清IL-1 $\alpha$ 进行定量检测,具体步骤按美国RayBiotech公司试剂盒说明书提供的方法进行。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 $t$ 检验,非正态分布计量资料表述为中位数(最小值~最大值),采用Mann-Whitney U检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,相关性分析采用Spearman分析。

## 2 结果

### 2.1 慢性HBV感染者血清IL-1 $\alpha$ 水平

20例AsC和20例正常人血清IL-1 $\alpha$ 水平分别为0.50(0.50~25.95)pg/mL和1.46(0.50~42.20)pg/mL,两者间相差无显著( $P > 0.05$ )。72例重度CHB患者血清IL-1 $\alpha$ 水平为8.69(0.50~49.63)pg/mL,显著高于肝功能正常的慢性无症状HBV感染者( $P < 0.01$ )与正常人( $P < 0.01$ )。

## 2.2 糖皮质激素治疗对重度 CHB 患者血清 IL-1 $\alpha$ 水平的影响

结果见表1。糖皮质激素治疗组患者血清 IL-1 $\alpha$  水平在治疗开始时(0 d)显著高于治疗 5、14 d ( $P < 0.01$ )。非糖皮质激素治疗组患者治疗开始时(0 d)、治疗 5 d 与 14 d 时的血清 IL-1 $\alpha$  水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。糖皮质激素治疗组与非糖皮质激素治疗组患者治疗开始时(0 d)血清 IL-1 $\alpha$  水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，而治疗 5 d 时的血清 IL-1 $\alpha$  水平显著低于非糖皮质激素治疗组 ( $P < 0.01$ )。

表1 糖皮质激素治疗组与非糖皮质激素治疗组患者血清 IL-1 $\alpha$  水平比较 (Log pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	0 d	5 d	14 d
糖皮质激素治疗组	34	0.87 $\pm$ 0.54	0.41 $\pm$ 0.63 <sup>ab</sup>	0.32 $\pm$ 0.62 <sup>ab</sup>
非糖皮质激素治疗组	38	0.82 $\pm$ 0.58	0.80 $\pm$ 0.61	0.56 $\pm$ 0.67

a:  $P < 0.01$ , 与 0 d 比较; b:  $P < 0.01$ , 与非糖皮质激素治疗组比较

## 2.3 糖皮质激素治疗重度 CHB 患者的疗效

糖皮质激素治疗组与非糖皮质激素治疗组患者的年龄、性别及 ALT、AST、T-Bil、PTA 水平在治疗开始时(0 d)差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表2)。糖皮质激素治疗组患者的肝衰竭发生率低于非糖皮质激素治疗组 ( $P < 0.05$ ); 糖皮质激素治疗组患者的病死率低于非糖皮质激素治疗组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 糖皮质激素治疗组治疗 5 d 时血清 T-Bil 水平显著低于非糖皮质激素治疗组治疗 5 d 和糖皮质激素治疗组治疗开始时(0 d) ( $P < 0.01$ ), 非糖皮质激素治疗组治疗 5 d 时的血清 T-Bil 水平与治疗开始时(0 d)差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 糖皮质激素治疗组治疗 5 d 时的 PTA (%) 显著高于非糖皮质激素治疗组治疗 5 d 和糖皮质激素治疗组治疗开始时(0 d) ( $P < 0.01$ ), 非糖皮质激素治疗组治疗 5 d 时的 PTA (%) 与治疗开始时(0 d)差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表3。

表3 糖皮质激素治疗组与非糖皮质激素治疗组患者疗效比较

组别	n	肝衰竭发生率	病死率	PTA (%)	T-Bil ( $\mu$ mol/L)
糖皮质激素治疗组	34	8.82% (3/34) <sup>a</sup>	8.82% (3/34)		
治疗 0 d				66.46 $\pm$ 27.07	255.47 $\pm$ 134.86
治疗 5 d				95.08 $\pm$ 34.37 <sup>bc</sup>	142.26 $\pm$ 88.00 <sup>bc</sup>
非糖皮质激素治疗组	38	28.95% (11/38)	23.68% (9/38)		
治疗 0 d				65.05 $\pm$ 27.62	224.91 $\pm$ 108.12
治疗 5 d				72.88 $\pm$ 33.12	236.68 $\pm$ 120.33

a:  $P < 0.05$ , 与非糖皮质激素治疗组比较; b:  $P < 0.01$ , 与非糖皮质激素治疗组 5 d 比较; c:  $P < 0.01$ , 与糖皮质激素治疗组 0 d 比较

## 2.4 糖皮质激素治疗组患者血清 IL-1 $\alpha$ 水平变化与肝功能改善之间的关系

34 例糖皮质激素治疗组患者在糖皮质激素治疗期间血清 IL-1 $\alpha$  水平与血清 T-Bil 水平之间呈显著正相关 ( $r_s = 0.308$ ,

$P < 0.05$ ), 与 PTA (%) 水平之间呈显著负相关 ( $r_s = -0.409$ ,  $P < 0.05$ )。糖皮质激素治疗后患者血清 IL-1 $\alpha$  水平显著下降 (表1), 同时血清 T-Bil 水平亦显著下降, PTA 则显著上升 (表3)。

## 3 讨论

乙型肝炎的发病机制极为复杂, 迄今尚未阐明。目前多数学者认为免疫应答, 尤其是细胞免疫应答所导致的肝组织炎症损伤在乙型肝炎的发生与发展中起重要作用。免疫细胞一方面直接攻击 HBV 感染的肝细胞致其损伤, 另一方面可通过分泌炎症性细胞因子导致大量感染 HBV 与未感染 HBV 的肝细胞损伤。机体的免疫反应不同, 导致临床表现各异。当机体处于变态反应, 大量抗原-抗体复合物产生并激活补体系统, 以及在 TNF、IL-1、内毒素的参与下, 导致大片肝细胞坏死, 发生重型肝炎<sup>[10]</sup>。

IL-1 是一种重要的炎症细胞因子, 在病毒性肝炎、酒精性肝炎、多发性肌炎/皮肌炎、类风湿性关节炎等炎症性疾病的发生与发展中起重要作用。血清 IL-1 水平能在不同程度反映肌肉组织、关节组织、脂肪组织的炎症坏死程度, 如 IL-1 在慢性丙型肝炎、酒精性肝病、皮肌炎、类风湿性关节炎等疾病中都有不同程度的升高<sup>[11-14]</sup>。我们的研究结果显示重度 CHB 患者血清 IL-1 $\alpha$  水平显著高于慢性无症状 HBV 感染者和正常人, 而慢性无症状 HBV 感染者血清 IL-1 $\alpha$  水平与正常人之间无显著差异, 提示血清 IL-1 $\alpha$  水平可作为慢性 HBV 感染者是否存在肝组织炎症活动的一个指标。

免疫应答与内毒素血症所导致的肝组织炎症坏死在 HBV 相关急性肝衰竭的发生与发展中起关键作用<sup>[15]</sup>。只有在短期内快速抑制肝组织过强的炎症反应, 才能有效阻止大量肝细胞坏死与肝衰竭的发生与发展。糖皮质激素具有抑制过强免疫应答与炎症反应的能力, 并被证实在治疗自身免疫性肝炎、支气管哮喘、类风湿性关节炎等炎症性疾病中有较好疗效, 因而在理论上对阻止肝衰竭的发生与发展应有一定疗效。本组数据显示: 糖皮质激素治疗组患者的肝衰竭发生率显著低于非糖皮质激素治疗组。糖皮质激素治疗组患者病死率低于非糖皮质激素治疗组患者的病死率, 但差异无统计学意义, 可能与本研究所纳入的病例数偏少有关。糖皮质激素治疗组患者治疗 5 d 时血清总

表2 糖皮质激素治疗组与非糖皮质激素治疗组患者基线临床特征比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)	PTA (%)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	T-Bil ( $\mu$ mol/L)
糖皮质激素治疗组	34	37.29 $\pm$ 10.24	32/2	66.46 $\pm$ 27.07	927.18 $\pm$ 743.05	742.03 $\pm$ 732.51	255.47 $\pm$ 134.86
非糖皮质激素治疗组	38	39.34 $\pm$ 11.75	35/3	65.05 $\pm$ 27.62	742.03 $\pm$ 647.20	745.34 $\pm$ 849.25	224.91 $\pm$ 108.12
P 值		0.436	1.000	0.827	0.262	0.986	0.290

胆红素水平显著低于治疗开始时的血清总胆红素水平,亦显著低于非糖皮质激素治疗组治疗5 d时的血清总胆红素水平。糖皮质激素治疗组患者治疗5 d时的PTA显著高于治疗开始时的PTA,亦显著高于非糖皮质激素治疗组患者治疗5 d时的PTA。此结果与日本学者及我们前期报告的结果相似<sup>[7,16]</sup>。然而,糖皮质激素抑制肝组织炎症反应的具体机制尚未完全阐明。

鉴于IL-1在炎症反应的发生与发展中起重要作用,抑制IL-1的产生或阻断IL-1与其受体的相互作用可能对治疗类风湿性关节炎、心包炎、痛风、败血症等炎症性疾病有较好疗效,如糖皮质激素治疗外上髁炎,可降低肌腱细胞IL-1 $\alpha$ 的mRNA表达,降低IL-1的水平,取得很好的短期疗效;IL-1受体拮抗剂Anakinra(阿那白滞素)用来治疗类风湿性关节炎也是有效的<sup>[17-18]</sup>。已有的研究显示,在参与乙型肝炎肝组织炎症损伤的众多炎性细胞因子中,IL-1与TNF之间相互诱导、相互协同较为明显。IL-1可增强免疫活性细胞和TNF等细胞因子对靶肝细胞的杀伤,介导和促进肝组织炎症反应,损伤血管和肝窦内皮并导致肝窦内微血栓形成,抑制肝细胞再生,从而在乙型肝炎肝损害和肝衰竭等病理过程中起重要作用<sup>[19]</sup>。因此,我们推测抑制IL-1 $\alpha$ 的产生、降低血清IL-1 $\alpha$ 水平,能有效阻止重度CHB患者的疾病进展。本研究结果显示重度CHB患者糖皮质激素治疗5 d时血清IL-1 $\alpha$ 水平显著低于治疗开始时的水平,而非糖皮质激素治疗患者治疗5 d时血清IL-1 $\alpha$ 水平与治疗开始时的水平相差不显著,而且血清IL-1 $\alpha$ 水平下降与血清总胆红素下降呈显著正相关、与PTA的上升呈显著负相关,提示糖皮质激素对重度CHB患者肝功能的改善作用与其能降低血清IL-1 $\alpha$ 水平有关,从而推测抑制IL-1 $\alpha$ 的产生可能是糖皮质激素能抑肝组织过强炎症反应、阻止肝衰竭发生的重要机制之一。

综上所述,血清IL-1 $\alpha$ 水平可作为反映肝组织炎症损伤程度的重要指标,糖皮质激素治疗能有效阻止重度CHB患者疾病进展、改善患者的肝功能,并可能与其能显著降低血清IL-1 $\alpha$ 水平有关。由于本研究为回顾性研究,且病例数较少,今后需要更大规模随机对照的研究予以验证。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会肝病学会、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]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[2] Levy P, Marcellin P, Martinot-Peignoux M, *et al.* Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 1990, 12(3 Pt 1): 570-574.

[3] Davis G L, Hoofnagle J H, Waggoner J G. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterology*, 1984, 86(2): 230-235.

[4] Gupta S, Govindarajan S, Fong T L, *et al.* Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12(5): 562-568.

[5] Wong V W, Chan H L. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: a unique presentation of a common disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(7): 1179-1186.

[6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(3): 210-216.

[7] Zhang X Q, Jiang L, You J P, *et al.* Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(1): 46-53.

[8] 王友基, 高建平. 乙型肝炎病毒感染HBV-DNA与IL-1、IL-6的关系及临床意义[J]. 福建医药杂志, 2010, 32(6): 90-91.

[9] Hu J, Yan D, Gao J, *et al.* rhIL-1Ra reduces hepatocellular apoptosis in mice with acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(12): 1737-1746.

[10] 王宇明. 感染病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 424-424.

[11] Szabo G, Petrasek J, Bala S. Innate immunity and alcoholic liver disease[J]. *Dig Dis*, 2012, 30(Suppl 1): 55-60.

[12] Shinjo S K, de-Souza F H, de-Moraes J C. Dermatomyositis and polymyositis: from immunopathology to immunotherapy (immunobiologies)[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2013, 53(1): 101-110.

[13] Shrivastava A K, Pandey A. Inflammation and rheumatoid arthritis[J]. *J Physiol Biochem*, 2013, 69(2): 335-347.

[14] Negash A A, Ramos H J, Crochet N, *et al.* IL-1beta production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(4): e1003330.

[15] 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 传染病信息, 2009, 22(5): 276-279.

[16] Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, *et al.* Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure[J]. *Hepatol Res*, 2013, [Epub ahead of print]

[17] Dinarello C A, van-der-Meer J W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6): 469-484.

[18] Han S H, An H J, Song J Y, *et al.* Effects of corticosteroid on the expressions of neuropeptide and cytokine mRNA and on tenocyte viability in lateral epicondylitis[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2012, 9(1): 40.

[19] 顾长海, 王宇明. 肝功能衰竭[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 110-111.

(收稿:2014-01-23;修回:2014-03-06)

(编辑 王红)