

ESAT-6 联合多项检测指标评估抗结核药物性肝损伤 严重程度的关系

陆霓虹, 刘洪璐, 陈杨君, 孙娅萍, 杨 艳, 杨永锐, 李 杰
(昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防医学中心, 云南 昆明 650041)

[摘要] **目的** 检测 ESAT-6 联合 IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18、MMP-7 和 MMP-9 在抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)患者血清中的表达水平, 分析上述指标与肝损伤严重程度的相关性, 探讨 7 种因子对 ATB-DILI 的评估价值。**方法** 纳入 2019 年 1 月至 2023 年 1 月就诊于昆明市第三人民医院的肺结核患者, 使用 ELISA 方法检测 210 例 ATB-DILI 的肺结核患者(A 组)、120 例抗结核治疗未发生肝损伤的肺结核患者(B 组)及 50 例健康体检者(C 组)血清中的 ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18、MMP-7、MMP-9 水平, 分析上述指标与肝损伤严重程度的相关性, 以及评估肝损伤严重程度的准确性。**结果** 3 组人群一般检查结果比较, A 组患者年龄高于 B、C 组($P < 0.05$)。与对照组比较, A 组血清 ESAT-6、IL-10、CK-18、MMP-7 和 MMP-9 表达上调, B 组 ESAT-6 和 MMP-7 表达上调($P < 0.05$)。其中, A 组 CK-18、IL-10 和 MMP-9 的表达量高于 B 组($P < 0.05$)。A 组的年龄、ESAT-6、CK-18 和 MMP-9 与肝损伤严重程度呈正相关关系($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, A 组患者年龄 >65 岁、ESAT-6 >31.3 pg/mL、CK-18 >45.5 ng/mL 是 ATB-DILI 的独立危险因素。**结论** 高龄患者更易发生 ATB-DILI, ESAT-6、CK-18 和 MMP-9 升高与 ATB-DILI 严重程度有关。年龄 >65 岁、ESAT-6 >31.3 pg/mL、CK-18 >45.5 ng/mL 是 ATB-DILI 的独立危险因素, 联合检测高龄患者 ESAT-6 和 CK-18 表达水平, 对预判及评估 ATB-DILI 严重程度具有较高的临床价值。

[关键词] 早期分泌靶向抗原 6; 细胞角蛋白 18; 抗结核药物性肝损伤; 白介素; 基质金属蛋白酶

[中图分类号] R521 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0052-06

The Association between ESAT-6 Combined Multiple Detection Indicators and the Severity of Anti-tuberculosis Drug-induced Liver Injury

LU Nihong, LIU Honglu, CHEN Yangjun, SUN Yaping, YANG Yan, YANG Yongrui, LI Jie
(The 3rd People's Hospital of Kunming, Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious
Diseases, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] **Objective** To detect the expression level of ESAT-6 combined with IL-6, IL-10, IFN- γ , CK-18, MMP-7, MMP-9 in the serum of patients with anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATB-DILI), to analyze the correlation between the above indicators and the severity of liver injury, and to explore the evaluation value of 7 factors for ATB-DILI. **Methods** From January 2019 to January 2023, pulmonary tuberculosis patients treated at the Third People's Hospital of Kunming were included. Using the ELISA method, the levels of ESAT-6, IL-6, IL-10, IFN- γ , CK-18, MMP-7, and MMP-9 in the serum of 210 ATB-DILI tuberculosis patients

[收稿日期] 2023-12-29

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81960096); 云南省科技厅科技计划项目地方高校联合专项基金资助项目(202001BA070001-134); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2023J0916); 昆明市科技计划项目重点项目(昆科计字 2019-1-N-25318000003253)

[作者简介] 陆霓虹(1978~), 女, 侗族, 贵州铜仁人, 医学博士, 副主任医师, 主要从事呼吸与危重症医学研究工作。刘洪璐与陆霓虹对本文有同等贡献。

[通信作者] 杨永锐, E-mail: 2363237528@qq.com; 李杰, E-mail: 1503778813@qq.com

(Group A), 120 tuberculosis patients without liver damage during anti-tuberculosis treatment (Group B), and 50 healthy individuals undergoing physical examinations (Group C) were tested. The correlation between the above indicators and the severity of liver damage was analyzed, as well as the accuracy of assessing the severity of liver damage. **Results** The age of patients in group A was higher than that in group B and C ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression of serum ESAT-6, IL-10, CK-18, MMP-7 and MMP-9 was significantly up-regulated in group A, and the expression of ESAT-6 and MMP-7 was significantly up-regulated in group B ($P < 0.05$). The expression levels of CK-18, IL-10, and MMP-9 in Group A were higher than in Group B ($P < 0.05$). In Group A, age, ESAT-6, CK-18, and MMP-9 were positively correlated with the severity of liver injury ($P < 0.05$). Logistic regression analysis indicated that age >65 years, ESAT-6 >31.3 pg/mL, and CK-18 >45.5 ng/mL in Group A patients were independent risk factors for ATB-DILI. **Conclusion** Elderly patients are more prone to ATB-DILI. Elevated levels of ESAT-6, CK-18, and MMP-9 are related to the severity of ATB-DILI. Age over 65, ESAT-6 > 31.3 pg/mL, and CK-18 > 45.5 ng/mL are independent risk factors for ATB-DILI. The combined detection of ESAT-6 and CK-18 expression levels in elderly patients holds significant clinical value for predicting and assessing the severity of ATB-DILI.

[**Key words**] ESAT-6; CK-18; ATB-DILI; IL; MMP

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)发病率一直居高不下,我国ATB-DILI发病率约为7.3%^[1]。因ATB-DILI发生导致肺结核患者停药,延长了患者治疗时间,增加了患者的治疗负担^[2]。如何有效观察ATB-DILI患者的疾病进展,提前干预,减少危重症比例,是目前ATB-DILI研究的热点^[3]。本研究从分析ATB-DILI患者血清早期分泌靶向抗原6(early secreting antigen target-6, ESAT-6),基质金属蛋白酶7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)、MMP-9,白介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-10, γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ),细胞角蛋白18(cytokeratin-18, CK-18)的表达水平与肝脏病变严重程度的相关性,发现方便快捷的观测指标,判断ATB-DILI发生发展,进一步指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 基质金属蛋白酶7、9(MMP-7、9)EUSA试剂盒(货号KE10036、KE10037),均购自美国PROTEINTECH公司。ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18的EUSA试剂盒购自美国Abnova公司(货号A10022、A10014、A10016、A10017、A10012)。

1.1.2 仪器 美国Molecular公司SPECTCA MAX190酶标仪、流式细胞仪、中国阔海科技有限公司KH-TK组织脱水机、海尔集团4℃/-20℃冰箱、

Thermo -80℃超低温冰箱、组织漂烘仪、凝胶成像仪、中威有限公司低温离心机等。

1.2 研究对象

1.2.1 入组人群 回顾性研究纳入患者:2019年1月至2023年1月就诊于昆明市第三人民医院的肺结核患者,其中合并ATB-DILI患者210例设为A组,女性89例,男性121例。年龄22~81岁,中位年龄68.6岁。单纯肺结核患者120例设为B组,组中女性55例,男性65例。年龄20~75岁,中位年龄53.1岁。门诊体检人群50例为对照组,设为C组,组中女性21例,男性29例。年龄19~73岁,中位年龄50.5岁。本研究已通过昆明市第三人民医院伦理委员会审批(201902313)。

1.2.2 诊断及排除标准 入组患者抗结核药物性肝损伤诊断标准、肺结核诊断标准及排除标准见表1。

1.2.3 ATB-DILI的严重程度分级 入组患者抗结核药物性肝损伤的严重程度可分为0至5级,分级标准见表2。

1.3 研究方法

使用EDTA抗凝管抽取入组人群血液样本,离心机3500 r/min,离心20 min,取上清,置于-20℃保存备用。ELISA法检测蛋白表达:取10%上清,按各试剂盒说明,在酶标仪上检测ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18、MMP-7和MMP-9在450 nm处的吸光值。血清ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 表达量单位为pg/mL;血清CK-18、MMP-7、MMP-9表达量单位为ng/mL。

表 1 诊断及排除标准

Tab. 1 Diagnosis and exclusion criteria

诊断/排除标准	内容及依据
ATB-DILI诊断	抗结核治疗方案: 2HRZE/4HR(H: 异烟肼; R: 利福平; Z: 吡嗪酰胺; E: 乙胺丁醇), 在抗结核治疗过程中出现肝损伤。 依据: 《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)》 ^[4]
肺结核诊断	依据: 《WS288-2017肺结核诊断》 ^[5]
排除标准	(1)乙、丙型病毒性肝炎, 自身免疫性肝病、酒精肝等; (2)患有肿瘤、糖尿病等导致免疫功能低下疾病; (3)接受激素、免疫抑制剂等免疫调节治疗; (4)其他导致肝损伤的疾病。

表 2 ATB-DILI 的严重程度^[4]Tab. 2 Severity of ATB-DILI^[4]

分级	程度	ALT/ALP	其他相关指标
0级	无	-	无肝毒性反应
1级	轻度	可恢复性↑	总胆红素<2.5倍ULN(42.8 μmol/L), 且凝血酶原时间INR < 1.5
2级	中度	↑	总胆红素≥2.5倍ULN, 或总胆红素不高但INR ≥ 1.5
3级	重度	↑	总胆红素≥5倍ULN(85.5 μmol/L), 伴或不伴INR ≥ 1.5
4级	急性肝衰竭	↑	总胆红素≥10倍ULN(17.1 μmol/L)或每小时升高≥17.1 μmol/L, INR ≥ 2.0或PTA < 40%出现腹水、肝性脑病或与DILI相关的其他脏器功能衰竭
5级	致命	↑	因DILI死亡或需肝移植

ATB-DILI: 抗结核药物性肝损伤; ALT: 丙氨酸转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; ULN: 正常值上限; INR: 国际标准化比值; PTA: 凝血酶原活动度。

1.4 统计学处理

用 SPSS 26.0 分析数据。符合正态分布用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 单因素方差分析, SNK-*q* 检验进行组间比较, Pearson 检验进行相关分析; 不符合正态分布用中位数 (四分位数) [$M(Q1, Q3)$] 表示, Kruskal-Wallis *H* 秩和检验进行组间比较, Kruskal-wallis 单因素 ANOVA (*k* 样本) 检验进行总体差异比较, Spearman 检验进行相关分析。Logistic 回归分析危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A组、B组、C组3组一般临床数据比较

3组研究对象的性别、体重指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 3组年龄比较总体差异有统计学意义 ($P < 0.05$), A组患者年龄高于B组、C组, 两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B与C组年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表3。

2.2 3组患者ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18、MMP-7、MMP-9表达水平比较

A、B组ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18、MMP-7、MMP-9均有不同程度升高, 3

表 3 3组患者一般临床数据比较 [$M(Q1, Q3)/(\bar{x} \pm s)$]Tab. 3 Comparison of general clinical data among three groups of patients [$M(Q1, Q3)/(\bar{x} \pm s)$]

组别	年龄(岁)	性别(女/男)	体重指数BMI(kg/m ²)
A组	68.6(22.1, 81.9)	89/121	18.5±2.3
B组	53.1(20.4, 75.2)	55/65	19.5±2.2
C组	50.5(19.5, 73.1)	21/29	21.2±2.4
<i>H/F</i>	7.836	0.418	1.892
<i>P</i>	0.020*	0.818	0.324

* $P < 0.05$ 。

组比较ESAT-6、IL-10、CK-18、MMP-7、MMP-9的总体差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较发现, A组ESAT-6、IL-10、CK-18、MMP-7、MMP-9表达量高于C组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); B组ESAT-6、MMP-7表达量高于C组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); A组IL-10、CK-18、MMP-9表达量高于B组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图1。

2.3 A组年龄、ESAT-6、CK-18、IL-10、MMP-7、MMP-9与肝损伤严重程度的相关性分析

将具有统计学差异的数据进行相关性分析, A组IL-10、MMP-7与肝脏病变严重程度无明显

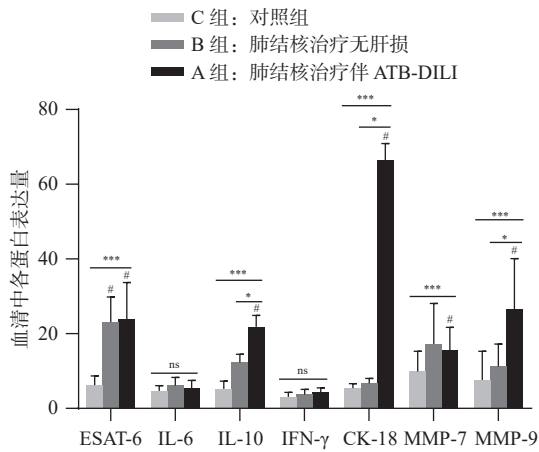


图 1 A、B、C 组患者血清 ESAT-6、IL-6、IL-10、IFN- γ 、CK-18、MMP-7、MMP-9 表达水平比较

Fig. 1 Comparison of serum expression levels of ESAT-6, IL-6, IL-10, IFN - γ , CK-18, MMP-7, and MMP-9 among patients in groups A, B, and C

3 组比较, *** $P < 0.001$; A 和 B 2 组比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$ 。

相关关系 (IL-10 $r = 0.161$, $P = 0.364$; MMP-7 $r = 0.153$, $P = 0.298$)。A 组年龄、ESAT-6、CK-18、MMP-9 与肝脏病变严重程度呈正相关 (年龄 $r = 0.745$, $P < 0.001$; ESAT-6 $r = 0.923$, $P < 0.001$; CK-18 $r = 0.805$, $P < 0.001$; MMP-9 $r = 0.797$, $P < 0.001$)，见图 2。

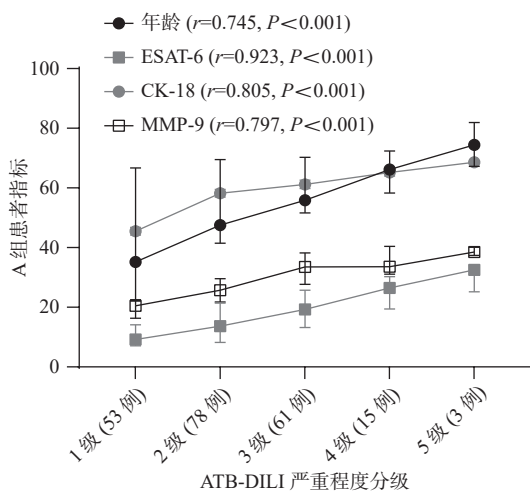


图 2 A 组患者年龄、ESAT-6、CK-18、MMP-9 与肝损伤严重程度的关系

Fig. 2 Relationship between age, ESAT-6, CK-18, MMP-9, and severity of liver injury in group A patients

2.4 多因素回归分析抗结核药物性肝损伤的危险因素

以 ATB-DILI 为因变量 (赋值: 未发生=0, 发生=1), 筛选 A 组具有统计学意义的 6 个因子,

年龄、ESAT-6、CK-18、IL-10、MMP-7、9 纳入多因素模型中进行回归分析, 赋值变量见表 4。结果证实高龄、ESAT-6 与 CK-18 高表达为 ATB-DILI 独立危险因素, 见表 5。

3 讨论

ATB-DILI 发病率高严重影响结核患者的疗效及预后。如何监测 ATB-DILI 的进展, 评估病情严重程度, 及早对症治疗, 是目前防治结核病、避免耐药结核病发生的重点及难点。

ESAT-6 是结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 基因组 RD1 区基因编码的早期分泌蛋白, 是与毒力相关的 T 细胞蛋白抗原, 其 T 细胞表位覆盖率可达到 100% [6]。MTB 被巨噬细胞吞噬后, CFP10 与 ESAT-6 可形成异质二聚体 (EsxAB)。EsxAB 可以抑制吞噬溶酶体融合, 利于 MTB 在宿主细胞内生存, 增强致病性 MTB 的毒力 [7]。ESAT-6 的含量高低, 决定 MTB 的致病力和侵袭力, 独立或协同 MTB 促进各种炎症因子的分泌及释放 [8]。本研究结果显示, ESAT-6 高表达, 促进细胞炎症反应, 可以间接导致 ATB-DILI 发生发展, 并且与 ATB-DILI 严重程度密切相关 ($P < 0.05$)。ESAT-6 也是 ATB-DILI 的独立危险因素, 通过动态监测 ESAT-6 的表达含量, 可以提前判断 ATB-DILI 的严重程度, 及早对症治疗, 避免严重并发症发生。

有文献 [9] 报道, 老年肺结核患者更易发生重症 ATB-DILI, 因为老年患者肝肾代谢能力弱, 药物排除缓慢, 比年轻人更容易发生药物蓄积引起的毒性反应。本研究结果显示, ATB-DILI 患者老年占比更高, 与单纯肺结核患者及对照组比较, 数据具有统计学差异 ($P < 0.05$), 回归分析显示年龄高于 65 岁是发生 ATB-DILI 的独立危险因素, 与文献报道结果相符 [10]。此外, 已有研究表明 ESAT-6 及 CK-18 的表达与患者年龄无关 [11-13]。因此, 需加强对老年肺结核患者的肝功能监测, 预判病情并提前保护肝功能, 从而预防重症 ATB-DILI 的发生。

ESAT-6 可以调控 Th2 细胞, 增加分泌 IL-4 和 IL-10 等炎症因子。IL-10 具有免疫调节和抗炎作用, 在免疫反应中发挥负调控作用 [14]。本研究结果显示, ATB-DILI 患者 IL-10 的分泌增加, 而在单纯肺结核患者组及健康对照组中无明显变化 ($P < 0.05$)。本研究结果也证实, ATB-DILI 患

表 4 Logistic 回归分析变量赋值表

Tab. 4 Variable assignment table for Logistic regression analysis

变量	赋值	变量	赋值
年龄	≤65岁=0, >65岁=1	IL-10	≤17.3 pg/mL=0, >17.3 pg/mL=1
ESAT-6	≤31.3 pg/mL=0, >31.3 pg/mL=1	MMP-7	≤18.5 ng/mL=0, >18.5 ng/mL=1
CK-18	≤45.5 ng/mL=0, >45.5 ng/mL=1	MMP-9	≤21.5 ng/mL=0, >21.5 ng/mL=1

表 5 ATB-DILI 发生风险因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Logistic regression analysis of risk factors for ATB-DILI occurrence

因素	回归系数	标准误	Wald/ χ^2	OR	95%CI	P
年龄>65岁	1.424	0.149	5.312	4.216	1.215 ~ 14.361	0.012*
EAST-6>31.3 pg/mL	1.668	0.465	8.521	5.482	1.872 ~ 15.859	0.000*
CK-18>45.5 ng/mL	1.051	0.322	5.174	3.996	1.305 ~ 13.225	0.019*
IL-10>17.3 pg/mL	0.597	0.315	1.135	0.576	0.633 ~ 4.701	0.286
MMP-7>18.5 ng/mL	0.748	0.274	2.653	1.355	0.921 ~ 3.734	0.394
MMP-9>21.5 ng/mL	-0.597	0.703	0.945	1.016	0.589 ~ 3.276	0.415

* $P < 0.05$ 。

者血清 IL-10 水平明显上升, IL-10 导致的炎症刺激对 ATB-DILI 具有一定促进作用, 也进一步证实 ATB-DILI 可能为 1 种多炎症因子刺激等因素导致的炎症反应。

基质金属蛋白酶家族包括多种蛋白酶, 与肿瘤、动脉粥样硬化、炎症等密切相关^[15]。MMP-7 是 1 种分泌型蛋白, 以酶原形式存在, 主要由上皮来源的细胞表达。MMP-9 同样是 1 种蛋白酶, 可裂解变性胶原和 IV 型胶原。MMP-7、9 都与炎症反应相关, 促进多种炎症因子表达^[16]。MMP-9 在启动裂解过程中, 可驱使淋巴细胞和白细胞通过淋巴循环和血液循环进入病变局部, 导致炎症发生^[17-18]。本研究结果显示, 肺结核患者 MMP-7 与 MMP-9 表达升高, 其中 MMP-9 在 ATB-DILI 患者中的表达量高于其他 2 组, 与肝损伤严重程度呈正相关关系($P < 0.05$), 提示 MMP-9 导致的炎症反应能加重肝脏损伤, 促进 ATB-DILI 发生。

细胞因子 CK-18 是肝脏内主要的中间丝蛋白, 是各种肝脏疾病、肝细胞凋亡过程中形态学变化的特征^[19]。本研究显示, ATB-DILI 患者 CK-18 表达上调, 与肝损伤严重程度密切相关($P < 0.05$), 但在单纯肺结核组及健康对照组中无明显变化。研究结论证实, CK-18 仅在肝损伤患者中水平升高, 无肝损伤患者无明显未见升高, 其表达水平可反映肝损伤严重程度。ESAT-6 与 CK-18 同时也是 ATB-DILI 的独立危险因素, 动态监测 ESAT-6 与 CK-18 的表达水平, 可以预测 ATB-DILI 的

严重程度($P < 0.05$)。通过在临床工作中开展 2 种因子监测, 判断病情提前干预, 可以避免重症及危重症 ATB-DILI 发生。

综上所述, 关注高龄患者的 ATB-DILI 发生情况, 监测 ESAT-6 及 CK-18、IL-10、MMP-9 的表达, 尤其是动态监测 ESAT-6 与 CK-18 的表达, 可以评估 ATB-DILI 的严重程度, 从而预判病情发展并及时治疗, 避免因 ATB-DILI 停药导致的耐药结核病发生, 减轻结核病患者的医疗负担及经济负担。

[参考文献]

- [1] 张锦欣, 陈娟娟, 彭劼. 抗结核药物性肝损伤研究进展 [J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(3): 173-176.
- [2] 黎永华, 李朝勇, 黄隆. 痰涂片结核感染 T 细胞斑点试验结核分枝杆菌抗体及结核分枝杆菌 DNA 诊断肺结核的效果对比分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(9): 1087-1088.
- [3] 曹鑫宇, 薛秒, 文艳. 抗结核药物性肝损伤易感基因研究进展 [J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(2): 190-193.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 36(10): 343-356.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS 288—2017) [J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 59-61.

- [6] Li H, Javid B. Antibodies and tuberculosis: Finally coming of age? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 591-596.
- [7] Gong W, Pan C, Cheng P, et al. Peptide-based vaccines for tuberculosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 830497.
- [8] 栾秀丽, 范雪亭, 王瑞欢, 等. 结核分枝杆菌 CFP10-ESAT6 融合蛋白免疫小鼠效果初步评价 [J]. *中国人兽共患学报*, 2022, 38(7): 589-596.
- [9] 赵琰枫, 冯晓燕, 修冰水, 等. 结核分枝杆菌 ESAT-6+CFP-10 融合抗原克隆表达及其生物学活性 [J]. *军事医学*, 2016, 40(3): 226-229.
- [10] 杜秋霞. 老年糖尿病并发肺结核的相关影响因素分析 [J]. *淮海医学*, 2020, 38(2): 165-167.
- [11] 陆霓虹, 夏加伟, 刘洪璐, 等. ESAT-6 联合 MMP-14 检测在 HIV 并肺结核患者病情评估中价值 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(23): 115-117, 121.
- [12] 张艳, 曹季军, 李晓红, 等. 血清 CK18-M30 及 CK18-M65 水平在体检人群脂肪肝筛查中的意义及脂肪肝的危险因素分析 [J]. *中外医学研究*, 2023, 21(21): 71-75.
- [13] 李盼盼, 符健. 血清 CK-18、PTX3、NLRP3 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其与肝纤维化的关系 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(6): 676-681.
- [14] 李慧利, 高巍巍, 戴佳佳, 等. 纳布啡在尿毒症瘙痒小鼠模型中的作用以及对 IL-10 和 IL-31 的影响 [J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(2): 140-144.
- [15] 叶芳, 文瑞婷, 杨志刚. IL-10 在移植物抗宿主病免疫调节作用中的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(19): 2425-2429.
- [16] 瞿敏, 孙文波, 陈鹏, 等. 甲泼尼龙对呼吸机相关性肺损伤大鼠肺组织 TRPV4/MMP-2/MMP-9 信号通路的影响 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41(6): 529-534.
- [17] 耿妍, 史海涛, 耿燕. CK18M30 和内毒素在大鼠非酒精性脂肪肝病中的促进作用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1): 14-18.
- [18] 卫佳丽, 乔文. 基质溶解素 MMP-7 与胃癌发生、侵袭转移的相关性 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(9): 888-891.
- [19] 陈婷婷, 易桂生. MMP-9 与咳嗽变异性哮喘发病机制的研究进展 [J]. *世界最新医学文摘*, 2021, 21(18): 166-167.