

乙型肝炎病毒感染者血清干扰素诱导基因20 kDa蛋白表达水平及其临床意义

付因¹ 李红² 张庆³

【摘要】目的 观察乙型肝炎病毒感染者血清干扰素诱导基因20 kDa蛋白 (ISG20) 蛋白表达变化及其临床意义。**方法** 选取2017年3月至2018年6月汉中市中心医院收治的HBV感染所致慢性乙型肝炎患者 (CHB组) 67例、肝硬化患者 (LC组) 58例、肝癌患者 (HCC组) 54例和同期体检47例健康者 (对照组)。采用酶联免疫吸附法检测各组研究对象血清ISG20蛋白水平。比较不同组患者血清ISG20水平差异。采用Spearman相关分析探讨血清ISG20水平与各组患者年龄、性别、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、白蛋白、凝血酶原、甲胎蛋白 (AFP)、HBV DNA的相关性。**结果** 对照组患者血清ISG20水平为9.4 (0.82~25.72) ng/ml, 显著低于CHB组[18.6 (1.87~56.32) ng/ml, $Z = -1.567$, $P = 0.034$]和HCC组[28.2 (3.09~81.42) ng/ml, $Z = -1.854$, $P = 0.021$]。HCC组患者血清ISG20水平显著高于CHB组 ($Z = -1.431$, $P = 0.041$) 和LC组[12.9 (2.81~77.54) ng/ml, $Z = -1.987$, $P = 0.029$]。HCC组不同Child-Pugh分级患者血清ISG20水平差异有统计学意义 ($H = 6.976$, $P = 0.031$)。HCC组患者血清ISG20水平与AST ($r = 0.323$, $P < 0.001$)、ALT ($r = 0.248$, $P = 0.036$)、TBil ($r = 0.221$, $P = 0.031$)、DBil ($r = 0.215$, $P = 0.043$)、AFP ($r = 0.176$, $P = 0.044$) 呈正相关, 与白蛋白呈负相关 ($r = -0.239$, $P = 0.019$)。**结论** HBV感染者, 尤其是HBV感染所致HCC患者, 血清ISG20水平升高。血清ISG20水平与HBV感染疾病进展和临床参数有一定的相关性。

【关键词】 干扰素诱导基因20 kDa蛋白; 肝炎病毒, 乙型; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝硬化; 肝癌

Clinical significance and level of serum interferon-stimulated gene 20 kDa protein in patients with hepatitis B virus infection Fu Nan¹, Li Hong², Zhang Qing³. ¹Department of Infection, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan 727100, China; ²Department of Spleen, Stomach and Liver Diseases, Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721000, China; ³Department of Infectious Diseases, Hanzhong Hospital, Hanzhong 723000, China

Corresponding author: Zhang Qing, Email: zhangqin197207@163.com

【Abstract】Objective To investigate the expression and clinical significance of serum interferon-stimulated gene 20kDa protein (ISG20) of patients with hepatitis B virus infection. **Methods** Total of 67 patients with chronic hepatitis B (CHB group), 58 patients with liver cirrhosis (LC group), 54 patients with liver cancer (HCC group) and 47 healthy controls were selected in Hanzhong Central Hospital from March 2017 to June 2018. Serum ISG20 protein levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The difference of serum ISG levels in different groups were compared. The serum ISG20 level and age, gender, count of red blood cell, count of white blood cell, platelet count and aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), albumin, prothrombin, alpha-fetoprotein (AFP) and HBV DNA load of different groups were analyzed by Spearman's correlation analysis. **Results** The serum ISG20 level in control group was 9.4 (0.82-25.72) ng/ml, which was significantly lower than

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.04.009

作者单位: 727100 铜川市, 铜川市人民医院感染科¹; 721000 宝鸡市, 宝鸡市中医医院脾胃肝病科²; 723000 汉中市, 汉中市中心医院感染科³

通信作者: 张庆, Email: zhangqin197207@163.com

that of the CHB group [18.6 (1.87-56.32) ng/ml; $Z = -1.567$, $P = 0.034$] and the HCC group [28.2 (3.09-81.42) ng/ml, $Z = -1.854$, $P = 0.021$]. The serum ISG-20 level in HCC group was significantly higher than that of CHB group ($Z = -1.431$, $P = 0.041$) and LC group [12.9 (2.81-77.54) ng/ml; $Z = -1.987$, $P = 0.029$]. There was significant difference of serum ISG20 level between patients with different Child-Pugh grades in HCC group ($H = 6.976$, $P = 0.031$). Serum ISG20 levels of patients in HCC group were positively correlated with AST ($r = 0.323$, $P < 0.001$), ALT ($r = 0.248$, $P = 0.036$), TBil ($r = 0.221$, $P = 0.031$), DBil ($r = 0.215$, $P = 0.043$) and AFP ($r = 0.176$, $P = 0.044$); but negatively correlated with albumin ($r = -0.239$, $P = 0.019$).

Conclusions Serum ISG20 levels were elevated in patients with HBV infection, especially in patients with HCC caused by HBV infection. Serum ISG20 levels had a certain correlation with progression and clinical parameters of HBV infection diseases.

【Key words】 Interferon-stimulated gene 20 kDa protein; Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Hepatocellular carcinoma

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染可引起急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)、肝硬化 (liver fibrosis, LC) 和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 等肝病、严重影响全球公共健康安全, 每年全球因HBV感染所致肝病死亡约88万人^[1]。HBV感染致病机制与病毒直接作用及机体免疫病理效应有关。HBV感染相关肝病进展也是病毒与宿主反应相互作用的结果。HBV感染首先激活机体抗感染免疫的天然免疫系统, 产生大量细胞因子, 如干扰素^[2]。干扰素可通过细胞信号转导通路诱导抗病毒蛋白产生, 从而抑制病毒复制。干扰素诱导基因20 kDa蛋白 (interferon-stimulated gene 20 kDa protein, ISG20) 是一种由干扰素诱导产生的靶向RNA分子并抑制肝炎病毒复制的外切核酸酶^[3]。研究表明ISG20在体外可抑制甲型肝炎病毒、HBV、丙型肝炎病毒等多种病毒的复制^[4-7]。但ISG20在不同类型肝病患者体内ISG20表达及其对肝病临床进展的影响尚不清楚。本研究检测不同类型HBV感染肝病患者血清ISG20表达变化, 探讨检测血清ISG20表达水平的临床意义, 为研究ISG20抗HBV致病机制, 开发以ISG20为靶标的抗HBV药物奠定基础。

资料与方法

一、一般资料

选取2017年3月至2018年6月汉中市中心医院收治的HBV感染者179例。纳入标准: HBV感染者诊断参照2015年《慢性乙型肝炎防治指南》^[8]; 未接受过干扰素或其他抗HBV相关治疗; 根据Child-Pugh评分系统进行肝硬化分类^[9]。血清学诊断包

括HBV表面标志物、HBV DNA载量和血常规等指标; 组织学检查主要为肝组织学检查结果。

排除标准: 合并HCV、HIV等其他病原体感染者; 患有酒精性肝病、各类脂肪肝、自身免疫或其他因素导致的肝功能异常者; 严重心、肺、肾脏疾病患者、糖尿病、甲状腺功能亢进症等代谢病患者。

179例HBV感染者中男性136例、女性43例, 年龄19~87岁, 平均年龄为 (53.3 ± 31.6) 岁。选择同期47例健康体检者作为对照组, 其中男性31例、女性16例, 年龄23~77岁, 平均年龄为 (55.5 ± 26.5) 岁。HBV感染者和对照组年龄 ($Z = -1.098$, $P = 0.332$) 和性别 ($\chi^2 = 1.938$, $P = 0.164$) 差异均无统计学意义, 具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书。

二、研究方法

1. HBV感染者分组: 将179例HBV感染者分为慢性肝炎组 (CHB组、67例)、肝硬化组 (LC组、58例) 和肝癌组 (HCC组、54例)。CHB组入组标准为HBV感染或HBsAg阳性持续超过6个月、HBV DNA阳性, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine amino transferase, ALT) 持续或反复升高, 组织学呈肝脏炎性病变。LC组定义为慢性乙型肝炎病史, HBsAg和HBV DNA阳性, 白蛋白降低、胆红素升高、凝血酶原异常, 影像学检查示肝脏呈结节样改变, 门静脉高压, 脾大, 组织学检查示存在弥散性肝纤维化伴假小叶形成。肝癌组入组标准为慢性乙型肝炎病史, HBsAg和HBV DNA均阳性, 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) $\geq 400 \mu\text{g/L}$, 肝癌特征性占位性病变, 肝外转移病灶。

2. 资料收集: 本研究采用问卷详细了解入组

研究对象人口学、病史等情况。同时通过检验科收集患者临床资料：红细胞（red blood cells, RBC）计数、白细胞（white blood cells, WBC）计数、血小板（platelets, PLT）计数、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate amino transferase, AST）、ALT、AFP、总胆红素（total bilirubin, TBil）、直接胆红素（direct bilirubin, DBil）、凝血酶原、白蛋白、AFP和HBV DNA载量等。

3. 血清ISG20检测：入组研究对象均空腹采集5 ml静脉血，3 000 r/min（离心半径r = 10 cm）、4 °C离心10 min后收集血清，-80 °C保存备用。采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA；MyBioSource, Inc., San Diego, CA, USA）检测研究对象血清ISG20水平。操作严格按照产品说明书进行。所有检测均由经过技术培训及质量考核的同一个操作者完成。

三、统计学处理

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料：年龄、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、AST、ALT、TBil、DBil、白蛋白、凝血酶原、甲胎蛋白、HBV DNA均呈非正态分布，数据采用中位数（四分位数）表示，两组间比较采

用Mann-Whitney *U*检验，多组比较采用Kruskal-Wallis检验；计数资料：性别、HBeAg定性、Child-Pugh分级以例数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关分析探讨血清ISG20水平与实验室指标的相关性，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组研究对象的临床指标

CHB组、LC组、HCC组和对照组RBC、WBC、PLT、AST、ALT、TBil、DBil、白蛋白、AFP、凝血酶原差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）；各组研究对象年龄和性别差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。CHB组、LC组和HCC组的HBV DNA载量、Child-Pugh分级均具有统计学差异（ P 均 < 0.05 ），详见表1。

二、各组研究对象血清ISG20水平

对照组血清ISG20水平为9.4（0.82~25.72）ng/ml，显著低于CHB组[18.6（1.87~56.32）ng/ml， $Z = -1.567$ 、 $P = 0.034$]和HCC组[28.2（3.09~81.42）ng/ml， $Z = -1.854$ 、 $P = 0.021$]。HCC组血清ISG20水平

表1 各组研究对象的临床指标

参数	CHB组 (67例)	LC组 (58例)	HCC组 (54例)	对照组 (47例)	统计量	<i>P</i> 值
年龄 ^a (岁)	52 (19~87)	54 (26~81)	57 (21~80)	55 (25~75)	$H = 1.212$	0.069
性别 (男/女, 例)	53/14	43/15	40/14	31/16	$\chi^2 = 2.480$	0.479
RBC ^a ($\times 10^{12}/L$)	4.8 (2.7~6.2)	4.6 (2.5~5.6)	4.6 (3.4~6.6)	3.6 (2.3~5.2)	$H = 16.569$	0.001
WBC ^a ($\times 10^9/L$)	7.7 (4.4~13.9)	6.0 (2.4~16.4)	6.7 (3.4~12.5)	5.7 (4.4~9.5)	$H = 16.621$	0.001
PLT ^a ($\times 10^9/L$)	201 (62~398)	91 (22~328)	145 (102~348)	135 (120~284)	$H = 14.542$	0.002
AST ^a (IU/L)	68 (12~1754)	78 (18~1241)	55 (15~9581)	23 (10~37)	$H = 14.923$	0.002
ALT ^a (IU/L)	76 (19~1849)	54 (9~689)	40 (12~298)	25 (11~35)	$H = 17.987$	0.001
TBil ^a ($\mu\text{mol}/L$)	0.93 (0.41~26.4)	1.49 (0.49~29.3)	0.91 (0.55~7.81)	12.01 (3.65~16.01)	$H = 24.321$	< 0.001
DBil ^a ($\mu\text{mol}/L$)	0.33 (0.05~17.4)	0.598 (0.01~12.4)	0.29 (0.04~4.68)	2.32 (0.04~5.48)	$H = 23.238$	< 0.001
白蛋白 ^a (g/L)	42 (28~69)	31 (17~48)	39 (29~49)	43 (39~49)	$H = 21.211$	< 0.001
凝血酶原 ^a (%)	93 (41~259)	57 (11~125)	74 (54~1 539)	84 (76~98)	$H = 19.912$	< 0.001
AFP ^a (ng/ml)	5 (4~139)	7 (1~229)	64 (1~304)	5 (1~6)	$H = 26.431$	< 0.001
HBV DNA ^a (\log_{10} 拷贝/ml)	6.1 (2.3~10.4)	5.1 (2.0~8.6)	4.4 (2.0~8.5)	—	$H = 13.103$	0.002
HBeAg (+/-, 例)	14/53	0/58	0/54	—	—	—
Child-Pugh分级 [例 (%)]					$\chi^2 = 7.238$	0.027
A	—	25 (43.1)	36 (66.7)	—		
B	—	19 (32.8)	13 (24.1)	—		
C	—	14 (24.1)	5 (9.3)	—		

注：^a：数据表示方式为中位数（四分位数）[M (P25, P75)]；RBC：红细胞；WBC：白细胞；PLT：血小板；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；TBil：总胆红素；DBil：直接胆红素；AFP，alpha-fetoprotein，甲胎蛋白；“—”无相关数据

显著高于CHB组 ($Z = -1.431, P = 0.041$) 和LC组 [12.9 (2.81~77.54) ng/ml, $Z = -1.987, P = 0.029$], 差异均有统计学意义, 见表2。

三、不同Child-Pugh分级患者血清ISG20水平

HCC组不同Child-Pugh分级患者血清ISG20水平差异有统计学意义[Child-Pugh A: 22.5 (3.02~80.62) ng/ml, B: 39.4 (9.54~74.65) ng/ml, C: 65.7 (54.43~79.65) ng/ml; $H = 6.976, P = 0.031$]。LC组不同Child-Pugh分级患者血清ISG20水平差异无统计学意义[A: 7.43 (2.87~34.65) ng/ml, B: 13.23 (5.34~77.48) ng/ml, C: 22.32 (6.46~49.45) ng/ml; $H = 5.917, P = 0.052$], 见表3。

四、血清ISG20水平与各组研究对象临床指标相关性分析

CHB组血清ISG20水平与白蛋白和凝血酶原

表2 各组研究对象血清ISG20水平

组别	例数	血清ISG20 (ng/ml)
对照组	47	9.4 (0.82~25.72)
CHB组	67	18.6 (1.87~56.32)
LC组	58	12.9 (2.81~77.54)
HCC组	54	28.2 (3.09~81.42)
<i>H</i> 值		46.900
<i>P</i> 值		< 0.001

注: 对照组 vs. CHB组: $Z = -1.567, P = 0.034$; 对照组 vs. HCC组: $Z = -1.854, P = 0.021$; HCC组 vs. CHB组: $Z = -1.431, P = 0.041$; HCC组 vs. LC组: $Z = -1.987, P = 0.029$

呈负相关 (P 均 < 0.05)。LC组血清ISG20水平与AFP水平呈正相关 ($r = 0.231, P = 0.035$)。HCC组血清ISG20水平与AST、ALT、TBil、DBil、AFP水平呈正相关 (P 均 < 0.05), 与白蛋白水平呈负相关 ($r = -0.135, P = 0.041$), 见表4。

讨 论

干扰素诱导基因表达蛋白 (interferon-stimulated gene, ISG) 是由干扰素诱导产生的一类抗病毒蛋白。研究发现干扰素诱导基因15 kDa蛋白 (ISG15)

表3 HCC组和LC组不同Child-Pugh分级患者血清ISG20水平

组别	例数	血清ISG20
HCC组		
Child-Pugh分级A	36	22.5 (3.02~80.62)
Child-Pugh分级B	13	39.4 (9.54~74.65)
Child-Pugh分级C	5	65.7 (54.43~79.65)
<i>H</i> 值		6.976
<i>P</i> 值		0.031
LC组		
Child-Pugh分级A	25	7.43 (2.87~34.65)
Child-Pugh分级B	19	13.23 (5.34~77.48)
Child-Pugh分级C	14	22.32 (6.46~49.45)
<i>H</i> 值		5.917
<i>P</i> 值		0.052

注: 采用Kruskal-Wallis检验

表4 血清ISG20水平与各组研究对象临床指标相关性分析

指标	对照组 (179例)		CHB组 (67例)		LC组 (58例)		HCC组 (54例)	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.098	1.018	0.123	0.132	0.065	0.104	0.099	0.095
性别	-0.543	1.121	-0.123	0.106	-0.054	0.212	-0.137	0.221
RBC	0.076	0.762	0.038	0.334	0.028	0.437	0.049	0.109
WBC	0.068	0.987	0.056	0.216	0.023	0.541	0.106	0.211
PLT	0.046	0.476	0.087	0.263	0.091	0.318	0.141	0.165
AST	0.036	0.871	0.101	0.265	0.122	0.102	0.323	< 0.001
ALT	0.021	0.895	0.112	0.163	0.088	0.096	0.248	0.036
TBil	0.033	0.781	0.143	0.212	0.129	0.062	0.221	0.031
DBil	0.015	0.765	0.034	0.346	0.115	0.055	0.215	0.043
白蛋白	0.097	0.912	-0.135	0.041	-0.015	0.121	-0.239	0.019
凝血酶原	0.195	0.765	-0.201	0.042	-0.176	0.147	0.123	0.132
AFP	0.081	0.913	0.076	0.054	0.231	0.035	0.176	0.044
HBV DNA	—	—	-0.082	0.254	-0.187	0.524	-0.134	0.353

注: 统计学处理采用Spearman相关性分析。RBC: 红细胞计数; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBil: 总胆红素; DBil: 直接胆红素; AFP: 甲胎蛋白

的基因多态性和血清ISG15水平在HBV复制和HBV相关性肝病进展中发挥重要作用^[10]。本研究观察HBV相关性肝病患者血清ISG20水平发现, HBV患者血清ISG20水平显著升高, 提示ISG20可能在HBV感染及致病过程中同样也发挥重要作用。

体内多种细胞或组织器官均可表达或分泌ISG20, 如外周血白细胞、血管内皮细胞、淋巴结、脾脏、胸腺、小肠和肺等^[11-15]。ISG20不仅可由干扰素诱导, 还可通过双链RNA诱导。但研究发现HBV全基因组质粒或肝细胞中HBV pgRNA的ε-茎环部分不能有效诱导ISG20表达^[4]。研究表明与干扰素-α治疗无应答患者比, 干扰素-α治疗反应良好的HBV感染者肝脏组织中有较高的ISG20表达, 并且ISG20表达与干扰素-α疗效呈正相关^[16]。提示HBV感染者体内ISG20上调可能因干扰素诱导产生的, 而不是因HBV DNA或RNA分子诱导产生。

ISG20是一种靶向RNA分子的外切核酸酶, 可抑制包括甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒RNA复制^[4-5, 17-19]。ISG20可能也是宿主细胞抵御HBV感染的重要效应分子^[20]。一般认为ISG20可能是通过其3'-外切核酸酶活性降解HBV RNA以抑制HBV DNA复制^[21-22]。但也有研究表明ISG20是通过其核酸外切酶活性修饰RNA 3'-端促进RNA成熟, 进而调控降解病毒RNA蛋白酶的合成, 间接发挥抗病毒作用^[4, 23]。本研究发现HBV相关性肝病患者血清ISG20水平升高, 特别是HCC患者血清ISG20水平较其他组患者升高, 这提示ISG20除了直接或间接抑制HBV复制外, 可能还与肝病进展, 尤其是HCC的发生和发展有关。

本研究发现HBV感染者血清ISG20水平与年龄呈正相关。这可能是由于本研究纳入的晚期肝病患者(HCC组)的年龄较高, 并且晚期肝病可能也会影响ISG20在体内的表达和产生。虽然研究显示ISG20可能是通过影响HBV RNA分子来抑制HBV DNA复制^[5, 24]。但本研究未观察到ISG20水平与HBV DNA载量的相关性。这可能是由于ISG20抑制HBV的作用发生在细胞内, 而ISG20对细胞外HBV DNA无降解效应。血清中ISG20由不同组织器官分泌产生, 因此, 应进一步检查血清ISG20的抗病毒活性或免疫调节功能。

本研究发现ISG20水平与HCC患者的肝功能密切相关。以往研究也表明, HCC中过表达的ISG20与肿瘤侵袭、AFP水平和肿瘤大小等临床参数相关^[25]。

此外, 本研究中ISG20水平与HCC患者的AFP水平相关。ISG20水平可认为是HCC的潜在标志物。然而, 需要进一步探知ISG20在HBV相关肝病中的功能和与预后的相关性, 特别是在肿瘤发生中的作用。目前对ISG20在肿瘤发生中的生物学功能仍然知之甚少。研究表明, ISG20可通过IL-8/p-JAK2/p-STAT3信号转导通路促进肝脏肿瘤转移和血管生成, 提示ISG20可能有促肿瘤作用^[25]。然而ISG20引发肿瘤并促进肿瘤发展的确切机制尚不清楚。

综上, HBV感染者血清ISG20水平升高, 尤其是HCC患者血清ISG20水平升高显著; 且血清ISG20水平与HBV感染疾病进展和临床参数有一定的相关性。提示血清ISG20可作为判定HBV感染者发生HCC或其他临床结局的辅助观察指标。虽然本研究显示结果ISG20可能在HBV感染致病过程中发挥一定的作用, 但ISG20促进HCC发展和影响HBV相关肝病临床结局的机制需要进一步阐明。

参 考 文 献

- [1] Lanini S, Pisapia R, Capobianchi MR, et al. Global epidemiology of viral hepatitis and national needs for complete control[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(8):625-639.
- [2] Zheng Z, Wang L, Pan J. Interferon-stimulated gene 20-kDa protein (ISG20) in infection and disease: Review and outlook[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2017, 6(1):35-40.
- [3] Tang J, Wu ZY, Dai RJ, et al. Hepatitis B virus-persistent infection and innate immunity defect: Cell-related or virus-related?[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(9):233-241.
- [4] 马茜, 秦波. ISG20在病毒性肝炎中作用的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(9):1284-1286.
- [5] Leong CR, Funami K, Oshiumi H, et al. Interferon-stimulated gene of 20 kDa protein (ISG20) degrades RNA of hepatitis B virus to impede the replication of HBV in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42):68179-68193.
- [6] Katsounas A, Frank AC, Lempicki RA, et al. Differential specificity of interferon-alpha inducible gene expression in association with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus levels and declines in vivo[J]. *J AIDS Clin Res*, 2015, 6(1):1000410.
- [7] Zahoor MA, Xue G, Sato H, et al. Genome-wide transcriptional profiling reveals that HIV-1 Vpr differentially regulates interferon-stimulated genes in human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Virus Res*, 2015, 208:156-163.
- [8] 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(2015版)[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2015, 9(5):570-589.
- [9] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: the model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(11):1079-1089.
- [10] Hoan NX, Van TH, Giang DP, et al. Interferon-stimulated gene 15 in hepatitis B-related liver diseases[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67777-

- 67787.
- [11] Weiss CM, Trobaugh DW, Sun C, et al. The interferon-induced exonuclease ISG20 exerts antiviral activity through upregulation of type I interferon response proteins[J]. *mSphere*,2018,3(5):e00209-18.
- [12] Feng J, Wickenhagen A, Turnbull ML, et al. Interferon-stimulated gene (ISG)-expression screening reveals the specific antibunyaviral activity of ISG20[J]. *J Virol*,2018,92(13):e02140-17.
- [13] Zheng Z, Wang L, Pan J. Estradiol and proinflammatory cytokines stimulate ISG20 expression in synovial fibroblasts of patients with osteoarthritis[J]. *Intractable Rare Dis Res*,2017,6(4):269-273.
- [14] Liu K, Li Y, Zhou B, et al. A conjugate protein containing HIV TAT, ISG20, and a PRRSV polymerase binding inhibits PRRSV replication and may be a novel therapeutic platform[J]. *Res Vet Sci*,2017,113:13-20.
- [15] Dai L, Bai L, Lin Z, et al. Transcriptomic analysis of KSHV-infected primary oral fibroblasts: The role of interferon-induced genes in the latency of oncogenic virus[J]. *Oncotarget*,2016,7(30):47052-47060.
- [16] Lu X, Qin B, Ma Q, et al. Differential expression of ISG20 in chronic hepatitis B patients and relation to interferon-alpha therapy response[J]. *J Med Virol*,2013,85(9):1506-1512.
- [17] Qu H, Li J, Yang L, et al. Influenza A virus-induced expression of ISG20 inhibits viral replication by interacting with nucleoprotein[J]. *Virus Genes*,2016,52(6):759-767.
- [18] Feng HH, Zhu ZX, Cao WJ, et al. Foot-and-mouth disease virus induces lysosomal degradation of NME1 to impair p53-regulated interferon-inducible antiviral genes expression[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(9):885-885.
- [19] Zeng X, Wang S, Chi X, et al. Infection of goats with goatpox virus triggers host antiviral defense through activation of innate immune signaling[J]. *Res Vet Sci*,2016,104:40-49.
- [20] Liu M, Liu J, Hao S, et al. Higher activation of the interferon-gamma signaling pathway in systemic lupus erythematosus patients with a high type I IFN score: relation to disease activity[J]. *Clin Rheumatol*, 2018,37(10):2675-2684.
- [21] Liu Y, Nie H, Mao R, et al. Interferon-inducible ribonuclease ISG20 inhibits hepatitis B virus replication through directly binding to the epsilon stem-loop structure of viral RNA[J]. *PLoS Pathog*,2017,13(4):e1006296.
- [22] Michailidis E, Pabon J, Xiang K, et al. A robust cell culture system supporting the complete life cycle of hepatitis B virus[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):16616.
- [23] Katsounas A, Rasimas JJ, Schlaak JF, et al. Interferon stimulated exonuclease gene 20kDa links psychiatric events to distinct hepatitis C virus responses in human immunodeficiency virus positive patients[J]. *J Med Virol*,2014,86(8):1323-1331.
- [24] Chardès B, Lucifora J, Salvetti A. The ISG20 protein, a new restriction factor against hepatitis B virus?[J]. *Med Sci (Paris)*,2018,34(5):388-391.
- [25] Lin SL, Wu SM, Chung IH, et al. Stimulation of interferon-stimulated gene 20 by thyroid hormone enhances angiogenesis in liver cancer[J]. *Neoplasia*,2018,20(1):57-68.

(收稿日期: 2018-09-26)
(本文编辑: 孙荣华)

付囡, 李红, 张庆. 乙型肝炎病毒感染者血清干扰素诱导基因 20 kDa 蛋白表达水平检测及其临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(4):310-315.