

# 慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化血清 诊断标志物

董杰, 黄英\*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月25日

## 摘要

乙型肝炎病毒(HBV)感染发病率高, 是全球公共卫生问题之一, 我国为高流行地区。HBV感染是引起肝硬化、肝衰竭、肝癌甚至是死亡的主要病因, 而肝纤维化是进展为肝硬化的重要阶段, 可逆转, 对肝纤维化的早期诊断及干预具有重要意义, 本文就肝纤维化的血清诊断标志物作一综述。

## 关键词

肝纤维化, 乙肝, 血清标志物

# Serum Markers for Liver Fibrosis Assessment in Patients with Chronic Hepatitis B

Jie Dong, Ying Huang\*

Infection Department, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Sep. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The high incidence of hepatitis B virus infection is one of the global public health problems and China is a high prevalence area. HBV infection is the main cause of cirrhosis, liver failure, liver cancer and even death. Liver fibrosis is an important stage of cirrhosis, reversible, so early diagnosis and intervention of liver fibrosis is of great significance. This article reviews the serum diagnostic biomarkers for hepatic fibrosis.

\*通讯作者。

## Keywords

### Liver Fibrosis, Hepatic B Virus, Serum Markers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的, 主要通过血液、性传播以及垂直传播, HBV感染是全球公共卫生问题之一, 全球约有 20 亿感染, 感染率在 0.1%~35%, 往往导致慢性感染、肝硬化和肝癌, 大约 15%~40%的慢性感染者会发展为肝硬化、肝功能衰竭或肝细胞癌, 每年约造成 80 万人死亡[1]。

我国为慢性乙型病毒性肝炎高度流行地区( $\geq 8\%$ ), 不同地区、人群感染差异很大, 我国成人的 HBsAg 患病率为 8.5%~10.5% [2]。我国未经抗病毒治疗 CHB 患者的肝硬化年发生率为 2%~10%, 肝硬化患者 HCC 年发生率为 3%~6% [3]。肝纤维化是肝脏对于各种刺激损伤的修复反应, 几乎所有的慢性肝病都与纤维化相关, 目前认为肝纤维化是可以逆转的, 但一旦进展至肝硬化则很难逆转, 纤维化是一个 2 动态和可逆的过程约 70%的 HBV 和 HCV 纤维化患者在后续的活检随访中表现出可逆性, 活化的肝星状细胞减少对肝纤维化的可逆性至关重要, 细胞凋亡、衰老、恢复失活表型三种途径有助于消除纤维化[4]。一项研究表明经过 5 年的抗 HBV 治疗后, 51%的患者肝纤维化逆转消退, 87%患者的组织学发生改变[5], 对存在肝脏炎症或肝纤维化的患者进行准确评估肝脏损害和早期的干预治疗, 可以降低肝硬化和肝癌的发病率, 有利于提高患者的生存率和生活质量。准确诊断和评估肝纤维化的严重程度具有重要意义, 目前肝活检仍然是肝纤维化诊断的“金标准” [6], 但存在有创性、并发症(出血、感染、疼痛等)、价格昂贵, 对于轻度肝炎的患者难以接受, 不能反映肝脏的整体纤维化程度, 且不能动态监测等, 限制其临床应用。近年来, 肝纤维化无创性诊断研究取得新的进展, 本文就肝纤维化的血清诊断标志物作一阐述。

## 2. 血清标志物

### 2.1. 血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(CIV)

透明质酸(HA)是由肝间质细胞产生的一种高分子量糖胺多糖, 肝星状细胞参与 HA 的合成, 而窦状内皮细胞则参与其降解, 其在肝脏细胞外基质中含量很高, 对预测纤维化有很好的诊断价值[7]; 层黏连蛋白(LN)是细胞基底膜中特殊的非胶原性结构蛋白; III型前胶原是氨基酸多肽, 其升高直接反映肝纤维化的活动性; IV 型胶原构成是基底膜, 反映基底膜胶原的更新率, 在肝纤维化早期血清中水平就可升高, 具有较高的灵敏度; 四项指标与纤维化、肝脏炎症显著相关。

王秀丽等研究分析了病毒性肝炎患者, 发现随着肝功能受损、纤维化的加重, HA 升高, 在肝硬化患者中最高, HA 与肝纤维化的相关性为 0.48, HA > 130 ng/L 诊断肝纤维化的灵敏度为 60.19%, 特异度为 85.19% [8]。张新弟分析了 120 例 HBV 感染患者, 发现随着肝纤维化的进展, 血清中层黏连蛋白的水平呈上升趋势, 具有统计学意义, 可作为早期敏感指标, 其可能与门静脉压力升高有关[9]。一项肝病及健康患者的对照研究, 采用 Ishak 系统进行肝纤维化的分级, 发现肝纤维化四项指标与肝脏疾病的发生及发展密切相关, 对肝纤维化诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.822、0.685、0.765、0.776, 其中血清透明

质酸诊断肝纤维化的灵敏度为 82.06%，特异度为 70.19%，III 型前胶原诊断灵敏度为 70.32%，特异度为 79.62% [10]。一项研究发现 ALB (白蛋白)、GGT ( $\gamma$ -谷氨酰转移酶)、透明质酸、IV 型胶原是非严重肝纤维化的独立危险因素，并建立 AGHI 模型( $AGHI = 2.272 - 0.155 \times ALB + 0.047 \times GGT + 0.11 \times HA + 0.26 \times CIV$ )，其诊断的最佳截断值为-0.326，灵敏度为 68.3%，特异性为 80.3%，曲线下面积为 0.81 (APRI 为 0.679，FIB-4 为 0.642)，与纤维化阶段正相关[11]。

## 2.2. 转化生长因子(TGF- $\beta$ )

转化生长因子(TGF- $\beta$ )是促纤维化生长因子，对细胞的生长、分化、免疫功能具有调节作用，在肝脏损伤中 TGF- $\beta$  表达增加，可诱发纤维增生、细胞外基质沉积，TGF- $\beta$  是刺激肝星状细胞和诱导细胞外基质沉积的核心细胞因子，TGF- $\beta$  信号可通过多条通路参与肝纤维化，被认为是激活肝星状细胞并产生细胞外基质的关键途径[12]。

侯步云分析了 130 例慢性乙型肝炎患者发现 TGF- $\beta$  的含量与肝纤维化的严重程度一致，并与 III 型前胶原、IV 型胶原、透明质酸含量呈正相关，相关性分别为 0.817、0.682、0.743，是肝纤维化早期诊断的敏感性指标[13]。一项实验发现病毒感染可以通过 TGF- $\beta$ 1 诱导 OCT4 (八聚体结合转录因子 4)/nanog (同源域蛋白)途径促进肝纤维化基因表达，在 HBV 合并 HCV 感染中更加明显，在 HBV 感染患者的肝活检中，OCT4/Nanog 蛋白表达与纤维化分期呈正相关[14]。一项分析血清透明质酸、IV 型胶原、单胺氧化酶及转化生长因子联合检测对肝纤维化的诊断的研究发现，与肝纤维化(Metavir 评分大于 F2)的相关性分别为 0.32、0.42、0.54、0.61，TGF- $\beta$  诊断肝纤维化的截断值为 14.8 ng/ml，敏感性为 66%，特异性为 71%，四项指标联合检测的曲线下面积为 0.84 [15]。

## 2.3. 高尔基体跨膜糖蛋白(GP73)

高尔基体跨膜糖蛋白(GP73)是高尔基体的膜蛋白，大小约 73 kda，该蛋白在许多上皮细胞中表达(GP73mRNA 在结肠、胃、前列腺和气管组织中表达，骨骼肌中较少)，其表达与病毒感染相关，在正常肝脏中在胆道上皮细胞中表达，肝细胞很少表达，在成人巨细胞肝炎中其表达的显著增加[16]。在由 CCL4 诱导的小鼠纤维化模型中发现小鼠 GP73 蛋白明显升高，肝纤维化小鼠模型血清 gp73 蛋白水平为  $285 \pm 16$  ng/ml，对照组为  $204 \pm 20$  ng/ml，可能与胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白 3 过表达有关[17]。

GP73 可反映肝脏的损害程度，显著肝纤维化组患者的血清 GP73 显著高于轻度肝纤维化组患者，差异有统计学意义，王春艳等研究分析了 322 例慢性乙型肝炎患者，发现 GP73 在显著肝纤维化的患者中明显高于无/轻度肝纤维化患者，相关系数为 0.536，显著肝纤维化组(S 大于 2) GP73 界值为 102.8 ng/ml，与肝纤维化严重程度正相关，可作为肝脏炎症及肝纤维化的独立风险预测因素，可为抗病毒治疗的补充标准[18]。乐萍等分析了 148 例慢性乙型肝炎患者，发现 GP73 与临床常用的 APRI ( $APRI = AST \times 100/PLT$ )、S 指数[S 指数 =  $(100 \times GGT)/(PLT \times Alb)$ ]均有较好的相关性(AST: 天门冬氨酸氨基转移酶，PLT: 血小板，GGT:  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶，Alb: 白蛋白)，其诊断显著肝纤维化(Scheuer 评分 S2-4)的曲线下面积为 0.75，特异性为 80%，敏感性为 67.60%，与 fibrotst、APRI 以及 S 指数联合预测曲线下面积为 0.813，阳性预测值 81.50%，阴性预测值 74.50% [19]。Meijuan Wei 分析了 220 例 ALT (丙氨酸氨基转移酶)正常或轻度升高(<2 倍正常上限)的慢性乙肝患者，发现其诊断显著纤维化(Scheuer 评分大于 S2)的最佳临界值为 84.49 ng/ml，曲线下面积为 0.742，特异性为 96.23%，敏感性为 30.70%。该团队建立了预测纤维化模型，纤维化概率 =  $9.42 + 1.89 \ln(GP73) - 2.63 \ln(PLT)$ ，纤维化的临界值为 3.7，诊断率为 69.55%，研究发现 GP73 与 AST、Alb 是肝炎及肝纤维化的独立预测因素，但其预测肝脏炎症效能更佳，曲线下面积为 0.806 [20]。

## 2.4. 多糖酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1)

多糖酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1) 是糖基水解酶蛋白家族中的一员, 又被称为 YKL-40, 由中性粒细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、肿瘤细胞等细胞产生, 参与组织的损伤与修复, 在多种疾病中表达升高, 如肝纤维化、哮喘、炎症性肠病、自身免疫性疾病以及脑胶质瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌等癌症疾病。CHI3L1 与许多肝脏疾病的自然病程以及严重程度相关, 在肝炎、肝纤维化、肝硬化中呈递增关系, 与天门冬氨酸转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶等反应肝功能指标、FIB-4 [FIB-4 = (年龄  $\times$  AST)/(PLT  $\times$  ALT<sup>1/2</sup>)] 正相关, 且能监测肝纤维的变化[21]。

莫慧玲等分析了 400 例慢性肝病及 60 例健康患者, 结果显示 CHI3L1 诊断有无肝纤维的 AUC 为 0.83, 灵敏度、特异度分别为 59.3%、95.45%, 阈值为 81.6 ng/ml, 且随着纤维化的进展而逐渐升高; 诊断显著肝纤维化(Scheuer 评分系统 S2~S4)的 AUC 为 0.847, 灵敏度为 75.86%, 特异度为 79.62%, 高于肝纤维化 4 项(透明质酸、III 型前胶原 N 端肽、层粘连蛋白、IV 型胶原)的单独检测[22]。一项来自浙江大学附属第一医院的研究, 显著肝纤维化(肝穿 Scheuer 评分系统大于 S2)患者血清 CHI3L1 水平较无显著纤维化患者明显升高, CHI3L1 预测显著纤维化的特异性和敏感性分别为 75.60% 和 59.10%, AUC 为 0.728; CHI3L1 随着肝脏硬度值升高而升高, 显著肝纤维化(METAVIR, F  $\geq$  2)其中位浓度为 81.9 ng/mL, 无显著纤维化(F < 2)中位浓度为 56.5 ng/mL, 并发现 CHI3L1 预测显著性肝纤维化效果优于 APRI 评分 (AUC = 0.583), 可作为抗病毒治疗患者(F  $\geq$  2)的参考, 是肝纤维化潜在的生物学标志物[23]。一项多中心研究分析了 685 例 ALT 正常和轻度升高(ALT < 正常上限 2 倍)的慢性乙型肝炎患者, 经肝穿刺活组织检查发现慢性乙肝患者的血清 CHI3L1 与纤维化分期呈线性相关, 证实血清 YKL-40 水平与透明质酸、层粘连蛋白、III 型前胶原、胶原蛋白、AST 正相关, 并建立 YKL-40 模型[YKL-40 model = 0.32  $\times$  AST - 0.012  $\times$  PLT + 0.012  $\times$  HA + 0.846  $\times$  lg(YKL-40) - 4.752], 其预测显著纤维化(Ishak 评分 > F3)的整个队列曲线下面积为 0.801, 验证组为 0.831, 特异性为 85.33%, 敏感性为 71.79%; 实验组曲线下面积为 0.786 (APRI 为 0.736, FIB-4 为 0.735), 特异性为 72.85%, 敏感性为 71.74%, 在诊断显著纤维化方面优于 APRI、FIB-4 [24]。

## 2.5. 白细胞介素(IL)

白细胞介素是炎症介质, 也是免疫调节因子, 参与机体免疫、肝星状细胞活化, 与肝纤维化发生相关, 有研究及临床试验发现 IL-2、IL-4、IL-10 与肝纤维化呈负相关, IL-17、IL-26、IL-27、IL-34、IL-35、IL-37 与纤维化呈正相关。

张佳光和同事分析了肝纤维化与 IL-2、IL-4、IL-10、IFN-r 的关系, 发现慢性乙型肝炎患者血清 IL-2、IL-4、IL-10 含量与肝纤维化、肝脏炎症呈负相关, 与纤维化的相关系数分别为 -0.625、-0.608、-0.643 [25]。王楠也发现在慢性乙肝患者中 IL-2 与肝纤维化程度呈负相关, 对于无纤维化患者 IL-2 含量为 122.03  $\pm$  24.58 pg/ml, 轻度纤维化为 98.23  $\pm$  21.16 pg/ml, 相关性为 -0.736 [26]。一项与健康体检者的对照研究发现, 血清 IL-17、IL-35 与补体 C3、C4 与慢性乙型肝炎患者的肝纤维化相关, 是肝纤维化的独立性影响因素, 发现随着肝纤维化的加重, 体内 IL-17、IL-35 水平升高, 与肝纤维化的回归系数为 0.748、0.693 [27]。一项国外研究发现 IL-37 与肝硬化患者疾病严重程度呈正相关, 可能与其抑制免疫相关, 在小鼠模型中转基因表达 IL-37 可减少肝脏损伤, 延长生存期, IL-37 依赖机制可能是未来肝纤维化治疗靶点[28]。IL-34 主要在肝成纤维细胞上表达, 日本学者研究发现 IL-34 是非酒精性肝病肝纤维化的独立因素, 并建立了基于 IL-34 的纤维化评分模型, 其诊断敏感性和特异性分别为 75.20% 和 85.00% [29]。我国学者评估 IL-34 在 HBV 感染患者肝纤维的诊断价值, 参与者都行肝脏穿刺活检, 发现 IL-34 与肝纤维化程度呈正

相关, 相关系数为 0.521, 评估严重纤维化(S3、S4)的曲线下面积为 0.951, 大于谷氨酰转肽酶(0.823)及血小板(0.711), 联合检测时诊断率增加, 并建立了基于 IL-34、PLT、GGT 和 A/G (白蛋白与球蛋白比)检测纤维化模型, 回归方程  $F = -7.504 + 0.607 \times \text{IL-34} - 0.019 \times \text{PLT} + 0.061 \times \text{GGT} - 1.993 \times \text{A/G}$  [30]。

## 2.6. 血清 25 羟维生素 D3 [25(OH)D3]

25 羟维生素 D 在肝脏中产生, 维生素 D 调节机体钙、磷代谢, 具有调节机体免疫、调节细胞增殖、分化、抗纤维化等作用, 其缺乏与肝纤维化进展相关, 可能与抑制肝星状细胞增殖和细胞外基质成分的过度沉积有关。邓文升等构建 CCL4 诱导的肝纤维化小鼠模型, 予以 1.25(OH)2D3 治疗, 转化生长因子  $\beta 1$  表达下降( $48834.1 \pm 6231.4$ ), 未治疗为( $169968.7 \pm 38663.8$ ), 进而减低肝星状细胞的激活, 抑制肝纤维化, 差异有统计学意义[31]。

一项来自芬兰的前瞻性研究, 随访了 13,807 例健康受试者, 中位随访时间为 13.4 年, 发现维生素 D 每 1 nmol/L 与晚期肝病事件(与肝病相关的住院、癌症或死亡)发生相关风险比为 0.972, 与肝病、肝纤维化、肝细胞癌发生机制有关。在普通人群中, 低维生素 D 可以预测肝脏相关事件[32]。张利娟等分析了 121 例慢性乙型肝炎患者, 采用 Fibrosan 进行肝纤维化分组, 发现维生素 D 严重缺乏组(25(OH)D3 小于 10 ng/ml)的纤维化程度显著高于维生素 D 充足组, 高龄、低水平 25(OH)D3、高凝血酶原时间是重度肝纤维化的独立危险因素[33], 补充维生素 D 可能对慢性肝病的治疗有益。

## 2.7. 其他

血清脂联素(APN): 脂联素是由脂肪细胞分泌的细胞因子, 具有调节脂质代谢、抗炎等作用, 在一定程度上预测肝纤维化严重程度。符辉等分析了血清脂联素与肝纤维化 4 项比较发现, 血清脂联素与慢性病毒性肝炎肝纤维化疾病进展中逐渐升高, 并与 III 型前胶原、IV 型胶原、透明质酸、层黏连蛋白相比有较好的相关性, 相关系数分别为 0.562、0.601、0.487、0.524 [34]。

血清人尾肢同源蛋白 2 (Pygo2)被发现与乙肝相关性肝纤维化相关, 一项关于慢性乙型肝炎患者的研究, 参与者行肝穿刺活检及弹性瞬时呈像检查, 发现 Pygo2 与肝纤维化的相关性为 0.952, 曲线下面积为 0.894, 其诊断显著纤维化界值为 77.43 ng/mL, 并且 Pygo2 联合弹性瞬时呈像诊断肝纤维化的曲线下面积为 0.912, 敏感性和特异性分别为 87.90%、85.20%, 高于 HA、CIV、LN [35]。

血清可溶性甘露糖受体(sMR) [36]、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 [37] (Tim 3)、DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)与乙肝肝纤维化正相关。非编码 RNA (ncRNAs)有干扰信号转导、调节靶基因等作用, ncRNAs 通过调节肝星状细胞激活和增殖促进纤维化, cicr-RNA 与肝纤维化呈负相关[38]。miR-30a、miR-29c [39]与慢性乙型肝炎肝纤维化呈负相关, 可辅助诊断肝纤维化。

## 3. 小结与展望

肝纤维化需结合病因, 联合血清学、影像学及病理学综合评估判断, 肝穿刺活检是肝纤维化诊断的金标准, 但其临床应用受限。血清学标志物具有创伤小、操作方便、可动态随访观察、患者接受度高等优点, 对于纤维化的诊断及预测有重要价值, 能减少肝脏穿刺活检, 可以对肝病的诊断及治疗提供一些临床依据, 但目前尚缺乏统一标准, 联合检测可提高其诊断价值, 未来需要大样本的研究进一步评估其临床诊断价值, 获得灵敏度及特异更好的生物学标志物。

## 参考文献

- [1] Lavanchy, D. and Kane, M. (2016) Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection. In: Liaw, Y.F. and Zoulim, F., Eds., *Hepatitis B Virus in Human Diseases. Molecular and Translational Medicine*, Humana Press, Cham, 188-200.

- [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22330-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22330-8_9)
- [2] Liu, J., Zhang, S., Wang, Q., *et al.* (2016) Seroepidemiology of Hepatitis B Virus Infection in 2 Million Men Aged 21-49 Years in Rural China: A Population-Based, Cross-Sectional Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, 80-86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00218-2)
- [3] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 临床肝胆病, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [4] Lee, Y.A., Wallace, M.C. and Friedman, S.L. (2015) Pathobiology of Liver Fibrosis: A Translational Success Story. *Gut*, **64**, 830-841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306842>
- [5] Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., *et al.* (2013) Regression of Cirrhosis during Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B: A 5-Year Open-Label Follow-Up Study. *The Lancet*, **381**, 468-475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
- [6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年) [J]. 肝脏, 2019, 24(9): 975-983.
- [7] Gudowska, M., Cylwik, B. and Chrostek, L. (2017) The Role of Serum Hyaluronic Acid Determination in the Diagnosis of Liver Fibrosis. *Acta Biochimica Polonica*, **64**, 451-457. [https://doi.org/10.18388/abp.2016\\_1443](https://doi.org/10.18388/abp.2016_1443)
- [8] 王秀丽, 姚鹏. 血清透明质酸对慢性病毒性肝炎肝纤维化的诊断价值[J]. 中国基层医药, 2018, 25(21): 2819-2822.
- [9] 张新弟, 李卫娟, 高娅妮, 等. 血清层粘连蛋白、透明质酸诊断肝纤维化的价值[J]. 中国医药导报, 2017, 14(23): 111-113.
- [10] 曾丽梅, 谢银光. 肝纤维化四项对肝纤维化的诊断价值[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(21): 107-110.
- [11] 鲁景楠. 一种预测慢性乙型肝炎非严重肝纤维化的新型无创模型[C]//第十二届全国疑难及重症肝病大会, 2023.
- [12] Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., *et al.* (2019) TGF- $\beta$  in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis—Updated 2019. *Cells*, **8**, Article 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
- [13] 侯步云. 转化生长因子  $\beta_1$  含量与肝纤维化程度的相关性临床研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14(20): 164-165.
- [14] Li, W., Duan, X., Zhu, C., *et al.* (2022) Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infection Promote Liver Fibrogenesis through a TGF- $\beta$ 1-Induced OCT4/Nanog Pathway. *The Journal of Immunology*, **208**, 672-684. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001453>
- [15] 李斌, 张鹏. 血清透明质酸、IV 型胶原、单胺氧化酶及转化生长因子  $\beta_1$  联合检测对肝纤维化的诊断价值分析[J]. 实用医院临床, 2019, 16(5): 37-39.
- [16] Kladney, R.D., Bulla, G.A., Guo, L., *et al.* (2000) GP73, a Novel GOLGI-Localized Protein Upregulated by Viral Infection. *Gene*, **249**, 53-65. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(00\)00136-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(00)00136-0)
- [17] 马玲玉, 甄一宁, 罗云萍, 等. gp73 在小鼠肝纤维化肝组织中的表达及机制[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(6): 771-776.
- [18] 王春艳, 纪冬, 马丽君, 等. 慢性乙型肝炎患者血清高尔基体蛋白 73 及其与肝脏炎症及纤维化的相关性[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(6): 503-507.
- [19] 祝成亮, 乐萍, 高国生, 等. 血清高尔基体蛋白 73 及 3 种评分系统对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的预测价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2529-2531, 2543.
- [20] Wei, M., Xu, Z., Pan, X., *et al.* (2019) Serum GP73—An Additional Biochemical Marker for Liver Inflammation in Chronic HBV Infected Patients with Normal or Slightly Raised ALT. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1170. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36480-3>
- [21] 黄丽玲, 吴春城, 梁惠卿, 等. 血清标志物壳多糖酶 3 样蛋白 1 评价肝纤维化的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(10): 32-35.
- [22] 莫慧玲, 卓传尚, 吕旭江, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在肝纤维化分期中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(7): 914-917.
- [23] Jin, X., Fu, B., Wu, Z.J., *et al.* (2020) Serum Chitinase-3-Like Protein 1 Is a Biomarker of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B in China. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **19**, 384-389. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.05.009>
- [24] Yan, L., Deng, Y., Zhou, J., *et al.* (2018) Serum YKL-40 as a Biomarker for Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients with Normal and Mildly Elevated ALT. *Infection*, **46**, 385-393. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1136-2>
- [25] 张佳光, 王永华, 黄利青, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 IL-2、IL-4、IL-10 及 IFN- $\gamma$  水平与肝组织病理的相关性[J]. 中国肝脏病, 2017, 9(2): 67-69.

- [26] 王楠. 血清 OPN、IL-2 水平与慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的相关性[J]. 中国民康医学, 2022, 34(20): 127-129.
- [27] 王海东, 李宁侠, 李建华, 等. IL-17、IL-35 联合补体 C3、C4 在 CHB 患者外周血中的表达及与肝纤维化程度的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(15): 2097-2100.
- [28] Mountford, S., Effenberger, M., Noll-Puchta, H., *et al.* (2021) Modulation of Liver Inflammation and Fibrosis by Interleukin-37. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 603649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.603649>
- [29] Shoji, H., Yoshio, S., Mano, Y., *et al.* (2016) Interleukin-34 as a Fibroblast-Derived Marker of Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28814. <https://doi.org/10.1038/srep28814>
- [30] 王栋, 居峰, 姚上志, 等. 白细胞介素-34、血小板、谷氨酰转氨酶及白蛋白和球蛋白的比值联合诊断模型评估慢性乙型肝炎肝纤维化的价值[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(5): 320-326.
- [31] 邓文升, 顾磊, 周鸿, 等. 1.25(OH)<sub>2</sub> 抑制肝纤维化大鼠肝组织 TGF-β<sub>1</sub> 和 α-SMA 表达的研究[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(3): 214-218.
- [32] Männistö, V., Jääskeläinen, T., Färkkilä, M., *et al.* (2021) Low Serum Vitamin D Level Associated with Incident Advanced Liver Disease in the General Population—A Prospective Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **56**, 299-303. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1873412>
- [33] 张利娟, 童巧霞. 慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 25 羟维生素 D3 水平临床研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(10): 1016-1019.
- [34] 符辉, 莫青, 许铭州. 血清脂联素与慢性乙型肝炎肝纤维化的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1179-1180.
- [35] Li, W., Zhu, C., Wu, Y., *et al.* (2015) Increased Pygo2 Expression in Liver of Patients with Hepatitis B Virus-Related Fibrosis. *Liver International*, **35**, 2522-2529. <https://doi.org/10.1111/liv.12877>
- [36] 李阿利, 陈华忠, 邵辉, 等. 血清可溶性甘露糖受体在慢性乙型肝炎患者中的表达及诊断肝纤维化的价值[J]. 中华临床感染病, 2019, 12(5): 354-358.
- [37] 刘丽, 白云, 崔子瑾, 等. 乙型肝炎患者血清 Tim3、DNMT1 水平与肝纤维化程度的相关性[J]. 2023, 32(8): 866-871.
- [38] Li, Q., Gong, T., Huang, Y., *et al.* (2023) Role of Noncoding RNAs in Liver Fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 1446-1459. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i9.1446>
- [39] 刘丽, 白云, 崔子瑾, 等. 血浆 miR-30a、miR-29c 联合 FIB-4、APRI 评分对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(8): 866-871.