

血管内皮生长因子、白介素-6、同型半胱氨酸在肝硬化及食管胃静脉曲张中的研究进展

但宇慧, 韩文, 李颖

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月24日

摘要

肝硬化是我国常见的慢性疾病, 肝硬化患者常常合并门静脉高压, 其最主要表现为食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV), 严重威胁患者健康。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-6(interleukin 6)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)表达升高与肝硬化患者GOV形成及严重程度密切相关, 预测作为评估的新指标, 对预后及病情评估有一定价值。本文就VEGF、IL-6、HCY在肝硬化合并胃食管静脉曲张的作用机制、临床评估及未来诊疗展望进行综述。

关键词

肝硬化, 食管胃静脉曲张, 血管内皮生长因子

Advances in Vascular Endothelial Growth Factor, Interleukin-6 and Homocysteine in Liver Cirrhosis and Gastroesophageal Varices

Yuhui Dan, Wen Han, Ying Li

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 23rd, 2022; accepted: Feb. 14th, 2022; published: Feb. 24th, 2022

Abstract

Liver cirrhosis is a common chronic disease in my country, and patients with liver cirrhosis are

文章引用: 但宇慧, 韩文, 李颖. 血管内皮生长因子、白介素-6、同型半胱氨酸在肝硬化及食管胃静脉曲张中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1413-1418. DOI: 10.12677/acm.2022.122205

often associated with portal hypertension, the main manifestation of which is gastroesophageal varices (GOV), which seriously threatens the health of patients. Elevated expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (interleukin 6) and homocysteine (HCY) are closely related to the formation and severity of GOV in patients with liver cirrhosis. The new index has certain value for prognosis and disease assessment. This article reviews the mechanism of action of VEGF, IL-6 and HCY in liver cirrhosis complicated with gastroesophageal varices, clinical evaluation and future diagnosis and treatment prospects.

Keywords

Liver Cirrhosis, Gastroesophageal Varicose, Vascular Endothelial Growth Factor

Copyright © 2022 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

肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段，代偿期无明显临床症状，失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征[1]。门静脉高压时常表现为腹水、门-腔侧支循环开放，其中最常见侧支循环为食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)，其并发症表现为食管胃静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)。EGVB的临床特点是突发大量呕血或便血，伴低血压和(或)失血性休克，是最常见的消化系统急症之一，也是肝硬化失代偿期最严重死亡原因之一。胃镜目前是对静脉曲张进行筛查的主要方法，临床推荐胃镜检查作为食管胃静脉曲张的诊断依据，采用胃镜检查确定患者是否存在食管胃静脉曲张并评估曲张静脉破裂出血的危险性[2] [3] [4]，但胃镜作为一种侵入性的检查措施，存在诱发出血风险，部分患者无法耐受，因此需寻求非侵入性指标来帮助诊断肝硬化患者是否存在 GOV 及出血风险的预测有一定临床价值。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是包含多个亚型的具有高度特异性的促血管内皮细胞生长的因子，各亚型的分布及作用各不相同。白介素-6 (interleukin 6)是由多种细胞产生的一种趋化因子，作用机制及生物效应多种多样，在细胞及机体的多种生理及病理反应中起着重要作用。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是来源于饮食中蛋氨酸的一种含硫氨基酸，高 HCY 血症主要提示心血管系统疾病的风险增加。本文就 VEGF、IL-6、HCY 在肝硬化食管胃静脉曲张中的作用机制、临床评估及对未来诊疗的展望进行综述。

2. VEGF、IL-6、HCY 的基础研究

2.1. VEGF 的基础研究

天然 VEGF 属血小板源性生长因子，是一种异二聚体糖蛋白，含有胱氨酸结基序，目前已知的 VEGF 家族主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E (病毒性 VEGF)、VEGF-F (蛇毒 VEGF)、PlGF (placenta growth factor, PlGF)，它们在血管及淋巴管形成过程中体现生物活性蛋白的价值，各因子间序列同源性不高但是在晶体结构中都具有链内和链间二硫键拓扑结构，该结构稳定了 VEGF 的细胞框架，在其与受体结合时发挥作用[5]。VEGF 受体有三种类型：VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3，VEGFR-1 和 VEGFR-2 受体主要在血管内皮细胞上表达，非内皮细胞上也有发现，而 VEGFR-3 主要在内皮淋巴细

胞上表达[6]。VEGF-A 对内皮细胞有高度特异性, 促进其进行有丝分裂, 在血管及淋巴管的生成中起到促进生成的调节剂作用。VEGF-A 通过改变 VE-钙粘着蛋白连接稳定性更新, 从而激活尖端细胞中的 VEGFR2 信号传导并促进其迁移行为。VEGF-A 诱导相关酶联反应依赖性细胞骨架重排, 从而促进细胞骨架重塑和粘附的基因的表达, 临床上已经有靶向药物作用可以抑制 VEGF-A 血管生成的相关疾病的生物治疗[7]。VEGF-B 在组织中分布十分广泛, 对血管再生、胚胎发育、脂肪运输、保护神经元方面有一定作用。VEGF-C 表达于多种器官, 包括心脏、小肠、甲状腺及女性卵巢、胎盘等, 参与肿瘤发生、转移及淋巴管的形成。VEGF-D 和 VEGF-C 在结构上有高的同源性, 主要促进肿瘤内皮细胞增殖, 也可以激活淋巴管的生成促进肿瘤细胞转移。VEGF-E 是 Orf 家族的痘病毒编码的蛋白质的阅读框, 能有效成为病毒的有丝分裂原。VEGF-F 在结构上较特别, 具有较短的 C 端区域, 通过这个区域可以结合肝素样分子发挥生物活性作用。PIGF 在人体胎盘组织中大量表达因此命名为胎盘生长因子, 是 VEGF 同系物, 在心脏、肺组织、甲状腺等组织中也存在。

2.2. IL-6 的基础研究

IL-6 是细胞因子网络中的重要成员, 在急性炎症反应中处于中心地位, 由四个 α 链构成的纳米结构, 人类 IL-6 基因位于 7 号染色体的短臂上, IL-6 已被定位到染色体的 p21 或 p15.3 区域。IL-6 是多种细胞类型产生的多功能细胞因子, 主要发挥免疫作用, 已被证明在调节包括肝细胞在内的许多细胞的生物过程中起着关键作用, IL-6 中的细胞因子基因多态性可能与 HBV 感染相关[8]。IL-6 主要通过旁分泌、自分泌协调促炎及抗炎信号传导通路。目前 IL-6 的相关临床研究多集中于炎症反应、感染性疾病、肿瘤等[9]。

2.3. HCY 的基础研究

HCY 是由必需氨基酸蛋氨酸合成高半胱氨酸时腺苷化反应, 以形成 S-腺苷蛋氨酸, 是一种蛋氨酸与 ATP 缩合生成的化合物。高 HCY 血症和动脉粥样硬化性血栓形成疾病的血管病理学基础的分子机制尚未完全明确, 可能与 HCY 作为一种含硫醇的氨基酸, 在血浆中会发生自氧化作用, 从而增加了形成活性氧的可能性, 还与 HCY 具有降低特定的抗氧化剂系统的功效的能力, 这些抗氧化剂系统具有不必要的氧化应激作用有关, 与血管性疾病有关[10]。

3. VEGF、IL-6、HCY 在肝硬化及食管胃静脉曲张中的作用机制

肝硬化的病理过程主要是各种原因引起肝细胞损伤, 使其发生变性坏死, 在肝细胞再生和纤维化的发生中, VEGF、IL-6、HCY 等各种细胞因子在作用机制中都有一定联系。当肝细胞及肝脏内部具有血管活性的物质发生改变时, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)位于肝窦内皮细胞(Liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)和肝细胞之间, 当肝损伤时, HSC 被激活并在细胞因子和生长因子的作用下分化为成纤维细胞, 产生胶原形成细胞外基质, 在肝细胞免受进一步损伤的同时, 增加了流向肝脏的血液阻力, 使内脏血液流量增加、内脏血管扩张, 导致门静脉高压, 食管胃静脉曲张是门脉高压最重要的侧支也因此形成[11]。

3.1. VEGF 在肝硬化及食管胃静脉曲张中的作用机制

在肝硬化的发生过程中, 肝组织进行性缺氧, 肝内阻力升高, 门静脉压力增加, 从而促进系统侧支循环增加, 包括血管的开放及扩张, 加重了门静脉高压相关的并发症, 如胃食管静脉曲张及曲张静脉的破裂出血[12], 通过抑制 VEGF 可以改善门静脉侧支循环生成, VEGF 调控是减轻门脉系统分流和门静脉高压严重程度的关键。VEGF 在慢性肝病进展中有双重作用, 在生理条件下, 肝细胞、胆管细胞和 HSC

释放的 VEGF 维持 LSEC 分化并保持, 从这个角度来看可以说 VEGF 在生理条件下是抗肝纤维化的。在纤维发生过程中, LSEC 先通过毛细血管化机制发生去分化[13], 从而获得血管收缩、促炎、促血栓特性, 在慢性肝病的病理生理过程中起关键作用。HSC 和巨噬细胞的活化, 只要分化的 LSEC 能够使 HSC 保持静止, 就能阻止 HSC 进一步分化, 分化的 LSEC 可以阻止肝纤维化的进展, 在此过程中, VEGF 对 HSC 的直接作用及对毛细血管 LSEC 释放转化生长因子 b1 来维持 LSEC 分化, VEGF 水平升高可以诱导肝脏血管生成和激活 HSC 而具有促纤维化作用[14]。VEGF 抗体对肝脏细胞也有保护作用[15], VEGFR-1 在 LSEC 可以以血管床特异性方式释放组织特异性生长因子激活 LSEC 旁分泌 IL-6, 从而使 LSEC 刺激肝细胞增殖, 虽然 VEGFR-1 激动剂无法诱导 LSEC 增殖, 但这种机制可以保护肝脏。小鼠门静脉高压症实验模型研究[16]发现通过抗 VEGF 受体 2 单克隆抗体对 VEGF 活性的抑制可以不仅减少部分门静脉结扎小鼠内脏器官的侧支血管数量, 还显著减少了血管数量, 强烈抑制血管生成, 提示 VEGF 在门静脉高压症中门静脉系统侧支血管的形成过程中有重要作用, 干扰 VEGF/VEGF 受体 2 信号通路可以使该通路明显减弱, 推断可以选择性阻断 VEGF 活性可以应用于抗血管生成治疗, 在临床对门脉高压及食管胃静脉曲张患者的治疗中存在潜在价值。Calderone V 等[17]发现肝硬化及门脉高压发展过程中, 肝脏组织中病理性 VEGF 表达和血管生成可以通过细胞质多聚腺苷酸化元件结合蛋白 CPEB1 和 CPEB4 来调控 VEGF 的转录, 将小鼠肝脏中的 CPEB1 或 CPEB4 特异性后, VEGF 表达明显降低且病理性血管生成减少以降低门静脉压力, 减少食管胃静脉曲张及破裂出血的发生。通过对卡维地洛的抗血管生成作用的为切入点, 得出在血管生成依赖性肝纤维化中, VEGF 可通过阻断 VEGF/VEGFR-Src-ERK 介导的途径抑制 VEGF 诱导的血管生成, 这种通路抑制血管生成的方式对肝硬化患者产生抗血管生成、抗纤维化作用[18]。

3.2. IL-6 在肝硬化及食管胃静脉曲张中的作用机制

IL-6 升高对肝硬化患者的生存率有一定负面影响[19]。一项横断面研究[20]发现血浆 IL-6 在食管胃静脉曲张中起到启动因子作用, IL-6 水平与全身血管阻力之间存在相关性, 可能与 IL-6 分别通过诱导一氧化氮和前列环素的合成而产生血管舒张有关。IL-6 的 p-STAT3 的免疫染色率高于 p-STAT1, 表明患者血浆 IL-6 表达相关可能通过上调 p-STAT3 来作用于肝脏疾病。检测血浆 IL-6 的含量可以早期发现食管胃静脉曲张严重程度及预测破裂出血风险, 甚至有望对患者死亡风险有一定评价作用。在 STAT3 信号激活 HSC 通路中, 活化的 HSC 中上调肝白血病因子[21]的转录增强 IL-6 的表达, 增强了信号转导子和转录激活子 3 (STAT3) 的磷酸化, 正反馈促进 HSC 的激活。而 IL-6/STAT3 信号反过来激活 HSC 中的肝白血病因子的表达, 从而完成 HSC 激活中的前馈调节电路, 在肝纤维化中发挥重要作用。血清中 IL-6 的水平从肝纤维化到肝硬化的转化过程中炎症反应和组织损伤的程度。IL-6 与 miR-146a 表达之间的平衡决定免疫的发生和发展[22]。

3.3. HCY 在肝硬化及食管胃静脉曲张中的作用机制

HCY 通过加重肝血管紊乱和纤维化, 显著降低食管胃静脉等侧支血管对精氨酸加压素的反应性, 使侧支血管阻力降低。生理条件下, LSEC 可以激活转录因子 KLF2 导致血管扩张剂一氧化氮的释放及内皮素-1 血管收缩剂的下调, 调节肝脏血管张力稳定肝脏血流来维持较低的门静脉压力, 慢性肝病进展中, LSEC 毛细血管化, 失去保护性, 在血小板和炎性细胞的相互作用下发生内皮功能障碍并促进血管生成和血管收缩。在此作用机制下, 通过诱导胆总管结扎的肝硬化大鼠的门静脉侧支[23], 表明其在内脏充血和门脉系统侧支相关并发症中 HCY 使肝脏对内皮素-1 的血管收缩, 降低了精氨酸加压素对食管胃静脉的收缩, 同时下调一氧化氮合酶表达, 降低血管对精氨酸加压素的反应性, 影响胃食管静脉曲张破裂出血时血管紧张素的作用。HCY 以剂量依赖和时间依赖的方式上调 THP-1 巨噬细胞中 VEGF mRNA 和蛋白的

表达且只有 HCY 在 THP-1 巨噬细胞中专门诱导 VEGF mRNA, 证明 HCY 特异性诱导 VEGF, 进一步可诱导内皮细胞迁移和增殖, 增强血管通透性, 刺激血管生成并调节血栓形成[24]。

4. 未来展望

近年来, 肝硬化患者采用无创指标检测食管静脉曲张, 包括影像学及实验室检查等, 无创指标为肝硬化人群的监测提供了替代方法, 根据 Baveno VI 指南, 对于血小板正常($>150 \times 10^9/L$)和肝脏硬度测量值(LSM) < 20 kPa 的代偿性晚期慢性肝病患者, 不需要监测内窥镜检查, 也就是说不是所有肝硬化患者中筛查胃镜, 提示无创指标的研究价值是肯定的, 值得进一步研究。问卷调查表明, 肝硬化静脉曲张的无创诊断试验在临床实践中很少使用[25], 系统地评估一系列无创指标对预测肝硬化静脉曲张的诊断准确性, 发现预测静脉曲张的存在 Lok 评分敏感性最高, 其次是 AAR 和 APRI 评分, 最后是 FIB-4 和 Forns 评分必须要达到诊断阈值, 敏感性相对不高, 以上四种评分在预测肝硬化静脉曲张和大静脉曲张方面的诊断准确性不够理想[26], 因此寻找新的评估指标有很大的研究价值。VEGF、IL-6、HCY 用于肝硬化食管胃静脉曲张的预测的关键在于对其作用机制的深入了解, 及更多的前瞻性研究证实。尽管近几年还不能实现, 目前胃镜在未来将主要用于治疗目的的是一个理想趋势。这些无创诊断模型的诊断性能在不同的研究中存在差异, 仍需更多中心的前瞻性临床试验进一步证实, 但随着技术的进步和对理想的继续努力探索, 以期有新的突破。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [2] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 57-72.
- [3] Hwang, J.H., Shergill, A.K., Acosta, R.D., Chandrasekhara, V., Chathadi, K.V., Decker, G.A., *et al.* (2014) The Role of Endoscopy in the Management of Variceal Hemorrhage. *Gastrointestinal Endoscopy*, **80**, 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.023>
- [4] 杨连粤, 白雪莉. 肝硬化门静脉高压食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(12): 1241-1247.
- [5] Iyer, S. and Acharya, K.R. (2011) Tying the Knot: The Cystine Signature and Molecular-Recognition Processes of the Vascular Endothelial Growth Factor Family of Angiogenic Cytokines. *The FEBS Journal*, **278**, 4304-4322. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08350.x>
- [6] Melincovici, C.S., Boşca, A.B., Şuşman, S., Mărginean, M., Mişu, C., Istrate, M., *et al.* (2018) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **59**, 455-467.
- [7] Grant, Z.L. and Coultas, L. (2019) Growth Factor Signaling Pathways in Vascular Development and Disease. *Growth Factors*, **37**, 53-67. <https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1635591>
- [8] Xia, C., Zhu, W., Huang, C., Lou, G., Ye, B., Chen, F., *et al.* (2020) Genetic Polymorphisms of Interleukin-6 Influence the Development of Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis in the Han Chinese Population. *Infection, Genetics and Evolution*, **84**, Article ID: 104331. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104331>
- [9] Trovato, M., Sciacchitano, S., Facciola, A., Valenti, A., Visalli, G. and Di Pietro, A. (2021) Interleukin-6 Signalling as a Valuable Cornerstone for Molecular Medicine (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, Article No. 107. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4940>
- [10] Maron, B.A. and Loscalzo, J. (2006) Homocysteine. *Clinics in Laboratory Medicine*, **26**, 591-609. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.06.008>
- [11] Zhang, F., Wang, F., He, J., Lian, N., Wang, Z., Shao, J., *et al.* (2021) Regulation of Hepatic Stellate Cell Contraction and Cirrhotic Portal Hypertension by Wnt/ β -Catenin Signalling via Interaction with Gli1. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 2246-2265. <https://doi.org/10.1111/bph.15289>
- [12] Lesmana, C.R.A., Raharjo, M. and Gani, R.A. (2020) Managing Liver Cirrhotic Complications: Overview of Esophageal and Gastric Varices. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 444-460. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0022>

- [13] Hammoutene, A. and Rautou, P. (2019) Role of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **70**, 1278-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.012>
- [14] Poisson, J., Lemoine, S., Boulanger, C., Durand, F., Moreau, R., Valla, D., *et al.* (2017) Liver Sinusoidal Endothelial Cells: Physiology and Role in Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, **66**, 212-227. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.009>
- [15] Ferrara, N., Gerber, H.P. and Lecouter, J. (2003) The Biology of VEGF and Its Receptors. *Nature Medicine*, **9**, 669-676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
- [16] Fernandez, M., Vizzutti, F., Garcia-Pagan, J.C., Rodes, J. and Bosch, J. (2004) Anti-VEGF Receptor-2 Monoclonal Antibody Prevents Portal-Systemic Collateral Vessel Formation in Portal Hypertensive Mice. *Gastroenterology*, **126**, 886-894. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.012>
- [17] Calderone, V., Gallego, J., Fernandez-Miranda, G., Garcia-Pras, E., Maillo, C., Berzigotti, A., *et al.* (2016) Sequential Functions of CPEB1 and CPEB4 Regulate Pathologic Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*, **150**, 982-997. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.038>
- [18] Ding, Q., Tian, X.G., Li, Y., Wang, Q.Z. and Zhang, C.Q. (2015) Carvedilol May Attenuate Liver Cirrhosis by Inhibiting Angiogenesis through the VEGF-Src-ERK Signaling Pathway. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 9566-9576. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9566>
- [19] Remmler, J.S., Bartels, M., Seehofer, D., Scholz, M., *et al.* (2018) Increased Level of Interleukin 6 Associates with Increased 90-Day and 1-Year Mortality in Patients with End-Stage Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 730-737. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.017>
- [20] Kao, J., Yu, C., Feng, C., Tsai, S.M., Chen, Y.L. and Wu, Y.Y. (2017) IL-6 Significantly Correlates with p-STAT3 Expression and Presents High Variceal Bleeding with Mortality in Cirrhotic Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **50**, 286-296. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.03.001>
- [21] Xiang, D., Sun, W., Ning, B., Zhou, T.F., Li, X.F., Zhong, W., *et al.* (2018) The HLF/IL-6/STAT3 Feed Forward Circuit Drives Hepatic Stellate Cell Activation to Promote Liver Fibrosis. *Gut*, **67**, 1704-1715. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313392>
- [22] Yang, Z., Peng, Y. and Yang, S. (2019) MicroRNA-146a Regulates the Transformation from Liver Fibrosis to Cirrhosis in Patients with Hepatitis B via Interleukin-6. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 4670-4676. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7490>
- [23] Tung, H., Hsu, S., Tsai, M., Lin, T., Hsin, I., Huo, T., *et al.* (2017) Homocysteine Deteriorates Intrahepatic Derangement and Portal-Systemic Collaterals in Cirrhotic Rats. *Clinical Science*, **131**, 69-86. <https://doi.org/10.1042/CS20160470>
- [24] Maeda, M., Yamamoto, I., Fujio, Y. and Azuma, J. (2003) Homocysteine Induces Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Differentiated THP-1 Macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): General Subjects*, **1623**, 41-46. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(03\)00161-2](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(03)00161-2)
- [25] Qi, X., Guo, X., Li, H., Liu, X. and Deng, H. (2016) Knowledge about Non-Invasive Diagnostic Tests for Varices in Liver Cirrhosis: A Questionnaire Survey to the Gastroenterology Branch of the Liaoning Medical Association, China. *Gastroenterology Report*, **4**, 141-147. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov031>
- [26] Deng, H., Qi, X. and Guo, X. (2015) Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Medicine*, **94**, e1795. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001795>