

论著·临床研究

慢性乙型肝炎患者血清补体 C3、C4、ALT、AST 及 HBV-DNA 水平的表达及临床意义*

李小书¹, 张 慧¹, 马忙妮¹, 宋 婷¹, 阮 玲²

(1. 陕西中医肝病医院检验科, 陕西西安 710000; 2. 重庆爱德华医院检验科, 重庆 400000)

摘 要:目的 探讨慢性乙型肝炎患者血清补体 C3、C4、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)及乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平的表达及临床意义。方法 选取 2016 年 11 月至 2017 年 10 月期间在陕西中医肝病医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者 104 例作为观察组, 根据病理学检验结果进行肝组织炎症活动度分级, 共分为 G1、G2、G3、G4; 另选取同期在该院进行体检的健康志愿者 100 例作为对照组, 分析慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4、ALT、AST、HBV-DNA 水平与肝组织炎症活动度分级的关系, 并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清中 C3、C4 对慢性乙型肝炎患者病情的辅助评估价值。结果 观察组血清中 C3、C4 水平显著低于对照组, ALT、AST 及 HBV-DNA 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。G4、G3 患者血清中 C3、C4 水平均低于 G2、G1, 差异有统计学意义($P<0.05$), 患者血清中 ALT、AST 水平随肝组织炎症活动度分级的增加而升高, 差异有统计学意义($P<0.05$), G3 患者血清中 HBV-DNA 水平高于 G2、G1, 差异有统计学意义($P<0.05$)。慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4 水平与肝组织炎症活动度分级呈负相关, ALT、AST 水平与肝组织炎症活动度分级呈正相关, 差异均有统计学意义($P<0.05$), HBV-DNA 水平与肝组织炎症活动度分级无关($P>0.05$)。ROC 分析结果显示, C3、C4 对慢性乙型肝炎病情进展有一定的评估价值, 其灵敏度、特异度均在 0.63 以上, C3、C4 联合检测的灵敏度为 0.901, 特异度为 0.630。结论 慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4、ALT、AST 及 HBV-DNA 水平异常表达, 且 C3、C4、ALT、AST 表达水平与肝组织炎症活动度分级有关, 可通过检测上述指标来辅助评估患者的病情。

关键词:慢性乙型肝炎; 补体因子; 丙氨酸氨基转移酶; 门冬氨酸氨基转移酶; 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.021 中图法分类号:R512.6+2
文章编号:1673-4130(2018)22-2804-05 文献标识码:A

Expressions and clinical significance of serum complement C3, C4, ALT, AST and HBV-DNA levels in patients with chronic hepatitis B*

LI Xiaoshu¹, ZHANG Hui¹, MA Mangni¹, SONG Ting¹, RUAN Ling²

(1. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Chinese Medicine Liver and Kidney Disease Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Edward's Hospital, Chongqing 400000, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions and clinical significance of serum complement C3, C4, alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) levels in patients with chronic hepatitis B. **Methods** 104 patients with chronic hepatitis B who were treated in the hospital from November 2016 to October 2017 were selected as the observation group and were divided into groups of G1, G2, G3 and G4 according to the results of pathological examination. In addition, 100 healthy volunteers were selected as the control group in the hospital for the same period, the relationship between serum C3, C4, ALT, AST and HBV-DNA levels in the patients with chronic hepatitis B and the grade of inflammatory activity of liver tissue were analyzed, the value of serum C3 and C4 levels in patients with chronic hepatitis B was evaluated by receiver operating curve (ROC). **Results** Serum C3 and C4 levels in the observation group were significantly lower than those of the control group, and ALT, AST and HBV-DNA

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2014MT5446)。
作者简介:李小书,女,主管技师,主要从事 PCR 技术研究。
本文引用格式:李小书,张慧,马忙妮,等.慢性乙型肝炎患者血清补体 C3、C4、ALT、AST 及 HBV-DNA 水平的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(22):2804-2808.

levels were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). Serum C3 and C4 levels in patients with G4 and G3 were lower than those of G2 and G1 ($P < 0.05$), serum ALT and AST levels in the patients increased with the increase of hepatic inflammatory activity grade, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and serum HBV-DNA level in the G3 patients was higher than that of G2 and G1 ($P < 0.05$). Serum C3 and C4 levels in the chronic hepatitis B patients were negatively correlated with the grade of inflammatory activity of liver tissue ($P < 0.05$), serum ALT and AST levels were positively correlated with the grade of inflammatory activity of liver tissue ($P < 0.05$), serum HBV-DNA level was not related to the grading of inflammatory activity in the liver ($P > 0.05$). The results of ROC analysis showed that C3 and C4 had certain evaluation value for the progression of chronic hepatitis B, and their sensitivity and specificity were above 0.63, and the sensitivity of C3 combined with C4 was 0.901, and the specificity was 0.630. **Conclusion** Serum C3, C4, ALT, AST and HBV-DNA levels in the patients with chronic hepatitis B are abnormal, the expression levels of C3, C4, ALT and AST are related to the grade of inflammatory activity of liver tissue, and can be used to assess the patient's condition by detecting these indexes.

Key words: chronic hepatitis B; complement; alanine aminotransferase; aspartate transaminase; hepatitis B virus deoxyribonucleic acid; correlation

慢性乙型肝炎是指由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染所引起的慢性肝脏炎症性疾病,患者通常表现为肝区疼痛、乏力、厌食、恶心、上腹部不适、腹胀等,随着病程的延长还可诱发肝硬化、肝功能衰竭、肝癌等疾病,对人们的生命健康构成巨大威胁^[1]。准确地诊断慢性乙型肝炎患者的病情是临床治疗的基础。既往常用肝组织病理学检查来判定患者的病情,然而肝活检需要穿刺取样,会给患者带来一定的痛苦,且重复性差,不适合作为慢性乙型肝炎患者的定期检查方法。丙氨酸氨基转移酶(ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)是评价肝细胞损伤程度的常用生化指标,也是我国慢性乙型肝炎防治指南中生物化学检查的首推指标^[3]。近年来 ALT、AST 已成为肝脏疾病筛查、诊断中的重要项目。HBV 感染情况是慢性乙型肝炎发生、发展的关键点,乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)检测可直接反映 HBV 感染的情况^[4]。补体系统是具有重要生物学作用的效应系统,C3、C4 是其典型代表。有研究显示,补体 C3、C4 在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎肝衰竭患者血清中呈差异化表达^[2],故本研究拟通过血清补体 C3、C4 水平的 ROC 分析,尝试评价其对慢性乙型肝炎患者病情的辅助评估价值。同时,本研究通过检测慢性乙型肝炎患者血清补体 C3、C4、ALT、AST 及 HBV-DNA 水平,并分析上述指标在不同肝炎分级程度患者的表达情况,旨在为临床评估肝组织病理学状态提供新的思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 11 月至 2017 年 10 月期间在陕西中医肝病医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者 104 例作为观察组,其中男 58 例,女 46 例;年龄 21~74 岁,平均(42.95±11.36)岁;体质量 41~86 kg,平均(54.32±10.41)kg;病程 1~11 年,平均

(3.12±1.26)年。另选取同期在本院进行体检的健康志愿者 100 例作为对照组,其中男 56 例,女 44 例;年龄 20~78 岁,平均(43.31±10.84)岁;体质量 43~88 kg,平均(55.67±10.63)kg。2 组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可作组间比较。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书,且本研究已通过陕西中医肝病医院伦理委员会的审批。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)均符合慢性乙型肝炎防治指南(2015 年最新版)中关于慢性乙型肝炎的诊断标准^[3],且均为初发病例;(2)临床资料齐全;(3)年龄 18~80 岁;(4)均接受了肝组织病理学检查。排除标准:(1)其他类型肝炎病毒感染;(2)合并有肝癌、酒精或非酒精性脂肪肝、药物性肝病;(3)严重心肺功能不全者;(4)存在免疫功能疾病和血液系统疾病者;(5)哺乳期或妊娠期妇女。

1.3 检测方法

1.3.1 病理学检验 在彩色多普勒超声的引导下采用 16G 一次性肝穿刺活检针进行 1 s 快速经皮肝穿刺术,取样完成后立即采用 10% 的甲醛液进行固定,石蜡包埋切片,进行病理学检验,结果由两名高年资的病理学医生进行分析。根据病理学检验结果进行肝组织炎症活动度分级,共分为 G1、G2、G3、G4,其中 G1 为汇管区炎症,小叶内变性及少数坏死灶;G2 为汇管区周边轻度碎屑样坏死,小叶内变性,呈点、灶状坏死;G3 为汇管区周边中度碎屑样坏死,小叶内变性,可见桥接坏死;G4 为汇管区周边重度碎屑样坏死,桥接坏死累及多个小叶。

1.3.2 血清指标检测 观察组患者在入院后、对照组在体检时抽取清晨空腹静脉血 5 mL,静置 1 h,采用 3 000 r/min 的速度离心 10 min,提取上层血清,置于-20℃的冰箱中保存待测。采用免疫化学分析仪

(Beckman Coulter, 型号: Image 800) 及其配套试剂检测血清中补体 C3、C4 的水平, 正常参考值如下, C3: 0.79~1.52 g/L; C4: 0.16~0.38 g/L。采用全自动生化分析仪(日立, 型号: 7180)测定血清中 ALT、AST 的水平, ALT 的临界值为 40 U/L, AST 的临界值为 40 U/L。采用实时荧光定量聚合酶链式反应仪(枫岭, 型号: FTC-2000)测定血清中 HBV-DNA 的水平, HBV-DNA 的临界值为 10^3 拷贝/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计分析。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用成组 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验。采用 Pearson 相关分析方法分析慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4、ALT、AST 水平与肝组织炎症活动度分级的关系。将对照组和不同肝组织炎症活动度分级的观察组的 C3、C4 检测值分成 5 个组段, 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 C3、C4 对慢性乙型肝炎患者

病情的辅助评估价值。以 $\alpha=0.05$ 作为检验标准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 C3、C4、ALT、AST 及 HBV-DNA 水平比较 观察组血清中 C3、C4 水平低于对照组, ALT、AST 及 HBV-DNA 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同肝组织炎症活动度分级患者血清中 C3、C4、ALT、AST、HBV-DNA 水平比较 不同肝组织炎症活动度分级患者血清中 C3、C4、ALT、AST、HBV-DNA 水平整体比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 且 G4、G3 的患者血清中 C3、C4 水平均低于 G2、G1, 差异有统计学意义($P<0.05$), 患者血清中 ALT、AST 水平随肝组织炎症活动度分级的增加而升高, 且 G3 患者血清中 HBV-DNA 水平高于 G2、G1 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清中 C3、C4、ALT、AST 及 HBV-DNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	C3(g/L)	C4(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV-DNA($10^5 \sim 10^6$ 拷贝/mL)
对照组	100	1.09±0.20	0.27±0.07	21.68±2.82	25.63±2.91	0.00±0.00
观察组	104	0.85±0.12	0.17±0.06	140.39±20.63	105.34±15.21	4.45±0.74
<i>t</i>		10.439	10.969	57.027	51.503	60.129
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同肝组织炎症活动度分级患者血清中 C3、C4、ALT、AST、HBV-DNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

炎症活动度分级	<i>n</i>	C3(g/L)	C4(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV-DNA ($10^5 \sim 10^6$ 拷贝/mL)
G1	40	0.94±0.20	0.20±0.07	84.15±21.67	61.43±17.65	4.13±0.56
G2	30	0.88±0.16	0.18±0.06	101.33±20.78 ^a	79.98±18.64 ^a	4.31±0.62
G3	26	0.75±0.14 ^{ab}	0.13±0.05 ^{ab}	196.85±20.52 ^{ab}	156.54±20.68 ^{ab}	5.05±0.83 ^{ab}
G4	8	0.61±0.12 ^{ab}	0.11±0.05 ^{ab}	384.56±68.71 ^{abc}	253.58±41.23 ^{abc}	4.62±0.71
<i>F</i>		12.348	9.711	327.334	251.741	10.783
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与 G1 比较, ^a $P<0.05$; 与 G2 比较, ^b $P<0.05$; 与 G3 比较, ^c $P<0.05$

2.3 血清 C3、C4、ALT、AST、HBV-DNA 水平与肝组织炎症活动度分级的关系 经 Pearson 相关分析显示, 慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4 水平与肝组织炎症活动度分级呈负相关, 差异有统计学意义($r=-0.463$ 、 -0.424 , $P<0.05$); ALT、AST 水平与肝组织炎症活动度分级呈正相关, 差异有统计学意义($r=0.697$ 、 0.642 , $P<0.05$); HBV-DNA 水平与肝组织炎症活动度分级无关, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 补体 C3、C4 对慢性乙型肝炎病情评估的 ROC 分析

2.4.1 单独指标 ROC 分析 结果显示, C3、C4 均有一定的评估价值(AUC 均在 0.7 以上, 单一检验 $P<$

0.05)。其中以 C4 最好, 实用截断值(分界阈值)为 0.2 g/L。在此阈值处, 对人群出现慢性乙型肝炎病情进展的评估灵敏度和特异度也均在 0.6 以上。见表 3、图 1。

表 3 补体 C3、C4 对慢性乙型肝炎病情评估的 ROC 分析结果

补体	ROC-AUC Hanley-McNeil 法	阈值(g/L)		灵敏度	特异度	<i>Z</i>	<i>P</i>
		理论	实用				
C3	0.703	0.973	1.0	0.635	0.803	4.574	0.000
C4	0.817	0.203	0.2	0.730	0.784	6.392	0.000

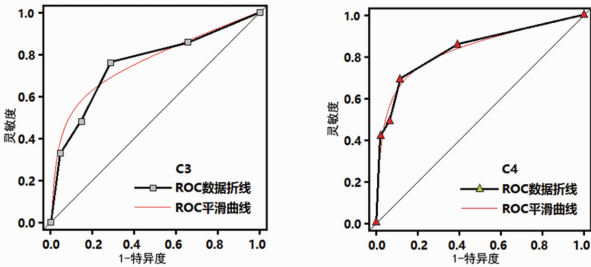


图 1 补体 C3、C4 对慢性乙型肝炎病情评估的 ROC 分析曲线

2.4.2 补体 C3 联合 C4 对慢性乙型肝炎病情的评估应用 慢性乙型肝炎病情的评估,临床更常用的是 C3、C4 二指标的联合应用。考虑到慢性乙型肝炎病情的特点,所采用的联合方式多为并联联合: C3、C4 两指标有一达到前述阈值($C3=1.0, C4=0.2$),即评估为乙型肝炎病情进展。两指标均不达到才评估为未进展。故灵敏度较 C3、C4 的单独应用有明显提高。其理论灵敏度 $= 1 - (1 - 0.635) \times (1 - 0.730) = 0.901$; 特异度则有下降: 理论特异度 $= 0.803 \times 0.784 = 0.630$ 。特异度的下降可能导致乙型肝炎病情被误判为严重的情况稍多出现。由于此种误判的实际危害性不大,故临床上也接受并联联合方式。

3 讨论

慢性乙型肝炎是全球范围内常见的慢性传染性疾病,HBV 携带者和乙型肝炎患者是该病的主要传染源,其传播途径主要有母婴传播、血液传播、性接触传播、破损的皮肤黏膜传播等^[5]。慢性乙型肝炎可诱发多种肝脏疾病,据全球疾病负担研究显示,每年在全球范围内约有 65 万人死于慢性乙型肝炎所致的肝硬化、肝功能衰竭、肝癌等疾病,由此可见慢性乙型肝炎对人们的生命健康的危害十分巨大^[6]。补体系统是一类存在于血清、组织液和细胞膜表面的具有酶活性的糖蛋白,主要通过肝脏细胞和巨噬细胞分泌,其在机体的微生物防御以及免疫调节中起到重要的作用,并且还可以介导免疫病理的损伤性反应^[7]。C3、C4 是具有代表性的补体,两者主要由肝脏合成,因此其水平可能会随着肝脏情况的变化而发生改变,陈竹等^[8]的研究显示,C3、C4 在乙型肝炎患者血清中呈低表达,且其表达程度和患者的病情严重程度有关。生化指标 ALT、AST 是反映肝功能损伤的常用指标,慢性乙型肝炎患者的肝脏处于长期的炎症状态,其肝功能会受到明显的影响,进而会影响到 ALT、AST 的分泌,因此可以推断,ALT、AST 表达情况可能对慢性乙型肝炎患者的病情有一定的预测作用。HBV-DNA 水平可直接反映 HBV 的复制能力,有研究显示,HBV-DNA 水平与慢性乙型肝炎患者的病情严重程度有关^[9]。

在本次研究中,观察组血清中 C3、C4 水平显著低于对照组,ALT、AST 及 HBV-DNA 水平显著高于对

照组($P<0.05$)。这说明慢性乙型肝炎患者血清中的补体 C3、C4 水平显著降低,而 ALT、AST 及 HBV-DNA 水平显著升高。补体 C3、C4 水平降低可能是由于慢性乙型肝炎患者机体的免疫功能处于紊乱状态,体内有大量的免疫复合物形成,进而促进了补体系统的激活,增加补体 C3、C4 的消耗。另外在慢性乙型肝炎患者体内存在红细胞补体受体 1 (CR1) 缺陷,而 CR1 具有抑制补体激活的作用,因此 CR1 缺陷可间接的促进补体激活,增加补体消耗^[10]。另一方面,慢性乙型肝炎患者的肝功能长期受损,也会一定程度的影响 C3、C4 的合成分泌。ALT 主要存在于各种细胞中,肝细胞中 ALT 的表达最高,在正常情况下只有少量的 ALT 被释放到血液中,而在肝细胞受损时,其细胞膜通透性发生改变,促进 ALT 从细胞内逸出进入血液循环,导致血清 ALT 水平升高^[11]。AST 主要存在于心肌、肝脏、骨骼肌、肾脏等组织中,在正常情况下血中的水平较低,但肝脏受损时,尤其是发生急性病毒性肝炎时,血清中 AST 水平会显著上升^[12],并有研究显示,AST 的表达程度和肝细胞受损程度呈明显的正相关^[13]。HBV 持续感染是诱发慢性乙型肝炎的主要原因,在发生慢性乙型肝炎后,HBV 依然在体内持续复制,其表达量可影响患者的疾病进展,HBV-DNA 水平是反映 HBV 表达情况的重要指标,当其水平上升时代表着 HBV 感染状况越严重,肝脏受到的损伤也越重^[14-15]。本研究还显示,G4、G3 的患者血清中 C3、C4 水平均低于 G2、G1,差异有统计学意义($P<0.05$),ALT、AST 水平随肝组织炎症活动度分级的增加而升高,G3 患者血清中 HBV-DNA 水平高于 G2、G1($P<0.05$),这说明不同肝组织炎症活动度分级患者血清中的 C3、C4、ALT、AST、HBV-DNA 水平存在明显的差异,提示可通过检测上述指标的水平来预测患者的肝组织炎症活动度。进一步研究发现,慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4 水平与肝组织炎症活动度分级呈负相关($P<0.05$),ALT、AST 水平与肝组织炎症活动度分级呈正相关($P<0.05$),HBV-DNA 水平与肝组织炎症活动度分级无关($P>0.05$)。其中肝组织炎症活动度分级与 ALT、AST 的相关性更高,说明其在肝组织炎症活动度分级患者血清中的表达差异化更大,辅助诊断价值更高。而 HBV-DNA 水平与肝组织炎症活动度分级无关,可能是因为在肝细胞严重受损的情况下,机体应激产生更强大的免疫反应,免疫因子会对感染了 HBV 的肝细胞进行攻击,本研究中 G3 的 HBV-DNA 水平高于 G4 可能是机体对 HBV 进行免疫清除的结果^[16]。

ROC 曲线分析也证实,临床上对慢性乙型肝炎患者病情的评估,C3、C4 有着一定的评估利用价值。ROC 曲线分析结果可见,C3、C4 的 AUC 均在 0.7 以上,其灵敏度和特异度也较高,均达 0.63 以上,C3 联

合 C4 检测的灵敏度较其单独应用有明显提高,而特异度则下降。

4 结 论

慢性乙型肝炎患者血清中 C3、C4 水平明显降低, ALT、AST 及 HBV-DNA 水平明显升高,且 C3、C4、ALT、AST 的表达水平与肝组织炎症活动度分级有关,临床上可通过检测血清中 C3、C4、ALT、AST 水平来辅助评估患者的病情。

参考文献

[1] ANASTASIOU O E, ALMPANI F, HERRMANN A, et al. HBV reactivation in allogeneic stem cell transplant recipients; risk factors, outcome, and role of hepatitis B virus mutations[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(10): 1014-1023.

[2] 林孟新, 苏智军, 郭如意. 乙型肝炎患者血清免疫球蛋白和补体 C3/C4 检测的意义[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2): 182-183.

[3] 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(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905.

[4] 段斌炜, 卢实春, 邱宁, 等. 乙型肝炎相关疾病肝移植术后患者体内 HBV DNA 和共价闭合环状 DNA 的检测及其临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(8): 594-598.

[5] ZHANG L, WU G, WU Y, et al. The serum metabolic profiles of different Barcelona stages hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 956-962.

[6] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.

[7] 张帆, 张金彦, 彭志海. 补体系统与肝脏疾病的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(3): 357-360.

[8] 陈竹, 曾义岚, 唐玉珍, 等. 成都某院乙型肝炎患者的免疫特点分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(1): 78-82.

[9] 付万智, 杨丽, 胡晓勤. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 载量与 HBV-M、ALT、AST 含量的关系研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2015, 22(2): 111-114.

[10] 王治, 黄进, 李益民, 等. 小剂量辛伐他汀对心肾综合征患者补体水平及补体受体表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(26): 94-97.

[11] WANG D, ZHANG P, ZHANG M. Predictors for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection with persistently normal or mildly elevated alanine aminotransferase[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5363-5370.

[12] 张秀丽. ALT 与 AST 比值预测慢性丙型肝炎患者脂肪肝变性的可行性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(6): 1096-1100.

[13] 徐玉兵, 房萌, 张洁, 等. 原发性肝细胞癌患者术前染料排泄试验 ICGR15 检测与肝功能指标的比较研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(11): 733-736.

[14] JIANG W, LIU T, DONG H, et al. Relationship between serum DNA replication, clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with severe proteinuria by lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy[J]. *Biomed Environ Sci*, 2015, 28(3): 206-213.

[15] TANG Z, LI X, WU S, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(5): 429-433.

[16] 曾庆磊, 李春霞, 徐光华, 等. HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者免疫耐受期和免疫清除期的误判[J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(1): 59-61.

(收稿日期: 2018-06-04 修回日期: 2018-08-08)

(上接第 2803 页)

[14] SHEN Y, PU L, LU L, et al. Glycated albumin is superior to hemoglobin a(1c) for evaluating the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. *Cardiology*, 2012, 123(2): 84-90.

[15] 马晓静, 包玉倩, 周健, 等. 不同糖代谢状态人群糖化血清蛋白与 HbA1c 的相关性分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(6): 452-455.

[16] 苏春燕. 糖化清蛋白、糖化血红蛋白对 2 型糖尿病患者监测的研究[J]. *母婴世界*, 2016(11): 64.

[17] 张希尧, 王晶, 崔璨, 等. 糖化血清清蛋白在 2 型糖尿病监测及诊断中的应用观察[J]. *临床内科杂志*, 2013, 30(6): 384-386.

[18] TAKAHASHI S, UCHINO H, SHIMIZU T, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients; usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control[J]. *Endocr J*, 2007, 54(1): 139-144.

[19] 周雪颖, 王慧, 徐峰, 等. 糖化清蛋白和糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖的相关性分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2014, 2(13): 208-210.

[20] 曾秀雅, 任小英, 赵元勋. 联合血清糖化清蛋白、糖化血红蛋白和空腹血糖在 2 型糖尿病诊治的价值[J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(14): 21-23.

(收稿日期: 2018-06-15 修回日期: 2018-08-16)