

论著·临床研究

慢性乙型肝炎感染患者血清 CTGF 表达及与肝纤维化、Th17/Treg 平衡的关系*

王 慧,许剑兰,郑成芳,陈灵芝

(海南西部中心医院感染科,海南儋州 571700)

摘要:**目的** 检测慢性乙型肝炎(CHB)感染患者血清结缔组织生长因子(CTGF)的水平变化,并分析其与肝纤维化、Th17/Treg 平衡的关系。**方法** 收集 2016 年 6 月至 2018 年 6 月该院确诊的 CHB 患者 146 例(研究组),同期来院体检者 90 例(对照组)作为研究对象,采集研究对象空腹静脉血,检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TB)水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CTGF、白细胞介素-17(IL-17)水平,流式细胞仪检测辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)、调节性 T 淋巴细胞(Treg)百分率。分析 CTGF 与 Th17/Treg 的相关性及其与肝功能指标的相关性,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 CTGF、Th17/Treg 对 CHB 诊断价值。**结果** 研究组血清中肝功能指标 ALT、AST、TB 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 CTGF、IL-17 水平、Th17 百分率、Th17/Treg 比值高于对照组($P<0.05$),Treg 百分率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);随患者肝纤维化程度加深,血清 CTGF、IL-17 及 Th17、Th17/Treg 均显著升高($P<0.05$),Treg 百分率呈现下降的趋势($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,CHB 患者血清 CTGF 与 Th17/Treg、IL-17、Th17 呈正相关($r=0.670,0.603,0.618,P=0.000$);Th17/Treg 与 IL-17、Th17 呈正相关($r=0.703,0.645,P=0.000$);Treg 与 CTGF、IL-17、Th17、Th17/Treg 呈负相关($r=-0.609,-0.598,-0.624,-0.683,P=0.000$)。CTGF、Th17/Treg 的 ROC 曲线下的面积(AUC)分别为 0.695、0.753,灵敏度分别为 68.9%、77.8%,特异度分别为 56.7%、67.8%。**结论** 血清 CTGF、Th17/Treg 比值异常升高与 CHB 密切相关,检测 CTGF、Th17/Treg 可间接判断患者病情发展,并且为疾病的治疗提供理论基础。

关键词:慢性乙肝感染; 血清结缔组织生长因子; 免疫反应; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.008 **中图法分类号:**R512.62

文章编号:1673-4130(2019)14-1694-05 **文献标识码:**A

The expression of serum CTGF and its relationships with liver fibrosis and Th17/Treg balance in patients with chronic hepatitis B infection*

WANG Hui, XU Jianlan, ZHENG Chengfang, CHEN Lingzhi
(Department of Infectious Diseases, Central Hospital of Western Hainan, Danzhou, Hainan 571700, China)

Abstract: Objective To detect the level change of serum connective tissue growth factor (CTGF) in patients with chronic hepatitis B infection, and to analyze its relationships with liver fibrosis and Th17/Treg balance. **Methods** 146 patients with chronic hepatitis B (CHB) diagnosed (research group) in a hospital from June 2016 to June 2018 were collected, and 90 cases came to the hospital for physical examination (control group) as subjects, fasting venous blood was collected, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TB) were detected by the automatic biochemical analyzer, ELISA was used to detect serum CTGF, interleukin-17 (IL-17), the expressions of helper T lymphocyte 17 (Th17) and regulatory T lymphocyte (Treg) were detected by flow cytometry, and the ratio of Th17 to Treg was analyzed. Compared the correlations between CTGF, Th17/Treg with the detection index, and the correlation between CTGF with Th17/Treg, and analyzed the diagnostic values of CTGF and Th17/Treg by receiver operat-

* 基金项目:海南省卫计委医药卫生科研基金资助项目(16A200039)。

作者简介:王慧,女,主治医师,主要从事感染性疾病临床研究。

本文引用格式:王慧,许剑兰,郑成芳,等.慢性乙型肝炎感染患者血清 CTGF 表达及与肝纤维化、Th17/Treg 平衡的关系[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1694-1698.

ing characteristic curve (ROC curve). **Results** The serum ALT, AST and TB of the research group were higher than those of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Serum levels of CTGF, IL-17 and Th17, Th17/Treg were higher than those of the control group ($P < 0.05$), There was no significant difference in the expression rate of Treg between research group and control group ($P > 0.05$). The levels of CTGF, IL-17, Th17 and Th17/Treg in serum increased with the degree of liver fibrosis ($P < 0.05$), and the expression of Treg decreased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CTGF was positively correlated with Th17/Treg, IL-17 and Th17 ($r = 0.670, 0.603, 0.618, P = 0.000$), Th17/Treg was positively correlated with IL-17 and Th17 ($r = 0.703, 0.645, P = 0.000$), Treg was negatively correlated with CTGF, IL-17, Th17 and Th17/Treg ($r = -0.609, -0.598, -0.624, -0.683, P = 0.000$). ROC analysis showed that the AUC area of CTGF and Th17/Treg were 0.695 and 0.753, the sensitivity were 68.9% and 77.8% respectively, and the specificity were 56.7% and 67.8% respectively. **Conclusion** The abnormal increases of serum CTGF and Th17/Treg ratio are closely related to chronic hepatitis B, detection of CTGF and Th17/Treg can indirectly judge the development of the disease, and provide a theoretical basis for the treatment of the disease.

Key words: chronic hepatitis B infection; serum connective tissue growth factor; immune response; liver fibrosis

慢性乙型肝炎(CHB)是由于感染乙型肝炎病毒(HBV)并在患者体内复制而引起机体自身免疫反应,造成肝脏炎症损伤的一种全球范围内的感染性疾病。CHB患者主要表现为腹胀、恶心、身体乏力、肝区疼痛、脾大等临床症状^[1]。HBV感染后患者病情可逐渐恶化形成肝硬化、肝衰竭、肝癌等严重肝脏疾病,损伤患者生命健康。据有关研究报道^[2],HBV侵入机体之后,在人体肝脏细胞内自我复制,诱导机体免疫反应,引起免疫细胞辅助性T淋巴细胞17(Th17)、调节性T淋巴细胞(Treg)、Th2、Th1等的共同作用,其中Th1、Th2共同调控肝脏免疫应答,Th1/Th2水平失衡影响肝脏纤维化发生发展进程。Th17、Treg共同起源于T淋巴细胞,近几年发现其也与肝脏炎症反应、肝脏纤维化进程相关,Th17主要参与炎性反应,Treg主要参与抗炎反应,但其具体作用机制尚待研究^[3]。还有研究表明结缔组织生长因子(CTGF)具有分泌特性,其作为转化生长因子(TGF)的下游效应介质,能够与TGF- β 共同诱导肾间质纤维化的形成^[4]。但关于CTGF、Th17/Treg在CHB中的表达情况及与肝脏纤维化的研究鲜有报道,因此本研究主要分析CTGF与肝纤维化、Th17/Treg平衡在CHB患者的表达情况及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集2016年6月至2018年6月在本院确诊的CHB患者资料146例(研究组)为研究对象,其中男76例,女70例,年龄30~76岁,平均年龄(45.64 $\pm$ 10.85)岁,根据慢性乙型肝炎防治指南^[5]将肝纤维化程度将其分为S0期34例,S1期30例,S2期28例,S3期29例,S4期25例。纳入标准:(1)符合2010年中华人民共和国“慢性乙型肝炎防治

指南”的诊断标准^[5];(2)患者及家属均知情且签署同意书。排除标准:(1)合并其他病毒重叠感染或混合感染;(2)近1个月服用治疗CHB的药物者;(3)妊娠期、哺乳期妇女;(4)合并严重心肺功能障碍患者;(5)近期患有全身性炎症疾病和自身免疫性疾病者;(6)近期有细菌、病毒等感染病。本研究经本院伦理委员会批准。另选取同期在本院体检的健康者90例作为对照组,其中男48例,女42例,年龄32~75岁,平均年龄(45.05 $\pm$ 11.35)岁,对照组所有研究对象均经过血常规、生化分析、B超检测等证明无肝脏疾病。2组研究对象性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 丙氨酸氨基转移酶(ALT,批号:20150619)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST,批号:20150822)、总胆红素(TB,批号:20150625)试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司;CTGF、白细胞介素-17(IL-17)试剂盒购自美国ADL公司。全自动生化分析仪型号为7600,购自日立公司;酶标仪型号为550,购自美国Bio-Rad公司;流式细胞仪型号为MoFloAstrios EQ,购自美国贝克曼库尔特有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样品的采集与处理 清晨空腹采集本研究所有受试者静脉血6 mL,分为两份,一份于室温下静置20 min,以2 500 r/min转速离心15 min,吸取上层血清分装于无菌管中,置于-80℃冰箱中保存备用;一份置于肝素钠采血管中,用于Th17和Treg的检测。

1.3.2 肝功能指标的检测 肝功能指标ALT、AST、TB水平,均采用日立7600全自动生化分析仪测定,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 血清CTGF、IL-17水平的检测 采用酶联免

疫吸附法(ELISA)检测血清 CTGF、IL-17 的水平,具体检测步骤按照试剂盒说明书进行,酶标仪进行检测记录波长 450 nm 时的 A 值,绘制标准曲线计算待检样品浓度。

1.3.4 Th17 和 Treg 的检测 取肝素钠采血管中的血液,梯度离心提取外周单个核细胞(PBMC)。参照流式细胞仪操作说明对细胞进行固定、染色、透化,分别对 Th17、Treg 进行胞内染色,1h 内使用流式细胞仪检测,计算 Th17、Treg 百分率及 Th17/Treg 比值。

1.4 统计学处理 本次研究所得数据均使用统计软件 SPSS19.0 分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料采用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数法,ROC 分析检测血清 CTGF 与 Th17/Treg 比值对 CHB 的临床诊断价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 两组研究对象性别、年龄、体质量指数(BMI)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);研究组 ALT、AST、TB 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2 组血清 CTGF、IL-17 水平及 Th17、Treg 百分

率比较 与对照组相比,研究组 CTGF、IL-17 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,研究组 Treg 百分率降低($P > 0.05$),Th17 百分率显著升高($P < 0.05$),Th17/Treg 比值显著升高($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同纤维化程度血清 CTGF、IL-17 水平及 Th17、Treg 百分率比较 随着纤维化程度加深,血清 CTGF、IL-17 水平及 Th17、Th17/Treg 比值逐渐升高,Treg 百分率逐渐降低,其中 S1~4 期血清 CTGF、IL-17 水平及 Th17、Th17/Treg 比值均显著高于 S0 期($P < 0.05$),Treg 百分率均显著低于 S0 期($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床资料比较

临床参数	对照组(<i>n</i> =90)	研究组(<i>n</i> =146)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.05±11.35	45.64±10.85	0.399	0.691
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	48/42	76/70	0.037	0.848
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	20.03±3.23	20.48±3.42	20.220	0.000
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	28.07±8.71	49.52±9.32	17.602	0.000
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	26.87±7.28	50.49±11.23	17.776	0.000
TB(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.46±1.05	33.89±4.46	55.241	0.000

表 2 2 组血清 CTGF、IL-17 水平及 Th17、Treg 百分率比较

组别	<i>n</i>	CTGF(ng/mL)	IL-17(pg/mL)	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组	90	14.72±4.97	102.63±20.74	1.69±0.34	3.13±1.12	0.51±0.21
研究组	146	43.85±14.21	303.63±48.68	4.18±1.35	2.90±0.98	1.59±0.38
<i>t</i>		18.741	37.126	24.042	1.657	24.723
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.099	0.000

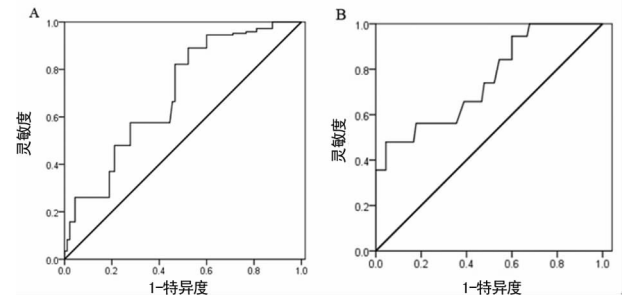
表 3 不同纤维化程度患者血清 CTGF、IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$)

肝纤维化程度	<i>n</i>	CTGF(ng/mL)	IL-17(pg/mL)	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
S0 期	34	16.05±4.82	108.69±25.36	2.01±0.46	3.14±0.35	0.68±0.34
S1 期	30	20.64±5.02	182.46±26.69	3.64±0.85	3.11±0.36	0.89±0.42
S2 期	28	32.76±5.26	262.79±27.09	4.06±1.07	3.05±0.42	1.21±0.46
S3 期	29	40.64±6.81	300.57±26.84	4.38±1.18	2.95±0.41	1.53±0.54
S4 期	25	48.56±6.57	325.67±30.68	5.62±1.26	2.83±0.42	1.76±0.61
<i>F</i>		163.906	326.953	52.915	3.078	25.556
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.018	0.000

2.4 血清 CTGF、Th17/Treg 水平与 IL-17、Th17、Treg 相关性 Pearson 相关性分析,CTGF 与 Th17/Treg、IL-17、Th17 呈正相关($r = 0.670、0.603、0.618, P < 0.05$),与 Treg 呈负相关($r = -0.609, P < 0.05$);Th17/Treg 与 IL-17、Th17 呈正相关($r = 0.703、0.645, P < 0.05$),与 Treg 呈负相关($r = -0.683, P < 0.05$);Treg 与 IL-17、Th17 呈显著负相关($r = -0.598、-0.624, P < 0.05$),Th17 与 IL-17

呈正相关($r = 0.651, P < 0.05$)。

2.5 ROC 分析 CTGF、Th17/Treg 比例对 CHB 患者的诊断意义 ROC 分析检测 CTGF、Th17/Treg 表达水平对 CHB 的诊断价值,结果显示 CTGF 灵敏度为 68.9%、特异度为 56.7%、截断值为 24.191 5 ng/mL、ROC 曲线下的面积(AUC)为 0.695;Th17/Treg 灵敏度为 77.8%、特异度为 67.8%、截断值为 0.853 1,AUC 面积为 0.753。见图 1、表 4。



注:A 为 CTGF 对 CHB 的诊断价值;B 为 Th17/Treg 表达水平对 CHB 的诊断价值

图 1 血清 CTGF、Th17/Treg 的 ROC 曲线图

表 4 血清 CTGF、Th17/Treg 的 ROC 分析结果					
检测指标	AUC	标准误	Z 统计	95%置信区间	P
CTGF	0.695	0.036	16.228	0.850~0.942	<0.05
Th17/Treg	0.753	0.000	17.517	0.858~0.948	<0.05

3 讨 论

HBV 在各国都有分布,其可通过血液、性接触、医源接触等途径传播,其传播途径较为广泛且疾病治愈困难。目前每年有大约 100 万患者死于 HBV 感染,近年来随着 HBV 感染人数的增多,对 CHB 的预防和治疗成为全球性亟待解决的公共健康问题。CHB 发病机制复杂,目前研究者认为其与免疫系统紊乱密切相关,CD4⁺细胞亚群 Th1/Th2 失衡被认为是引起肝脏损伤的主要原因^[6]。近年来随着研究的深入,逐渐发现 CD4⁺细胞亚群的 Th17、Treg 在 CHB 的免疫反应中也发挥重要作用。孙强等^[7]研究发现,CHB 患者外周血 Th17 比例及 IL-17 显著高于对照组,认为 Th17 在 CHB 患者机体内具有免疫激活作用。STOOP 等^[8]研究表明,Treg 细胞在 CHB 患者外周血中的比例显著低于对照组。CTGF 是 TGF-β 的下游效应介质,主要由肝星状细胞分泌,IL-17 可以激活肝星状细胞。故本研究检测分析 CHB 患者中血清 CTGF、Th17、Treg 水平,以期为 CHB 的诊治提供理论依据。

Th17 细胞是在自身免疫性疾病的研究中发现的辅助性 T 细胞,具有较强的促炎作用,其主要生物学作用通过 IL-17 表达,其主要分泌 IL-17、IL-6、IL-21 等炎症因子^[9]。在 HBV 感染后,Th17 细胞分泌 IL-17 作用于靶细胞,刺激炎症介质释放,诱导机体炎症反应,损伤肝脏组织^[10]。研究表明,Th17 还可促进 IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等的表达,引起组织细胞的浸润促进炎症的发生发展^[11]。Treg 细胞可向 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NK 细胞等释放 TGF-β、IL-10 等抗炎因子抑制自身免疫反应,减弱炎症反应对组织的损伤^[12]。近年来研究表明,在 CHB 患者中,Treg 细胞明显降低,其能够抑制 HBV 特异性 CD8⁺的增

殖,预防过度免疫应答引起的肝脏组织细胞损伤^[13]。机体内 Th17 诱导炎症发生,Treg 抑制炎症反应,二者共同维持机体的免疫状态。Th17 与 Treg 在正常机体状态下处于相对平衡,TGF-β 抑制效应 T 细胞的活化、诱导 Treg 细胞的增殖;在炎症反应中 IL-6 抑制 Treg 细胞的增殖,诱导 Th17 细胞的增殖,导致 Th17/Treg 比值失衡,引起全身免疫应答异常^[14]。本研究结果显示患者 Th17 细胞频率显著升高,Treg 细胞频率降低,Th17/Treg 比值升高。ALT、AST、TB 作为检测肝脏功能重要的指标,其水平显著升高表明肝脏受到严重损伤,可能与病毒性肝炎引起的炎症作用相关。研究表明,慢性肝炎患者 IL-17 水平与 ALT 呈正相关^[15]。本研究中,ALT、AST、TB 水平均显著升高,表明其与 CHB 疾病发展相关。Pearson 相关性分析显示 Th17/Treg 与患者血清炎性因子 IL-17 呈显著正相关,说明 Th17、Treg 可能与 CHB 的发生及发展过程相关。ROC 曲线分析显示 Th17/Treg 的 AUC 面积为 0.753,截断值为 0.853 1,表明 Th17/Treg 比值大于 0.853 1 时有可能患有 CHB,其表达水平可作为临床早期诊断 CHB 的理论依据。

CTGF 属于 CNN 多肽家族,是 TGF-β 的下游效应介质,能够诱导纤维母细胞基因的表达、诱导成纤维细胞增殖、分化^[16]。肝脏纤维化是机体肝脏组织受到长期炎症刺激产生的病理状态^[17]。机体正常状态下,TGF-β 表达量少,在肝脏纤维化过程中,其在纤维间隔、肝窦内皮细胞等表达升高,CTGF 也表达升高,且随纤维化程度升高表达增加,CTGF 的高表达与肝脏纤维化程度密切相关^[18]。ABOU-SHADY 等^[19]研究表明肝硬化组织标本中 CTGF mRNA 表达升高,提示其与肝纤维化相关。研究表明 IL-17 可以激活肝星状细胞,而 CTGF 主要来源于肝星状细胞,在 HBV 感染的患者中 Th17 细胞分泌 IL-17 显著升高,上调 CTGF 表达^[20]。本研究结果显示患者血清 CTGF 水平显著升高,CTGF 与 IL-17、Th17 呈显著正相关,与 Treg 呈显著负相关,CTGF 与 Th17/Treg 比值呈显著正相关,表明 IL-17 的增加促进 CTGF 的分泌。CTGF 与 Th17/Treg 平衡在 CHB 的发展过程中具有重要作用。ROC 分析显示 CTGF 的 AUC 面积为 0.695,截断值为 24.191 5 ng/mL,表明 CTGF 可作为 CHB 临床早期诊断指标。

4 结 论

CHB 患者血清 CTGF 随肝纤维化程度加重而增加,CTGF 与 Th17/Treg 呈显著正相关,且二者均可作为 CHB 患者的早期临床检测指标,但本研究由于样本数量较少,未对远期疗效进行随访,存在不足之处,今后将重视扩大样本数量进行深入研究。

参考文献

[1] 李才,崔巍,曹丽君. 综合护理干预在慢性乙型肝炎肝衰竭患者中的应用[J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 165-168.

[2] 殷杰,徐栋花,冯灏. Th17/Treg 细胞在慢性乙型肝炎发病机制及临床转归中的作用[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(5): 389-392.

[3] 涂琛,游晶,娄鸣. Th17/Treg 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中的变化及作用[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1719-1721.

[4] 许文进,康海燕,董江龙,等. 慢性乙型肝炎肝组织 TGF- β 1 及 CTGF 与肝纤维化的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(9): 1044-1045.

[5] 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(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[6] 李晶. α 干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期疗效[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 17(4): 714-716.

[7] 孙强,汤伟,汪晓莺. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 658-660.

[8] STOOPE J N, HARRY R A, VON DELWIG A, et al. Therapeutic effect of tolerogenic dendritic cells in established collagen-induced arthritis is associated with a reduction in Th17 responses[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(12): 3656-3665.

[9] 胡亚南,单永业,罗亚文. Th17/Treg 比率在慢性乙型肝炎患者外周血的动态变化及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1072-1075.

[10] 楚玉兰,顾洪立,兰继,等. 慢性乙型肝炎及后期肝病者外周血 T 淋巴细胞亚群标志的研究[J]. 实用预防医学, 2016, 23(7): 873-876.

[11] 耿霄,张蓓,周文超,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞比值变化的意义[J]. 细胞与分子免

疫学杂志, 2014, 30(12): 1304-1306.

[12] 耿霄,张蓓,周文超,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞比值变化的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(12): 1304-1306.

[13] 田鹏飞,杨勇卫,陈锡莲,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平变化及临床相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15): 2150-2151.

[14] WANG Y, WANG L, GAO W, et al. Detection of Treg/Th17 cells and related cytokines in peripheral blood of chronic hepatitis B patients combined with thrombocytopenia and the clinical significance[J]. Exper Ther Med, 2018, 16(2): 1328-1332.

[15] LIU B, GAO W, ZHANG L, et al. Th17/Treg imbalance and increased interleukin-21 are associated with liver injury in patients with chronic severe hepatitis B[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46(1): 48-55.

[16] 娄鸣,游晶,刘怀鄂,等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血辅助性 T 淋巴细胞 17 和调节性 T 淋巴细胞的变化及二者平衡的研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(18): 2115-2120.

[17] 郭玺,农村立. TGF- β 1PDGF-BB 及 CTGF 在慢性乙型肝炎患者肝组织中的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 59-63.

[18] 穆培栋,李新华,何浩明. 慢性乙型肝炎患者血清 TGF- β 、CTGF、HA 和 PⅢP 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(2): 130-131.

[19] ABOU-SHADY M, FRIESS H, ZIMMERMANN A, et al. Connective tissue growth factor in human liver cirrhosis[J]. Liver, 2000, 20(4): 296-304.

[20] 侯春艳,杨永峰. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 124-128.

(2019-01-12 修回日期: 2019-03-20)

(上接第 1693 页)

[7] MASSOUD O I, ZEIN N N. The Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on platelet counts in patients with liver cirrhosis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2017, 13(5): 286-291.

[8] KARASU Z, GURAKAR A, KERWIN B, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(10): 1971-1976.

[9] JABBOUR N, ZAJKO A, ORONS P, et al. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(11): 2459-2462.

[10] CHATZIPETROU M A, TSAROUCHEA A K, WEPPLER D, et al. Thrombocytopenia after liver transplantation[J]. Transplantation, 1999, 67(5): 702-706.

[11] YANAGA K, TZAKIS A G, SHIMADA M, et al. Rever-

sal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation[J]. Ann Surg, 1989, 210(2): 180-183.

[12] PECK-RADOSAVLJEVIC M, WICHLAS M, ZACHERL J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production[J]. Blood, 2000, 95(3): 795-801.

[13] DE NORONHA R, TAYLOR B A, WILD G, et al. Interrelationships between platelet count, platelet IgG, serum IgG, immune complexes and severity of liver disease[J]. Clin Lab Haematol, 1991, 13(2): 127-135.

[14] PÁRAMO J A, ROCHA E. Hemostasis in advanced liver disease[J]. Semin Thromb Hemost, 1993, 19(3): 184-190.

(收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-03-21)