

• 论 著 •

慢性乙型肝炎患者血清 TGF- β 1 和 SMAD3 水平及其对肝纤维化的诊断价值分析*

张 凯, 杨 凯[△], 胡振华

上海交通大学医学院苏州九龙医院检验科, 江苏苏州 215000

摘要:目的 检测慢性乙型肝炎患者血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和 Smad 同源物 3(SMAD3)的水平,探讨二者对肝纤维化的诊断价值。方法 选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月于该院就诊的慢性乙型肝炎患者 100 例作为研究组,另选择同期于该院进行体检的体检健康者 92 例作为对照组。研究组根据肝纤维化程度分为 S0 期(28 例)、S1~S2 期(52 例)、S3~S4 期(20 例)。Pearson 相关性分析血清 TGF- β 1、SMAD3 水平与肝纤维化指标的相关性;采用受试者工作特征曲线分析血清 TGF- β 1、SMAD3 水平对肝纤维化的诊断价值。多因素 Logistic 回归分析影响患者肝纤维化的危险因素。结果 研究组血清 TGF- β 1、SMAD3、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)水平显著高于对照组,清蛋白(ALB)水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);S0、S1~S2、S3~S4 期患者血清层黏连蛋白(LN)、IV 型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)、III 型前胶原(PC-III)、TGF- β 1、SMAD3、AST、ALT、TBIL 水平依次升高,ALB 水平依次降低($P < 0.05$);血清 TGF- β 1、SMAD3 分别与 LN、IV-C、HA、PC-III 呈正相关($r = 0.358, 0.524, 0.341, 0.442$, 均 $P < 0.05$)、($r = 0.657, 0.427, 0.475, 0.335$, 均 $P < 0.05$);血清 TGF- β 1、SMAD3 联合诊断乙型肝炎患者肝纤维化的曲线下面积为 0.868,优于二者单独诊断;TGF- β 1、SMAD3、LN、IV-C、HA 及 PC-III 是影响乙型肝炎患者肝纤维化的危险因素($P < 0.05$)。结论 TGF- β 1、SMAD3 在慢性乙型肝炎患者血清中呈高表达,且二者对于肝纤维化具有良好的诊断价值,是影响肝纤维化的危险因素。

关键词:慢性乙型肝炎; 转化生长因子- β 1; Smad 同源物 3; 肝纤维化; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.007 **中图法分类号:**R512.62

文章编号:1673-4130(2023)22-2723-06 **文献标志码:**A

Serum TGF- β 1 and SMAD3 levels in patients with chronic hepatitis B and their diagnostic value for liver fibrosis*

ZHANG Kai, YANG Kai[△], HU Zhenhua

Department of Clinical Laboratory, Suzhou Kowloon Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: **Objective** To detect the levels of serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and SMAD homolog 3 (SMAD3) in patients with chronic hepatitis B, and to explore the diagnostic value of both for liver fibrosis. **Methods** A total of 100 patients with chronic hepatitis B who visited our hospital from October 2020 to October 2022 were regarded as the study group, in addition, 92 healthy people who had physical examination in Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Suzhou Jiulong Hospital at the same time were regarded as the control group. The study group was divided into stages S0 (28 cases), S1-S2 (52 cases), and S3-S4 (20 cases) according to the degree of liver fibrosis. Pearson correlation was applied to analyze the correlation between serum TGF- β 1, SMAD3 levels and liver fibrosis indicators; Receiver operating characteristic curve was applied to analyze the diagnostic value of serum TGF- β 1 and SMAD3 levels for liver fibrosis. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the risk factors of liver fibrosis. **Results** The levels of TGF- β 1, SMAD3, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TBIL) in the study group were obviously higher than those in the control group, while the level of albumin (ALB) was obviously lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The

* 基金项目:江苏省优势学科建设工程项目(YSHL0814-589)。

作者简介:张凯,男,技师,主要从事生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:576691538@qq.com。

levels of serum laminin (LN), collagen IV (IV-C), hyaluronic acid (HA), procollagen III (PC-III), TGF- β 1, SMAD3, AST, ALT, TBIL in patients of S0 stage, S1—S2 stages, and S3—S4 stages increased in turn, and the level of ALB decreased in turn ($P < 0.05$); serum TGF- β 1 was positively correlated with LN, IV-C, HA, PC-III ($r = 0.358, 0.524, 0.341, 0.442, P < 0.05$); serum SMAD3 was positively correlated with LN, IV-C, HA, PC-III ($r = 0.657, 0.427, 0.475, 0.335, P < 0.05$); the area under curve value of serum TGF- β 1 combined with SMAD3 in the diagnosis of liver fibrosis in patients with hepatitis B was 0.868, which was better than that of TGF- β 1 and SMAD3 alone; TGF- β 1, SMAD3, LN, IV-C, HA and PC-III were risk factors for liver fibrosis in patients with hepatitis B ($P < 0.05$). **Conclusion** TGF- β 1 and SMAD3 are highly expressed in the serum of patients with chronic hepatitis B, and they have good diagnostic value for liver fibrosis, and they are risk factors affecting liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis B; transforming growth factor- β 1; SMAD homolog 3; liver fibrosis; diagnostic value

乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒引起的反复持续肝脏炎症的疾病,其具有一定的传染性,患者多有食欲减退、乏力、恶心等表现^[1]。后期可破坏患者肝小叶或者形成硬化性结节进而发展为肝硬化。若任由其发展则 40% 的肝硬化患者可发展为肝癌,对患者的生命健康造成严重威胁^[2-3]。肝纤维化是肝脏病理化特征之一,主要特征是细胞外基质的蓄积。当发生急性或者暂时性肝损伤时,纤维化可被缓慢吸收而逐渐恢复正常,若发生急性或者慢性肝损伤时,细胞外基质积累,部分纤维化会造成不可逆的肝纤维化,最终可发展成为肝硬化和肝衰竭^[4-5]。肝脏组织学活检是诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的金标准,属于一种有创检查,其存在一定的缺陷,可造成患者出血或感染,无法动态检测患者的肝纤维化程度等,该技术无法在临床上得到广泛的应用。因此寻找能够诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的生物标志物成为近年来研究的热点^[6]。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是促肝星状细胞活性因子,可刺激肝星状细胞转化为肌成纤维细胞,使细胞外基质合成增加,促进肝纤维化和肝硬化的发展^[7]。本研究主要探讨慢性乙型肝炎患者血清 TGF- β 1 和 SMAD3 水平及其对肝纤维化的诊断价值,以期慢性乙型肝炎肝纤维化患者提供新的诊断指标和方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月于本院就诊的慢性乙型肝炎患者 100 例作为研究组,其中男 53 例,女 47 例,年龄 35~72 岁,平均(50.43 $\pm$ 11.44)岁;病程 2~7 年,平均(4.75 $\pm$ 0.86)年。纳入标准:(1)符合 2019 年版《慢性乙型肝炎防治指南》中的相关诊断标准^[8];(2)肝纤维化诊断参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南》中相关诊断标准^[9],患者均经肝穿刺病理组织学确诊为肝纤维化;(3)首次确诊为慢性乙型肝炎患者;(4)年龄 18~75 岁;(5)临床资料完

整,依从性良好。排除标准:(1)合并有其他肝癌,心、肺、肾功能不全者;(2)自身有严重的免疫缺陷者;(3)临床资料不完整者;(4)处于妊娠期或者哺乳期的妇女。另选择同期于本院进行体检的体检健康者 92 例作为对照组,其中男 44 例,女 48 例,年龄 33~70 岁,平均(51.68 $\pm$ 11.06)岁。两组研究对象的性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者及其家属明确本研究的目的和意义,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 检测指标 采集患者入院后次日清晨空腹静脉血、健康体检者体检当日空腹静脉血 5 mL,4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,于-80℃冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 TGF- β 1 和 SMAD3 水平,其中 TGF- β 1 酶联免疫试剂盒、SMAD3 酶联免疫试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号:EH0287、EH2148);采用全自动生化分析仪检测血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)等指标水平,化学发光免疫分析仪检测肝纤维化指标:血清层黏连蛋白(LN)、IV 型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)、III 型前胶原(PC-III)水平。

1.3 肝纤维化程度分组 肝纤维化程度采用 S0~S4 分期进行评估,S0 期表示无肝纤维化,S1~S2 期表示轻度肝纤维化,S3 期表示中度肝纤维化,S4 期表示重度肝纤维化^[10]。其中慢性乙型肝炎患者 S0 期 28 例、S1~S2 期 52 例、S3~S4 期 20 例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以例表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较及进一步的两两比较采用单因素方差分析及 SNK- q 检验;采用 Pearson 相关性分析血清 TGF- β 1 和

SMAD3 水平与肝纤维化指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TGF-β1、SMAD3 水平对肝纤维化的诊断价值。多因素 Logistic 回归分析影响肝纤维化的危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清 TGF-β1 和 SMAD3 水平以及肝功能指标比较 研究组血清 TGF-β1、

SMAD3、AST、ALT、TBIL 水平显著均高于对照组,ALB 水平显著均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 研究组不同肝纤维化程度患者血清各指标水平比较 慢性乙型肝炎 S0、S1~S2、S3~S4 期患者血清 LN、IV-C、HA、PC-Ⅲ、TGF-β1、SMAD3、AST、ALT、TBIL 水平依次升高,ALB 水平依次降低,且各组间水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 研究组与对照组血清 TGF-β1 和 SMAD3 水平以及肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TGF-β1(ng/mL)	SMAD3(ng/mL)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL(mol/L)	ALB(g/L)
研究组	100	12.58±3.83	5.43±1.74	60.34±10.26	52.86±9.67	40.56±10.46	35.65±10.46
对照组	92	8.66±2.57	3.71±1.06	25.13±4.51	30.16±5.22	16.42±4.22	50.19±12.55
<i>t</i>		8.254	8.186	30.326	19.993	20.641	8.746
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 研究组不同肝纤维化程度血清各项指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	S0 期(<i>n</i> =28)	S1~S2 期(<i>n</i> =52)	S3~S4 期(<i>n</i> =20)	<i>F</i>	<i>P</i>
LN(μg/L)	22.58±5.36	35.16±10.25 ^①	50.47±13.32 ^{①②}	46.423	<0.001
IV-C(μg/L)	25.26±4.33	32.17±8.45 ^①	44.23±10.47 ^{①②}	32.873	<0.001
HA(μg/L)	60.42±15.44	71.55±13.68 ^①	80.40±20.43 ^{①②}	9.845	<0.001
PC-Ⅲ(μg/L)	13.54±2.61	22.49±5.33 ^①	32.51±8.76 ^{①②}	66.308	<0.001
TGF-β1(ng/mL)	9.54±3.06	12.35±3.82 ^①	17.43±4.93 ^{①②}	24.335	<0.001
SMAD3(ng/mL)	4.16±1.35	5.36±1.64 ^①	7.39±2.55 ^{①②}	19.131	<0.001
AST(U/L)	45.39±7.78	58.11±10.10 ^①	75.16±12.33 ^{①②}	50.453	<0.001
ALT(U/L)	43.74±9.21	52.34±9.55 ^①	60.34±10.22 ^{①②}	17.322	<0.001
TBIL(mol/L)	25.14±6.57	40.66±8.34 ^①	51.39±11.26 ^{①②}	50.053	<0.001
ALB(g/L)	42.33±11.65	35.22±10.77 ^①	27.42±7.99 ^{①②}	11.745	<0.001

注:与 S0 期比较,^① $P<0.05$;与 S1~S2 期比较,^② $P<0.05$ 。

2.3 血清 TGF-β1 和 SMAD3 水平与血清纤维化指标水平的相关性 经 Pearson 相关性分析发现,血清 TGF-β1 分别与 LN、IV-C、HA、PC-Ⅲ呈正相关($r=0.358、0.524、0.341、0.442$,均 $P<0.05$);血清 SMAD3 分别与 LN、IV-C、HA、PC-Ⅲ呈正相关($r=0.657、0.427、0.475、0.335$,均 $P<0.05$)。

2.4 血清 TGF-β1 和 SMAD3 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值 ROC 曲线表明,血清 TGF-β1 和 SMAD3 诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化的曲线下面积(AUC)分别为 0.746、0.798,最佳截断值为 10.386 ng/mL、5.160 ng/mL;两者联合诊断乙型肝炎患者肝纤维化的 AUC 为 0.868,优于 TGF-β1 和 SMAD3 单独诊断($Z_{\text{两者联合诊断-TGF-}\beta 1}=2.747、Z_{\text{两者联合诊断-SMAD3}}=1.698$, $P=0.003、0.044$),见表 3。

2.5 Logistic 回归分析影响慢性乙型肝炎患者肝纤维化的危险因素 以 TGF-β1、SMAD3、LN、IV-C、

HA、PC-Ⅲ的均值 12.58 ng/mL、5.43 ng/mL、34.70 μg/L、32.67 μg/L、70.20 μg/L、21.99 μg/L 为最佳截断值,将连续变量转化为二分类变量,其中 TGF-β1≥12.58 ng/mL 为高表达,<12.58 ng/mL 为低表达;SMAD3≥5.43 ng/mL 为高表达,<5.43 ng/mL 为低表达;LN≥34.70 μg/L 为高表达,<34.70 μg/L 为低表达;IV-C≥32.67 μg/L 为高表达,<32.67 μg/L 为低表达;HA≥70.20 μg/L 为高表达,<70.20 μg/L 为低表达;PC-Ⅲ≥21.99 μg/L 为高表达,<21.99 μg/L 为低表达;以乙型肝炎患者肝纤维化程度(S0=0,S1~S4=1)为因变量,以 TGF-β1(高表达=1,低表达=0)、SMAD3(高表达=1,低表达=0)LN(高表达=1,低表达=0)、IV-C(高表达=1,低表达=0)(高表达=1,低表达=0)、HA(高表达=1,低表达=0)、PC-Ⅲ(高表达=1,低表达=0)为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 TGF-β1、SMAD3、LN、

Ⅳ-C、HA 及 PC-Ⅲ是影响乙型肝炎患者肝纤维化的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 血清 TGF-β1 和 SMAD3 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值

指标	AUC	特异度 (%)	灵敏度 (%)	最佳截断值	约登指数
TGF-β1	0.746	75.00	71.00	10.386 ng/mL	0.460
SMAD3	0.798	85.90	77.00	5.160 ng/mL	0.557
两者联合	0.868	95.70	60.00	—	0.629

注:—表示无数据。

表 4 Logistic 回归分析影响慢性乙型肝炎患者肝纤维化的危险因素

变量	β	SE	Wald χ ²	OR	95%CI	P
TGF-β1	0.259	0.113	5.234	1.295	1.038~1.616	0.022
SMAD3	0.263	0.116	5.146	1.301	1.036~1.633	0.023
LN	0.202	0.101	4.037	1.225	1.004~1.493	0.045
Ⅳ-C	0.193	0.098	3.916	1.214	1.002~1.471	0.048
HA	0.103	0.052	3.958	1.109	1.002~1.228	0.047
PC-Ⅲ	0.181	0.090	4.066	1.199	1.005~1.430	0.044

3 讨 论

慢性乙型肝炎属于临床上常见的病毒性疾病,乙型肝炎病毒不断感染造成机体内的免疫反应遭到破坏,肝脏长期处于一种炎症状态,大量肝细胞遭受损伤,引发肝纤维化病变,逐渐发展为肝硬化^[11]。逆转或者延缓肝纤维化是防治肝硬化的重要手段,TGF-β1 是促进肝纤维化的重要因子,其与细胞膜受体结合后可刺激胞内 SMAD3,进一步调节胶原代谢,促进纤维化^[12]。岳杉杉等^[13]研究发现柚皮素能够抑制小鼠的肝纤维化,其机制与抑制 TGF-β1/SMAD 通路的激活有关。本研究中慢性乙型肝炎患者血清 TGF-β1 和 SMAD3 水平均高于对照组,提示 TGF-β1 和 SMAD3 参与了慢性乙型肝炎的发生,原因可能是 TGF-β1 通过活化肝星状细胞,促进细胞外基质合成与沉淀,促进肝纤维化,此外,TGF-β1 还可以选择性地提高Ⅰ型前胶原蛋白的表达,减少了细胞质的降解,加快了肝纤维化的进程,加重乙型肝炎患者的病情。另外 TGF-β1 参与了该疾病的免疫调节反应,高水平的 TGF-β1 可影响乙型肝炎病毒的清除,加强病毒的大量积累,促进病情的严重程度^[14-15]。

诸多临床研究表明,受损或者被破坏的肝细胞能够减少 ALB 的合成,增加 ALT 和 AST 的水平。LN、Ⅳ-C、HA、PC-Ⅲ是目前临床发现的用于反映慢性乙型肝炎肝纤维化的血清生物学指标^[16-17],胶原代谢异常或纤维结缔增生时,LN、Ⅳ-C、HA、PC-Ⅲ的合

成以及释放会明显增加^[18-19]。本研究中 AST、ALT、TBIL 水平显著高于对照组,ALB 的表达显著低于对照组,S0、S1~S2、S3~S4 期患者血清 LN、Ⅳ-C、HA、PC-Ⅲ水平依次升高,提示 AST、ALT、TBIL、ALB 的异常表达参与了慢性乙型肝炎的发生,LN、Ⅳ-C、HA、PC-Ⅲ能够反映肝纤维化的严重程度。本研究 ROC 曲线表明,血清 TGF-β1 和 SMAD3 联合诊断对乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值优于 TGF-β1 和 SMAD3 单独诊断($Z_{\text{两者联合诊断-TGF-}\beta 1}=2.747$ 、 $Z_{\text{两者联合诊断-SMAD3}}=1.698$, $P=0.003$ 、 0.044),且具有较高的特异度。有研究发现血清前胶原 C 端蛋白酶增强子 1 对肝纤维化的诊断 AUC 为 0.701^[20],本研究中 AUC 高于其结果,提示 TGF-β1 和 SMAD3 可能作为诊断肝纤维化的血清标志物,应用于临床研究。张亚瑞^[21]研究表明血清 TGF-β1 水平不仅能够反映乙型肝炎患者的疾病严重程度,还对乙型肝炎具有良好的评价价值。TGF-β1 是促进纤维化的关键因子,通过下游 SMAD3 进行信号转导、刺激肝星状细胞活化,引发下游蛋白酶和其抑制物表达变化,进而促进肝纤维化^[22-24]。本研究经 Pearson 相关性分析血清 TGF-β1、SMAD3 分别与 LN、Ⅳ-C、HA、PC-Ⅲ水平呈正相关,间接表明了 TGF-β1 与 SMAD3 与肝纤维化的发生和发展有关。Logistic 回归分析结果显示,TGF-β1 和 SMAD3 是影响乙型肝炎患者肝纤维化的危险因素,再次表明了二者与肝纤维化的发生密切相关。

综上所述,TGF-β1 与 SMAD3 在慢性乙型肝炎患者血清中水平上调,二者对于肝纤维化具有良好的诊断价值,且是影响肝纤维化的危险因素,血清中 TGF-β1 与 SMAD3 易于检测,操作简单、具有可重复性、方便动态观察等,可作为该疾病诊断的血清标志物,应用于临床研究中。本研究不足之处在于对于二者在慢性乙型肝炎及肝纤维化的作用机制未展开深入研究,后期将进一步扩大样本数量深入研究二者在该疾病中的作用机制,以期提供更具研究价值的血清标志物。

参考文献

[1] 张国顺,孟冬梅,方正亚,等. HBeAg 阳性与阴性乙型肝炎肝硬化患者乙肝病毒载量及肝功能指标的研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(16):48-51.

[2] LIU K,CHOI J,LE A,et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma,decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther,2019,50(9):1037-1048.

[3] 郑婷婷,蒋珊珊,方钟燎,等. 慢性乙型肝炎、肝硬化和肝衰竭患者肠道菌群变化研究[J]. 实用肝脏病杂志,2018,

- 21(6):899-902.
- [4] BERAZA N. Fibrosis and the intestinal microbiome; a focus on chronic liver disease[J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 49(1):76-81.
- [5] LIN CY, ADHIKARY P, CHENG K. Cellular protein markers, therapeutics, and drug delivery strategies in the treatment of diabetes-associated liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 174(1):127-139.
- [6] 蒋骁, 周锋盛, 周昊, 等. 超声引导下经皮穿刺活检肝脏局灶性病变并发症的影响因素[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(12):944-947.
- [7] 郝雁雁, 王威雪, 王瑞萍, 等. 替诺福韦酯联合虫草胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者血清 TGF β 1、ET-1 和 CTGF 水平变化[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2022, 19(1):134-137
- [8] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 肝脏, 2019, 24(12):6-27.
- [9] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11):866-870.
- [10] SCHEUER P J. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change[J]. J Hepatol, 1995, 22(1):112-114.
- [11] LU M, LI J, ZHOU Y, et al. Trends in cirrhosis and mortality by age, sex, race, and antiviral treatment status among us chronic hepatitis b patients (2006—2016)[J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 56(3):273-279.
- [12] XU S, MAO Y, WU J, et al. TGF- β /Smad and JAK/STAT pathways are involved in the anti-fibrotic effects of propylene glycol alginate sodium sulphate on hepatic fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):5224-5237.
- [13] 岳杉杉, 彭安康, 马泽江, 等. 柚皮素通过调控 TGF- β 1/smad 通路抑制肝纤维化[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2):248-254.
- [14] 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 β 1 联合检测对肝纤维化的诊断价值分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 29(21):71-75
- [15] 陈芳, 喻雪琴, 戢敏, 等. 循环血 TLR-4, TGF- β 1 表达水平与 HBV 相关性肝硬化患者病情程度的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(21):71-75.
- [16] 徐长志, 唐奇远, 周文营, 等. 血清肝纤维化四项联合 Fibroscan 对慢性乙型肝炎肝脏纤维化的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(24):3006-3008.
- [17] 蔡利超. 血清肝纤四项与肝功能联合检测对慢性乙型肝炎纤维化的诊断价值[J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(12):903-904.
- [18] KAWASHIRI S Y, ORIGUCHI T, UMEDA M, et al. Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):277.
- [19] LIAO Y, GONG J, ZHOU W, et al. Serum liver fibrosis markers discriminate significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase[J]. J Med Virol, 2019, 91(4):642-649.
- [20] 张玉枝, 张兆波, 赵丹娜. 慢性乙型肝炎患者血清 PCPE-1 水平与肝纤维化程度的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14):1786-1789.
- [21] 张亚瑞. 血清 TGF- β 1, IL-33 水平在慢性乙肝患者病情评估中的价值[J]. 河南医学研究, 2021, 30(34):6513-6516.
- [22] SONG L Y, MA Y T, FANG W J, et al Inhibitory effects of oxymatrine on hepatic stellate cells activation through TGF- β /miR-195/Smad signaling pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):138.
- [23] LEE E H, PARK K I, KIM K Y, et al. Liquiritigenin inhibits hepatic fibrogenesis and TGF- β 1/Smad with Hippo/YAP signal[J]. Phytomedicine, 2019, 62:152780.
- [24] 吉家兴, 马俊, 李博, 等. 黄芩素通过 Smad 信号通路抑制 TGF- β 1 诱导的 HSC-T6 细胞活化[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3):250-253.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-05-26)

(上接第 2722 页)

- [23] 杨静, 何浩, 谭波, 等. 血清 TLR4、MFG-E8 及 HMGB1 对脓毒症患者并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(1):30-34.
- [24] 陈艳青, 黄潇, 孔桂青, 等. HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8):933-937.
- [25] 景丽丽, 张玉伟, 刘彬, 等. 血清 HMGB1、HBP、IL-10 水平预测脓毒症预后的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1):31-34.
- [26] 张志坚, 董瑶瑶, 黄云帆, 等. 脓毒症患者中心静脉-动脉血二氧化碳分压差与 IL-6、IL-10 及降钙素原的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(1):33-35.
- [27] 闫雪梅. 脓毒症患者 cf-DNA/NETs、炎症细胞亚群以及血清 IL-6、IL-10 水平变化的意义[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(4):537-539.
- [28] 何五建, 王花, 姚元滨. 血清 miR-21-3p、IL-10、TNF- α 、BNP 在脓毒症心肌病患者诊断及预后评估中的价值[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(11):1437-1440.
- [29] 陈琛, 苏华. 白细胞介素-10 与严重脓毒症患者疾病预后的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3):485-488, 492.
- [30] 王婷, 韦小碗, 杨亮, 等. 脓毒症患者血清 PCT、CRP、IL-6 和 IL-10 水平检测及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11):1510-1514.

(收稿日期:2023-04-07 修回日期:2023-07-11)