

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.23.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241024.1437.012\(2024-10-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241024.1437.012(2024-10-25))GP73、IL-2R、miR-21 预测慢性乙肝患者
显著肝纤维化的临床价值*李述美^{1,2}, 刘冰^{1,2△}, 刘仁伟², 杨洁^{1,2}(1. 西南医科大学临床医学院, 四川泸州 646000; 2. 四川绵阳四〇四医院/
绵阳市第一人民医院感染科, 四川绵阳 621000)

【摘要】 目的 探讨血清高尔基体蛋白 73(GP73)、白细胞介素-2 受体(IL-2R)、微小核糖核酸-21(miR-21)预测慢性乙型肝炎(CHB)患者显著肝纤维化的临床价值。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2022 年 12 月绵阳四〇四医院收治的 106 例 CHB 患者为研究对象,根据肝纤维化程度分类和临床数据,将 S0~S1 期作为轻度肝纤维化组($n=80$),S2~S4 期作为显著肝纤维化组($n=26$)。分析血清 GP73、IL-2R、miR-21 与 CHB 患者显著肝纤维化的相关性,以发生显著肝纤维化为因变量,纳入性别、年龄、BMI、血清 GP73、IL-2R、miR-21、乙型肝炎 DNA 载量及抗 HBs 进行逐步 logistic 回归分析,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能。**结果** 与轻度肝纤维化组比较,显著肝纤维化组 GP73、IL-2R、miR-21 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHB 患者血清 GP73($r=0.472$)、IL-2R($r=0.625$)、miR-21($r=0.663$)水平与显著肝纤维化呈正相关($P<0.001$)。多因素分析结果显示,血清 GP73、IL-2R 为 CHB 患者显著肝纤维化的独立影响因素($P<0.05$),基于 $GP73 \geq 150.75$ ng/mL、 $IL-2R \geq 698.6$ pg/mL,可对 CHB 患者显著肝纤维化的发生率进行预测。三者联合诊断显著肝纤维化的 AUC 最大(0.976),灵敏度(96.2%)和特异度(90.0%)最高。**结论** 血清 GP73、IL-2R 联合 miR-21 对显著肝纤维化有较好预测价值。

【关键词】 慢性乙型肝炎;高尔基体蛋白 73;白细胞介素-2 受体;微小核糖核酸-21;显著肝纤维化;临床价值

【中图法分类号】 R512.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2024)23-3575-06

Clinical value of GP73, IL-2R and miR-21 in predicting significant
hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B*LI Shumei^{1,2}, LIU Bing^{1,2△}, LIU Renwei², YANG Jie^{1,2}

(1. Clinical Medicine School of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Infection, Mianyang 404 Hospital/Mianyang Municipal First People's
Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the serum Golgi transmembrane protein 73 (GP73) and interleukin-2 receptor (IL-2R) and microribonucleic acid-21 (miR-21) in predicting significant hepatic fibrosis in the patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 106 patients with CHB admitted and treated in Mianyang 404 Hospital from January 2020 to December 2022 were collected as the study subjects. According to the classification of liver fibrosis degree and clinical data, the stage S0—S1 served as the mild liver fibrosis group ($n=80$) and the stage S2—S4 as the significant liver fibrosis group ($n=26$). The correlation between serum GP73, IL-2R and miR-21 with significant liver fibrosis was analyzed. The significant liver fibrosis occurrence served as the dependent variable, the sex, age, BMI, serum GP73, IL-2R, miR-21, HBV DNA load and anti-HBs were included to conduct the stepwise Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the diagnostic efficiency. **Results** Compared with the mild liver fibrosis group, the serum GP73, IL-2R and miR-21 levels in the significant liver fibrosis group were higher, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum GP73 ($r=0.472$), IL-2R ($r=0.625$) and miR-21 ($r=0.663$) levels were positively correlated with the significant liver fibrosis, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). The multivariate analysis results showed that the serum GP73 and IL-2R were

the independent influencing factors of significant liver fibrosis in the patients with CHB. Based on $GP73 \geq 150.75$ ng/mL and $IL-2R \geq 698.6$ pg/mL, which could predict the probability of significant liver fibrosis occurrence in the patients with CHB. The area under the curve (AUC) of the three combination for diagnosing significant liver fibrosis was the greatest (0.976), the sensitivity (96.2%) and specificity (90.0%) were the highest. **Conclusion** The serum GP73, IL-2R and miR-21 combination has good predictive value for significant liver fibrosis.

[Key words] chronic hepatitis B; Golgi protein 73; interleukin-2 receptor; microRNA-21; significant liver fibrosis; clinical value

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是中国最常见的一种慢性肝病,其主要表现为肝实质的损害,并进一步发展为肝纤维化,最后可发展为肝硬化、肝衰竭、肝癌等^[1-2]。世界卫生组织报告显示,2019 年世界范围内乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)感染率约 3.8%,新增 HBV 感染 150 万,慢性感染人数 2.96 亿,死于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关并发症达 82 万^[3]。因此,及时、精确地识别肝纤维化,尽早判断肝纤维化程度,对于 CHB 患者的治疗和预后判断有重大的临床价值^[4]。

临床上先后探索出多项诊断肝纤维化的无创诊断技术,如 AST 和血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)评分、肝纤维化 4 因子指数(fibrosis-4 score, FIB-4)、细胞外基质成分如透明质酸等指标,以及基于超声技术的瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、点剪切波弹性成像(point shear wave elastography, p-SWE)等技术。以上技术对肝纤维化有较高的诊断价值,但仍有待进一步完善。肝组织活检术目前仍是诊断肝纤维化的“金标准”,但由于有创、并发症多、重复性差,限制了其在临床上的广泛应用^[5]。因此,本研究旨在探讨 CHB 患者血清高尔基体蛋白 73(Golgi transmembrane protein 73, GP73)、白细胞介素-2 受体(interleukin-2 receptor, IL-2R)、微小核糖核酸-21(microRNA-21, miR-21)对显著肝纤维化的预测价值,旨在探索无创、简便的评价肝纤维化的指标,为 CHB 患者临床抗纤维化提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月于绵阳四 0 四医院治疗的 106 例 CHB 患者为研究对象。纳入标准:接受过肝活检且有肝组织病理学诊断结果。排除标准:(1)合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染及其他非病毒性肝病;(2)长期酗酒、长期服用肝脏损害药物者;(3)存在恶性肿瘤、严重心脏病、慢性肺病等慢性基础疾病;(4)正在接受或曾接受过抗肝纤维化药物治疗^[6]。按照《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[7]对肝纤维化进行分期:S0 期为无纤维化;S1 期为汇管区纤维化扩大;S2 期为汇管区周围纤维化,纤

维间隔形成,肝小叶结构保留;S3 期为纤维间隔伴肝小叶结构紊乱,但无肝硬化形成;S4 期为早期肝硬化。根据肝纤维化程度分类和临床数据,将 S0~S1 期作为轻度肝纤维化组($n=80$),S2~S4 期作为显著肝纤维化组($n=26$)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集性别、年龄、身高、体重、饮酒史、既往或合并其他疾病、HBV-DNA 载量、血清 GP73、IL-2R、miR-21、肝组织活检等指标。

1.2.2 肝组织病理学检查

采用一次性穿刺针(16 G),在彩色多普勒超声指导下进行穿刺取样。取肝脏组织标本 $2.20\text{ cm} \times 0.08\text{ cm}$,标本用 10% 甲醛溶液固定,常规切片行苏木素伊红染色,光镜下多视野,采用中国慢性肝炎分级分期系统进行肝纤维化分级。采用 ELISA 检测血清 GP73 水平;自动临床化学分析仪分析 IL-2R 水平;实时荧光定量逆转录 PCR 法检测血清 miR-21 的水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验或方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;Spearman 分析相关性;采用 logistic 回归分析危险因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under the curve, AUC)并分析诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 GP73、IL-2R 和 miR-21 水平比较

与轻度肝纤维化组比较,显著肝纤维化组 GP73、IL-2R、miR-21 水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清 GP73、IL-2R、miR-21 水平与显著肝纤维化的相关性

CHB 患者血清 GP73($r=0.472$)、IL-2R($r=0.625$)、miR-21($r=0.663$)水平与显著肝纤维化呈正相关($P < 0.001$)。

2.3 CHB 患者显著肝纤维化的 logistic 回归分析

单因素分析结果显示,两组血清 GP73、IL-2R、

miR-21、HBV DNA 载量比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素分析结果显示,血清 GP73、IL-2R 为 CHB 患者显著肝纤维化的独立影响因素 ($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组 GP73、IL-2R 和 miR-21 水平比较

项目	轻度肝纤维化组($n=80$)	显著肝纤维化组($n=26$)	Z/t	P
GP73[$M(Q_1,Q_3)$,ng/mL]	130.45(109.62,156.38)	183.95(163.08,199.60)	381.000	<0.001
IL-2R[$M(Q_1,Q_3)$,pg/mL]	474.70(401.98,617.7)	748.20(704.68,807.90)	168.000	<0.001
miR-21($\bar{x}\pm s$)	1.45 $\pm$ 0.40	2.28 $\pm$ 0.40	-9.147	<0.001

表 2 CHB 患者显著肝纤维化的 logistic 回归分析

项目	轻度肝纤维化组 ($n=80$)	显著肝纤维化组 ($n=26$)	单因素分析		多因素分析	
			OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别			1.07(0.43~2.64)	0.889		
男	48(60.0)	16(61.5)				
女	32(40.0)	10(38.5)				
年龄(岁)	42.5 $\pm$ 5.6	42.7 $\pm$ 5.8	1.01(0.93~1.09)	0.863		
BMI(kg/m ²)	22.7 $\pm$ 2.3	23.2 $\pm$ 2.4	1.09(0.90~1.32)	0.395		
GP73			33.71(7.33~155.08)	<0.001	42.69(3.29~553.19)	0.004
<150.75 ng/mL	59(73.8)	2(7.7)				
$\geq$ 150.75 ng/mL	21(26.2)	24(92.3)				
IL-2R			41.10(11.96~141.31)	<0.001	24.74(2.48~247.31)	0.006
<698.6 pg/mL	74(92.5)	6(23.1)				
$\geq$ 698.6 pg/mL	6(7.5)	20(76.9)				
miR-21			52.00(11.06~244.48)	<0.001	4.81(0.06~361.95)	0.476
<1.85	65(81.2)	2(7.7)				
$\geq$ 1.85	15(18.8)	24(92.3)				
HBV-DNA 载量			141.67(17.51~1 146.36)	<0.001	19.08(0.18~2 010.36)	0.215
<5.85 拷贝/mL	68(85.0)	1(3.8)				
$\geq$ 5.85 拷贝/mL	12(15.0)	25(96.2)				
抗 HBs 试验			0.97(0.36~2.63)	0.954		
阳性	58(72.5)	19(73.1)				
阴性	22(27.5)	7(26.9)				

2.4 列线图绘制

基于 GP73 $\geq$ 150.75 ng/mL、IL-2R $\geq$ 698.6 pg/mL,可对 CHB 患者发生显著肝纤维化概率进行预测,见图 1。

2.5 GP73、IL-2R、miR-21 对显著肝纤维化的诊断效能

三者联合诊断显著肝纤维化的 AUC 最大,灵敏度和特异度最高,见表 3、图 2、3。

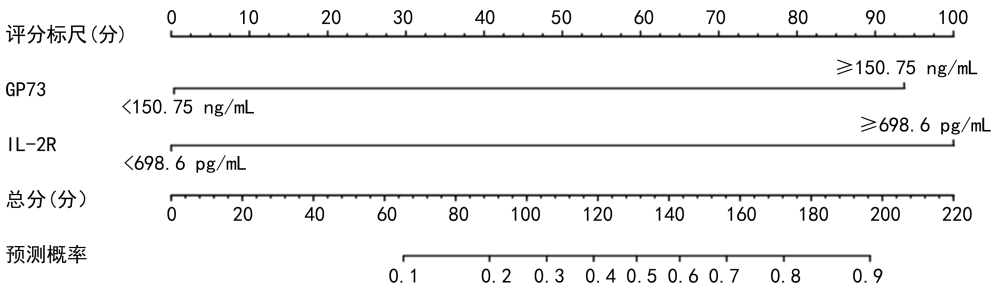


图 1 绘制列线图预测 CHB 患者显著肝纤维化的风险

表 3 血清 GP73 和 IL-2R 联合诊断显著肝纤维化的诊断效能

项目	截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
GP73	150.75 ng/mL	0.817	0.732~0.902	92.3	73.8	<0.001
IL-2R	698.6 pg/mL	0.919	0.864~0.975	76.9	92.5	<0.001
miR-21	7.85	0.944	0.901~0.986	92.3	71.2	<0.001
GP73 联合 IL-2R		0.923	0.868~0.978	76.9	95.0	<0.001
三者联合		0.976	0.952~<1.000	96.2	90.0	<0.001

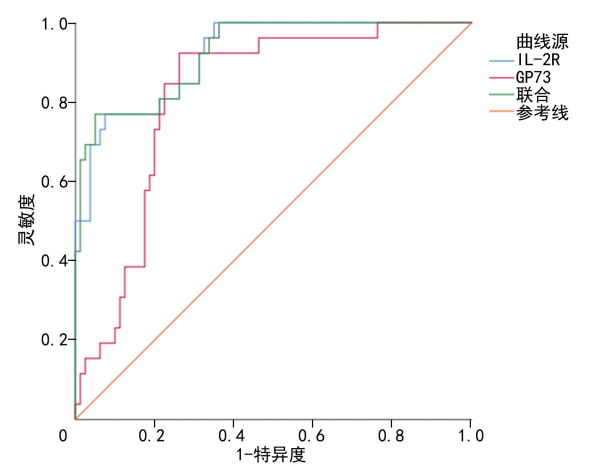


图 2 GP73 联合 IL-2R 诊断显著肝纤维化的 ROC 曲线

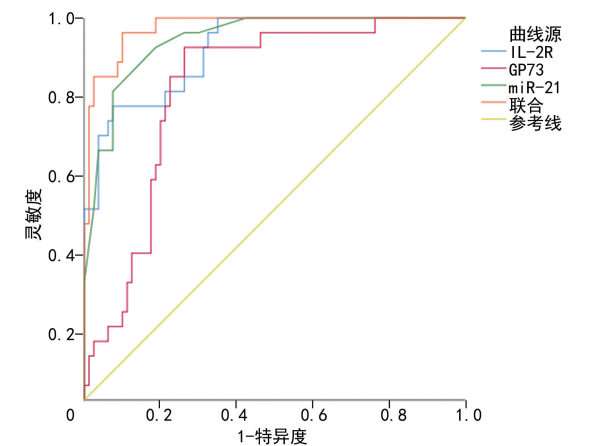


图 3 三者联合诊断显著肝纤维化的 ROC 曲线

3 讨 论

肝纤维化是由多种病因(如病毒、酒精、自身免疫性等)引起的,其合成与降解失衡所致。肝脏的损伤与修复中,或多或少都会有肝纤维化的发生,若损伤因素持续不断,则有可能发展为肝硬化^[8]。肝硬化会引起一系列严重的并发症,如静脉曲张出血、腹水、腹膜炎、肝性脑病等。要预防和治疗肝纤维化、防止并发症的发生,临床上必须早期判断肝纤维化程度,及时进行干预^[9],及时有效的临床干预不仅可以逆转肝纤维化和早期肝硬化,也有助于减少肝硬化和肝细胞癌等终末期肝病的发生^[10]。肝穿刺是一种有创方法,不适于长时间的动态监测,寻找无创、客观的量化指标对于评价 CHB 患者的肝纤维化至关重要。

本研究结果表明,血清 GP73、IL-2R 和 miR-21

水平与显著肝纤维化呈正相关,三者随着 CHB 患者肝纤维化程度的加重而升高,说明血清 GP73、IL-2R 和 miR-21 的水平变化与 CHB 患者肝纤维化的发生、发展相关。GP73 的相对分子质量为 7.3×10^4 ,是位于 9q21.23 号染色体上的一种 II 型跨膜蛋白,在机体发生疾病时高表达,属于一种新的肝癌诊断标记物^[11-13]。有研究表明,CHB 患者肝纤维化程度越重,GP73 水平越高^[14],可能原因为 CHB 患者在肝纤维化进程中,肝星状细胞异常激活、增生,导致 GP73 大量合成并释放入血,从而增加了血清 GP73 水平。研究表明,血清 GP73 不仅在 HBV 感染相关肝病上有预测价值^[15],也是诊断丙型肝炎肝硬化的可靠血清生物标志物。IL-2R 是调控肝脏免疫平衡的关键因素,它能活化细胞免疫并参与机体的免疫反应^[16-17]。多项研究表明,随着 CHB 患者肝纤维化程度的增加,IL-2R 的表达水平也随之升高^[17-19],说明 IL-2R 可初步判断肝纤维化的程度。血清 miR-21 属于小分子核糖核酸(miRNAs)家族,参与(发育、代谢、细胞分化、增殖、凋亡和肿瘤发生)等生理和病理过程,在病毒性肝炎中起着重要的作用^[20-22]。还有研究表明,miR-21 在 CHB 患者中表达水平增高,并与肝纤维化严重程度成正比^[20,23],分析机制可能与通过调节 miR-21-5p 表达有关^[24],miR-21 可促进转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)介导的纤维化过程,且 TGF- $\beta 1$ 可上调 miR-21-5p 的表达,而过表达 miR-21-5p 则促进 TGF- $\beta 1$ 所致的肝纤维化。

本研究运用逐步 logistic 回归分析,表明血清 GP73、IL-2R 可影响显著肝纤维化发生,为 CHB 患者发生显著肝纤维化的独立影响因素($P < 0.05$)。CAO 等^[25]对 492 例 CHB 患者进行研究分析,GP73 在 CHB 患者中诊断显著肝纤维化的价值(AUC = 0.78)高于 APRI(AUC = 0.67)和 FIB-4(AUC = 0.68);而相关研究显示,CHB 患者血清 GP73 水平增高是肝组织炎症反应的独立危险因素^[26]。在肝硬化患者中,GP73 是一个独立的影响因素,有中等的诊断价值^[27]。已有多项研究提示,血清 GP73 在慢性肝脏疾病中的表达与肝纤维化、肝硬化的发展密切相关,可作为诊断和监测 CHB 患者肝纤维化进展的血清标志物,其对 CHB 患者显著肝纤维化具有良好的诊断价值^[28-30]。

此外,本研究发现 GP73 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.817,灵敏度和特异度分别为 92.3%、73.8%。CAO 等^[25]对 492 例 CHB 患者进行研究分析,发现血清 GP73 对未经抗病毒治疗的 CHB 患者,特别是对转氨酶水平正常的 CHB 患者诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.760。血清 IL-2R 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.919,灵敏度和特异度分别为 76.9%、92.5%。还有研究表明,IL-2R 的表达水平随着 CHB 患者肝纤维化程度的加重而升高^[24]。miR-21 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.944,灵敏度和特异度为 92.3%、71.2%。罗珂等^[31]对 134 例 CHB 患者进行分析,发现分别以血清 miR-21=1.4 评估肝纤维化分期 $\geq$ S2 的 AUC 为 0.782,灵敏度、特异度和准确度分别为 80.71%、68.0%和 70.9%。本研究结果表明,血清 GP73、IL-2R 和 miR-21 联合预测显著肝纤维化的 AUC 为 0.976,灵敏度和特异度分别为 96.2%、90.0%。联合检测的预测准确率大于各指标单独检测的准确率,具有较好预测价值,可对显著肝纤维化做出更可靠的预测,对 CHB 患者提供更准确的诊断和治疗建议。

综上所述,GP73、IL-2R 和 miR-21 水平与 CHB 患者显著肝纤维化呈正相关,三者联合检测对显著肝纤维化具有较高的预测价值。血清 GP73、IL-2R 是 CHB 患者发生显著肝纤维化的独立影响因素,基于 GP73 $\geq$ 150.75 ng/mL、IL-2R $\geq$ 698.6 pg/mL 可对 CHB 患者显著肝纤维化的发生率进行预测。该项研究的不足之处为回顾性、单中心研究,可能会造成选择偏倚。未来应扩大样本量,进行前瞻性、多中心临床研究以证实本结论。

参考文献

[1] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.

[2] 刘腾, 卢俊宇, 何松. 肝硬化门静脉高压诊断方法的研究进展[J]. *重庆医学*, 2023, 52(21): 3303-3307.

[3] World Health Organization. Accountability for the global health sector strategies 2016—2021: actions for impact[EB/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.

[4] TAN Z, SUN H, XUE T, et al. Liver fibrosis: therapeutic targets and advances in drug therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 730176.

[5] 任洪伟, 安维民, 董景辉, 等. 体素内不相干运动扩散加权成像对慢性乙型肝炎炎症活动度的诊

断价值[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(1): 36-40.

[6] 张旭, 王煜, 马娟, 等. 5 种无创诊断技术单独及联合应用对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(10): 1888-1893.

[7] 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(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12): 1309-1331.

[8] AYDIN M M, AKÇALI K C. Liver fibrosis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(1): 14-21.

[9] 赵素贤, 常楚笛, 南月敏. 精准免疫分期指导慢性 HBV 感染者尽早启动抗病毒治疗[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(3): 228-232.

[10] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(9): 657-667.

[11] 王蓓, 周娜, 牟洋, 等. 腹部超声联合血清甲胎蛋白、高尔基体蛋白 73、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(5): 892-897.

[12] YAO M, WANG L, LEUNG P S C, et al. The clinical significance of GP73 in immunologically mediated chronic liver diseases: experimental data and literature review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54: 282-294.

[13] 安薪宇, 乔杰, 胡灵溪, 等. GP73 对慢性肝病患者肝纤维化诊断价值的研究[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(1): 49-53.

[14] 王劲秋, 商斌仪, 陈建杰, 等. 血清 GP73、hs-CRP 联合 APRI 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化和抗病毒治疗应答的评估价值[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(1): 74-78.

[15] 王鹏飞, 刘树红, 钱相君, 等. 血清高尔基体蛋白 73 对丙型肝炎肝硬化的诊断价值研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(8): 879-884.

[16] 周晓君, 黄春燕, 杜合娟. 肝炎肝硬化患者胆碱酯酶、骨桥蛋白和共刺激分子表达与病情进展的关系[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(3): 262-264.

[17] 汪涛, 蒋元烨, 王学伟, 等. IL-2 受体与慢性乙型肝炎肝组织病理学的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(11): 2441-2445.

[18] JIANG Q, MAO R, WU J, et al. Platelet activation during chronic hepatitis B infection exacerbates liver inflammation and promotes fibrosis

[J]. *J Med Virol*,2020,92(12):3319-3326.

[19] DENG Y Q,ZHAO H H,MA A L,et al. Selected cytokines serve as potential biomarkers for predicting liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal to mildly elevated aminotransferases [J]. *Medicine*,2015,94(45):e2003.

[20] HAJAVI N,ISAZADEHFAR K,HOSSEYNI M H,et al. Comparison of Glasgow Blatchford score and AIMS65 in predicting mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. *Adv Biosci Clin Med*,2019,7(4):17-21.

[21] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.

[22] BANDOPADHYAY M,BHARADWAJ M. Exosomal miRNAs in hepatitis B virus related liver disease: a new hope for biomarker [J]. *Gut pathogens*,2020,12(1):1-16.

[23] 李文庭,赵宗豪,李宜. 慢性乙型肝炎患者血清 miR-21 水平对肝纤维化程度的评估价值[J]. 肝脏,2019,24(1):48-51.

[24] YE L,KAN F,YAN T,et al. Enhanced antiviral and antifibrotic effects of short hairpin RNAs targeting HBV and TGF- β in HBV-persistent mice[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):3860.

[25] CAO Z,LI Z,WANG Y,et al. Assessment of serum Golgi Protein 73 as a biomarker for the diagnosis of significant fibrosis in patients with chronic HBV infection [J]. *J Viral Hepat*,2017,24:57-65.

[26] YANG D,YAO M,YAN Y,et al. Deoxycholic acid upregulates serum Golgi protein 73 through activating NF- κ B pathway and destroying Golgi structure in liver disease [J]. *Biomolecules*,2021,11(2):205.

[27] 杜乔慧,吴克俭,王争争. GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝硬化的诊断价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2022,31(7):758-763.

[28] 刘燕娜,姚明解,郑素军,等. 血清高尔基体蛋白 73 在慢性肝病患者中的临床应用[J]. 中华肝脏病杂志,2022,30(1):4-8.

[29] GATSELIS N K,ZACHOU K,GIANNOULIS G,et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and Golgi protein-73: new diagnostic and predictive tools for liver fibrosis and hepatocellular cancer? [J]. *Cancers*,2021,13(14):3510.

[30] 姚明解,王雷婕,关贵文,等. 血清高尔基体蛋白 73 在辅助诊断慢性乙型肝炎患者中度以上肝损伤中的应用[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(4):755-759.

[31] 罗珂,丁莉,刘美. 慢性乙型肝炎患者血清 miR-21 和 miR-148b 水平变化及其预测肝组织炎症分级和纤维化分期价值探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2022,25(3):335-338.

(收稿日期:2024-03-11 修回日期:2024-07-13)
(编辑:袁皓伟)

(上接第 3574 页)

[23] TANG P M,NIKOLIC-PATERSON D J,LAN H Y. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*,2019,15(3):144-158.

[24] JIANG W F,DENG M L. Prognostic impact of blood urea nitrogen/creatinine ratio changes in patients with acute ischemic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*,2022,215:107204.

[25] ZHA X M,XIONG Z G,SIMON R P. pH and proton-sensitive receptors in brain ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2022,42(8):1349-1363.

[26] AL-KINDI S G,SARODE A,ZULLO M,et al. Serum bicarbonate concentration and cause-specific mortality: the national health and nutrition examination survey 1999-2010 [J]. *Mayo Clin Proc*,2020,95(1):113-123.

[27] RAPHAEL K L. Metabolic acidosis in CKD: core curriculum 2019 [J]. *Am J Kidney Dis*,2019,74(2):263-275.

[28] 韩潇,张诚,张曦,等. 先天性铁粒幼细胞贫血相关基因及诊治研究进展[J]. 重庆医学,2022,51(23):4100-4106.

(收稿日期:2024-06-01 修回日期:2024-11-05)
(编辑:袁皓伟)