

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.027

肝硬化患者的免疫功能障碍和白蛋白相关免疫、肝纤维化进展的相关性研究*

曹志娟¹ 江 东¹ 邓 静¹ 赵 锋¹ 向英歌^{2Δ}

(1 宁夏医科大学附属医院自治区中医院肝胆脾胃病科 宁夏 银川 750021; 2 宁夏医科大学附属医院自治区中医院肾病科 宁夏 银川 750021)

摘要 目的:探究肝硬化患者的免疫功能障碍和白蛋白相关免疫、肝纤维化进展的相关性。**方法:**选择 2018 年 8 月至 2021 年 7 月在我院检查确诊为肝硬化患者 90 例。将其按照肝硬化的差异区分为早期肝硬化组(45 例)与晚期肝硬化组(45 例)。45 名年龄和性别匹配的无症状志愿者作为正常对照,并对其结果进行分析。**结果:**早期肝硬化组和晚期肝硬化组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD20⁺ 均高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P<0.05$);早期肝硬化组和晚期肝硬化组 ALT、AST、TBIL、DBIL 均高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P<0.05$);早期肝硬化组和晚期肝硬化组 ALB、TP、A/G、PA 均低于对照组,晚期肝硬化组低于早期肝硬化组($P<0.05$);早期肝硬化组和晚期肝硬化组 HA、LN、PIIINP、CIV 均高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P<0.05$);早期肝硬化组和晚期肝硬化组的 TNF- α 、IL-6、TLR4 和 TLR9 均高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P<0.05$);CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺、TNF- α 和 IL-6 与 HA、LN、PIIINP、CIV 水平呈正相关,而 ALB、TP、A/G 和 PA 与 HA、LN、PIIINP、CIV 水平呈负相关($P<0.05$)。**结论:**免疫功能指标、肝功能指标浓度与四种肝纤维化标志物在联合检测可提高肝硬化诊断的可靠性和准确性,指导临床诊治,减少肝癌的发生,更好地判断疾病预后与疗效。

关键词:肝硬化;免疫;白蛋白;肝纤维化

中图分类号:R657.31;R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1734-05

Study on the Correlation between Immune Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis and the Progress of Albumin-related Immunity and Liver Fibrosis*

CAO Zhi-juan¹, JIANG Dong¹, DENG Jing¹, ZHAO Feng¹, XIANG Ying-ge^{2Δ}

(1 Department of Hepatobiliary Spleen and Stomach Diseases, General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, 750021, China; 2 Department of Kidney Disease, General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, 750021, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between immune dysfunction in patients with liver cirrhosis and the progress of albumin-related immunity and liver fibrosis. **Methods:** Choose to select 90 patients with liver cirrhosis who were diagnosed with liver cirrhosis in our hospital from August 2018 to July 2021. According to the difference of liver cirrhosis, they were divided into early cirrhosis group (45 cases) and late cirrhosis group (45 cases). Forty-five age- and gender-matched asymptomatic volunteers served as normal controls. The results were analyzed. **Results:** CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD20⁺ in the early cirrhosis group and the late cirrhosis group were higher than those in the control group, the late cirrhosis group were higher than those in the early cirrhosis group($P<0.05$); The ALT, AST, TBIL and DBIL were higher than those of the control group, the advanced liver cirrhosis group were higher than those of the early liver cirrhosis group ($P<0.05$); Early liver cirrhosis group and advanced liver cirrhosis The ALB, TP, A/G, and PA of the group were lower than those of the control group ($P<0.05$), and the advanced liver cirrhosis group were lower than those of the early liver cirrhosis group ($P<0.05$); HA, LN, PIIINP, and CIV of the early cirrhosis group and the late cirrhosis group were higher than those of the control group, and the late cirrhosis group were higher than those of the early cirrhosis group($P<0.05$); TNF- α , IL-6, TLR4 and TLR9 in the early liver cirrhosis group and the advanced liver cirrhosis group were higher than those in the control group, and the the advanced liver cirrhosis group were all higher than those in the early liver cirrhosis group ($P<0.05$); CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, TNF- α and IL-6 and HA, LN, PIIINP, CIV levels are positively correlated, while ALB, TP, A/G, and PA are negatively correlated with HA, LN, PIIINP, CIV levels ($P<0.05$). **Conclusion:** Immune function indicators, the concentration of liver function indicators and the four liver fibrosis markers were in combined detection can improve the reliability and accuracy of the diagnosis of cirrhosis, guide the clinical diagnosis and treatment, reduce the occurrence of liver cancer, and better judge the prognosis and efficacy of the disease.

Key words: Liver cirrhosis; Immunity; Albumin; Liver fibrosis

Chinese Library Classification(CLC): R657.31; R575.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2022)09-1734-05

* 基金项目:宁夏回族自治区卫生健康委员会项目(2018-NW-046)

作者简介:曹志娟(1979-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:反流性食管炎,溃疡性结肠炎,肝硬化,慢性肝炎等消化科常见病及多发病, E-mail: cc984235@163.com

Δ 通讯作者:向英歌(1976-),女,博士研究生,副主任医师,研究方向:肾病, E-mail: yinggexiang@163.com

(收稿日期:2021-09-06 接受日期:2021-09-28)

前言

肝硬化每年在全球造成 120 万人死亡,纤维化是慢性肝炎发展为肝硬化的中间阶段^[1,2]。目前临床上多采用病理活检、血清学检查等手段对肝脏病变进行检查。病理分析主要以肝活检为金标准;然而,这种方法存在许多缺点,例如盲目穿刺或肝脏病变不均匀引起的错误^[3,4]。血清学诊断是应用最广泛的非侵入性诊断方法,该方法可方便地采集样本并动态观察;然而,其特异性相对较低^[5]。作为纤维化的生物标志物,III 型前胶原 N 端肽(Procollagen type III N-terminal peptide, PIIINP)已达到有限的临床应用,然而 PIIINP 不是肝脏特异性生物标志物,并未获得广泛接受。透明质酸(Hyaluronic acid, HA)可能是纤维化最好的生物标志物,具有高灵敏度和特异性。因其阴性预测值高于阳性预测值,HA 主要用于排除晚期纤维化和肝硬化,被认为是有效的纤维化生物标志物^[6-8]。层粘连蛋白(Laminin, LN)可能是门静脉高压的预测因子^[9]。肝功能的免疫功能障碍和白蛋白相关免疫很少有参数可被视为与纤维发生直接相关,其相关研究较少。因此,本研究旨在探究肝硬化患者的免疫功能障碍与白蛋白相关免疫、肝纤维化进展的相关性。这些发现可能会有助于改善肝硬化的临床诊断与及时治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 8 月至 2021 年 7 月在我院确诊为肝硬化患者 90 例。将其按照肝硬化的差异区分为早期肝硬化组(45 例)与晚期肝硬化组(45 例)。45 名年龄和性别匹配、无肝病史、饮酒量 <20 g、肝功能检查结果正常的无症状志愿者作为对照组。

纳入标准:符合肝硬化诊断标准^[10];无自身免疫性疾病患者;无获得性免疫缺陷病患者;参与者均获得书面知情同意;本研究经医院审查委员会批准。

排除标准:患有急性心肌梗塞或急性心力衰竭患者;严重肝功能障碍合并凝血功能障碍和腹水轻度升高患者;肝脓肿合

并其他肝胆转移癌的患者;急性肝炎患者。

1.2 观察指标

1.2.1 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD20⁺T 细胞检测 通过静脉穿刺将血液标本收集到含有 K3EDTA 抗凝剂的管中,并在 48 h 内对 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD20⁺T 细胞亚群进行测试。同种型对照抗体用于在 FITC、PE 和 APC 荧光通道上分离阳性和阴性细胞。

1.2.2 样品采集 在治疗前,住院后次日早晨采集患者空腹静脉血。将样品放入 EDTA-K2 抗凝管中,3500 rpm 离心 10 min;分离出血清并于 -80 °C 下冷冻用于进一步分析。

1.2.3 肝功能检测 使用 7600 全自动生化分析仪(日立,东京)及相应试剂测定各组肝功能变化。测定肝功能指标:ALT、AST、总胆红素(Total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)、总蛋白(Total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)、ALB 与球蛋白的比值(Atio of ALB to globulin, A/G)、前白蛋白(Prealbumin, PA)。

1.2.4 肝纤维化四大标志物检测 采用双抗体夹心免疫层析,使用上转换免疫分析仪进行检测。所有试剂和仪器均来自北京热晶生物科技有限公司。

1.2.5 RNA 提取和实时定量聚合酶链反应 将肝脏和肾脏组织储存于 -80 °C 以备后续提取 RNA。依据试剂盒 RNeasy Mini Kit(QIAGEN, Valencia, CA)分离总 RNA 并进行实时定量聚合酶链反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行分析。计量数据由($\bar{x} \pm s$)表示。方差分析和 Bonferroni 校正用于多组比较。计数数据以比率(%)表示。组间比较采用 χ^2 检验,变量相关分析采用 Pearson 线性相关分析。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

一般资料对比无差异($P > 0.05$),如表 1 所示。

表 1 一般临床资料对比
Table 1 Comparison of general clinical data

Indexs		Early cirrhosis group(n=45)	Late Cirrhosis group(n=45)	Control group(n=45)
Sex	Male	22(48.89%)	24(53.33%)	23(51.11%)
	Female	23(51.11%)	21(46.67%)	22(48.89%)
Age (years)		52.18± 3.56	52.38± 16.24	51.48± 12.33
BMI(kg/m ²)		24.33± 1.72	24.34± 2.18	24.58± 1.32
Education level	illiteracy	6(13.33%)	7(15.56%)	5(11.11%)
	primary school	12(26.67%)	11(24.44%)	12(26.67%)
	Junior high school	13(28.89%)	12(26.67%)	13(28.89%)
	High school and above	14(31.11%)	15(33.33%)	15(33.33%)
Marital status	Married	40(88.89%)	41(91.11%)	39(86.67%)
	Not married	5(11.11%)	4(8.89%)	6(13.33%)

2.2 免疫功能指标比较

早期肝硬化组和晚期肝硬化组的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和

CD20⁺ 均高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P < 0.05$),如表 2 所示。

表 2 免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune function indicators ($\bar{x} \pm s$)

Indexs	Early cirrhosis group(n=45)	Late Cirrhosis group(n=45)	Control group(n=45)
CD3(+)	72.35± 3.26*	88.54± 4.56* [#]	62.34± 4.37
CD4(+)	53.14± 1.26*	67.75± 23.45* [#]	41.17± 2.56
CD8(+)	35.26± 1.13*	43.38± 3.75* [#]	26.34± 1.22
CD20(+)	43.68± 1.25*	56.75± 3.19* [#]	34.24± 2.85

Note: Compared with control group, * $P<0.05$. Compared with Early cirrhosis group, [#] $P<0.05$.

2.3 肝功能指标比较

高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P<0.05$),如表 3 早期肝硬化组和晚期肝硬化组 ALT、AST、TBIL、DBIL 均 所示。

表 3 肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver function indexes ($\bar{x} \pm s$)

Indexs	Early cirrhosis group(n=45)	Late Cirrhosis group(n=45)	Control group(n=45)
ALT(U/L)	21.33± 1.58*	29.64± 3.27* [#]	14.93± 3.87
AST(U/L)	32.18± 2.69*	46.38± 5.75* [#]	16.88± 1.47
TBIL(U/L)	28.34± 1.49*	39.85± 2.26* [#]	10.55± 2.87
DBLI(μ mol/L)	10.25± 1.32*	16.84± 2.37* [#]	2.55± 0.83

Note: Compared with control group, * $P<0.05$. Compared with Early cirrhosis group, [#] $P<0.05$.

2.4 肝脏合成储备功能指标比较

于对照组,晚期肝硬化组低于早期肝硬化组($P<0.05$),如表 4 早期肝硬化组和晚期肝硬化组的 ALB、TP、A/G、PA 均低 所示。

表 4 肝脏合成储备功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of liver synthetic reserve function indexes ($\bar{x} \pm s$)

Indexs	Early cirrhosis group(n=45)	Late Cirrhosis group(n=45)	Control group(n=45)
ALB(g/L)	33.47± 3.58*	25.34± 1.16* [#]	46.38± 3.56
TP(g/L)	67.22± 2.15*	60.28± 2.47* [#]	75.22± 3.54
A/G	1.58± 0.12*	1.16± 0.21* [#]	1.83± 0.14
PA(mg/L)	164.33± 11.08*	96.45± 6.57* [#]	254.86± 14.68

Note: Compared with control group, * $P<0.05$. Compared with Early cirrhosis group, [#] $P<0.05$.

2.5 四种肝纤维化标志物比较

高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组($P<0.05$),如表 5 早期肝硬化组和晚期肝硬化组的 HA、LN、PIIINP、CIV 均 所示。

表 5 四种肝纤维化标志物比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of four liver fibrosis markers ($\bar{x} \pm s$)

Indexs	Early cirrhosis group(n=45)	Late Cirrhosis group(n=45)	Control group(n=45)
HA(ng/mL)	124.48± 6.97*	173.56± 12.89* [#]	55.32± 3.86
LN(ng/mL)	107.63± 6.31*	187.38± 10.58* [#]	26.87± 3.27
PIIINP(ng/mL)	155.38± 11.16*	298.56± 12.85* [#]	56.37± 5.87
CIV(ng/mL)	167.89± 7.59*	267.33± 12.48* [#]	63.29± 6.45

Note: Compared with control group, * $P<0.05$. Compared with Early cirrhosis group, [#] $P<0.05$.

2.6 炎症细胞因子和模式识别受体比较

($P<0.05$),如表 6 所示。

早期肝硬化组和晚期肝硬化组的 TNF- α 、IL-6、TLR4 和 TLR9 均高于对照组,晚期肝硬化组均高于早期肝硬化组

2.7 白蛋白相关免疫指标与肝纤维化指标的相关性分析

以肝纤维化指标 HA、LN、PIIINP、CIV 水平为因变量,相

相关性分析显示,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺、TNF- α 和 IL-6 与 ALB、TP、A/G 和 PA 与 HA、LN、PNIINP、CIV 水平呈负相关(r 均为负, $P<0.05$),而 HA、LN、PNIINP、CIV 水平呈正相关(r 均为正, $P<0.05$),而

表 6 炎性细胞因子和模式识别受体比较($\bar{x}\pm s$)Table 6 Comparison of inflammatory cytokines and pattern recognition receptors ($\bar{x}\pm s$)

Indexs	Early cirrhosis group(n=45)	Late Cirrhosis group(n=45)	Control group(n=45)
TNF- α	6.58 $\pm$ 1.38*	12.37 $\pm$ 1.86* [#]	1.06 $\pm$ 0.13
IL-6	7.25 $\pm$ 1.34*	15.43 $\pm$ 1.12* [#]	1.02 $\pm$ 0.15
TLR4	8.22 $\pm$ 1.09*	16.38 $\pm$ 2.16* [#]	0.98 $\pm$ 0.14
TLR9	7.67 $\pm$ 0.59*	16.88 $\pm$ 1.22* [#]	0.96 $\pm$ 0.13

Note: Compared with control group, * $P<0.05$. Compared with Early cirrhosis group, [#] $P<0.05$.

3 讨论

肝脏疾病增加了社会和医疗负担,因此通过血清学检测动态监测肝功能变化、延缓肝硬化进展、降低肝癌发病率、辅助临床诊治具有重要意义^[11,12]。在肝硬化中,炎症等致病因素激活肝星状细胞,增加胶原合成,减少胶原降解^[13]。Disse 间隙胶原蛋白沉积导致肝窦内皮细胞下基底膜形成,上窗孔减少或消失,形成弥散屏障。此外,肝纤维化导致假小叶的形成,这是肝硬化的典型组织病理学特征^[14,15]。

本研究显示:肝硬化患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD20⁺ 均高于对照组,晚期肝硬化组高于早期肝硬化组。这一结果与 Hetta HF^[16]及 de Souza Pires-Neto O^[17]等的研究结果具有一致性。进一步分析可知:Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)家族释放 TLR 信号,通过调节 Tregs 的增殖和免疫抑制功能来控制适应性免疫。影响 TLR4 的内源性因素,也可能导致 TLR4 表达上调。TLR2 和 TLR4 的协同作用可能会促进炎症介质的产生增加,而这又可能有助于 TLR2 和 TLR4 的表达增加,诱导 CD(+)物质的大量表达。这些事件可能导致免疫介导的肝脏发病机制的恶性循环,进而造成肝硬化组的 CD(+)物质较高^[18,19];分析肝功能指标可知:肝硬化患者的 ALT、AST、TBIL、DBIL 均高于对照组,晚期肝硬化组均高于早期肝硬化组。这一结果与 Casadei Gardini A 等人^[20]结果一致。分析其原因可知:ALT、AST 是衡量肝细胞受损程度的指标,当肝细胞坏死时,两者的表达量升高,与肝细胞受损程度成正比;TBIL、DBIL 可用于对从轻度疾病到肝硬化的肝病进行风险分层。在进一步的研究中,应分析肝纤维化的多种生物标志物组合以提高特异性;肝硬化患者 ALB、TP、A/G、PA 表达均高于对照组,晚期肝硬化组均低于早期肝硬化组。这一结果与 Nagao Y 等人^[21]的报道具有相似性。分析其原因可知:ALB 由肝细胞合成,从单个基因翻译成 PA,输入内质网以通过丝氨酸蛋白酶切割其 N 端前原肽,运输到高尔基体并持续分泌到血流中。血清 ALB 在循环中的持久性源于其被肝细胞不断吸收和再循环。ALB 分子的结构完整性对其生物学功能至关重要。然而,其在促炎和促氧化循环微环境中易受到破坏性毒素的影响。随着 TP 池中损伤的积累,保持完整结构的部分平行减少。与此同时,ALB 功能受损,如结合和解毒能力、抗氧化功能和螯合金属离子的能力,在肝硬化严重程度增加的患者中发展和发展^[22,23]。

血清 HA、LN、PIIINP 和 CIV 已被用作血清学标志物,以诊断肝纤维化、估计病情的严重程度和评估慢性肝病患者的预后,具有更好的特异性和敏感性^[24]。本研究结果显示,肝硬化患者肝纤维化 4 个标志物 HA、LN、PIIINP、CIV 表达均高于对照组,晚期肝硬化组均高于早期肝硬化组。这一结果与 Wang Y^[25]和 Bowlus CL^[26]等人的报道具有一致性。进一步分析可知:HA 灵敏反映肝细胞的纤维化和损伤程度。LN 在肝纤维化中,异常沉积,降低内皮细胞的通透性,并引起门静脉高压。PIIINP 作为肝硬化的阴性预测因子,其阴性预测率>90%。CIV 在肝纤维化早期内皮细胞增殖过程中与 LN 一起促进肝窦毛细血管瘤化^[27,28];本研究中肝硬化患者 TNF α 和 IL-6 表达均高于对照组,晚期肝硬化组的 TNF- α 、IL-6、TLR4 和 TLR9 均高于早期肝硬化组。这一结果与 Yang YM 等人^[29]的研究具有相似性。分析可知:TNF- α 和 IL-6 被公认为促炎细胞因子。IL-6 合成和分泌是在 LPS、IL-1 β 或 TNF- α 刺激 TLR4 后诱导的,并且是释放肝脏急性期蛋白的主要刺激之一,与肝硬化和细菌性腹膜炎患者肾功能损害的发展和死亡率密切相关^[30];此外,经分析发现:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺、TNF- α 和 IL-6 与 HA、LN、PNIINP、CIV 水平呈正相关,而 ALB、TP、A/G 和 PA 与 HA、LN、PNIINP、CIV 水平呈负相关。这表明胆汁酸代谢异常可能加速胶原沉积并促进肝纤维化的进展。本研究也存在一定不足,样本量较少,未具体分析作用机制,将在后续继续进行研究。

综上,免疫功能指标、肝功能指标浓度,与四种肝纤维化标志物在肝纤维化进展期显著相关。因此,联合检测可以更好地反映肝硬化的进展情况,提高肝硬化诊断的可靠性和准确性,指导临床诊治,有助于早期发现或减少肝癌发生,更好地判断疾病预后和疗效。

参考文献(References)

- [1] 王文远,夏蓓蓓,戴圆圆,等.肝硬化合并肺部感染的病原菌分布及危险因素分析[J].现代生物医学进展,2019,19(22):167-171
- [2] 时克,张群,黄云义,等.抗肝纤维化治疗对乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的影响[J].中华肝脏病杂志,2021,29(7):5
- [3] Garg R, Kaur K, Kaur A, et al. Association of CD4/CD8 Ratio with Viral Load, Genotype and Cirrhosis in Chronic Hepatitis C [J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(1): 35-38
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 172-193

- [5] Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10201): 869-881
- [6] Lu XJ, Yang XJ, Sun JY, et al. FibroBox: a novel noninvasive tool for predicting significant liver fibrosis and cirrhosis in HBV infected patients[J]. *Biomark Res*, 2020, 25(8): 48
- [7] Wang Y, Pan W, Zhao D, et al. Diagnostic Value of Serum Procollagen III N-Terminal Peptide for Liver Fibrosis in Infantile Cholestasis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 31(8): 131
- [8] Li ZP, Tian GX, Jiang H, et al. Liver-Targeting and pH-Sensitive Sulfated Hyaluronic Acid Mixed Micelles for Hepatoma Therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14(2): 9437-9452
- [9] Mafanda EK, Kandhi R, Bobbala D, et al. Essential role of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) in hepatocytes and macrophages in the regulation of liver fibrosis[J]. *Cytokine*, 2019, 124(3): 154501
- [10] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425
- [11] Barnett R. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2018, 392(10144): 275
- [12] Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, et al. Liver Cirrhosis and Sarcopenia from the Viewpoint of Dysbiosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5254
- [13] Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(12): 759-770
- [14] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65(1): 37-55
- [15] Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, 48(2): 281-289
- [16] Hetta HF, Zahran AM, Mansor SG, et al. Frequency and Implications of myeloid-derived suppressor cells and lymphocyte subsets in Egyptian patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(7): 1319-1328
- [17] de Souza Pires-Neto O, da Silva Graça Amoras E, Queiroz MAF, et al. Hepatic TLR4, MBL and CRP gene expression levels are associated with chronic hepatitis C [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 80 (12): 104200
- [18] Bhat A, Das S, Yadav G, et al. Hyperoxidized Albumin Modulates Platelets and Promotes Inflammation Through CD36 Receptor in Severe Alcoholic Hepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(1): 50-65
- [19] Hirakawa Y, Ogata T, Sasada T, et al. Immunological consequences following splenectomy in patients with liver cirrhosis [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 848-856
- [20] Casadei Gardini A, Foschi FG, Conti F, et al. Immune inflammation indicators and ALBI score to predict liver cancer in HCV-patients treated with direct-acting antivirals [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(5): 681-688
- [21] Nagao Y, Tanigawa T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis[J]. *Biomed Rep*, 2019, 11(5): 199-206
- [22] Ou M, Tian Y, Zhuang G, et al. QTc interval prolongation in liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding [J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(2): 68-75
- [23] Zhu Y, Liu C, Chen X, et al. Hepatoprotective effects and mechanisms of Ixeris denticulate water extract on liver cirrhosis in experimental rat[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 175
- [24] Shao LN, Zhang ST, Wang N, et al. Platelet indices significantly correlate with liver fibrosis in HCV-infected patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227544
- [25] Wang Y, Pan W, Zhao D, et al. Diagnostic Value of Serum Procollagen III N-Terminal Peptide for Liver Fibrosis in Infantile Cholestasis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 31(8): 131
- [26] Bowlus CL, Yang GX, Liu CH, et al. Therapeutic trials of biologics in primary biliary cholangitis: An open label study of abatacept and review of the literature[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101(4): 26-34
- [27] 张波克, 周导, 朱俊, 等. 血清肝纤维化四项在肝豆状核变性肝硬化进展中的变化及临床价值 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(7): 900-903
- [28] Ma HY, Dong L, Quan SZ, et al. Comparison of four markers of hepatic fibrosis and hepatic function indices in patients with liver cirrhosis and hepatoma[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4108-4121
- [29] Yang YM, Kim SY, Seki E. Inflammation and Liver Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets[J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(1): 26-42
- [30] Becares N, Härmälä S, China L, et al. Immune Regulatory Mediators in Plasma from Patients With Acute Decompensation Are Associated With 3-Month Mortality[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 1207-1215