

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.020

肝硬化患者的免疫功能障碍与血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 表达的关系*

陈香妮¹ 雷珂² 崔茸茸³ 张涛⁴ 李娟^{5△}

(1 陕西中医药大学西安附属医院 / 西安市中医医院肝病科 陕西 西安 710021;

2 西安交通大学第二附属医院医学检验科 陕西 西安 710004; 3 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710061;

4 空军军医大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710032;

5 北京大学第三医院延安分院 / 延安市中医医院消化内科 陕西 延安 716000)

摘要 目的:探究肝硬化患者的免疫功能障碍与血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)表达关系。**方法:**招募 2018 年 2 月至 2020 年 8 月在我院就诊的 160 例肝硬化患者。通过 Child-Pugh 评分对肝病的严重程度进行分组,轻度组(n=73)和重度组(n=87)。在本院健康检查中心招募 60 例年龄相仿且无任何明显疾病或感染的人员作为对照组。并检测 CHI3L1 蛋白表达、CHI3L1 浓度、MR 浓度、CD3⁺T、CD25⁺T 和 CD69⁺T 水平以及血浆细胞因子的浓度。**结果:**对照组较轻度组和重度组 AST、ALT 浓度升高,且轻度组较重度组升高($P<0.05$)。Cr 血清浓度各组比较无差异($P>0.05$)。轻度组中 93.15 % 患者为 Child-Pugh A,重度组中全部为 Child-Pugh B/A。重度组较轻度组肝硬化程度严重($P<0.05$)。重度组和轻度组较对照组 CHI3L1 蛋白表达升高,重度组较轻度组升高($P<0.05$)。重度组和轻度组血清 CHI3L1 水平较对照组升高($P<0.05$),重度组较轻度组升高($P<0.05$)。重度组和轻度组血清 CD163 和甘露糖受体(MR)水平较对照组升高($P<0.05$),重度组较轻度组升高($P<0.05$)。重度组和轻度组血清 CD3⁺T、CD25⁺T 和 CD69⁺T 水平较对照组升高,重度组血清较轻度组升高($P<0.05$)。重度组和轻度组白细胞介素(IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和干扰素(IFN- γ)浓度较对照组升高,重度组较轻度组升高($P<0.05$)。Logistic 回归分析,提示患者血清 CHI3L1、MR、CD3⁺T、CD25⁺T、CD69⁺T 与患者肝硬化程度相关($P<0.05$)。**结论:**肝硬化患者中血清 CHI3L1 与肝硬化严重程度呈正相关,CHI3L1 促进 T 细胞活化、增殖和炎性细胞因子的分泌,这导致加重了免疫介导的肝损伤和纤维化的发展。

关键词:肝硬化;CHI3L1;细胞免疫;T 细胞;肝纤维化

中图分类号:R575.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)10-1894-05

The Relationship between Immune Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis and the Expression of Serum Chitinase-3 like Protein 1*

CHEN Xiang-ni¹, LEI Ke², CUI Rong-rong³, ZHANG Tao⁴, LI Juan^{5△}

(1 Department of Liver Disease, Xi'an Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine/Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710021, China; 2 Department of Medical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China; 3 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China; 4 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 5 Department of Gastroenterology, The Yan'an Branch of Peking University Third Hospital/Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Yan'an, Shaanxi, 716000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between immune dysfunction and serum chitinase-3 like protein 1 expression in patients with liver cirrhosis. **Methods:** A total of 160 patients with cirrhosis admitted to our hospital from February 2018 to August 2020 were recruited. The severity of liver disease was divided into the mild group (n=73) and the severe group (n=87) by child-Pugh score. Sixty cases of similar age without any obvious disease or infection were recruited as the control group in the health examination center of our hospital. CHI3L1 protein expression, CHI3L1 concentration, MR concentration, CD3⁺T, CD25⁺T and CD69⁺T levels, and plasma cytokine concentration were detected. **Results:** The concentrations of AST and ALT in the control group were higher than those in the mild and severe groups, and those in the mild group were higher than those in the severe group ($P<0.05$). There was no difference in Cr serum concentration among the groups ($P>0.05$). 93.15 % of patients in the mild group were Child-Pugh A, and all patients in the severe group were Child-Pugh B/A. The severity of liver cirrhosis in the severe group was more severe than that in the mild group ($P<0.05$). The protein expression of CHI3L1 in the severe group and the mild group was higher than that in the control group, and the protein expression

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81570072)

作者简介:陈香妮(1978-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:肝病,电话:13891851119, E-mail:chenxn369@163.com

△ 通讯作者:李娟(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:各种消化内科常见病多发病的诊治,内镜下治疗如 EMR、ESD,

电话:15509116966, E-mail:Lj116966@163.com

(收稿日期:2021-10-11 接受日期:2021-10-31)

of CHI3L1 in the severe group was higher than that of the mild group ($P<0.05$). The level of serum CHI3L1 in the mild group and the mild group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the serum CHI3L1 level in the severe group was higher than that in the mild group ($P<0.05$). The levels of serum CD163 and MR in the severe group and the mild group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the serum CD163 and MR levels in the severe group were higher than those in the mild group ($P<0.05$). The levels of serum CD3⁺T, CD25⁺T, and CD69⁺T in the severe and mild groups were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of serum CD3⁺T, CD25⁺T and CD69⁺T in the severe group were higher than those in the mild group. High ($P<0.05$). The concentrations of interleukin (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α) and IFN- γ in the severe and mild groups were higher than those in the control group, and those in the severe group were higher than those in the mild group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum CHI3L1, MR, CD3⁺T, CD25⁺T, CD69⁺T were correlated with the degree of cirrhosis ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum CHI3L1 was positively correlated with the severity of cirrhosis in patients with cirrhosis, and CHI3L1 promoted T cell activation, proliferation and secretion of inflammatory cytokines, which aggravated the development of immune-mediated liver injury and fibrosis.

Key words: Liver cirrhosis; CHI3L1; Cellular immunity; T cells; Liver fibrosis

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

Article ID:1673-6273(2022)10-1894-05

前言

肝硬化是造成全球健康负担的重要原因,每年有超过 100 万人死亡,且患病率不断增加^[1]。纤维化的发展被认为是由病毒感染、饮酒、毒素、自身免疫性疾病和其他因素引起的肝损伤和炎症的最终反应^[2]。肝纤维化伴随着由炎症引起的肝实质不断破坏和修复过程,经常导致严重并发症,包括门静脉高压和肝功能衰竭。其还可能导致肝细胞癌^[3]。肝纤维化可导致肝硬化,肝硬化被定义为肝纤维化的终末阶段。在晚期肝病中,由于肠道屏障破坏和免疫反应受损,肠道源性病原体大量到达肝脏,识别免疫细胞的 toll 样受体对肠道源性病原体的分泌导致促炎细胞因子的大量分泌,造成炎症反应增加^[4]。壳多糖酶 3 样蛋白 1 (Chitinase 3-like protein 1, CHI3L1)是一种高度进化保守的分泌蛋白,属于哺乳动物几丁质酶家族的成员,由中性粒细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞等多种分泌细胞分泌^[5]。CHI3L1 被认为参与炎症反应和细胞外基质的重塑^[6]。最近,在人肝脏中发现 CHI3L1 mRNA 表达,其血清水平与肝硬化患者的肝纤维化有关^[7]。CHI3L1 由活化的巨噬细胞分泌,被认为是内皮细胞的化学引诱物,可在组织修复过程中调节血管生成,并在包括人肝脏在内的多种组织中表达^[8]。免疫组织化学研究表明,CHI3L1 在肝脏的纤维化区域表达^[9]。肝硬化患者表现出较高的感染易感性。中性粒细胞构成先天炎症反应的重要组成部分^[10]。中性粒细胞功能已被证明在肝硬化中紊乱,其特征是静息爆发增加和中性粒细胞吞噬作用减弱^[11]。这与感染、器官衰竭和死亡率的风险增加有关。近期研究表明,CHI3L1 具有免疫抑制功能,例如,CHI3L1 调节 T 细胞活化,而 CHI3L1 通过降低 M2 巨噬细胞极化增强神经炎症,从而加速中风的发展^[12]。本研究旨在探讨肝硬化患者的免疫功能障碍与血清 CHI3L1 表达的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

招募 2018 年 2 月至 2020 年 8 月在我院就诊的 160 例肝硬化患者,其中男性患者 92 例,女性患者 68 例,年龄 32~65 岁。通过 Child-Pugh 评分^[13]对肝病的严重程度进行分组,轻度

组($n=73$)和重度组($n=87$)。在本院健康检查中心招募 60 例年龄相仿且无任何明显疾病或感染的人员作为对照实验。参与试验的研究对象均签署了知情同意书。

纳入标准:性别不限,年满 18 周岁;经组织病理学诊断、临床特征和影像学确诊为肝硬化;Child-Pugh 评分为 <12 。

排除标准:2 周内胃肠道出血;入组前 2 周内酗酒;服用免疫调节药物;肝性脑病;恶性肿瘤患者;严重酒精性肝炎或急性肝功能衰竭;终末期肾病患者。

医学伦理学问题:本研究方案符合赫尔辛基宣言的伦理指南,并获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 CHI3L1 蛋白质印迹分析和血清浓度检测 采集所有患者血清。将血清于 12,000 $\times g$ 和 4 $^{\circ}C$ 下离心 10 分钟。将上清液在 EBC 裂解缓冲液 (50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl 和 2 mM PMSF)中稀释。为了从血清中去除抗体,将上清液与 Dynabeads[®] protein G (Invitrogen)在 4 $^{\circ}C$ 下轻轻旋转孵育 2 小时,离心 5 分钟后,将上清液与抗 CHI3L1 IgG 偶联的 Dynabeads[®] 蛋白 G 在 4 $^{\circ}C$ 下轻轻旋转孵育过夜。使用 EBC 裂解缓冲液将混合物洗涤两次,并使用抗 CHI3L1 IgG 通过蛋白质印迹进行分析。使用 CHI3L1 酶联免疫吸附测定试剂盒(加利福尼亚州圣地亚哥 Quidel)定量血清中的 CHI3L1 表达水平。

1.2.2 CD163 和 MR 检测 血浆样品中 sCD163、甘露糖受体 (mannose receptor, MR) 水平通过内部夹心酶联免疫吸附测定使用 BEP-2000 ELISA 分析仪(德灵公司)测量,如前所述。

1.2.3 流式细胞术 使用 LSR II (BD)或 CytoFLEX 流式细胞仪(贝克曼·库尔特)进行分析。抗人 CD3-FITC、CD25-FITC、CD69-APC,相应的同种型对照抗体购自 BD Bioscience。固定/透化溶液试剂盒(目录 #554714, BD Pharmingen)用于染色细胞内细胞因子。

1.2.4 血浆细胞因子测量 在乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血浆中使用 Bio-Plex Pro 人细胞因子检测试剂盒(英国沃特福德 bio-rad 实验室有限公司)和 Bio-Plex Magpix 仪器检测白细胞介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ)浓度。

1.3 统计分析

通过 Mann-Whitney U 检验和 t 检验评估三组组间差异。变量间关联通过 χ^2 方法或 Fisher 精确检验确定。通过逻辑回归模型进行单变量和多变量分析。Cochran-Armitage 的趋势检验用于分类数据分析。小于 0.05 的 P 值被认为具有统计学意义。使用 Graph Pad Prism 软件、SPSS 统计软件和 Microsoft Excel 进行统计分析。

2 结果

2.1 基本临床和生化数据

根据临床特征进行一般资料统计,各组在性别、年龄、BMI 等一般资料比较无差异($P>0.05$),在生化参数分析方面,对照组较轻度组和重度组天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate amino transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (Alanine aminotransferase, ALT)浓度升高,且轻度组较重度组 AST、ALT 浓度升高。Cr 血清浓度各组比较无差异 ($P>0.05$)。轻度组中 93.15 %患者为 Child-Pugh A,重度组中全部为 Child-Pugh B/A。重度组较轻度组肝硬化程度严重($P<0.05$)。见表 1。

表 1 基本临床和生化数据($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Basic clinical and biochemical data ($\bar{x}\pm s$)

Items	Control group(n=60)	Mild group(n=73)	Severe group(n=87)
Age(years)	56.39±4.29	57.62±5.14	56.42±5.03
Gender(Male: Female)	31:29	35:38	57:30
BMI(kg/m ²)	23.57±1.44	24.58±1.53	24.07±1.39
Cr(mg/dL)	0.87±0.18	0.82±0.15	0.85±0.16
AST(IU/U)	46.37±3.22	28.32±2.47	22.38±1.97*
ALT(IU/L)	37.45±3.66	30.49±2.54	26.24±1.37*
Child - Pugh, staging(A/C/D)	/	68/5/0	0/69/18*

Note: Comparison between groups,* $P<0.05$.

2.2 蛋白印迹分析 CHI3L1 表达

通过蛋白印迹分析各实验组 CHI3L1 的蛋白表达,重度组(2.25±0.21)和轻度组(1.76±0.14)较对照组(1.04±0.05)CHI3L1 的蛋白表达升高,重度组较轻度组 CHI3L1 的蛋白表达升高($P<0.05$)。

2.3 血清 CHI3L1 分析

通过 ELISA 试剂盒检测血清 CHI3L1 水平,重度组

(285.25±54.26)和轻度组(164.83±31.58)血清 CHI3L1 水平较对照组(53.19±14.62)升高($P<0.05$),重度组血清 CHI3L1 水平较轻度组升高($P<0.05$)。

2.4 肝硬化引起免疫功能失调

通过 ELISA 试剂盒检测血清 CHI3L1 和 MR 水平,重度组和轻度组血清 CD163 和 MR 水平较对照组升高,重度组血清 CD163 和 MR 水平较轻度组升高($P<0.05$),见表 2。

表 2 ELISA 分析血清 CD163 和 MR 水平($\bar{x}\pm s$)
Table 2 ELISA analysis of serum CD163 and MR levels ($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD163(mg/L)	MR(μ g/dl)
Control group (n=60)	2.15±0.41	18.49±3.26
Mild group (n=73)	4.47±1.16	46.23±5.14
Severe group (n=87)	8.62±1.38*	61.74±8.36*

Note: Comparison between groups,* $P<0.05$.

2.5 流式细胞分析 T 淋巴细胞

通过流式细胞仪检测血清 CD3⁺T、CD25⁺T 和 CD69⁺T 的水平,重度组和轻度组血清 CD3⁺T、CD25⁺T 和 CD69⁺T 水平较

对照组升高,重度组血清 CD3⁺T、CD25⁺T 和 CD69⁺T 水平较轻度组升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 流式细胞分析 T 淋巴细胞($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Flow cytometry analysis of T lymphocytes ($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD3 ⁺ T(%)	CD25 ⁺ T(%)	CD69 ⁺ T(%)
Control group (n=60)	18.26±1.41	21.47±1.38	23.15±1.02
Mild group (n=73)	35.29±2.77	33.84±2.24	39.01±1.37
Severe group (n=87)	44.35±3.13	40.56±2.02	44.35±4.04

Note: Comparison between groups,* $P<0.05$.

2.6 血浆细胞因子分析

通过 Bio-Plex Pro 人细胞因子测定试剂盒分析血浆细胞因

子的浓度,重度组和轻度组 L-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 浓度较对照组升高,重度组较轻度组升高($P<0.05$),见表 4。

表 4 血浆细胞因子分析($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Plasma cytokine analysis ($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
Control group (n=60)	0.13 $\pm$ 0.05	1.03 $\pm$ 0.11	1.02 $\pm$ 0.07	16.32 $\pm$ 1.14
Mild group (n=73)	0.28 $\pm$ 0.08	2.72 $\pm$ 0.24	1.46 $\pm$ 0.11	19.17 $\pm$ 2.49
Severe group (n=87)	0.39 $\pm$ 0.10*	4.24 $\pm$ 0.36*	2.87 $\pm$ 0.115*	22.35 $\pm$ 3.44*

Note: Comparison between groups, * $P<0.05$.

2.7 Logistic 回归分析肝硬化程度的影响因素

将患者肝硬化程度当作因变量,将血清 CHI3L1、MR、CD3 $^+$ T、CD25 $^+$ T、CD69 $^+$ T、L-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 等 9 项作

为自变量进行多元 Logistic 回归分析,结果显示:患者血清 CHI3L1、MR、CD3 $^+$ T、CD25 $^+$ T 和 CD69 $^+$ T 与患者肝硬化程度相关。见表 5。

表 5 Logistic 回归分析肝硬化程度的影响因素
Table 5 Logistic regression analysis of influencing factors of the degree of cirrhosis

Variable name	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
							Lower limit	Upper limit
CHI3L1	2.103	1.288	3.614	1	0.009	6.923	0.944	66.345
MR	-2.113	1.316	3.711	1	0.036	0.664	0.025	2.115
CD3 $^+$ T	-2.005	1.228	3.687	1	0.024	0.256	0.053	2.253
CD25 $^+$ T	-1.952	1.185	3.752	1	0.017	0.358	0.056	1.686
CD69 $^+$ T	-0.537	0.342	1.437	1	0.012	0.673	0.259	0.865
TNF- α	2.354	1.159	4.438	1	0.215	4.637	1.212	20.242
IL-1 β	2.354	1.159	4.438	1	0.134	4.637	1.212	20.242

3 讨论

CHI3L1 由活化巨噬细胞、软骨细胞、中性粒细胞和滑膜细胞分泌。CHI3L1 通过抑制肝巨噬细胞凋亡促进肝纤维化^[14]。且在丙型肝炎感染人群中,根据 CHI3L1 可准确判断纤维化进展的速度,识别患者是处于快速纤维化阶段还是疾病稳定阶段^[15]。

在本研究中,我们评估了血清 CHI3L1 与健康对照和不同严重程度肝硬化患者之间的关系。结果表明:血清 CHI3L1 水平与通过 Child-Pugh 分期评分评估的肝硬化分级显著相关。随着患者肝硬化严重程度增加,患者血清 CHI3L1 血清水平和蛋白表达升高。这一结果与 Wang S^[16]以及 Huang H^[17]的报道具有一致性。分析其原因可知:CHI3L1 作为一种促炎介质,其在患有炎症患者的血清和组织中升高,包括肝脏疾病。CHI3L1 是一种成纤维细胞的生长因子,在活跃的肝纤维化区域表达,是实质性纤维化的良好标志物。且纤维化率的进展与 CHI3L1 的血清水平呈线性相关。因此初步说明 CHI3L1 与肝硬化具有一定的关系^[18,19];重度组和轻度组血清 CD163 和 MR 水平较对照组升高,重度组血清 CD163 和 MR 水平较轻度组升高。这一结果与 Nielsen MC^[20]的结果具有一致性。进一步分析可知:CD163 是血红蛋白-结合珠蛋白清道夫受体,在巨噬细胞和单核细胞上表达,并在从免疫细胞脱落后以可溶性 CD163 的形式释放至循环中。MR 是主要位于巨噬细胞和树突细胞上的甘露糖受

体的脱落产物,在肝病患者和危重病患者中升高,并参与细胞的免疫反应。因此随着疾病的恶化,CD163 和 MR 的表达逐渐升高^[21,22];重度组和轻度组血清 CD3 $^+$ T、CD25 $^+$ T 和 CD69 $^+$ T 水平较对照组升高,重度组血清 CD3 $^+$ T、CD25 $^+$ T 和 CD69 $^+$ T 水平较轻度组升高。重度组和轻度组 L-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 浓度较对照组升高,重度组较轻度组升高。这一结果与 Feng XX^[23]以及 Tsiaoussis GI^[24]的结果具有一致性。进一步分析可知:在机体维持自身免疫应答方面,T 淋巴细胞群与病理性效应 T 细胞之间的平衡具有重要作用。L-1 β 、TNF- α 和 IL-6 是一组单核巨噬细胞,内皮细胞产生的细胞因子,具有激活诱导 T 或者 B 细胞分化的功能,能够杀伤靶细胞,促进吞噬功能,同时是机体炎症反应的重要介质。以上因子的表达与肝细胞坏死程度及肝硬化病情的发展密切相关。IFN- γ 具有抗肿瘤效应,能够促进巨噬细胞因子合成抑制因子,进而抑制细胞的免疫应答。CD3 $^+$ T、CD25 $^+$ T 和 CD69 $^+$ T 和 MR 的血浆浓度升高反映了肝巨噬细胞的激活和增殖,并与肝病患者的疾病严重程度相关^[25-28];多元 Logistic 回归分析显示:患者血清患者肝硬化程度与 CHI3L1 呈正相关,与 MR、CD3 $^+$ T、CD25 $^+$ T 和 CD69 $^+$ T 呈负相关。这一结果与 Li H^[29]的结果具有一致性。进一步分析可知:CHI3L1 作为一种由结缔组织细胞产生的生长因子,与组织重塑、肝纤维化以及各类肿瘤具有密切关系。本文结果进一步显示 CHI3L1 在肝硬化中的重要作用,同时也表明了 T 淋巴细胞群以及 MR

在肝硬化中的重要作用^[30]。但本文存在一定的不足,如样本量较少,后续将进一步加大样本量,深入探究。

综上所述,肝硬化患者中血清 CHI3L1 与肝硬化严重程度正相关,CHI3L1 促进 T 细胞的活化、增殖和炎性细胞因子的分泌,这加重了免疫介导的肝损伤和纤维化的发展。

参考文献(References)

- [1] 纪凤颖, 佟滨, 张琳焢, 等. 肝硬化 CT 诊断的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7): 1395-1397
- [2] Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566
- [3] 王国强, 张晟春, 赵春平, 等. 乙型肝炎患者体液免疫功能, 肝纤维化指标及 $\alpha 1$ -MG, TGF- $\beta 1$ 水平分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(4): 772-775
- [4] Harrison SA, Ratziu V, Boursier J, et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(1): 970-985
- [5] Lebossé F, Gudd C, Tunc E, et al. CD8 (+) T cells from patients with cirrhosis display a phenotype that may contribute to cirrhosis-associated immune dysfunction[J]. EBioMedicine, 2019, 49(11): 258-268
- [6] Wang Y, Zhong M, Wang W, et al. Chi3l1 regulates APAP-induced liver injury by promoting macrophage infiltration [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4996-5003
- [7] Mushtaq S, Ghani E, Azam K, et al. Comparison of chitinase-3-like protein 1, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, and fibrosis-4 index with shear-wave elastography[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(2): 357-362
- [8] Zhao S, Xu W, Xie YX, et al. CXCR5 (+) CD4 (+) T cell subsets and their relationship to immune dysfunction in chronic hepatitis B-associated liver cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(5): 689-695
- [9] Sangro B, Chan SL, Meyer T, et al. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 320-341
- [10] Fantuzzi L, Tagliamonte M, Gauzzi MC, et al. Dual CCR5/CCR2 targeting: opportunities for the cure of complex disorders[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(2): 4869-4886
- [11] Qi R, Jin X, Shi H, et al. Effect of laparoscopic splenectomy on portal vein thrombosis and serum YKL-40 in patients with cirrhotic portal hypertension[J]. Ann Hepatol, 2019, 18(1): 898-901
- [12] Fernández J, Clària J, Amorós A, et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2019, 157(2): 149-162
- [13] Chen F, Chen YL, Chen TW, et al. Liver lobe based intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in hepatitis B related cirrhosis: Association with child-pugh class and esophageal and gastric fundic varices[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(2): e18671
- [14] 孔庆明, 戴方伟, 丁豪杰, 等. 青蒿琥酯抗小鼠血吸虫性肝纤维化的作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6): 119-123
- [15] Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up[J]. Radiographics, 2019, 39(3): 1938-1964
- [16] Wang S, Hu M, Qian Y, et al. CHI3L1 in the pathophysiology and diagnosis of liver diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131(2): 110680
- [17] Huang H, Wu T, Mao J, et al. CHI3L1 Is a Liver-Enriched, Noninvasive Biomarker That Can Be Used to Stage and Diagnose Substantial Hepatic Fibrosis[J]. OMICS, 2018, 19(6): 339-45
- [18] Li TY, Yang Y, Zhou G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(1): 3527-3537
- [19] Muñoz L, Borrero MJ, Úbeda M, et al. Intestinal Immune Dysregulation Driven by Dysbiosis Promotes Barrier Disruption and Bacterial Translocation in Rats With Cirrhosis [J]. Hepatology, 2019, 70(3): 925-938
- [20] Nielsen MC, Hvidbjerg Gantzel R, et al. Macrophage Activation Markers, CD163 and CD206, in Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. Cells, 2020, 9(5): 1175
- [21] Zhao SX, Li WC, Fu N, et al. CD14⁺ monocytes and CD163⁺ macrophages correlate with the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 228
- [22] Rainer F, Horvath A, Sandahl TD, et al. Soluble CD163 and soluble mannose receptor predict survival and decompensation in patients with liver cirrhosis, and correlate with gut permeability and bacterial translocation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(5): 657-664
- [23] Feng XX, Chi G, Wang H, et al. IL-37 suppresses the sustained hepatic IFN- γ /TNF- α production and T cell-dependent liver injury[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69(2): 184-193
- [24] Tsiaoussis GI, Papaioannou EC, Kourea EP, et al. Expression of α -Defensins, CD20⁺ B-lymphocytes, and Intraepithelial CD3⁺ T-lymphocytes in the Intestinal Mucosa of Patients with Liver Cirrhosis: Emerging Mediators of Intestinal Barrier Function [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(10): 2582-2592
- [25] Lurje I, Hammerich L, Tacke F. Dendritic Cell and T Cell Crosstalk in Liver Fibrogenesis and Hepatocarcinogenesis: Implications for Prevention and Therapy of Liver Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7378
- [26] 王蓉, 王静, 宋复兴, 等. 丹参素通过调节 Nrf2/HO-1 和 NF- κ B/I κ B α 信号通路发挥抗大鼠肝纤维化的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 168-168
- [27] Talaat RM, Elsharnoby S, Abdelkhalek MS, et al. The Impact of Interferon- γ (IFN- γ) and IFN- γ -Inducible Protein 10 (IP-10) Genes' Polymorphism on Risk of Hepatitis C Virus-Related Liver Cirrhosis [J]. Immunol Invest, 2021, 14(12): 1-17
- [28] 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(2): 35-38
- [29] Li H, Yan T, Zhu Z, et al. Diagnostic value of serum chitinase-3-like protein 1 in chronic liver disease of significant fibrosis and cirrhosis [J]. China J Hepatol, 2018, 26(5): 337-341
- [30] Huang Q, Wu J, Huang C, et al. A noninvasive diagnostic model for significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B based on CHI3L1 and routine clinical indicators [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5): 5509-5519